Министерство здравоохранения Российской Федерации
Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова

На правах рукописи

ШУРУБЕЙ ВАЛЕРИЯ АЛЕКСЕЕВНА

ОПТИМИЗАЦИЯ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РОЗАЦЕА С УЧЕТОМ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

14.01.10 – кожные и венерические болезни
14.03.03 – патологическая физиология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук,
профессор Теплюк Н.П.
член-корр. РАН,
доктор медицинских наук,
профессор Ткаченко С.Б.

МОСКВА-2015

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 13
1.1 Эпидемиология, этиология и патогенез розацеа 13
1.2 Классификация и клиническая картина розацеа 19
1.3 Лечение розацеа 27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 41
2.1 Общая характеристика пациентов, включенных в исследование 41
2.2 Проводимая терапия розацеа 45
2.3 Оценка степени тяжести розацеа по Шкале Диагностической Оценки Розацеа (ШДОР) 46
2.4 Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия кожи лица у больных розацеа. 47
2.5 Исследование микроциркуляции кожи лица и век у больных розацеа 48
2.6 Исследование влажности, жирности, уровня эритемы кожи лица и век у больных розацеа методами корнеометрии, себуметрии и мексаметрии 51
2.7 Исследование слезопродукции у больных розацеа 52
2.8 Иммунологическое исследование крови больных розацеа 53
2.9 Дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) больных розацеа 54
2.10 Методы статистической обработки данных 56
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. 57
3.1. Результаты обследования больных розацеа до лечения. 57
3.1.1 Оценка тяжести заболевания с помощью Шкалы диагностической оценки розацеа (ШДОР) 57
3.1.2 Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия кожи лица у больных розацеа 57

3.1.3 Исследование микроциркуляции кожи лица и век у больных розацеа 62
3.1.4 Корнеометрия кожи лица и век у больных розацеа 64
3.1.5 Себуметрия кожи лица и век у больных розацеа 65
3.1.6 Мексаметрия кожи лица и век у больных розацеа 67
3.1.7 Исследование уровня VEGF в сыворотке крови больных розацеа. 68
3.1.8 Исследование уровня TGF-β1 в сыворотке крови больных розацеа 69
3.1.9 Исследование на Demodex folliculorum с кожи лица и ресниц у больных розацеа 70
3.1.10 Обследование больных розацеа у офтальмолога 71
3.1.11 Исследование слезопродукции у больных розацеа 73
3.1.12 Исследование Дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) у больных розацеа до лечения 75
3.2. Результаты обследования больных розацеа в процессе лечения 76
3.2.1 Оценка тяжести кожного процесса у больных розацеа по Шкале диагностической оценки розацеа в процессе лечения 76
3.2.2 Показатели общего анализа крови у больных розацеа в процессе лечения 77
3.2.3 Показатели биохимического анализа крови у больных розацеа в процессе лечения 79
3.2.4. Показатели конфокальной лазерной сканирующей микроскопии кожи лица при розацеа в процессе лечения 80
3.2.5 Показатели лазерной допплеровской флоуметрии кожи лица и век при розацеа в процессе лечения 84
3.2.6 Показатели корнеометрии кожи лица и век при розацеа в процессе лечения 88
3.2.7 Показатели себуметрии кожи лица и век при розацеа в процессе лечения 94

3.2.8. Показатели мексаметрии кожи лица и век у больных розацеа в процессе лечения 100
3.2.9 Динамика уровня VEGF и TGF-β1 в сыворотке крови больных розацеа в процессе лечения 102
3.2.10 Результаты микроскопического исследования на Demodex folliculorum с кожи лица и ресниц у больных розацеа в процессе лечения 103
3.2.11 Исследование слезопродукции у больных розацеа в процессе лечения 105
3.2.12. Динамика ДИКЖ у больных розацеа в процессе лечения 106
3.2.13 Клиническая эффективность проводимой комплексной терапии розацеа 108
3.2.13 Отдаленные результаты проводимой комплексной терапии розацеа 110
ГЛАВА 4. ПРИМЕРЫ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ 111
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 125
ВЫВОДЫ 133
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 135
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 136

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ - аспартатаминотрансфераза

ДИКЖ – дерматологический индекс качества жизни

ИЛ1β – интерлейкин 1β

КЛК5 - калликреин 5

КЛСМ – конфокальная лазерная сканирующая микроскопия

ЛДФ – лазерная допплеровская флоуметрия

ММП – матричные металлопротеазы

МТ – микротоковая терапия

ПМ – показатель микроциркуляции

РФК – реактивные формы кислорода

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ССГ – синдром сухого глаза

УФ – ультрафиолет

ФНОα – фактор некроза опухоли α

ШДОР – шкала диагностической оценки розацеа

ЭК - электрокоагуляция

HLA (human leucocyte antigens) - антигены гистосовместимости

IPL (intensive pulse light) – импульсное широкополосное излучение

Th1 – Т-хелперы 1

TGF-β1 (transformating growth factor) – трансформирующий фактор роста β1

TLR (toll-like receptors) – толл-подобные рецепторы

VEGF (vascular endothelial growth factor) – фактор роста сосудистого эндотелия

VEGFR (vascular endothelial growth factor receptors) - рецерторы фактора роста сосудистого эндотелия

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Розацеа – хроническое рецидивирующее заболевание кожи лица, встречающееся преимущественно у женщин после наступления менопаузы (Иванов О.Л., 1997).

Известно, что у больных розацеа возрастные генетически-детерминированные изменения гормонального гомеостаза приводят к ангиопатии, иммунному дисбалансу, нарушению РН кожи, процессов влагообмена, салоотделения, архитектоники коллаген-эластинового каркаса дермы и другим проявлениям старения кожи (Рыжкова Е.И. и соавт, 1984, Панкина Е.С., 2008, Ю.А. Моргулис и соавт, 2009, Payne WG et al., 2006, Salamon M et al., 2008). В настоящее время исследователями много внимания уделяется иммунологическим нарушениям в патогенезе розацеа. У этих пациентов было обнаружено повышение секреции фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF), трансформирующего фактора роста β1 (TGF-β1) (Олисова О.Ю., Додина М.И., 2010, Justine R Smith et al, 2007, Cribier B, 2011).

Нередко при розацеа развивается поражение кожи век, сопровождающееся зудом, жжением, сухостью глаз. Для кожи век характерны следующие особенности: меньшее количество рядов клеток в эпидермисе, меньшая толщина рогового слоя. Известно, что pH поверхности кожи век имеет более щелочной показатель, чем на других участках кожного покрова (Аравийская Е.Р., 2008). По данным литературы роговой слой век обладает большей проницаемостью для лекарственных и токсических веществ (Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В, 2008). Кроме того, отличительной особенностью состава кожи век является ее склонность к повышенной гидратации (Аравийская Е.А., 2006). Стойкие отеки век, ассоциированные с лимфостазом, особенно выражены при розацеа с персистирующим солидным отеком, или болезни Морбигана (Потекаев Н.Н. 2007).

До настоящего времени дискутируется роль в патогенезе розацеа клеща Demodex folliculorum, обнаруживаемого при микроскопическом исследовании соскоба с кожи лица и эпилированных ресниц. Исследования, касающиеся корреляции между тяжестью поражения кожи лица и век и степенью клещевой инвазии при данной патологии, немногочисленны и противоречивы, что делает данную проблему актуальной (Беляев В.С., 1995; Li J et al., 2010).

Для лечения поражений кожи лица и век при розацеа применяются системные и местные антибактериальные препараты, системный и топический метронидазол, азелаиновая кислота (Лалаева А.М. и др., 2005, Barnhorst DA et al, 1996). При обнаружении Demodex folliculorum на ресницах проводится гигиена век с использованием Блефаролосьона, Блефарогелей 1,2 (Забегайло А.О., 2010). В зарубежной литературе имеются сообщения об эффективности 0,1% мази такролимуса при лечении розацеа (Bamford JT et al, 2004, Pabby A et al, 2003), однако в отечественной литературе данные об эффективности ее применения при этом заболевании отсутствуют.

Патофизиологические и иммунологические механизмы развития поражений кожи лица и век при розацеа требуют дальнейшего изучения для выработки оптимальной тактики обследования и лечения пациентов с данной патологией.

Цель и задачи исследования

Целью исследования явилась разработка оптимальных методик обследования и лечения больных розацеа на основании изучения патофизиологических и иммунологических механизмов поражения кожи лица и век.

В соответствии с целью исследования были определены следующие **задачи:**

1. Изучить особенности патогенетических механизмов развития поражения кожи век при розацеа методами лазерной допплеровской флоуметрии, себуметрии, корнеометрии, мексаметрии.

2. Исследовать уровень VEGF и TGF-β1 в сыворотке крови больных розацеа с целью выявления иммунологических изменений.

3. Оценить корреляцию между клиническими проявлениями на коже лица и век у больных розацеа и результатами микроскопического исследования на Demodex folliculorum.

4. Оценить влияние 0,1% мазь такролимуса, 15% геля азелаиновой кислоты, Блефарогеля 2 и Блефаролосьона на основные звенья патогенеза поражений кожи лица и век при розацеа: состояние гидролипидной мантии, микроциркуляции, морфофункциональных изменений кожи, а также динамику иммунологических показателей (VEGF и TGF-β1) в сыворотке крови.

5. Разработать патогенетически обоснованные методы профилактики развития тяжелых поражений глаз при розацеа.

Научная новизна

1. Впервые методами лазерной допплеровской флуометрии, корнео- и себуметрии выявлены особенности нарушений микроциркуляции, а также гидролипидной мантии в области пораженной кожи век при розацеа.

2. Впервые на основании исследования морфофункциональных параметров кожи при розацеа методом конфокальной лазерной сканирующей микроскопии продемонстрировано, что применение 0,1% мази такролимуса и 15% геля азелаиновой кислоты в составе комплексной терапии приводит к нормализации структурных параметров кожи лица.

3. Впервые выявлено повышение TGF-β1 в сыворотке крови у больных фиматозной формой розацеа, что свидетельствует о тяжести фиброзного процесса.

4. Впервые установлено, что применение 0,1% мази такролимуса и 15% геля азелаиновой кислоты в составе комплексной терапии приводит к нормализации показателей VEGF и TGF-β1 в сыворотке крови больных розацеа.

5. Впервые установлена корреляция между розацеа-блефаритом и эритематозной формой розацеа, а также зависимость развития розацеа-блефарита от присутствия на ресницах клеща Demodex folliculorum.

6. Впервые установлено, что применение 0,1% мази такролимуса и 15% геля азелаиновой кислоты на кожу лица, а также 0,1% мази такролимуса, Блефарогеля 2 и Блефаролосьона на кожу век в составе комплексной терапии приводит к нормализации показателей жирности, влажности кожи, уровня эритемы, показателей микроциркуляции в области кожи лица и век.

Практическая значимость

Неинвазивные методы диагностики (конфокальная микроскопия, корнеометрия, себуметрия, мексаметрия, лазерная допплеровская флуометрия) могут быть использованы для изучения патофизиологических процессов в коже лица и век у больных розацеа, а также для оценки эффективности проводимой терапии. С помощью данных методов диагностики показана эффективность 0,1% мази такролимуса и 15% геля азелаиновой кислоты в составе комплексной терапии розацеа.

Определение в сыворотке крови больных розацеа VEGF, TGF-β1 может быть использовано для оценки эффективности комплексной терапии розацеа, а определение TGF-β1 также для оценки тяжести фиброзного процесса у больных фиматозной формой розацеа.

Даны рекомендации по дополнительному обследованию больных розацеа для раннего выявления поражений глаз, а также по профилактике и лечению синдрома сухого глаза у больных розацеа. В исследовании показано, что наиболее частыми формами поражения глаз у больных розацеа являются синдром сухого глаза (48,7%) и розацеа-блефарит (24,3%). В связи с этим всем больным розацеа необходима консультация офтальмолога. Для ранней диагностики синдрома сухого глаза могут быть использованы тест Ширмера и проба по Норну. В качестве профилактики развития синдрома сухого глаза и связанных с ним осложнений больным с нарушением слезопродукции в составе комплексной терапии рекомендовано назначение слезозаместительной терапии (глазные капли Систейн ультра, Систейн баланс).

Основные положения, выносимые на защиту

1. По данным лазерной допплеровской флоуметрии в области пораженной кожи лица у больных розацеа наблюдаются нарушения микроциркуляции в виде спазма артериол, в то время как в области пораженной кожи век отмечаются застойные явления преимущественно на уровне венул.
2. У больных розацеа отмечается корреляционная связь между развитием розацеа-блефарита и эритематозной формой розацеа, а также между развитием розацеа-блефарита и выявлением на ресницах клеща Demodex folliculorum.
3. Применение 0,1% мази такролимуса на кожу лица и век, 15% геля азелаиновой кислоты на кожу лица, Блефарогеля 2 и Блефаролосьона на кожу век приводит к одинаковому клиническому эффекту у больных розацеа, нормализации показателей микроциркуляции, гидратации, салоотделения, иммунологических показателей (VEGF, TGF-β1) в сыворотке крови.

4. Применение глазных капель Систейн ультра, Систейн баланс, глазной мази ВитА-ПОС эффективно приводит к нормализации слезопродукции при различных формах синдрома сухого глаза (ССГ) у больных розацеа.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 145 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных данных, примеров клинических случаев, заключения, выводов и библиографического указателя, содержащего 100 источников, из них 30 отечественных и 70 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 48 рисунками и 27 таблицами.

Апробация диссертации

Материалы диссертации доложены на VI Международном форуме дерматовенерологов и косметологов (Москва, 2013), II Междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи (Москва, 2015). Апробация диссертации состоялась на совместной научно-практической конференции кафедры кожных и венерических болезней лечебного факультета и НИО иммунозависимых дерматозов НИЦ ГБОУ ВПО Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России 19 мая 2015 года.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно провела анализ и обобщение результатов, непосредственно участвовала в их получении. Автором выполнено обследование 70 больных розацеа, проведение инструментальных исследований (конфокальная лазерная сканирующая микроскопия, лазерная допплеровская флоуметрия, себуметрия, корнеометрия, мексаметрия),

интерпретация результатов лабораторных исследований, статистическая обработка данных, сформулированы выводы и даны практические рекомендации.

Внедрение результатов исследования

Результаты работы внедрены в научно-практическую деятельность кафедры кожных и венерических болезней лечебного факультета и клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, НИО иммунозависимых дерматозов НИЦ ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

Публикации

Результаты диссертационной работы отражены в 6 печатных работах, 3 из них опубликованы в научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Розацеа (розовые угри) – хроническое, рецидивирующее заболевание, как правило, кожи лица, имеющее полиэтиологическую природу и характеризующееся стадийным течением [27].

1.1 Эпидемиология, этиология и патогенез розацеа

По данным литературы доля розацеа в структуре дерматологических заболеваний составляет от 5 до 10% [23,27,79].

Заболевание встречается у представителей всех рас, но чаще у людей с 1 и 2 фототипами кожи (кельтский и германский тип). Выявлена генетическая предрасположенность к развитию розацеа, однако связи с определенными антигенами гистосовместимости (HLA) не установлено [23,31,56].

Считается, что розацеа чаще развивается у женщин, особенно в периоде менопаузы, однако, по мнению ряда исследователей, это связано с тем, что мужчины реже обращаются за медицинской помощью [10,22,23,27].

Этиология и патогенез розацеа

Этиология розацеа не установлена. Предполагается мультифакториальная природа этого дерматоза. Среди вероятных причин развития розацеа выделяют экзогенные и эндогенные факторы. К экзогенным факторам относятся алиментарные (алкоголь, горячие напитки, пряности), условия повышенных температур, инсоляция, использование гормональных мазей, инвазия клещом Demodex folliculorum. К эндогенным факторам - генетическая предрасположенность, эндокринные нарушения (особенно дисфункции половых желез), хронические заболевания пищеварительного тракта, нейроциркуляторная дистония [10,16].

Несмотря на многочисленные исследования, патофизиология розацеа остается не изученной. Изучение молекулярных механизмов патогенеза

розацеа может помочь в разработке новых эффективных методов лечения этого заболевания. Известно, что у больных розацеа возрастные генетически-детерминированные изменения гормонального гомеостаза приводят к ангиопатии, иммунному дисбалансу, нарушению РН кожи, процессов влагообмена, салоотделения, архитектоники коллаген-эластинового каркаса дермы и другим проявлениям старения кожи [22, 24,65,82].

Согласно данным литературы в патогенезе розацеа играют роль нарушения врожденного иммунитета, сосудистые изменения, реактивные формы кислорода, воздействие УФ- излучения, а также микроорганизмы [31,53, 93].

Нарушение врожденного иммунитета у больных розацеа приводит к повышенной экспрессии в эпидермисе TLR (toll-like receptors) – рецепторов, ответственных за распознавание экзогенных провоцирующих факторов, приводящих к нарушению физиологического барьера и иммунной функции кожи. Стимуляция TLR приводит к увеличению синтеза эндогенных антимикробных пептидов – калликреина 5 (КЛК5) и кателицидина. У больных розацеа также наблюдается образование атипичных форм кателицидина. Данные изменения приводят к повышенной чувствительности кожи к воздействиям внешней среды и развитию воспаления. Кроме того, кателицидин способствует вазодилатации и неоангиогенезу [93,94] . О патогенетическом значении вазоактивных пептидов (калликреин-кининовой системы) в развитии розацеа свидетельствует схожесть клинической симптоматики этого заболевания с кожными проявлениями карциноидного синдрома, при котором наблюдаются приливы и формирование телеангиэктазий в связи с усиленной секрецией калликреина карциноидной опухолью [27].

У большинства больных розацеа отмечены эпизоды покраснения кожи лица, которые провоцируются стрессом, приемом острой пищи,

употреблением горячих напитков, нахождением в условиях повышенных температур, что привело к гипотезе о ведущей роли сосудистых изменений в патогенезе розацеа. Исследованиями установлено значительное усиление кровотока в коже этих больных и уменьшение эритемы при применении a1-адреномиметиков, что говорит о ведущей роли сосудистых изменений в патогенезе розацеа [24]. Нарушение оттока и стаз возникают в системе vena facialis angularis, соответствующей наиболее частой топографии розацеа. По этой вене также осуществляется отток крови от конъюнктивы, что может служить объяснением частого вовлечения глаз при этом заболевании [23,27]. Ряд авторов полагают, что эпизоды покраснения кожи лица связаны с повышенной активностью симпатической нервной системы, влияющей на терморегуляцию [85].

Установлена корреляционная связь между длительностью инсоляции и развитием эритематозно-телеангиэктатической розацеа, которая отсутствует при папуло-пустулезном, фиматозном типах и офтальморозацеа [95].

Относительно недавно обнаружен фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF), который синтезируется кератиноцитами эпидермиса и придатков кожи [23,87]. VEGF взаимодействует с двумя типами рецепторов: VEGFR1 и VEGFR2, находящимися в эпидермисе и эпителии потовых желез; VEGFR2 также обнаружены в эндотелии сосудов. VEGF участвует в физиологическом ангиогенезе и патологической неоваскуляризации, а также обладает провоспалительной активностью. В биоптатах кожи больных розацеа выявлена повышенная экспрессия VEGF, а также VEGFR1 и VEGFR2 [87], что приводит к пролиферации эндотелия и увеличению проницаемости сосудов. Увеличение продукции VEGF кератиноцитами отмечается при УФ-облучении, что объясняет обострение розацеа после инсоляции и воздействии УФ [93].

Иммунологические исследования сыворотки крови у больных розацеа показывают повышение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ1β), ФНОα, и ИФН1γ, опосредующих Th1тип клеточного иммунитета [13].

В литературе также присутствуют данные о других иммунологических изменениях при розацеа, в частности об увеличении продукции в коже тканевого фактора роста (TGFβ1), который способствует развитию фиброза и образованию ринофимы [43].

В настоящее время проводятся исследования по установлению связи между VEGF, УФ-излучением, вазодилатацией и развитием воспаления [23,87]. УФ-излучение способствует продукции реактивных форм кислорода (РФК) нейтрофилами, что способствует выработке цитокинов, стимуляции фибробластов и нарушению синтеза матричных металлопротеиназ. В коже больных розацеа обнаружено повышение ММП1 и ММП9 [63]. Кроме того, РФК способствуют перекисному окислению липидов, а также продукции VEGF. Таким образом, РФК вызывают повреждение сосудов и дермального матрикса, развитие воспаления. Антиоксидантный эффект некоторых лекарственных препаратов (тетрациклины, метронидазол, азелаиновая кислота) обуславливает их эффективность при розацеа [64].

При розацеа в секрете сальных желез было обнаружено повышенное содержание порфиринов, которые способствуют развитию фотосенсибилизации и в сочетании с другими триггерными факторами вызывают фотодинамическое повреждение структурных элементов кожи [3].

У больных в пораженных участках кожи отмечается повышение числа тучных клеток по сравнению с непораженными участками. Aroni и др., 2008, выявили статистически значимую корреляцию между количеством тучных клеток и длительностью заболевания. Тучные клетки, по-

видимому, участвуют в хронизации болезни, способствуя развитию воспаления, ангиогенеза и тканевого фиброза [34].

Многие авторы подчеркивают связь заболевания с менопаузой и сопутствующими ей гормональными нарушениями. Изменения гормонального гомеостаза приводит к изменению PH кожи, изменению показателей жирности и влажности кожи у больных. О роли гормональных изменений в течении розацеа так же свидетельствует эффективность заместительной гормональной терапии. [22,77, 88].

В патогенезе розацеа обсуждается роль двух микроорганизмов: Demodex folliculorum и Helicobacter pylori. Demodex folliculorum – микроскопический вытянутый клещ, обитающий в сально-волосяных фолликулах. Существует два вида клеща: Demodex folliculorum longus (Demodex folliculorum) и Demodex folliculorum brevis (Demodex brevis). Обычно клещи обнаруживают при микроскопическом исследовании на участках с повышенной сальной секрецией (лицо, щеки, лоб, нос, наружный слуховой проход). В области глаз Demodex folliculorum обнаруживается в фолликуле ресницы, тогда как Demodex brevis – в сальных железах ресниц и мейбомиевых железах [27,70].

Роль клеща в патогенезе розацеа до сих пор остается неизвестной. Demodex обнаруживают в коже здоровых людей, его количество увеличивается с возрастом. С другой стороны, у больных розацеа он может присутствовать в незначительном количестве или отсутствовать.

Существует теория, согласно которой при розацеа создаются благоприятные условия для жизнедеятельности и размножения клеща, что в свою очередь приводит к прогрессированию заболевания [25,27,73]. Присутствие Demodex у некоторых пациентов может привести к поражению ресниц (трихиаз и мадароз), век (блефарит), мейбомиевых желез (дефицит липидов в слезе и нарушение слезной пленки), конъюнктивиту, в редких случаях – к ириту, иридоциклиту, поражениям роговицы[44,45,46,66].

Li J. et al, 2010, выделили Bacillus oleronius, являющуюся сапрофитом Demodex folliculorum у больного папулопустулезной розацеа. Было выявлено, что в сыворотке больных розацеа присутствуют антитела к двум белкам, продуцируемым этой бактерией (62 кДа и 83 кДа). В настоящее время обсуждается возможность участия иммунного ответа на протеины Bacillus oleronius в развитии воспаления при розацеа [70].

Исследования о патогенетической связи розацеа с Helicobacter pylori противоречивы. Так, Иконникова Н.А., 2005, у 80% больных розацеа отмечает серопозитивность к H.pylori [15]. О роли этой бактерии в патогенезе розацеа свидетельствует также эффективность эрадикационной терапии при розацеа. H.pylori вызывает продукцию РФК, а также высвобождение цитокинов через стимуляцию TLR2 и TLR4 в эпителиальных клетках желудка, что, вероятно, приводит к ухудшению течения розацеа [92]. Вместе с тем, Abram et al, 2010, не отмечают взаимосвязь между серопозитивностью к H.pylori и развитием розацеа [31].

При гастроскопии у больных розацеа наиболее часто выявляется поверхностный антральный гастрит, гастродуоденит, характеризующиеся умеренным отеком, гиперемией слизистой оболочки. Реже обнаруживаются атрофический гастрит, язва желудка и двенадцатиперстной кишки [92].

Усилению воспалительного процесса в сальных железах при розацеа способствуют бактерии (Propionebacterium acne, Staphylococcus epidermidis и другие кокки), грибы рода Pityrosporum (P.ovale et orbiculare) и другие микроорганизмы (Pseudomonas, Proteus, Klebsiella, Acinetobacter). При исследовании микрофлоры лица у больных розацеа было обнаружено преобладание Staphylococcus epidermidis при эритематозно-телеангиэктатической стадии (75,2 %) и Staphylococcus haemolyticus при папуло-пустулезной стадии (63,1%). Отмечается чувствительность

выявленых микроорганизмов к антибиотикам тетрациклинового ряда и макролидам. [15].

Таким образом, необходимо дальнейшее изучение основных звеньев патоненеза розацеа.

1.2 Классификация и клиническая картина розацеа

Существует несколько классификаций розацеа. В России Рыжковой Е.И., 1976 г., были выделены 4 стадии заболевания [30]:

1. Эритематозная;
2. Папулезная;
3. Пустулезная;
4. Инфильтративно-продуктивная (ринофима).

В 1994 году в Германии J.K.Wilkin разработал следующую классификацию [99]:

1. Прерозацеа: периодические приливы;
2. Сосудистая розацеа: эритема и телеангиэктазии;
3. Воспалительная розацеа: папулы и пустулы;
4. Поздняя розацеа: ринофима.

В настоящее время наиболее распространенной является классификация, разработанная в Германии и США совместно G.Plewig, Th. Jansen и A.M. Kligman, 1997, которые выделили классическую розацеа и особые формы розацеа [61,62].

Классическая розацеа:

Эпизодические приливы: розацеа-диатез;

Стадия I. Эритематозно-телеангиэктатическая (персистирующая эритема, телеангиэктазии);

Стадия II. Папуло-пустулезная (персистирующая эритема, телеангиэктазии, папулы и пустулы);

Стадия III. Пустулезно-узловатая (персистирующая эритема, телеангиэктазии, папулы, пустулы и узлы).

Особые формы розацеа:

- стероидная,

- гранулематозная или люпоидная,

- грамнегативная,

- конглобатная,

- фульминантная,

- розацеа с солидным персистирующим отеком (болезнь Морбигана),

- офтальморозацеа,

- ринофима и фимы других локализаций: гнатофима (подбородок), метафима (область лба), отофима (ухо), блефарофима (веки).

Существует классификация, разработанная Национальным обществом по изучению розацеа в США в 2002 г., согласно которой выделяют 4 основных типа розацеа [98]:

1. Эритематозно-телеангиэктатический тип;

2. Папуло-пустулезный тип;

3. Фиматозный тип;

4. Офтальморозацеа.

В данной классификации подвергается сомнению трансформация одного типа в другой, за исключением случаев развития ринофимы у больных папулопустулезным типом розацеа.

Ниже приводится разбор клинических проявлений розацеа согласно классификации G.Plewig, Th. Jansen и A.M. Kligman, 1997. [61,62]

Классическая розацеа

При классическом течении розацеа дебютирует так называемым «розацеа-диатезом» (презозацеа) – транзиторной эритемой, возникающей под влиянием экзогенных и эндогенных провоцирующих факторов (высокой температуры, инсоляции, стресса, употребления горячих напитков, острой пищи, алкоголя и др.). Эритема сохраняется в течение нескольких минут или часов и сопровождается чувством жара, а затем

исчезает, появляясь вновь при воздействии вышеуказаных провоцирующих факторов. С течением времени эритема становится стойкой, появляются телеангиэктазии. Субъективно больных беспокоят жар, жжение, иногда зуд. Данные клинические проявления соответствуют эритематозной стадии розацеа. В дальнейшем на фоне застойной эритемы с телеангиэктазиями возникают папулы и пустулы (папуло-пустулезная стадия розацеа).

По мере прогрессирования заболевания в результате гиперплазии сальных желез и соединительной ткани формируются опухолевидные разрастания, чаще всего в области носа –ринофима, а также на подбородке (гнатофима), в области надпереносья и лба (метафима), на мочках ушных раковин (отофима), на веках – блефарофима. Следует отметить, что инфильтративно-продуктивная стадия розацеа может развиваться без приливов и предшествующих стадий заболевания в анамнезе.

В зависимости от особенностей клинической и гистологической картины различают 4 вида ринофимы: гландулярную, фиброзную, фиброангиоматозную и актиническую. При гландулярном типе в области носа наблюдаются бугристые разрастания синюшно-красного цвета мягкой консистенции, на поверхности которых имеются многочисленные телеангиэктазии, а также - расширенные устья сальных желез. Гистологически выявляется гиперплазия сальных желез, которая преобладает над гиперплазией соединительной ткани.

Фиброзная ринофима характеризуется синюшной окраской кожи и плотностью разрастаний. При гистологическом исследовании преобладает гиперплазия соединительной ткани. Фиброангиоматозный вариант ринофимы характеризуется темно-красной окраской кожи и обильными крупнопетлистыми телеангиэктазиями на поверхности. Гистологически в гиперплазированной соединительной ткани отмечается обилие расширенных кровеносных сосудов, окруженных лимфогистиоцитарными

инфильтратами. Актиническая ринофима характеризуется симметричным увеличением носа в объеме, бледно-красной окраской кожи, на поверхности – необильные телеангиэктазии. При данной форме течение заболевания усугубляется инсоляцией. Гистологически выявляется гиперплазия сальных желез, изменения эластических волокон.

Особые клинические формы розацеа

Стероидная розацеа

Стероидная розацеа развивается в результате длительного применения топических кортикостероидов, особенно фторированных, по поводу самой розацеа или других заболеваний кожи лица. В зарубежной литературе эта форма розацеа получила название «стероидный розацеаподобный дерматит»[50].

Клинически при стероидной розацеа наряду с эритемой, телеангиэктазиями, папулами и пустулами могут наблюдаться участки атрофии. Характерным признаком является синдром «отмены» - резкое обострение кожного процесса после прекращения местной кортикостероидной терапии [27]. Стероидная розацеа часто клинически сходна с папуло-пустулезной или эритематозной розацеа, которые были осложнены длительным использованием топических кортикостероидов. В этом случае основным диагнозом является папуло-пустулезная или эритематозная розацеа, а стероидная розацеа в этих случаях представляет собой осложнение от длительной терапии местными кортикостероидами. Кроме эритематозно-телеангиэктатической и папуло-пустулезной розацеа у больных стероидной розацеа основными заболеваниями являются атопический дерматит, себорейный дерматит, так как при этих заболеваниях часто применяют топические кортикостероиды на кожу лица [50].

Отмечено, что период от начала применения топических кортикостероидов до развития симптомов стероидной розацеа варьирует в

широких пределах – от 2 месяцев до 20 лет [40]. По данным других исследователей длительность использования топических кортикостероидов, связанная с развитием стероидной розацеа, в большинстве случаев составляла 1-2 года [50].

Гранулематозная розацеа

Гранулематозная или люпоидная розацеа ранее называлась розацеаподобным туберкулидом Левандовского в связи со сходством данной формы с мелкопапулезным туберкулезом кожи. При диаскопии папул нередко выявляется симптом «яблочного желе», а при гистологическом исследовании обнаруживаются эпителиоидные гранулемы. Однако другие признаки туберкулезной инфекции отсутствуют, а противотуберкулезная терапия оказывается неэффективной. Применение же препаратов для лечения розацеа приводит к клиническому излечению [27,83].

Конглобатная розацеа

Конглобатная розацеа помимо эритемы, телеангиэктазий, папул и пустул характеризуется формированием узловатых элементов синюшно-красного или буроватого цвета чаще всего в области носощечных складок, носа и подбородка. [27,60].

Фульминантная розацеа

Фульминантная розацеа характеризуется внезапным развитием выраженного отека, эритемы, папул, пустул, крупных узловатых элементов, нередко с флюктуацией и буровато-желтыми корками на поверхности. Ранее данная форма носила название «пиодермия лица» (pyoderma faciale) [27,61].

Грамнегативная розацеа

Грамнегативная розацеа развивается в результате длительной предшествующей системной или местной терапии антибиотиками, главным образом тетрациклинового ряда. Характеризуется появлением

многочисленных фолликулитов, при бактериологическом исследовании содержимого которых обнаруживается большое количество грамотрицательных бактерий [27,62].

Розацеа с солидным персистирующим отеком (болезнь Морбигана)

Данная форма розацеа начинается с появления эритемы, отечности в области лба, верхних век и переносицы, на фоне которых появляются телеангиэктазии и папулы. В дальнейшем происходит формирование стойкого плотного отека верхней половины лица, что связано с развитием фиброза [27,59].

