

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Фимочкина Гюльнара Рахмановна

**Оценка эффективности комплексной терапии у больных
с эритематозно-телеангиэктатическим и папуло-пустулёзным подтипами
розацеа**

3.1.23. Дерматовенерология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Соколова Анна Викторовна

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Эпидемиология, этиология, патогенез розацеа.....	14
1.2. Классификация и клинические проявления розацеа	20
1.3. Диагностика розацеа	26
1.4. Методы лечения розацеа	28
1.4.1. Профилактика и уход за кожей.....	30
1.4.2. Медикаментозная терапия.....	32
1.4.3. Системная терапия розацеа.....	36
1.4.4. Физиотерапия розацеа	37
1.4.5. Другие методы лечения розацеа.....	45
1.4.6. Комбинированные методы лечения розацеа	50
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	52
2.1. Дизайн исследования	52
2.2. Методы статистической обработки данных	57
2.3. Эпидемиологические методы	57
2.4. Оценка выраженности клинических проявлений заболевания с использованием дерматологического индекса шкалы симптомов	58
2.5. Оценка выраженности клинических проявлений заболевания по критериям Шкалы общей оценки исследователя.....	59
2.6. Оценка качества жизни пациентов с розацеа с использованием Дерматологического индекса качества жизни	60
2.7. Инструментальные методы исследования.....	61
2.8. Оценка уровня тревоги и депрессии у пациентов с использованием Госпитальной шкалы тревоги и депрессии	64
2.9. Патогенетическое обоснование и разработка комплексной терапии лечения эритематозно-телеангиэктатического и папуло-пустулёзного подтипов розацеа .	64
2.10. Методы лечения	67

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	72
3.1. Клинико-anamnestические данные у пациентов с эритематозно-телеангиэктатическим и папуло-пустулёзным подтипами розацеа, а также их сочетанием	74
3.2. Оценка эффективности терапии у пациентов первой группы, которые получали комбинированное лечение: топические средства и ботулинотерапию .	79
3.3. Оценка эффективности терапии у пациентов второй группы, которые получали комбинированное лечение: топическая терапия, импульсный лазер на красителе 595 нанометров	84
3.4. Оценка эффективности терапии у пациентов третьей группы, которые получали комбинированное лечение: топическая терапия, импульсный лазер на красителе 595 нанометров и ботулинотерапия	89
3.5. Оценка степени тяжести клинических проявлений по критериям Дерматологического индекса шкалы симптомов до лечения и через 12 недель терапии	95
3.5.1. Оценка степени тяжести клинических проявлений по критериям Дерматологического индекса шкалы симптомов до лечения и через 12 недель терапии	96
3.5.2. Оценка показателей по критериям шкалы общей оценки исследователя в трёх группах до и после лечения	99
3.5.3. Оценка качества жизни пациентов с розацеа с использованием Дерматологического индекса качества жизни	101
3.6. Оценка переносимости и побочные эффекты в процессе лечения	102
3.7. Оценка психоэмоционального статуса пациентов с розацеа.....	104
3.8. Применение спектрофотометрического интрадермального анализа для оценки терапии пациентов с розацеа в динамике	107
3.9. Показания к применению топической терапии, импульсного лазера на красителе 595 нанометров, ботулинотерапии при лечении.....	112
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	114
ВЫВОДЫ	122

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	124
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	126
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	129
ПРИЛОЖЕНИЕ А	145
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	147

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Розацеа представляет собой распространённое хроническое воспалительное заболевание кожи лица. Для него характерны эритема, телеангиэктазии, а также папулы и пустулы, локализующиеся преимущественно в области носа, щёк, лба и подбородка. Актуальность этой дерматологической проблемы связана с её широкой распространённостью, отсутствием чёткого понимания причин возникновения, нередко резистентностью к терапии, а также сочетанием медицинских и эстетических аспектов, отягощённых психоэмоциональными нарушениями у пациентов [1–3].

Розацеа в клинической практике классифицируется на четыре главных подтипа, выделяемых на основе доминирующих проявлений: эритематозно-телеангиэктатический (ЭТПР), папуло-пустулёзный (ПППР), фиматозный и офтальмологический (или офтальморозацеа). У одного и того же пациента может наблюдаться комбинация нескольких клинических форм, причём с течением времени как преобладающие признаки, так и области поражения кожи лица могут видоизменяться.

Изучение механизмов развития и методов лечения розацеа остаётся актуальным направлением в современной дерматологии.

Степень разработанности темы исследования

Разнообразие терапевтических подходов объясняется наличием нескольких патогенетических факторов и вариативностью клинических проявлений заболевания. На сегодняшний день существуют следующие методы лечения розацеа: системная, топическая терапия, физиотерапевтические и мезотерапевтические методы [1–3]. Несмотря на существующие терапевтические подходы к лечению розацеа, достижение стабильного и длительного клинического

результата остаётся затруднительным. Это обуславливает необходимость дальнейшего поиска и научной проработки новых методик, включая физиотерапевтические, которые могли бы обеспечить высокую эффективность как в лечении, так и в профилактике рецидивов. В литературе удалось найти единичные сообщения об инъекционных методах лечения розацеа. Ботулинический токсин А в виде онаботулотоксина, аботулотоксина, инкоботулотоксина оказывал благоприятное воздействие на симптоматику проявлений на коже [4–6].

В реальной клинической практике возникает необходимость комбинирования различных методов лечения, поскольку у пациентов с розацеа часто наблюдается смешанная форма с разной степенью выраженности симптомов. При этом в литературе недостаточно научных публикаций об эффективности комбинированного лечения пациентов с ЭТПР и ПППР.

Таким образом возрастает значимость разработки комплексных терапевтических протоколов, объединяющих фармакологические препараты, лазерное воздействие и инъекционные процедуры с целью устранения как сосудистых, так и воспалительных компонентов розацеа, оценки их эффективности. Вышеизложенное определило цель и задачи данного исследования.

Цель и задачи исследования

Цель исследования. Разработка комбинированного метода лечения эритематозно-телеангиэктатического и папуло-пустулёзного подтипов розацеа на основе анализа тяжести клинических проявлений, спектрофотометрического интрадермального анализа, оценки психоэмоционального состояния.

Задачи исследования:

1. Изучить обращаемость пациентов с розацеа к врачам-дерматовенерологам и косметологам, провести анализ анамнестических данных и особенностей клинического течения заболевания у пациентов с эритематозно-телеангиэктатическим и папуло-пустулёзными подтипами розацеа.

2. Оценить клиническую эффективность и переносимость различных вариантов комбинированной терапии розацеа по данным динамики специализированных индексов: дерматологического индекса шкалы симптомов, по критериям Шкалы общей оценки исследователя, дерматологического индекса качества жизни.

3. Изучить возможности спектрофотометрического интрадермального анализа для визуализации сосудистых изменений при определении эффективности терапии пациентов с розацеа в динамике.

4. Оценить динамику уровня тревоги и депрессии пациентов с эритематозно-телеангиэктатическим и папуло-пустулезным подтипом розацеа по госпитальной шкале уровня тревоги и депрессии до и после комбинированного лечения.

5. Провести сравнительный анализ эффективности и переносимости терапии, разработать показания к применению комбинированной терапии: азелаиновой кислотой, ивермектином, импульсным лазером на красителе 595 нм, ботулиническим токсином типа А.

Научная новизна

Получены новые данные о возможностях спектрофотометрического интрадермального анализа для оценки эффективности терапии пациентов с розацеа в динамике.

Получены новые данные по уровню тревожности и депрессии у пациентов с розацеа до и после курса лечения в группах, получавших комбинированную терапию при ЭТПР и ПППР.

Впервые доказана эффективность комбинированных методов терапии ЭТПР и ПППР по данным динамики показателей дерматологических индексов и спектрофотометрического интрадермального исследования.

Впервые разработаны показания к применению комбинированной терапии топической азелаиновой кислотой, ивермектином, импульсным лазером на красителе 595 нм и ботулиническим токсином типа А.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость проведённого исследования заключается в расширении представлений о возможностях применения спектрофотометрического интрадермального анализа кожи для объективизации динамики сосудистого и воспалительного компонентов розацеа на фоне комбинированной терапии. Практическим итогом исследования стало обоснование нового метода комбинированного лечения пациентов с ЭТПР и ПППР лёгкой и средней степени тяжести. Это в значительной степени расширяет возможности врачей-косметологов и дерматовенерологов при выборе терапевтических подходов в клинической практике.

Методология и методы исследования

В ходе работы проведён анализ клинико-anamnestических данных пациентов. Изучена эффективность комплексного по результатам анкетирования подхода к терапии ЭТПР и ПППР. Оценка эффективности проводилась посредством спектрофотометрического внутридермального исследования, а также с использованием специализированных шкал оценки и опросников. Анализ данных, полученных в результате исследования, был выполнен с применением современных статистических методов.

Личный вклад автора

Автор участвовал в каждом этапе выполнения работы. Представленные в диссертации результаты базируются на изучении российской и зарубежной научной литературы, подтверждении значимости выбранной темы и степени изученности вопроса. Автор спроектировал исследование, определил цели и задачи, произвёл оценку клинического воздействия и приемлемости комплексных способов лечения розацеа на основе изменения специализированных индексов,

исследовал возможности спектрофотометрического внутрикожного анализа для оценки эффективности терапии пациентов, страдающих розацеа, в динамике. Автором оценено изменение уровня тревожности и депрессии у пациентов с ЭТПР и ПППР по Госпитальной шкале (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) до и после комбинированного лечения, а также проведён сравнительный анализ эффективности и переносимости предложенных методов лечения, сформулированы показания и противопоказания к использованию комбинированной терапии: топическим применением азелаиновой кислоты, ивермектина, импульсного лазера на красителе 595 нм, ботулинического токсина типа А. Главная часть работы – клинические исследования, наблюдение за пациентами в динамике на протяжении всего периода терапии, систематизация результатов, формулировка положений, представленных на защиту, выводов и практических рекомендаций, подготовка материалов для публикаций по теме диссертации – выполнена автором самостоятельно.

Положения, выносимые на защиту

1. Спектрофотометрический интрадермальный анализ может служить объективным методом для динамической оценки эффективности комбинированного лечения пациентов с розацеа.

2. Комбинация азелаиновой кислоты, ивермектина, импульсного лазера на красителе и ботулинотерапии обладает большей эффективностью по сравнению с терапией, в которой аналогичное лечение комбинируется с ботулинотерапией или лазеротерапией у пациентов с розацеа. Комбинированная терапия значительно способствует улучшению показателей качества жизни пациентов с розацеа, снижая уровень тревожности и депрессии.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация «Оценка эффективности комплексной терапии у больных с эритематозно-телеангиэктатическим и папуло-пустулёзным подтипами розацеа» соответствует паспорту научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология и направлениям исследования: п. № 1 «Эпидемиологические показатели дерматологического профиля. Особенности эпидемиологии дерматозов в различных регионах Российской Федерации»; п. 2 «Этиология и патогенез дерматозов (изучение причинно-следственных связей между генетическими, патоморфологическими, иммунологическими, биохимическими, функциональными особенностями и клиническими проявлениями заболеваний)»; п. 4 «Диагностика дерматозов с использованием клинических, лабораторных, инструментальных и других методов исследования. Разработка диагностических критериев, дифференциальный диагноз дерматозов»; п. 5 «Совершенствование и разработка новых методов лечения дерматозов с применением современных лекарственных средств, медицинских изделий, физиотерапии, санаторно-курортного лечения, реабилитации. Совершенствование критериев излеченности»; п. № 7 «Разработка и совершенствование организационных направлений и методов оказания медицинской помощи пациентам с дерматозами, включая диспансерное наблюдение и повышение качества жизни».

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов достигнута автором репрезентативностью выборки, корректным применением адекватных поставленным задачам методических подходов и анализа фактического материала. Полученные факты соответствуют поставленным в исследовании задачам. В работе использованы современные, полностью соответствующие цели и задачам высокоинформативные методы исследования: проводилось спектрофотометрическое интрадермальное исследование до и после

комбинированной терапии, для оценки эффективности и переносимости лечения применялись специализированные индексы. Для обработки данных применялись современные методы статистической обработки и корреляционного анализа внутригрупповых связей между изучаемыми показателями. Статистическую достоверность различий между этими признаками оценивали с помощью точного критерия Фишера, критерия хи-квадрат с поправкой Йетса (для независимых переменных). Все количественные признаки тестировались на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. Непараметрические признаки описаны в виде медианы и границ межквартильного интервала – М (25% ÷ 75%). Статистическую достоверность различий между этими признаками оценивали с помощью критерия Манна-Уитни (для независимых переменных) и критерия Вилкоксона (для связанных переменных).

Проведение диссертационного исследования «Оценка эффективности комплексной терапии у больных с эритематозно-телеангиэктатическим и папуло-пустулёзным подтипами розацеа» одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Протокол № 15 от 18 декабря 2024 года).

Результаты работы внедрены в практическое здравоохранение, используются врачами-косметологами и врачами-дерматовенерологами в клинике эстетической медицины GF Estet (ООО «Джиэф Медицинские Технологии», г. Екатеринбург), «Клинике косметологии и дерматологии АС», (ООО «Премиум», г. Екатеринбург), клинике «Эстелаб», (ООО «Эстелаб», г. Москва), Центре косметологии и нитевых технологий «Век Адалин» (ООО «Оптик Эль», г. Москва) при ведении пациентов с розацеа. Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ДПО «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования» Минздрава России, кафедры дерматовенерологии и безопасности жизнедеятельности ФГБОУ ВО «Уральского государственного медицинского университета» Минздрава России.

Результаты исследования были представлены в докладах на Евразийском конгрессе по пластической хирургии, эстетической медицине и косметологии, «Современный подход к лечению розацеа. Комбинация аппаратных и косметологических методов: вместе, а не вместо» (Екатеринбург, 2022), конгрессе Inmode Global Aesthetic Forum, «Эффективное лечение розацеа в аспекте аппаратных методик» (Москва, 2023), межрегиональной научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов Уральского федерального округа «Дерматовенерология: задачи современного периода и их решение», «Эффективность сочетанного применения аппаратных, косметологических и традиционных современных методов лечения розацеа» (Екатеринбург, 2023), международном конгрессе для косметологов IECTC, «Розацеа. Разбор клинических кейсов» (Москва, 2023), VII Урало-Сибирском конгрессе по эстетической медицине, «Инъекционные методы терапии розацеа с позиции доказательной медицины» (Екатеринбург, 2023), конгрессе EADV Congress Berlin, Efficacy of combination therapy in patients with rosacea (Berlin, 2023), XII Национальном конгрессе с международным участием имени Н. О. Миланова «Пластическая хирургия, эстетическая медицина и косметология», «Сочетание методик: инъекционных, аппаратных и топической терапии в лечении эритематозно-телеангиэктатического и папуло-пустулёзного подтипов розацеа» (Москва, 2023), форуме Inmode Global Aesthetic Forum, «Эффективное лечение розацеа в аспекте аппаратных методик» (Москва, 10–12 марта 2024 г.), Саммите интеграций в эстетической медицине для врачей-дерматологов, косметологов и эстетистов SIAM (Summit of Integrations in Aesthetic Medicine), «Место фотодинамической терапии в лечении розацеа. Вместо или вместе» (Москва, 24–25 марта 2024 г.), международном конгрессе для косметологов IECTC, «Розацеа. Разбор клинических кейсов» (Москва, 19-21 мая 2024 г.), на Межрегиональной научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов Уральского федерального округа «Дерматовенерология: задачи современного периода и их решение», «Эффективность сочетанного применения аппаратных, косметологических и традиционных современных методов лечения розацеа» (Екатеринбург, 28–29 мая

2024 г.), Саммите интеграций в эстетической медицине для врачей-дерматологов, косметологов и эстетистов SIAM 2025, «Триггерные для пациентов с розацеа косметологические процедуры. Меры профилактики и современная терапия осложнений» (Москва, 24–25 марта 2025 г.), Всероссийской конференции «Здоровье кожи: от теории к практике», «Эффективность сочетанного применения аппаратных, косметологических и традиционных методов лечения розацеа» (Москва, 25 марта 2025 г.). Аprobация диссертации состоялась на заседании кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, протокол № 104 от 05.07.2025 г.

Публикации по теме диссертации

Опубликовано 11 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 8 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и объём диссертации

Диссертационная работа построена по традиционному плану. Текстовая часть диссертации изложена на 147 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, трёх глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 158 российских и зарубежных источников. Иллюстрирована 21 таблицами и 29 рисунками, в том числе 10 фотоиллюстрациями наблюдаемых пациентов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология, этиология, патогенез розацеа

Розацеа относится к группе акнеформных дерматозов – заболеваний, характеризующихся поражением сально-фолликулярного аппарата, преимущественно в области лица, с клиническими проявлениями в виде эритемы, папуло-пустулёзной сыпи и поствоспалительных дефектов кожи [7]. Диагностика розацеа, как правило, основывается на клинической картине, поэтому многие пациенты, особенно с лёгкими формами заболевания, могут оставаться недиагностированными. По данным мировой статистики, распространённость розацеа превышает 5% населения. Чаще всего заболевание диагностируется у взрослых в возрасте от 30 до 50 лет, причём женщины болеют в четыре раза чаще мужчин [8]. Розацеа преимущественно встречается у лиц со светлой кожей I–II фототипов и поражает более 10% европеоидной популяции [9]. Существуют различия в оценке симптоматики розацеа в зависимости от страны, что обусловлено географическими особенностями [10]. В европейских государствах распространённость данного заболевания колеблется в пределах от 1,5% до 10%, а в России этот показатель достигает приблизительно 5% [11]. В США диагноз розацеа поставлен более чем 20 миллионам человек [12–14]. В Великобритании распространённость заболевания составляет 1,65 случая на 1 000 человек, при этом розацеа чаще встречается у женщин со светлой кожей в возрасте 30–50 лет, имеющих генетическую предрасположенность к транзиторной эритеме кожи лица, реже – шеи и области декольте. Эпидемиологические исследования показывают, что заболеваемость розацеа в Северной Америке составляет 5–7%, в странах Европы – 1,5–10%, в РФ – 5–7% [11]. В разных странах заболеваемость розацеа составляет от 1 до 20% [15–18]. В ходе исследования, проводившегося на протяжении пятнадцати лет (1995–2009 гг.) в Соединённом Королевстве, с участием 60 042 пациентов с розацеа и контрольной группы аналогичной численности, установлено, что заболеваемость составляет 1,65 случая на 1 000

человеко-лет. В подавляющем большинстве случаев (80%) диагноз розацеа ставится лицам, возраст которых превышает 30 лет. Офтальмологические проявления наблюдаются у 20,8% заболевших.

При анализе данных, полученных при обследовании ста пациентов в Северной Греции, выявлено преобладание женщин среди лиц с розацеа, а также то, что половина пациентов находилась в возрастной категории от 51 до 70 лет. У двух третей обследованных отмечался I и II типы фоточувствительности по шкале Фитцпатрика, при этом 73% пациентов сообщали об ухудшении состояния после инсоляции. Практически во всех случаях гистологический анализ выявил признаки солнечного эластоза [19]. В исследовании, проведённом в Германии среди 48665 лиц трудоспособного возраста (52,8% мужчины, средний возраст 43,2 года), распространённость розацеа составила 2,2% [20]. В Эстонии, при обследовании 348 человек трудоспособного возраста (30 лет и старше), у 78 (22%) обнаружены начальные признаки розацеа. Наиболее частые проявления: эритема (21%) и телеангиэктазии (18%). Среди лиц с подтверждённым диагнозом розацеа эритематозно-телеангиэктатическая форма встречалась в 78% случаев, а папуло-пустулёзная – в 22%. Статистически значимых различий между мужчинами и женщинами выявлено не было. На основании полученных данных выдвинуто предположение о том, что розацеа у лиц старше 30 лет встречается чаще, чем это предполагалось ранее [21].

Согласно эпидемиологическим данным, от 50% до 80% пациентов страдают ЭТПР, от 18% до 50% – ПППР, 4% – фиматозным подтипом (ФПР), и от 1% до 8% имеют офтальморозацеа (ОР), которая в некоторых случаях может протекать изолированно [22]. ЭТПР клинически характеризуется преходящей или стойкой эритемой и телеангиэктазиями, в то время как для ПППР характерно наличие папул и пустул; при этом возможно сочетание обеих форм [23].

Широкая распространённость заболевания, хроническое рецидивирующее течение, выраженные психоэмоциональные расстройства, снижение качества жизни пациентов ставят перед исследователями задачу дальнейшего изучения патофизиологических особенностей розацеа и совершенствования терапии [24].

Наибольшее количество случаев приходится на возрастную группу 40–50 лет, причём женщины подвержены заболеванию значительно чаще, чем мужчины [25]. Тяжёлые формы розацеа, включая ринофиму и другие фимы (отофима, гнатофима, блефарофима и метафима), преимущественно диагностируются у представителей мужского пола, в то время как у женщин их выявление – редкий случай [8, 26–28]. Следует отметить, что розацеа может проявляться и в юном возрасте: эритема кожи лица зафиксирована у 1,65% лиц в возрастной категории от 12 до 20 лет [29, 30]. Безусловно, розацеа представляет собой патологическое состояние, имеющее значительное социальное влияние, так как поражения чаще всего локализуются на лице – на щёках, носу, подбородке и лбу, что оказывает значительное влияние на качество жизни пациентов. Лицо является важной частью социального взаимодействия и самовыражения. Наличие видимых кожных изменений приводит к снижению самооценки и развитию психоэмоциональных проблем [31].

Международное исследование 2015 года с участием более 6 800 человек показало, что покраснение кожи лица ассоциируется с восприятием человека как менее здорового и обладающего негативными личностными качествами. Это отрицательно влияет на эмоциональное состояние, социальную адаптацию, работоспособность и поведение пациентов. Пациенты с розацеа часто сталкиваются с предубеждениями и негативной реакцией окружающих на внешние проявления заболевания [32].

При отсутствии своевременного лечения розацеа, в частности стойкой эритемы лица, могут развиваться выраженные психологические и социальные последствия. Пациенты с данным заболеванием чаще сталкиваются с проявлениями социальной тревожности и склонны переоценивать тяжесть своего состояния. Снижение качества жизни у данной группы пациентов подтверждено в ряде исследований с использованием валидированных опросников, таких как Дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) и Индекс качества жизни при розацеа (RosaQoL). Доказано, что эффективная терапия диффузной эритемы лица способствует не только улучшению внешнего состояния кожи, но и снижению уровня психоэмоционального напряжения, положительно влияя на общее качество

жизни пациентов [33, 37, 38, 158]. Исследование, осуществлённое Национальным обществом по розацеа (США) с участием свыше 400 пациентов, выявило у приблизительно 75% опрошенных с ЭТПР ухудшение самооценки, 70% испытывали чувство неловкости, а 69% были расстроены состоянием своей кожи. По данным этого же исследования 88% пациентов с тяжёлыми проявлениями ЭТПР отмечали отрицательное влияние заболевания на работу, более половины были вынуждены пропускать рабочие дни из-за выраженных симптомов. Непрекращающееся чувство тревоги затрагивало 41% опрошенных, в то время как каждый четвёртый испытывал депрессивное состояние, спровоцированное изменениями во внешнем облике, ощущением дискомфорта и снижением качества жизни [39–42].

Офтальморозацеа, поражающая от 50 до 75% больных розацеа, проявляется рядом симптомов: сухость глаз, их покраснение, повышенное слёзоотделение, а также ощущения жжения, покалывания или присутствия инородного тела в глазу.

Хотя розацеа традиционно рассматривается как кожное заболевание, в ряде исследований установлена её связь с рядом системных нозологий, включая заболевания нервной системы, воспалительные процессы в желудочно-кишечном тракте и сердечно-сосудистую патологию [7, 34–36].

Предполагается, что в развитии розацеа играют роль различные факторы, включая наследственность, повышенную иммунную реактивность и нарушение нейрососудистой регуляции кожи, микроорганизмы, воздействие окружающей среды, ультрафиолетовое излучение [36]. Наследственная предрасположенность подтверждается тем, что розацеа чаще встречается у людей, в чьей семье уже были случаи этого заболевания. Выявлены три основных аллеля главного комплекса гистосовместимости 2-го класса: HLA-DRB1, HLA-DQB1 и HLA-DQA1, которые связаны с розацеа [9].

Среди микроорганизмов, которые могут играть роль в развитии розацеа, рассматриваются клещи *Demodex (folliculorum, brevis)* и *Bacillus oleronius*. Их колонизация на коже пациентов с розацеа обычно повышена [35]. Также

обсуждается возможная связь розацеа с инфекцией *Helicobacter pylori*, хотя роль этого микроорганизма остаётся предметом научной дискуссии [43, 44].

Связь заболеваний желудочно-кишечного тракта и розацеа описана в 2012 году в исследовании А.Т. Шакировой при наблюдении 30 больных, страдающих различными формами розацеа среди триггерных факторов развития описывает нарушения функций пищеварительного тракта (гастриты, холециститы, дискинезии желчевыводящих путей) у 60 % исследуемых [154].

Для данного заболевания характерна повышенная реактивность сосудов кожи лица, которая проявляется их расширением в ответ на внешние раздражители, такие как резкие температурные колебания, употребление острой пищи или алкоголя. Предполагается, что устойчивая эритема может развиваться из-за повышенной выработки неселективных катионных каналов TRPV-1 (transient receptor potential vanilloid 1) и анкирина-1, которые локализуются на чувствительных нервных окончаниях и клетках эпидермиса. Эти каналы играют важную роль в развитии воспалительной реакции. Под действием провоцирующих факторов эти рецепторы активируются, вызывая высвобождение вазоактивных веществ, что способствует расширению сосудов и усилению покраснения кожи [35].

Среди современных представлений о патогенезе розацеа значимую роль отводят активации врождённого и адаптивного иммунного ответа, в частности чрезмерной экспрессии Th1/Th17 и toll-подобного рецептора 2 (TLR-2). Активация TLR-2 запускает каскад воспалительных реакций, в том числе активирует тучные клетки, усиливая продукцию антимикробного пептида LL-37. Кроме того, при розацеа отмечается повышенная экспрессия матриксных металлопротеиназ и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), способствующих воспалению и формированию сосудистых изменений [34, 36]. Предполагается, что участие микроорганизмов также связано с запуском иммунного ответа. Это подтверждается увеличением числа клещей *Demodex folliculorum* на коже пациентов и частым выявлением инфекции *Helicobacter pylori* в желудочно-кишечном тракте [9, 35, 45].

Розацеа характеризуется неустойчивым течением чрезмерного воспаления и очевидными признаками ангиогенеза. Согласно новым исследованиям, опубликованным в 2023 году, дисбаланс кожного микробиома играет ключевую роль в развитии розацеа. В частности, отмечается чрезмерный рост *Bacillus oleronius* и усиление активности фермента калликреина-5, который разрушает антимикробный пептид кателицидин [46]. Несмотря на это, конкретные механизмы, посредством которых указанные факторы влияют на клиническую картину розацеа, до сих пор недостаточно изучены.

Предположительно, интерфероны I типа, синтезируемые плазмоцитоидными дендритными клетками, играют роль медиатора между дисбалансом кожного микробиома, неадекватной реакцией иммунной системы и сосудистыми изменениями. Выявлено, что *Bacillus oleronius* проявляет повышенную уязвимость к кателицидину, и его деградация способствует освобождению бактериальной ДНК. Чужеродная ДНК образует соединения, которые активируют плазмоцитоидные дендритные клетки, что, в свою очередь, инициирует генерацию интерферонов I типа. Существенно, что именно эти комплексы, являются пусковым механизмом указанного процесса. Калликреин-5 усиливает этот механизм, расщепляя кателицидин на фрагменты, которые более эффективно связываются с бактериальной ДНК и стимулируют выработку интерферонов. Повышенное производство интерферонов I типа способствует развитию неоангиогенеза, индуцируя выработку IL-22 и усиливая экспрессию его рецепторов на эндотелиальных клетках сосудов. Эти результаты проливают свет на новую патогенетическую цепочку, которая связывает разрушение дисбиотических бактерий с формированием сосудистых изменений, типичных для розацеа, через активацию воспалительного ответа, опосредованного интерферонами, и IL-22-индуцированного ангиогенеза [45].

Продолжительное воздействие ультрафиолетового излучения способствует накоплению порфиринов в сальных железах. Эти соединения негативно влияют на структуру соединительнотканного матрикса дермы, что приводит к снижению её эластичности, пассивному расширению сосудов и застою крови в них [47].

Ультрафиолетовое излучение также стимулирует образование в коже активных кислородных радикалов, что запускает цепь деструктивных процессов, в том числе активацию матриксных металлопротеиназ. Это способствует дальнейшему повреждению сосудов и соединительнотканых компонентов дермы, тем самым усугубляя симптомы розацеа [48–51].

Яркий ультрафиолетовый свет служит триггером для обострения розацеа, стимулируя воспаление, воздействие УФ-излучения является возможным источником истощения антиоксидантного резерва, которое отмечено в коже, поражённой розацеа, причём показано, что величина истощения коррелирует с тяжестью розацеа [61].

В последние годы появились доказательства того, что витамин D играет важную роль в модуляции иммунной системы. Результаты проведённых исследований позволяют предположить, что нарушения в процессах обмена витамина D в организме могут способствовать как развитию, так и обострению воспалительных дерматозов, включая розацеа. Изучение витамина D в контексте дерматологических заболеваний связано с его значимой ролью в регуляции иммунного ответа, а также влиянии на процессы роста, дифференцировки и пролиферации клеток кожи [52, 53].

1.2. Классификация и клинические проявления розацеа

Классификация розацеа строится на клинических (фенотипических) проявлениях заболевания. В 2002 году выделили четыре подтипа розацеа: эритематозно-телеангиэктатический, папуло-пустулёзный, фиматозный и офтальморозацеа, а также вариант гранулёматозной розацеа. В дополнение к этому определены основные и дополнительные диагностические признаки. Основными признаками являются нестойкая и стойкая эритема, телеангиэктазии и папуло-пустулы. Диагноз ставился при наличии одного или нескольких из этих критериев [36].

Однако эта классификация имела ряд недостатков. В частности, она недостаточно информативна при варианте ЭТПР, не отражает длительность приливов и эпизодов нестойкой эритемы. Нестойкая эритема в качестве одного из диагностических признаков нередко затрудняла дифференциальную диагностику с заболеваниями, сопровождающимися транзиторным покраснением лица (например, карциноидный синдром, климактерический синдром, мастоцитоз, болезни соединительной ткани), а также с состояниями, при которых на лице формируются телеангиэктазии (например, при пороке митрального клапана) [36].

В 2017 году Американское национальное общество розацеа (National Rosacea Society) [9], а в 2019 году Международный консенсус по розацеа (ROSCO) предложили пересмотреть подход к классификации, отказавшись от строгого деления на подтипы в пользу фенотипической модели, акцентирующей внимание на индивидуальных клинических проявлениях заболевания [36].

К диагностическим признакам отнесены:

- стойкая эритема в центральной части лица, склонная к усилению под воздействием триггерных факторов;
- фиматозные изменения кожи, выражающиеся в её утолщении, фиброзных изменениях и гиперплазии сальных желёз, чаще всего в области носа.

Основные признаки включают:

- приливы / преходящую эритему – эпизоды временного усиления покраснения в центре лица, часто сопровождаемые ощущением жара, жжения или боли;
- папуло-пустулёзные элементы – воспалительные высыпания преимущественно в центре лица;
- телеангиэктазии – расширенные сосуды в центрофациальной зоне, не только в области крыльев носа.

К дополнительным признакам отнесены субъективные ощущения жжения, жара, отёка, сухости кожи.

Для постановки диагноза розацеа достаточно одного диагностического признака или сочетания двух и более основных. Основные признаки указывают на

наличие заболевания, тогда как дополнительные могут присутствовать не всегда и проявляться вне зависимости от конкретной клинической формы.

Переход между клиническими вариантами остаётся предметом обсуждений. Отмечается, что признаки разных форм нередко сочетаются у одного пациента. При этом современные данные подтверждают, что прогрессия от ЭТПР к ПППР или от ПППР к фиматозной наблюдается лишь у ограниченного числа пациентов [54–56]. Особый интерес представляет выделение состояния «предрозацеа», что позволяет своевременно диагностировать заболевание на самых ранних этапах.

В рамках этой модели описываются следующие варианты:

- постоянная центральная эритема без папуло-пустулёзных элементов;
- центральная эритема с наличием папуло-пустулёзных высыпаний;
- нестойкая эритема лица, проявляющаяся в виде эпизодов приливов, острой или подострой вазодилатации [57].

Выделяют четыре главных подтипа розацеа (эквивалентных эритематозной, папуло-пустулёзной и гипертрофической стадиям, а также офтальморозацеа в предыдущих классификациях) и одну разновидность – гранулёматозную розацеа.

Подтипы розацеа:

- ◆ подтип I: эритематозно-телеангиэктатический,
- ◆ подтип II: папуло-пустулёзный,
- ◆ подтип III: фиматозный,
- ◆ подтип IV: глазной,
- ◆ подтип V: гранулёматозный [58, 59].

ЭТПР проявляется эпизодическими приливами и стойким покраснением кожи в центральной зоне лица. Телеангиэктазии нередко присутствуют, однако не считаются обязательным диагностическим признаком для данного варианта течения заболевания.

Помимо этого, могут наблюдаться отёчность тканей, субъективные ощущения жжения, покалывания, а также шероховатость и склонность кожи к шелушению. Характерной особенностью ЭТПР является наличие приливов, локализующихся преимущественно в центральной части лица.

ЭТПР (подтип I) является наиболее распространённым проявлением розацеа и клинически определяется как сосудистая эритема, вторичная по отношению к длительной вазодилатации без воспалительных поражений и часто с симптомами чувствительности кожи (покалывание, жжение). Усиленная эритема лица, возникающая во время эпизодов ЭТПР, представляет собой острую вазодилатацию и воспаление, которые усиливают интенсивность эритемы и сопутствующих симптомов. Сосудистая эритема, которая сохраняется между обострениями ЭТПР, обусловлена наличием большого количества хронически расширенных поверхностных кожных капилляров, а также и телеангиэктазий (фиксированных сосудистых изменений), которые развиваются с течением времени. Одновременно с увеличением эритемы лица во время эпизода заболевания также может присутствовать центрофациальный отёк различной степени тяжести, возникающий вторично по причине внесосудистой экстравазации жидкости с сопутствующим периваскулярным воспалением и лимфедемой, вызванной закупоркой лимфатических сосудов. Стойкая эритема и образование телеангиэктазий могут наблюдаться в сочетании как с хроническим фотоповреждением, так и с розацеа, особенно у лиц со светлой кожей (I и II фототипы кожи по Фицпатрику) [60]. Иногда клиническая дифференциация розацеа от хронического фотоповреждения может быть сложной задачей для клиницистов. В случаях хронического фотоповреждения поражение кожи имеет тенденцию быть более диффузным, затрагивая боковые части лица и шеи, иногда с изменениями по типу пойкилодермии [7].

ПППР проявляется выраженным покраснением центральной части лица, которое периодически сопровождается возникновением воспалительных элементов – папул и пустул. Эти высыпания могут появляться не только в центральной области лица, но и периорально, на коже носа, а также в периорбитальной области. Клинически эта форма розацеа может быть похожа на обыкновенные угри, однако для розацеа не характерно наличие комедонов, типичных для угревой болезни. Тем не менее, у некоторых пациентов розацеа может сочетаться с акне, и тогда на коже одновременно присутствуют как

комедоны, так и воспалительные высыпания. Частое покалывание и жжение кожи – характерные симптомы, свидетельствующие о ПППР. Основным клиническим признаком ПППР становится присутствие папул и гнойничков на покрасневшей коже, в особенности в центре лица.

Покраснение лица при ПППР чаще всего связано с многофакторными причинами: эритема непосредственно связана с самим воспалительным процессом; локальная эритема, концентрически окружающая папулы и пустулы; вторичная эритема, возникающая в результате каскада воспалительных реакций при ПППР; эритема, ассоциированная с острой и хронической вазодилатацией, которые впоследствии выражаются в стойких сосудистых изменениях [7]. ПППР может являться прогрессией ЭТПР или возникать одновременно с ней, при этом для нее характерно наличие телеангиэктазий, которые часто бывают скрыты эритемой и воспалительными морфологическими элементами, однако становятся отчетливо видны после успешного купирования этих проявлений.

Фиматозный подтип розацеа отличается утолщением кожного покрова, формированием бугристых образований и разрастанием тканей. Наиболее часто поражается нос (ринофима), но изменения могут также затрагивать подбородок (гнатофима), лоб (метафима), веки (блефарофима), кожу ушных раковин (отофима). В областях, поражённых фимами, нередко наблюдаются фолликулярные воспаления и расширение мелких сосудов [60]. Этот вариант розацеа часто является следствием ухудшения начальных стадий заболевания или развивается одновременно с ними.

В 2004 году J. Berth-Jones с коллегами выделили стадии клинического прогрессирования розацеа:

- раннюю – учащение эпизодов покраснения, умеренные телеангиэктазии, транзиторный отёк;
- развёрнутую – появление папул, пустул, стойкой отёчности, множественных телеангиэктазий;
- позднюю – уплотнение кожи и развитие ринофимы [27, 73].

Офтальморозацеа характеризуется рядом признаков, включающих покраснение или, напротив, бледность склер, дискомфорт и воспалительные процессы в области век, чувство присутствия постороннего объекта, жгучие и колющие ощущения, сухость и зуд – типичные проявления. Нередко отмечается обострённая реакция на свет, снижение остроты зрения, расширение сосудов на конъюнктиве и по краю век, а также покраснение кожных покровов век.

В качестве осложнений может развиваться блефарит и конъюнктивит. Нарушение работы мейбомиевых желёз способно спровоцировать образование халязиона или хроническую стафилококковую инфекцию. В отдельных случаях кератиты могут привести к ухудшению зрения.

При офтальморозацеа одного лишь лечения кожных проявлений недостаточно из-за риска нарушений зрения: необходимо комплексное воздействие на глазные симптомы [60]. Обычно офтальморозацеа выявляется при наличии кожных симптомов, но у 20% больных глазные признаки проявляются раньше, а у половины – после кожных. Иногда встречаются также атипичные варианты розацеа, не включённые в существующую классификацию. В отдельную категорию выделен гранулёматозный подтип розацеа. Для этого типа характерно образование плотных узелков или узлов желтоватого, коричневатого или красноватого цвета, которые впоследствии могут приводить к образованию шрамов. В отличие от папуло-пустулёзной формы, данные элементы возникают без выраженных признаков воспаления и могут появляться непосредственно на неповреждённой коже. Размеры узелков могут варьироваться, но у одного и того же человека они, как правило, имеют одинаковый размер и наиболее часто локализуются на щеках и вокруг естественных отверстий лица, однако могут возникать и в других областях тела [61].

В 2020 году Российское общество дерматовенерологов и косметологов (РОДВиК) также выделило гранулёматозный подтип розацеа. Он проявляется плотными папулами жёлтого, коричневого или красноватого цвета диаметром 2–4 мм, которые могут оставлять рубцы после разрешения. В этом варианте эритема выражена менее заметно, чем при классической розацеа. Патологические элементы

преимущественно расположены на щеках и в периорифициальной зоне. При диаскопии папулы приобретают характерный желтоватый оттенок, известный как симптом «яблочного желе» [60].

Диагностика розацеа базируется на клинических данных, биопсия применяется редко. Гистологические особенности варьируются в зависимости от подтипа: при ЭТПР наблюдаются солнечный эластоз, телеангиэктазии, отёк и лимфогистиоцитарная инфильтрация вокруг сосудов; ПППР сопровождается нейтрофильной инфильтрацией волосяных фолликулов; при фиматозной форме отмечается гиперплазия сальных желёз, фиброз и расширение волосяных фолликулов; гранулёматозная форма характеризуется формированием гранулём [60].

Розацеа чаще всего возникает у взрослых, хотя в редких случаях может появляться и у детей [60].

1.3. Диагностика розацеа

В 2007 году Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации выпустило приказ № 757, который утверждал «Стандарт медицинской помощи пациентам с розацеа». Согласно этому стандарту, диагностика розацеа предусматривает сбор анамнеза, визуальный осмотр, пальпацию, оценку дермографизма и микроскопическое исследование кожного соскоба [62].

Однако ряд специалистов считают, что этот документ содержит лишь фрагментарные сведения и не учитывает современные достижения в диагностике розацеа, позволяющие более точно оценивать результаты лечения [31]. Несмотря на перспективность некоторых диагностических подходов, в официальные клинические рекомендации они пока не включены.

Гистологическое исследование на ранних стадиях болезни показывает расширение капиллярной сосудистой сети. При прогрессировании патологического процесса выявляются расширенные лимфатические сосуды,

повреждение эластических волокон, отёчность дермального слоя, скопления лимфоцитов и гистиоцитов вокруг сосудов и волосяных фолликулов. Со временем в сально-волосяных структурах наблюдаются значительное межклеточное отёчное набухание, увеличение размеров сальных желёз и разрастание соединительной ткани в дерме [63]. В настоящее время предпочтение отдаётся неинвазивным методам обследования, включая дерматоскопию, доплеровское сканирование сосудов, ультразвуковое исследование и конфокальную микроскопию с лазерным сканированием [64].

В дополнение к уже упомянутым способам диагностики, существуют и иные методы: для измерения количества продуктов липидной пероксидации в крови применяют спектрофотометрию, а для установления концентрации метаболитов оксида азота и показателей цитокинов используют иммуноферментный анализ (ИФА) [66, 67]. В диагностике розацеа в том числе возможно использование лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), позволяющей оценить состояние микроциркуляторного русла [65]. В числе современных методик выделяется также полиспектральный анализ кожи с помощью аппарата Antera 3D (Miravex, Ирландия, регистрационный номер ЕАЭС № RU Д–IE.АЛ16.В.76453) [68].

Спектрофотометрический внутридермальный анализ (СИАскопия) представляет собой современную неинвазивную технологию изучения верхних слоёв кожного покрова. Этот метод предполагает многоволновое сканирование кожи с последующей компьютерной обработкой отражённого излучения для создания карт распределения ключевых хромофоров: меланина, гемоглобина и коллагена. Анализ охватывает эпидермис и дерму на глубину до 2 мм [69]. Полученные СИАсканы содержат подробные сведения о расположении и плотности пигментированных элементов и коллагена, а использование специализированных программных алгоритмов позволяет с высокой точностью выявлять различные пигментные и сосудистые образования кожи [70]. Особенностью метода является применение обратного математического решения, отличного от традиционных моделей прогнозирования цвета кожи, основанных на изменениях кровенаполнения и пигментного состава. Спектрофотометрические

сканы гемоглобина позволяют выявлять очаги воспаления и вазодилатации, что проявляется как эритематоз – характерный признак не только доброкачественных, но и злокачественных кожных новообразований [71, 72]. Проведение дерматоскопического исследования позволяет индивидуализировать применение у пациентов с розацеа препаратов, воздействующих на сосудистую стенку [74]. Несмотря на многообразие лабораторных и неинвазивных диагностических методов, на сегодняшний день отсутствует исследование, обладающее высокой специфичностью именно для розацеа [60].

Исследователи подчёркивают важность оценки тяжести течения каждого подтипа розацеа для практического ведения пациентов [27, 73]. Для подтверждения диагноза дополнительные лабораторные исследования не требуются. Механизмы развития эритемы при розацеа остаются недостаточно изученными, однако современные данные свидетельствуют об усилении врождённого иммунного ответа, нарушениях нейроваскулярной регуляции, а также о влиянии пептидов оксида азота и кателицидина, что ведёт к расширению гладкомышечных сосудов и развитию воспаления [80]. Со временем процессы ангиогенеза способствуют появлению телеангиэктазий [77].

Нарушение целостности рогового слоя, истощение кожных антиоксидантных систем и фотоповреждения кожи могут усиливать диффузную эритему. При лечении пациентов с эритемой лица важно уделять особое внимание восстановлению барьерной функции кожи. Ослабленный кожный барьер приводит к избыточной потере влаги через эпидермис и облегчает проникновение аллергенов, может усугублять клинические проявления розацеа [78].

1.4. Методы лечения розацеа

Начальным этапом терапии розацеа является выявление и устранение факторов, способствующих инициации и обострениям заболевания. Всем пациентам с розацеа рекомендуется использовать мягкие очищающие средства с нейтральным уровнем pH, а также наносить солнцезащитные кремы с SPF 30 и

выше. Регулярное увлажнение кожи помогает снизить её чувствительность и раздражение, которые часто сопровождают розацеа [85].

В современной практике лечения розацеа применяют разнообразные методы: наружные средства, системные препараты, инъекционные и аппаратные процедуры. Выбор оптимальной терапии и интенсивности воздействия определяется индивидуально в зависимости от провоцирующих факторов и выраженности симптомов [81].

Длительное течение розацеа предполагает лечение, нацеленное на коррекцию проявлений болезни – эритематозного, сосудистого и воспалительного. В период ремиссии акцент делается на поддержание и улучшение качества кожи. Стратегия лечения формируется, исходя из уникальных особенностей и проявлений болезни у конкретного человека, и большая часть терапевтических подходов сосредоточена на ослаблении воспалительного процесса [82]. Стойкая эритема и телеангиэктазии часто не связаны напрямую с воспалением, поэтому требуют специфического воздействия на сосудистую сеть кожи с применением препаратов типа бримонидина, оксиметазолина или сосудистых лазеров. Фиматозные изменения сопровождаются необратимыми кожными изменениями и при наличии показаний подлежат хирургическому лечению [83].

Российские рекомендации по лечению розацеа 2020 года определяют главную цель терапии – достижение максимально полной ремиссии заболевания. Такой подход способствует повышению удовлетворённости пациентов лечением и удлинению периода ремиссии заболевания. Российские клинические рекомендации разделяют методы терапии розацеа по уровню достоверности и уровню убедительности тех или иных методов, согласно существующей на сегодняшний день доказательной базе [84].

1.4.1. Профилактика и уход за кожей

Уход за кожей является необходимым компонентом лечения розацеа. Барьер проницаемости рогового слоя нарушен у пациентов с розацеа и характеризуется повышенной центрально-лицевой трансэпидермальной потерей воды. Известно, что нарушение барьера проницаемости запускает высвобождение цитокинов фактора некроза опухоли α , ИЛ-1 и ИЛ-6 и связанное с этим воспаление кожи. Эти изменения иногда прогрессируют до розацеа с видимыми признаками, такими как мелкопластинчатое шелушение, появление повышенной чувствительности кожи (покалывание, жжение). Симптомы чувствительной кожи, как правило, более распространены и выражены у пациентов только с классической ЭТПР, хотя существуют исключения, когда многие нелеченные пациенты с ПППР также сообщают о таких симптомах [86].

Рекомендации по ведению. Назначенный врачом уход за кожей, включая мягкое, хорошо очищающее средство для лица и увлажняющее средство для восстановления барьера, является важным компонентом общего лечения розацеа, при этом некоторые данные исследований демонстрируют способность дополнительно улучшать терапевтические результаты и уменьшать раздражение кожи у пациентов, проходящих медикаментозную терапию [61].

Очищающие и увлажняющие средства для лица следует выбирать на основе их способности восстанавливать и поддерживать барьерную функцию, проницаемость кожи, повышать гидратацию кожи и снижать вероятность появления раздражения, потенциально связанного с экзогенными воздействиями, такими как топические лекарственные средства. Космецевтика также не должна содержать добавок, которые могут вызвать раздражение или аллергический контактный дерматит, и, в конечном итоге, должна быть приятна пациенту с косметической точки зрения [87].

Комплексный уход за кожей для пациентов с диффузной эритемой лица является важнейшим аспектом, направленным на поддержание физиологического состояния кожного барьера, восстановление антиоксидантной функции и защиты

от ультрафиолетового излучения. Именно такой подход при ведении пациентов с розацеа является обязательной частью плана лечения этого дерматологического заболевания [77].

Хотя существуют разногласия относительно роли хронического фотоповреждения в патогенезе розацеа, очевидно, что многие клинические признаки фотоповреждения и стойкой эритемы лица у пациентов с розацеа клинически схожи (например, эритема, телеангиэктазии) [61]. Одно из исследований продемонстрировало молекулярные различия между двумя диагностическими группами: пациентами с розацеа, у которых была только эритема лица (классический подтип ЭТПР), и пациентами без розацеа с хроническим фотоповреждением, у которых была эритема лица. Образцы биопсии кожи были протестированы с использованием множества признанных методов, которые оценивали биологические маркеры и паттерны воспаления. Это исследование показало различные паттерны и/или величины повышенной экспрессии нескольких специфических кожных цитокинов, ферментов, нейропептидов, клеточных рецепторов и тучных клеток в исследуемой группе с кожей, поражённой розацеа, по сравнению с группой без розацеа с хроническим фотоповреждением лица. Авторами описаны предостережения при лечении – регулярная фотозащита с использованием методов предотвращения воздействия солнца и надлежащего использования солнцезащитных кремов должна быть интегрирована в лечение розацеа [61].

Как неотъемлемая часть лечения розацеа регулярная фотозащита служит для снижения вероятности того, что острое воздействие ультрафиолета достигнет порогового значения, чтобы вызвать обострение розацеа, хотя тепло окружающей среды всё ещё может вызвать вспышку розацеа независимо от уровня воздействия ультрафиолета. Кроме того, регулярная фотозащита уменьшает изменения кожи, которые развиваются постепенно при фотоповреждении, такие как эритема и телеангиэктазии, которые накладываются на аналогичные фиксированные сосудистые изменения, возникающие при розацеа с течением времени [61].

Хотя не существует конкретного солнцезащитного средства, эффективность которого у пациентов с розацеа была бы научно доказана, для защиты от случайного воздействия солнца следует использовать средство с фактором защиты SPF 30 или более. При содействии врачей и их персонала пациентам рекомендуется выбирать средства для ухода за лицом, которые содержат солнцезащитный крем для обеспечения адекватной фотозащиты, не вызывают признаков раздражения кожи [81].

1.4.2. Медикаментозная терапия

Для терапии розацеа одобрены и доказали свою эффективность различные наружные лекарственные препараты, получившие одобрение от РОДВиК, FDA и ЕМА 1. Гель с бримонидина тартратом 0,33% (является α_2 -агонистом) и крем с оксиметазолина гидрохлоридом 1% (α_1 -агонист) применяются для купирования эритемы. Оба средства предназначены для ежедневного нанесения на кожу лица. Бримонидин, выпускаемый под торговой маркой Mirvaso® (Galderma, США), и оксиметазолин, известный как Rhofade™ (EPI Health, США), получили одобрение FDA в 2013 и 2017 годах соответственно с целью лечения устойчивой эритемы у лиц, страдающих розацеа. Удобство этих препаратов заключается в их универсальности: они пригодны как для однократного использования перед значимыми событиями, так и для продолжительного курса лечения [88, 89]. Бримонидин представляет собой селективный α_2 -адренергический агонист, взаимодействующий с α_2 -рецепторами, расположенными в стенках сосудов. Это взаимодействие приводит к сужению мелких артерий и вен, ослабляя расширение сосудов и тем самым, способствуя уменьшению эритемы [80, 90]. Его можно использовать как в качестве монотерапии, так и в комплексном подходе к лечению. Подтверждена эффективность бримонидина в снижении покраснения после процедур интенсивного импульсного света (IPL) [91]. Иногда возникает парадоксальная эритема – усиление покраснения с беспокойством пациента, которая развивается в течение 3–6 часов после применения и исчезает после

отмены препарата [92, 93]. Согласно постмаркетинговым данным, у примерно 20% пациентов наблюдается усиление повторной эритемы примерно через 12 часов после использования, которая обычно выражена сильнее исходной, но постепенно стихает в течение 6–12 часов [94, 95]. Также редко отмечались случаи контактного дерматита [80].