Офтальморозацеа

По различным данным поражение глаз при розацеа отмечается у 20-60% больных [19,27]. У 20% больных розацеа глазные симптомы предшествуют кожным проявлениям, у 30% - развивается позже кожных манифестаций, у 50-60% - одновременно с кожным поражением [48]. И только у 1% больных поражение глаз – единственный признак розацеа [48]. Данные исследований о корреляции между тяжестью кожных и офтальмологических проявлений противоречивы, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения этого вопроса. Исследования Aroni K et al, 2008, You In Bae et al, 2009, выявляют корреляцию между развитием глазных симптомов и эритематозной, а также папуло-пустулезной форм розацеа [34,95]. Вместе с тем, Quaterman M J et al, 1997, отрицают связь поражения кожи и глаз при розацеа [80]. Несмотря на потенциально серьезный прогноз для зрения, офтальморозацеа часто не диагностируется. Специфического диагностического теста для постановки диагноза не существует. Вместе с тем диагностика офтальморозацеа на ранних стадиях и своевременно начатое лечение может предотвратить развитие тяжелых осложнений. В связи с этим лечение офтальморозацеа требует междисциплинарного подхода с участием дерматологов и офтальмологов [32,90].

Наиболее ранним признаком офтальморозацеа является синдром «сухого глаза», сопровождающийся сухостью, зудом, жжением, ощущением инородного тела в глазу. При исследовании слезопродукции с использованием теста Ширмера и времени разрыва слезной пленки у пациентов выявляется уменьшение количества слезной жидкости. При проведении тестов с флуоресцином и бенгальским розовым выявляются признаки роговично-конъюнктивального ксероза. Синдром «сухого глаза» развивается в результате дисфункции мейбомиевых желез, что приводит к дефициту липидов в слезной пленке, которые препятствуют испарению влаги [80,94].

Блефарит, воспаление кожи век, является наиболее частой формой офтальморозацеа [94]. При блефарите веки утолщены, края гиперемированы, кожа у ресниц покрыта мелкими серовато-белыми чешуйками. Другими проявлениями являются конъюнктивит (характеризуется выраженной гиперемией всех отделов конъюнктивы, слезотечением, зудом) и блефароконъюнктивит, халазион (хроническое воспаление хряща вокруг железы).

Кожа век характеризуется уменьшением количества рядов клеток в эпидермисе, толщины рогового слоя. Известно, что pH поверхности кожи век имеет более щелочной показатель, чем на других участках кожного покрова. Накоплены сведения о большей проницаемости рогового слоя век для лекарственных и токсических веществ. Кроме того, отличительной особенностью состава кожи век является ее склонность к повышенной гидратации. [5] Эти и другие особенности кожи век требуют дальнейшего изучения патофизиологических процессов в коже век при розацеа.

Другими проявлениями являются конъюнктивит (характеризуется выраженной гиперемией всех отделов конъюнктивы, слезотечением, зудом) и блефароконъюнктивит, халазион (хроническое воспаление хряща вокруг железы). Реже встречаются тяжелые формы офтальморозацеа: ирит,

иридоциклит, кератит и язва роговицы [80]. Ирит характеризуется изменением цвета радужки и сужением зрачка. При вовлечении в процесс ресничного тела (иридоциклит) отмечается выраженная болезненность. Розацеа-кератит характеризуется хроническим прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом. Пациенты предъявляют жалобы на боль, светобоязнь, слезотечение, ощущение инородного тела. Отмечается периферическая неоваскуляризация роговицы, образование периваскулярных инфильтратов, представленных лимфоцитами, плазмоцитами, эпителиальными и единичными гигантскими клетками. Новообразованные сосуды располагаются в виде треугольника с основанием у лимба и вершиной, обращенной к центрально расположенному инфильтрату.

В дальнейшем происходит изъязвление инфильтрата и развитие стойких рубцовых изменений роговицы, что приводит к снижению остроты зрения и слепоте [94].

Неврогенная розацеа

Неврогенная розацеа была описана в литературе некоторыми авторами как особый вариант розацеа. Данная форма характеризуется выраженным покраснением лица, чувством жара, жжением с сопутствующими неврологическими симптомами, которые включают местный болевой синдром, эссенциальный тремор, депрессию, обсессивно-компульсивные расстройства [85].

Цитологическое исследование при розацеа

При цитологическом исследовании при розацеа выявляются эпителиальные клетки в большом количестве, кожное сало, сапрофитная микрофлора. Также обнаруживаются клещи Demodex folliculorum [15].

Гистологическое исследование при розацеа.

При микроскопическом исследовании биоптатов кожи больных розацеа наблюдаются характерные воспалительно-клеточные инфильтраты вокруг кровеносных сосудов и волосяных фолликулов, а также расширенные просветы сосудов в дерме. Полиморфноклеточный инфильтрат содержит главным образом лимфоциты и макрофаги, а также плазматические клетки, мультинуклеарные гигантские клетки и нейтрофилы. Иногда образуются гранулемы, содержащие мультинуклеарные гигантские клетки и микроабсцессы, состоящие из большого количества нейтрофилов. Также отмечается дегенерация коллагеновых и эластических волокон [87]. При гранулематозной розацеа нередко обнаруживаются отложения муцина [54]. Tisma и др. также выявили повышения уровня ферритина в коже пациентов с розацеа [94].

1.3 Лечение розацеа

Общие рекомендации

Для успешного лечения розацеа в первую очередь необходимо устранение провоцирующих факторов (условий повышенных температур, инсоляции, сопутствующей патологии). Больным следует придерживаться диеты с исключением горячей, острой, копченой пищи, алкоголя. В связи с важной ролью УФ-излучения в патогенезе розацеа, пациентам рекомендуют избегать солнечного излучения, использовать шляпы с широкими полями, а также применять солнцезащитные средства с высокой степенью защиты, содержащие УФА и УФВ фильтры.

Уход за кожей

Особое место при ведении пациентов с розацеа занимает подбор очищающих и увлажняющих средств для ухода за кожей, что нередко представляет трудности, так как многие компоненты косметических средств могут способствовать усилению проявлений заболевания. Очищающие

средства должны удалять загрязнения, избытки кожного сала, патогенные бактерии с кожи, но не нарушать состав водно-липидной мантии кожи и ее нормальную микрофлору. Для очищения кожи больных розацеа наиболее эффективными являются синтетические детергенты и очищающие средства без содержания липидов с нейтральным значением pH, которые не вызывают раздражения или сухости кожи. Необходим правильный подбор увлажняющих средств, так как некоторые местные медикаментозные средства вызывают развитие сухости и шелушения. В связи с тем, что определенные компоненты увлажняющих средств могут вызывать раздражение, когда кожа влажная, в начале лечения следует делать перерыв между очищением и нанесением увлажняющего средства до 30 минут. Впоследствии этот интервал может быть постепенно сокращен [69]. Средства лечебной косметики могут использоваться в комплексе с местными медикаментозными средствами, а при легкой степени тяжести заболевания и самостоятельно.

Системные препараты

Системный метронидазол

Метронидазол показал хорошую эффективность при лечении розацеа и может применяться при всех стадиях заболевания. Препарат обладает антибактериальным (в отношении грамотрицательных анаэробных палочек) и антипаразитарным действием (в том числе в отношении Demodex folliculorum), усиливает защитные и регенераторные функции желудка и кишечника, подавляет функциональную активность нейтрофилов и снижает продукцию медиаторов воспаления. [27,56]. Длительность лечения составляет 4-6 недель в суточной дозе 1,0-1,5 г. Во время лечения препаратом возможны побочные эффекты: тошнота, рвота, сухость и горечь во рту, головная боль, аллергические реакции, в редких случаях – эпилептиформные припадки, энцефалопатия и сенсорная нейропатия [35,68].

Антибиотики

Антибиотики назначают преимущественно при папуло-пустулезной форме розацеа. Наиболее эффективными являются антибиотики тетрациклинового ряда (тетрациклин, доксициклин, миноциклин) [33,51]. Помимо бактериостатического тетрациклины оказывают противовоспалительное и антиангиогенное действие, что обуславливает их выраженный эффект при розацеа по сравнению с антибиотиками другого ряда. Они также уменьшают образование РФК нейтрофилами, ингибируют протеолиз, осуществляемый посредством матричных протеиназ [96]. Доксициклин обладает преимуществами по сравнению с другими тетрациклинами вследствие меньшего раздражения слизистой желудка и кишечника, высокой биодоступности, хорошей переносимости и минимального риска побочных эффектов (дисбактериоза и кандидоза) [9]. Доксициклин применяется в начальной дозе 200 мг/сут, затем 100 мг/сут. В последние годы в США для лечения розацеа применяются низкие дозы доксициклина (40 мг/сут) [39,49,78]. Показано, что в этой дозе препарат оказывает противовоспалительное, а не антибактериальное действие, что снижает риск развития бактериальной резистентности и других побочных эффектов системной антибактериальной терапии. Для достижения клинического эффекта требуется от 3 до 4 недель, общая длительность лечения тетрациклинами – 6-12 недель. Применение тетрациклинов также приводит к значительному клиническому эффекту у больных офтальморозацеа в комплексе с офтальмологическим лечением [78]. Среди побочных эффектов отмечаются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, аллергические реакции, фотосенсибилизация.

При розацеа могут применяться и другие антибиотики, в частности макролиды (эритромицин, азитромицин и кларитромицин), которые в исследованиях показали такую же эффективность, как тетрациклины. Эритромицин в дозе 250-1000 мг/сут эффективен для лечения папуло-

пустулезной формы розацеа, однако часто вызывает нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Макролиды второго поколения (азитромицин и кларитромицин) намного лучше переносятся. Данные антибиотики способствуют достижению клинического эффекта за более короткий период времени, чем тетрациклины (около 10 недель) [35,68].

Системный изотретиноин

Изотретиноин – системный ретиноид, выделеный из ретинола (витамин А), изначально использовался системно для лечения тяжелых форм угревой болезни [4]. Затем препарат стали использовать для лечения тяжелых форм розацеа (конглобатной и фульминантной) в дозе 0,5-1 мг/кг [12,61]. Помимо уменьшения размеров сальных желез и снижения продукции кожного сала изотретиноин оказывает противовоспалительное действие. Кроме того, препарат способствует уменьшению размеров ринофимы на начальных стадиях фиброзных изменений. В исследованиях было показано, что в случаях рефрактерной папуло-пустулезной формы розацеа могут применяться низкие дозы изотретиноина (10-20 мг в сутки). Наиболее эффективной для лечения папуло-пустулезной розацеа оказалась суточная доза 0,3 мг/кг. Общая длительность лечения составляет 3-4 месяца или более. Длительное лечение низкими дозами изотретиноина направлено на профилактику обострений после отмены препарата [57,58,76]. Наиболее частый побочный эффект – выраженная сухость кожных покровов и слизистых оболочек. Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением. Женщины, получающие лечение изотретиноином, должны быть предупреждены о необходимости надежной контрацепции из-за высокого риска тератогенности [76].

При фульминантной розацеа эффективным является комбинированное лечение: изотретиноин (0,2-0,5 мг/кг/сут 3-4 месяца) в сочетании с системными глюкокортикоидами (преднизолон 1 мг/кг сут в течение 1-2 недель с последующим снижением дозы в течение 2-3 недель) [61]. В

настоящее время системный изотретиноин является основным препаратом при лечении розацеа в Европе и США, а с началом использования малых доз и в России.

Дапсон

В литературе существуют сведения об эффективности дапсона при лечении тяжелых и устойчивых форм розацеа (в частности гранулематозной розацеа). Препарат может применяться у пациентов, которым противопоказано назначение изотретиноина [35,41].

Препараты заместительной гормональной терапии (ЗГТ)

В патогенезе розацеа важную роль играют эндокринные нарушения, поэтому необходимо наблюдение пациенток у гинеколога-эндокринолога и по показаниям назначение препаратов ЗГТ.

Использование комбинированного препарата ЗГТ в комплексном лечении розацеа у женщин в периоде индуцированной или физиологической менопаузы позволяет добиться положительного эффекта: регресса клинических проявлений, нормализацию функциональных параметров салоотделения, гладкости, гидратации кожи [22].

Тамоксифен

В зарубежной литературе имеются сведения об эффективности антиэстрогенных препаратов (Тамоксифена) для профилактики развития ринофимы. В проведенных исследованиях Тамоксифен значительно снижал активность фибробластов и продукцию ТФРb, предотвращая прогрессирование фиброзных изменений [77].

Местное лечение

Топический метранидазол

Топический метранидазол – один из двух препаратов для местного лечения розацеа, эффективность которого доказана в двойных слепых рандомизированных клинических испытаниях [10]. Препарат оказывает противовоспалительное действие за счет уменьшения активности

нейтрофилов и снижения выработки ими медиаторов воспаления, а также избирательное антибактериальное и антипротозойное действие. Кроме того, при розацеа метронидазол уменьшает выраженность застойных явлений и эритемы за счет воздействия на адренергические структуры вегетативной нервной системы [10]. Для лечения розацеа применяется в форме 0,75% и 1% геля или крема. Препарат обычно хорошо переносится пациентами, побочные эффекты минимальны. Топический метронидазол также используется на кожу век для лечения блефаритов при розацеа [19,37].

Азелаиновая кислота

Азелаиновая кислота – встречающаяся в природе дикарбоновая кислота. По данным исследований, азелаиновая кислота по эффективности сравнима с метронидазолом или даже превосходит его [72,52]. Механизм действия препарата на звенья патогенеза розацеа остается до конца не изученным. Доказано, что азелаиновая кислота подавляет образование реактивных форм кислорода в системе нейтрофилов [7,64]. Препарат оказывает умеренное цитостатическое действие (за счет подавления синтеза клеточных белков), проявляющееся в нормализации процессов кератинизации в сально-волосяных фолликулах, а также антимикробное действие [18]. Азелаиновая кислота не оказывает действия на телеангиэктазии, а при нанесении может вызвать легкое покраснение и жжение, поэтому ее следует применять преимущественно при папуло-пустулезной стадии заболевания. Азелаиновая кислота выпускается в форме 15% геля или 20% крема. В нашей стране зарегистрированной лекарственной формой для лечения розацеа является 15% гель.

Адапален

Адапален – агонист рецепторов азелаиновой кислоты, используемый для лечения вульгарных угрей. Было показано, что препарат эффективен при папуло-пустулезной стадии розацеа. При эритематозно-

телеангиэктатической стадии выраженного эффекта не наблюдается. Гель Адапален обычно не вызывает побочных эффектов и может использоваться в качестве альтернативного препарата для лечения папуло-пустулезной стадии розацеа [56].

Такролимус

Такролимус – первый представитель нового класса лекарственных средств – ингибиторов кальцийневрина, обладающий огромным потенциалом для лечения различных дерматозов. Представляет собой эффективную и безопасную альтернативу топическим глюкокортикоидам и при длительном применении не вызывает атрофию кожи. Изначально препарат применялся системно в качестве иммуносупрессора у больных, перенесших трансплантацию органов [6].

Местные формы такролимуса выпускаются в форме 0,1% и 0,03% мази. На сегодняшний день в России препарат зарегестрирован по единственному показанию – атопический дерматит. Однако в зарубежной литературе имеются немногочисленные сообщения об его эффективности при других воспалительных заболеваниях кожи, в частности при розацеа [81,86,100] Было показано, что такролимус способствует значительному регрессу эритемы, несущественно влияя на папулезные и пустулезные высыпания [36]. Хороший эффект отмечался при комплексном лечении стероидной розацеа мазью такролимус при одновременном приеме с системным приемом антибиотиков тетрациклинового ряда [75].

Известно, что препарат обладает иммуномоделирующим действием: ингибирует активацию Т-лимфоцитов, выделение цитокинов, однако патогенетические механизмы его эффективности при розацеа требуют дальнейшего изучения [6].

Пимекролимус

Пимекролимус – производное макролактама аскомицина. Так же как и такролимус относится к группе ингибиторов кальциневрина.

Пимекролимус специфично связывается с цитозольным рецептором макрофилином-12 Т-лимфоцитов и ингибирует кальций-зависимую фосфатазу — кальциневрин. В результате подавляет активацию Т-лимфоцитов, блокируя транскрипцию и выработку в Т-хелперах 1 и 2 типа ранних цитокинов. В частности, в наномолярных концентрациях ингибирует синтез провоспалительных цитокинов — интерлейкина−2 и интерферона-γ, а также интерлейкина−4, интерлейкина−5, интерлейкина−10, фактор некроза опухоли и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор в Т-клетках человека. Пимекролимус не влияет на кератиноциты, фибробласты и эндотелиальные клетки. Препарат выпускается в форме 1% крема.

При лечении розацеа 1% кремом пимекролимус у больных отмечается снижение уровня VEGF и цитокинов (ФНОα, ИЛ1β и ИФН1γ) в сыворотке крови, улучшается морфологическая структура кожи больных. Препарат является эффективным, безопасным и патогенетически обоснованным средством для местного лечения розацеа, способствующим достижению длительной ремиссии заболевания и может применяться в качестве альтернативы при неэффективности других местных средств [13,67].

Немедикаментозные методы местного лечения

Положительный эффект на начальных стадиях заболевания оказывают холодные примочки: используются растворы антисептиков (хлоргексединa, фурацилина), чай, настои ромашки, шалфея. Помимо сосудосуживающего действия примочки в той или иной степени оказывают противовоспалительное и антимикробное действие. В домашних условиях также рекомендуется проведение криомассажа лица кубиками льда [27,56].

Физиотерапевтические методы лечения

Основными методами физиотерапевтического лечения розацеа являются криотерапия, лазерная терапия, широкополосное интенсивное

импульсное излучение (IPL-терапия) [42]. Широко используется криомассаж лица жидким азотом, который помимо эффекта сокращения сосудов и противовоспалительного действия оказывает губительное действие на Demodex folliculorum [38]. Для лечения персистирующей эритемы и деструкции телеагниэктазий применяют неодимовый лазер [47]. Широкополосное интенсивное импульсное излучение (IPL- intensive pulse lights) обеспечивает коррекцию микроциркуляторных нарушений за счет фотодеструкции расширенных патологических сосудов и обуславливает благоприятные условия для формирования противовоспалительного и трофико-регенерирующего эффектов [11]. IPL-излучение воздействует на специфические мишени (хромофоры) кожи: гемоглобин патологических сосудистых образований, меланин пигментных образований, вызывая их разрушение.

Из других физиотерапевтических методов возможно применение микротоковой терапии (МТ) и электрокоагуляции (ЭК). МТ – метод, в основе которого лежит воздействие на организм слабым импульсным электрическим током. ЭК – метод, при котором в результате воздействия токов высокой частоты происходит разрушение телеангиэктазий, папулезных и пустулезных элементов. При эритематозной стадии проведение МТ и ЭК приводит к уменьшению эритемы и отека, на папулезной и пустулезной стадии – к уменьшению количества и яркости высыпаний, инфильтрации [28]. У больных тяжелыми формами розацеа (фульминантная, конглобатная) эффективным методом лечения является дискретный плазмаферез, который может применяться как в виде монотерапии, так и в сочетании с системным лечением антибиотиками, как правило тетрациклинового ряда [29].

При лечении ринофимы могут применяться механическая дермоабразия, лазеры с высокой интенсивностью излучения (эрбиевый и CO2), электрохирургическое лечение [71,74].

Лечение особых форм розацеа

Лечение стероидной розацеа

Лечение стероидной розацеа заключается в обязательной отмене кортикостероидных мазей, назначении растительных примочек, криомассажа кубиками льда. Системная терапия аналогична лечению классических форм розацеа. Для купирования синдрома отмены эффективен крем пимекролимус. [27,40,50].

Лечение гранулематозной розацеа

Терапия гранулематозной розацеа существенно не отличается от лечения классических форм заболевания. Применяются изотретиноин, антибиотики и метронидазол. При резистентных формах также показан дапсон в дозе 50-100 мг/сут в течение 4 недель. Эффективность препарата при гранулематозной розацеа обусловлена его способностью ингибировать хемотаксис нейтрофилов, тормозить синтез простогландинов, что препятствует формированию гранулем и способствует их быстрому разрешению [27,83].

Лечение конглобатной розацеа

Больным конглобатной розацеа показано назначение системного изотретиноина. Также эффективны антибиотики тетрациклинового ряда в высоких дозах в сочетании с плазмаферезом [27,60]. Местная терапия аналогична лечению классических форм розацеа.

Лечение фульминантной розацеа

При фульминантной розацеа применяется системный изотретиноин (0,2-0,5 мг/кг/сут 3-4 месяца) в сочетании с системными глюкокортикоидами (преднизолон 1 мг/кг сут в течение 1-2 недель с последующим снижением дозы в течение 2-3 недель). Также используются антибиотики тетрациклинового ряда, метронидазол и дапсон [27,61]. Местная терапия аналогична лечению классических форм розацеа.

Лечение грамнегативной розацеа

Наиболее эффективным препаратом при грамнегативной розацеа является изотретиноин. Механизм действия при этой форме заболевания обусловлен противовоспалительным (ингибирование хемотаксиса нейтрофилов), подсушивающим (нарушение нормальной жизнедеятельности бактерий) и иммуномодулирующим свойствами препарата. Длительность терапии – 3-6 месяцев. Также эффективными могут быть антибиотики групп пенициллинов, цефалоспоринов и фторхинолонов [27,62]. Местная терапия аналогична лечению классических форм розацеа.

Розацеа с солидным персистирующим отеком (болезнь Морбигана)

Для лечения болезни Морбигана на ранних стадиях (до формирования индуративных изменений) эффективны системные глюкокортикостероиды (ГКС), изотретиноин, а также кетотифен [27,59]. Кетотифен, антагонист Н1- рецепторов, ингибирует функциональную активность мастоцитов. Как было указано выше, тучные клетки играют роль в патогенезе розацеа, в частности в развитии фиброза при болезни Морбигана [34]. Препарат назначается на весь курс приема изотретиноина в дозе 2-4 мг/сут. Из физиотерапевтических методик рекомендовано проведение лимфодренирующего массажа.

Лечение неврогенной розацеа

Традиционное лечение у пациентов с неврогенной розацеа обычно не приводит к результатам. Эффективными могут быть нейролептики, антидепрессанты. Также были предложены хирургические методы лечения (эндоскопическая симпатэктомия) [85].

Лечение офтальморозацеа.

Лечение офтальморозацеа проводится совместно с офтальмологами. Системная терапия включает в себя метронидазол, антибиотики, чаще

всего тетрациклинового ряда [80,89]. Местно используются глазные капли, содержащие стероиды и антибиотики.

Частым симптомом розацеа, встречающимся как в дерматологической, так и в офтальмологической практике является поражение кожи век. Данная локализация процесса нередко отличается резистентностью к проводимой терапии, в связи с чем необходима дальнейшая разработка эффективных методов лечения [55]. При легких формах используются местные препараты и гигиена век [56].

Эффективными являются специальные средства для терапевтической гигиены век – Блефарогель 1, Блефарогель – 2 и Блефаролосьон, разработанные Г.С. Полуниным (ГУ НИИ ГБ РАМН) и Н.А. Венгеровой (фирма Гельтек – Медика, г. Москва) [26]. Блефаролосьон содержит экстракт зеленого чая, ромашки и гамамелиса, поливинил-пирролидон, карбомер. Блефарогель 1 содержит гиалуроновую кислоту, сок Aloe Vera, глицерин, пропиленгликоль, карбомед, метилпарабен, пропилпарабен, водудеионизированная. В состав Блефарогеля 2 помимо веществ, содержащихся в Блефарогеле 1, входят препараты серы.

Компрессы с блефаролосьоном позволяют уменьшить воспаление и отек тканей век. Блефарогели 1 и 2 оказывают антисептический, противоотечный эффект, улучшают секреторную деятельность сальных и мейбомиевых желез. Кроме того, содержащийся в блефарогеле 2 препарат серы, помимо антисептического, обладает и акарицидным действием.

Терапевтическая гигиена век включает 2 этапа:

1) Теплые компрессы с Блефаролосьоном. Косметический ватный диск, смоченный горячей водой и отжатый, пропитывают Блефаролосьоном с травяными экстрактами, после чего помещают на закрытые веки, что облегчает дренирование мейбомиевых желез. Продолжительность процедуры от 3 до 5 минут. Эта процедура проводится перед сном после умывания.

2) Самомассаж и очищение краёв век. Блефарогель 2 применяется после теплых компрессов1 с Блефаролосьоном: 2 капли на ресницы - на 5 минут, затем смывают теплой водой и наносят повторно – по 1 капле – на всю ночь. Затем круговыми движениями пальца пациент проводит самомассаж века по направлению к краю века для выдавливания содержимого мейбомиевых желез [14].

При лечении и для профилактики синдрома «сухого глаза» у пациентов с поражением век и глазной поверхности при розацеа назначаются препараты искусственной слезы. Высокоэффективными препаратами являются глазные капли Систейн ультра и Систейн Баланс (Alcon). Применение капель Систейн ультра улучшает стабильность муцинового слоя за счет уникального компонента HP-Guar/Borate, а капель Систейн баланс липидного слоя слезной пленки, что приводит к уменьшению выраженности симптомов ССГ.

За рубежом применяется 0,05% глазная эмульсия циклоспорина А, которая в исследованиях показала большую эффективность, чем слезозаместители [84].

Из местных средств для лечения поражений век доказана эффективность крема или геля с метронидазолом [19].

Заключение по обзору литературы

Таким образом, патофизиологические и иммунологические механизмы развития поражений кожи лица и век при розацеа требуют дальнейшего изучения для выработки оптимальной тактики обследования и лечения пациентов с данной патологией. В связи с локализацией заболевания на коже лица и век актуальной является диагностика с помощью современных неинвазивных методов обследования. В данном исследовании предстояло изучить морфофункциональные характеристики кожи лица методом конфокальной лазерной сканирующей микроскопии, нарушения микроциркуляции в области пораженной кожи лица и век методом лазерной

допплеровской флоуметрии, состояние гидролипидной мантии пораженной кожи лица и век, уровень эритемы методами корнеометрии, себуметрии и мексаметрии. Несмотря на большой арсенал средств для лечения розацеа, они не всегда оказываются эффективными. В связи с этим необходимо изучение действия новых средств для лечения поражений кожи лица и век при розацеа на основные звенья патогенеза данного заболевания. В нашем исследовании предстояло изучить влияние 0,1% мази такролимуса, 15% геля азелаиновой кислоты, Блефарогеля 2 и Блефаролосьона на основные звенья патогенеза поражений кожи лица и век при розацеа, а также изучить динамику иммунологических показателей (VEGF, TGF-β1) в сыворотке крови на фоне комплексной терапии. Необходимо проведение корреляционного анализа поражений кожи лица и век, исследование зависимости этих поражений от инвазии клещом Demodex folliculorum. Также требуется разработка методов ранней диагностики синдрома сухого глаза при розацеа и профилактики его тяжелых осложнений. Все это обуславливает актуальность данного исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Исследование выполнено на базе кафедры и клиники кожных и венерических болезней Первого МГМУ им. Сеченова и НИО иммунозависимых дерматозов НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Под наблюдением находилось 70 больных розацеа (57 женщин, 13 мужчин) в возрасте от 24 до 82 лет (средний возраст больных составил 48,9+/-1,44 лет), находившихся на лечении в клинике кожных и венерических болезней Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (рисунок 1). Пациенты также консультированы офтальмологами в НИИГБ РАМН и в МНИОЦ «Новый взгляд».

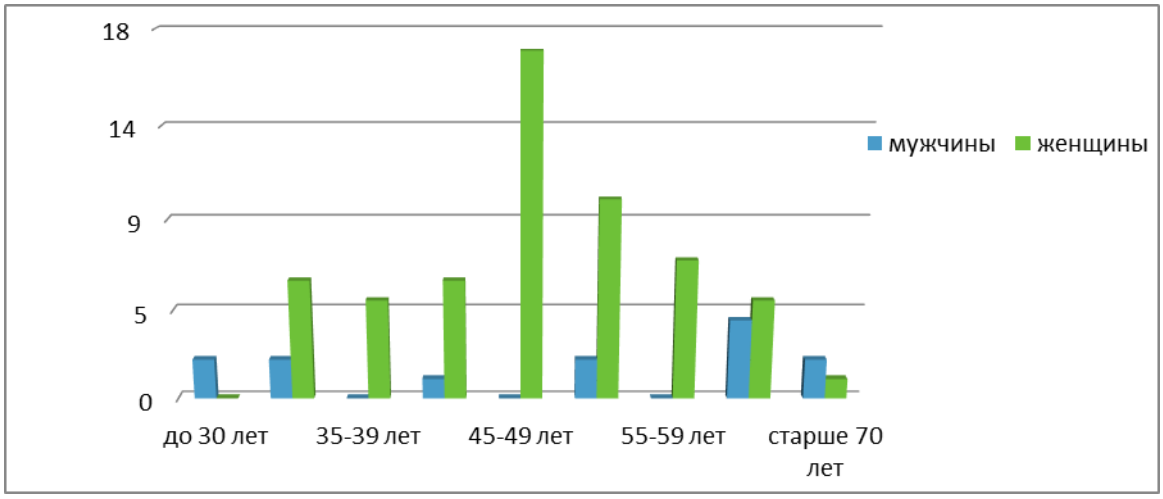


Рисунок 1. Распределение больных розацеа по полу и возрасту (абсолютное число больных).

Таким образом, среди больных розацеа преобладали женщины в возрасте 45-49 лет.

Критерии включения:

В исследование были включены дееспособные лица старше 18 лет с диагнозом Розацеа, которым были назначены 0,1% мазь такролимуса или

15% гель азелаиновой кислоты. Все пациенты дали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

В исследование не были включены лица до 18 лет, больные с индивидуальной непереносимостью 0,1% мази такролимуса и 15% геля азелаиновой кислоты; пациенты, отказавшиеся от участия в исследовании, а также больные с тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

Распределение больных по клиническим формам розацеа было следующим: 21 больной (30%) эритематозной формой, 35 больных (50%) папуло-пустулезной формой, 6 больных (8,6%) фиматозной формой, 7 больных со стероидной формой; у 1 пациента с розацеа-кератитом проявлений розацеа на лице не отмечено (рисунок 2).

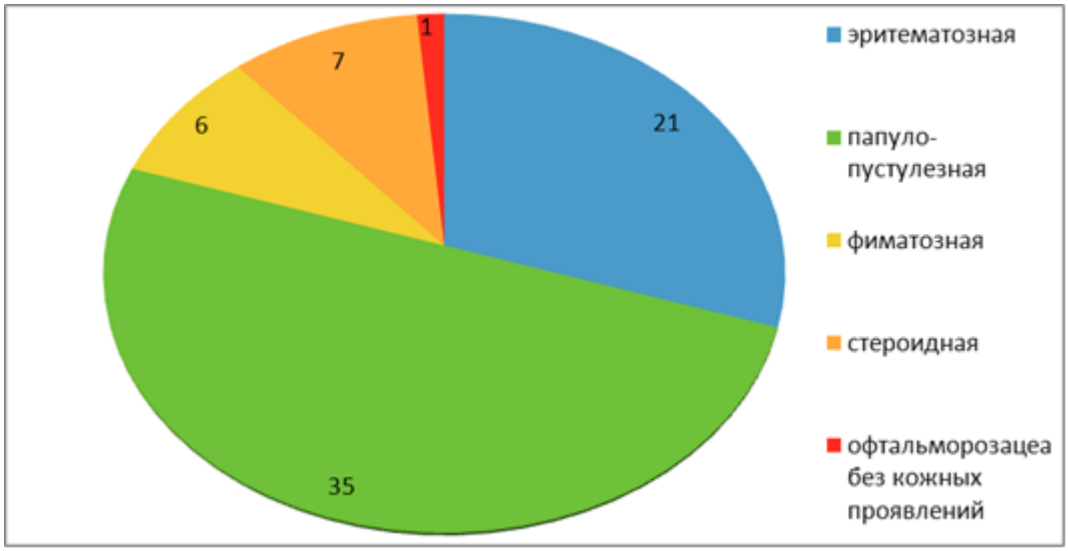


Рисунок 2. Распределение больных розацеа по формам заболевания (абсолютное число больных).

Таким образом, у большинства пациентов (50%), включенных в исследование, отмечалась папуло-пустулезная форма заболевания. Следует также отметить, что эритематозная форма розацеа наблюдалась только у женщин, что связано, вероятно, с меньшей акцентуацией мужчин на своей внешности.

Длительность заболевания у больных варьировала от 3 месяцев до 15 лет (рисунок 3).

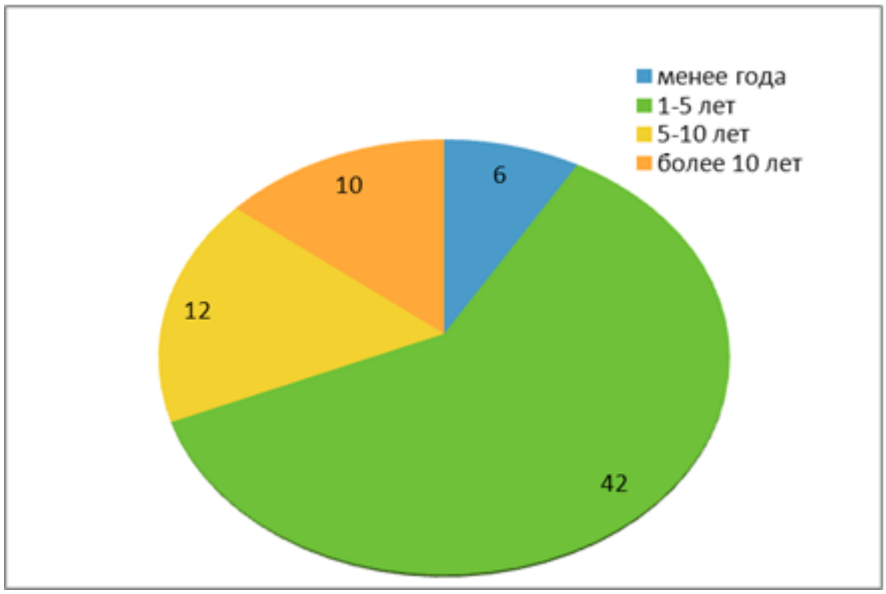


Рисунок 3. Распределение больных розацеа по длительности заболевания (абсолютное число больных).