Оксиметазолин гидрохлорид обладает некоторым частичным сродством к $\alpha 2$ -адренорецепторам, избирательно связывается с $\alpha 1A$ -рецепторами, что приводит к сужению кожных сосудов [90, 94]. Воздействует преимущественно на сосуды с гладкой мускулатурой, не влияя на мелкие сосуды, капилляры и телеангиэктазии. Кроме сосудосуживающего эффекта, существуют данные, что оксиметазолин подавляет фагоцитоз нейтрофилов и окислительный стресс, снижая воспалительный фон при розацеа. Уменьшение эритемы наблюдается уже через 1–3 часа после нанесения и сохраняется до 12 часов [94].

В отличие от бримонидина, при длительном применении оксиметазолина гидрохлорида в течение года клинически значимая повторная эритема не фиксировалась [78]. Однако частыми побочными эффектами являются усиление воспалительных проявлений, контактный дерматит, зуд и эритема. Применение оксиметазолина в сочетании с калий-титанил-фосфатными лазерами (КТР), импульсным лазером на красителе 595 нм (PDL) и интенсивным импульсным светом (IPL) демонстрирует хорошую переносимость и эффективность в уменьшении эритемы [95, 96].

Поскольку оба препарата – бримонидин и оксиметазолин – являются α -адренергическими сосудосуживающими средствами, назначающему эти препараты врачу важно учитывать потенциальные риски повышения сосудистого тонуса, особенно у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сосудистой недостаточностью. Также существует риск развития закрытоугольной глаукомы у пациентов с узкоугольной глаукомой [97]. Оксиметазолин гидрохлорид противопоказан пациентам, принимающим ингибиторы моноаминоксидазы, хотя степень системной абсорбции при местном применении точно не установлена [93]. Согласно ряду международных публикаций, клиническим рекомендациям

наиболее эффективными препаратами для терапии ЭТПР и ПППР являются азелаиновая кислота 15% и ивермектин. Показано, что ивермектин способствует купированию всех симптомов ПППР, проявляя противовоспалительные свойства через ингибирование NF-κB-пути (nuclear factor κB – транскрипционный фактор, который играет ключевую роль в регуляции генов, участвующих в воспалительных и иммунных реакциях), что приводит к уменьшению образования провоспалительных цитокинов, таких как IL-1β и TNF-α. Ивермектин оказывает антипаразитарное действие за счёт связывания с глутамат-зависимыми хлоридными каналами паразитов, включая клеща рода *Demodex*, что обеспечивает его антидемодекозный эффект. Препарат применяется однократно вечером перед сном до достижения полной клинической ремиссии. Обычно курс длится от 3 до 6 месяцев, после чего возможно продолжение поддерживающей терапии ежедневно или в прерывистом режиме (один раз в день на ночь или 2–3 раза в неделю) в течение до одного года [11, 98–100].

При наличии воспалительных папул и пустул назначают ивермектин 1% крем (ежедневно), азелаиновую кислоту в форме 15% геля, пены или 20% крема (нанесение 1–2 раза в сутки), а также метронидазол 0,75% и 1% гель или крем (ежедневное применение 1–2 раза).

При глазных поражениях рекомендуют применение искусственных слёз, геля с фузидиновой кислотой (1–2 раза в день на веки). Данные об эффективности метронидазола 0,75% геля (нанесение 1–2 раза в день на веки) и циклоспорина 0,05% глазных капель (по 1 капле каждые 12 часов) ограничены [61].

Азелаиновая кислота представляет собой природную дикарбоновую кислоту с антибактериальными и противовоспалительными свойствами, которая также способствует нормализации процессов ороговения. В дерматологии она в основном используется для лечения акне и розацеа.

В России для лечения ПППР одобрен 15% гелевый препарат. В США также доступен пенообразователь с 15% азелаиновой кислотой. Эффективность азелаиновой кислоты при лечении ПППР объясняется её противовоспалительными свойствами и нормализацией ороговения. Также было показано умеренно

положительное влияние на эритему, вызванную розацеа. Гель наносится два раза в день [101, 102].

Наиболее часто отмечаемыми побочными эффектами являются лёгкое или умеренное, обычно временное жжение, покалывание и зуд. В рандомизированном контролируемом двойном слепом многоцентровом исследовании крем с 20% азелаиновой кислотой продемонстрировал значительное превосходство в снижении количества папул и пустул. Похожие результаты были получены в двойном слепом исследовании с использованием 15% пены азелаиновой кислоты [102–105].

Азелаиновая кислота уникальна своей способностью вызывать характерную ноцицептивную реакцию кожи, при этом некоторые пациенты после нанесения испытывают нейросенсорные симптомы (покалывание, жжение), которые не связаны с ухудшением проницаемости барьера рогового слоя и не связаны с видимыми изменениями кожи, указывающими на контактный дерматит [36, 82, 106, 107]. Эти нейросенсорные симптомы обычно преходящи, терпимы у большинства пациентов и обычно проходят через 1-2 недели; их также можно смягчить при одновременном использовании мягкого очищающего средства и увлажняющего крема [9, 36, 82, 106, 108].

При лечении ПППР местные препараты рекомендуется использовать один-два раза в сутки, что зависит от их состава. Азелаиновая кислота в форме 15% геля разрешена FDA для двукратного ежедневного применения, несмотря на то, что эффективность однократного нанесения не была исследована в ключевых клинических испытаниях, представленных в FDA для одобрения. Тем не менее, отдельные данные указывают на то, что применение этих лекарств один раз в день может давать результаты, сравнимые с двукратным использованием у пациентов с ПППР [36, 82, 100, 108, 109].

В более тяжёлых случаях ПППР или тех, которые не достигают удовлетворительного ответа при местной монотерапии, метронидазол (MTZ), азелаиновая кислота (AzA) или сульфациетамид натрия (Sodium Sulfacetamide, далее SS) могут быть использованы в комбинации с пероральным средством на

основании многочисленных исследований, проведённых в основном с использованием MTZ или AzA в комбинации с пероральным тетрациклиновым средством, чаще всего доксициклином [36, 99, 100]. В литературе имеются сведения о применении ряда других наружных лекарственных средств, не получивших одобрения FDA, преимущественно для лечения ПППР, а также в некоторых случаях – ЭТПР и стероидной розацеа [110-113]. Эти средства включают местные ингибиторы кальциневрина (TCIS) (например, такролимус, пимекролимус), макролиды и аналоги макролидов (например, эритромицин, клиндамицин, азитромицин), бензоилпероксид (BP), BP-клиндамицин, перметрин и ретиноиды. В некоторых случаях были отмечены терапевтические преимущества. Однако данные ограничены несколькими исследованиями, и в целом лишь относительно небольшое число пациентов лечилось в публикациях этими альтернативными местными средствами [110-113]. Данные альтернативные средства могут оказаться полезными в отдельных клинических ситуациях, основанных на конкретных обстоятельствах, связанных с пациентом и решением лечащего врача. По данным литературы приём лекарственных препаратов может влиять на развитие заболевания и тяжесть течения процесса [155].

1.4.3. Системная терапия розацеа

Рекомендуется для лечения ЭТПР, ПППР, глазного подтипов и гранулёматозной розацеа антибактериальные препараты системного применения: доксициклин 100–200 мг в сутки перорально в течение 14–21 дней, поддерживающая доза – 100 мг в сутки в течение до 12 недель [60]. Для снижения выраженности воспалительного компонента (папул и пустул) эффективными считаются следующие лекарственные средства:

- доксициклин в субантимикробной дозировке с модифицированным высвобождением (40 мг в сутки, из которых 30 мг немедленного высвобождения и 10 мг пролонгированного действия в течение 8–12 недель),

- миноциклин в дозах от 50 до 100 мг дважды в сутки на протяжении 8–12 недель,
- тетрациклин в дозировке от 250 до 500 мг дважды в день в течение 8–12 недель, азитромицин по 250-500 мг трижды в неделю курсом 4–8 недель,
- изотретиноин в дозе 0,25-0,3 мг/кг массы тела в сутки в течение 12–16 недель.
- В случае фиматозных изменений рекомендуются:
- доксициклин по 100 мг 1-2 раза в сутки курсом 8–12 недель,
- тетрациклин в дозах от 250 до 500 мг дважды в сутки в течение 8–12 недель,
- изотретиноин в дозе 0,25-0,3 мг/кг/сут. в течение 3–4 месяцев [7].

Системная терапия, направленная на устранение эритематозного компонента (приливов), включает: пропранолол в дозировке от 20 до 40 мг, принимаемый 2–3 раза в сутки, карведилол в дозе 6,25 мг 2–3 раза в день, клофелин по 50 мкг дважды в сутки.

Для беременных женщин с лёгкой и тяжёлой воспалительной формой розацеа безопасными считаются азитромицин, эритромицин и кларитромицин. Тем не менее, приоритет отдают местной терапии. Системные препараты назначаются преимущественно в случаях обострений, которые не удаётся контролировать только наружными средствами. Рекомендуется продолжение местного лечения для поддержания ремиссии после обострения [35, 36, 40, 89, 114, 115].

1.4.4. Физиотерапия розацеа

В последние годы наблюдается повышенный интерес к разработке комплексных физиотерапевтических методов, используемых для лечения кожных заболеваний. Данные технологии позволяют воздействовать на различные патогенетические механизмы развития болезни [116].

На основании морфологических и лабораторных данных установлено, что ангионевроз, поражающий преимущественно сосуды лица и рассматриваемый как

проявление вегетативной дистонии, играет важную роль в патогенезе розацеа [2, 3, 117, 118]. Считается, что кровеносные и лимфатические сосуды не вовлекаются первично в воспалительный процесс, а их расширение носит опосредованный характер, связанный с актиническим эластозом и нарушением вегетативной иннервации. В результате возникает замедление перераспределения кровотока и венозный застой в зоне оттока *vena facialis sive angularis*, что совпадает с наиболее характерной локализацией розацеа.

Воздействие физиотерапии на симпатические ганглии приводит к уменьшению активности центральных и периферических адренергических и холинергических механизмов, что, в свою очередь, оказывает влияние на микроциркуляторное русло и может выражаться на степени тяжести клинических проявлений розацеа. Это служит основанием для применения физиотерапии у данной категории пациентов. В качестве методов воздействия на сосудистый компонент розацеа рассматриваются лазерные технологии, однако данные об их эффективности противоречивы [118, 119].

Аппаратные методы терапии розацеа (импульсный лазер на красителях, интенсивный импульсный свет, Nd:YAG, KTP лазеры) обладают важным преимуществом: заметное клиническое улучшение достигается за относительно короткий курс процедур. Это выгодно отличает их от необходимости ежедневного и длительного применения топических или системных препаратов. Достигнутый эффект после курса аппаратного лечения, как правило, сохраняется на протяжении нескольких лет. Часто параллельно для усиления терапевтического результата используются медикаментозные средства [120, 157]. Основным методом для коррекции мелких сосудистых изменений остаётся импульсный лазер на красителях с длиной волны 585–595 нм, действующий на основе селективного фототермолиза, с момента его внедрения в дерматологическую практику в 1986 году [120]. Импульсный лазер на красителях позволяет эффективно устранять эритему и телеангиэктазии за счёт воздействия на оксигемоглобин сосудов. Согласно ранним исследованиям, при использовании импульсного лазера на красителях с длиной волны 585 нм и импульсом 450 мс сосуды диаметром более

0,2 мм требуют повторных обработок, а сосуды свыше 0,4 мм не поддаются полному удалению [121].

Для стойкого результата пациентам чаще всего требуется курс процедур с последующими поддерживающими сеансами каждые 6–8 месяцев. Следует подбирать режимы воздействия таким образом, чтобы минимизировать риск побочных эффектов, включая развитие пурпуры после процедуры [120]. Короткие импульсы почти всегда вызывают пурпуру, сохраняющуюся 1–2 недели, что для большинства пациентов является нежелательным побочным эффектом [122]. Щадящие параметры оказывают менее выраженное воздействие, но требуют большего числа процедур по сравнению с более агрессивными режимами [120]. Современные модели импульсного лазера на красителях с удлинёнными импульсами и усовершенствованной системой охлаждения позволяют добиваться выраженного клинического эффекта без образования пурпуры [123, 124].

В многочисленных публикациях [79, 120, 122] ранее сообщалось об уменьшении эритемы лица и телеангиэктазий при розацеа с использованием импульсного лазера на красителе, этот лазер продолжает оставаться важным методом лечения розацеа. Современные аппараты импульсных лазеров на красителях имеют другой формат импульса, который в значительной степени устранил эффект лазерной пурпуры, наблюдавшейся после лечения ранее созданными устройствами.

Методы наложения импульсов и многократного прохождения также могут быть применены в импульсном лазере на красителях и интенсивном импульсном свете, которые предполагают сопоставимое улучшение от 50% до 100% при телеангиэктазиях за 1–2 сеанса лечения. Однако большинство исследований предполагают, что воспалительные поражения розацеа не улучшаются с помощью этих или других лазерных устройств.

Болевые ощущения при проведении процедур с использованием импульсного лазера на красителях могут стать сдерживающим фактором для ряда пациентов. Зачастую они описываются как более интенсивные по сравнению с дискомфортом при стандартной внутрикожной инъекции. Тем не менее, некоторые специалисты

воздерживаются от применения местных анестетиков перед процедурой из-за опасений их возможного влияния на сосудистый тонус, что потенциально может снизить эффективность лазерной терапии [79]. Однако данные ретроспективного исследования, проведённого С. Chunharas и соавторами, показали, что использование анестезирующих мазей с содержанием 7% лидокаина и 7% тетракаина либо 23% лидокаина и 7% тетракаина за час до процедуры не снижает эффективности лечения импульсным лазером на красителях. Уровень уменьшения выраженности эритемы в этих группах не отличался статистически значимо от показателей пациентов, которым анестезия предварительно не проводилась [79].

В ходе исследования, проведённого S. R. Tan и соавторами [120], зафиксировано уменьшение выраженности эритемы на 36–53% в зависимости от анатомической зоны лица. Кроме того, отмечено значительное улучшение показателей качества жизни пациентов: индекс DLQI увеличился на 75,6%, что отражает снижение влияния заболевания на повседневную активность пациентов. Аналогичные данные представлены в работе S. M. Clark и соавторов, в которой сообщается о снижении выраженности эритемы на 50% и сокращении проявлений телеангиэктазий на 75% после трёх сеансов терапии импульсным лазером на красителях у 12 пациентов [125]. К наиболее часто регистрируемым побочным эффектам относились гематомы, наблюдавшиеся у всех участников и самостоятельно проходившие в течение 7–10 дней. Более чем у половины пациентов возникала поствоспалительная гиперпигментация, у двоих отмечалось образование корок. У всех пациентов со вторичной меланодермией в анамнезе поствоспалительная гиперпигментация исчезла в течение трёх месяцев, за исключением одного пациента.

Авторы подчёркивают, что наилучший ответ на лечение демонстрировали телеангиэктазии, но однозначных клинических признаков, позволяющих заранее определить группу пациентов с наибольшим терапевтическим эффектом от импульсного лазера на красителях, установлено не было [125].

В ретроспективном исследовании, проведённом E. Bulbul Baskan и соавторами [126], показано, что у свыше 60% пациентов, прошедших от одной до

четырёх процедур ИЛК для коррекции выраженной эритемы и телеангиэктазий, наблюдалось клиническое улучшение, превышающее 50%, согласно оценкам врачей.

В сравнительном исследовании эффективности двух методов применения импульсного лазера на красителях для лечения телеангиэктазий и эритемы лица, Iyer S. и соавторы [127] обнаружили, что однократный пурпурный проход с параметрами 12 Дж/см², размером пятна 7 мм, длительностью импульса 6 мс и криогенным охлаждением в течение 20 мс с задержкой 10 мс позволил достичь снижения эритемы на 43,3%. В то же время четыре субпурпурных прохода с более мягкими настройками – 6 Дж/см², размер пятна 10 мм, импульс 6 мс и охлаждение 10 мс с задержкой 10 мс – обеспечили уменьшение эритемы на 35,9%. Авторы подчеркнули, что хотя щадящий многократный подход даёт более стабильный результат в долгосрочной перспективе, однократное пурпурное воздействие характеризуется более выраженным эффектом [129]. Кроме того, было показано, что фоновая эритема лучше реагирует на лечение методом многократных проходов, что приводит к снижению эритемы на 32,3%, тогда как на стороне лица, обработанной одним интенсивным проходом, снижение составило всего 3%. S. Iyer и соавторы [127] выдвинули гипотезу, что индукция пурпуры и разрыва сосудов слишком усердными лазерными установками может оказывать провоспалительное действие, которое может противодействовать предполагаемому уменьшению эритемы.

В рандомизированном исследовании с разделённым лицом, проведённом M. Alam и соавторами [128], сравнивали эффективность импульсного лазера на красителях и микросекундного Nd:YAG лазера (длина волны 1 064 нм) для терапии диффузной эритемы. По итогам четырёх сеансов импульсный лазер на красителях продемонстрировал более выраженное снижение эритемы – на 6,4% больше по сравнению с базовым уровнем, чем Nd:YAG, что подтверждалось спектрофотометрическими измерениями. Пациенты отмечали улучшение покраснения в среднем на 52% на обработанной стороне с импульсным лазером на красителях против 34% на стороне, обработанной Nd:YAG. При этом субъективное

удовлетворение пациентов от результатов лечения импульсным лазером на красителях было выше, несмотря на более выраженные болевые ощущения, чем при применении Nd:YAG [128]. .

Лазеры на основе титанил-фосфата калия генерируют свет с длиной волны 532 нм, которая близка к первому максимуму поглощения гемоглобина на 542 нм, что обеспечивает их высокую избирательность к сосудистым структурам. Эти лазеры особенно эффективны для лечения хорошо видимых крупных телеангиэктазий. Однако из-за относительно короткой длины волны глубина их проникновения в ткани ограничена по сравнению с лазерами, работающими на более длинных волнах. Кроме того, длина волны 532 нм обладает повышенной способностью поглощаться меланином, что увеличивает риск развития пигментных нарушений и повреждения эпидермиса по сравнению с другими сосудистыми лазерами [122, 123, 130]. Тем не менее, несмотря на более высокое поглощение меланина, у лазеров КТР коэффициент поглощения оксигемоглобина ещё выше, что уменьшает вероятность повреждения поверхностных тканей кожи.

Хотя классически КТР-лазеры рассматриваются как уступающие импульсным лазерам на красителях в лечении распространённого покраснения кожи, небольшое рандомизированное исследование, проведённое N. S. Uebelhoer с коллегами, показывает заметную эффективность длинноимпульсного КТР-лазера (532 нм). Данное исследование выявило, что его эффективность сопоставима с импульсным лазером на красителях (595 нм) при терапии телеангиэктазий и диффузной эритемы в области лица. По итогам трёх процедур зарегистрировано снижение эритемы на 85% на обработанной КТР-лазером стороне лица, в то время как в группе импульсного лазера на красителях наблюдалось уменьшение на 75%. В исследовании отмечается, что для достижения аналогичного терапевтического результата при применении импульсного лазера на красителях требовалось проведение трёх сеансов, тогда как КТР-лазер позволил получить сопоставимые клинические эффекты за два сеанса. 23 участника исследования отметили, что на стороне, обработанной КТР, покраснение лица после каждой процедуры устранялось лучше, чем при работе с импульсным лазером на красителях. 58%

испытуемых сообщили о большей степени эритемы после лечения лазером КТР по сравнению с импульсным лазером на красителях [123].

Длинноимпульсный Nd:YAG лазер также использовался для лечения телеангиэктазии лица. Это устройство было связано с непредсказуемым образованием рубцов, даже при использовании хорошо установленных настроек. Комбинированный лазер с двумя длинами волн – 595 нм PDL и 1 064 нм Nd:YAG – успешно использован для лечения телеангиэктазий лица. Эта комбинация длин волн, по-видимому, генерирует метгемоглобин и сгусток с первым импульсом импульсного лазера на красителях которые в идеале обрабатываются относительно низкой дозой энергии импульса Nd:YAG. Это устройство особенно хорошо подходит для устойчивых к удалению, ранее обработанных сосудов лица. Перед началом лечения врач должен быть осведомлён об ожиданиях своих пациентов.

Улучшение на 50–75% при телеангиэктазиях лица может быть надёжно достигнуто за 1–2 процедуры в агрессивном протоколе. Добиться 100% улучшения трудно, если не невозможно, что должно быть разъяснено пациенту во время обсуждения информированного согласия и соотношения пользы и риска перед началом лечения. Продолжительность ответа обычно составляет от 3 до 5 лет, основываясь на опыте исследователя E. Tanghetti [132].

Данные об использовании лазеров и световых устройств для лечения папул и пустул при розацеа предполагают, что аппаратные методы могут быть полезны при решении данной проблемы [106, 156]. Однако необходимы дополнительные хорошо продуманные исследования, оценивающие использование устройств для лечения ПППР.

Охлаждение также является важным аспектом лечения. Прикладывание пакетов со льдом или холодных роликов в течение нескольких минут после процедуры может свести к минимуму отёк и уменьшить дискомфорт. Оптический соединительный гель (например, ультразвуковой гель) также может усилить охлаждение при использовании его с устройством, использующим контактное или воздушное охлаждение. Наложение импульсов (только в импульсном лазере на красителях) и многократные проходы (все устройства) также могут повысить эффективность [132].

В научной литературе также описаны другие методы физиотерапии розацеа. Так, в ретроспективном анализе, проведённом D. P. Friedmann с коллегами, отмечено умеренное или лёгкое улучшение клинических проявлений розацеа и повышение качества кожи у 30 больных, которым проводилась фотодинамическая терапия (ФДТ) с использованием разнообразных схем лечения. В частности, применялись: синий свет в сочетании с импульсным лазером на красителе, синий свет в комбинации с IPL-терапией, а также комплексный подход с применением синего света, импульсного лазера на красителе и IPL. Кроме того, использовалось сочетание синего и красного света вместе с импульсным лазером на красителе и IPL. В данных протоколах импульсный лазер на красителях и/или IPL применялись перед проведением ФДТ. Несмотря на то, что статистически значимых различий в эффективности между различными режимами терапии не выявлено, результаты подтвердили безопасность одновременного использования нескольких световых и лазерных технологий в одном сеансе. Также не выявлено значимых отличий в частоте и выраженности нежелательных явлений, таких как послеоперационная эритема, боль или обострение акне, согласно отзывам пациентов [133].

X. Wen и соавторы подтвердили эффективность пикосекундного лазера и статистически значимое уменьшение эритемы с использованием Шкалы оценки эритемы клинициста (CEAS), а также значительное улучшение рубцов от угревой сыпи с минимальными побочными эффектами в рандомизированном исследовании с разделением лица, в котором изучалось использование пикосекундного александритового лазера с длиной волны 755 нм для лечения поствоспалительной эритемы и рубцов от угревой сыпи. Необходимы дальнейшие исследования, изучающие роль пикосекундных лазеров в терапии эритемы лица, прежде чем прийти к выводу относительно их полезности в лечении этого распространённого заболевания [134].

ФДТ может быть альтернативным вариантом лечения розацеа, когда пациенты не реагируют на традиционную терапию [4].

Радиочастотный игольчатый RF-лифтинг ещё не прошёл валидацию для лечения розацеа и/или диффузной эритемы. Но в ряде небольших исследований сообщалось, по

крайней мере, о незначительной пользе. S. Y. Park и соавторы продемонстрировали улучшение состояния при розацеа и эритеме после двух процедур радиочастотного игольчатого RF-лифтинга, причём уменьшение эритемы было более эффективным у пациентов с ПППР. Они также отметили удовлетворённость пациентов уменьшением симптомов розацеа и эритемы [135]. S. Min и соавторы показали аналогичные результаты после использования фракционного RF-лифтинга для лечения поствоспалительной эритемы, связанной с акне. Интересно, что это было продемонстрировано с помощью гистологического и иммуногистохимического анализов окрашивания, что после лечения фракционным игольчатым RF наблюдается уменьшение воспаления и ангиогенеза [136]. Следует подчеркнуть, что у пациентов появляется лёгкая эритема в течение нескольких дней после лечения. Хотя этот вариант лечения розацеа и/или эритемы не получил широкой апробации, фракционный игольчатый RF-лифтинг, возможно, является ещё одним инструментом, который можно добавить в арсенал терапии розацеа. Физиотерапевтические методы, используемые для лечения розацеа, позволяют добиваться более быстрого эффекта в купировании как сосудистого, так и воспалительного компонентов заболевания, увеличивают периоды ремиссии заболевания.

1.4.5. Другие методы лечения розацеа

В последние годы появились публикации о применении инъекционных методов в терапии розацеа [4–6]. Примечательно, что использование ботулинотерапии оказывает выраженное положительное влияние на симптомы дерматологических заболеваний [36]. Данная методика уже несколько десятилетий применяется в мировой медицине по более чем 16 одобренным показаниям, при этом около сотни нозологий, включая дерматологические, рассматриваются для возможного внедрения ботулинотерапии [5, 137].