Таким образом, у большинства больных розацеа длительность заболевания составила от 1 до 5 лет.

При сборе анамнеза большое внимание уделялось выявлению факторов, провоцирующих обострение розацеа. Так, 52 больных (74,3%) из 70 отмечали обострение заболевания после воздействия повышенных температур, 49 (70%) – после употребления острой и горячей пищи, алкоголя. 36 (51,4%) больных связывали начало и/или обострения заболевания с нервным стрессом.

Связь развития заболевания с пременопаузой и менопаузой отмечали 35 из 51(68,7%) женщин в возрасте старше 35 лет. Из них 12 женщин были консультированы гинекологом-эндокринологом, 6 была назначена заместительная гормональная терапия.

У 8 пациентов была обнаружена H.pylory, гастроэнтерологом была назначена соответствующая эрадикационная терапия (рисунок 4).

Обострение заболевания после инсоляции отмечали 16 (23%) пациентов.

У 54 (77,1%) больных выявили сопутствующую патологию. Распределение сопутствующей патологии у больных розацеа представлено на рисунке 4.

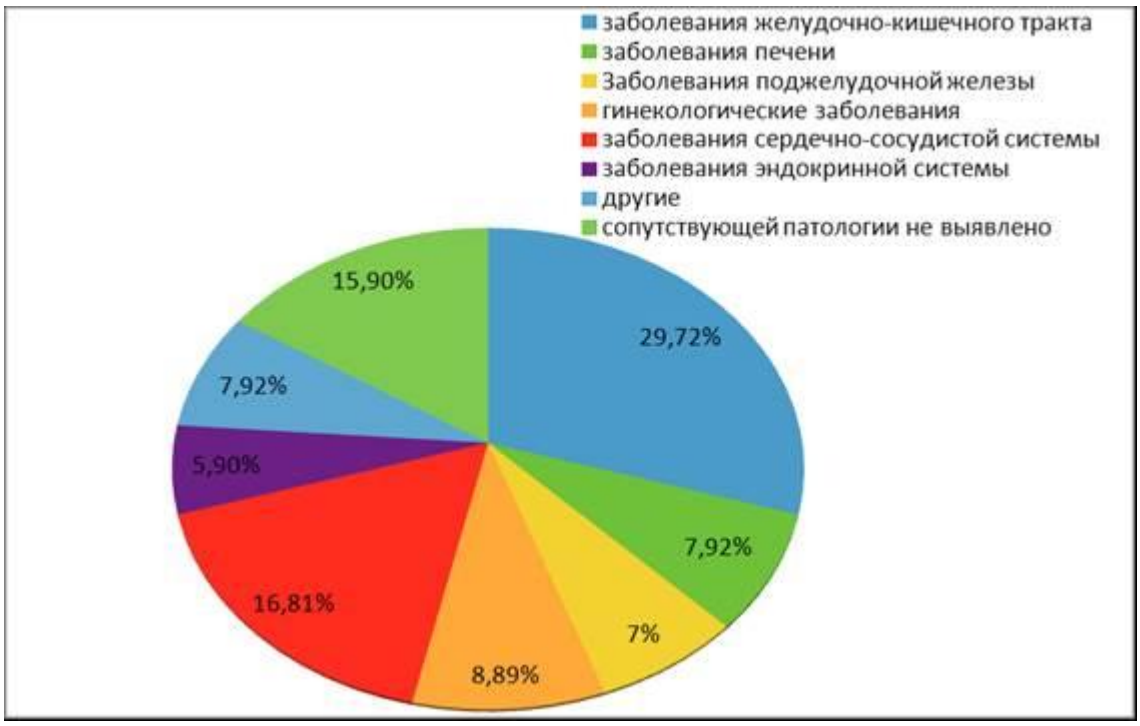


Рисунок 4. Распределение сопутствующей патологии у больных розацеа.

Таким образом, среди сопутствующих заболеваний у больных отмечено преобладание заболеваний желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, хронический колит, язвенная болезнь и др) (42,8%), заболеваний сердечно-сосудистой системы (ИБС, артериальная гипертония и др.) (24,2%), заболевания печени и желчевыводящих путей (желчно-каменная болезнь, хронический холецистит, жировой гепатоз и др.) (15,9%), поджелудочной железы (хронический панкреатит) (7%), гинекологические заболевания (хронический аднексит, хронический сальпингоофорит, миома матки и др.) (8,89%), заболевания эндокринной системы (узловой зоб, сахарный диабет)(5,9%).

Всем пациентам было проведено обследование, которое включало в себя общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, исследования на ВИЧ, сифилис, гепатиты В и С.

2.2 Проводимая терапия розацеа

Пациенты получали общее лечение: метронидазол 250 мг 1 таблетка 3 раза в день 4 недели, при папуло-пустулезной форме розацеа проводили антибактериальную терапию (Юнидокс-солютаб 100 мг 2 раза в день 14 дней).

Местно назначался 15% гель азелаиновой кислоты (3 больным с эритематозной формой, 23 больным с папуло-пустулезной формой, 4 больным с фиматозной формой, 2 больным со стероидной формой), при неэффективности или плохой переносимости азелаиновой кислоты – 0,1% мазь такролимуса (18 больных с эритематозной формой, 12 больных с папуло-пустулезной, 2 больных с фиматозной, 5 больных со стероидной). Таким образом, число пациентов, получавших 0,1% мазь такролимуса и 15% гель азелаиновой кислоты на кожу лица составило 37 и 32 человека соответственно, что свидетельствует о приблизительно одинаковом количестве больных в группах.

Местно также применялись растительные примочки с чаем, средства лечебной косметики.

Для лечения поражения кожи век применяли 0,1% мазь такролимуса на кожу век у 12 пациентов, получавших данный препарат на кожу лица, у 5 пациентов - теплые компрессы с Блефаролосьоном, нанесение Блефарогеля 2 на края век с самомассажем продолжительностью не менее месяца.

При обнаружении Demodex folliculorum на ресницах, но отсутствии клинических проявлений блефарита (6 больных) также проводилась местная терапия – 0,1% мазь такролимуса на кожу век 2 раза в день в течение месяца у 2 пациентов; Блефарогель 2 и Блефаролосьон на кожу век 2 раза в день в течение месяца у 4 пациентов.

При нарушениях слезопродукции и стабильности слезной пленки применяли инстилляции препаратов искусственной слезы – глазные капли Систейн ультра (Alcon) 2-3 раза в день, глазные капли на масляной основе Систейн Баланс (Alcon) 2 раза в день, глазная мазь с ретинол пальмитатом ВитА-ПОС (URSAPHARM) 2 раза в день.

При конъюнктивите использовали глазные кортикостероидные капли (Максидекс (Alcon)) 2-3 раза в день и мазь гидрокортизоновая 1% (Биосинтез РОС)), противоаллергические препараты (Опатанол (Alcon)); при кератите – регенерирующие препараты (Корнерегель (B&L), Солкосерил гель (ICN SWITZERLAND AG), антибактериальные средства (мази тетрациклиновая 1% (ОАО Татхимфармпрепараты) или офлоксацин 0,3% (Синтез ОАО), иммуномодуляторы (Офтальмоферон ЗАО «ФИРН М»). Одной пациентке с прободной язвой роговицы потребовалось проведение сквозной кератопластики.

У всех пациентов выполнено микроскопическое исследование соскоба с кожи лица и ресниц для выявления Demodex folliculorum до начала лечения и через месяц терапии.

2.3 Оценка степени тяжести розацеа по Шкале Диагностической Оценки Розацеа (ШДОР)

Оценка степени тяжести розацеа проводилась с помощью Шкалы Диагностической Оценки Розацеа (ШДОР). (Адаскевич В.П., 2004) до начала лечения и через месяц терапии [1]. Шкала включала:

- качественную оценку эритемы (0-ощутимой нет, 1-легкая, 2-умеренно выраженная, 3-тяжелая);

- определение количества папул и пустул (0- менее 10, 1- от 11 до 20, 2- от 21 до 30, 3- более 30).

- наличие телеангиэктазий (0-отсутствуют, 1 – занимали менее 10% лица, 2- от 11 до 30%, 3- более 30%).

Также оценивали второстепенные признаки:

- сухость кожи и наличие шелушения (0 - отсутствует, 1- слабая, 2- умеренная с незначительным шелушением, 3 - сильная с выраженным шелушением);

- субъективные ощущения (чувство «жжения» и покалывания кожи, наличие отека лица) (0-отсутствует, 1 – слабое, 2 – умеренное, 3 – сильный).

- выраженность симптомов офтальморозацеа (0 – отсутствует, 1- незначительная гиперемия (блефарит), 2 – конъюнктивит, 3 – кератит, язва роговицы).

Максимальная сумма баллов составляла 21. Сумма от 1 до 7 баллов соответствовала легкой степени тяжести розацеа, 8-14 – средней, 15-21 – тяжелой.

2.4 Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия кожи лица у больных розацеа.

Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия (КЛСМ) относится к современным методам неинвазивной диагностики состояния кожи. Данное исследование позволяет выполнить послойное сканирование пораженных участков кожи в режиме реального времени, исследовать структуру ткани на клеточном уровне, что сравнимо с гистологическим исследованием. У больных розацеа использование КЛСМ особенно перспективно в связи с локализацией высыпаний на лице.

В течение нескольких секунд на мониторе формируется одновременно 16 кадров сканирования либо по площади, либо по глубине. Шаг сканирования по плоскости XY составляет примерно 25 мк и 3 мк по оси Z. Таким образом, происходит последовательное послойное сканирование эпидермиса и верхнего слоя дермы по 3 взаимно перпендикулярным осям.

Обследование больных проводилось на конфокальном микроскопе Vivascope 1500 (Mavig, Мюнхен, Германия) (рисунок 5). Оценка морфофункционального состояния кожи проводилась до и после лечения.



Рисунок 5. Конфокальный микроскоп Vivascope 1500.

Толщину слоев кожи измеряли с помощью получения оптических срезов по оси Z микроскопа пошагово на глубину 2—5 мкм от поверхности рогового слоя (оптический «ноль») до первых клеток зернистого слоя, затем до верхушек дермальных сосочков и, наконец, до основания сосочков и слоя коллагеновых волокон. Измерения повторяли 3 раза в одном поле исследования, после чего выводили средние арифметические показатели для каждого участка кожного покрова. Измерялись следующие параметры: толщина рогового слоя эпидермиса (ТРС) – от «оптического нуля» до появления первых клеток зернистого слоя, минимальная толщина эпидермиса (МТЭ) – от «оптического нуля» до верхушек сосочков, глубина залегания капилляров (ГЗК) и диаметр сосудов (ДС) (учитывались только поперечные срезы сосудов).

2.5 Исследование микроциркуляции кожи лица и век у больных розацеа

Исследование микроциркуляции в области кожи лица и век проводилось методом лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ) на аппарате ЛАКК-01 (Лазма, Москва, Россия) (рисунок 6). Преимуществом данного метода являются неинвазивность, безопасность, возможность проводить как многократные ,так и продолжительные измерения [2].



Рисунок 6. Аппарат для исследования капиллярного кровотока ЛАКК-01

Капиллярный кровоток при ЛДФ характеризуется показателем микроциркуляции (ПМ), который является функцией от концентрации эритроцитов в зондируемом объеме ткани (N эр) и их усредненной скорости (V ср).

ПМ=N эр*Vср

ПМ измеряется в относительных перфузионных единицах (перф.ед.) Так как данная величина носит переменный (случайный) характер, при исследовании проводится вычисление следующих статистических величин:

М – среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции,

σ (СКО) – среднее квадратическое отклонение амплитуды колебания кровотока; данный показатель при увеличении своего значения указывает на увеличение функции регуляторных механизмов.

Kv(коэффициент вариации) - σ/M*100%; увеличение данного показателя свидетельствует о повышении вазомоторной активности сосудов.

Важную роль в оценке изменений микроциркуляции занимает анализ функционирования активного и пассивного механизмов кровотока: доминирование активного над пассивным механизмом, подавление активных ритмов, интенсивность колебаний, относящихся к пассивному механизму. С этой целью проводился анализ амплитудно-частотного спектра ЛДФ-грамм –

отношение амплитуды соответствующих колебаний (А) к среднеквадратическому отклонению (СКО).

Основными типами колебаний, выявляемыми с помощью амплитудно-частотного спектра ЛДФ-граммы являются:

- медленные волны колебаний (LF-ритм) – диапозон частот 0,05-0,12 Hz, 3-12 колебаний в минуту;

- быстрые волны колебаний (HF-ритм) – диапозон частот 0,2-0,4 Hz, 12-24 колебаний в минуту;

- пульсовые волны колебаний (CF-ритм) – диапозон частот 0,8-1,5 Hz; 48-120 колебаний в минуту;

Активный механизм регуляции кровотока обусловлен:

1. Миогенной активностью вазомоторов;
2. нейрогенными влияниями, которые определяют состояние сосудистого тонуса

Пассивный механизм модуляции кровотока включает 2 фактора:

1. Флуктуации кровотока, синхронизированные с кардиоритмом,
2. Флуктуации кровотока, синхронизированные с дыхательным ритмом,

При исследовании амплитудно-частотного спектра ЛДФ-грамм оценивались следующие показатели:

ALF/СКО – показатель, характеризующий работу гладких мышц в стенках сосудов кожи, оценивающий преимущественно изменения в артериолах;

AHF/СКО – показатель, характеризующий изменения в венулярном отделе микроциркуляторного русла, вызванные дыхательными экскурсиями;

ACF/СКО – показатель, характеризующий перепады давления в следствие сердечных сокращений;

Интегральной характеристикой гемодинамики кровотока может служить индекс эффективности микроциркуляции, который устанавливает соотношение между активным и пассивным механизмом регуляции кровотока в системе микроциркуляции:

ИЭМ=AmaxLF/(AmaxHF+AmaxCF)

Для удобства анализа и обработки данных расчетные величины представляются в процентном соотношении [17].

Исследование микроциркуляции проводилось при неярком освещении после 10 минутного отдыха пациентов. Измерения проводились кожным датчиком в различных точках на коже лица и век (не менее 3 измерений за одно исследование с последующим вычислением среднего значения).

В качестве контроля исследование микроциркуляции в области кожи лица и век было проведено у 16 здоровых добровольцев.

2.6 Исследование влажности, жирности, уровня эритемы кожи лица и век у больных розацеа методами корнеометрии, себуметрии и мексаметрии

Корнеометрия

Корнеометрия – метод оценки уровня гидратации рогового слоя эпидермиса, основанный на измерении емкостного сопротивления диэлектрической среды.

Исследование проводилось на аппарате Corneometer CM 825 (Courage – Khazaka, Кельн, Германия). Диапозон измерений от 0 до 120 единиц. Нормальным является значение влажности выше 45 единиц. Измерения проводились на коже лица в области высыпаний и в области век. Измерения проводились в одной области не менее 3 раз за исследование, затем определялось среднее значение.

Себуметрия

Себуметрия – метод определения салоотделения кожи, основанный на фотометрии жирного пятна на специальной кассете аппарата, контактирующей с кожей.

Исследование проводилось на аппарате Sebumeter SM 815 (Courage – Khazaka, Кельн, Германия). Диапозон измерений 0-350 условных единиц. Измерения проводились на коже лица в области высыпаний и в области век.

Измерения проводились в одной области не менее 3 раз за исследование, затем определялось среднее значение.

Мексаметрия

Мексаметрия позволяет измерить степень эритемы и количество меланина в коже. Метод основан на абсорбции и отражении определенных длин волн меланином, а также гемоглобином.

Исследование проводилось на аппарате Mexameter MX 18 (Courage – Khazaka, Кельн, Германия). Диапозон измерений от 0 до 999 единиц. Измерения проводились в одной области не менее 3 раз, затем определялось среднее значение.

В качестве контроля корнеометрия, себуметрия, мексаметрия были проведены у 16 здоровых добровольцев.

Для анализа данных, полученных при корнеометрии и себуметрии пациенты были разделены на возрастные группы до 35 лет и после 35 лет, как и при проведении конфокальной лазерной сканирующей микроскопии.

2.7 Исследование слезопродукции у больных розацеа

Исследование суммарной слезопродукции проводили на обоих глазах по общепринятой методике с помощью тест-полосок Ширмера (фирма Optitech eyecare, Индия). Время проведения пробы составляло 5 мин., результат оценивали по увлажненности длинного конца полоски (в миллиметрах). Показатели интерпретировали следующим образом: увлажнение полоски длинной 20-25 мм – нормальная слезопродукция , 26 и более мм – гиперсекреция, 16-19 мм - небольшое снижение слезопродукции, 11-15 мм - легкая степень ССГ, 6-10 мм — средняя степень ССГ, 5 мм и меньше – тяжелая степень ССГ.

Пробу Норна проводили для оценки стабильности слезной пленки по стандартной методике с помощью 0,1-0,2% раствора флюоресцеина-натрия. При биомикроскопии роговицы в кобальтовом фильтре отмечали время появления первого разрыва на окрашенной флюоресцеином поверхности

слезной пленки. Результаты интерпретировали следующим образом: норма – более 10 секунд; умеренное снижение – 5-10 секунд; резкое снижение – менее 5 секунд.

2.8 Иммунологическое исследование крови больных розацеа

Для иммунологического исследования использовались образцы сыворотки крови больных розацеа, для получения которых пробирки с венозной кровью центрифугировали в течение 10 минут при 1500 оборотов в минуту.

Количественное определение фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) в сыворотке крови.

Определение VEGF в образцах сыворотки крови проводилось с помощью теста The BioSource International, Inc. методом твердофазного иммуноферментного анализа. В лунки микропланшета, покрытого антителами против VEGF, добавляли стандарты, контроли и исследуемые образцы сыворотки. Во время первой инкубации VEGF связывается произвольно с иммобилизированными в лунках антителами одним сайтом связывания. После промывки добавляли биотинилированные антитела против VEGF, которые во второй инкубации связываются с иммобилизированным VEGF, связавшимся в первой инкубации. После удаления избытка вторых антител добавляли стрептавидин-пероксидазу, которая связывается с биотинилированными антителами с формированием сэндвич-комплекса из 4-х реагентов. После третьей инкубации и промывки удаляли несвязавшийся фермент, после чего добавляли субстратный раствор, который взаимодействует с ферментом с образованием цветного комплекса. Реакцию останавливали добавлением стоп-раствора. Интенсивность окраски раствора прямо пропорциональна концентрации VEGF, присутствующего в образце. Определяли оптическую плотность ячеек на длине волны 450 нм. Концентрацию VEGF в образцах определяли по стандартной кривой, построенной по 7 приготовленным разведениям стандарта VEGF.

Количественное определения уровня человеческого трансформирующего фактора роста бета-1 (TGF-β1) в сыворотке крови

Определение уровня TGF-β1 в сыворотке крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью набора Bender Medsystems. К антителам, специфичным к TGF-β1, адсорбированным в ячейках планшета, добавляли исследуемые образцы сыворотки, стадарты и контроль. TGF-β1, присутствующий в образцах, стандартах и контролях, связывается с антителами, адсорбированными в ячейках. Затем добавляли конъюгат моноклональных анти- TGF-β1 антител с пероксидазой хрена (HRP), который связывал молекулы TGF-β1, захваченные первыми антителами. После инкубации и промывки из ячеек удаляли не связавшийся ферментный конъюгат, и в ячейки добавляли субстратный раствор, который взаимодействовал с ферментным комплексом собразованием окрашенного раствора. Реакцию останавливовали добавлением кислоты. Затем измеряли интенсивность окраски на длине волны 450 нм, которая прямо пропорциональна концентрации TGF-β1 в образцах. Концентрацию TGF-β1 в образцах определяли по стандартной кривой, построенной по 7 приготовленным разведениям стандарта TGF-β1.

2.9 Дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) больных розацеа

Дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) (Dermatology Life Quality Index) разработан F.Y.Finlay (Уэльский университет, Великобритания, 1994). Он представляет собой анкету-вопросник, адресованную самому больному. ДИКЖ применяется дерматологами для оценки степени негативного влияния кожного заболевания на различные аспекты жизни больного, характеризующие в целом его качество жизни. ДИКЖ может быть использован как один из критериев оценки эффективности терапии кожного заболевания у конкретного больного.

Для опроса больных нами был использован руссифицированный вариант анкеты для определения ДИКЖ, разработанный Кочергиным Н.Г. и Буровой Е.П. (2001).

Больному предлагалось ответить на 10 вопросов. На каждый вопрос необходимо было дать один ответ из 4 предложеных (очень сильно, сильно, не сильно, нет воздействия). Каждый вариант ответа оценивался в баллах, сумма которых и составила ДИКЖ у конкретного больного в данный момент времени. Максимально возможное значение ДИКЖ – 30.

Анкета вопросник для определения ДИКЖ.

1. Насколько сильно, чесалась, ныла, болела или «горела» Ваша кожа в последнее время?

2. Насколько застенчивы, подавлены или замкнуты вы были из-за вашего кожного заболевания?

3. Как сильно в последнее время Ваши кожные проблемы мешали ходить по магазинам или убираться по дому или в саду?

4. Насколько Ваш выбор одежды зависел от состояния кожи?

5. Как сильно влияло состояние кожи на Вашу социальную активность и отдых?

6. Насколько сильно состояние кожи в последнее время затрудняло Ваши занятия какими-либо видами спорта?

7. Вынуждены ли Вы были на прошлой неделе не ходить на работу или учебу из-за состояния кожи? Если «нет», насколько сильно ваша кожа создавала вам проблемы на работе или учебе?

8. Как часто из-за состояния кожи у Вас возникали проблемы общения с партнерами или с кем-либо из близких друзей или родственников?

9. Насколько сильно состояние Вашей кожи в последнее время создавало Вам сексуальные трудности?

10. Насколько большими были проблемы, связанные с лечением кожи (беспорядок в доме из-за этого или нехватка времени на другие дела и т.п.)?

Чем выше показатель ДИКЖ, тем сильнее отрицательное влияние состояния кожного процесса на качество жизни больного в данный момент. Снижение ДИКЖ в процессе лечения означает улучшение качества жизни больного.

2.10 Методы статистической обработки данных

Статистический анализ данных проводился с использованием критерия Стьюдента (Т-критерия) для нормально распределенных показателей, Манна-Уитни (для признаков, имеющих отличное от нормального распределение) и статистического непараметрического критерия – точного метода Фишера, не зависящего от характера распределения показателя. В качестве достоверного критерия различий рассматривался $p<0,05$. Результаты представлялись в виде M+/-m, где M – среднее арифметическое m- ошибка репрезентативности.

Для построения графиков, а также для проверки нормальности распределения признаков, получения описательной статистики и проведения сравнения сформированных групп пациентов использованы пакеты программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 6.0.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

3.1. Результаты обследования больных розацеа до лечения.

3.1.1 Оценка тяжести заболевания с помощью Шкалы диагностической оценки розацеа (ШДОР)

Распределение больных розацеа по степени тяжести заболевания было следующим: 6 больных с легкой степенью (средний балл – 5,33+/-0,51); 58 больных со средней степенью (средний балл – 10,5+/-0,19), 6 больных с тяжелой степенью (средний балл – 17,1+/-0,66) (рисунок 7).

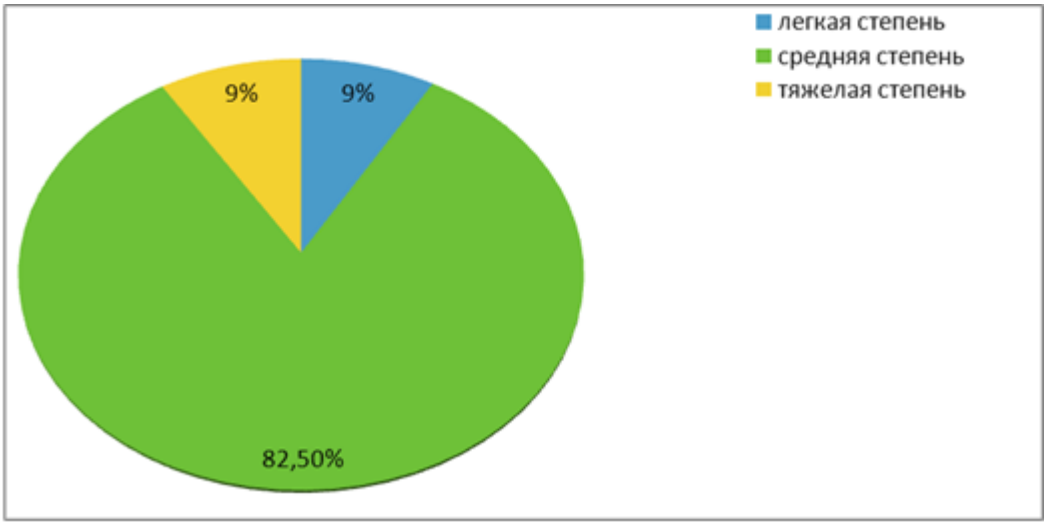


Рисунок 7. Распределения больных розацеа по степени тяжести заболевания (по ШДОР) (в %).

3.1.2 Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия кожи лица у больных розацеа

Больные розацеа были разделены на 2 возрастные группы: до 35 лет (10 человек) и после 35 лет (60 человек). Результаты сравнивались с известными соответствующими параметрами для здоровой кожи, а также с данными, полученными при обследовании 16 здоровых добровольцев (возрастные группы до 35 лет – 8 человек, после 35 лет – 8 человек). Распределение

больных розацеа по возрастному признаку и формам заболевания приведено на рисунке 8.

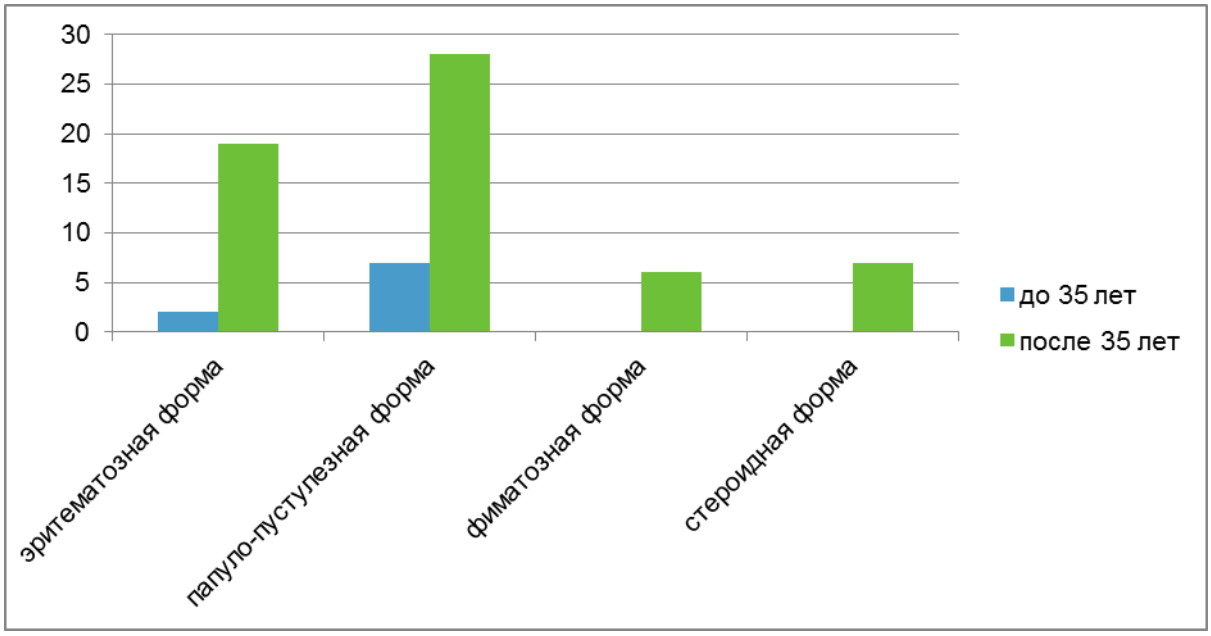


Рисунок 8. Распределение больных розацеа по возрасту и формам заболевания (абсолютное число больных).

В таблице 1 приведены данные о количестве пациентов применявших 0,1% мазь такролимуса и 15 % гель азелаиновой кислоты в каждой возрастной группе.

Таблица 1. Количество больных, получавших 0,1% мазь такролимуса и 15%гель азелаиновой кислоты в каждой возрастной группе.

Форма розацеа	До 35 лет		После 35 лет	
	0,1% мазь такролимуса	15% гель азелаиновой кислоты	0,1% мазь такролимуса	15% гель азелаиновой кислоты
Эритематозная	2	0	18	1
Папуло-пустулезная	2	5	10	18
Фиматозная	0	0	2	4
Стероидная	0	0	5	2

У больных розацеа выявлены следующие морфофункциональные изменения в коже: наличие воспалительного инфильтрата вокруг сосудов (рисунок 9), поверхностно расположенные капиляры (рисунок 10), при фиматозной форме розацеа также отмечалось утолщение и дезорганизация коллагеновых волокон (рисунок 11).

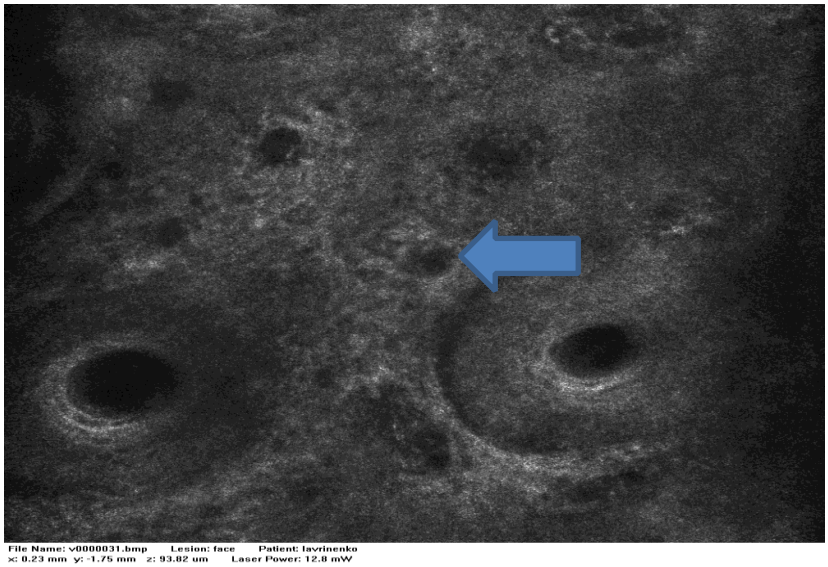


Рисунок 9. Воспалительный инфильтрат вокруг сосудов при розацеа.

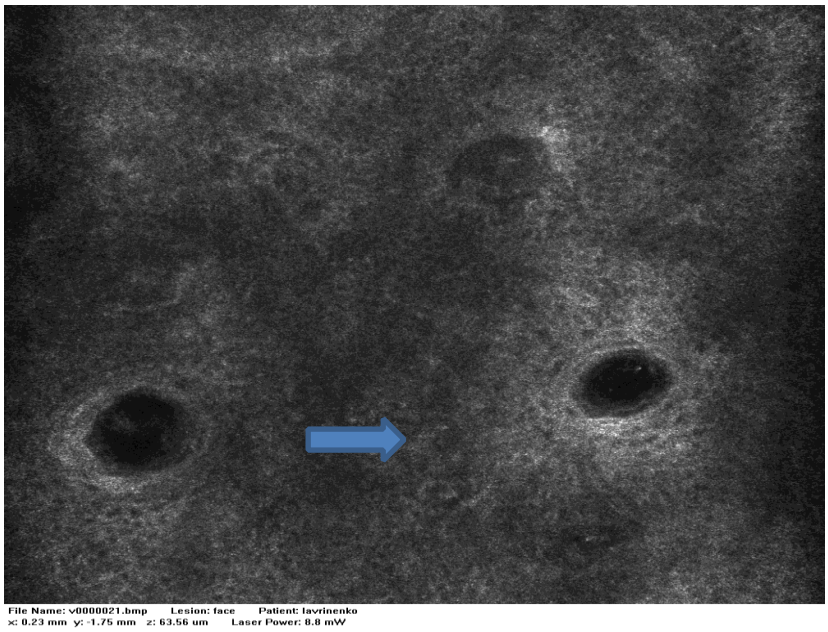


Рисунок 10. Поверхностное расположение капилляров при розацеа.