Ботулинический токсин, помимо своего ключевого воздействия — прерывания передачи нервных импульсов в ацетилхолиновых синапсах, оказывает влияние на другие процессы межклеточного обмена. Исследования выявили, что

ботулотоксин типа А (БТА) уменьшает выделение нейрогенных воспалительных медиаторов, а также благоприятно воздействует на восстановление тканей, что обусловлено противовоспалительным действием, контролем активности фибробластов. Более того, данный токсин оказывает воздействие на работу экзокринных желез, что активно используется в дерматологии [5, 138].

Применение ботулинического токсина обосновано патогенетически: нарушения вегетативной регуляции при розацеа способствуют повышению чувствительности холинергических рецепторов, что приводит к избыточному выделению воспалительных медиаторов, вызывающих прогрессирование заболевания [5, 139]. Ацетилхолин, продуцируемый парасимпатическими нервными окончаниями, активирует М- и Н-холинорецепторы, локализованные в протоках сальных желёз и эндотелии сосудов. Их гиперактивация вызывает фолликулярную окклюзию, повышает активность сальных желёз, выделению нейрпептида субстанции Р – фактора, ответственного за эндотелий-зависимую вазодилатацию, – а также выбросу ключевых медиаторов воспаления и оксида азота, который является важным эндотелиальным расслабляющим фактором, участвующим в расширении сосудистого русла.

БТА блокирует пресинаптическое высвобождение ацетилхолина из нервных терминалей периферических холинергических синапсов, что стало основанием для его применения в дерматологической практике, включая терапию розацеа. Он воздействует на парасимпатическую нервную систему, подавляя секреторную активность потовых и сальных желёз, стимулирует обновление кератиноцитов и снижает высвобождение ацетилхолина, что способствует уменьшению фолликулярной окклюзии. Кроме того, токсин ингибирует высвобождение эндотелием оксида азота – ключевого фактора эндотелиальной релаксации, ответственного за расширение кожных сосудов. Противовоспалительный эффект БТА, проявляющийся в снижении выраженности эритемы, связан с блокированием действия провоспалительных медиаторов [140, 144].

В публикации, где был проведён анализ девяти научных исследований, посвящённых использованию БТА в лечении розацеа, четыре были сосредоточены

на ЭТПР, два – на ЭТПР и ПППР, а в трёх не упоминался подтип розацеа. Ботулинический токсин А использовался в восьми исследованиях, включая четыре онаботулотоксина, три абоботулотоксина, один инкоботулотоксин и один пработулотоксин. В одном отчёте о случае не упоминался состав ботулинического токсина. Разведение и дозировка варьировались в разных исследованиях. На сегодняшний день в девяти статьях описано использование ботулинического токсина при лечении розацеа. Из всех девяти исследований только в одном не упоминался состав ботулинического токсина. В других восьми исследованиях использовались четыре различных препарата. В различных исследованиях применялись разные измерения результатов, включая качественные и количественные оценки со стороны врачей или пациентов. В отчёте о случае без указания типа ботулинического токсина описаны только признаки, симптомы и личная удовлетворённость пациента без применения метода шкалы [141].

Для оценки тяжести симптомов розацеа использовались Клиническая система показателей розацеа (RCS) и Глобальная шкала эстетического улучшения (GAIS) [142]. Для оценки терапевтических реакций использовались мексаметр MX-1831, дерматоскопия и комбинированное устройство корнеометр/мексаметр/ревискометр/себуметр [143]. Для самооценки испытуемых использовалась Государственная шкала самооценки (SSES) [148]. Эти способы измерения терапевтических результатов могут быть использованы в будущих исследованиях. Во всех девяти исследованиях достигнуты в целом удовлетворительные терапевтические эффекты как с точки зрения врачей-дерматовенерологов, так и пациентов. Побочные эффекты, упомянутые в этих статьях, описываются умеренными и самоограничивающимися. Следует отметить, что в исследовании Блума и соавторов [145] из 28 испытуемых один отказался от участия, а у девяти были непоследовательные визиты. Они не наблюдались, возможно, из-за неудовлетворённости результатами лечения или потенциальной обеспокоенности побочными эффектами.

Из девяти исследований только два представляли собой рандомизированные контролируемые испытания. В проспективном пилотном двойном слепом плацебо-

контролируемом исследовании, опубликованном в 2017 году, и в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом пилотном исследовании с разделённым лицом, опубликованном в 2019 году, оценивались эффективность и безопасность инъекций ботулинического токсина в лечении розацеа [146].

Хотя остальные семь исследований были четвёртого уровня доказательности с клиническими данными низкого качества, все они показали удовлетворительные терапевтические эффекты [141].

Систематический обзор использования нейромодуляторов в лечении розацеа, проведённый в 2021 году [147], обновил и систематизировал использование ботулинического токсина при лечении розацеа. Имеющиеся исследования показали, что ботулинический токсин может обладать общей удовлетворительной эффективностью и безопасностью при лечении розацеа. Хотя этот обзор ограничен небольшим размером выборки, несовершенным дизайном исследования и короткими последующими визитами, этот систематический обзор может проложить путь для дальнейших исследований и может быть полезен при принятии решения относительно применения ботулинического токсина при лечении розацеа. Оптимальное разведение и дозировка должны быть определены в ходе дальнейших исследований, хотя они в значительной степени зависят от тяжести симптомов. Следует определить терапевтические эффекты различных составов и при различных подтипах розацеа, а также ввести или применить надлежащие измерения результатов. Кроме того, необходимы дальнейшие исследования, чтобы прояснить молекулярные механизмы воздействия ботулинического токсина при лечении розацеа и оценить эффективность и безопасность соответствующих комбинированных методов лечения, включая ботулинический токсин [102]. В исследовании с использованием инкоботулотоксина показано, что субъекты получили в среднем ($\pm$ SD) $22 \pm 3,4$ инъекции инкоботулотоксина (первая группа) или бактериостатического физиологического раствора (плацебо, вторая группа) в область щёк при исходном посещении. Средняя доза инкоботулотоксина, введённая первой группе, составила $17,1 \pm 2,54$ ед. На 16-й неделе все пациенты

получали инкоботулинтоксин; в среднем ($\pm$ SD) введено $23 \pm 5,0$ инъекций, а средняя доза составила $17,3 \pm 3,70$ ед. Клиническая карта по розацеа Rosacea Clinical Scorecard (RCS) использована для измерения клинической эффективности лечения инкоботулотоксином в уменьшении симптомов розацеа. Применение данного подхода привело к заметному ослаблению основных проявлений розацеа (эритема, как стойкая, так и временная, папулы, пустулы и телеангиэктазии) у пациентов первой группы уже после четырёх недель терапии инкоботулотоксином. Кроме того, у участников, получавших данное лечение, было отмечено значительное уменьшение выраженности ряда сопутствующих симптомов, включая чувство жжения или покалывания.

Кроме того, общая оценка розацеа, по оценке как исследователя, так и испытуемых, значительно улучшилась в течение четырёх недель после лечения по сравнению с контрольными субъектами. Численные улучшения отмечены на протяжении всего исследования у всех субъектов, получавших инкоботулотоксин. Субъекты, получавшие плацебо (вторая группа), не испытывали улучшений ни по одному из рассмотренных критериев RCS. Пациенты в обеих группах получали инкоботулотоксин на 16-й неделе и наблюдались для оценки эффективности и безопасности в течение дополнительных четырёх недель. Аналогично их первому лечению, у пациентов в первой группе наблюдались улучшения как в первичных, так и во вторичных признаках розацеа. В соответствии с наблюдением, что лечение инкоботулотоксином улучшает симптомы розацеа, пациенты из второй группы, которые ранее получали плацебо без существенных изменений в их RCS, продемонстрировали значительное уменьшение всех первичных и некоторых вторичных признаков розацеа, включая папулы и появление сухости через четыре недели после повторного лечения. Глобальная оценка испытуемых также значительно улучшилась в течение четырёхнедельного периода наблюдения после лечения инкоботулотоксином. Таким образом, кожные инъекции инкоботулотоксина в поражённые участки уменьшали выраженность клинических признаков розацеа [152].

1.4.6. Комбинированные методы лечения розацеа

В 2020 году в исследовании Al-Niaimi и соавторов [149] впервые получены данные о комбинированном лечении: использовании ботулинотерапии и лазеротерапии импульсным лазером на красителях 595 нм. В исследовании принимали участие 20 пациентов. Кроме домашних средств по уходу за кожей, не использовались никакие местные или системные препараты для лечения розацеа, но получали серию из трёх процедур каждые 4-6 недель. Один и тот же импульсный лазер на красителях использовался во всех центрах (VBeam, Candela). Был выполнен одиночный проход в субпурпурных условиях, но конкретные параметры лазера были скорректированы в зависимости от типа кожи каждого пациента, количества хромофора, реакции кожи и анатомической области. Размер пятна варьировался от 7 до 10 мм, длительность импульса 3, 6 или 10 мс, а флюенс составлял от 7 до 10 Дж/см². Внутрикожные инъекции BoNTA вводили сразу после лечения импульсным лазером на красителях. Аботулотоксин («Диспорт», Ipsen) получали 10 пациентов, и 10 пациентов – онаботулотоксин («Ботокс», Allergan). Аботулотоксин восстанавливали до достижения конечной концентрации 100 ед/мл, а онаботулотоксин восстанавливали до достижения конечной концентрации 40 ед/мл. Инъекции делались только в область щёк, поражённых покраснением, и выполнялись с помощью иглы 30-го калибра с интервалом в 1 см. Общая доза подбиралась индивидуально с учётом тяжести и площади покраснения.

Эффективность лечения эритемы объективно оценена количественно путём анализа спектрального поглощения на цифровых изображениях, полученных с помощью системы 3D-камер (Antera 3D Camera, Miravex Limited), и субъективно оценена лечащими дерматологами с использованием шестибалльной шкалы оценки эритемы клинициста [149].

Пациенты получили заметное снижение интенсивности эритемы, улучшения в отношении жжения и зуда сохранялись в течение девяти месяцев после последнего визита. Уменьшение приливов было относительно длительным, и хотя оно начало ослабевать по мере ослабления эффекта БТА, у пациентов сохранялось

улучшение по сравнению с исходным уровнем. Исследователи предположили, что это преимущество может быть связано с удалением сосудов, участвующих в приливах, в результате воздействия лазером [149].

«Хотя было высказано предположение, что абоботулотоксин обладает большей продолжительностью действия, чем онаBoNTA, мы не наблюдали никакой разницы между этими двумя препаратами в отношении максимальной пользы или продолжительности эффекта у нашей небольшой группы пациентов», – говорит доктор F. Al-Niaimi [149].

Побочные эффекты, как правило, ограничивались ожидаемыми последствиями лечения импульсным лазером на красителях. У одного пациента развилась лёгкая пурпура, которая прошла через 10 дней [149].

В статье представлены результаты, достигнутые в небольшой когорте пациентов, которые были отобраны, потому что они лечились по стандартизированному протоколу и проспективно наблюдались. Тем не менее, доктор Al-Niaimi говорит, что они использовали комбинацию у гораздо большего числа пациентов с одинаково хорошими результатами и считают её ценным вариантом лечения для пациентов с сопутствующей постоянной и преходящей эритемой.

В данном исследовании принимало участие всего 20 человек, все пациенты получали комбинированную терапию импульсным лазером на красителе, ботулинотерапию препаратами абоботулотоксин и онаботулотоксин, без использования топических средств.

В литературе по проблемам розацеа не удалось найти достаточно информации по комбинированным методам лечения дерматоза. Остаётся актуальной разработка новых комбинированных методик с целью воздействия как на сосудистые, так и воспалительные клинические симптомы заболевания и сравнительный анализ эффективности различных комбинированных подходов к терапии розацеа.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Исследование выполнено в ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Основными базами исследования были клиника эстетической медицины GF Estet, ООО «Джиэф Медицинские Технологии» (г. Екатеринбург), «Клиника косметологии и дерматологии (АС) доктора Анны Соколовой», ООО «Премимум» (г. Екатеринбург) и клиника эстетической медицины Smart Aesthetics, ООО «Урал Здоровье» (г. Екатеринбург). Исследование выполнялось в несколько этапов с использованием различных несвязанных выборок и включало как ретроспективный, так и проспективный дизайн.

Для решения первой задачи анализа обращаемости пациентов с диагнозом розацеа к врачам-дерматовенерологам и косметологам в исследование вошли данные государственной медицинской статистики (форма 7) за период с марта 2022 по март 2024 года. Анализ по обращаемости к врачам-дерматовенерологам пациентов с хроническими акнеформными дерматозами в дерматовенерологическое отделение Центральной городской больницы № 2 города Екатеринбурга проводился на основе амбулаторных карт пациентов ($n = 390$ пациентов). Анализ по обращаемости к врачам-косметологам пациентов с хроническими акнеформными дерматозами в клинику GF Estet, «Клинику косметологии и дерматологии АС», чтобы установить обращаемость к врачам-косметологам, также осуществлялся на основе амбулаторных карт ($n = 495$ пациентов).

Проспективная часть спланирована следующим образом: согласно критериям включения/исключения, визуальной оценке и клинико-анамнестическим данным, для проведения терапии и дальнейшего исследования из 495 человек с акнеформными дерматозами, обратившихся в частные косметологические центры, было выделено 90 больных с розацеа (Рисунок 1). Под наблюдением находились

пациенты с подтверждённым диагнозом ЭТПР и ПППР лёгкой и средней степени тяжести. Женщины составляли 97,7% от общей выборки. Возрастной диапазон участников исследования варьировал от 18 до 63 лет, при этом средний возраст пациентов 39,5 лет, соответствовал молодому возрасту согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2016). Средняя продолжительность заболевания составляла более шести лет. У 42 больных диагностирован эритематозно-телеангиэктатический, у 48 – папуло-пустулезный подтип розацеа. Все пациенты ранее проходили лечение как наружными препаратами (антибактериальными, антипротозойными), так и системными препаратами (антибиотики тетрациклиновой группы, метронидазол, ретиноиды) или иными методами, однако лечение не привело к клинически выраженному и стойкому эффекту. Клинические проявления заболевания у пациентов с легкой степенью тяжести сводились к легкой и умеренной эритеме без четких границ, занимающей $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{2}$ кожи щек с единичными телеангиэктазиями и папулами/пустулами; у пациентов со средней степенью тяжести эритема была более яркой и занимала всю поверхность кожи щек с умеренным количеством телеангиэктазий и папул/пустул.

Степень тяжести клинических проявлений у наблюдаемых больных оценивали также в баллах по шкале дерматологического индекса шкалы симптомов (ДИШС), до лечения и через 12 недель терапии, где легкая степень тяжести находилась в пределах от 1 до 6 баллов, средняя степень – от 6 до 15. Таким образом, среди наблюдаемых больных преобладали лица со средней степенью тяжести течения заболевания – 51 (56,7%). Легкая степень тяжести течения заболевания установлена у 39 (43,3%) больного. С помощью простой рандомизации пациенты были распределены на три терапевтические группы и одну группу сравнения. До начала терапии различий между группами не выявлено, что подтверждает, что последующие результаты связаны с проводимым лечением, а не с исходным распределением пациентов: статистически значимых различий между группами до лечения не было ($p > 0,05$ во всех случаях).

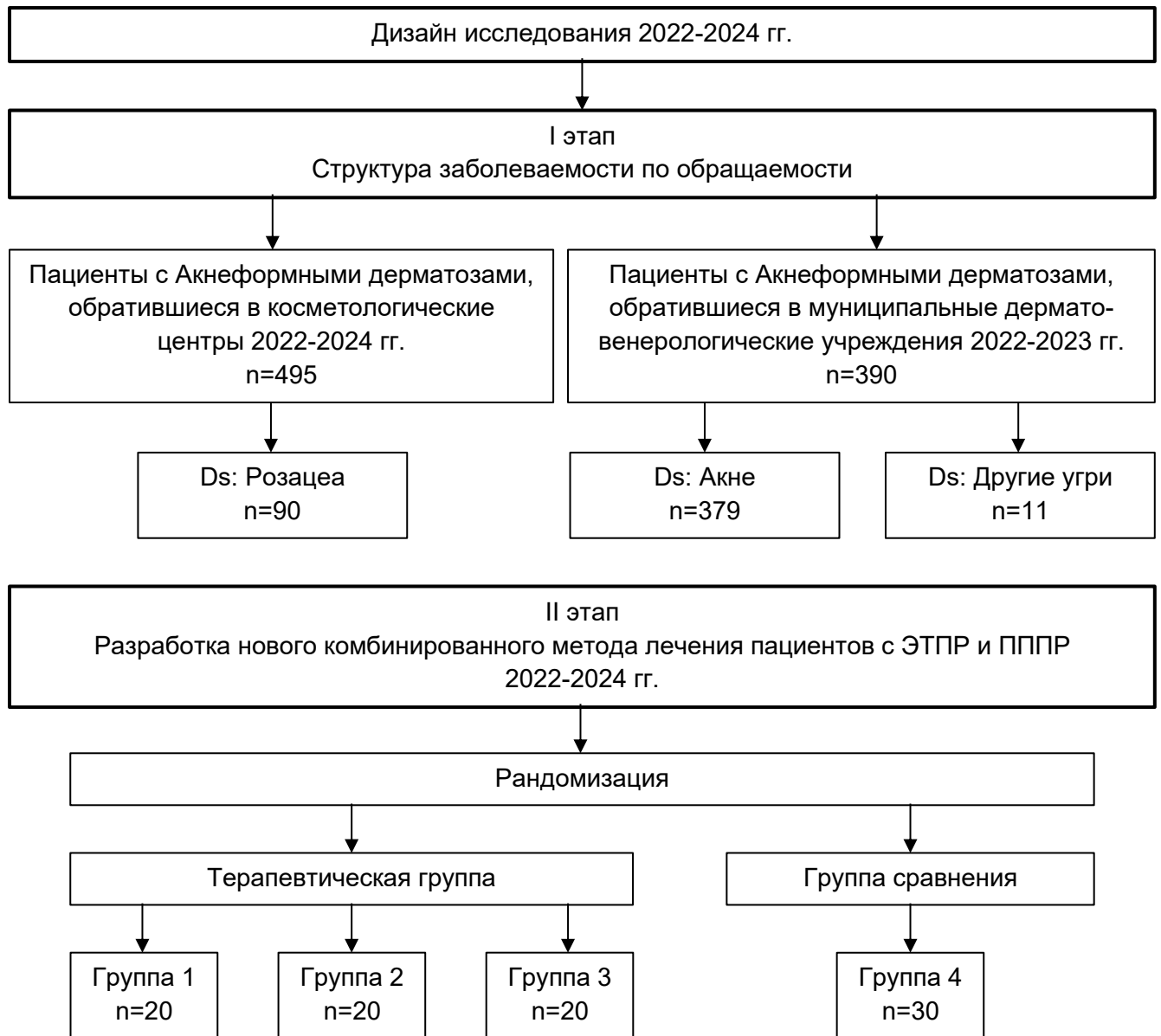


Рисунок 1 – Общий дизайн исследования

В первой группе 20 пациентов получали процедуры ботулинотерапии инкоботулотоксином с топической терапией азелаиновой кислотой 15% гель плюс ивермектин 1% крем, средний возраст пациентов составил 39,0 (35,0 ÷ 50,0) лет. Во второй группе 20 пациентов получали процедуры импульсного лазера на красителе 595 нм в комбинации с топической терапией азелаиновой кислотой плюс ивермектин 1% крем, средний возраст составлял 36,5 (26,5 ÷ 44,0) лет. В третьей группе 20 пациентов, получали процедуры ботулинотерапии инкоботулотоксином в комбинации с импульсным лазером на красителе 595 нм и топическую терапию азелаиновой кислотой в сочетании с ивермектином, средний возраст – 40,0 (30,0 ÷

48,0) лет. В группу сравнения вошли 30 пациентов, получавших топическую терапию азелаиновой кислотой в сочетании с ивермектином, средний возраст – 39,5 (20,0 ÷ 63,0) лет (Рисунок 2).

Критерии включения и исключения во всех группах были одинаковыми. Исследуемые группы репрезентативны по полу и возрасту.

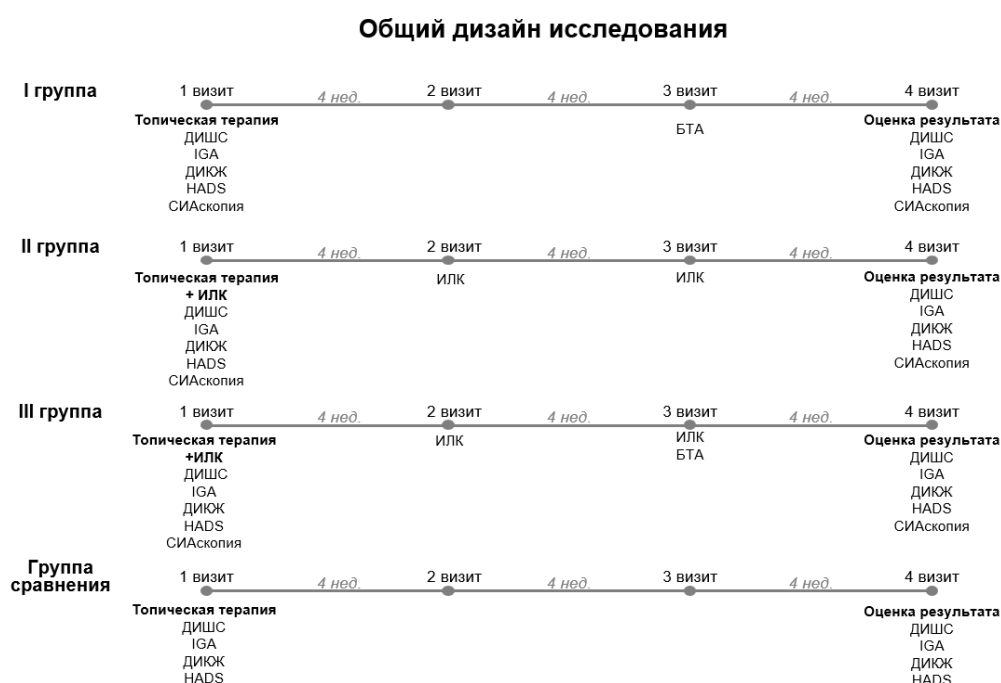


Рисунок 2 – Дизайн исследования

Для выполнения первой задачи исследования и анализа каждого случая обращения к врачу-косметологу была разработана стандартизированная анкета для клинико-эпидемиологического обследования пациентов с розацеа. Анкета включала следующие разделы:

- паспортные данные (пол, возраст, место рождения и проживания),
- медико-биологические показатели (наследственная предрасположенность к хроническим заболеваниям, наличие сопутствующих патологий, приём лекарственных средств, включая заместительную гормональную терапию),

- экзогенные факторы (условия работы, профессиональные риски, избыточное воздействие солнечного излучения, использование средств солнцезащиты).

Образец стандартизированной анкеты приведён в Приложении 1.

У всех пациентов была диагностирована розацеа ЭТПР и ПППР лёгкой и средней степени тяжести по данным клинического осмотра, спектрофотометрического внутридермального анализа, оценки по шкалам ДИШС (Дерматологический индекс симптомов), Шкалы общей оценки исследователя IGA.

В рамках дерматологического обследования пациентов определялся фототип кожи согласно классификации Фитцпатрика. Критериями включения в исследование являлись: возраст старше 18 лет, наличие письменного добровольного информированного согласия на участие в исследовании, согласие на обработку персональных данных и использование фотографий, а также наличие I, II или III фототипа кожи.

Критериями исключения пациентов из исследования стали другие кожные болезни в зоне предполагаемого физиотерапевтического или инъекционного воздействия (герпес, экзема, псориаз, вирусные и грибковые поражения кожи), активные инфекционные заболевания, фотодерматозы, злокачественные новообразования, заболевание эпилепсией, татуировки, перманентный макияж в области лечения, хронические соматические заболевания в стадии обострения, наличие кардиостимулятора, дефибриллятора, или других имплантированных электронных/электрических устройств, нарушение свёртываемости крови, приём антикоагулянтов, склонность к кровотечениям и гематомам, наличие келоидных рубцов или длительное ранозаживление, приём фотосенсибилизирующих препаратов (антибиотики тетрациклинового ряда, метотрексат, ретинол, препараты изотретиноина) в течение последних шести месяцев, гипопигментация (витилиго), солнечные ожоги в области лечения, длительное пребывание на солнце или солярии менее чем за 30 дней до начала лечения, беременность или кормление грудью, предполагаемая низкая комплаентность к лечению, аллергические и другие нежелательные реакции на изучаемые препараты.

2.2. Методы статистической обработки данных

Качественные показатели характеризовались путём указания числа пациентов и их доли в процентах для каждой категории. Для оценки статистической значимости различий между такими показателями применялись точный критерий Фишера и критерий хи-квадрат с поправкой Йетса (при анализе независимых переменных).

Количественные данные проверялись на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка. Непараметрические данные были представлены в виде медианы с межквартильным диапазоном (25–75 перцентиль) – М (25% ÷ 75%). Для определения значимости различий между количественными переменными использовались критерий Манна-Уитни (для независимых выборок) и критерий Вилкоксона (для связанных выборок).

Во всех сравнениях уровень значимости (ошибка первого рода) устанавливался на уровне 0,05. Нулевая гипотеза о равенстве групп отвергалась при $p \leq 0,05$.

Для проведения статистического анализа данных использовался программный пакет Jamovi [150, 151].

2.3. Эпидемиологические методы

Для решения первой задачи с целью исследования обращаемости пациентов Верх-Исетского района с акнеформными дерматозами проведён анализ данных государственной медицинской статистики (форма 7) за период: март 2022— март 2023 год.