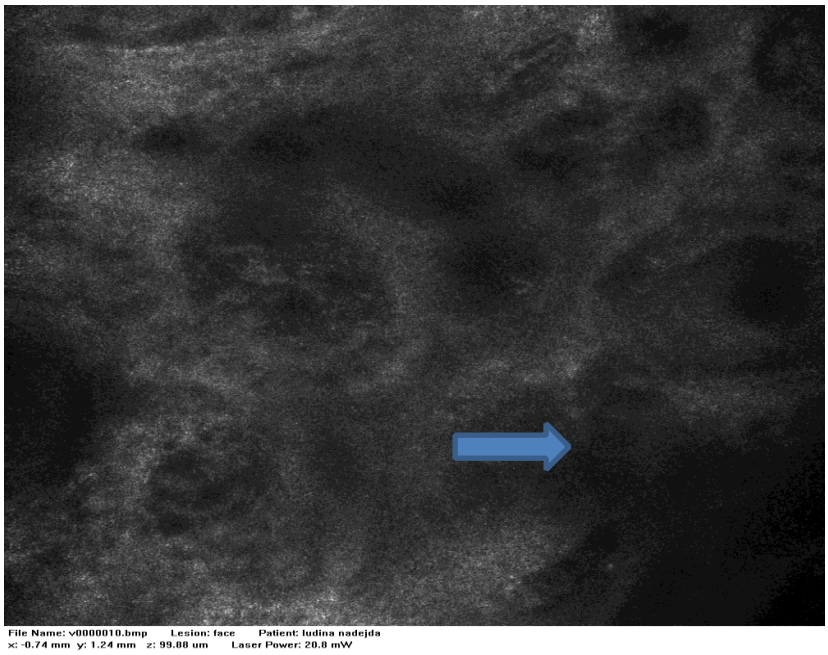


Рисунок 11. Утолщение и дезорганизация коллагеновых волокон при фиматозной форме розацеа.

В таблицах 2,3 приведены известные морфофункциональные параметры, полученые методом КЛСМ для здоровой кожи лица, а также результаты обследования больных розацеа и 16 здоровых добровольцев.

Таблица 2. Параметрическая оценка здоровой кожи лица методом конфокальной лазерной сканирующей микроскопии (Лукашева Н.Н., Овчинникова А.Ю., Потекаев Н.Н., Ткаченко С.Б. Клиническая дерматология и венерология, 2008)

Параметры Возраст	ТРС, мкм	МТЭ, мкм	ГЗК, мкм	ДС, мкм
До 35 лет	14,12	48,72	67,51	9,6
После 35 лет	16,25	43,28	66,28	8,4

Таблица 3. Морфофункциональные параметры кожи у больных розацеа до лечения

Параметр	ТРС, мкм		МТЭ, мкм		ГЗК, мкм		ДС, мкм	
Форма розацеа	До 35 лет	После 35 лет	До 35 лет	После 35 лет	До 35 лет	После 35 лет	До 35 лет	После 35 лет
Эритематозная	13,0+/-0,21*	14,64+/-0,34*	45,6+/-0,15*	41,9 +/- 0,1*	62,0 +/-0,21*	62,0 +/-0,47*	10,6+/-0,21	10,9+/-0,11*
Папуло-пустулезная	15,98+/-0,15*	17,5+/-0,12*	49,6 +/-0,1*	46,5+/-0,07*	62,5+/-0,29*	62,2 +/-0,08*	11,2+/-0,28	11,0 +/-0,1*
Фиматозная	-	17,5+/-0,14*	-	46,3+/-0,14*	-	60,75+/-0,64*	-	11,3+/-0,28*
Стероидная	-	13,4+/-0,49*	-	42,7+/-0,1*	-	64,05+/-0,35*	-	10,5+/-0,35*
Добровольцы	13,9+/-0,22	16,1+/-0,14	48,4+/-0,43	44,3+/-0,36	66,6+/-0,12	66,5+/-0,25	9,3+/-0,15	8,5+/-0,09

Примечание: * - достоверное ($p<0,05$) различие показателей относительно исходных.

Как следует из таблицы, показатели КЛСМ кожи здоровых добровольцев практически не отличались от известных параметров в соответствующих возрастных группах. При эритематозной и стероидной формах розацеа отмечалось достоверное уменьшение ТРС, уменьшение МТЭ и ГЗК, а также увеличение ДС ($p< 0,05$). При папуло-пустулезной и фиматозной формах

розацеа наблюдалось достоверное увеличение ТРС, МТЭ, уменьшение ГЗК и увеличение ДС в обеих возрастных группах (p< 0,05).

3.1.3 Исследование микроциркуляции кожи лица и век у больных розацеа

Больным розацеа до начала лечения было проведено исследование микроциркуляции в области кожи лица и век методом лазерной допплеровской флоуметрии. Результаты приведены в таблице 4.

Таблица 4. Результаты исследования показателей ЛДФ-граммы у больных розацеа до лечения.

Группа	Кожа лица			Кожа век		
	ПМ	СКО	КВ	ПМ	СКО	КВ
Больные розацеа с поражением кожи век	14,4+/-0,43 перф.ед.*	1,52	10,5%*	12,58+/-0,22 перф.ед.*	0,78	6,2%
Больные розацеа без поражения кожи век	14,51+/-0,39 перф.ед.*	1,35	9,3%*	10,6+/-0,26 перф.ед.*	0,83	7,5%
Добровольцы	11,44+/-0,3 перф.ед.	0,89	7,7%	10,45+/-0,26 перф.ед.*	0,79	7,5%

Примечание: * - достоверное (p<0,05) различие показателей относительно исходных.

Исследование микроциркуляции кожи лица у больных розацеа выявило достоверное повышение показателя микроциркуляции (ПМ) в области

пораженной кожи лица, а у больных розацеа блефаритом - в области пораженной кожи век ($p<0,05$), а также повышение коэффициента вариации, что свидетельствует о повышении вазомоторной активности сосудов у этих пациентов.

С целью исследования активных и пассивных механизмов регуляции кровотока был проведен анализ амплитудно-частотного спектра ЛДФ-грамм у больных розацеа до лечения (таблица 5).

Таблица 5. Результаты исследования амплитудно-частотного спектра ЛДФ-грамм у больных розацеа до лечения

Показатель	ALF/СКО		AHF/СКО		ACF/СКО		ИЭМ	
	Кожа лица	Кожа век	Кожа лица	Кожа век	Кожа лица	Кожа век	Кожа лица	Кожа век
Больные розацеа с поражением кожи век	141,74 +/- 1,14%*	128,71 +/- 0,47%	73,16 +/- 0,52%	92,08 +/- 0,97%*	38,33 +/- 1,42%	42,21 +/- 0,75%	1,29 +/- 0,016*	0,99 +/- 0,012*
Больные розацеа без поражения кожи век	143,26 +/- 1,18%*	126,65 +/- 0,51%	74,32 +/- 0,87%	73,26 +/- 0,76%	37,24 +/- 1,13%	39,45 +/- 1,36%	1,27 +/- 0,014*	1,15 +/- 0,018
Добровольцы	128,14 +/- 0,85%	128,01 +/- 0,88%	69,23 +/- 0,82%	70,40 +/- 1,17%	38,06 +/- 0,9%	38,76 +/- 0,89%	1,19 +/- 0,017%	1,17 +/- 0,016%

Примечание: * - достоверное ($p<0,05$) различие показателей относительно исходных.

Из приведенных данных следует, что в области кожи лица у больных розацеа отмечалось достоверное повышение показателей ALF/СКО и ИЭМ ($p<0,05$), что свидетельствует о преобладании гипертонуса артериол за счет воздействия миогенного и нейрогенного факторов. В области пораженной кожи век у больных розацеа выявлено достоверное повышение показателя AHF/СКО, снижение ИЭМ ($p<0,05$), что свидетельствует о выраженных застойных явлениях в венулярном отделе микроциркуляторного русла.

Таким образом:

- У всех больных розацеа выявлено достоверное повышение ПМ в области пораженной кожи лица, что свидетельствует о повышении вазомоторной активности сосудов у этих пациентов.
- У больных розацеа блефаритом - повышение ПМ в области пораженной кожи век ($p<0,05$), что свидетельствует о повышении вазомоторной активности сосудов у этих пациентов.
- Исследование амплитудно-частотного спектра ЛДФ-грамм на коже лица у больных розацеа отмечалось достоверное повышение показателей ALF/СКО и ИЭМ ($p<0,05$), что свидетельствует о преобладании гипертонуса артериол за счет воздействия миогенного и нейрогенного факторов.
- В области пораженной кожи век у больных розацеа наблюдалось достоверное повышение показателя AHF/СКО, снижение ИЭМ ($p<0,05$), что свидетельствует о выраженных застойных явлениях в венулярном отделе микроциркуляторного русла.

3.1.4 Корнеометрия кожи лица и век у больных розацеа

Больным розацеа проводили исследование показателя влажности в области пораженной кожи лица и век методом корнеометрии (таблица 6).

Таблица 6. Результаты корнеометрии кожи лица и пораженной кожи век у больных розацеа до лечения.

Параметр	Кожа лица		Пораженная кожа век	
Форма розацеа	До 35 лет	После 35 лет	До 35 лет	После 35 лет
Эритематозная	33+/-1,41 ед.*	39,08+/-2,21 ед.*	29 ед.	32,29+/-3,26 ед.*
Папуло-пустулезная	38,7+/-1,48 ед.*	38,88+/-2,46 ед.*	35 ед.	35,0+/-5,8 ед.*
Фиматозная	-	35,5+/-3,53 ед.*	-	-
Стероидная	-	38,6+/-2,27 ед.*	-	-
Добровольцы	73,36+/-3,45 ед.	66,0+/-2,41 ед.	69,88+/-3,43 ед.	62,63+/- 2,16 ед.

Примечание: * - достоверное ($p<0,05$) различие показателей относительно исходных.

Из таблицы следует, что у больных розацеа выявлено достоверное снижение показателя влажности в области пораженной кожи лица и век ($p<0,05$).

3.1.5 Себуметрия кожи лица и век у больных розацеа

Исследование жирности пораженной кожи лица и век проводили методом себуметрии. Корреляционный анализ формы розацеа и жирности кожи представлен в таблице 7.

Таблица 7. Результаты себуметрии кожи лица и пораженной кожи век у больных розацеа до лечения.

Параметр	Кожа лица		Пораженная кожа век	
Форма розацеа	До 35 лет	После 35 лет	До 35 лет	После 35 лет
Эритематозная	172+/-5,27 ед.*	146,33+/-4,17 ед.*	156 ед.	139,71+/-6,7 ед.*
Папуло-пустулезная	285+/-8,36 ед.*	257,4+/-3,78 ед.*	142 ед	150,33+/-11,37 ед.*
Фиматозная	-	267+/-2,82 ед.*	-	-
Стероидная	-	145,73+/-4,52 ед.*	-	-
Добровольцы	210,13+/-8,87 ед.	191,25+/-7,59 ед.	190,25+/-9,54 ед.	175+/-7,27 ед.

Примечание: * - достоверное ($p<0,05$) различие показателей относительно исходных.

Из таблицы следует, что больных эритематозной и стероидной формами отмечалось достоверное снижение жирности кожи лица. ($p<0,05$); у больных папуло-пустулезной и фиматозной формами - достоверное повышение жирности кожи лица ($p<0,05$). У всех больных розацеа-блефаритом отмечалось достоверное снижение жирности в области пораженной кожи век ($p<0,05$).

3.1.6 Мексаметрия кожи лица и век у больных розацеа

Степень эритемы определяли методом мексаметрии. Данные мексаметрии у больных розацеа до лечения приведены в таблице 8. и на рисунке 12.

Таблица 8. Результаты мексаметрии у больных розацеа до лечения.

Группа	Кожа лица	Кожа век
Больные розацеа с поражением кожи век	647,4+/-13,76 ед.*	568,17+/-14,7 ед.*
Больные розацеа без поражения кожи век	650,6+/-12,13 ед.*	342,2+/-17,31 ед.
Добровольцы	369,5+/-18,2 ед.	336,19+/-16,7 ед.

Примечание: * - достоверное (p<0,05) различие показателей относительно исходных.

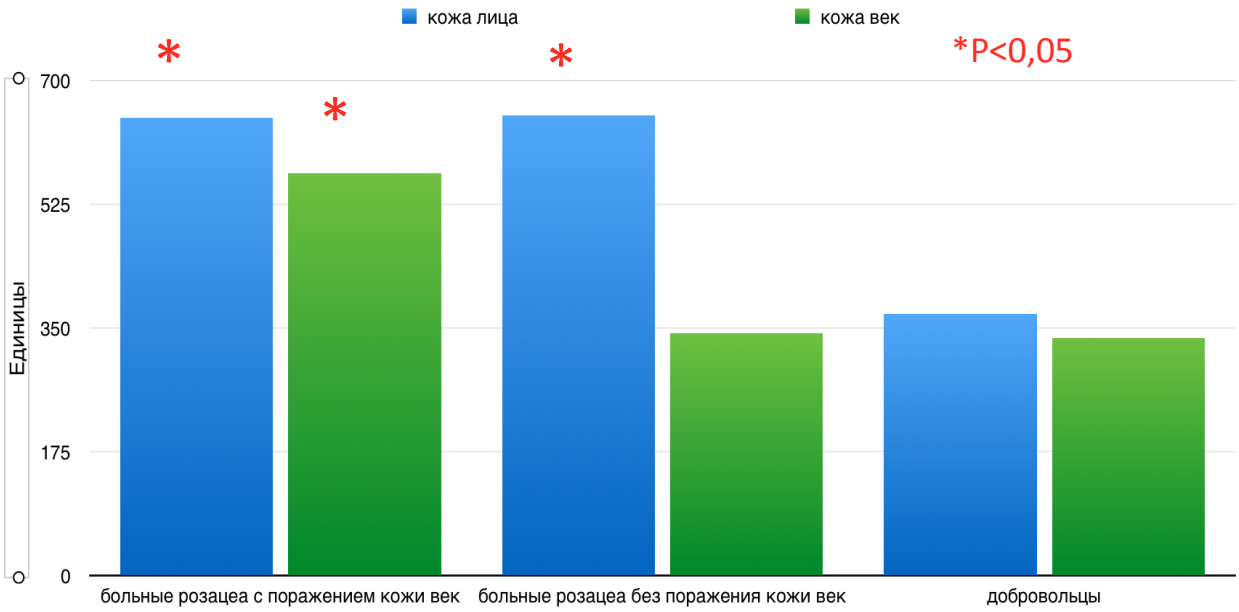


Рисунок 12. Результаты мексаметрии у больных розацеа до лечения.

Как следует из таблицы и рисунка, у всех больных розацеа по данным мексаметрии наблюдалось достоверное усиление эритемы в области пораженной кожи лица и век по сравнению с группой здоровых добровольцев. (p<0,05). Корреляции степени эритемы с формами розацеа выявлено не было.

3.1.7 Исследование уровня VEGF в сыворотке крови больных розацеа.

Результаты определения уровня VEGF в сыворотке крови больных розацеа и здоровых добровольцев приведены на рисунке 13.

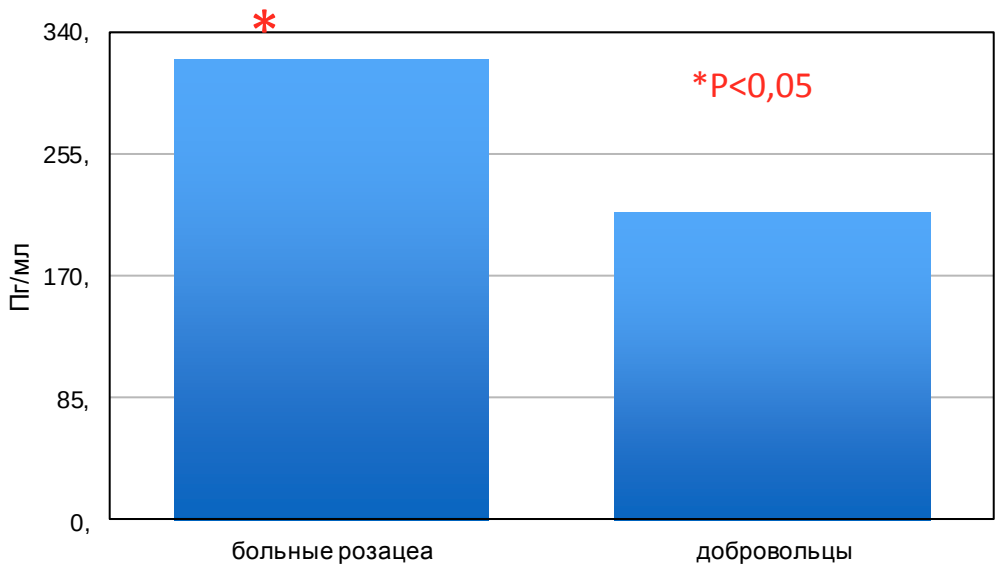


Рисунок 13. Результаты определения уровня VEGF в сыворотке крови больных розацеа и здоровых добровольцев.

Как следует из рисунка, у больных розацеа установлено достоверное повышение уровня VEGF в сыворотке крови по сравнению с группой здоровых добровольцев (p<0,05): 321,29+/-26,02 пг/мл и 214,54+/-32,03 пг/мл соответственно. Повышение уровня VEGF в сыворотке крови выше референсных значений (40-600 пг/мл) отмечалось у 9 больных розацеа. В данном исследовании не было выявлено взаимосвязи уровня VEGF с формой заболевания, возрастом больных, поражением глаз.

3.1.8 Исследование уровня TGF-β1 в сыворотке крови больных розацеа

Результаты определения уровня TGF-β1 в сыворотке крови больных розацеа и здоровых добровольцев приведены на рисунке 14.

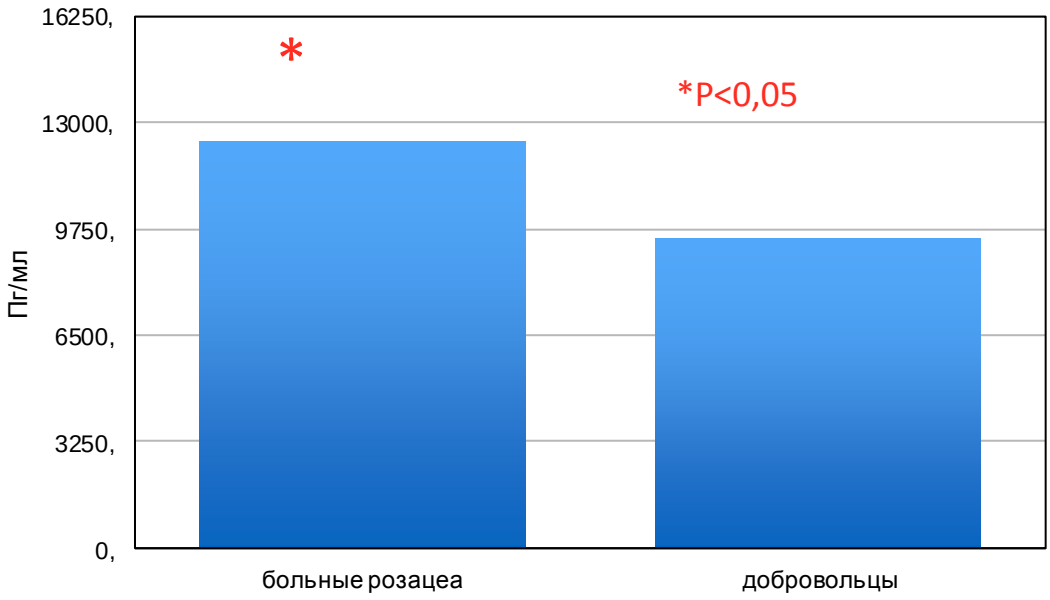


Рисунок 14. Результаты определения уровня TGF-β1 в сыворотке крови больных розацеа и здоровых добровольцев

Как следует из рисунка, у больных розацеа выявлено достоверное повышение уровня TGF-β1 в сыворотке крови по сравнению с группой здоровых добровольцев ($p<0,05$) – 12460,35+/-581,20 пг/мл и 9461,25 +/-800,69 пг/мл соответственно.

Повышение уровня TGF-β1 выше референсных значений (4639-14757 пг/мл) отмечалось у 4 больных с эритематозной формой розацеа, у 6 больных с папуло-пустулезной формой, 1 больной со стероидной формой и у 5 из 7 больных с фиматозной формой.

3.1.9 Исследования на Demodex folliculorum с кожи лица и ресниц у больных розацеа

Demodex folliculorum обнаружен в соскобе с кожи лица – у 42 (60%) пациентов, на ресницах – у 24 (34,3%). Результаты обследования на Demodex folliculorum до начала терапии приведены на рисунке 15.



Рисунок 15. Результаты микроскопического исследования на Demodex folliculorum.

Корреляционный анализ между присутствием Demodex folliculorum и поражением век приведен на рисунке 16.

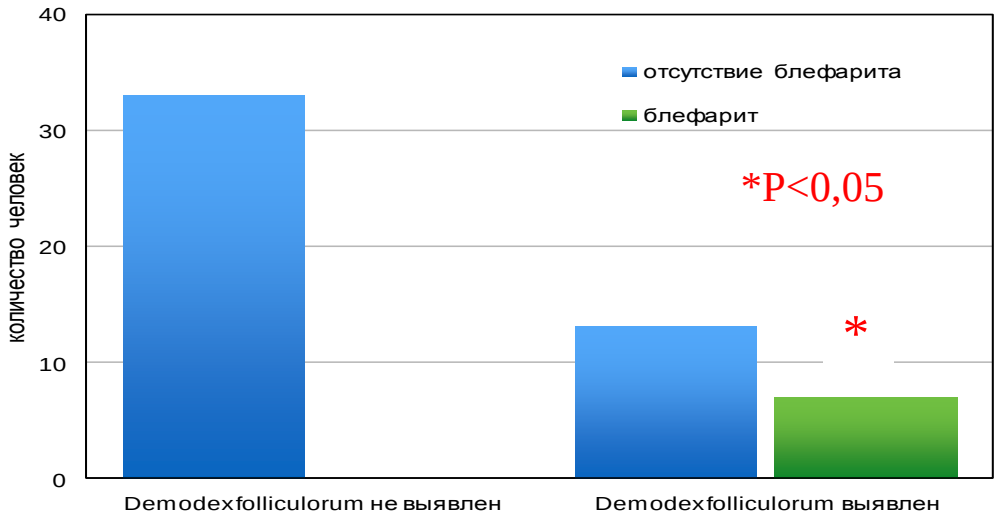


Рисунок 16. Корреляционный анализ между наличием Demodex folliculorum на ресницах и развитием блефарита.

Из рисунка следует, что имеется достоверная связь между розацеа-блефаритом и выявлением Demodex folliculorum на ресницах ($p<0,05$).

3.1.10 Обследование больных розацеа у офтальмолога

При проведении офтальмологом биомикроскопии глаз у пациентов с розацеа-блефаритом отмечали гиперемию кожи век, утолщение и гиперемию краев век, муфтообразные утолщения и сальный налет у основания ресниц, частичную закупорку выводных протоков мейбомиевых желез, застой секрета (не более трети) при проведении пальцевой компрессионной пробы. В соответствии с этим дисфункция мейбомиевых желез оценена в форме легкой степени. У 5 пациентов выявлены точечные участки эпителиопатии, выраженные в виде подсыхания эпителия в нижних отделах роговицы.

У 23 пациентов (32,9%) выявлено одно из характерных для розацеа поражение глаз или сочетание нескольких видов патологии: блефарит - у 17 пациентов (24,3%), конъюнктивит – у 2 (2,86 %), кератит – у 4 (5,7%) (из них язва роговицы – у 3 (4,3%). Распределение поражений глаз у больных розацеа показано на рисунке 17.

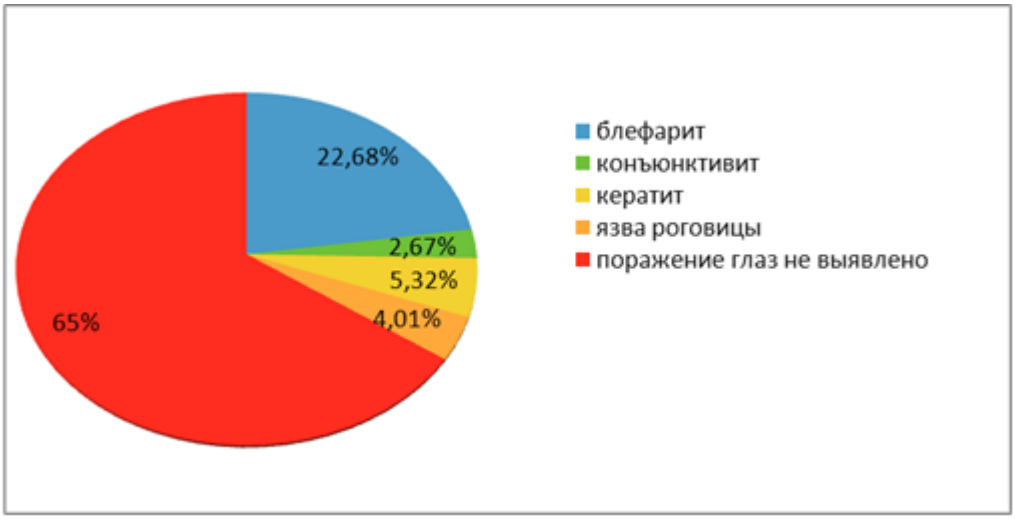


Рисунок 17. Распределение поражений глаз у больных розацеа (в %).

Как следует из рисунка, наиболее частой формой поражения глаз у больных розацеа являлся розацеа блефарит.

В исследовании проводился анализ связи поражения глаз у больных розацеа с формой заболевания (рисунок 18).

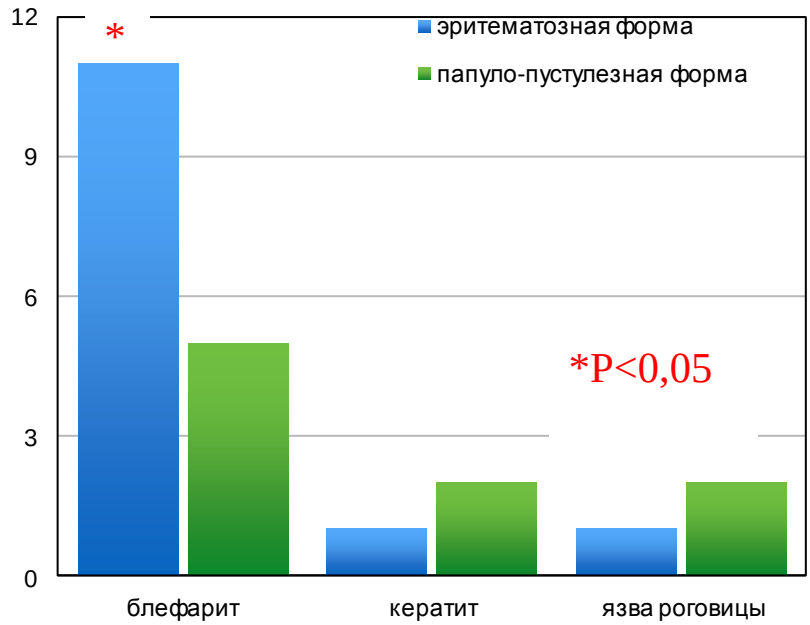


Рисунок 18. Взаимосвязь поражений глаз с формами розацеа (абсолютное число больных).

Из рисунка следует, что у 11 пациентов (52,4%) эритематозной формой розацеа был выявлен блефарит, при этом установлена корреляционная связь между эритематозной формой розацеа и развитием блефарита ($p< 0,05$). Однако достоверная связь между папуло-пустулезной формой розацеа и поражением глаз не обнаружена.

Таким образом,

- при обследовании у офтальмолога у большинства пациентов с поражением глаз диагностирован розацеа-блефарит (24,3%).
- установлена корреляционная связь между эритематозной формой розацеа и развитием блефарита ($p< 0,05$).

3.1.11 Исследование слезопродукции у больных розацеа

Жалобы, характерные для синдрома сухого глаза (сухость глаз, зуд, ощущение инородного тела, слезотечение (у пациентов с гиперсекрецией), присутствовали у 28 пациентов (40%). Нарушение слезопродукции выявлено у 54 пациентов из 70 (77,1%), при этом у 6 человек сопутствовали другие факторы риска развития синдрома сухого глаза (ношение контактных линз, длительная работа за компьютером, воздействие повышенных температур, использование сосудосуживающих глазных капель).

По данным литературы частота ССГ в популяции повышается с возрастом. Бржеский В.В. и Сомов Е.Е., 2002 г., установили, что ССГ выявляется на первичном приеме у офтальмолога у 12% пациентов в возрасте до 40 лет, а после 50 лет - уже более чем у 67% [8]. Майчук Ю.Ф. и Яни Е.В., 2011 г., отмечают, что в последние годы частота обнаружения ССГ возросла в 4,5 раза [21]. Данный факт связан, вероятно, с повышением квалификации офтальмологов, образовательной программой по проблеме ССГ, увеличением количества публикаций, и, возможно, с изменением образа жизни пациентов, связанным с активной работой с компьютерной техникой.

В нашем исследовании изучалось состояние слезопродукции у пациентов до 40 лет (15 человек) и после 40 лет (55 человек). Нарушение слезопродукции и стабильности слезной пленки у больных розацеа выявлено в возрасте до 40 лет у 11 человек (73,3%), а в возрасте после 40 лет – у 43 человек (78,2%). Таким образом, отмечалась высокая частота нарушений слезопродукции в обеих возрастных группах. Связи нарушения слезопродукции с полом не отмечалось. Распределение по стадиям нарушения представлено в таблице 9.

Таблица 9. Распределение больных по стадиям нарушения слезопродукции у больных розацеа (в %) (тест Ширмера)

		Гипопродукция слезной жидкости				
	Гиперсекреция слезной жидкости	Начальные нарушения (%)	Легкая степень (%)	Средняя степень (%)	Тяжелая степень (%)	Всего (%)
До 40 лет	0	3 (4,3%)	2 (2,9%)	2 (2,9%)	4 (5,7%)	11(15,8%)
После 40 лет	4 (5,7%)	13 (18,6%)	10(14.3%)	13(18,6%)	3 (4,3%)	43(61,5%)

Из таблицы следует, что по данным теста Ширмера у больных розацеа достоверно чаще встречалось снижение слезопродукции от начальной до средней степени тяжести в возрастной группе после 40 лет ($p<0,05$).

Снижение показателей пробы Норна на одном или обоих глазах наблюдали у 45 человек из 70 (64,3%): умеренное снижение – у 38 (54%), резкое снижение – у 7 (10 %) (рисунок 19).



Рисунок 19. Результаты определения времени разрыва слезной пленки (проба по Норну)

Таким образом,

- Из 70 больных розацеа 28 (40%) предъявляли жалобы, характерные для ССГ.
- Нарушение слезопродукции выявлено у 54 пациентов из 70 (77,1%).
- Наблюдалась высокая частота нарушений слезопродукции в возрастных группах как до 40 лет, так и старше (73,3% и 78,2% соответственно).
- По данным теста Ширмера у больных розацеа достоверно чаще встречалось снижение слезопродукции от начальной до средней степени тяжести в возрастной группе после 40 лет ($p<0,05$).
- У 45 человек из 70 (64,3%) выявлено значительное снижение показателей пробы Норна на одном или обоих глазах.

3.1.12 Исследование Дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) у больных розацеа до лечения

Больным розацеа было проведено исследование ДИКЖ с помощью специальной анкеты-вопросника. Результаты оценки ДИКЖ до лечения приведены в таблице 10.

Таблица 10. Результаты исследования ДИКЖ у больных розацеа до лечения.

Форма розацеа	ДИКЖ до лечения
Эритематозная	19,2+/-1,48
Папуло-пустулезная	21,4+/-1,75
Фиматозная	20,8+/-2,4
Стероидная	19,7+/-1,37

При исследовании ДИКЖ у больных розацеа с помощью анкеты-вопросника среднее значение индекса составило 20,3+/- 1,26, что свидетельствует о значительном влиянии этого заболевания на качество жизни пациентов. Наибольшее значение ДИКЖ (21,4+/-1,75) отмечалось при папуло-пустулезной форме заболевания.

3.2. Результаты обследования больных розацеа в процессе лечения

3.2.1 Оценка тяжести кожного процесса у больных розацеа по Шкале диагностической оценки розацеа в процессе лечения

Результаты оценки тяжести кожного процесса по ШДОР до лечения и через месяц после лечения приведены в таблице 11.

Таблица 11. Оценка тяжести заболевания у больных розацеа в баллах ШДОР до и после лечения.

Степень тяжести	На фоне применения 0,1% мази такролимуса		На фоне применения 15% геля азелаиновой кислоты	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Легкая	5,6+/-0,51	3,34+/-0,21*	4,0	3,0
Средняя	10,3+/-0,25	5,3+/-0,18*	10,8+/-0,29	5,96+/-0,22*
Тяжелая	15,5+/-0,7	8,0+/-0,36*	18,0+/-0,41	8,75+/-0,25*

Примечание: * - достоверное ($p<0,05$) различие показателей относительно исходных.

Из приведенных данных можно сделать вывод, что как применение 0,1% мази такролимуса, так и 15% геля азелаиновой кислоты способствовали значительному снижению тяжести заболевания по ШДОР. Использование этих препаратов в составе комплексной терапии при средней и тяжелой степени заболевания приводит к приблизительно одинаковому клиническому эффекту при лечении больных розацеа.

3.2.2 Показатели общего анализа крови у больных розацеа в процессе лечения

Результаты общего анализа крови до и через месяц терапии представлены в таблице 12.

Таблица 12. Результаты общего анализа крови у больных розацеа до и после лечения.

показатель	На фоне применения 0,1% мази такролимуса		На фоне применения 15% геля азелаиновой кислоты		Референсные значения
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Гемоглобин, г/л	125,3+/-0,76	126,6+/-0,67	126,8+/-0,85	127,2+/-0,7	120-160
Эритроциты, 10^{12}/л	4,2+/-0,1	4,3+/- 0,03	4,5+/-0,04	4,3+/-0,05	3,9-6,6
Лейкоциты, 10^9/л	5,4+/-0,12	5,6+/- 0,09	5,9+/-0,14	6,3+/-0,16	4,0-9,0
Тромбоциты, 10^9/л	244,2+/-4,3	245,4+/- 5,4	247,7+/-4,1	248,2+/-3,9	180-320
СОЭ, мм/ч	5,8+/-0,3	6,0+/- 0,26	5,5+/-0,29	5,6+/-0,23	до 15

Исходя из полученных данных можно отметить, что статистически значимых изменений гематологических показателей в крови больных розацеа выявлено не было, все значения не выходили за границы референсных интервалов. Динамика показателей на фоне лечения также была незначительной.

3.2.3 Показатели биохимического анализа крови у больных розацеа в процессе лечения

Результаты общего анализа крови до и через месяц терапии представлены в таблице 13.

Таблица 13. Результаты биохимического анализа крови у больных розацеа до и после лечения.

Показатель	На фоне применения 0,1% мази такролимуса		На фоне применения 15% геля азелаиновой кислоты		Референсные значения
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
АЛТ, Ед/л	21,6+/-0,58	22,8+/-0,65	23,8+/-0,67	23,5+/-0,54	До 35 ед/л
АСТ, Ед/л	24,2+/-0,59	23,9+/-0,49	24,5+/-0,42	25,3+/-0,36	До 35 ед/л
Общий билирубин, мкмоль/л	10,8+/-0,43	10,6+/-0,39	9,6+/-0,47	9,3+/-0,43	3,4-20,5
Глюкоза, ммоль/л	4,5+/-0,11	4,4+/-0,06	4,4+/-0,14	4,5+/-0,06	3,5-6,1

При анализе полученных данных следует отметить, что статистически значимых изменений биохимических показателей в крови больных розацеа выявлено не было, все значения не выходили за границы референсных интервалов. Динамика показателей на фоне лечения также была незначительной.

3.2.4. Показатели конфокальной лазерной сканирующей микроскопии кожи лица при розацеа в процессе лечения

Результаты конфокальной лазерной сканирующей микроскопии (КЛСМ) у больных розацеа через месяц применения 0,1% мази такролимуса приведены в таблице 14.

Как следует из таблицы, в результате применения 0,1% мази такролимуса в возрастной группе до 35 лет при эритематозной форме отмечалось достоверное повышение МТЭ с 45,9+/-0,18 мкм до 48,8+/- 0,07 мкм, снижение ДС с 10,2+/-0,31 мкм до 8,9+/- 0,07 мкм ($p<0,05$) ; при папуло-пустулезной форме - достоверное уменьшение ТРС с 15,81+/-0,27 мкм до 14,7+/-0,13 мкм, ДС с 11,1+/- 0,19 мкм до 9,1+/-0,11мкм ($p<0,05$). В возрастной группе старше 35 лет при эритематозной форме установлено достоверное повышение ТРС с 14,32+/-0,76 мкм до 16,0 +/- 0,27 мкм, повышение МТЭ с 42,3+/-0,64 мкм до 43,76+/-0,22 мкм, снижение ДС с 10,5+/-0,62 мкм до 9,27+/-0,19 ($p<0,05$); при папуло-пустулезной выявлено достоверное снижение ТРС с 17,3 +/-0,56 мкм до 16,8+/-0,32 мкм, снижение МТЭ с 46,7+/-0,41 мкм до 44,8+/-0,44 мкм и снижение ДС с 11,2+/-0,22 мкм до 9,4+/-0,15 мкм ($p<0,05$); при фиматозной форме отмечалось достоверное снижение ТРС с 17,6+/-0,39 мкм до 17,1+/-0,36 мкм, снижение МТЭ с 46,3+/-0,82 мкм до 45,6+/-0,28 мкм и снижение ДС с 11,3+/-0,24 мкм до 9,8+/-0,2 мкм ($p<0,05$); при стероидной форме наблюдалось достоверное повышение ТРС с 13,2+/-0,63мкм до 14,6+/-0,5 мкм, повышение МТЭ с 42,5+/-0,59 мкм до 44,0+/-0,21мкм соответственно, снижение ДС с 10,6+/-0,91мкм до 9,5+/-0,14 мкм ($p<0,05$) .

Таблица 14. Морфофункциональные параметры кожи больных розацеа на фоне лечения 0,1% мазью такролимуса.

Показатель	ТРС (мкм)		МТЭ (мкм)		ГЗК (мкм)		ДС (мкм)	
Форма розацеа	До 35 лет	После 35 лет	До 35 лет	После 35 лет	До 35 лет	После 35 лет	До 35 лет	После 35 лет
Эритематозная								
До лечения	12,8 +/- 0,25	14,32 +/- 0,76	45,9 +/- 0,18	42,3 +/- 0,64	61,7 +/- 0,53	62,2 +/- 0,44	10,2 +/- 0,31	10,5 +/- 0,62
После лечения	13,9 +/- 0,14	16,0 +/- 0,27*	48,8 +/- 0,07*	43,76 +/- 0,22*	62,6 +/- 0,07	63,1 +/- 0,49	8,9 +/- 0,07*	9,27 +/- 0,19*
Папуло-пустулезная								
До лечения	15,81 +/- 0,27	17,3 +/- 0,56	49,7 +/- 0,73	46,7 +/- 0,41	62,7 +/- 0,13	62,4 +/- 0,25	11,1+/- 0,19	11,2 +/- 0,22
После лечения	14,7 +/- 0,13*	16,8 +/- 0,32*	45,5 +/- 0,21*	44,8 +/- 0,44*	63,1 +/- 0,26	62,8 +/- 0,38	9,1+/- 0,11*	9,4 +/- 0,15*
Фиматозная								
До лечения	-	17,6 +/- 0,39	-	46,3 +/- 0,82	-	61,4 +/- 0,54	-	11,3 +/- 0,24
После лечения	-	17,1 +/- 0,36	-	45,6 +/- 0,28*	-	61,8 +/- 0,41	-	9,8 +/- 0,2*
Стероидная								
До лечения	-	13,2 +/- 0,63	-	42,5 +/- 0,59	-	63,9 +/- 0,42	-	10,6 +/- 0,91
После лечения	-	14,6 +/- 0,5*	-	44,0 +/- 0,21*	-	64,7 +/- 0,42	-	9,5 +/- 0,14*

Примечание: * - достоверное ($p<0,05$) различие показателей относительно исходных.

Результаты конфокальной лазерной сканирующей микроскопии (КЛСМ) у больных розацеа через месяц применения 15% геля азелиановой кислоты приведены в таблице 15.

Из таблицы следует, что при применении 15% геля азелаиновой кислоты в возрастной группе до 35 лет при папуло-пустулезной форме отмечалось достоверное снижение МТЭ с 49,5+/-0,48 мкм до 48,4+/-0,12 мкм и снижение ДС с 11,3+/-0,68 мкм до 9,8+/- 0,18 мкм ($p<0,05$). В возрастной группе старше 35 лет при папуло-пустулезной форме выявлено достоверное снижение ТРС с 17,7+/-0,57 мкм до 16,6+/- 0,12 мкм, снижение МТЭ с 46,3+/-0,35 мкм до 44,8 +/- 0,08 мкм и снижение ДС с 10,9+/-0,17 мкм до 9,3+/-0,16 мкм ($p<0,05$); при фиматозной форме наблюдалось достоверное снижение ТРС с 17,4+/-0,46 мкм до 15,7+/-0,15 мкм и снижение ДС с 11,1+/-0,64 мкм до 9,9+/-0,1 мкм ($p<0,05$) ; при стероидной форме отмечалось достоверное повышение ТРС с 13,6+/-0,21мкм до 15,9+/-0,26 мкм, повышение МТЭ с 42,8+/-0,75 мкм до 43,9+/-0,16 мкм, снижение ДС с 10,8+/-0,12 мкм до 9,2+/-0,17 ($p<0,05$).

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод, что оба препарата (0,1% мазь такролимуса и 15% гель азелаиновой кислоты) одинаково эффективно приводят к нормализации морфофункциональных параметров кожи лица (ТРС, МТЭ, ГЗК, ДС) у больных розацеа.

Таблица 15. Морфофункциональные патраметры кожи больных розацеа на фоне лечения 15% гелем азелаиновой кислоты

Показатель	ТРС (мкм)		МТЭ (мкм)		ГЗК (мкм)		ДС (мкм)	
Форма розацеа	До 35 лет	После 35 лет	До 35 лет	После 35 лет	До 35 лет	После 35 лет	До 35 лет	После 35 лет
Эритематозная								
До лечения	-	14,9		42,1		62,1		10,7
После лечения	-	16,2	-	43,6	-	63,5	-	9,3
Папуло-пустулезная								
До лечения	16,2 +/- 0,73	17,7 +/- 0,57	49,5 +/- 0,48	46,3 +/- 0,35	62,3 +/- 0,62	62,0 +/- 0,83	11,3 +/- 0,68	10,9 +/- 0,17
После лечения	14,6 +/- 0,19*	16,6 +/- 0,12*	48,4 +/- 0,12*	44,8 +/- 0,08*	63,2 +/- 0,43	62,9 +/- 0,1	9,8 +/- 0,18*	9,3 +/- 0,16*
Фиматозная								
До лечения	-	17,4 +/- 0,46	-	46,7 +/- 0,37	-	61,3 +/- 0,51	-	11,1+/- 0,64
После лечения	-	15,7 +/- 0,15*	-	46,1 +/- 0,35*	-	61,2 +/- 0,4	-	9,9+/- 0,1*
Стероидная								
До лечения	-	13,6+/- 0,21	-	42,8+/- 0,75	-	63,8+/- 0,43	-	10,8+/- 0,12
После лечения	-	15,9+/- 0,26*	-	43,9+/- 0,16*	-	63,0+/- 0,36	-	9,2+/- 0,17*

Примечание: * - достоверное ($p<0,05$) различие показателей относительно исходных.

3.2.5 Показатели лазерной допплеровской флоуметрии кожи лица и век при розацеа в процессе лечения

Результаты исследования показателей лазерной допплеровской флоуметрии у больных розацеа в процессе лечение 0,1% мазью такролимуса, 15% гелем азелаиновой кислоты, Блефарогелем 2 и Блефаролосьоном приведены в таблице 16 и на рисунках 20,21.

Как следует из таблицы и рисунков, на фоне применения 0,1% мази такролимуса на кожу лица установлено достоверное снижение ПМ с 14,36+/-0,52 перф.ед. до 12,92+/-0,61 перф.ед ($p<0,05$). На фоне применения 15% геля азелаиновой кислоты отмечалось достоверное снижение ПМ с 14,58+/-0,64 перф.ед. до 12,49+/-0,46 перф.ед ($p<0,05$). В области пораженной кожи век на фоне применения 0,1% мази такролимуса выявлено достоверное снижение ПМ с 12,69+/-0,37 перф.ед. до 10,22+/-0,26 перф.ед., на фоне применения Блефарогеля 2 и Блефаролосьона - с 12,71+/-0,56 перф.ед. до 10,06+/-1,07 перф.ед ($p<0,05$). Исходя из полученных данных можно сделать вывод, что применение 0,1% мази такролимуса на кожу лица и век, 15% геля азелаиновой кислоты на кожу лица, Блефарогеля 2 и Блефаролосьона на кожу век одинаково эффективно приводит к нормализации ПМ.

Таблица 16. Результаты исследования показателей лазерной допплеровской флоуметрии у больных розацеа до и после лечения.

Группа	Кожа лица			Кожа век		
	ПМ	СКО	КВ	ПМ	СКО	КВ
На фоне применения 0,1% мази такролимуса						
До лечения	14,36+/-0,52 перф.ед.	1,56	10,3%	12,69+/-0,37 перф.ед.	0,81	6,4%
После лечения	12,92+/-0,61 перф.ед.*	1,83	14,1%	10,22+/-0,26 перф.ед.*	0,78	7,6%
На фоне применения 15% геля азелаиновой кислоты						
До лечения	14,58+/-0,64 перф.ед.	1,44	9,7%	-	-	-
После лечения	12,49+/-0,46 перф.ед.*	0,66	5,2%	-	-	-
На фоне применения Блефарогеля 2 и Блефаролосьона						
До лечения	-	-	-	12,71+/-0,56 перф.ед.	0,72	7,2%
После лечения	-	-	-	10,06+/-1,07 перф.ед.*	1,51	15%

Примечание: * - достоверное ($p<0,05$) различие показателей относительно исходных.

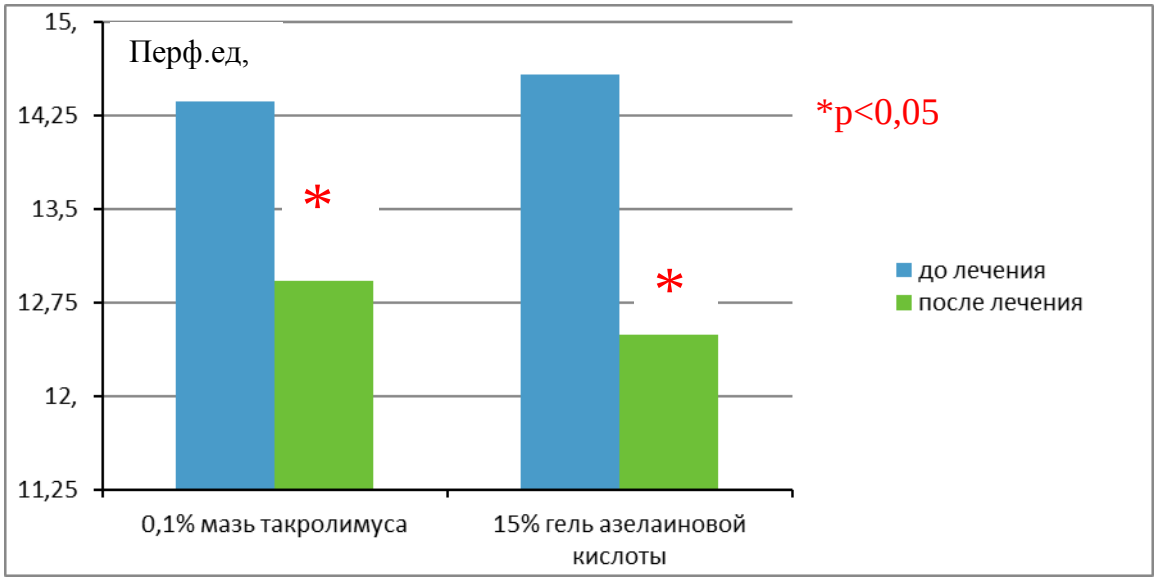


Рисунок 20. Динамика ПМ (перф.ед.) в области кожи лица у больных розацеа в процессе лечения 0,1% мазью такролимуса и 15% гелем азелаиновой кислоты.

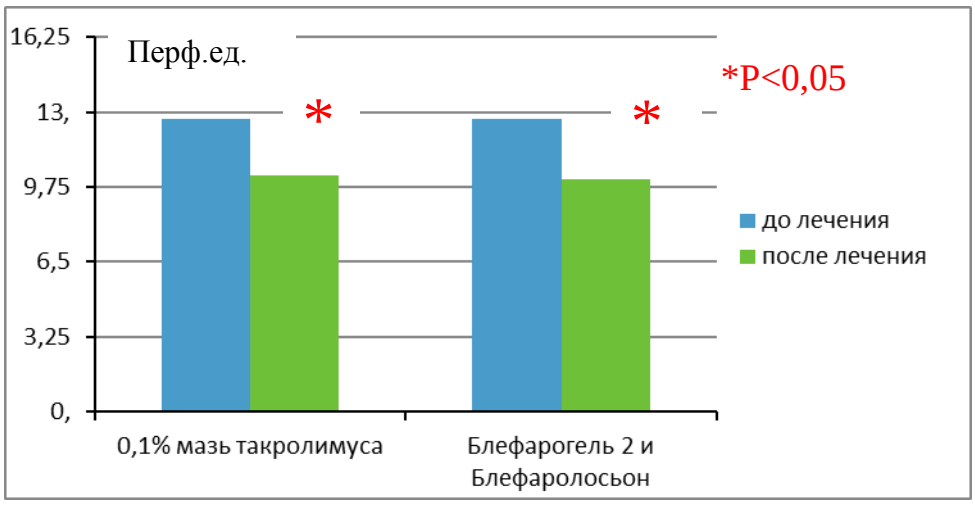


Рисунок 21. Динамика ПМ (перф.ед.) в области пораженной кожи век у больных розацеа в процессе лечения 0,1% мазью такролимуса, Блефарогелем 2 и Блефаролосьоном.

Результаты исследования амплитудно-частотного спектра ЛДФ-граммы кожи лица и пораженной кожи век при розацеа до и после лечения 0,1% мазью такролимуса, Блефарогелем 2 и Блефаролосьоном приведены в таблице 17.

Таблица 17. Результаты исследования амплитудно-частотного спектра ЛДФ-грамм до и после комплексного лечения

Показатель	ALF/СКО		AHF/СКО		ACF/СКО		ИЭМ	
Терапия	Кожа лица	Кожа век	Кожа лица	Кожа век	Кожа лица	Кожа век	Кожа лица	Кожа век
0,1% мазь такролимуса								
До лечения	139,95 +/- 0,82%	128,62 +/- 0,47%	73,19 +/- 0,40%	92,90 +/- 1,75%	37,33 +/- 0,68%	39,80 +/- 0,97%	1,27+/- 0,006	1,05+/- 0,02
После лечения	127,16 +/- 1,32%*	126,09 +/- 0,86%	68,13 +/- 0,70%	74,74 +/- 1,55%*	36,66 +/- 1,00%	38,43 +/- 0,78%	1,22 +/- 0,021*	1,12 +/- 0,018*
15% гель азелаиновой кислоты								
До лечения	140,14 +/- 0,91%	-	74,34 +/- 0,30%	-	33,32 +/- 0,82%	-	1,27 +/- 0,016	-
После лечения	129,66 +/- 2,2%*	-	68,64 +/- 1,77%*	-	30,15 +/- 1,89%	-	1,21 +/- 0,034*	-
Блефарогель 2 и Блефаролосьон								
До лечения	-	127,48+/- 0,68%	-	90,93+/- 1,94%	-	36,39+/- 1,2%	-	1,12+/- 0,024
После лечения	-	125,76+/- 3,13%	-	70,36+/- 1,76%*	-	40,14+/- 1,42%	-	1,15+/- 0,026*

Примечание: * - достоверное ($p<0,05$) различие показателей относительно исходных.

Из таблицы следует, что как на фоне применения 0,1% мази такролимуса на кожу лица и век, так и на фоне применения 15% геля азелаиновой кислоты на кожу лица, Блефарогеля 2 и Блефаролосьона на кожу век у больных розацеа через месяц отмечалась нормализация показателей ALF/СКО, AHF/СКО, ИЭМ.

Таким образом,

- Как на фоне применения 0,1% мази такролимуса на кожу лица и век, так и на фоне применения 15% геля азелаиновой кислоты на кожу лица, Блефарогеля 2 и Блефаролосьона на кожу век у больных розацеа наблюдалось достоверное снижение ПМ в области кожи лица и век.

- Как на фоне применения 0,1% мази такролимуса на кожу лица и век, так и на фоне применения 15% геля азелаиновой кислоты на кожу лица, Блефарогеля 2 и Блефаролосьона на кожу век у больных розацеа через месяц отмечалась нормализация показателей ALF/СКО, AHF/СКО, ИЭМ.

3.2.6 Показатели корнеометрии кожи лица и век при розацеа в процессе лечения

Результаты корнеометрии пораженной кожи лица и век в процессе лечения 0,1% мазью такролимуса приведены в таблице 18 и на рисунках 22,23,24.

Таблица 18. Показатели корнеометрии кожи лица и пораженной кожи век у больных розацеа на фоне терапии 0,1% мазью такролимуса.

Показатель	Кожа лица		Пораженная кожа век	
Форма розацеа	До 35 лет	После 35 лет	До 35 лет	После 35 лет
Эритематозная				
До лечения	30,58+/-4,47 ед.	34,18+/-2,76 ед.	29 ед.	34,80+/-5,17 ед.
После лечения	56,5+/-2,12 ед.*	54,6+/-2,37 ед.*	42 ед.	49,3+/-2,58 ед.*
Папуло-пустулезная				
До лечения	36,6+/-7,21 ед.	35,81+/-2,48 ед.	35 ед.	33 ед.
После лечения	53,5+/-0,7 ед.*	49,5+/-12,02 ед.*	48 ед.	43 ед.
Фиматозная				
До лечения	-	36,74+/-3,62 ед.	-	-
После лечения	-	50,5+/-2,12 ед.*	-	-
Стероидная				
До лечения	-	37,28+/-4,59 ед.	-	-
После лечения	-	55,9+/-2,31 ед.*	-	-

Примечание: * - достоверное ($p<0,05$) различие показателей относительно исходных.

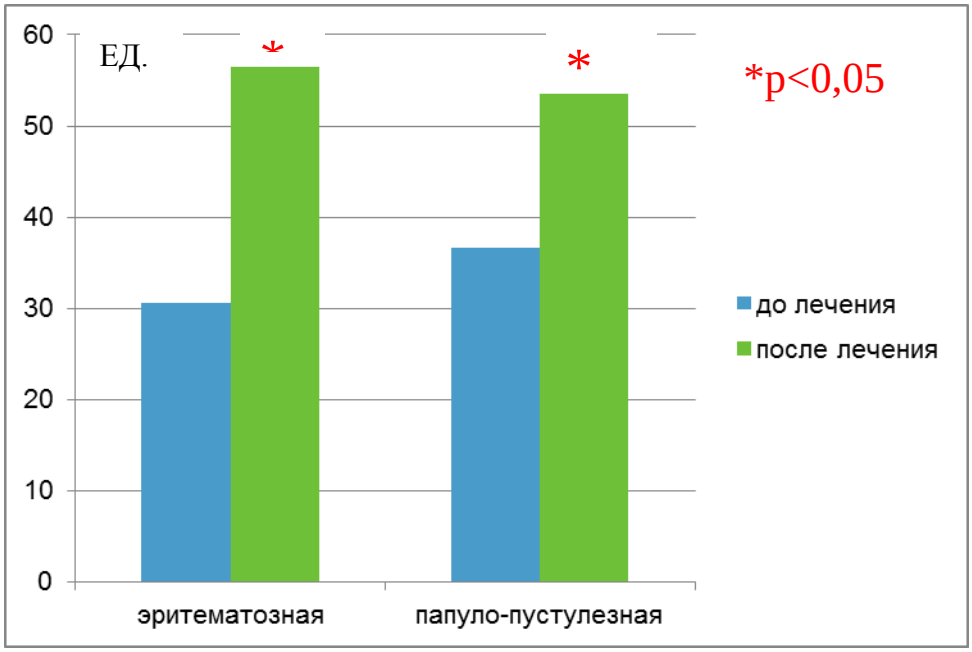


Рисунок 22. Динамика показателей корнеометрии кожи лица у больных розацеа младше 35 лет на фоне применения 0,1% мази такролимуса.

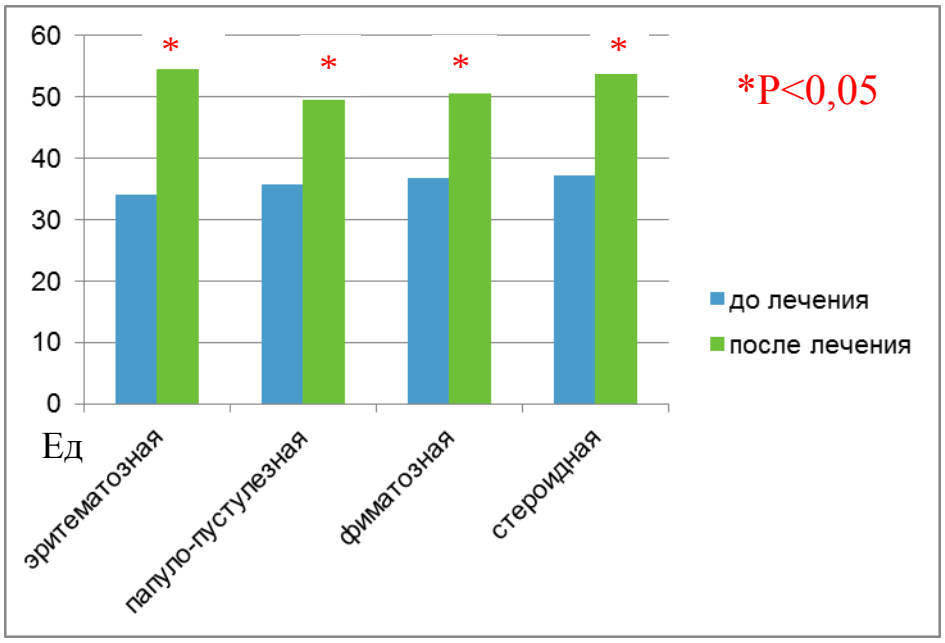


Рисунок 23. Динамика показателей корнеометрии кожи лица у больных розацеа старше 35 лет на фоне применения 0,1% мази такролимуса.

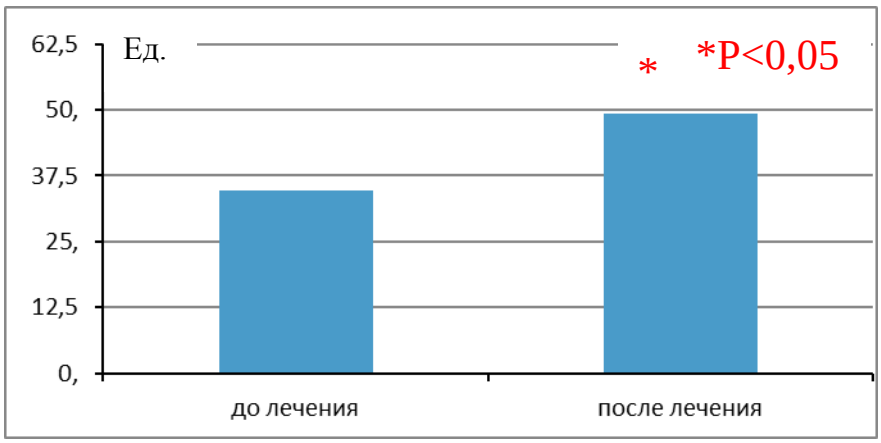


Рисунок 24. Динамика показателей корнеометрии кожи век у больных эритематозной формой розацеа старше 35 лет на фоне применения 0,1% мази такролимуса.

Из таблицы и рисунков следует, что при применении 0,1% мази такролимуса в обеих возрастных группах отмечалось достоверное повышение показателя влажности в области кожи лица и пораженной кожи век ($p<0,05$).

Результаты корнеометрии пораженной кожи лица и век в процессе лечения 15% гелем азелаиновой кислоты, Блефарогелем 2 и Блефаролосьоном приведены в таблице 19 и на рисунках 25,26,27.

Таблица 19. Показатели корнеометрии кожи лица и пораженной кожи век у больных розацеа на фоне терапии 15% гелем азелаиновой кислоты, Блефарогелем 2 и Блефаролосьоном.

Показатель	Кожа лица		Кожа век	
Форма розацеа	До 35 лет	После 35 лет	До 35 лет	После 35 лет
Эритематозная				
До лечения	-	34,2+/-3,17 ед.	-	31,75+/-4,47 ед.
После лечения	-	55,0+/-5,52 ед*	-	45,0+/-8,49 ед*
Папуло-пустулезная				
До лечения	38,6+/-2,51 ед.	37,24+/-5,27 ед.	35 ед.	34,9+/-2,43 ед.
После лечения	44,3+/-1,41 ед.*	46,6+/-2,15 ед.*	48 ед.	48,5+/-4,95 ед.*
Фиматозная				
До лечения	-	34,28+/-4,19 ед.	-	-
После лечения	-	47,5+/-1,93 ед.*	-	-
Стероидная				
До лечения	-	39,2+/-3,64 ед.	-	-
После лечения	-	56,0+/-2,82 ед.*	-	-

Примечание: * - достоверное ($p<0,05$) различие показателей относительно исходных.



Рисунок 25 Динамика показателей корнеометрии кожи лица у больных папуло-пустулезной формой розацеа младше 35 лет на фоне применения 15% геля азелаиновой кислоты.

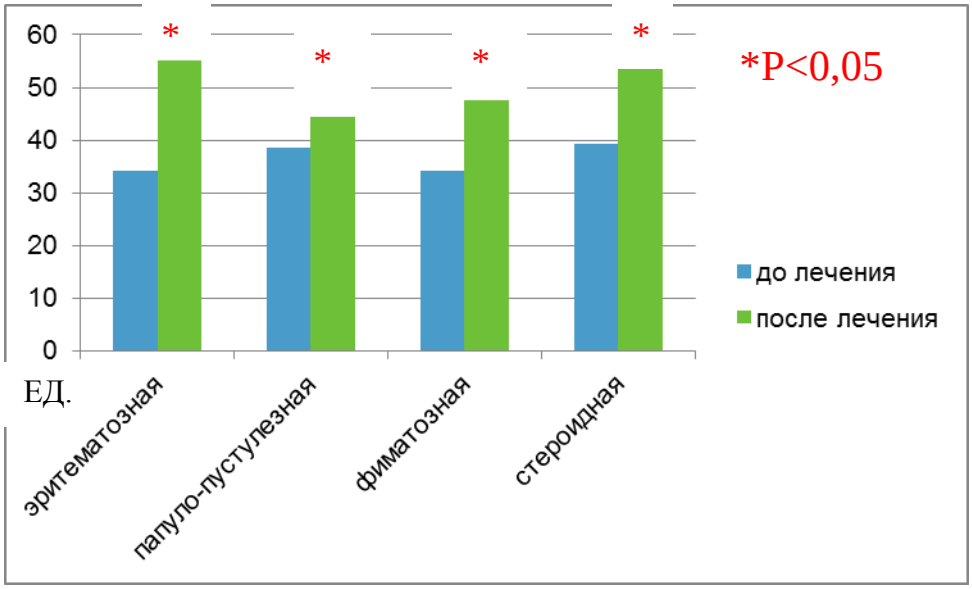


Рисунок 26. Динамика показателей корнеометрии кожи лица у больных розацеа старше 35 лет на фоне применения 15% геля азелаиновой кислоты.

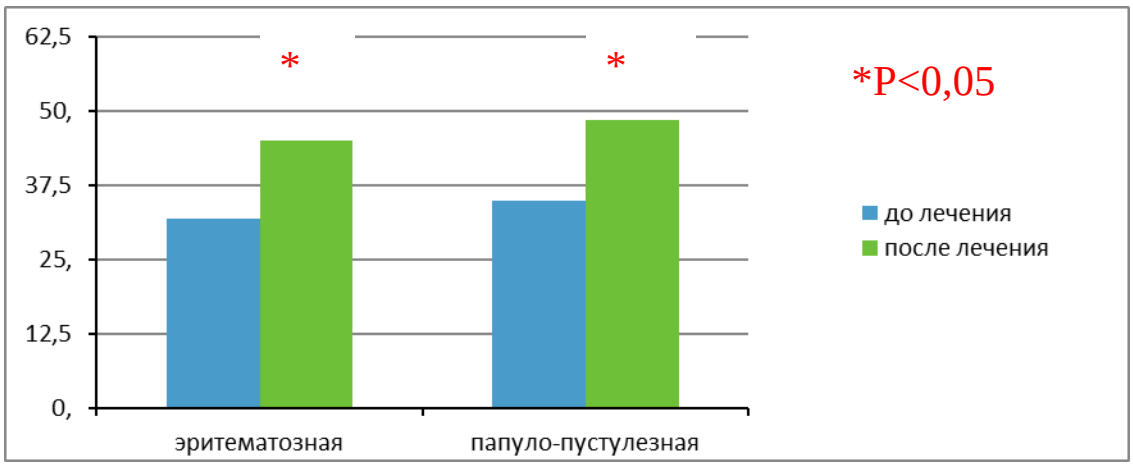


Рисунок 27. Динамика показателей корнеометрии кожи век у больных розацеа старше 35 лет на фоне применения Блефарогеля 2 и Блефаролосьона.

Как следует из таблицы и рисунков, при применении 15% геля азелаиновой кислоты в обеих возрастных группах выявлено достоверное повышение показателя влажности в области кожи лица и пораженной кожи век ($p<0,05$).