Проведён анализ обращаемости пациентов с розацеа к врачам-дерматовенерологам и косметологам клиники GF Estet, «Клиники косметологии и дерматологии АС», а также анамнестического, клинического течения заболевания у пациентов с ЭТПР и ПППР по данным анамнеза и клинического осмотра.

Для решения второй, четвёртой и пятой задач исследования оценивались специальные шкалы, которые используются при проведении клинических исследований, регуляторными органами, экспертами и врачами.

2.4. Оценка выраженности клинических проявлений заболевания с использованием дерматологического индекса шкалы симптомов

Клинические симптомы розацеа оценивались по следующим критериям:

1. Эритема,
2. Папулы и пустулы,
3. Телеангиэктазии,
4. Сухость кожи,
5. Шелушение.

Степень выраженности каждого симптома у пациентов фиксировалась до начала терапии и спустя 12 недель лечения с использованием метода семантического дифференциала по следующей шкале:

- 0 – симптом отсутствует;
- 1 – симптом слабо выражен;
- 2 – симптом умеренно выражен;
- 3 – симптом выражен резко.

В результате суммирования баллов по всем пяти признакам для каждого пациента формировался общий показатель от 0 (полное отсутствие симптомов) до 15 баллов (наличие всех пяти симптомов в ярко выраженной форме).

Эффективность терапии оценивалась по степени снижения выраженности симптомов:

- клиническая ремиссия – полное исчезновение высыпаний и симптомов (100% улучшение);
- значительное улучшение – снижение симптоматики не менее чем на 75%;
- улучшение – регресс симптомов на 50%;
- незначительное улучшение – уменьшение симптомов менее чем на 50%;

- отсутствие эффекта – терапия не привела к заметным изменениям.

2.5. Оценка выраженности клинических проявлений заболевания по критериям Шкалы общей оценки исследователя

Степень тяжести клинических проявлений оценивалась с использованием Шкалы общей оценки исследователя (IGA) с небольшой собственной модификацией до начала терапии и спустя 12 недель лечения (Таблица 1).

Таблица 1 – Оценка выраженности клинических проявлений розацеа по критериям Шкалы общей оценки исследователя IGA

Степень выраженности	Баллы	Клиническая картина
Клинически чистая кожа	0	Воспалительные высыпания и эритема отсутствуют
Минимальные изменения	1	Единичные мелкие папулы/пустулы, очень лёгкая эритема
Лёгкая	2	Несколько мелких папул/пустул, лёгкая, транзиторная эритема
Умеренная	3	Умеренное количество мелких или крупных папул/пустул, умеренная эритема
Тяжёлая	4	Много мелких и/или крупных папул/пустул, выраженная стойкая, диффузная эритема

Степень тяжести заболевания определялась по интенсивности эритемы и числу воспалительных элементов (папул и пустул) в каждой из пяти зон лица: лоб, подбородок, нос, правая и левая щёки. Клинические признаки характеризовались легкой и умеренной эритемой с нечёткими границами, охватывающей от четверти

до половины поверхности лица, при наличии небольшого количества или умеренного числа папул и/или пустул.

2.6. Оценка качества жизни пациентов с розацеа с использованием Дерматологического индекса качества жизни

Для оценки степени негативного влияния розацеа на качество жизни использовался русскоязычный опросник «Дерматологический индекс качества жизни – ДИКЖ по методу д. м. н., профессора Кочергина Н. Г.» [152]. Этот инструмент охватывает широкий спектр аспектов повседневной жизни пациентов с кожными заболеваниями. В анкете пациенты оценивают выраженность неприятных ощущений на коже (зуд, боль, жжение), эмоциональное состояние, влияние болезни на повседневные дела, выбор одежды, социальную активность и отдых, а также на занятия спортом. Уделяется трудностям, возникающим на работе или учёбе. Опросник также включает вопросы, связанные с проблемами в общении, влиянием на сексуальную сферу и дополнительными неудобствами. С полным текстом анкеты-опросника можно ознакомиться в Приложении 2.

С целью оценки динамики состояния, опрос осуществлялся в начале исследования, а также по истечении 12 недель после завершения курса лечения. Участникам предлагалось ответить на десять вопросов, выбирая один из четырёх предложенных вариантов ответа, которые отражали интенсивность негативного воздействия симптомов (максимальная, выраженная, незначительная, отсутствие). Каждому из вариантов соответствовала балльная оценка от 3 до 0. Итоговый показатель определялся путём суммирования баллов по всем вопросам (результатирующий диапазон от 0 до 30). Увеличение итогового значения свидетельствует о более выраженном негативном влиянии проявлений розацеа на качество жизни пациента. Уменьшение данного показателя в процессе терапии указывает на позитивные изменения в качестве жизни. Кроме того, исходный уровень ДИКЖ принимался за 100%, что позволяло оценить процентное

уменьшение индекса после терапии. В исследовании оценивали динамику медианных и средних показателей ДИКЖ до лечения и через 12 недель терапии.

2.7. Инструментальные методы исследования

Для реализации второй задачи исследования применялся спектрофотометрический внутридермальный анализ – метод неинвазивного изучения поверхностных слоёв кожи. При проведении мультиспектрального сканирования с последующей цифровой обработкой создаются изображения, отражающие распределение хромофоров – гемоглобина, коллагена и меланина, – в эпидермисе и дерме. Полученные карты позволяют выявлять и оценивать пигментные структуры, сосудистую сеть и состояние коллагена на глубине до 2 мм. Использование специализированных программных алгоритмов обеспечивает высокую точность и чувствительность при анализе сосудистых паттернов кожи.

Процедура выполняется с помощью аналоговой камеры после нанесения иммерсионного масла, которая плотно прилегает к исследуемому участку кожи размером около 12×12 мм, что обеспечивает получение снимков с высоким разрешением. Контактный способ съёмки позволяет избежать отражения от рогового слоя, максимально полно фиксировать информацию о структуре тканей на предельно достижимой глубине для данного метода.



Рисунок 3 – Исследуемый участок кожи для спектрофотометрического внутридермального анализа

Для проведения спектрофотометрического внутридермального анализа применялось специализированное медицинское дерматоскопическое оборудование – диагностический сканер SIAscope V в составе комплекта Mole Mate (Astron Clinica, Кембридж, Великобритания), регистрационное удостоверение № ФСЗ 2008/01206. Для оценки степени морфологических изменений и функционального состояния микроциркуляторного русла до и после терапии проводилось неинвазивное исследование кожи. Обследовался участок щеки размером 1,5–2,0 см, расположенный на пересечении вертикальной оси (от наружного края глазницы вниз) и горизонтальной оси (от козелка уха до середины ноздри) (Рисунки 3–5).

На основании анализа данных спектрофотометрического внутридермального анализа кожи составлены индивидуальные карты ($n = 60$) пациентов, включающие дерматоскопическое изображение (дерматоскопический СИАскан) и спектрофотометрический внутридермальный скан распределения гемоглобина (СИАскан распределения гемоглобина) в исследованных очагах. Приём пациентов проведён в «Клинике косметологии и дерматологии АС» (Екатеринбург, лицензия № ЛО-66-01-006074 от 01.08.2019 г.).

При исследовании дерматоскопического спектрофотометрического внутридермального скана изучались дерматоскопические феномены ЭТПР, которые

представляют собой красные диффузные бесструктурные области и ретикулярные линейные сосуды. Таким образом, выявляемое при спектрофотометрическом внутридермальном анализе расширение капиллярной сети, увеличение диаметра и количества сосудов, относится к ЭТПР. Для ПППР характерна комбинация красных диффузных бесструктурных областей, ретикулярных линейных сосудов, жёлтых чешуек, фолликулярных пробок и пустул.



Рисунок 4 – Динамика дерматоскопической картины до и после 12 недель лечения

СИАскан распределения гемоглобина позволяет судить об общем содержании гемоглобина: его общий уровень и относительное распределение в коже (Рисунок 5).



Рисунок 5 – Динамика распределения гемоглобина на соответствующем СИАскане до и после 12 недель лечения

2.8. Оценка уровня тревоги и депрессии у пациентов с использованием Госпитальной шкалы тревоги и депрессии

Для оценки психологического состояния пациентов использовалась Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), разработанная для скринингового выявления симптомов тревоги и депрессии в общей медицинской практике [153]. Эта шкала удобна и проста в применении, не требует много времени на заполнение и не вызывает сложностей у пациентов, что делает её эффективным инструментом для первичного скрининга тревожных и депрессивных состояний.

Анкета состоит из 14 утверждений, объединённых в две подшкалы: подшкала А (Anxiety) – «Тревога» (вопросы с нечётными номерами) и подшкала D (Depression) – «Депрессия» (чётные вопросы). Для каждого утверждения представлены четыре варианта ответов, отражающие степень выраженности симптома, которые оцениваются от 0 баллов (отсутствие признака) до 3 баллов (максимальная выраженность).

Пациентам рекомендуется заполнить шкалу в течение 10–15 минут, чтобы обеспечить естественность ответов и полноту данных. В случае пропуска вопросов или длительного перерыва в заполнении (несколько часов) следует провести повторное тестирование на новом бланке [153].

2.9. Патогенетическое обоснование и разработка комплексной терапии лечения эритематозно-телеангиэктатического и папуло-пустулёзного подтипов розацеа

Согласно данным международных публикаций, клиническим рекомендациям и практическому опыту, наибольшую эффективность в лечении ЭТПР и ПППР демонстрируют азелаиновая кислота в форме 15% геля и ивермектин в виде 1% крема. С целью эффективной коррекции эритемы и воспалительных элементов применялась азелаиновая кислота 15% в виде геля, что объясняется

противовоспалительными свойствами и нормализацией ороговения. Также было показано умеренно положительное влияние на эритему, вызванную розацеа. Азелаиновая кислота 15% гель представлен препаратом «Азелик» для наружного применения («Акрихин», Россия, РУ № ЛП-000270-РГ-RU от 08.06.21). Гель наносили тонким слоем непосредственно на поражённые участки кожи, включая область лба, щёк, носа и/или подбородка, при этом тщательно избегая его попадания на слизистые оболочки глаз и губ один раз в день утром, слегка втирая в кожу (2,5 см геля для всей поверхности лица) [9, 36, 82, 100, 109]. В вечернее время пациентам назначался крем ивермектин 1%. Противовоспалительное действие данного вещества обеспечивается за счёт ингибирования активации сигнального пути NF- κ B, что способствует уменьшению продукции основных провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 β (IL-1 β) и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α). Крем наносился один раз в день, на ночь, с продолжением применения до достижения полного очищения кожи от патологических элементов. Ивермектин крем 1% представлен препаратом «Солантра» для наружного применения (Galderma, Франция, РУ № ЛП-003692 от 20.06.16, дата перерегистрации 30.09.22).

Продолжительность основного курса терапии составляла 12 недель [11, 98–100].

С целью коррекции поверхностных и глубоких телеангэктазий, уменьшения поствоспалительной и диффузной эритемы, инволюции папул и пустул, увеличения периодов ремиссии заболевания, сокращения количества визитов к врачу-косметологу по поводу обострений, применялся метод лазеротерапии на аппарате Candela Vbeam (Массачусетс, США, РУ РЗН 2017/5599). Излучение длиной волны 595 нм хорошо проникает в ткани и поглощается максимально именно оксигемоглобином, не повреждая поверхность кожи. Для усиления эффекта и уменьшения выраженности постпроцедурной реакции использовалось несколько проходов с субпурпурическими параметрами. Протокол лазерного лечения с помощью импульсного лазера на красителе 595 нм применяли неоднократно по обрабатываемым участкам лица с использованием субпурпурных

настроек в диапазоне от 7 до 10 мм размера пятна, длительности импульса 6, 10, 20 мс и интенсивности в диапазоне от 6 до 10 Дж/см². Длительность импульса 30 мс использовалась в случае более глубокого залегания телеангиэктазий.

Выбранные параметры варьировались у разных пациентов и основывались на типе кожи, концентрации хромофора, реакции кожи и обрабатываемой анатомической области. Лазерная пурпура не предполагалась желательным исходом, и субпурпурические параметры корректировались в зависимости от реакции тканей.

С целью дополнительного уменьшения эритематозного компонента, как в виде транзиторной, так и диффузной эритемы, сужения пор, сокращения трансэпидермальной потери влаги был выбран инъекционный метод терапии нейромодулятором. В исследовании внутрикожные инъекции ботулинического нейротоксина типа А вводились только в области, поражённые покраснением обычно с интервалом 1 см между инъекциями.

Решение ограничить область введения инкоботулотоксина зоной покраснения объясняется задачей свести к минимуму любые нежелательные функциональные нарушения лицевых мышц.

В исследовании применялся инкоботулотоксин типа А («Ксеомин», Merz, Германия, регистрационное удостоверение № ЛСР-004746/08 от 23.06.08), восстановленный из расчёта 1 мл физраствора на 100 ед. ботулинического нейротоксина с дополнительным разведением физраствором 1:7. Суммарная доза варьировалась от 10 до 20 ед. на все зоны в зависимости от индивидуальных анатомических особенностей пациента, площади лица и выраженности эритемы или гиперемии. Инъекции проводились внутрикожно с использованием игл 32-го калибра.

Введение препарата осуществлялось как в сочетании с топической терапией, так и непосредственно после процедуры лазерного лечения аппаратом Candela Vbeam. Анестезия при этом не применялась. Инъекции выполнялись именно после лазерного воздействия, а не до него, что обусловлено стремлением снизить риск диффузии нейромодулятора, связанный с возможным нагревом тканей и развитием

отёка после лазерной процедуры. Такой протокол обеспечивает большую предсказуемость результата как с точки зрения эффективности, так и безопасности терапии.

2.10. Методы лечения

В зависимости от терапии пациенты были распределены на четыре группы.

1. У пациентов **первой группы** (20 человек) терапия включала комбинированное применение инъекционного инкоботулоксина типа А и топических средств – азелаиновой кислоты и ивермектина в течение 12 недель.

Курс терапии продолжался три месяца и начинался с ежедневного нанесения 15% геля азелаиновой кислоты на кожу лица в утренние часы. В вечернее время пациенты применяли крем с содержанием 1% ивермектина.

На восьмой неделе от начала лечения (в рамках третьего визита) проводилась процедура ботулинотерапии с использованием инкоботулоксина типа А (Рисунок 6, Таблица 2).



Рисунок 6 – Дизайн исследования первой группы

Таблица 2 – Дизайн исследования первой группы

	1 визит	2 визит (через 4 недели)	3 визит (через 8 недель)	4 визит (через 12 недель)
Топическая терапия	+	+	+	+
БТА			+	

Продолжение Таблицы 2

ДИШС	+			+
Шкала общей оценки исследователя IGA	+			+
ДИКЖ	+			+
HADS	+			+
Спектрофотометрический внутридермальный анализ	+			+

2. У пациентов **второй группы** (20 человек) терапия включала сочетание процедур с импульсным лазером на красителе с длиной волны 595 нм и местного применения азелаиновой кислоты и ивермектина.

Курс лечения предусматривал три сеанса лазерной терапии на аппарате Candela Vbeam (595 нм), проводившиеся с интервалом в четыре недели. Общая продолжительность терапии составляла 12 недель (Рисунок 7, Таблица 3).



Рисунок 7 – Дизайн исследования второй группы

Таблица 3 – Дизайн исследования второй группы

	1 визит	2 визит (через 4 недели)	3 визит (через 8 недель)	4 визит (через 12 недель)
Топическая терапия	+	+	+	+
Импульсный лазер на красителе 595 нм	+	+	+	
БТА				
ДИШС	+			+
Шкала общей оценки исследователя IGA	+			+
ДИКЖ	+			+
HADS	+			+
Спектрофотометрический внутридермальный анализ	+			+

3. Пациенты **третьей группы** (20 человек) получали комбинированное лечение, включающее инъекционную ботулинотерапию инкоботулотоксином, процедуры с импульсным лазером на красителе 595 нм, а также наружную терапию препаратами азелаиновой кислоты и ивермектина.

Курс терапии продолжался 12 недель. Утром пациенты ежедневно наносили тонкий слой 15% геля азелаиновой кислоты на поражённые участки кожи лица (лоб, щёки, нос, подбородок), избегая области глаз, губ и слизистых оболочек. В вечернее время применялся крем с ивермектином 1%.

В первый визит проводилось лазерное лечение аппаратом Candela Vbeam (595 нм). На восьмой неделе (в рамках третьего визита) сразу после лазеротерапии выполнялась процедура внутрикожного введения инкоботулоксина типа А. Кроме того, пациентам рекомендовался ежедневный домашний уход с использованием специализированной дерматологической косметики для чувствительной кожи (Рисунок 8, Таблица 4).

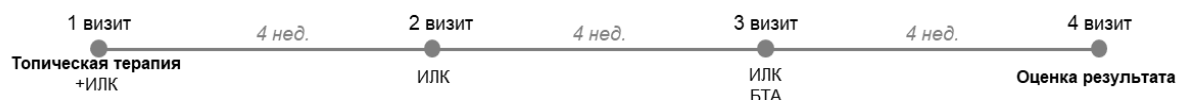


Рисунок 8 – Дизайн исследования третьей группы

Таблица 4 – Дизайн исследования третьей группы

	1 визит	2 визит (через 4 недели)	3 визит (через 8 недель)	4 визит (через 12 недель)
Топическая терапия	+	+	+	+
Импульсный лазер на красителе 595 нм	+	+	+	
БТА			+	
ДИШС	+			+
Шкала общей оценки исследователя IGA	+			+
ДИКЖ	+			+
HADS	+			+
Спектрофотометрический внутридермальный анализ	+			+

В группе сравнения курс лечения также продолжался три месяца и включал ежедневное утреннее применение 15% геля азелаиновой кислоты на кожу лица, а вечером – использование крема ивермектина 1%.

В первых трёх анализируемых группах эффективность применяемого лечения оценивалась, опираясь на изменения клинических проявлений индекса ДИШС, общей оценки врачом IGA и индекса ДИКЖ, а также на результаты спектрофотометрического внутридермального исследования.

Определение интенсивности клинической картины по общей шкале оценки врача IGA и оценка клинических признаков посредством ДИШС осуществлялись до старта лечения и через 12 недель после начала терапии.

Оценка степени выраженности клинических проявлений по Шкале общей оценки исследователя IGA и оценка клинических симптомов с использованием ДИШС проводились до начала лечения и спустя 12 недель терапии. Основными признаками, подлежащими учёту при оценке розацеа, являлись: эритема, наличие папул и пустул, телеангиэктазии, сухость и шелушение кожи.

Для определения степени влияния заболевания на качество жизни пациентов применялся русскоязычный опросник «Дерматологический индекс качества жизни» (ДИКЖ) в модификации д. м. н., профессора Н. Г. Кочергина [152]. Спектрофотометрическое интрадермальное исследование, оценка динамики уровня тревоги и депрессии у пациентов во всех трёх группах проводились в первый и последний визит через 12 недель терапии.

Оценка терапии в группе сравнения проводилась по данным динамики клинических показателей ДИШС, Шкалы общей оценки исследователя IGA, ДИКЖ, HADS.

В рамках работы для пациентов были разработаны брошюры с рекомендациями избегать триггерных факторов, провоцирующих обострение заболевания, соблюдать индивидуальную диету, использовать механическую защиту и фотозащитные средства, избегать перепадов температур, тяжёлой физической нагрузки, ограничить посещения сауны, бани, солярия, эмоционального напряжения. В рекомендациях также описаны гигиенические навыки, рекомендации по уходу за покровными тканями у пациентов с розацеа, основные методы лечения.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В период с марта 2022 года по март 2023 года в дерматовенерологическое отделение Центральной городской больницы № 2 города Екатеринбург обратилось 10 188 больных при населении Верх-Исетского района 219 000 человек. За исследуемый период 390 пациентов с хроническими акнеформными дерматозами обратились за медицинской помощью в дерматовенерологическое отделение Центральной городской больницы № 2 г. Екатеринбурга, что эквивалентно 3,8% от общего числа обратившихся. Среди пациентов с акнеформными дерматозами с диагнозом «L70.0 Акне» – 379 пациентов, «L70.8 Другие угри» – 11 пациентов, что составляет 97,2% и 2,8% соответственно. Все пациенты были первичными. Результаты анализа показали, что в общей структуре обращаемости к дерматовенерологу «L70.0 Акне» составляет 3,7%, «L70.8 Другие угри» 0,1% (Рисунок 9). Так как в общей структуре обращаемости к дерматовенерологу розацеа входит в диагноз «L70.8 Другие угри», то изучить структуру заболеваемости розацеа по обращаемости и получить точные данные не представляется возможным.

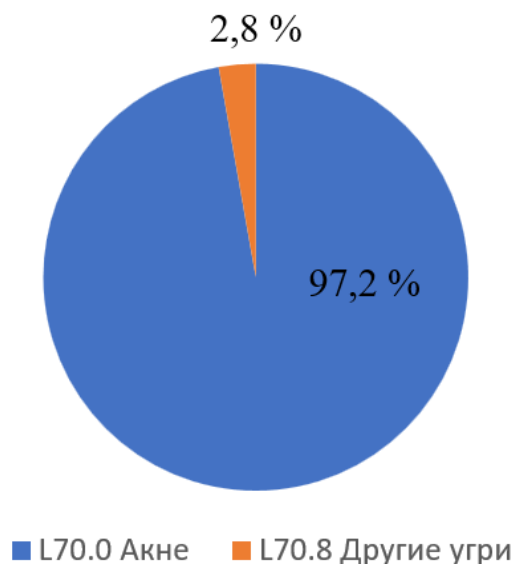


Рисунок 9 – Структура заболеваемости акнеформными дерматозами по обращаемости к дерматовенерологу

Далее стояла задача изучить заболеваемость розацеа по обращаемости в медицинские учреждения косметологического профиля. Всего за период с 01 марта 2022 года по 01 марта 2024 года в клинику GF Estet с акнеформными дерматозами обратилось 290 человек, из них с установленным диагнозом «Розацеа» – 65 пациентов. За аналогичный период в «Клинику косметологии и дерматологии АС» обратилось 205 человек с акнеформными дерматозами, из них розацеа была диагностирована у 21 пациента.



Рисунок 10 – Структура обращаемости пациентов с розацеа в косметологические клиники

Таким образом, по данным карт первичного приёма клиники GF Estet за 24 месяца амбулаторной косметологической практики обращаемость пациентов с розацеа составила 22,4% от всех пациентов с акнеформными дерматозами, в «Клинику косметологии и дерматологии АС» – 10,24% соответственно (Рисунок 10). В результате проведённого исследования выяснилось, что обращаемость пациентов с розацеа от общего числа пациентов, обратившихся с акнеформными дерматозами к врачам-косметологам (от 10,2% до 22,4%) выше, чем к врачам-дерматовенерологам в муниципальные учреждения (2,8% с диагнозом «L70.8 Другие угри», включая Розацеа). Такой результат может быть связан с организацией специализированного

приёма, специальных предложений и рекламных акций для привлечения пациентов.

Пациенты с подозрением на розацеа первично обращаются к врачам-косметологам, где впервые устанавливается диагноз розацеа, расценивая данную патологию как косметическую. Широкая доступность аппаратных методик в частных косметологических центрах способствует увеличению числа пациентов с розацеа, обращающихся за помощью. В связи с этим сохраняется актуальность задачи внедрения новых эффективных, неинвазивных скрининговых диагностических методов и комплексных подходов к лечению в повседневную практику врачей-косметологов.

3.1. Клинико-анамнестические данные у пациентов с эритематозно-телеангиэктатическим и папуло-пустулёзным подтипами розацеа, а также их сочетанием

В исследовании принимали участие 90 пациентов, женщины (97,7%) в сравнении с мужчинами, что сопоставимо с общемировой статистикой: женщины от розацеа страдают в четыре раза чаще, чем мужчины [2]. Также играет роль факт обращаемости на приём в косметологические клиники, куда чаще приходят лица женского пола 91,8% [8].

По давности заболевания 31 человек (34,4%) страдали розацеа более 10 лет, 34 человека (37,8%) – от 6 до 10 лет; 13 человек (14,4%) – 1–5 лет, 1 человек – до 1 года 1,1% (Таблица 5).

Таблица 5 – Давность заболевания пациентов с розацеа в исследовании

Давность заболевания	Количество пациентов	Количество, в %
Более 6 лет	65	72,2
От 1 до 5 лет	13	14,4

Продолжение Таблицы 5

До 1 года	1	1,1
Затрудняются с ответом	11	12,2

Абсолютное большинство больных – 71 человек (78,9%) – имели II фототип кожи, 3 человека (3,3%) – I фототип кожи, 16 человек (17,7%) – III фототип кожи.

Таблица 6 – Фототип кожи пациентов с розацеа в исследовании

Фототип кожи	Количество пациентов	Количество, в%
I	3	3,3
II	71	78,9
III	16	17,7

Преобладание II фототипа кожи у пациентов в исследовании подтверждается и общемировыми данными. Считается, что дерматоз чаще поражает представителей с I и II фототипами кожи по Фитцпатрику, однако заболевание может развиваться при любом фототипе [60].

Отягощённый семейный анамнез по розацеа выявлен у 56 пациентов (62,2%), преимущественно по материнской линии, тогда как у 34 человек (37,8%) наследственной предрасположенности не отмечалось.

Среди сопутствующих заболеваний у пациентов встречались:

- заболевания ЖКТ (хронический гастрит, панкреатит, синдром раздражённого кишечника) – у 43 человек (47,8%);
- ранее выявленная инфекция *Helicobacter pylori* – у 27 пациентов (30,0%);
- сердечно-сосудистые заболевания, включая артериальную гипертензию I-II степени – у 18 человек (20,2%);

- гинекологические заболевания (миома матки, нарушения менструального цикла, эндометриоз) – у 8 пациентов (8,9%);
- демодекоз с обнаружением клещей рода *Demodex* – у 8 человек (8,9%);
- заболевания эндокринной системы (аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз) – у 4 пациентов (4,4%);
- неврологические расстройства – у 1 пациента (1,1%) (Таблица 7).

Таблица 7 – Сопутствующие заболевания пациентов в исследовании

Заболевания	Количество пациентов	Количество, в%
желудочно-кишечного тракта	43	47,8
ранее выявленная инфекция <i>Helicobacter pylori</i>	27	30,0
сердечно-сосудистой системы	18	20,2
Гинекологические	8	8,9
Демодекоз	8	8,9
эндокринной системы	4	4,4
нервной системы	1	1,1

Среди факторов риска развития розацеа солнечные ожоги до 18 лет были выявлены у 74 человек (82,2%), после 18 лет у 65 человек (72,2%), в том числе лица до 18 лет у 63 (70,0%), после 18 лет у 48 человек (53,3%).

При анализе реакции кожи пациентов с розацеа на солнце выяснилось, что у 25 человек (27,8%) всегда обгорает, никогда не загорает. У 47 человек (52,2%) сначала обгорает, затем загорает очень плохо, у 17 человек (18,9%) загорает, затем обгорает. У 1 человека (1,7%) практически никогда не обгорает (Таблица 8).

Таблица 8 – Реакция кожи на солнце пациентов в исследовании

Реакция кожи на солнце	Количество пациентов	Количество, в %
Всегда обгорает, никогда не загорает	25	27,8
Обгорает, загорает очень плохо	47	52,2
Загорает, затем обгорает	17	18,9
Практически никогда не обгорает	1	1,7

Анализ анамнестических данных позволил выявить ряд факторов, способствующих развитию симптомов розацеа: употребление алкогольных напитков (красное вино) – у 54 больных (60,0%), нерегулярное использование солнцезащитных кремов было у 47 человек (52,2%), наличие профессиональных факторов риска (постоянное в период пандемии ношение маски, контакт с химическими аэрозолями) – у 29 больных (32,2%), погрешности в диете (горячая пища, острая пища) – у 32 больного (35,6%), посещение солярия – у 10 больных (11,3%).

У трети пациентов (30 человек, 33,3%) ухудшение кожных проявлений ассоциировалось с эмоциональным стрессом и напряжением. Регулярное использование солнцезащитных средств отмечали 32 пациента (35,6%). Большинство участников отмечали влияние сразу нескольких факторов, способствующих развитию розацеа (Рисунок 11).

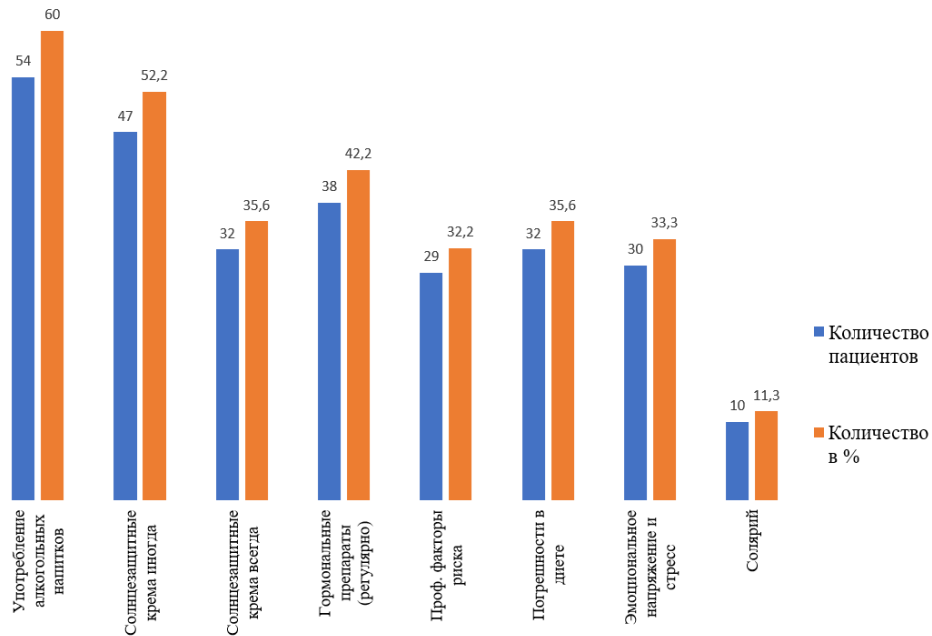


Рисунок 11 – Провоцирующие факторы развития розацеа

Терапию женскими половыми гормонами, включая комбинированные оральные контрацептивы и заместительную гормональную терапию, получали 33,3% пациентов, 8,9% пациентов получали тиреодные средства (L-тироксин).

Таким образом, большая часть пациентов в исследовании с длительностью заболевания более 6 лет 72,2% с II фототипом кожи 78,9%, сопутствующей патологией ЖКТ 47,8% (хроническим гастритом, панкреатитом, синдромом раздраженного кишечника), 42,2% получали гормональную терапию. Выявлены провоцирующие факторы развития розацеа, такие как употребление алкогольных напитков, острой и горячей пищи, ношение маски в пандемию, прием контрацептивов. Нерегулярное использование солнцезащитных кремов только в летний период и только после постановки диагноза также оказывает негативное влияние на течение процесса. Все пациенты отмечали несколько триггерных факторов развития розацеа.

3.2. Оценка эффективности терапии у пациентов первой группы, которые получали комбинированное лечение: топические средства и ботулинотерапию

На старте исследования все четыре группы больных демонстрировали схожие дерматологические признаки розацеа легкой и средней степени тяжести с небольшим или умеренным количеством папул и пустул, а также с заметной эритемой.

В первой группе на фоне комбинированной терапии топическими средствами и инкоботулотоксином средний показатель индекса ДИШС до начала курса лечения равнялся $6,3 \pm 1,8$. После 12-недельного терапевтического воздействия он уменьшился до $2,4 \pm 1,1$, что эквивалентно уменьшению на 62,0% ($p < 0,001$).

По итогам 12-недельного курса оценка по Шкале общей оценки исследователя IGA показала значительные улучшения с результатами, соответствующими состояниям «клинически чистая кожа» или «минимальные изменения». Средний показатель Шкалы общей оценки исследователя IGA в первой группе уменьшился с $11,9 \pm 2,2$ до $2,5 \pm 2,1$, таким образом динамика индекса Шкалы общей оценки исследователя IGA на фоне проводимой терапии составила 79,0%, $p < 0,001$.

В первой группе среднее значение ДИКЖ до начала терапии составляло 3,5 ($4,0 \div 10,25$) $3,9 \pm 2,9$. По окончании 12-недельного курса лечения в первой группе показатель ДИКЖ снизился до 0 ($0,0 \div 0,0$) $0,1 \pm 0,0$ балла, что было статистически достоверным ($p < 0,001$) (Таблица 9).

Таблица 9 – Оценка показателей ДИШС, Шкалы общей оценки исследователя IGA и ДИКЖ до и после лечения в первой группе

Показатель	До лечения	После лечения	Уменьшение индекса	P
ДИШС группа № 1	$6,3 \pm 1,8$	$2,4 \pm 1,1$	62,0%	<0,001

Продолжение Таблицы 9

Шкала общей оценки исследователя IGA группа № 1	$11,9 \pm 2,2$	$2,5 \pm 2,1$	79,0%	<0,001
ДИКЖ группа № 1	3,5 (4,0÷10,25) $3,9 \pm 2,9$	0 (0,0÷0,0) $0,1 \pm 0,0$	100%	<0,001

1. Клинический случай

Больная Б., 44 лет, из первой группы наблюдения

Жалобы на периодические приливы жара к лицу, постоянную красноту, телеангиэктазии в скуловой области с обеих сторон, периодические высыпания области щёк, носа, лба, подбородка по типу «розовых прыщей».

Анамнез заболевания: пациентка отмечает наличие болезни более 10 лет, первые симптомы включали эритему и периодические высыпания на лице. Около пяти лет назад появились стойкие телеангиэктазии на щеках, которые она связывает с генетической предрасположенностью и стрессовыми факторами. Пациентка не проходила предшествующего лечения. Ухудшение самочувствия связывает с погрешностями в питании и использованием гормональных контрацептивов. Помимо этого, отмечает ухудшение состояния в предменструальный период при стабильном менструальном цикле.

Анамнез жизни: питание нерегулярное, любит острую и горячую пищу. Среди вредных привычек – изредка употребляет алкоголь. Род деятельности связан с постоянным ношением медицинской маски, работает медсестрой.

Сопутствующая патология: хронический гастрит, аутоиммунный тиреоидит (АИТ).

Аллергологические реакции в прошлом не наблюдались.

Непереносимость лекарственных препаратов и пищевых продуктов отрицает.

Status praesens: доступные пальпации лимфатические узлы не увеличены, безболезненны. Слизистые оболочки розовые, отсутствует желтушность склер.

Рост волос по женскому типу.

Status localis: на коже лица (щёки, нос, лоб, подбородок) обширная, ярко выраженная розовая эритема без чётких границ, влажность и упругость кожи в пределах нормы. Тургор кожи сохранён. На обеих щеках визуализируются крупные, разветвленные телеангиэктазии и немногочисленные гемангиомы точечного вида диаметром до 1 мм, присутствуют мимические морщины. Пациентка жалуется на чувство жжения и периодические эпизоды приливов.

Клинические показатели: ДИШС – 5, IGA – 2,4, ДИКЖ – 2.

Клинический диагноз: розацеа, эритематозно-телеангиэктатический подтип. МКБ код: L71.

Рекомендации: назначено комбинированное лечение.

1. Азелаиновая кислота гель в концентрации 15% наносится тонким слоем на кожу лица утром один раз в сутки в течение 12 недель.

2. Ивермектин крем 1% применяется аналогично – тонким слоем на лицо вечером один раз в сутки также на протяжении 12 недель.

3. Инкоботулотоксин типа А («Ксеомин», Merz, Германия, регистрационное удостоверение № ЛСР-004746/08 от 23.06.08) использовался в разведении физраствором 1 мл на 100 ед., стандартная доза – 10 ед. на зону в разведении физраствором 1:7.

Введение препарата осуществлялось внутрикожно иглой 32-го калибра во время третьего визита, через восемь недель после начала лечения в зоны максимальной эритемы (щёки) с интервалом между точками введения 1 см.

После 12-недельного курса терапии зафиксировано выраженное клиническое улучшение: эритема практически полностью исчезла, при этом сохранились крупные телеангиэктазии. Значительно снизилась интенсивность приливов и ощущения жара на лице в течение дня. Пациентка также отметила уменьшение количества мелких морщин в области скул (Рисунок 12).

Индекс ДИШС снизился с 5 баллов до 2 баллов, что соответствует редукции на 60,0%. Значения Шкалы общей оценки исследователя IGA уменьшились с 2,4 до 1 балла, что соответствует категории «минимальные изменения». Показатель ДИКЖ снизился с 2 до 0 баллов, указывая на минимальное влияние заболевания на качество жизни.

Терапия переносилась пациенткой хорошо, без побочных эффектов или нежелательных реакций как на топическую терапию, так и на инъекции инкоботулотоксина.



А



Б



В

Рисунок 12 – Больная Б., 44 года. Клиническая фотография до терапии (А), Больная Б., 44 года. Клиническая фотография (инкоботулотоксин, топическая терапия) после терапии (через 12 недель) (Б), Больная Б., 44 года. Клиническая фотография до и после терапии (через 12 недель), область щеки (В)



Рисунок 13 – Больная Б., 44 года. Дерматоскопический СИАскан до и после 12 недель терапии



Рисунок 14 – Больная Б., 44 года. СИАскан распределения гемоглобина до и после 12 недель терапии

В процессе спектрофотометрического мультиспектрального сканирования с последующей компьютерной обработкой аппаратом для спектрофотометрического внутридермального анализа в дерме визуализировались расширенные сосуды полигональной формы, фолликулярные пробки, поверхностные чешуйки, поры и расширенные устья фолликулов, а также микроскопические пустулы. После

проведённого лечения наблюдалось уменьшение интенсивности распределения гемоглобина в тканях, что свидетельствует о снижении выраженности эритемы. Устья фолликулов и поры сузились, а мелкие кровеносные сосуды и микроскопические пустулы перестали визуализироваться. Тем не менее, на поверхности кожи сохранялись крупные телеангиэктазии различного калибра (Рисунки 13, 14).

Таким образом, у пациентов первой группы на фоне проводимой терапии отмечается положительная динамика, уменьшение количества папул, пустул, улучшение качества кожи в виде сужения пор, выравнивания тона кожи. Однако крупные телеангиэктазии сохраняются.

3.3. Оценка эффективности терапии у пациентов второй группы, которые получали комбинированное лечение: топическая терапия, импульсный лазер на красителе 595 нанометров

У пациентов второй группы средний индекс ДИШС до начала терапии был $6,3 \pm 1,8$, а по завершении 12-недельного курса снизился до $1,7 \pm 1,2$, что соответствует сокращению показателя на 73,01% ($p < 0,001$).

Во второй группе средний показатель Шкалы общей оценки исследователя IGA уменьшился с $12,3 \pm 1,7$ до $1,6 \pm 1,5$, динамика индекса Шкалы общей оценки исследователя IGA на фоне проводимой терапии составила 86,7%.

Во второй группе пациентов средний показатель ДИКЖ до лечения составил $5,0 (4,0 \div 10,25)$ $7,2 \pm 5,7$; после лечения – $0 (0,0 \div 0,0)$ $0,3 \pm 0,8$ балла (Таблица 10).

Таблица 10 – Оценка показателей ДИШС, Шкалы общей оценки исследователя IGA и ДИКЖ до и после лечения во второй группе

Показатель	До лечения	После лечения	Уменьшение индекса	P
ДИШС группа № 2	$6,3 \pm 1,6$	$1,7 \pm 1,2$	73,01%	<0,001

Продолжение Таблицы 10

Шкалы общей оценки исследователя IGA группа № 2	12,3 ± 1,7	1,6 ± 1,5	86,7%	<0,001
ДИКЖ группа № 2	5,0 (4,0÷10,25) 7,2 ± 5,7	0 (0,0÷0,0) 0,3 ± 0,8	100%	<0,001

2. Клинический случай

Больная Т., 38 лет, из второй группы наблюдения

Пациентка жалуется на периодические высыпания, покраснение и шелушение в центрофациальной зоне, сопровождающиеся периодическим зудом.

Анамнез: заболевание наблюдается в течение 6 лет, с первым появлением эритемы на щеках, носу и лбу, особенно выраженной при волнении, а также высыпаниями папуло-пустулёзного характера в тех же зонах. Последний год стала отмечать появление мелкой сосудистой сетки на обеих щеках, более крупные сосуды на крыльях носа. За медицинской помощью не обращалась, применяла самостоятельно косметические кремы и маски против акне – становилось хуже, стали дополнительно беспокоить сухость и шелушение. Обострение заболевания связывается с нарушениями в диете, обострением хронического гастрита и неправильным подбором домашнего ухода. Также отмечается ухудшение состояния перед менструацией при регулярном цикле.

В анамнезе жизни выявлена наследственная предрасположенность: у матери диагностирована розацеа. Питание характеризуется нерегулярностью. Профессиональные факторы риска включают ношение маски, пациентка работает врачом-терапевтом.

Сопутствующая патология: хронический гастрит, регулярно посещает гастроэнтеролога для контроля состояния.

Аллергические реакции в прошлом не зафиксированы. Непереносимости лекарственных препаратов не обнаружено. В питании отмечает только лактазную недостаточность.

Status praesens: лимфоузлы при пальпации не увеличены, безболезненны. Распределение волос соответствует женскому типу. Слизистые оболочки имеют физиологическую розовую окраску, склеры без признаков иктеричности.

Status localis: кожа и видимые слизистые оболочки: при осмотре кожного покрова и видимых слизистых: отмечается эритема кожи лица, отдельные папулёзные и пустулёзные элементы. На коже лица, преимущественно в области щёк, носа и лба, наблюдается ограниченное покраснение розоватого оттенка с нечёткими границами, небольшое (около 5) мелких розоватых папул и пустул, а также незначительное шелушение кожи мелкими чешуйками.

Индекс выраженности симптомов по ДИШС – 6, по Шкале общей оценки исследователя IGA – 2,6, по ДИКЖ – 4.

Клинический диагноз: розацеа, папуло-пустулёзный подтип. МКБ-10: L71.

Рекомендации: назначено комбинированное лечение.

1. Азелаиновая кислота гель в концентрации 15% наносится тонким слоем на кожу лица утром один раз в сутки в течение 12 недель.

2. Ивермектин крем 1% применяется аналогично – тонким слоем на лицо вечером один раз в сутки также на протяжении 12 недель.

3. Курс лазерной терапии с использованием аппарата Candela Vbeam длиной волны 595 нм, три сеанса, выполнявшихся с интервалом в 30 дней.

Общая продолжительность курса составила 12 недель.

По завершении 12-недельного курса терапии наблюдалось выраженное клиническое улучшение: интенсивность эритемы снизилась, мелкие и средние телеангиэктазии исчезли, воспалительные элементы – папулы и пустулы – регрессировали, а симптомы шелушения и зуда устранены (Рисунок 15).

Значение ДИШС снизилось на 83,3% (с 6 баллов до 1 балла). По шкале общей оценки исследователя IGA показатель уменьшился с 2,6 до 0,6 баллов («минимальные изменения»), сохранилась только лёгкая эритема. Индекс качества

жизни (ДИКЖ) уменьшился с 4 до 1 балла, что свидетельствует о минимальном влиянии заболевания на повседневное состояние пациента.

Пациентка хорошо перенесла курс лечения, не отмечено никаких побочных эффектов, осложнений или иных нежелательных реакций, ни при использовании топических средств, ни после лазерных процедур. После завершения основного курса терапии пациенту предписано поддерживающее лечение с применением 1% крема ивермектина и 15% геля азелаиновой кислоты с постепенным снижением частоты использования: в первый месяц – три раза в неделю, во второй месяц – два раза в неделю.



А



Б



В

Рисунок 15 – Больная Т., 38 лет. Клиническая фотография до терапии (А), Больная Т., 38 лет. Клиническая фотография (ИЛК 595 нм, топическая терапия) после терапии (через 12 недель) (Б), Больная Т., 38 лет. Клиническая фотография до и после терапии (через 12 недель), область щеки (В)



Рисунок 16 – Больная Т., 38 лет. Дерматоскопический СИАскан до и после 12 недель терапии



Рисунок 17 – Больная Т., 38 лет. СИАскан распределения гемоглобина до и после 12 недель терапии

В процессе спектрофотометрического мультиспектрального сканирования с последующей компьютерной обработкой аппаратом для спектрофотометрического внутридермального анализа в дерме визуализировались расширенные сосуды полигональной формы, расположение сосудистого рисунка – вертикально и горизонтально, фолликулярные пробки, поверхностные чешуйки, а также пустулы. После лечения отмечено уменьшение выраженности эритемы, нормализация сосудистого рисунка, уменьшение интенсивности распределения гемоглобина, а также поверхностные чешуйки и пустулы почти регрессировали (Рисунки 16, 17).

Таким образом, на фоне проводимой терапии у пациентов второй группы отмечается исчезновение телеангиэктазий, уменьшение эритемы, сухости и шелушения, регресс папул и пустул.

3.4. Оценка эффективности терапии у пациентов третьей группы, которые получали комбинированное лечение: топическая терапия, импульсный лазер на красителе 595 нанометров и ботулинотерапия

У пациентов третьей группы среднее значение ДИШС до начала лечения составляло $6,6 \pm 1,6$ баллов. После завершения 12-недельного курса терапии данный показатель снизился до $0,85 \pm 0,9$ баллов, что соответствует редукции на 87,2%. Полученные результаты статистически достоверны ($p < 0,001$).

Средний показатель Шкалы общей оценки исследователя IGA в третьей группе уменьшился с $12,1 \pm 1,2$ до $1,3 \pm 1,1$, динамика индекса на фоне проводимой терапии составила 89,3% ($p < 0,001$).

В третьей группе, где сочеталась лазеротерапия 595 нм Candela Vbeam и топическая терапия азелаиновой кислотой и ивермектином, отмечались лучшие результаты по уменьшению сосудистого рисунка и телеангиэктазий.

В третьей группе показатель ДИКЖ до лечения составил 5,0 ($2,25 \div 7,0$) $5,4 \pm 4,2$. По завершении 12-недельного курса терапии отмечено достоверное улучшение показателя ДИКЖ в третьей группе – 0 ($0,0 \div 0,0$) $0,3 \pm 1,6$ баллов, $p < 0,001$ (Таблица 11).

Таблица 11 – Оценка показателей ДИШС, Шкалы общей оценки исследователя IGA и ДИКЖ до и после лечения в группе № 3

Показатель	До лечения	После лечения	Уменьшение индекса	P
ДИШС группа № 3	$6,6 \pm 1,6$	$0,85 \pm 0,9$	87,2%	$<0,001$
Шкалы общей оценки исследователя IGA группа № 3	$12,1 \pm 1,2$	$1,3 \pm 1,1$	89,3%	$<0,001$
ДИКЖ группа № 3	5,0 ($2,25 \div 7,0$) $5,4 \pm 4,2$	0 ($0,0 \div 0,0$) $0,3 \pm 1,6$	100%	$<0,001$

3. Клинический случай

Больная Г., 47 лет, из третьей группы наблюдения

Пациентка предъявляла жалобы на постоянную эритему в центральной зоне лица, наличие расширенных сосудов на лице, воспалительных элементов на коже

лица, расширенные поры, неровный цвет кожи, субъективно ощущение жжения кожи лица.

Анамнез заболевания: считает себя больной более 10 лет, с момента появления первых симптомов в виде покраснения и высыпаний в области щёк, носа, лба и подбородка. За медицинской помощью ранее не обращалась. Лечилась самостоятельно аптечными средствами (названия не помнит) без эффекта, а применение азелаиновой кислоты в виде геля 15% приносило облегчение в виде уменьшения высыпаний и эритемы вокруг них. С каждым годом отмечает увеличение количества расширенных сосудов на лице. Пациентка указывает на то, что ухудшение её состояния спровоцировано воздействием стрессовых ситуаций, продолжительным нахождением под солнечными лучами, погрешностями в диете, а также индивидуальной чувствительностью к ряду косметических продуктов.

Анамнез жизни: отягощённая наследственность – у бабушки пациентки ранее была выявлена розацеа. Рацион питания не сбалансирован. В перечень сопутствующих заболеваний входит хроническая гипертоническая болезнь I стадии. Сопутствующие заболевания включают хроническую артериальную гипертензию I степени. Аллергологический анамнез спокойный. Лекарственную непереносимость отрицает. Пищевая непереносимость выражается в увеличении числа высыпаний при избыточном потреблении сладкого.

Status praesens: лимфатические узлы при пальпации не увеличены, безболезненны. Слизистые оболочки розового цвета, склеры без признаков желтухи.

Status localis: кожный покров и видимые слизистые оболочки: наблюдается эритема кожи лица, выраженные телеангиэктазии в области щёк, сосуды различного диаметра, единичные точечные гемангиомы ярко-красного цвета, до семи воспалительных папул. Влажность и эластичность кожи в пределах нормы, тургор сохранён, волосяной покров соответствует женскому типу. Кожный процесс хронического характера, локализуется преимущественно на щеках, носу и подбородке. Характеризуется застойной розовой эритемой с нечёткими границами,

умеренным количеством телеангиэктазий, гемангиом и папул. Пациентка отмечает субъективное ощущение жжения кожи.

Клинический диагноз: розацеа, эритематозно-телеангиэктатический подтип. МКБ-10: код L71.

Рекомендации: назначено комбинированное лечение.

1. Азелаиновая кислота гель в концентрации 15% наносится тонким слоем на кожу лица утром один раз в сутки в течение 12 недель.

2. Ивермектин крем 1% применяется аналогично – тонким слоем на лицо вечером один раз в сутки также на протяжении 12 недель.

3. Курс лазерной терапии с использованием аппарата Candela Vbeam длиной волны 595 нм, три сеанса, выполнявшихся с интервалом в 30 дней.

4. Через восемь недель после начала лечения (в рамках третьего визита), непосредственно после сеанса лазерной терапии проводилось инъекционное введение инкоботулоксина типа А.

Спустя 12 недель терапии наблюдалась выраженная положительная динамика: эритема практически полностью исчезла, телеангиэктазии и воспалительные элементы (папулы) не выявлялись (Рисунок 18).

Индекс ДИШС до начала лечения составлял 9 баллов, по окончании курса терапии – 1 балл (снижение на 88,9%). По Шкале общей оценки исследователя (IGA) исходный показатель составил 2,2 балла, через 12 недель – 0,4 балла, что соответствует состоянию «почти чисто». ДИКЖ снизился с 20 до 4 баллов.

Пациентка хорошо переносила терапию, нежелательных явлений или побочных эффектов при использовании топических средств и лазерных процедур не наблюдалось.



А



Б



В

Рисунок 18 – Больная Г., 47 лет. Клиническая фотография до терапии (А), Больная Г., 47 лет. Клиническая фотография (топическая терапия, ИЛК 595 нм, инкоботулоксин) после терапии (через 12 недель) (Б), Больная Г., 47 лет. Клиническая фотография до и после 12 недель терапии, область щеки. (В)



Рисунок 19 – Больная Г., 47 лет. Дерматоскопический СИАскан до и после 12 недель терапии



Рисунок 20 – Больная Г., 47 лет. СИАскан распределения гемоглобина до и после 12 недель терапии

В процессе спектрофотометрического мультиспектрального сканирования с последующим компьютерным анализом результатов СИАскопии в дерме визуализировались расширенные сосуды полигональной формы, паукообразные

телеангиэктазии, интенсивная эритема, фолликулярные пробки, расширенные поры и устья фолликулов, а также папулы, пустулы.