Таким образом, применение 0,1% мази такролимуса на кожу лица и век , 15% геля азелаиновой кислоты на кожу лица, Блефарогеля 2 и Блефаролосьона на кожу век достоверно приводит к нормализации показателей корнеометрии у больных розацеа ($p<0,05$).

3.2.7 Показатели себуметрии кожи лица и век при розацеа в процессе лечения

Результаты себуметрии кожи лица и пораженной кожи век у больных розацеа до и после лечения 0,1% мазью такролимуса приведены в таблице 20 и на рисунках 28,29,30.

Таблица 20. Показатели себуметрии кожи лица и пораженной кожи век у больных розацеа на фоне терапии 0,1% мазью такролимуса.

Показатель	Кожа лица		Пораженная кожа век	
Форма розацеа	До 35 лет	После 35 лет	До 35 лет	После 35 лет
Эритематозная				
До лечения	175,4+/-6,27 ед.	149,3+/-10,11 ед.	156 ед.	142,7+/-2,12 ед.
После лечения	199,3+/-6,82 ед.*	161,8+/-4,95 ед.*	193 ед.	164,3+/-7,95 ед.*
Папуло-пустулезная				
До лечения	287,6+/-5,61 ед.	259,7+/-9,37 ед.	142 ед.	131 ед.
После лечения	261,4+/-7,32 ед.*	245,5+/-12,2 ед.*	189 ед.	148 ед.
Фиматозная				
До лечения	-	263,19+/-5,23 ед.	-	-
После лечения	-	248,1+/-3,22 ед.*	-	-
Стероидная				
До лечения	-	144,6+/-8,26 ед.	-	-
После лечения	-	165,7+/-5,62 ед.*	-	-

Примечание: * - достоверное ($p<0,05$) различие показателей относительно исходных.

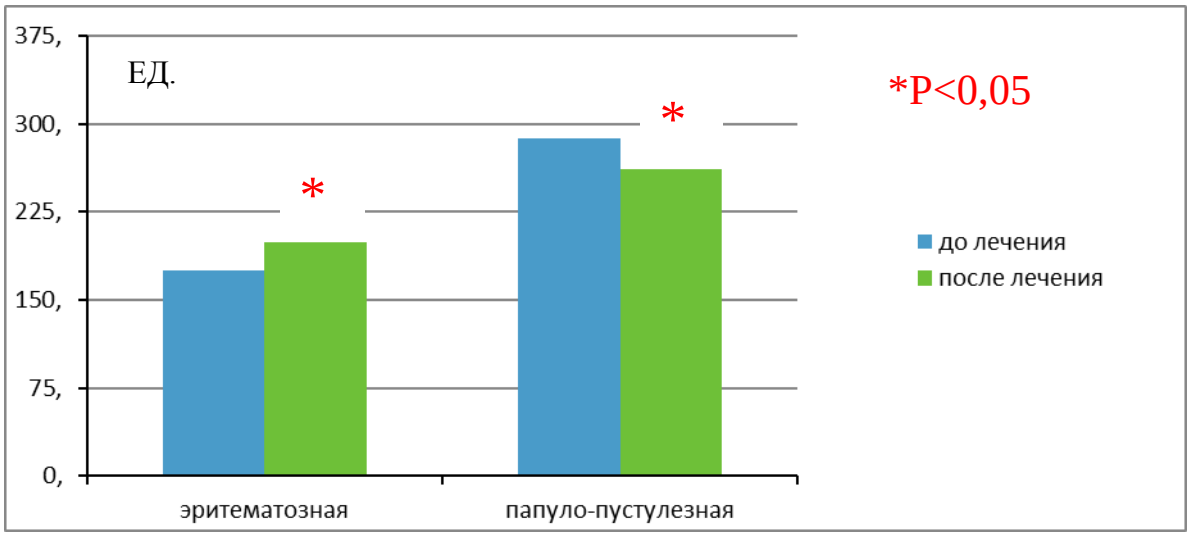


Рисунок 28. Динамика показателей себуметрии кожи лица у больных розацеа младше 35 лет на фоне применения 0,1% мази такролимуса.

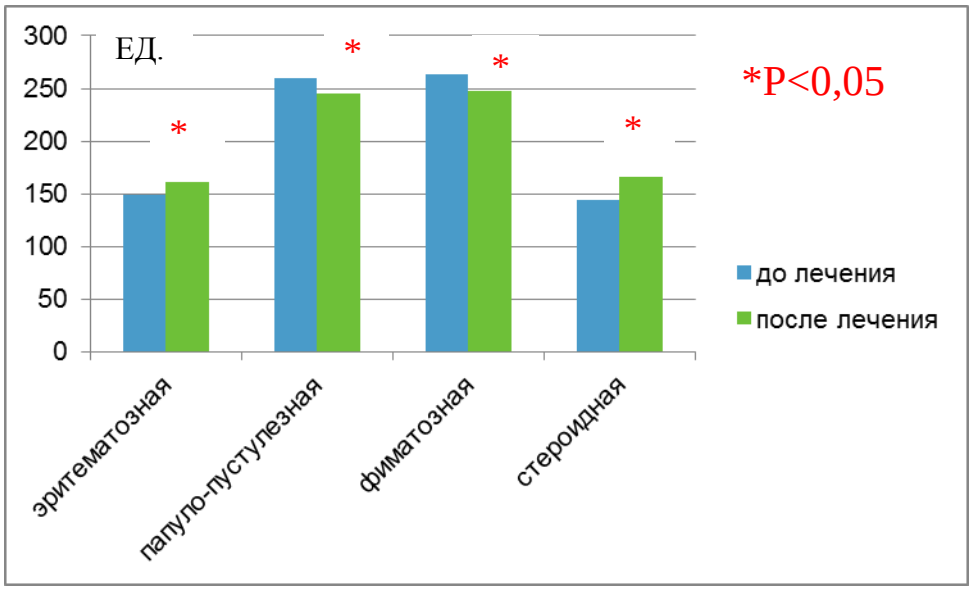


Рисунок 29. Динамика показателей себуметрии кожи лица у больных розацеа старше 35 лет на фоне применения 0,1% мази такролимуса.

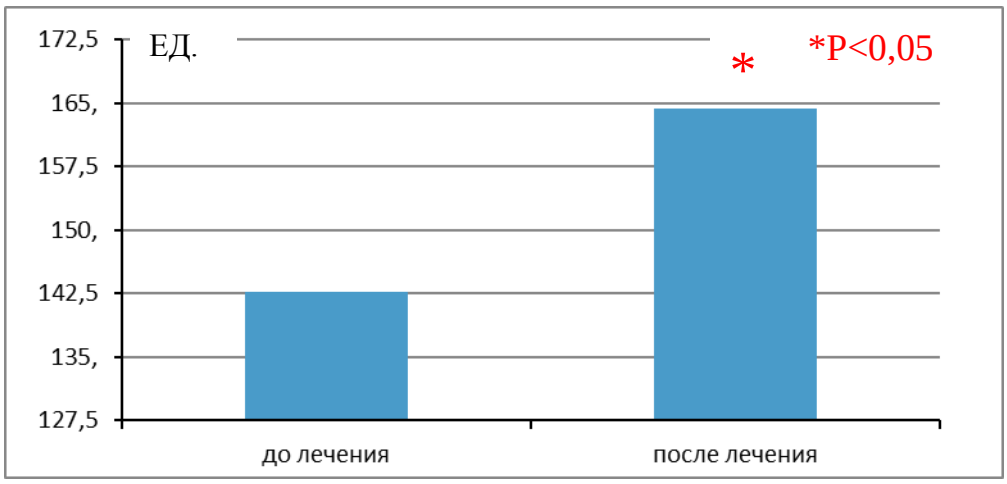


Рисунок 30. Динамика показателей себуметрии кожи век у больных эритематозной формой розацеа старше 35 лет на фоне применения 0,1% мази такролимуса.

Из таблицы и рисунков следует, что на фоне применения 0,1% мази такролимуса на кожу лица и пораженную кожу век у больных розацеа наблюдалась нормализация показателей себуметрии в обеих возрастных группах: повышение жирности кожи лица при эритематозной и стероидной формах розацеа, снижение жирности кожи лица при папуло-пустулезной и фиматозной формах, а также повышение жирности в области пораженной кожи век.

Результаты себуметрии кожи лица и пораженной кожи век у больных розацеа до и после лечения 15% гелем азелаиновой кислоты, Блефарогелем 2 и Блефаролосьоном приведены в таблице 21 и на рисунках 31,32,33.

Таблица 21. Показатели себуметрии кожи лица и пораженной кожи век у больных розацеа на фоне терапии 15% гелем азелаиновой кислоты, Блефарогелем 2 и Блефаролосьоном.

Показатель	Кожа лица		Кожа век	
Форма розацеа	До 35 лет	После 35 лет	До 35 лет	После 35 лет
Эритематозная				
До лечения	-	143,1+/-3,17 ед.	-	137,2+/-2,34 ед.
После лечения	-	163,8+/-7,64 ед.*	-	165,6+/-3,26 ед.*
Папуло-пустулезная				
До лечения	279,6+/-4,52 ед.	252,4+/-2,71 ед.	142 ед.	154,3+/-5,17 ед.
После лечения	253,0+/-8,49 ед.*	225,3+/-6,87 ед.*	161 ед.	174,5+/-16,26 ед.*
Фиматозная				
До лечения	-	271,5+/-3,56 ед.	-	-
После лечения		244+/-2,86 ед.*		
Стероидная				
До лечения	-	148,4+/-7,23 ед.	-	-
После лечения	-	161,6+/-2,71 ед.*	-	-

Примечание: * - достоверное ($p<0,05$) различие показателей относительно исходных.

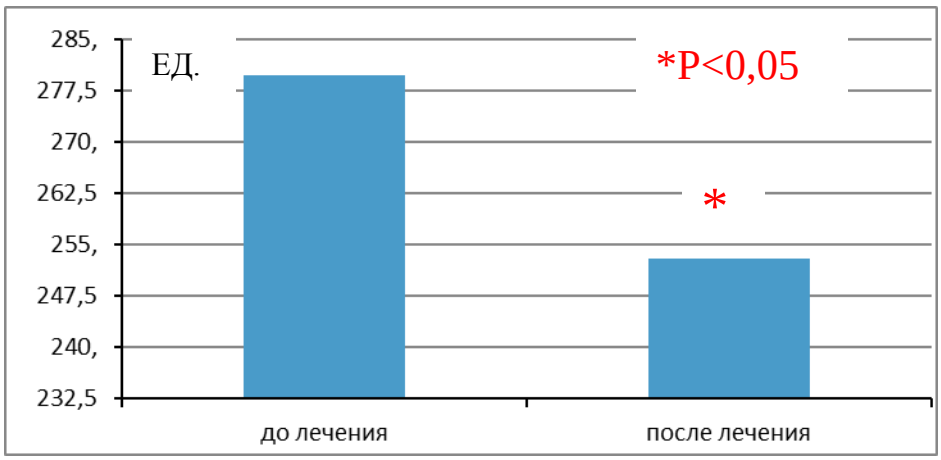


Рисунок 31. Динамика показателей себуметрии кожи лица у больных папуло-пустулезной формой розацеа младше 35 лет на фоне применения 15% геля азелаиновой кислоты.

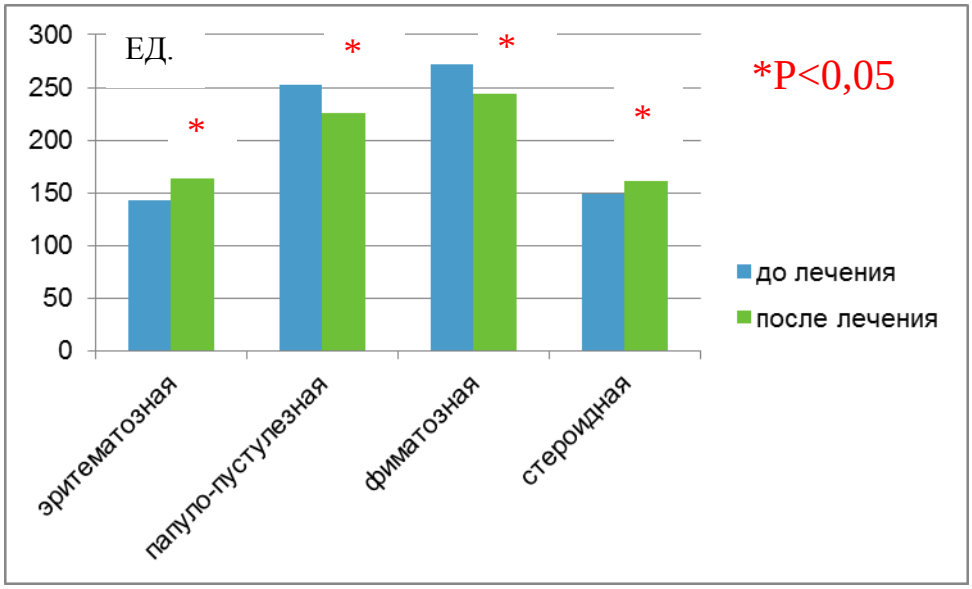


Рисунок 32. Динамика показателей себуметрии кожи лица у больных розацеа старше 35 лет на фоне применения 15% геля азелаиновой кислоты.

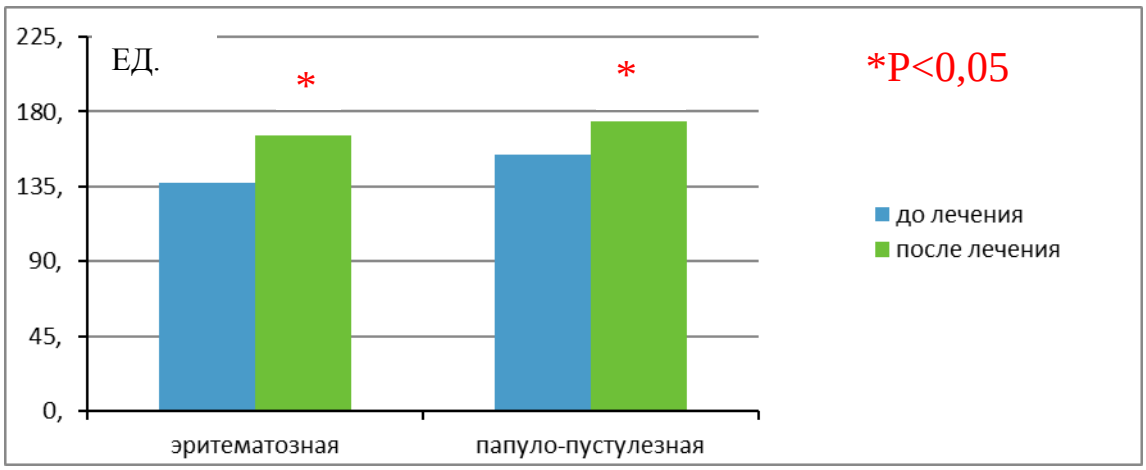


Рисунок 33. Динамика показателей себуметрии кожи век у больных розацеа старше 35 лет на фоне применения Блефарогеля 2 и Блефаролосьона.

Из таблицы и рисунков следует, что на фоне применения 15% геля азелаиновой кислоты на кожу лица, Блефарогеля 2 и Блефаролосьона на пораженную кожу век у больных розацеа отмечалась нормализация показателей себуметрии в обеих возрастных группах: повышение жирности кожи лица при эритематозной и стероидной формах розацеа, снижение жирности кожи лица при папуло-пустулезной и фиматозной формах, а также повышение жирности в области пораженной кожи век.

Таким образом, как на фоне применения 0,1% мази такролимуса на кожу лица и век , так и на фоне применения 15% геля азелаиновой кислоты на кожу лица, Блефарогеля 2 и Блефаролосьона на кожу век выявлено достоверное улучшение показателей себуметрии ($p<0,05$).

3.2.8. Показатели мексаметрии кожи лица и век у больных розацеа в процессе лечения

Результаты мексаметрии до и после применения 0,1% мази такролимуса, 15% геля азелаиновой кислоты, Блефарогеля 2 и Блефаролосьона приведены в таблице 22 и на рисунке 34.

Таблица 22. Результаты мексаметрии у больных розацеа до и после лечения.

Препараты для лечения	Кожа лица до лечения	Кожа век до лечения	Кожа лица после лечения	Кожа век после лечения
0,1% мазь такролимуса	647,16+/-15,6 ед.	561,27+/-20,8 ед.	476,33+/-24,0 ед.*	453,36+/-23,4 ед.*
15% гель азелаиновой кислоты	650,42+/-20,2 ед.	-	503,2+/-27,6 ед.*	-
Блефарогель 2+Блефаролосьон	-	592,6+/-19,8 ед.	-	474,2+/-42,6 ед.*

Примечание: * - достоверное ($p<0,05$) различие показателей относительно исходных.

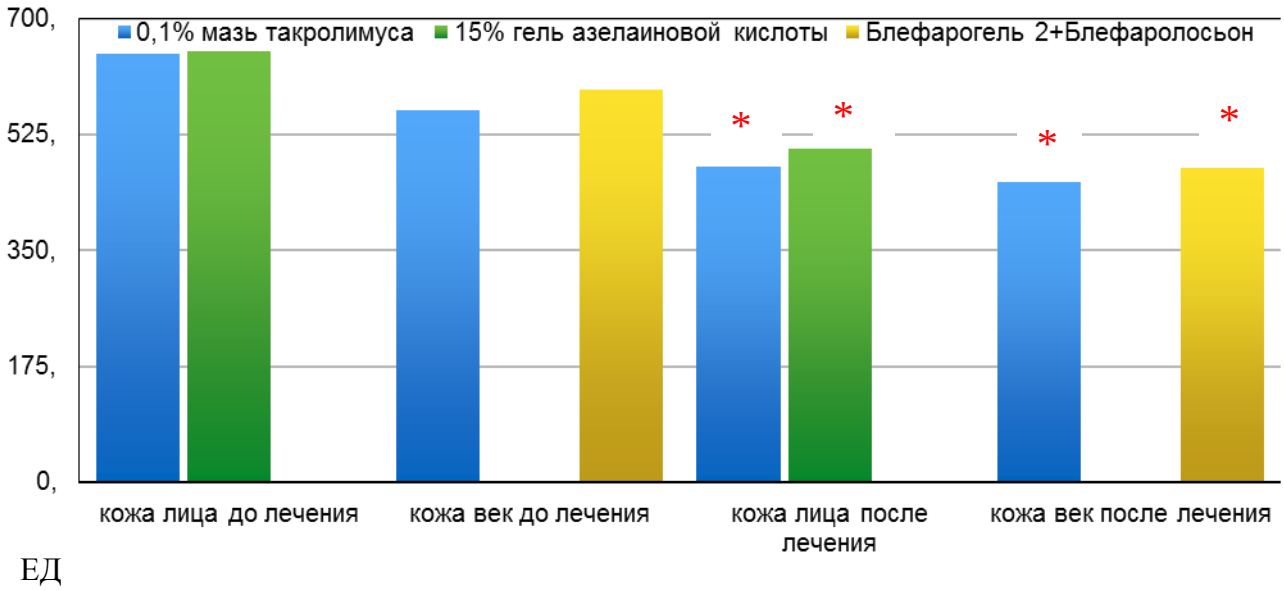


Рисунок 34. Динамика показателей мексаметрии у больных розацеа в процессе лечения.

Из таблицы и рисунка следует, что как у больных, применявших 15% гель азелаиновой кислоты на кожу лица, Блефарогель 2 и Блефаролосьон на кожу век, так и больных, применявших 0,1% мазь такролимуса на кожу лица и век отмечалось достоверное уменьшение эритемы ($p<0,05$).

Таким образом, применение 0,1% мази такролимуса на кожу лица, 15% геля азелаиновой кислоты на кожу лица, Блефарогеля 2 и Блефаролосьона на кожу век одинаково эффективно приводит к снижению показателей мексаметрии.

3.2.9 Динамика уровня VEGF и TGF-β1 в сыворотке крови больных розацеа в процессе лечения

Через месяц после начала лечения больным розацеа было проведено повторное иммунологическое исследование сыворотки крови (определение уровня VEGF и TGF-β1).

Результаты исследования VEGF до и после лечения приведены в таблице 23.

Таблица 23. Результаты исследования VEGF у больных розацеа до и после лечения

Препараты	До лечения	После лечения
0,1% мазь такролимуса	281,65+/-31,0 пг/мл	227,8+/-28,9 пг/мл*
15% гель азелаиновой кислоты	368,35 пг/мл	330,97+/-41,5 пг/мл*

Примечание: * - достоверное ($p<0,05$) различие показателей относительно исходных.

Из таблицы следует, что при применении 0,1% мази такролимуса наблюдалось достоверное снижение уровня VEGF в сыворотке крови больных розацеа с 281,65+/-31,0 пг/мл до 227,8+/-28,9 пг/мл ($p<0,05$). При применении 15% геля азелаиновой кислоты отмечалось достоверное снижение уровня VEGF с 368,35 пг/мл до 330,97+/-41,5 пг/мл ($p<0,05$).

Результаты исследования TGF-β1 у больных розацеа до и после лечения приведены в таблице 24.

Таблица 24. Результаты исследования TGF-β1 у больных розацеа до и после лечения.

Препараты	До лечения	После лечения
0,1% мазь такролимуса	13049,30+/-894,81 пг/мл	11070,62+/-778,93 пг/мл*
15% гель азелаиновой кислоты	11779,38+/-736,32 пг/мл	9929,16+/-631,57 пг/мл*

Примечание: * - достоверное ($p<0,05$) различие показателей относительно исходных.

Как следует из таблицы, при применении 0,1% мази такролимуса выявлено достоверное снижение уровня TGF-β1 в сыворотке крови больных розацеа с 13049,30+/-894,81 пг/мл до 11070,62+/-778,9 пг/мл ($p<0,05$). При применении 15% геля азелаиновой кислоты наблюдалось достоверное снижение уровня TGF-β1 с 11779,38+/-736,32 пг/мл до 9929,16+/-631,57 пг/мл ($p<0,05$) .

Таким образом, применение 0,1% мази такролимуса и 15% геля азелаиновой кислоты у больных розацеа одинаково эффективно приводит к снижению уровня VEGF и TGF-β1 в сыворотке крови больных. Определение уровня VEGF и TGF-β1 у больных розацеа может быть использовано для оценки эффективности проводимой терапии, а исследование TGF-β1 для оценки тяжести фиброзного процесса при фиматозной форме.

3.2.10 Результаты микроскопического исследования на Demodex folliculorum с кожи лица и ресниц у больных розацеа в процессе лечения

На фоне комплексной терапии (метронидазол 250 мг 1 таблетка 3 раза в день 4 недели, 0,1% мазь такролимуса на кожу лица и пораженную кожу век

или 15% гель азелаиновой кислоты на кожу лица, Блефарогель 2 с Блефаролосьоном на кожу век в течение месяца) Demodex folliculorum отсутствовал в повторном соскобе с кожи лица у 33 больных (79%), на ресницах – у 16 больных (67%). Результаты исследования на Demodex folliculorum в обеих группах до и после лечения приведены в таблице 25.

Таблица 25. Результаты исследования на Demodex folliculorum у больных розацеа до и после лечения.

Препарат для лечения	До лечения (количество больных)		После лечения (количество больных	
	Demodex folliculorum на коже лица	Demodex folliculorum на ресницах	Demodex folliculorum на коже лица	Demodex folliculorum на ресницах
0,1% мазь такролимуса	22	14	5	5
15% гель азелаиновой кислоты	20	-	4	-
Блефарогель 2 и Блефаролосьон	-	10		3

Из таблицы следует, что как на фоне применения 0,1% мази такролимуса на кожу лица и век, так и на фоне применения 15% геля азелаиновой кислоты на кожу лица, Блефарогеля 2 и Блефаролосьона на кожу век отмечалось отсутствие Demodex folliculorum при повторном микроскопическом исследовании у значительной части больных.

3.2.11 Исследование слезопродукции у больных розацеа в процессе лечения

У пациентов с гипосекрецией в качестве слезозаместителя применяли капли Систейн ультра 2-3 раза в день.

У 4 пациентов с гиперсекрецией использовали глазные капли Систейн баланс и глазную мазь ВитА-ПОС 2 раза в день путем закладывания за нижнее веко для восстановления липидного слоя слезной пленки.

Данные, касающиеся слезопродукции и времени разрыва слезной пленки до и после лечения у пациентов с розацеа представлены в таблице 26.

Из таблицы следует, что при применении глазных капель Систейн ультра у больных с гипосекрецией отмечалось улучшение показателей теста Ширмера (у больных до 40 лет - 14,8 +/-1,14 мм, у больных старше 40 лет - 15,7+/-0,49 мм) и пробы по Норну (у больных до 40 лет - 9,81 +/-0,72 сек, у больных после 40 лет - 8,7 +/-0,7 сек). При применении глазных капель Систейн баланс и глазной мази мазь ВитА-ПОС у больных с гиперсекрецией отмечалось улучшение показателей теста Ширмера (29,3+/-0,46 мм) и пробы по Норну (9,1+/-0,76 сек).

Таблица 26. Показатели слезопродукции и времени разрыва слезной пленки до и после лечения у пациентов с розацеа.

	До лечения	После лечения
До 40 лет (22 глаза) с гипосекрецией		
Тест Ширмера	10,0+/-1,22 мм	14,8 +/-1,14 мм*
Проба по Норну	5,13+/-0,52 сек	9,81 +/-0,72 сек*
После 40 лет (78 глаз) с гипосекрецией		
Тест Ширмера	12,03+/-0,57 мм	15,7+/-0,49 мм*
Проба по Норну	6,77+/- 0,6 сек	8,7 +/-0,7 сек*
После 40 лет(8 глаз) с гиперсекрецией		
Тест Ширмера	34,8+/-0,96 мм*	29,3+/-0,46 мм*
Проба по Норну	6,8+/-0,86 сек	9,1+/-0,76 сек*

Примечание: * - достоверное ($p<0,05$) различие показателей относительно исходных.

Таким образом, применение глазных капель Систейн ультра, Систейн баланс, глазной мази ВитА-ПОС приводит к эффективному улучшению показателей теста Ширмера и пробы по Норну у больных розацеа.

3.2.12. Динамика ДИКЖ у больных розацеа в процессе лечения

Результаты исследования ДИКЖ при различных формах розацеа до и через месяц терапии приведены в таблице 27.

Таблица 27. Результаты исследования ДИКЖ у больных розацеа до и после лечения.

Форма розацеа	До лечения	На фоне применения 0,1% мази такролимуса	На фоне применения 15% геля азелаиновой кислоты
Эритематозная	19,2+/-1,48	5,6+/-1,23*	5,9+/-1,13*
Папуло-пустулезная	21,4+/-1,75	6,5+/-1,13*	6,2+/-1,42*
Фиматозная	20,8+/-2,4	8,5+/-1,56*	7,9+/-1,22*
Стероидная	19,7+/-1,37	5,7+/-1,44*	5,5+/-1,61*

Примечание: * - достоверное ($p<0,05$) различие показателей относительно исходных.

Из таблицы следует, что при применении 0,1% мази такролимуса отмечалось достоверное снижение ДИКЖ у больных розацеа (при эритематозной форме до 5,6+/-1,23, при папуло-пустулезной – до 6,5+/-1,13, при фиматозной - до 8,5+/-1,56, при стероидной - до 5,7+/-1,44) ($p<0,05$). При применении 15% геля азелаиновой кислоты отмечалось достоверное снижение ДИКЖ при папуло-пустулезной форме до 6,2+/-1,42, при фиматозной до 7,9+/-1,22, при стероидной до 5,5+/-1,61).

Таким образом, при применении в комплексном лечении как 0,1% мази такролимуса, так и 15% геля азелаиновой кислоты на кожу лица отмечалось значительное снижение ДИКЖ через месяц терапии, что свидетельствует об улучшении качества жизни больных розацеа.

3.2.13 Клиническая эффективность проводимой комплексной терапии розацеа

При местном лечении 0,1% мазью такролимуса (38 больных) у пациентов отмечен регресс высыпаний на коже лица, а именно, у 3 – на 30-40%, у 5 – на 40-50%, у 10 – на 50-60%, у 15– на 60-70%, у 5 – на 70-80% .
На фоне применения 15% геля азелаиновой кислоты (32 больных) регресс высыпаний на коже лица у 2 пациентов составил 30-40%, у 12– 40-50%, у 10 -50-60%, у 6 – 60-70%, у 2 - 70-80% (рисунок 35).

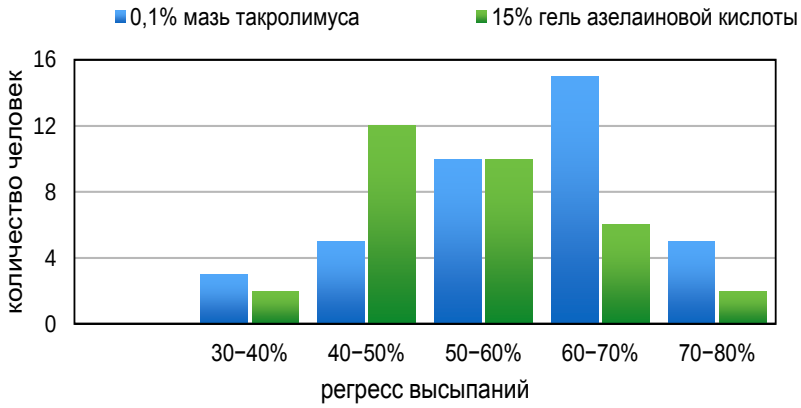


Рисунок 35. Клиническая эффективность 0,1% мази такролимуса и 15% геля азелаиновой кислоты.

При лечении розацеа-блефарита с помощью 0,1% мази такролимуса (13 пациентов) улучшение состояния кожи век (уменьшение гиперемии и отека) отмечено у 9 пациентов, полный регресс воспалительного процесса на коже век - у 4 пациентов. При лечении Блефарогелем 2 и компрессами с Блефаролосьоном (8 больных) улучшение состояния век наблюдали у всех пациентов. При биомикроскопии отмечено увеличение числа нормально функционирующих устьев мейбомиевых желез, повышение прозрачности их секрета, уменьшение застойных явлений.

Через месяц применения слезозаместительной терапии все пациенты отмечали уменьшение (у 15 больных из 28(53,6%)) или исчезновение субъективных симптомов ССГ (сухость, дискомфорт, зуд, жжение, слезотечение) (у 13 больных из 28 (46,4%)) (рисунок 36).

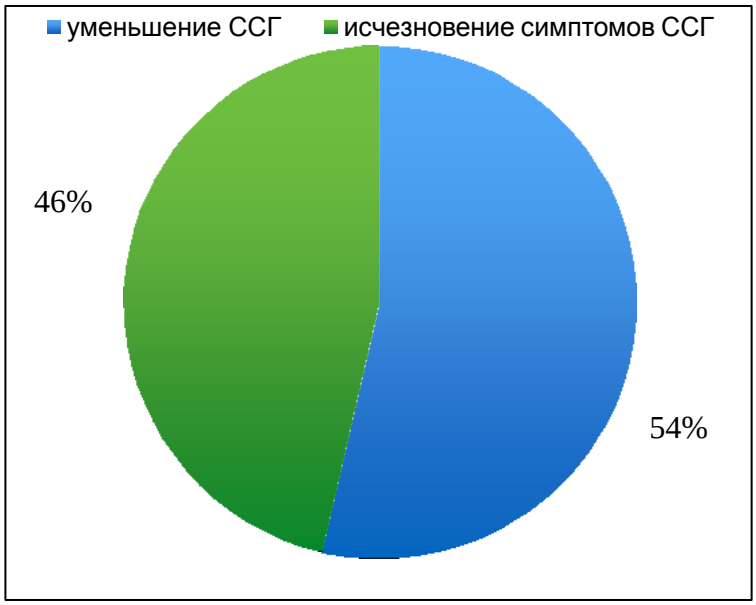


Рисунок 36. Клиническая эффективность слезозаместительной терапии у больных розацеа.

Отмечалась хорошая переносимость обоих препаратов. У 3 пациентов, применявших 0,1% мазь такролимуса и у 2 пациентов, применявших 15% гель азелаиновой кислоты отмечалось небольшое усиление эритемы и жжение в течение 1 недели терапии, затем эти явления самостоятельно регрессировали.

Таким образом, клиническая эффективность 0,1% мази такролимуса и 15% геля азелаиновой кислоты была соизмерима. Применение глазных капель Систейн ультра, Систейн Баланс, глазной мази ВитА-ПОС эффективно приводит к уменьшению симптомов ССГ при розацеа.

3.2.13 Отдаленные результаты проводимой комплексной терапии розацеа

При динамическом наблюдении в течение 6 месяцев как при применении 0,1% мази такролимуса на кожу лица и век, так и 15% геля азелаиновой кислоты на кожу лица, Блефарогеля 2 и Блефаролосьона на кожу век у пациентов с розацеа обострений процесса на коже лица и век не отмечалось. Пациентам с нарушением слезопродукции было рекомендовано продолжить применение слезозаместительной терапии в течение 6 месяцев, ухудшения симптомов ССГ также не отмечалось.