По итогам проведённого лечения наблюдалось выраженное уменьшение интенсивности эритемы, нормализация сосудистого рисунка кожи, исчезновение воспалительных элементов в виде папул и пустул, а также сужение пор и уменьшение диаметра волосяных фолликулов (Рисунки 19, 20).

Лечение пациентов третьей группы, включённых в исследование, сопровождалось стабильной положительной динамикой по всем клиническим показателям: уменьшению выраженности эритемы, исчезновению отдельных телеангиэктазий и папуло-пустулёзных элементов, а также снижению уровня кожного гемоглобина, что было подтверждено данными объективной диагностики после завершения курса терапии. Полученные результаты демонстрируют эффективность применённых терапевтических протоколов при лечении пациентов с ЭТПР и ПППР. (Рисунки 12–20).

3.5. Оценка степени тяжести клинических проявлений по критериям Дерматологического индекса шкалы симптомов до лечения и через 12 недель терапии

На момент начала терапии все группы пациентов были сопоставимы по характеру дерматологических проявлений розацеа. У всех участников исследования отмечались признаки розацеа лёгкой или средней степени тяжести, с наличием умеренно выраженной эритемы, а также отдельных воспалительных элементов в виде папул и единичных пустул.

В первой группе средний показатель по шкале ДИШС до начала лечения составил $6,3 \pm 1,8$, а по окончании 12-недельного курса терапии снизился до $2,4 \pm 1,6$, что соответствует редукции на 62,0% ($p < 0,001$) (Таблица 12).

Во второй группе среднее значение ДИШС на старте терапии составляло $6,3 \pm 1,6$, после 12 недель лечения оно снизилось до $1,7 \pm 1,2$, что соответствует снижению на 73,01% ($p < 0,001$) (Таблица 12).

В третьей группе исходный средний показатель ДИШС составлял $6,6 \pm 1,6$, а после завершения курса терапии – $0,8 \pm 0,9$, что демонстрирует редукцию симптомов на 87,2% ($p < 0,001$) (Таблица 12).

В группе сравнения среднее значение ДИШС до начала лечения составляло $5,7 \pm 1,8$, а по итогам 12-недельной терапии снизилось до $4,0 \pm 1,8$, что соответствует снижению симптоматики на 30,0% ($p < 0,001$) (Таблица 12).

Таблица 12 – Динамика показателей ДИШС до лечения и через 12 недель терапии

Показатель	До лечения	После лечения	Уменьшение индекса	P
ДИШС группа № 1	$6,3 \pm 1,8$	$2,4 \pm 1,6$	62,0%	$<0,001$
ДИШС группа № 2	$6,3 \pm 1,6$	$1,7 \pm 1,2$	73,01%	$<0,001$
ДИШС группа № 3	$6,6 \pm 1,6$	$0,85 \pm 0,9$	87,2%	$<0,001$
ДИШС группа сравнения	$5,7 \pm 1,8$	$4,0 \pm 1,8$	30,0%	$<0,001$

В ходе проведённой терапии отмечено снижение показателя ДИШС во всех группах. В первой группе редукция составила 62,0%, во второй – 73,01%, в третьей – 87,2% ($p < 0,001$). В группе сравнения снижение составило 30,0%. Полученные результаты являются статистически достоверными.

3.5.1. Оценка степени тяжести клинических проявлений по критериям Дерматологического индекса шкалы симптомов до лечения и через 12 недель терапии

В первой группе были достигнуты значительные результаты в снижении воспалительных проявлений – папул и пустул – у 84,6% пациентов. Однако уменьшение признаков телеангиэктазий и сосудистого рисунка было незначительным. При этом в ходе лечения не наблюдалось побочных эффектов в

виде сухости кожи, которые часто встречаются при монотерапии ивермектином или азелаиновой кислотой. Редукция по показателям сухости и шелушения по индексу ДИШС в первой группе составила 90,0% (Таблица 13).

Таблица 13 – Оценка индекса ДИШС у пациентов первой группы

Клинический признак	Группа 1			
	До	После	Динамика (%)	P
Эритема	1,9±0,4	0,7±0,6	63,2	<0,001
Папулы/ Пустулы	1,3±0,5	0,2±0,4	84,6	<0,001
Телеангиэктазии	1,5±0,6	1,3±0,8	13,3	<0,001
Сухость	1,0±0,6	0,1±0,3	90,0	<0,001
Шелушение	0,5±0,7	0,05±0,2	90,0	<0,001

Во второй группе достигнуты значимые результаты по уменьшению сосудистых проявлений: редукция телеангиэктазий составила 81,25%, что более чем в три раза превышает показатель первой группы – 13,3%. После лечения у большинства пациентов сосудистые изменения не выявлялись визуально. При этом побочные эффекты в виде сухости кожи, характерные для монотерапии ивермектином и азелаиновой кислотой, не фиксировались. По показателю эритемы динамика ДИШС в первой и второй группах была сопоставимой, что, вероятно, связано с дополнительным противовоспалительным эффектом импульсного лазера на красителе 595 нм и ботулинотерапии (Таблица 14).

Таблица 14 – Оценка индекса ДИШС у пациентов второй группы

Клинический признак	Группа 2			
	До	После	Динамика (%)	P
Эритема	1,9±0,4	0,9±0,7	52,6	0,001

Продолжение Таблицы 14

Папулы/ Пустулы	1,4±0,6	0,3±0,6	78,6	<0,001
Телеангиэктазии	1,6±0,5	0,3±0,5	81,25	<0,001
Сухость	1,0±0,8	0,05±0,2	95,0	0,001
Шелушение	0,4±0,7	0,00±0,00	97,5	0,020

В третьей группе значимые результаты достигнуты как в отношении признаков воспаления (папулы, пустулы) 81,2%, так и сосудистого компонента (83,3 и 94,1%), что объясняется как противовоспалительным, так и непосредственно целенаправленным воздействием на оксигемоглобин используемой терапевтической комбинации в третьей группе. При этом сохраняется редукция ДИШС по сухости 92,2% и шелушению 91,7% (Таблица 15).

Таблица 15 – Оценка индекса ДИШС у пациентов третьей группы

Клинический признак	Группа 3			
	До	После	Динамика (%)	P
Эритема	1,8±0,5	0,3±0,5	83,3	<0,001
Папулы/ Пустулы	1,6±0,5	0,3±0,4	81,2	<0,001
Телеангиэктазии	1,7±0,4	0,1±0,5	94,1	<0,001
Сухость	0,9±0,6	0,07±0,3	92,2	0,001
Шелушение	0,6±0,6	0,05±0,2	91,7	0,002

В группе сравнения в отношении признаков воспаления (папулы, пустулы) динамика составила 72,2%, сосудистого компонента (эритема) 35,7% соответственно (Таблица 16), в отношении телеангиэктазий, сухости, шелушения динамики нет.

Таблица 16 – Оценка индекса ДИШС у пациентов группы сравнения

Клинический признак	Группа сравнения			
	До	После	Динамика (%)	P
Эритема	1,4±0,5	0,9±0,5	35,7	<0,001
Папулы/ Пустулы	1,8±0,4	0,5±0,5	72,2	<0,001
Телеангиэктазии	1,4±0,5	1,4±0,5	0	1,000
Сухость	0,6±0,7	0,6±0,7	0	0,31
Шелушение	0,6±0,7	0,6±0,7	0	1,000

Таким образом, при оценке дерматологического индекса шкалы симптомов, комбинация топической терапии, ботулинотерапии и импульсного лазера на красителе 595 нм показала себя наиболее эффективной как в отношении сосудистого, так и воспалительного компонентов, при лечении пациентов с розацеа.

3.5.2. Оценка показателей по критериям шкалы общей оценки исследователя в трёх группах до и после лечения

Проведена оценка тяжести клинических проявлений розацеа у пациентов трёх групп с использованием критериев Шкалы общей оценки исследователя (IGA) до начала лечения и спустя 12 недель терапии. По итогам 12-недельного курса лечения были получены результаты, характеризующие состояние кожи как «клинически чистая кожа» или «минимальные изменения» согласно шкале IGA.

В первой группе средний показатель Шкалы общей оценки исследователя IGA уменьшился с $11,9 \pm 2,2$ до $2,5 \pm 2,1$, таким образом динамика данного индекса на фоне проводимой терапии составила 79%, $p < 0,001$ (Таблица 17).

Во второй группе средний показатель Шкалы общей оценки исследователя IGA уменьшился с $12,3 \pm 1,7$ до $1,6 \pm 1,5$, динамика индекса Шкалы общей оценки исследователя IGA на фоне проводимой терапии составила 86,7%, $p < 0,001$.

В третьей группе средний показатель Шкалы общей оценки исследователя IGA уменьшился с $12,1 \pm 1,2$ до $1,3 \pm 1,1$, динамика индекса Шкалы общей оценки исследователя IGA на фоне проводимой терапии составила 89,3%, $p < 0,001$.

В третьей группе, где сочеталась ботулинотерапия, лазеротерапия 595 нм Candela Vbeam и топическая терапия азелаиновой кислотой и ивермектином, отмечались лучшие результаты по уменьшению сосудистого рисунка, телеангиэктазий и воспалительных элементов.

В группе сравнения средний показатель Шкалы общей оценки исследователя IGA уменьшился с $12,1 \pm 1,4$ до $6,0 \pm 2,1$, динамика индекса Шкалы общей оценки исследователя IGA на фоне проводимой терапии составила 50,4%, $p < 0,001$.

Таблица 17 – Динамика показателей Шкалы общей оценки исследователя IGA до лечения и через 12 недель терапии

Показатель	До лечения	После лечения	Уменьшени е индекса	P
Шкала общей оценки исследователя IGA группа № 1	$11,9 \pm 2,2$	$2,5 \pm 2,1$	79,0%	$<0,001$
Шкала общей оценки исследователя IGA группа № 2	$12,3 \pm 1,7$	$1,6 \pm 1,5$	86,7%	$<0,001$
Шкалы общей оценки исследователя IGA группа № 3	$12,1 \pm 1,2$	$1,3 \pm 1,1$	89,3%	$<0,001$

Продолжение Таблицы 17

Шкалы общей оценки исследователя IGA группа сравнения	12,1 ± 1,4	6,0 ± 2,1	50,4%	<0,001
---	------------	-----------	-------	--------

К 12-й неделе терапии доля пациентов, достигших оценки «клинически чистая кожа» или «минимальные изменения» по Шкале общей оценки исследователя IGA, составила: в первой группе – 79,0%, во второй – 86,7%, в третьей – 89,3% соответственно, тогда как в группе сравнения у пациентов, получавших только наружную терапию, этот показатель составил 50,4% ($p < 0,001$).

3.5.3. Оценка качества жизни пациентов с розацеа с использованием Дерматологического индекса качества жизни

С учётом связи между розацеа и психоэмоциональным состоянием пациентов было проведено исследование влияния комбинированной терапии на качество жизни с использованием Дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) (Таблица 18). До начала лечения все группы были сопоставимы по уровню влияния розацеа на качество жизни: медианные значения суммарного ДИКЖ составили в первой группе 3,5 (интерквартильный размах 2,0–6,0), во второй – 5,0 (4,0–10,25), в третьей – 5,0 (2,25–7,0), $p < 0,001$. Средние показатели ДИКЖ до терапии составляли: $3,9 \pm 2,8$ в первой группе, $7,2 \pm 5,7$ во второй и $5,4 \pm 4,2$ в третьей. Показатель качества жизни пациентов с розацеа до лечения находился в интервале от 2 до 5 баллов, что свидетельствует о незначительном влиянии дерматоза на социальную активность, но при детальном разборе оказалось, что длительность их заболевания составила более 6 лет, что можно трактовать как «свыкание» с заболеванием и психологическое отстранение от него.

После 12 недель лечения наблюдалось значительное улучшение качества жизни во всех трёх группах: средние значения ДИКЖ снизились до 0 ($0,0 \div 0,0$) 0,1

$\pm 0,0$, $0 (0,0 \div 0,0)$ $0,3 \pm 0,8$ и $0 (0,0 \div 0,0)$ $0,3 \pm 1,6$ соответственно, что свидетельствует о положительном эффекте комбинированной терапии на качество жизни пациентов с розацеа (Таблица 18).

Таблица 18 – Динамика медианных и средних показателей ДИКЖ до лечения и через 12 недель терапии

Показатель	До лечения	До лечения	После лечения	После лечения	Уменьшение индекса	P
ДИКЖ группа 1	3,5 (4,0÷10,25)	$3,9 \pm 2,8$	0 (0,0÷0,0)	$0,1 \pm 0,0$	100%	<0,001
ДИКЖ группа 2	5,0 (4,0÷10,25)	$7,2 \pm 5,7$	0 (0,0÷0,0)	$0,3 \pm 0,8$	100%	<0,001
ДИКЖ группа 3	5,0 (2,25÷7,0)	$5,4 \pm 4,2$	0 (0,0÷0,0)	$0,3 \pm 1,6$	100%	<0,001
ДИКЖ группа сравнения	2 (1,25÷3,0)	$2,7 \pm 2,1$	1 (1,0÷1,0)	$1,0 \pm 0,7$	50%	<0,001

Анализ динамики показателя ДИКЖ свидетельствует, что у всех пациентов, получавших комбинированную терапию, наблюдается улучшение качества жизни. В то же время в группе сравнения отмечено значительно меньшее улучшение, что подчёркивает преимущество применённых лечебных подходов в терапевтических группах.

3.6. Оценка переносимости и побочные эффекты в процессе лечения

Частота нежелательных реакций представлена в Таблице 19.

В первой группе, где применялась комбинация азелаиновой кислоты, ивермектина и ботулинотерапии, у двух пациентов наблюдалась лёгкая сухость кожи в первые дни терапии, которая исчезла по мере её продолжения и после проведения процедуры ботулинотерапии.

Во второй группе у трёх пациентов возникали незначительные отёки после лазерных процедур, а у одного – ощущение стягивания кожи и шелушение при начале применения топических средств.

В третьей группе у одной пациентки были отмечены чувство жжения, сухость и лёгкий зуд в первые дни терапии. Все описанные побочные эффекты в ходе лечения купировались.

Таблица 19 – Частота нежелательных явлений

Нежелательное явление	Частота (кол-во пациентов)	Удельный вес, в%
Сухость	2	1,8%
Незначительный отёк	3	2,7%
Чувство стягивания кожи	1	0,9%
Шелушение	1	0,9%
Чувство жжения	1	0,9%
Зуд	1	0,9%

Пациенты, проходившие курс лечения с применением импульсного лазера на длине волны 595 нм, в целом хорошо переносили процедуры. В большинстве случаев в обработанных зонах отмечалось исчезновение или затемнение сосудистых изменений, что свидетельствует о корректно подобранных параметрах лазерного воздействия. Среди нежелательных реакций регистрировался отёк кожи в области обработки, однако эти симптомы носили временный характер и самостоятельно исчезали в течение 2–3 дней после процедуры.

Стоит отметить, что серьёзных осложнений или выраженных побочных эффектов за время исследования не наблюдалось. Все пациенты переносили лечение удовлетворительно: возникавшее незначительное чувство жжения, лёгкая

болезненность во время сеансов и кратковременный зуд быстро проходили в первые сутки и соответствовали ожидаемой нормальной реакции кожи после лазерной терапии.

3.7. Оценка психоэмоционального статуса пациентов с розацеа

При длительном течении розацеа у пациентов развиваются депрессивные расстройства, что негативно сказывается на дерматологическом качестве жизни и способствует появлению тревожных и депрессивных симптомов. Анализ стандартизированной анкеты выявил, что у 33,3% участников исследования ухудшение течения кожного процесса связано с эмоциональным напряжением и стрессом. Оценка психоэмоционального статуса проводилась до и после лечения во всех группах, включая группу сравнения.

Результаты шкалы HADS показали следующее (Таблицы 20, 21):

- до начала лечения во всех группах статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,001$); при этом уровни тревоги и депрессии соответствовали субклинической форме;
- после терапии различий между первой группой (топическая терапия + ботулинотерапия) и второй группой (топическая терапия + импульсный лазер 595 нм) не обнаружено;
- третья группа (топическая терапия + ботулинотерапия + импульсный лазер 595 нм) статистически достоверно отличалась от первой и второй групп;
- во всех трёх группах наблюдалась значимая положительная динамика после лечения;
- до терапии группы не различались, однако после терапии показатели тревоги и депрессии в третьей группе существенно лучше, достигают нормальных значений, что подтверждает преимущество комбинированной терапии (топическая терапия, ИЛК 595 нм, инкоботулотоксин) в улучшении психоэмоционального статуса пациентов с розацеа.

Таблица 20 – Динамика показателей HADS «Тревога» до лечения и через 12 недель терапии

№	Тревога до лечения	Тревога после лечения	P
Группа № 1	9,0 (9,0 ÷ 13,0) баллов	8,0 (8,0 ÷ 8,0) баллов	0,001
Группа № 2	9,5 (9,0 ÷ 13,0) баллов	8,0 (8,0 ÷ 8,0) баллов	0,001
Группа № 3	9,0 (9,0 ÷ 12,5) баллов	4,0 (3,0 ÷ 5,75) баллов	0,001
Группа сравнения	10,0 (9,0 ÷ 11,0) баллов	8,0 (8,0 ÷ 9,0) баллов	0,001

При оценке уровня тревоги до лечения в первой группе показатель HADS составлял 9,0 (9,0 ÷ 13,0) баллов, что соответствует субклинически выраженной тревоге, после лечения – 8,0 (8,0 ÷ 8,0) баллов, $p = 0,001$. Во второй группе до лечения показатель HADS был 9,5 (9,0 ÷ 13,0) баллов, после лечения – 8,0 (8,0 ÷ 8,0) баллов, $p = 0,001$. В третьей группе средний показатель по шкале HADS до лечения составлял 9,0 (межквартильный интервал 9,0–12,5) баллов, что соответствует субклинически выраженной тревоге. После лечения этот показатель снизился до 4,0 (3,0–5,75) баллов, достигнув нормальных значений, при этом все изменения были статистически значимыми. В группе сравнения уровень тревоги по шкале HADS до терапии составлял 10,0 (9,0–11,0) баллов, также соответствуя субклинической тревоге, и после лечения снизился до 8,0 (8,0–9,0) баллов, что также было достоверным ($p = 0,001$).

Таблица 21 – Динамика показателей HADS «Депрессия» до лечения и через 12 недель терапии

№	Депрессия до лечения	Депрессия после лечения	P
Группа № 1	9,0 (9,0 ÷ 12,0) баллов	8,0 (8,0 ÷ 8,0) баллов	0,004
Группа № 2	9,0 (9,0 ÷ 12,5) баллов	8,0 (8,0 ÷ 8,0) баллов	0,002
Группа № 3	9,5 (9,0 ÷ 12,5) баллов	4,0 (3,0 ÷ 6,75) баллов	0,001

Продолжение Таблицы 21

Группа сравнения	10,0 (9,0 ÷ 10,75) баллов	8,0 (8,0 ÷ 9,0) баллов	0,001
------------------	------------------------------	------------------------	-------

При оценке уровня депрессии до лечения в первой группе показатель HADS составлял 9,0 (9,0 ÷ 12,0) баллов, что соответствует субклинически выраженной депрессии, после лечения – 8,0 (8,0 ÷ 8,0) баллов, $p = 0,004$. Во второй группе до лечения показатель HADS был 9,0 (9,0 ÷ 12,5) баллов, после лечения – 8,0 (8,0 ÷ 8,0) баллов, $p = 0,002$. В третьей группе показатель HADS до лечения – 9,0 (9,0 ÷ 12,5) баллов, что соответствует субклинически выраженной депрессии, после лечения показатель HADS составил 4,0 (3,0 ÷ 6,75) баллов и достиг нормального значения, все различия достоверны. В группе сравнения показатель HADS до лечения – 10,0 (9,0 ÷ 10,75) баллов, что соответствует субклинически выраженной депрессии, после лечения показатель HADS составил 4,0 (3,0 ÷ 6,75) баллов.

Во всех группах отмечается положительная динамика психоэмоционального состояния в процессе терапии. Наилучшие результаты получены в третьей группе.

При оценке уровня тревожности пациенты отмечали такие симптомы, как чувство внутреннего напряжения, навязчивые беспокойные мысли, неусидчивость и внезапные приступы паники. Что касается депрессивных проявлений, больные жаловались на утрату удовольствия от повседневных дел, потерю интереса к уходу за собой, замедленность движений и редкое ощущение бодрости.

Психоэмоциональное состояние всех участников исследования с диагнозом ЭТПР и ПППР лёгкой и средней степени тяжести соответствовало субклинически выраженной тревоге и депрессии. После проведения комбинированной терапии во всех трёх группах наблюдалось снижение выраженности тревожных и депрессивных симптомов. Максимальный эффект – полное исчезновение психоэмоциональных нарушений – был зафиксирован в третьей группе, где применялась комплексная терапия с использованием топических препаратов, импульсного лазера на красителе 595 нм и инъекционной ботулинотерапии инкоботулотоксином типа А.

3.8. Применение спектрофотометрического интрадермального анализа для оценки терапии пациентов с розацеа в динамике

Проведённые исследования показали, что спектрофотометрический интрадермальный анализ позволяет оценить морфологическую структуру кожи и распределение гемоглобина у пациента с розацеа. На основании данных, полученных в том числе с использованием визуальной оценки результатов спектрофотометрического внутридермального анализа, были сформулированы показания для применения комплексной терапии, включающей топическое применение азелаиновой кислоты и ивермектина, воздействие импульсным лазером на красителе с длиной волны 595 нм, а также инъекционное введение ботулинического токсина типа А у пациентов с ЭТПР и ПППР лёгкой и средней степени тяжести. Проведение спектрофотометрического внутридермального исследования целесообразно рассматривать в качестве дополнительного инструмента для повышения точности диагностики указанных форм розацеа.

Комплексный подход с использованием перечисленных терапевтических методов продемонстрировал высокую клиническую эффективность и безопасность в лечении данной категории пациентов. В связи с этим спектрофотометрическое внутридермальное исследование может быть рекомендовано как удобный, быстрый и объективный способ оценки клинического состояния и динамики кожного процесса в ответ на проводимое лечение у больных с ЭТПР и ПППР.

На рисунках 21–23 представлена динамика кожного процесса по данным спектрофотометрического интрадермального анализа при применении в схеме терапии: топическое лечение и ботулинотерапия.

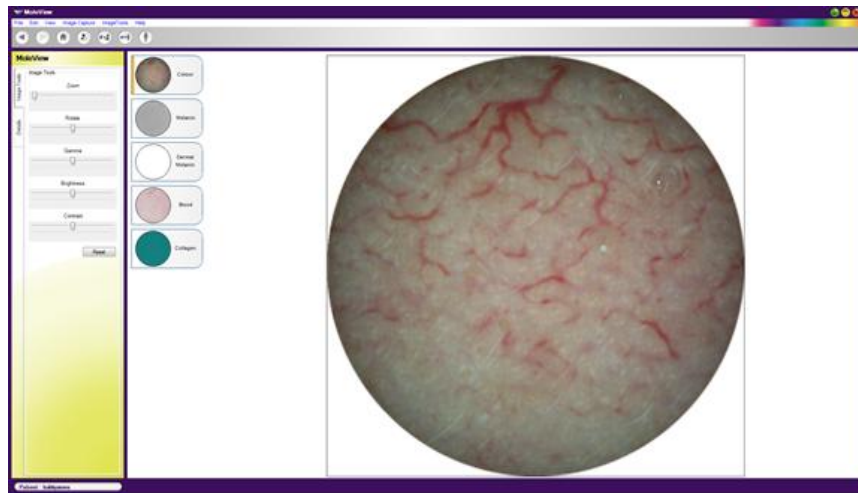


Рисунок 21 – Дерматоскопический СИАскан пациентки С., 42 года, из первой группы до лечения



Рисунок 22 – Дерматоскопический СИАскан пациентки С., 42 года, из первой группы после лечения



Рисунок 23 – СИАскан распределения гемоглобина пациентки С., 42 года, из первой группы до и после лечения

В процессе спектрофотометрического мультиспектрального сканирования с последующей компьютерной обработкой аппаратом для спектрофотометрического

внутридермального анализа у пациентов первой группы на фоне комбинированной терапии топическими средствами и инкоботулотоксином в дерме после лечения отмечено уменьшение выраженности эритемы, уменьшение сосудистого рисунка, регресс папул, устья фолликулов и поры стали уже.

На рисунках 24–26 представлена динамика кожного процесса по данным спектрофотометрического интрадермального анализа при применении в схеме терапии: топическое лечение и импульсный лазер на красителе.