ГЛАВА 4. ПРИМЕРЫ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Больная Ч., 50 лет

Больная обратилась в клинику кожных и венерических болезней им. В.А.Рахманова ПМГМУ им. И.М.Сеченова с жалобами на высыпания на коже лица без субъективных ощущений.

Из анамнеза заболевания: считает себя больной в течение 5 лет. Начало заболевания связывает с нервным стрессом. Дерматологом по месту жительства был поставлен диагноз “Розацеа”. Амбулаторно получала лечение: трихопол, Розекс крем, цинковая паста с временным положительным эффектом. Обострение заболевания больная связывает с погрешностями в диете, употреблением алкоголя, инсоляцией.

Сопутствующие заболевания: Хронический холецистит. Аллергологический и генетический анамнез не отягощен.

Настоящее обострение в течение года, лечения не получала. Обратилась обратилась в клинику кожных и венерических болезней им. В.А.Рахманова ПМГМУ им. И.М.Сеченова для обследования и подбора адекватной терапии.

Status localis при обращении: Сыпь располагается на лице (лоб, щеки, нос). Сыпь представлена эритемой, границы не резкие, окраска ярко-розовая. На поверхности эритемы – папулы округлых очертаний, ярко-красной окраски, диаметром около 1-2 мм, с резкими границами, гладкой поверхностью, полушаровидной формы, и фолликулярные пустулы, а также многочисленные телеангиэктазии (Рисунок 37).

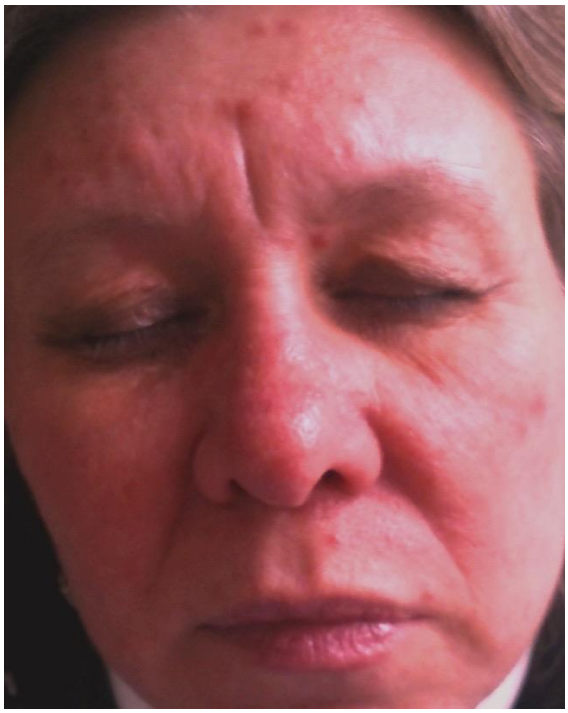


Рисунок 37. Больная Ч. до лечения.

Кожа вне очагов поражения бледно-розовой окраски, тургор и эластичность соответствуют возрасту. Волосы не поражены. Ногтевые пластинки кистей и стоп без изменений. Лимфатические узлы не увеличены.

Диагноз: Розацеа, папуло-пустулезная форма.

Пациентке были проведены следующие исследования:

1. Общий анализ крови - патологии не выявлено.

2. Общий анализ мочи - патологии не выявлено.

3. Биохимический анализ крови – патологии не выявлено.

4. КСР на сифилис, исследование на HBsAg, HCV, антитела к ВИЧ – отрицательно.

5. Исследование на Demodex folliculorum с кожи лица и ресниц - отрицательно.

6. Тест Ширмера: OD – 17 мм, OS– 18 мм (умеренное снижение).

7. Проба по Норну - OD – 9 сек., OS- 9 сек. (умеренное снижение).

8. Консультация офтальмолога: жалоб активно не предъявляет. При биомикроскопии патологии не выявлено.

Заключение: отмечается легкое снижение слезопродукции без клинических проявлений.

9. Конфокальная микроскопия кожи лица: отмечаются воспалительные инфильтраты вокруг сосудов, расширенные сосуды, поверхностное расположение капилляров (рисунок 38). ТРС – 17,7 мкм, МТЭ – 46,8 мкм, ГЗК – 61.9 мкм, ДС – 10,8 мкм.

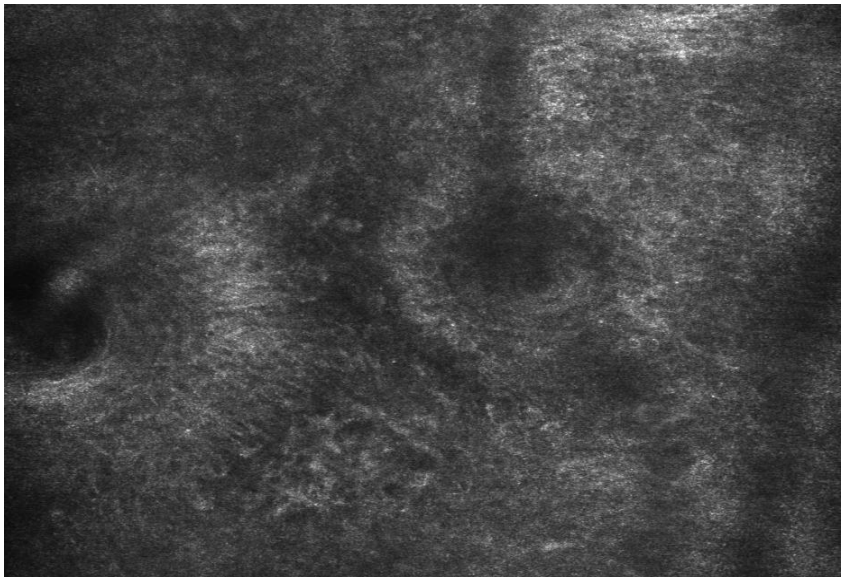


Рисунок 38. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия (больная Ч. до лечения).

10. Лазерная допплеровская флоуметрия:

Кожа лица: ПМ – 13,9 перф.ед., ALF/СКО – 142,7%, AHF/СКО – 74,5%, ACF/СКО – 38,6%, ИЭМ – 1,26.

Кожа век: ПМ – 10,7 перф.ед., ALF/СКО – 126,2%, AHF/СКО – 74,3%, ACF/СКО – 36,6% , ИЭМ – 1,14.

11. Корнеометрия: кожа лица – 37 ед., кожа век – 47 ед.

12. Себуметрия: кожа лица – 262 ед., кожа век – 173 ед.

13. Мексаметрия: кожа лица – 663 ед., коже век – 357 ед.

14. Исследование TGF-β в сыворотке крови: 10521 пг/мл.

15. Исследование VEGF в сыворотке крови: 403 пг/мл.

Больная получала следующее лечение: Юнидокс-солютаб 100 мг 1 таблетка 2 раза в день 14 дней, 0,1% мазь такролимуса 2 раза в день в течение месяца, растительные примочки с чаем, лечебная косметика, глазные капли Систейн ультра 2 раза в день 1 месяц.

Через месяц после лечения отмечалась положительная динамика в виде регресса высыпаний на 60-70%: сохранялась незначительная эритема и телеангиэктазии (рисунок 39).

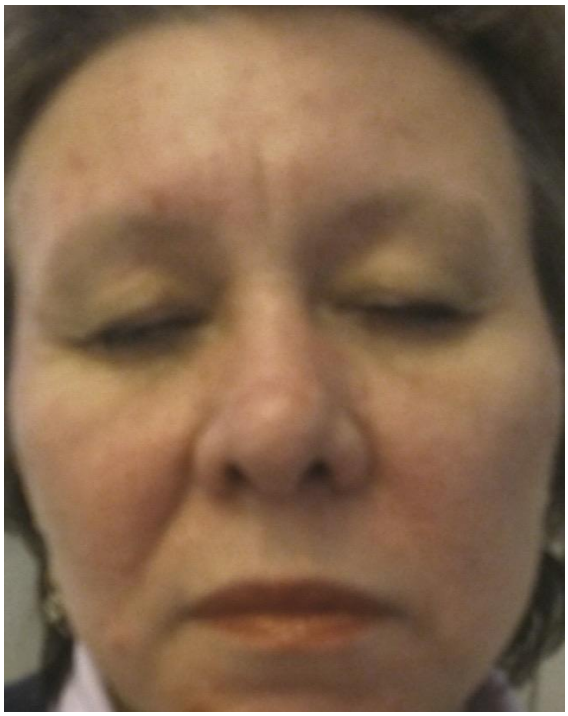


Рисунок 39. Больная Ч. после лечения.

Результаты обследования после лечения:

1. Тест Ширмера: OD – 21 мм, OS – 22 мм.
2. Проба по Норну: OD-11 сек, OS – 12 сек.
3. Конфокальная микроскопия: Отмечается регресс воспалительного инфильтрата. ТРС – 16,2 мкм, МТЭ – 44,3 мкм, ГЗК – 62,1 мкм, ДС – 9,1 мкм. (рисунок 40).

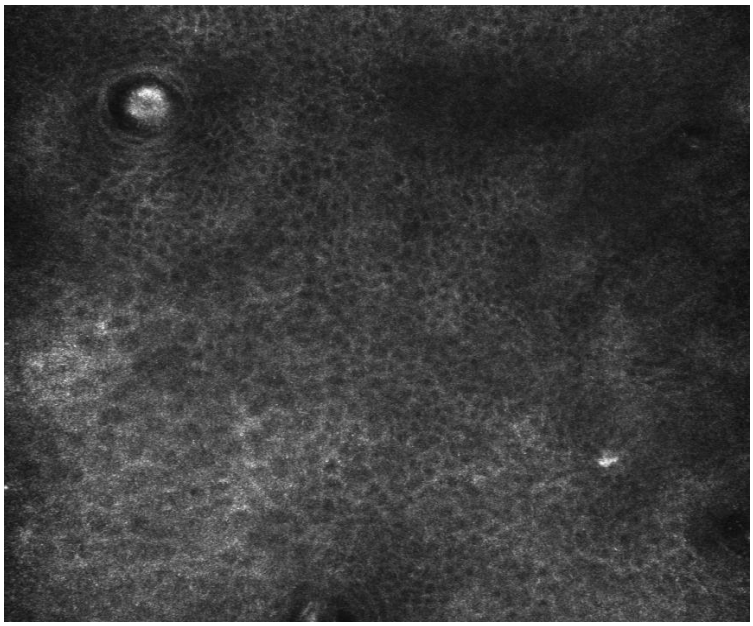


Рисунок 40. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия (больная Ч.) после лечения.

4. Лазерная допплеровская флоуметрия: ПМ – 12,4 перф.ед., ALF/СКО – 127,8%, AHF/СКО - 71,6%, ACF/СКО – 36,7%, ИЭМ – 1,18.
5. Корнеометрия – 48 ед.
6. Себуметрия – 245 ед.
7. Мексаметрия – 457 ед.
8. Исследование TGF-β в сыворотке крови: 9678 пг/мл.
9. Исследование VEGF в сыворотке крови – 327 пг/мл.

Больная М., 50 лет.

При обращении в клинику кожных и венерических болезней им. В.А.Рахманова ПМГМУ им. И.М.Сеченова больная предъявляла жалобы на высыпания на коже лица и век, сопровождающиеся незначительным зудом.

Из анамнеза заболевания: считает себя больной около 7 лет, начало заболевания связывает с началом пременопаузального периода. Обращалась в КВД по месту жительства, был поставлен диагноз “Розацеа”. Амбулаторно было назначено лечение: метронидазол, розамет крем, скинорен гель. Периодически (раз в 2-3 года) пациентка проходила курсы

лазеротерапии с временным положительным эффектом. Настоящее обострение в течение 2 месяцев. Отмечает обострение процесса в условиях повышенных температур. Обратилась в клинику кожных и венеических болезней ПМГМУ им. И.М. Сеченова для обследования и подбора адекватной терапии.

Из анамнеза жизни: Сопутствующие заболевания: не выявлены. Аллергологический и генетический анамнез не отягощен.

Status localis: Сыпь располагается на лице (лоб, щеки, нос, подбородок), а также в области верхних век. Сыпь представлена эритемой, границы не резкие, окраска ярко-розовая. На поверхности эритемы – папулы округлых очертаний, ярко-красной окраски, диаметром около 2-3 мм, с резкими границами, гладкой поверхностью, полушаровидной формы, и фолликулярные пустулы, а также многочисленные телеангиэктазии .

Кожа вне очагов поражения бледно-розовой окраски, тургор и эластичность соответствуют возрасту. Волосы не поражены. Ногтевые пластинки кистей и стоп без изменений. Лимфатические узлы не увеличены (рисунок 41).



Рисунок 41. Больная М. до лечения.

Диагноз: Розацеа, папуло-пустулезная форма.

Пациентке были проведены следующие исследования:

1. Общий анализ крови - патологии не выявлено.
2. Общий анализ мочи - патологии не выявлено.
3. Биохимический анализ крови – патологии не выявлено.
4. КСР на сифилис, исследование на HBsAg, HCV, антитела к ВИЧ – отрицательно.
5. Исследование на Demodex folliculorum с кожи лица и ресниц - обнаружены.
6. Тест Ширмера: OD – 7 мм, OS – 6 мм (средняя степень ССГ).
7. Проба по Норну - OD – 6 сек., OS- 6 сек. (умеренное снижение).
8. Консультация офтальмолога: Жалобы на зуд в области кожи век, сухость, дискомфорт, чувство инородного тела в глазу, более выраженные во второй половине дня.

При биомикроскопии – легкая инъекция конъюнктивы, складочки конъюнктивы в наружных отделах глазного яблока. Края век гиперемированы, утолщены. Определяются муфтообразные утолщения и сальный налет у основания ресниц, при пальцевой компрессионной пробе застой секрета в менее трети протоков мейбомиевых желез. Роговица прозрачная, имеются точечные участки сухой кератопатии в нижних отделах роговицы, на правом глазу больше, чем на левом.

Заключение: Хронический демодекозный блефароконъюнктивит. Синдром сухого глаза средней степени.

9. Конфокальная микроскопия кожи лица: отмечаются воспалительные инфильтраты вокруг сосудов, поверхностное расположение капилляров. ТРС – 18,1 мкм, МТЭ – 47,2 мкм, ГЗК – 61,6 мкм, ДС – 10,6 мкм (рисунок 42).

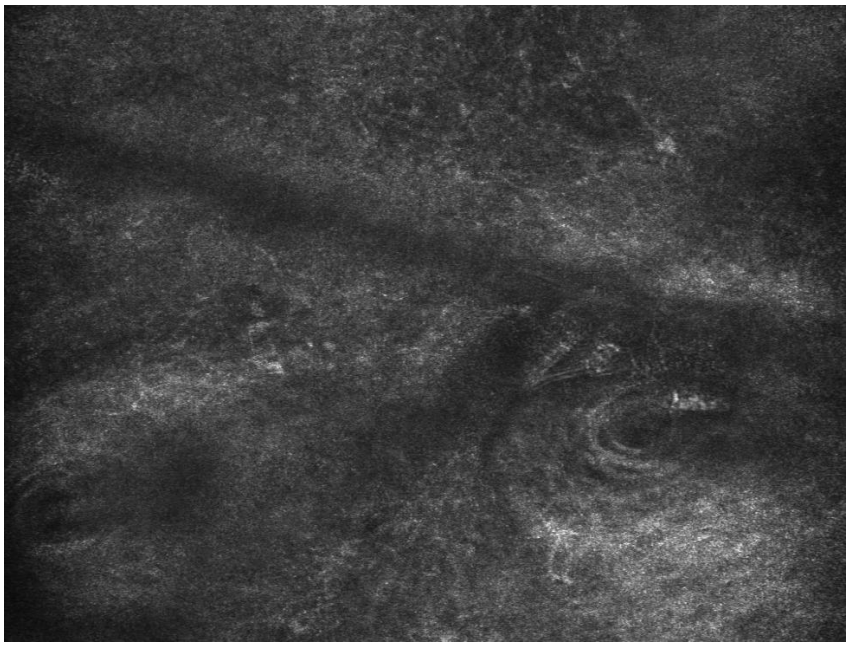


Рисунок 42. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия (больная М. до лечения)

10. Лазерная допплеровская флоуметрия:

Кожа лица: ПМ – 14,0 перф.ед., ALF/СКО – 144,3%, AHF/СКО – 75,2%, ACF/СКО – 37,9%, ИЭМ – 1,26.

Кожа век: ПМ – 12,5 перф.ед., ALF/СКО – 129,4%, AHF/СКО – 92,2%, ACF/СКО – 42,8%, ИЭМ – 0,96.

11. Корнеометрия: кожа лица – 37 ед, кожа век - 34 ед.

12. Себуметрия: кожа лица – 256 ед., кожа век – 152 ед.

13. Мексаметрия: кожа лица – 668 ед., кожа век – 523 ед.

14. Исследование TGF-β в сыворотке крови: 8741 пг/мл.

15. Исследование VEGF в сыворотке крови: 130 пг/мл

Больная получала следующее лечение: Юнидокс-солютаб 100 мг 1 таблетка 2 раза в день 14 дней, 15% гель азелаиновой кислоты на кожу лица, Блефарогель 2 и Блефаролосьон на кожу век 2 раза в день в течение месяца, растительные примочки с чаем, лечебная косметика, глазные капли Систейн ультра 2 раза в день 1 месяц.

Через месяц после лечения отмечалась положительная динамика в виде регресса высыпаний на 70-80%: сохранялись незначительная эритема

и телеангиэктазии, количество папул уменьшилось, пустулы полностью регрессировали (рисунок 43).



Рисунок 43. Больная М. после лечения.

Результаты обследования после лечения:

1. Тест Ширмера: OD – 10 мм, OS – 11 мм.
2. Проба по Норну: OD- 9 сек, OS – 9 сек.
3. Конфокальная микроскопия: Отмечается регресс воспалительного инфильтрата вокруг сосудов. ТРС – 16,8 мкм, МТЭ – 45,6 мкм, ГЗК – 61,8 мкм, ДС – 8,8 мкм (рисунок 44).

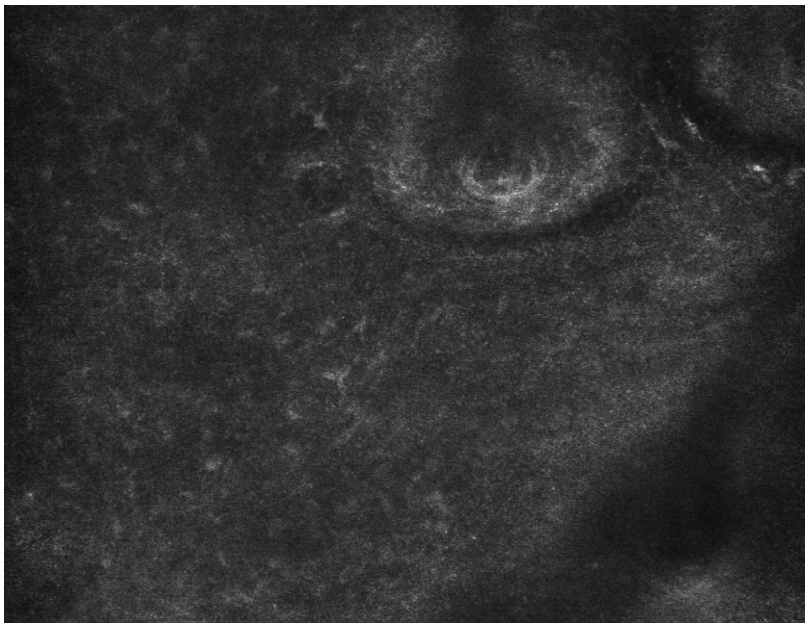


Рисунок 44. Конфокальная микроскопия (больная М.) после лечения.

4. Кожа лица: ПМ – 12,2 перф.ед., ALF/СКО – 128,1%, AHF/СКО – 74,4%, ACF/СКО – 37,2%, ИЭМ – 1,14.
5. Кожа век: ПМ – 10,9 перф.ед., ALF/СКО – 126,7%, AHF/СКО – 78,37%, ACF/СКО – 35,7%, ИЭМ – 1,11.
6. Корнеометрия – 43 ед.
7. Себуметрия: кожа лица – 234 ед., кожа век – 171 ед.
8. Мексаметрия: кожа лица - 436 ед., кожа век – 379 ед.
9. Исследование TGF-β в сыворотке крови - 9852 пг/мл.
10. Исследование на VEGF в сыворотке крови – 92 пг/мл.

Больная П., 48 лет.

При обращении в клинику кожных и венерических болезней им. В.А.Рахманова ПМГМУ им. И.М.Сеченова больная предъявляла жалобы на высыпания на коже лица и век, сопровождающиеся умеренным зудом, жжением.

Из анамнеза заболевания: Считает себя больной в течение 3 лет. Начало и обострения заболевания связывает с нервным стрессом. Обращалась к косметологу, назначалась лечебная косметика без эффекта. В июле 2014 года обратилась к дерматологу в КВД по месту жительства,

был поставлен диагноз “Розацеа”, назначалась антибактериальная терапия, редуцирующие пасты с временным положительным эффектом. Была направлена в клинику кожных и венерических болезней Первого МГМУ им. Сеченова для обследования и подбора терапии.

Сопутствующие заболевания: не выявлены.

Аллергологический и генетический анамнез не отягощен.

Status localis: Сыпь располагается на лице (лоб, щеки, нос), а также в области верхних век. Сыпь представлена эритемой, на фоне которой отмечаются многочисленные телеангиэктазии (рисунок 45).

Кожа вне очагов поражения бледно-розовой окраски, тургор и эластичность соответствуют возрасту. Волосы не поражены. Ногтевые пластинки кистей и стоп без изменений. Лимфатические узлы не увеличены.



Рисунок 45. Больная П. до лечения

Диагноз: Розацеа, эритематозная форма.

Пациентке были проведены следующие исследования:

1. Общий анализ крови - патологии не выявлено.
2. Общий анализ мочи - патологии не выявлено.
3. Биохимический анализ крови – патологии не выявлено.

4. КСР на сифилис, исследование на HBsAg, HCV, антитела к ВИЧ – отрицательно.

5. Исследование на Demodex folliculorum с кожи лица и ресниц - обнаружены.

6. Тест Ширмера: OD – 8 мм, OS – 9 мм (средняя степень ССГ).

7. Проба по Норну - OD – 8 сек., OS- 9 сек. (умеренное снижение).

8. Консультация офтальмолога: Жалобы на зуд в области краев век, на сухость, дискомфорт, чувство инородного тела в глазу, более выраженные во второй половине дня.

При биомикроскопии отмечается гиперемия и утолщение краев век. При пальцевой компрессионной пробе - умеренный застой секрета в менее трети протоков мейбомиевых желез. Секрет полупрозрачный. Роговица прозрачная, участков кератопатии не выявлено.

Заключение: Хронический демодекозный блефарит. Синдром сухого глаза средней степени.

9. Конфокальная микроскопия кожи лица: отмечаются воспалительные инфильтраты вокруг сосудов, поверхностное расположение капилляров. ТРС – 14,9 мкм, МТЭ – 42,3 мкм, ГЗК – 61,9 мкм, ДС – 10,5 мкм (рисунок 46).

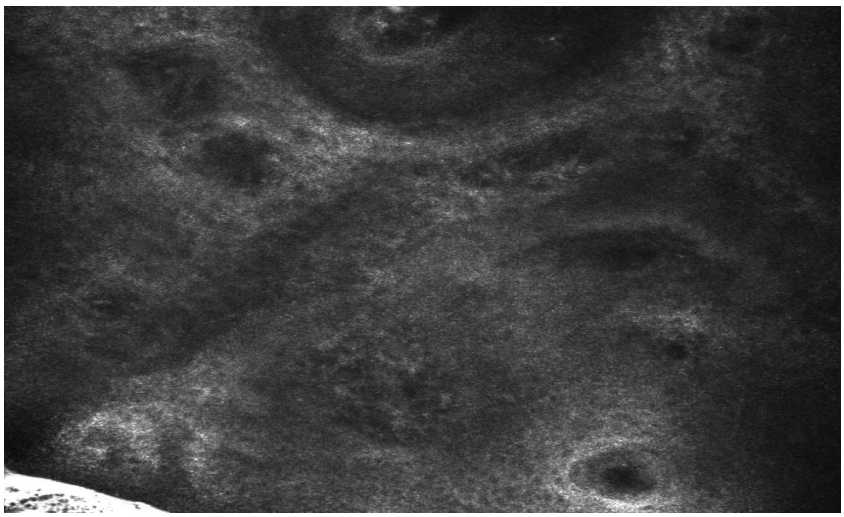


Рисунок 46. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия (больная П. до лечения)

10. Лазерная допплеровская флоуметрия:

Кожа лица: ПМ – 14,3 перф.ед., ALF/СКО – 141,2%, AHF/СКО – 72,7%, ACF/СКО – 36,1%, ИЭМ – 1,30.

Кожа век: ПМ – 13,1 перф.ед., ALF/СКО – 126,8%, AHF/СКО – 91,5%, ACF/СКО – 40,4%, ИЭМ – 0,96.

11. Корнеометрия: кожа лица – 32 ед, кожа век - 29 ед.

12. Себуметрия: кожа лица – 151 ед., кожа век – 147 ед.

13. Мексаметрия: кожа лица – 589 ед., кожа век – 563 ед.

14. Исследование TGF-β в сыворотке крови: 5386 пг/мл.

15. Исследование VEGF в сыворотке крови: 12358 пг/мл.

Больная получала следующее лечение: трихопол 250 мг 1 таблетка 3 раза в день 4 недели, 0,1% мазь такролимуса на кожу лица и век 2 раза в день в течение месяца, растительные примочки с чаем, лечебная косметика, глазные капли Систейн ультра 2 раза в день 1 месяц.

Через месяц после лечения отмечалась положительная динамика в виде регресса высыпаний на 70-80% (рисунок 47).



Рисунок 47. Больная П. после лечения.

Результаты обследования после лечения:

1. Тест Ширмера: OD – 11 мм, OS – 12 мм.
2. Проба по Норну: OD- 11 сек, OS – 11 сек.

3.Конфокальная микроскопия: Отмечается регресс воспалительного инфильтрата вокруг сосудов. ТРС – 16,2 мкм, МТЭ – 44,1 мкм, ГЗК – 62,0 мкм, ДС – 9,1 мкм (рисунок 48).

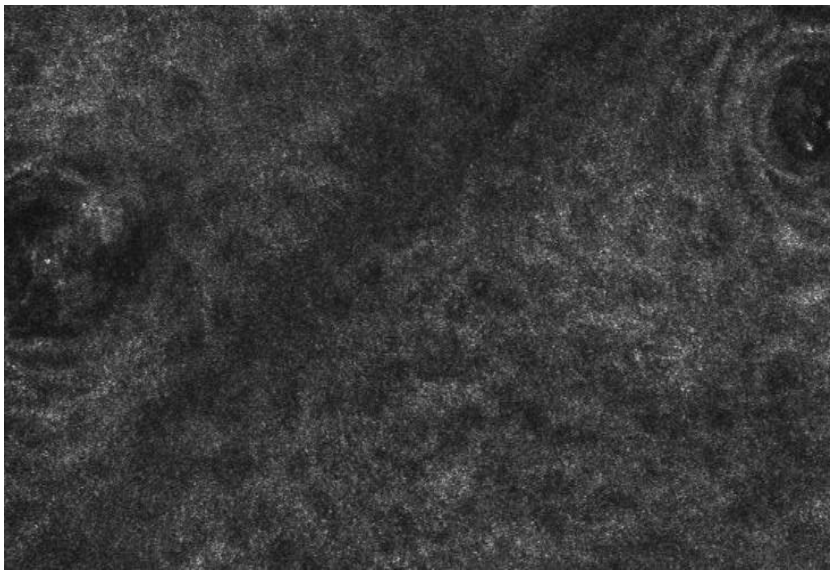


Рисунок 48. Конфокальная микроскопия (больная П.) после лечения.

4. Лазерная допплеровская флоуметрия

Кожа лица: ПМ – 11,9 перф.ед., ALF/СКО – 127,3%, AHF/СКО – 74,8%, ACF/СКО – 36,2%, ИЭМ – 1,15.

Кожа век: ПМ – 11,4 перф.ед., ALF/СКО – 125,2%, AHF/СКО – 75,9%, ACF/СКО – 34,7%, ИЭМ – 1,13.

5. Корнеометрия кожи лица – 48 ед., кожи век – 42 ед.

6. Себуметрия: кожа лица – 172 ед., кожа век – 166 ед.

7. Мексаметрия: кожа лица - 359 ед., кожа век – 346 ед.

8. Исследование TGF-β в сыворотке крови: 5178 пг/мл.

9.Исследование VEGF в сыворотке крови – 10156 пг/мл.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В основу настоящей работы положены данные научных исследований последних лет о патогенезе, эффективных методах лечения розацеа.

По данным литературы у больных розацеа отмечается нарушение микроциркуляции, процессов влагообмена, салоотделения (Панкина Е.С., 2008, Ю.А. Моргулис и соавт, 2009, Payne WG et al., 2006, Salamon M et al.). В настоящее время исследователями много внимания уделяется иммунологическим нарушениям в патогенезе розацеа, в частности повышению уровня VEGF, TGF-β1 (Додина М.И., 2011, Cribier B, 2011).

Нередко при розацеа развивается поражение кожи век, сопровождающееся зудом, жжением, сухостью слизистой оболочки глаз (Daković Z et al., 2004, Czepita D, 2005).

Остается до конца не выясненной роль в патогенезе розацеа клеща Demodex folliculorum, обнаруживаемого при микроскопическом исследовании соскоба с кожи лица и эпилированных ресниц. Исследования, касающиеся корреляции между тяжестью поражения кожи лица и век и степенью клещевой инвазии при данной патологии, немногочисленны и противоречивы, что делает данную проблему актуальной (Беляев В.С., 1995; Li J et al., 2010).

Таким образом, для назначения адекватного лечения розацеа необходимо дальнейшее изучение патофизиологических процессов в коже лица и пораженной коже век.

Под наблюдением находилось 70 больных розацеа (57 женщин, 13 мужчин): 21 больной эритематозной формой, 35 больных папуло-пустулезной формой, 6 больных фиматозной формой, 7 больных со стероидной формой; у 1 пациента с розацеа-кератитом проявлений розацеа на лице не отмечено.

Больным розацеа проводилась следующая системная терапия: метронидазол 250 мг 1 таблетка 3 раза в день 4 недели; при папуло-пустулезной форме заболевания – Юнидокс-солютаб 100 мг 1 таблетка 2 раза в день в течение 14 дней.

Несмотря на большой арсенал местных средств для лечения розацеа они не всегда оказываются эффективными, в связи с чем продолжается поиск новых эффективных методов терапии (Wilkin J.K.,1994, Preisz K, 2010). В зарубежной литературе появились сообщения об эффективности 0,1% мази такролимуса при лечении розацеа (Ruzicka T, Assmann T, Lebwohl M, 2003; Woo DK, James WD, 2005; Sehgal VN, Srivastava G, Dogra S, 2008). При назначении местной терапии пациенты были разделены на 2 группы: в 1 группу были включены больные розацеа, получавшие 15% гель азелаиновой кислоты на кожу лица, Блефарогель 2 и Блефаролосьон на пораженную кожу век, во 2 группу - больные, получавшие 0,1% мазь такролимуса на кожу лица и пораженную кожу век (при неэффективности или плохой переносимости 15% геля азелаиновой кислоты, Блефарогеля 2 и Блефаролосьона).

В исследовании с помощью современных неинвазивных методов диагностики изучены морфофунциональные особенности кожи лица больных розацеа (микроциркуляции, жирности, влажности кожи лица и пораженной кожи век), иммунологические изменения (уровень VEGF, TGF-β1) в сыворотке крови больных. Также изучена эффективность и безопасность 0,1% мази такролимуса в сравнении с 15% гелем азелаиновой кислоты, Блефарогелем 2 и Блефаролосьоном.

По данным конфокальной лазерной сканирующей микроскопии выявлены особенности морфологической структуры кожи лица при различных клинических формах розацеа. Так, при эритематозной и стероидной формах отмечалось уменьшение ТРС, МТЭ, ГЗК, увеличение ДС. При папуло-пустулезной и фиматозной формах - увеличение ТРС, МТЭ, ДС.

Известно, что у больных розацеа отмечается усиление кровотока в области пораженной кожи лица (Панкина Е.С., 2008). В данном исследовании при лазерной допплеровской флоуметрии у больных розацеа выявлено достоверное повышение ПМ как в области кожи лица (до 14,45 перф.ед), так и пораженной кожи век (до 12,58+/-0,22 перф.ед.) по сравнению с группой здоровых добровольцев (11,44+/-0,3 перф.ед. и 10,45+/-0,26 перф.ед. соответственно). Кроме того, наблюдалось повышение показателей ALF/СКО до 141,74 +/-1,14% в группе с поражением кожи век и до 143,26+/-1,18% в группе без поражения кожи век а также ИЭМ в области кожи лица (до 1,29+/- 0,016 в группе с поражением кожи век и до 1,27+/-0,014 в группе без поражения кожи век); повышение AHF/СКО до 92,08+/-0,97% и снижение ИЭМ до 0,99+/- 0,012 в области пораженной кожи век. Таким образом, установлено, что у больных розацеа в области кожи лица преобладают активные (гипертонус артериол), а в области пораженной кожи век - пассивные механизмы нарушения микроциркуляции (стаз крови в области венул).

Методом себуметрии установлено, что при эритематозной и стероидной формах розацеа отмечалось снижение жирности кожи лица (при эритематозной форме до 172+/-5,27 ед. у больных младше 35 лет и до 146,33+/-4,17 ед. у больных старше 35 лет; при стероидной форме – до 145,73+/-4,52 ед. у больных старше 35 лет). Напротив, при папуло-пустулезной и фиматозной формах отмечалось увеличение показателя жирности кожи лица (при папуло-пустулезной форме до 285+/-8,36 ед. у больных младше 35 лет и до 257,4+/-3,78 ед. у больных старше 35 лет, при фиматозной форме – до 267+/-2,82 ед. у больных старше 35 лет). В области пораженной кожи век отмечалось снижение жирности как при эритематозной, так и при папуло-пустулезной форме (139,71+/-6,7 ед. и 150,33+/-11,37 ед. соответственно)

По данным корнеометрии установлено, что у больных розацеа отмечается снижение показателя влажности в области кожи лица по

сравнению с группой здоровых добровольцев (в возрастной группе до 35 лет при эритематозной форме до 33+/-1,41 ед., при папуло-пустулезной – до 38,7+/-1,48 ед.; в возрастной группе старше 35 лет при эритематозной форме до 39,08+/-2,21 ед., при папуло-пустулезной – до 38,88+/-2,46 ед., при фиматозной – до 35,5+/-3,53 ед., при стероидной – до 38,6+/-2,27 ед.) и пораженной кожи век (в возрастной группе старше 35 лет при эритематозной форме до 32,29+/- 3,26 ед., при папуло-пустулезной до 35,0 +/-5,8 ед.). Таким образом, наиболее выраженное снижение показателя влажности кожи наблюдается у больных розацеа старше 35 лет, на коже лица эти показатели самые высокие при эритематозной форме розацеа (39,08+/-2,21 ед.), на коже век – при папуло-пустулезной форме (35,0 +/-5,8 ед.).

По данным мексаметрии у больных розацеа отмечалось усиление эритемы в области кожи лица и пораженной кожи век (в области кожи лица у больных розацеа с поражением кожи век до 647,4+/-13,76 ед, у больных розацеа без поражения кожи век до 650,6+/-12,13 ед.; в области пораженной кожи век до 568,17+/-14,7 ед.

В исследовании Додиной М.И.,2011, было выявлено достоверное повышение уровня VEGF в сыворотке крови больных розацеа. В данном исследовании также установлено достоверное повышение уровня VEGF в сыворотке крови больных розацеа по сравнению с группой здоровых добровольцев (321,29+/-26,02 пг/мл и 214,54+/-32,03 пг/мл соответственно) ($p<0,05$), а также повышение уровня TGF-β1 (12460,35+/-581,20 пг/мл и 9461,25 +/-800,69 пг/мл соответственно), преимущественно у больных фиматозной формой.

Таким образом, при обследовании больных розацеа выявлены изменения морфофункциональных параметров кожи лица, нарушения микроциркуляции кожи лица и пораженной кожи век, изменение жирности, влажности кожи лица и пораженной кожи век. Также

установлено повышение уровня VEGF и TGF-β1 в сыворотке крови этих больных.

Данные о корреляции между поражениями кожи лица и глаз при розацеа в литературе противоречивы. В исследованиях Aroni K et al, 2008, You In Bae et al, 2009, выявлена корреляция между развитием глазных симптомов и эритематозной, а также папуло-пустулезной формами розацеа [34,95]. Вместе с тем, Quaterman M J et al, 1997, отрицают связь поражения кожи и глаз при розацеа. В данном исследовании выявлена корреляционная связь между эритематозной формой розацеа и развитием розацеа-блефарита, а также между развитием розацеа-блефарита и выявлением Demodex folliculorum на ресницах ($p< 0,05$).

Блефарит у больных розацеа был выявлен в 24,3% случаев, конъюнктивит – у 2 (2,86 %), кератит – у 4 (5,7%) (из них язва роговицы – у 3 (4,3%). Следовательно, наиболее частыми проявлениями офтальморозацеа являются розацеа-блефарит (24,3%), что связано, вероятно, с патогенетическими особенностями розацеа.

В исследовании установлено, что как применение 15% геля азелаиновой кислоты на кожу лица, Блефарогеля 2 и Блефаролосьона на кожу век, так и 0,1% мази такролимуса на кожу лица и век приводит к нормализации морфофункциональных параметров кожи лица по данным КЛСМ (снижению ТРС при папуло-пустулезной форме розацеа в возрастной группе до 35 лет соответственно до 14,56+/-0,19 мкм и 14,7+/-0,13 мкм соответственно, в возрастной группе старше 35 лет до 16,6+/- 0,12 и 16,8+/-0,32 мкм; при фиматозной форме до 17,4+/-0,46 и 17,1+/-0,36 мкм соответственно; снижению МТЭ при папуло-пустулезной форме розацеа в возрастной группе старше 35 лет до 44,8 +/- 0,08 мкм и 44,8+/-0,44 мкм соответственно; снижению ДС при папуло-пустулезной форме розацеа в возрастной группе до 35 лет 9,8+/- 0,18 мкм до и 9,1+/-0,11 мкм соответственно, в возрастной группе старше 35 лет до 9,3+/-0,16 мкм и 9,4+/-0,15 мкм соответственно). По данным лазерной допплеровской

флуометрии отмечалось снижение ПМ в области кожи лица (с 14,58+/-0,64 до 12,49+/-0,46 перф.ед. и с 14,36+/-0,52 до 12,92+/-0,61 перф.ед. соответственно) и век (с 12,71+/-0,56 до 10,06+/-1,07 перф.ед. и с 12,69+/-0,37 до 10,22+/-0,26 перф.ед. соответственно), снижение ALF/СКО в области кожи лица (с 140,14+/-0,91% до 129,66+/-2,2% и с 139,95+/- 0,82% до 127,16+/-1,32% соответственно),снижение АНF/СКО в области пораженной кожи век (с 90,93+/-1,94% до 70,36+/-1,76% и с 92,9+/-1,75% до 74,74+/-1,55% соответственно). Также препараты приводили к нормализации показателей корнеометрии, себуметрии и мексаметрии.

Применение данных препаратов в комплексной терапии приводит к нормализации иммунологических показателей в сыворотке крови больных розацеа: выявлено снижение уровня VEGF с 368,35 пг/мл до 330,97+/-41,5 пг/мл при применении 15% геля азелаиновой кислоты и с 281,65+/-31,0 пг/мл до 227,8+/-28,9 пг/мл при применении 0,1% мази такролимуса, снижение уровня TGF-β1 с 11779,38+/-736,32 пг/мл до 9929,16+/-631,57 пг/мл и с 13049,30+/-894,81 пг/мл до 11070,62+/-778,93 пг/мл соответственно.

Таким образом, применение 15% геля азелаиновой кислоты на кожу лица, Блефарогеля 2 и Блефаролосьона на кожу век, 0,1% мази такролимуса на кожу лица и век демонстрирует одинаковый положительный эффект при использовании в составе комплексной терапии.

В обеих группах пациентов отмечалось значительное снижение тяжести заболевания по ШДОР (снижение баллов у больных со средней степенью тяжести заболевания с 10,8+/-0,29 до 5,96+/-0,22 и с 10,3+/-0,25 до 5,3+/-0,18 соответственно) и улучшение качества жизни больных (снижение ДИКЖ при папуло-пустулезной форме до 6,2+/-1,42 и 6,5+/-1,13, при фиматозной до 7,9+/-1,22 и 8,5+/-1,56, при стероидной до 5,5+/-1,61 и 5,7+/-1,44 соответственно).

Отмечалась хорошая клиническая эффективность и переносимость терапии в обеих группах пациентов, а также отсутствие обострения кожного процесса в течение 6 месяцев динамического наблюдения.

Таким образом, в исследовании показано, что применение 0,1% мази такролимуса при розацеа эффективно и безопасно. 0,1% мазь такролимуса может быть использована при легком и среднетяжелом течении розацеа при неэффективности или плохой переносимости 15% геля азелаиновой кислоты, Блефарогеля 2 и Блефаролосьона.

Известно, что у больных розацеа нередко наблюдается нарушение слезопродукции: сухость глаз, зуд, слезотечение, которые являются симптомами синдрома сухого глаза (ССГ). Частота ССГ в популяции повышается с возрастом. Бржеским В.В. и Сомовым Е.Е., 2002 г., установлено, что частота встречаемости ССГ у пациентов в возрасте до 40 лет составляет 12%, а после 50 лет - уже более чем у 67% [8]. В данном исследовании изучалось состояние слезопродукции у пациентов до 40 лет (15 человек) и после 40 лет (55 человек). При постановке теста Ширмера для исследования суммарной слезопродукции и пробы Норна для оценки стабильности слезной пленки выявлено нарушение слезопродукции и стабильности слезной пленки в возрасте до 40 лет у 73,3% больных, а в возрасте после 40 лет – у 78,2%. Чаще отмечалась гипопродукция слезной жидкости - у 50 больных (71,4%), гиперпродукция только у 4 больных (5,7%) (каких либо особых триггерных факторов, приводящих к гиперпродукции слезы у данных больных выявлено не было). Связи нарушения слезопродукции с полом не отмечалось. Высокая частота ССГ у больных розацеа отражает патогенетические механизмы заболевания и, возможно, связана с выраженными застойными явлениями в венулярном отделе микроциркуляторного русла кожи век и снижением ее влажности, что продемонстрировано при исследовании параметров кожи больных розацеа.

В связи с полученными данными о высокой частоте ССГ у больных розацеа проведена оценка эффективности лечения нарушений слезопродукции глазными каплями Систейн ультра (Alcon) (у пациентов с гипосекрецией), Систейн баланс (Alcon), глазной мазью ВитА-ПОС ((URSAPHARM) (у пациентов с гиперсекрецией). Установлено, что применение данных препаратов приводит к эффективной нормализации слезопродукции у больных розацеа по данным теста Ширмера (при гипосекреции слезной жидкости – с 10,0+/-1,22 мм до 14,8 +/-1,14 мм у больных до 40 лет, с 12,03+/-0,57 мм до 15,7+/-0,49 мм у больных старше 40 лет; при гиперсекреции – с 34,8+/-0,96 мм до 29,3+/-0,46 мм) и пробы по Норну (при гипосекреции – с 5,13+/-0,52 сек до 9,81 +/-0,72 сек у больных до 40 лет, с 6,77+/- 0,6 сек до 8,7 +/-0,7 сек у больных старше 40 лет; при гиперсекреции - с 6,8+/-0,86 сек до 9,1+/-0,76 сек.

ВЫВОДЫ

1. По данным лазерной допплеровской флоуметрии в патогенезе розацеа важным звеном является выраженный гипертонус артериол кожи лица (повышение ALF/СКО до 141,74 +/-1,14% в группе с поражением кожи век и до 143,26+/-1,18% в группе без поражения кожи век, а также повышение ИЭМ до 1,29+/- 0,016 и до 1,27+/-0,014 соответственно) с одновременными застойными явлениями в венулярном отделе микроциркуляторного русла в области пораженной кожи век (повышение AHF/СКО до 92,08+/-0,97% и снижение ИЭМ до 0,99+/- 0,012), а также снижение влажности и нарушение салоотделения.

2. У больных розацеа отмечается достоверное повышение уровня VEGF и TGF-β1 в сыворотке крови (321,29+/-26,02 пг/мл и 12460,35+/-581,20 пг/мл соответственно) по сравнению с группой здоровых добровольцев (214,54+/-32,03 пг/мл и 9461,25 +/-800,69 пг/мл соответственно), что свидетельствует о важной роли иммунологических изменений в патогенезе розацеа.

3. Выявлена корреляционная связь между развитием розацеа-блефарита и эритематозной формой розацеа ($p<0,05$), а также прямая связь между развитием розацеа-блефарита и обнаружением Demodex folliculorum на ресницах ($p<0,05$).

4. При применении как 15% геля азелаиновой кислоты на кожу лица, Блефарогеля 2 и Блефаролосьона на кожу век, так и 0,1% мази такролимуса на кожу лица и век в составе комплексной терапии больных розацеа отмечается сопоставимое влияние препаратов на основные звенья патоненеза розацеа, о чем свидетельствует нормализация структурных показателей кожи лица по данным конфокальной лазерной сканирующей микроскопии, микроциркуляции по данным лазерной допплеровской флоуметрии, показателей себуметрии, корнеометрии, мексаметрии, а также иммунологических показателей (уровня VEGF и TGF-β1) в сыворотке крови.

5. Применение глазных капель Систейн ультра у больных с гипосекреторной формой сухого глаза, глазных капель Систейн баланс и

глазной мази ВитА-ПОС у больных с гиперсекреторной формой приводит к уменьшению выраженности симптомов синдрома сухого глаза ($p<0,05$), эффективно для лечения нарушений слезопродукции и патогенетически обосновано для профилактики развития тяжелых форм поражений глаз у больных розацеа.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия, лазерная допплеровская флоуметрия, себуметрия, корнеометрия, мексаметрия могут проводиться у больных розацеа для оценки тяжести процесса, а также для контроля эффективности лечения.

2. Исследование в сыворотке крови больных розацеа уровня VEGF и TGF-β1 может быть использовано для контроля эффективности проводимой терапии, а исследование TGF-β1 и для оценки тяжести фиброзного процесса при фиматозной форме розацеа.

3. Для лечения поражения кожи лица и век у больных розацеа может применяться 0,1% мазь такролимуса в составе комплексной терапии при неэффективности или плохой переносимости других местных препаратов.

4. Всех больных розацеа необходимо консультировать у офтальмолога. Для выявления больных с нарушением слезопродукции может быть использован тест Ширмера.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адаскевич В.П. Диагностические индексы в дерматологии, М., Бином, 2014, стр. 164.

2. Аламакин Д.С., Ткаченко С.Б., Иванова Е.В. Оценка возрастных изменений микроциркуляции кожи с использованием лазерной допплеровской флуометрии.//Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2013, №1, стр.6-9.

3. Алексеев Ю.В. «Роль фотодинамического повреждения кожи в патогенезе розацеа и возможные пути его коррекции».//Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. М., 1987, 15 с.

4. Айвазян О.П. Роаккутан в комплексном лечении флегмонозных и конглобатных угрей.//Актуальные вопросы дерматовенерологии, 1999. Вып.2, с.57-61.

5. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Руководство по дерматокосметологии. Спб, 2008, с. 11-22.

6. Бакулев А.Л. «Такролимус: 10 лет успешного применения в клинической практике».// Вестник дерматологии и венерологии, 2010 №6 стр. 23-37.

7. Батыршина С.В., Гордеева А.М., Богданова М.А., Булгакова Д.Р. «Эффективность геля Скинорен в наружной терапии больных угревой болезнью и розацеа». //Вестник дерматологии и венерологии, 2005 №4, стр.44-46.

8. Бржевский В.В., Сомов Е.Е. Роговично-конъюнктивальный ксероз (диагностика, клиника, лечение). Спб: «Сага». 2002.142 с.

9. Верхогляд И.В., Галлямова Ю.А. «Юнидокс-солютаб в комплексной терапии розацеа».//Вестник дерматологии и венерологии, 2006 №4 стр. 34-35.

10. Волкова Е.Н., Осипова Н.К., Родина Ю.А., Григорьева А.А. «Розацеа – новые подходы к старым проблемам».//Российский журнал кожных и венерических болезней, 2010, №2 стр. 33-36.

11. Галкина О.А. Опыт лечения розацеа с помощью широкополосного импульсного излучения.//Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии, 2006; 1:73-74.

12. Громова С.А. Роаккутан в терапии тяжелых проявлений вульгарных угрей и розацеа.// Вестник дерматологии и венерологии, 1989; 12: 56-60.

13. Додина М.И. Клинические, иммунологические и морфологические взаимосвязи у больных розацеа на фоне лечения пимекролимусом.//Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. М., 2011, 116с.

14. Забегайло А. О. Современные возможности профилактики и лечения блефароконъюнктивальной формы синдрома «сухого глаза» демодекозной этиологии.//Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. М., 2009, 22с.

15. Иконникова Н.А. Комплексная патогенетическая терапия розацеа с учетом данных микробиологического исследования и ультраструктуры кожи.//Автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. М., 2005, 32с.

16. Кожные и венерические болезни: справочник под редакцией О.Л. Иванова.- М., Медицина, 2007, стр. 240-241.

17. Козлов В.И., Мач Э.С., Сидоров В.В. Инструкция по применению лазерного анализатора капиллярного кровотока ЛАКК-01. Москва, 2002. -32 с.

18. Корсунская И.М., Тамразова О.Б., Бигвава С.С. Гель «Скинорен» в терапии розацеа».//Российский журнал кожных и венерических болезней. 2005, №3, стр. 37-40.

19. Лалаева А.М., Данилов С.И., Пирятинская В.А., Грибанова Т.В. Розамет крем – высокоэффективное средство лечения розацеа.//Вестник дерматологии и венерологии. 2005, №5, стр. 40-42.

20. Лукашева Н.Н., Овчинникова А.Ю., Потекаев Н.Н., Ткаченко С.Б. Параметрическая оценка здоровой кожи методом прижизненной

конфокальной лазерной сканирующей микроскопии.//Клиническая дерматология и венерология. 2008, №3, стр.12-19

21. Майчук Ю.Ф., Яни Е.В. Препарат нового патогенетического действия в терапии сухого глаза. //Катаральная и рефракционная хирургия. 2011;2:50-54.

22. Моргулис Ю.А. Гормональная заместительная терапия в лечении себорейного дерматита, розацеа и преждевременного выпадения волос у женщин в периоде менопаузы.//Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. М., 2010, 156 с.

23. Олисова О.Ю., Додина М.И. «Современные представления о патогенезе розацеа».//Экспериментальная и клиническая дерматокосметология». 2010 №6, стр. 18-22.

24. Панкина Е.С. Нарушения микроциркуляции кожи лица при розацеа и методы их коррекции.//Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Спб., 2008, 143с.

25. Пашинян А.Г. Терапия больных различными клиническими формами розацеа.// Вестник дерматологии и венерологии. 2010, №6, стр. 83-85.

26. Полунин Г.С., Венгерова Н.А., Каспарова Евг. А., Полунина Е.Г., Забегайло А.О. Гигиена век – основа профилактики и лечения заболеваний век и сухости глаза. //Окулист. 2007; 3. С. 13-15.

27. Потекаев Н.Н. «Акне и розацеа». М., 2007, 216 с.

28. Потекаев Н.Н. Перспективы использования микротоковой терапии в лечении розацеа.//Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2005, №4, стр. 38-39.

29. Потекаев Н.Н.//Плазмаферез в терапии тяжелых форм розацеа. Автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, М., 1998, 18 с.

30. Рыжкова Е.И. Клинико-морфологические особенности, патогенез и лечение розацеа.//Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. М., 1976, 216 с.

31. Abram K, Silm H, Maaroos HI, Oona M. Risk factors associated with rosacea. //J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010 May;24(5):565-71.
32. Akpek EK, Merchant A, Pinar V, Foster CS. Ocular rosacea: patient characteristics and follow-up. //Ophthalmology. 1997 Nov; 104(11):1863-7.
33. Alikhan A, Kurek L, Feldman SR. The role of tetracyclines in rosacea. //Am J Clin Dermatol. 2010;11(2):79-87.
34. Aroni K, Tsagroni E, Kavantzas N, Patsouris E, Ioannidis E. A study of the pathogenesis of rosacea: how angiogenesis and mast cells may participate in a complex multifactorial process. //Arch Dermatol Res. 2008 Mar;300(3):125-31.
35. Baldwin HE. Systemic therapy for rosacea.//Skin Therapy Lett. 2007 Mar;12(2):1-5, 9.
36. Bamford JT, Elliott BA, Haller IV. Tacrolimus effect on rosacea.//J Am Acad Dermatol. 2004 Jan;50(1):107-8.
37. Barnhorst DA Jr, Foster JA, Chern KC, Meisler DM. The efficacy of topical metronidazole in the treatment of ocular rosacea.//Ophthalmology. 1996 Nov;103(11):1880-3.
38. Beridze LR, Katsitadze AG, Katsitadze TG. Cryotherapy in treatment of skin demodecosis.//Georgian Med News.2009 May;(170):43-5.
39. Berman B, Perez OA, Zell D. Update on rosacea and anti-inflammatory-dose doxycycline. //Drugs Today (Barc). 2007 Jan;43(1):27-34.
40. Bhat YJ, Manzoor S, Qayoom S. Steroid-indused rosacea: a clinical study of 200 patients. //Indian J Dermatol 2011, 56(1): 30-2.
41. Bormann G, Gaber G, Fischer M. Dapsone in rosacea fulminans.//J Eur Acad Dermatol Venerol 2001; 15(5): 465-7.
42. Borelli C, Korting HC. Non-pharmacologic management of rosacea.//Hautarzt.2011 Nov;62(11):828-33.
43. Cribier B. Physiopathology of rosacea. Redness, telangiectasia, and rosacea. //Ann DermatolVenereol.2011 Sep;138 Suppl 2:S129-37.

44. Czepita D, Kuźna-Grygiel W, Czepita M, Grobelny A. Demodex folliculorum and Demodex brevis as a cause of chronic marginal blepharitis.//Ann Acad Med Stetin. 2007;53(1):63-7; discussion 67.

45. Czepita D, Kuźna-Grygiel W, Kosik-Bogacka D. Demodex as an etiological factor in chronic blepharitis.//KlinOczna. 2005;107(10-12):722-4.

46. Czepita D, Kuźna-Grygiel W, Kosik-Bogacka D.Investigations on the occurrence as well as the role of Demodex follicuforum and Demodex brevis in the pathogensis of blepharitis.//KlinOczna. 2005;107(1-3):80-2.

47. Dahan S. Laser and intense pulsed light management of couperose and rosacea.//Ann Dermatol Venereol. 2011 Nov;138 Suppl 3:S219-22.

48. Daković Z, Vukićević-Sretenović J, Dobrosavljević D, Milenković S. Ocular rosacea.//Vojnosanit Pregl. 2004 Mar-Apr;61(2):205-9.

49. Del Rosso JQ. Effectiveness and safety of doxycycline 40 mg (30-mg immediate-release and 10-mg delayed-release beads) once daily as add-on therapy to existing topical regimens for the treatment of papulopustular rosacea: results from a community-based trial. //Cutis. 2010 Nov;86(5 Suppl):16-25.

50. Del Rosso J. Management of Papulopustular Rosacea and Perioral Dermatitis with Emphasis on Iatrogenic Causation or Exacerbation of Inflammatory Facial Dermatoses. Use of Doxycycline-modified Release 40mg Capsule Once Daily in Combination with Properly Selected Skin Care as an Effective Therapeutic Approach. //J Clin Aesthet Dermatol. 2011 August; 4(8): 20–30.

51. Del Rosso JQ. Recently approved systemic therapies for acne vulgaris and rosacea.// Cutis. 2007 Oct;80(4):334.

52. Elewski BE, Fleischer AB Jr, Pariser DM. A comparison of 15% azelaic acid gel and 0.75% metronidazole gel in the topical treatment of papulopustular rosacea: results of a randomized trial. //ArchDermatol.2003 Nov;139(11):1444-50.

53. Elsaie M L, Choudhary S. Updates on the pathophysiology and management of acne rosacea. //Postgrad Med. 2009 Sep;121(5):178-86.
54. Fernandez-Flores A. Mucin is not a rare finding in rosacea.//Rom J Morphol Embryol.2010;51(1):69-72.
55. Ghanem VC, Mehra N, Wong S, Mannis MJ. The prevalence of ocular signs in acne rosacea: comparing patients from ophthalmology and dermatology clinics.//Cornea. 2003 Apr;22(3):230-3.
56. Goldgar C, Keahey DJ, Houchins J. Treatment options for acne rosacea. //Am Fam Physician. 2009 Sep 1;80(5):461-8.
57. Gollnick H, Blume-Peytavi U, Szabo EL, et al. Systemic isotretinoin in the treatment of rosacea—doxycycline-and placebo-controlled, randomized clinical study. //J Dtsch Dermatol Ges. 2010;8(7):505–515.
58. Hofer T. Continuous "microdose" isotretinoin in adult recalcitrant rosacea. //Clin Exp Dermatol. 2004;29(2):204–205.
59. Holzle E, Jansen T, Plewig G. Morbigan disease – chronic persistent erythema and edema of the face. //Hautarzt 1995 Nov; 46(11):796 – 8.
60. Jansen T. Clinical pesentations and classification of rosacea.//Ann Dermatol Venerol 2011 Nov; 138: 192-200.
61. Jansen T., Plewig G., Kligman A.M. Diagnosis and treatment of rosacea fulminans. //Dermatology 1994; 188 (4): 251-4.
62. Jansen T., Plewig G. Rosacea: classification and treatment.//J R Soc Med 1997, 90(3): 144-50.
63. Jang YH, Sim JH, Kang HY et al. Immunohistochemical expression of matrix metalloproteinases in the granulomatous rosacea compared with the non-granulomatous rosacea. //J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011 May;25(5):544-8.
64. Jones D. Rosacea, Reactive Oxygen Species, and Azelaic Acid.//J Clin Aesthet Dermatol.2009 January; 2(1): 26–30.
65. Jun Hyung Kim, M.D., Seung Ho Chang, M.D.,1 Mi Kyung Cho, M.D.,1 and Bang Soon Kim, M.D. Novel Photopneumatic Therapy for the Treatment of Rosacea. //Ann Dermatol. 2009 Aug;21(3):268-73.

66. Kheirkhah A, Casas V, Li W, Raju VK, Tseng SC. Corneal manifestations of ocular demodex infestation.//Am J Ophthalmol. 2007 May;143(5):743-749.
67. Koca R, Altinyazar HC, Ankarali H, Muhtar S, Tekin NS, Cinar S. A comparison of metronidazole 1% cream and pimecrolimus 1% cream in the treatment of patients with papulopustular rosacea: randomized open-label clinical trial. //Clin Exp Dermatol. 2010 Apr;35(3):251-6.
68. Korting HC, Schöllmann C. Current topical and systemic approaches to treatment of rosacea. //J Eur Acad Dermatol, 2009;23: 876-882.
69. Levin J. A Guide to the Ingredients and Potential Benefits of Over-the-Counter Cleansers and Moisturizers for Rosacea Patients.//J Clin Aesthet Dermatol. 2011 August; 4(8): 31–49.
70. LiJ, O'ReillyN, Sheha H, Katz R, Raju VK, Kavanagh K, Tseng SC. Correlation between ocular Demodex infestation and serum immunoreactivity to Bacillus proteins in patients with Facial rosacea.//Ophthalmology. 2010 May;117(5):870-877.
71. Lim SW, Lim SW, Bekhor P. Rhinophyma: Carbon dioxide laser with computerized scanner is still an outstanding treatment.//Australas J Dermatol.2009 Nov;50(4):289-93.
72. Maddin S. A comparison of topical azelaic acid 20% cream and topical metronidazole 0.75% cream in the treatment of patients with papulopustular rosacea. //J Am AcadDermatol. 1999 Jun;40(6 Pt 1):961-5.
73. Moravvej H, Dehghan-Mangabadi M, Abbasian M R, Meshkat-Razavi G. Association of rosacea with demodicosis.//Arch Iran Med.2007 Apr;10(2):199-203.
74. Moreira A, Leite I, Guedes R, Baptista A, Mota G. Surgical treatment of rhinophyma using carbon dioxide (CO2) laser and pulsed dye laser (PDL).//J CosmetLaserTher. 2010 Apr;12(2):73-6.
75. Pabby A, An KP, Laws RA. Combination therapy of tetracycline and tacrolimus resulting in rapid resolution of steroid-induced periocular rosacea.//Cutis. 2003 Aug;72(2):141-2.

76. Park H., Del Rosso J. Use of Oral Isotretinoin in the Management of Rosacea.//J Clin Aesthet Dermatol. 2011 September; 4(9): 54–61.
77. Payne WG, Ko F, Anspaugh S, Wheeler CK, Wright TE, Robson MC. Down-regulating causes of fibrosis with tamoxifen: a possible cellular/molecular approach to treat rhinophyma.//Ann Plast Surg. 2006 Mar;56(3):301-5.
78. Pfeffer I, Borelli C, Zierhut M, Schaller M. Treatment of ocular rosacea with 40 mg doxycycline in a slow release form.//J Dtsch Dermatol Ges. 2011 Jun 15.
79. Preisz K, Kárpáti S. Rosacea: pathogenesis, clinical forms and therapy.//Orv Hetil. 2010 Jul 25;151(30):1209-14.
80. Quarterman MJ, Johnson DW, Abele DC, Lesher JL Jr, Hull DS, Davis LS. Ocular rosacea. Signs, symptoms, and tear studies before and after treatment with doxycycline.//Arch Dermatol. 1997 Jan;133(1):49-54.
81. Ruzicka T, Assmann T, Lebwohl M. Potential future dermatological indications for tacrolimus ointment. //Eur J Dermatol. 2003 Jul-Aug;13(4):331-42.
82. Salamon M, Sysa-Jedrzejowska A, Lukamowicz J, Lukamowicz M, Swiatkowska E, Wozniacka A. Concentration of selected cytokines in serum of patients with acne rosacea. //Przegl Lek. 2008;65(9):371-4.
83. Sanchez J L, Berlingeri-Ramos A C, Dueno DV. Granulomatous rosacea. //Am J Dermatopathol 2008, Feb:30(1): 6-9.
84. Schechter BA, Katz RS, Friedman LS. Efficacy of topical cyclosporine for the treatment of ocular rosacea. //Adv Ther. 2009 Jun;26(6):651-9.
85. Schram A., James W. Neurogenic Rosacea Treated With Endoscopic Thoracic Sympathectomy. //Arch Dermatol. 2012;148(2):270-271.
86. Sehgal VN, Srivastava G, Dogra S. Tacrolimus: approved and unapproved dermatologic indications/uses-physician's sequential literature survey: part II. //Skinmed. 2008 Mar-Apr;7(2):73-7.

87. Smith J., Lanier V., Braziel R. Et al. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in rosacea.// Br J Ophthalmol.2007 February; 91(2): 226–229.
88. Spirov G, Berova N, Vassilev D. Effect of oral inhibitors of ovulation in treatment of rosacea and dermatitis perioralis in women.//Australas J Dermatol. 1971 Dec;12:145-54.
89. Ta CN, Shine WE, McCulley JP, Pandya A, Trattler W, Norbury JW. Effects of minocycline on the ocular flora of patients with acne rosacea or seborrheic blepharitis.//Cornea. 2003 Aug;22(6):545-8.
90. Tanzi EL, Weinberg JM.The ocular manifestations of rosacea.//Cutis. 2001 Aug;68(2):112-4.
91. TismaVS, Basta-JuzbasicA, Jaganjac M, Brcic L, Dobric I, Lipozencic J, Tatzber F, Zarkovic N, Poljak-Blazi M. Oxidative stress and ferritin expression in the skin of patients with rosacea. //J Am Acad Dermatol. 2009 Feb;60(2):270-6.
92. Yamasaki K, Gallo R. The molecular pathology of rosacea.//J Dermatol Sci. 2009,55(2), 77–81.
93. Yamasaki K., Kanada K.,Macleod D.T., Borkowski A.W., Morizane S., Nakatsuji T., Cogen A., Gallo R. TLR2 Expression Is Increased in Rosacea and Stimulates Enhanced Serine Protease Production by Keratinocytes.//J Invest Dermatol. 2011 March; 131(3): 688–697.
94. Yaylali V, Ozyurt C. Comparison of tear function tests and impression cytology with the ocular findings in acne rosacea.//Eur J Ophthalmol. 2002 Jan-Feb;12(1):11-7.
95. You In Bae, Sook-Jung Yun, Jee-Bum Lee et al. Clinical Evaluation of 168 Korean Patients with Rosacea: The Sun Exposure Correlates with the Erythematotelangiectatic Subtype.//Ann Dermatol. 2009 August; 21(3): 243–249.
96. Valentín S., Morales A., Sánchez J L, Rivera A. Safety and efficacy of doxycycline in the treatment of rosacea.//Clin Cosmet Investig Dermatol. 2009; 2: 129–140.

97. Utine CA, Stern M, Akpek EK. Clinical review: topical ophthalmic use of cyclosporin A.//Ocul Immunol Inflamm. 2010 Oct;18(5):352-61.
98. Wilkin J, Dahi M, Detmar M et al. Standart classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and staging of rosacea. //J Am Acad Dermatol 2009; 46(4): 584-7.
99. Wilkin J.K. Rosacea: pathophysiology and treatment.//Arch Dermatol 1994; 130: 359-62.
100. Woo DK, James WD. Topical tacrolimus: a review of its uses in dermatology. //Dermatitis. 2005 Mar;16 (1):6-21.