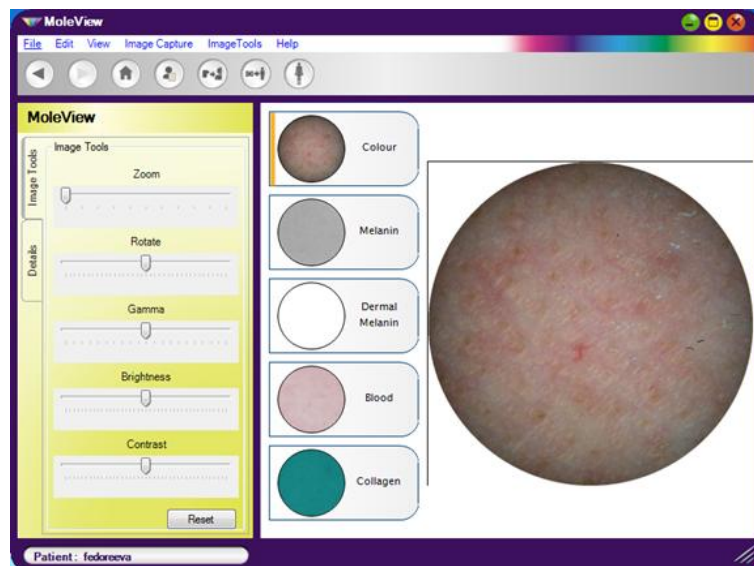


Рисунок 24 – Дерматоскопический СИАскан пациентки Ф., 30 лет, из второй группы до лечения

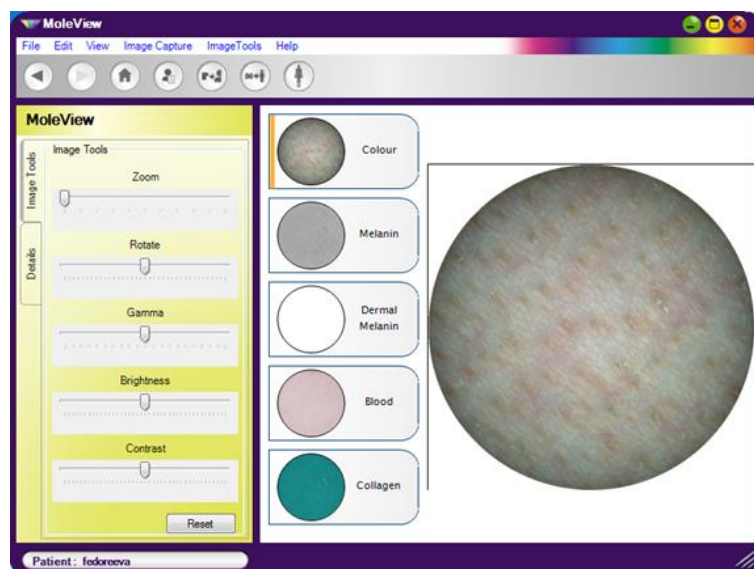


Рисунок 25 – Дерматоскопический СИАскан пациентки Ф., 30 лет, из второй группы после лечения



Рисунок 26 – СИАскан распределения гемоглобина пациентки Ф., 30 лет, из второй группы до и после лечения

В процессе спектрофотометрического мультиспектрального сканирования с последующей компьютерной обработкой аппаратом для спектрофотометрического внутридермального анализа на фоне комбинированной терапии импульсным лазером на красителе и топическими средствами отмечено уменьшение выраженности эритемы, нормализация сосудистого рисунка, уменьшение интенсивности распределения гемоглобина, а также поверхностные чешуйки и пустулы почти регрессировали.

На рисунках 27–29 представлена динамика кожного процесса по данным спектрофотометрического интрадермального анализа при применении в схеме терапии: топическое лечение, импульсный лазер на красителе и ботулинотерапия.

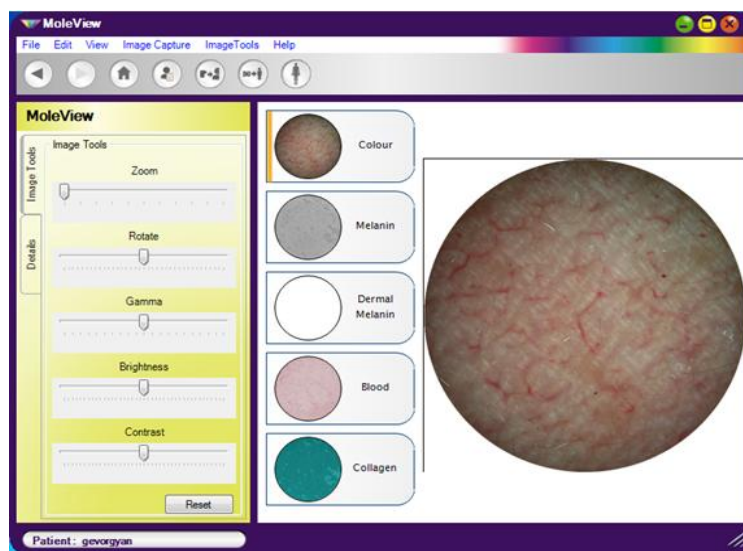


Рисунок 27 – Дерматоскопический СИАскан пациентки У., 39 лет, из третьей группы до лечения

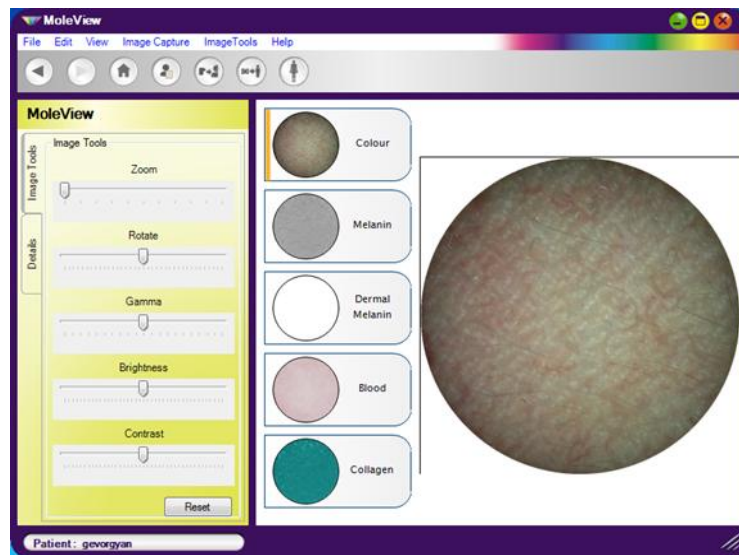


Рисунок 28 – Дерматоскопический СИАскан пациентки У., 39 лет, из третьей группы после лечения



Рисунок 29 – СИАскан распределения гемоглобина пациентки У., 39 лет, из третьей группы до и после лечения

В процессе спектрофотометрического мультиспектрального сканирования с последующей компьютерной обработкой аппаратом для спектрофотометрического внутридермального анализа на фоне комбинированного лечения топическими средствами, ботулинотерапией и импульсным лазером на красителе после терапии отмечено исчезновение паукообразных телеангиэктазий, регресс расширенных сосудов полигональной формы, уменьшение их диаметра, интенсивности эритемы, фолликулярных пробок, а также папул и пустул.

На основании изучения инструментальных возможностей спектрофотометрического интрадермального анализа для оценки комбинированной терапии в динамике пациентов с ЭТПР и ПППР по нашим наблюдениям следующие признаки имеют диагностическое значение:

- при ЭТПР: полигональные расширенные сосуды, их диаметр, поверхностное расположение сосудистой сети, эритема, могут встречаться поверхностные чешуйки и фолликулярные пробки, относительная плотность распределения гемоглобина, устья фолликулов и поры.

- при ПППР: папулы, пустулы, расширенные полигональные сосуды, выраженная эритема, наличие фолликулярных пробок, поверхностных чешуек редко, изменения относительной плотности распределения гемоглобина, устья фолликулов и поры.

В процессе комбинированной терапии СИАскопические признаки розацеа регрессируют.

3.9. Показания к применению топической терапии, импульсного лазера на красителе 595 нанометров, ботулинотерапии при лечении

На основании полученных в ходе исследования данных сформулированы рекомендации по использованию комбинированного подхода в терапии пациентов с ЭТПР и ПППР лёгкой и средней тяжести. В рамках данного протокола терапии целесообразным представляется сочетанное применение топических средств на основе азелаиновой кислоты и ивермектина, процедур импульсного лазера на красителе с длиной волны 595 нм, а также внутрикожного введения ботулинического токсина типа А:

1. При преобладании эритемы и с наличием единичных мелких телеангиэктазий, папул и/или пустул рекомендуется комбинированная терапия азелаиновой кислотой, ивермектином и ботулинотерапией.

2. При преобладании телеангиэктазий разного калибра, папул и/или пустул рекомендуется комбинированная терапия азелаиновой кислотой, ивермектином и импульсным лазером на красителе 595 нм.

3. При наличии стойкой эритемы, папул, пустул, выраженных телеангиэктазий, то есть при сочетании как сосудистого, так и воспалительного компонентов, рекомендуется сочетание комбинированных методов терапии:

топическое применение азелаиновой кислоты, ивермектина, импульсного лазера на красителе 595 нм и ботулинотерапии.

По итогам проведённого исследования новых противопоказаний к назначению комбинированной терапии, включающей топическое использование азелаиновой кислоты и ивермектина, процедуры с применением импульсного лазера на красителе 595 нм, а также инъекционное введение ботулинического токсина типа А у пациентов с ЭТПР и ПППР лёгкой и средней тяжести, кроме тех, которые описаны в инструкции по применению к инъекционному и топическим препаратам, а также аппаратному методу, выявлено не было, нежелательные явления (сухость и шелушение) в процессе лечения уменьшились.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Розацеа представляет собой распространённое хроническое воспалительное заболевание кожи, характеризующееся периодическими приступами покраснения, стойкой эритемой, телеангиэктазиями, а также появлением папул и пустул, преимущественно локализующихся в области носа, щёк, лба и подбородка. Эпидемиологические исследования показывают, что заболеваемость розацеа в Северной Америке составляет 5–7%, в странах Европы – 1,5–10%, в РФ – 5–7% [11]. В разных странах заболеваемость розацеа составляет от 1 до 20% [15–18]. В подавляющем большинстве случаев (80%) розацеа обнаруживается у людей старше тридцатилетнего возраста. Около 21% пациентов также имеют признаки поражения глаз. Исследование, проведённое в Северной Греции с участием сотни пациентов, показало, что среди больных розацеа больше женщин. Половина обследованных находилась в возрастной категории от 51 до 70 лет. У двух третей пациентов был выявлен I или II фототип кожи. Более чем у 70% состояние ухудшалось после пребывания на солнце [19]. Существует четыре основных клинических варианта розацеа, классифицируемых по доминирующим проявлениям: эритематозно-телеангиэктатический, папуло-пустулёзный, фиматозный и глазной. Важно подчеркнуть, что эти подтипы не всегда четко разделены – у одного и того же человека могут присутствовать признаки нескольких форм одновременно, а их интенсивность и расположение могут меняться со временем.

Изучение механизмов развития и методов лечения розацеа остаётся актуальным направлением в современной дерматологии. Многообразие методов лечения данного дерматоза обусловлено сложностью его этиологии и патогенеза, а также широкой вариативностью клинических проявлений заболевания. На сегодняшний день существуют следующие методы лечения розацеа: системная, топическая терапия, физиотерапевтические и инъекционные методы. Рекомендовано определение триггерных факторов эритемы лица и целей лечения у пациентов. Несмотря на существующие подходы к терапии розацеа, в клинической практике сохраняются определённые сложности в достижении стабильного и

продолжительного терапевтического результата. Это обуславливает необходимость дальнейших исследований и разработки новых, научно обоснованных методов лечения, включая физиотерапевтические технологии, которые способны обеспечить не только выраженный лечебный эффект, но и профилактическое действие. В литературе встречаются единичные сообщения об инъекционных методах лечения розацеа. Ботулинический токсин А в виде онаботулотоксина, абоботулотоксина, инкоботулотоксина и пработулотоксина оказывал благоприятное воздействие на симптоматику проявлений на коже. Ограниченное количество исследований по данному вопросу свидетельствует об актуальности дальнейшего изучения этого направления. В реальной клинической практике актуальными становятся комбинации методов лечения, так как чаще всего у больных розацеа наблюдается сочетание подтипов с различной степенью выраженности симптомов. В доступной литературе представлено недостаточно данных, посвящённых сравнительному анализу эффективности комплексного лечения ЭТПР и ПППР. В этой связи представляет научный интерес исследование сочетанных терапевтических подходов, включающих медикаментозные средства, лазерные технологии и инъекционные методики. Такие комбинации демонстрируют высокую эффективность в отношении сосудистых и воспалительных проявлений заболевания и способствуют более надёжному контролю фаз ремиссии и обострений.

Исследование выполнено в ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Основными базами исследования были клиника эстетической медицины GF Estet (г. Екатеринбург), «Клиника косметологии и дерматологии АС» (г. Екатеринбург) и клиника эстетической медицины Smart Aesthetics (г. Екатеринбург). Исследование проведено поэтапно на несвязанных выборках с использованием неоднородного дизайна исследования, который сочетал в себе данные ретроспективного анализа и проспективного наблюдения. В исследование были включены пациенты с подтверждённым диагнозом ЭТПР и ПППР лёгкой и средней степени тяжести. Всего наблюдалось 90 человек, из которых 97,7% составили женщины. Возрастной

диапазон обследованных – от 18 до 63 лет. Средний возраст участников 39,5 лет во всех исследуемых группах соответствует категории молодого возраста по классификации ВОЗ. Средняя продолжительность заболевания у наблюдаемых больных превышала шесть лет. Женщины составляли 97,7% от общей выборки. Возрастной диапазон участников исследования варьировал от 18 до 63 лет, при этом средний возраст пациентов 39,5 лет, соответствовал молодому возрасту согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2016). Средняя продолжительность заболевания составляла более шести лет. У 42 больных диагностирован эритематозно-телеангиэктатический, у 48 – папуло-пустулезный подтип розацеа. Все пациенты ранее проходили лечение как наружными препаратами (антибактериальными, антипротозойными), так и системными препаратами (антибиотики тетрациклиновой группы, метронидазол, ретиноиды) или иными методами, однако лечение не привело к клинически выраженному и стойкому эффекту. Степень тяжести клинических проявлений у наблюдаемых больных оценивали также в баллах по шкале IGA и ДИШС до лечения и через 12 недель терапии. Таким образом, среди наблюдаемых больных преобладали лица со средней степенью тяжести течения заболевания – 51 (56,7%). Легкая степень тяжести течения заболевания установлена у 39 (43,3%) больного. Преимущественное большинство обследуемых имели II-III фототип кожи по классификации Фицпатрика. Солнечные ожоги на лице или теле в детстве или уже во взрослом состоянии зафиксированы у всех пациентов в исследовании. Наиболее часто встречалась следующая сопутствующая патология: хронический гастрит, панкреатит, артериальная гипертензия, а также синдром раздражённого кишечника. Различные провоцирующие факторы, такие как употребление алкогольных напитков, неправильное использование солнцезащитных средств, а именно сезонное применение только в летние месяцы и пренебрежение защитой до установления диагноза, длительное ношение защитной маски, а также гормональные препараты (оральные контрацептивы, заместительная гормональная терапия, тиреоидные средства) в значительной степени сказываются на развитии и обострении розацеа. Почти все пациенты указывают на наличие нескольких

пусковых механизмов, способствующих развитию розацеа. Полученные данные свидетельствуют о преобладании данного дерматоза на косметологическом приёме в амбулаторной практике в частных медицинских центрах. Выявление триггерных факторов розацеа важно для комплексного подхода и ведения пациента. Внедрение в практику врачей-косметологов новых эффективных неинвазивных скрининговых методов диагностики и комбинированного лечения остаётся актуальным и необходимым. Пациенты были разделены на четыре группы в зависимости от вида лечения.

- Первая группа (20 человек) проходила курс ботулинотерапии инкоботулотоксином в сочетании с топическим применением азелаиновой кислоты и ивермектина на протяжении 12 недель. Лечение начиналось с ежедневного утреннего нанесения 15% геля азелаиновой кислоты на лицо тонким слоем, вечером назначался 1% крем ивермектин. В рамках третьего визита, через восемь недель от начала терапии, проводилась процедура инъекций инкоботулотоксина типа А.

- Вторая группа (20 человек) получала комбинированное лечение, включающее три сеанса импульсной лазерной терапии на красителе 595 нм (аппарат Candela Vbeam), проводимых с интервалом в 30 дней, в сочетании с топическим применением азелаиновой кислоты и ивермектина.

- Третья группа (20 человек) лечилась комбинированно ботулинотерапией инкоботулотоксином, импульсным лазером на красителе 595 нм и топической терапией с применением азелаиновой кислоты и ивермектина. Курс начинался с ежедневного утреннего нанесения 15% геля азелаиновой кислоты на поражённые участки лица (лоб, щёки, нос, подбородок) с осторожностью, чтобы избежать попадания на губы, глаза и слизистые. Вечером применялся 1% крем ивермектин. На первом визите выполнялась лазеротерапия, а на третьем – через восемь недель после начала лечения – сразу после лазера проводилась инъекционная процедура ботулинотерапии инкоботулотоксином типа А.

- Группа сравнения (30 человек) получала только топическую терапию 15% гелем азелаиновой кислоты утром и 1% кремом ивермектин вечером в течение 12 недель.

В первый и последний визиты пациентам терапевтических групп проводилось дерматологическое спектрофотометрическое внутридермальное сканирование, заполнение диагностических шкал. В процессе спектрофотометрического мультиспектрального сканирования с последующим компьютерным анализом результатов СИАскопии. В дерме визуализировались расширенные сосуды полигональной формы, паукообразные телеангиэктазии, интенсивная эритема, фолликулярные пробки, а также папулы, пустулы. При исследовании дерматоскопического спектрофотометрического внутридермального скана изучались дерматоскопические феномены ЭТПР, которые представляют собой красные диффузные бесструктурные области и ретикулярные линейные сосуды. Таким образом, выявляемое при дерматоскопическом спектрофотометрическом внутридермальном анализе расширение капиллярной сети, увеличение диаметра и количества сосудов, относится к ЭТПР. Для ПППР характерна комбинация красных диффузных бесструктурных областей, ретикулярных линейных сосудов, жёлтых чешуек, фолликулярных пробок и пустул.

После лечения отмечено уменьшение выраженности эритемы, нормализация сосудистого рисунка, регресс папул, пустул.

В ходе проведённого исследования у пациентов, получавших разработанные протоколы лечения, была выявлена объективная положительная динамика клинических показателей, включающая снижение общего уровня эритемы, уменьшение числа отдельных телеангиэктазий и папуло-пустулёзных высыпаний, а также нормализацию относительного распределения гемоглобина в тканях, что свидетельствует о высокой эффективности применённых лечебных схем. С целью коррекции устойчивой дилатации поверхностных и более глубоких сосудов в виде телеангиэктазий, уменьшения поствоспалительной и диффузной эритемы, инволюции папул и пустул, увеличения периодов ремиссии заболевания,

сокращения количества визитов к врачу-косметологу по поводу обострений, нами применялся метод лазеротерапии на аппарате Candela Vbeam (Массачусетс, США, РУ № РЗН 2017/5599). Для усиления эффекта и уменьшения выраженности постпроцедурной реакции использовалось несколько проходов с субпурпурическими параметрами. Протокол лазерного лечения с помощью импульсного лазера на красителе 595 нм применяли неоднократный проход по обрабатываемым участкам лица с использованием субпурпурных настроек в диапазоне от 7 до 10 мм размера пятна, длительности импульса 6, 10, 20 мс и интенсивности в диапазоне от 6 до 10 Дж/см². Длительность импульса 30 мс использовалась в случае более глубокого залегания телеангиэктазий.

С целью дополнительного уменьшения эритематозного компонента, как в виде транзиторной, так и диффузной эритемы, сужения пор, редукции трансэпидермальной потери влаги был выбран инъекционный метод терапии нейромодулятором. В исследовании внутрикожные инъекции ботулинического нейротропина типа А вводились только в пораженные области обычно с интервалом 1 см между инъекциями.

Решение ограничить область введения инкоботулотоксина зоной эритемы объясняется задачей свести к минимуму любые нежелательные функциональные нарушения лицевых мышц.

В качестве препарата применялся инкоботулотоксин типа А («Ксеомин», Merz, Германия, РУ № ЛСР-004746/08 от 23.06.08) в разведении 1 мл физраствора на 100 ед., с дозировкой от 10 до 20 ед. на все поражённые зоны, в пропорции 1:7 физраствора. Внутрикожные инъекции нейромодулятора проводились как в сочетании с топической терапией, так и непосредственно после процедуры лазеротерапии на аппарате Candela Vbeam, без использования местной анестезии. Преднамеренное введение инкоботулотоксина сразу после лазерного воздействия обусловлено снижением риска диффузии нейромодулятора, связанной с лазерным нагревом и возможным отёком тканей, что повышает контроль над эффективностью и безопасностью терапии.

В первой группе пациентов у 84,6%, отмечены хорошие результаты в плане уменьшения воспалительных элементов (папул и пустул), а также у 63,2% наблюдалось ослабление эритемы. Тем не менее, более значительное улучшение в отношении телеангиэктазий и выраженности сосудистого рисунка было зафиксировано во второй группе, где применялось комбинированное лечение импульсным лазером на красителе и местными препаратами – 81,25%. После проведённого лечения у большинства пациентов сосудистые проявления стали незаметными. Не выявлено никаких побочных реакций, в частности, сухости кожного покрова, которая часто сопровождает монотерапию ивермектином и азелаиновой кислотой. Снижение индекса ДИШС по критерию сухости составило 90,0% в первой группе, 95% – во второй и 92,2% – в третьей.

По динамике эритемы сопоставимые результаты зарегистрированы в первой и второй группах, что, вероятно, связано с дополнительным противовоспалительным эффектом импульсного лазера на длине волны 595 нм и ботулинотерапии. Максимальная эффективность по сосудистому и воспалительному компонентам отмечена в третьей группе, при этом выраженность сухости и шелушения не увеличилась.

Психосоциальный статус пациентов с диагнозом ЭТПР и ПППР лёгкой и средней степени тяжести соответствовал субклинически выраженным состояниям тревоги и депрессии. На фоне комбинированного лечения во всех трёх группах наблюдалось снижение симптоматики тревоги и депрессии. Наиболее выраженное улучшение психосоциального состояния с полным устранением симптомов зафиксировано в третьей группе, где применялась комбинация топической терапии, импульсного лазера и ботулинотерапии инкоботулотоксином типа А.

В отечественной и зарубежной литературе отсутствуют данные по комплексному использованию топической терапии, инъекционных процедур и импульсного лазера на красителе 595 нм. Представленная работа предлагает новый комбинированный метод лечения пациентов с ЭТПР и ПППР лёгкой и средней степени тяжести, включая оптимизацию схем лечения и определение количества процедур. Разработанный комплексный подход для терапии розацеа может быть

использован врачами-дерматовенерологами и косметологами в клинической практике.

ВЫВОДЫ

1. Обращаемость пациентов с розацеа от общего числа обратившихся с акнеформными дерматозами к врачам-косметологам (от 10,2% до 22,4%) выше, чем к врачам-дерматовенерологам в муниципальные учреждения (2,8% с диагнозом «L70.8 Другие угри», включая Розацеа). Пациенты с розацеа имели длительность заболевания более 6 лет (72,2%), II фототип кожи (78,9%), сопутствующую патологию ЖКТ (47,8%), артериальную гипертензию (20,2%); терапию женскими половыми гормонами, включая комбинированные оральные контрацептивы и заместительную гормональную терапию получали 33,3% пациентов. Все пациенты с розацеа отмечают несколько триггерных факторов развития дерматоза.

2. Комбинированная терапия, включающая азелаиновую кислоту, ивермектин, импульсный лазер на красителе и инкоботулотоксин типа А, имеет наибольшую клиническую эффективность как в отношении сосудистого, так и воспалительного компонентов у пациентов с эритематозно-телеангиэктатическим, папуло-пустулёзным подтипами розацеа. Наилучшая динамика в этой группе индекса ДИШС составила 87,2%, показателя шкалы общей оценки исследователя IGA – 89,3%, ДИКЖ – 100%. При сочетании топической терапии с ботулинотерапией и наружного лечения с импульсным лазером на красителе динамика ДИШС, шкалы общей оценки исследователя IGA, ДИКЖ составила 62,0%, 79,0%, 100% и 73,01%, 86,7%, 100% соответственно.

3. Спектрофотометрический интрадермальный анализ позволяет оценить в динамике степень выраженности сосудистых изменений у больных с розацеа: исчезновение или уменьшение диаметра полигональных расширенных сосудов, уменьшение выраженности поверхностно расположенной сосудистой сети и эритемы, диаметра пор, количества папул, пустул, фолликулярных пробок.

4. Максимальное снижение показателей уровня тревоги и депрессии зафиксировано на фоне применения комбинации всех трёх методов: показатель HADS по тревоге достоверно уменьшился с 9,0 ($9,0 \div 12,5$) до 4,0 ($3,0 \div 5,75$) баллов,

показатель HADS по депрессии с 9,0 (9,0÷12,5) до 4,0 (3,0÷6,75) баллов, что соответствует стабилизации психоэмоционального состояния пациентов с розацеа.

5. Показаниями к применению комбинированной терапии, включающей азелаиновую кислоту, ивермектин, инкоботулотоксин типа А и импульсный лазер на красителе с длиной волны 595 нм, являются сочетанные сосудистые и воспалительные проявления розацеа, в частности, наличие стойкой эритемы, папул, пустул, выраженных телеангиэктазий при длительном течении заболевания и неэффективности традиционных методов лечения. При преобладании эритемы с наличием единичных мелких телеангиэктазий, единичных папул и/или пустул рекомендуется комбинированная терапия азелаиновой кислотой, ивермектином с ботулинотерапией. При преобладании телеангиэктазий разного калибра, папул и/или пустул рекомендуется комбинированная терапия азелаиновой кислотой, ивермектином и импульсным лазером.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Пациентам с ЭТПР и ПППР лёгкой и средней степени тяжести рекомендуется комбинированное лечение по следующей схеме:

1. При преобладании эритемы, папул и/или пустул с единичными мелкими телеангиэктазиями показано применение азелаиновой кислоты, ивермектина и ботулинотерапии.

Курс терапии начинается с ежедневного утреннего нанесения 15% геля азелаиновой кислоты на кожу лица тонким слоем. Вечером назначается 1% крем ивермектина. На третьем визите, через восемь недель после начала лечения, выполняется процедура ботулинотерапии инкоботулоксином типа А. Препарат используется в разведении 1 мл физраствора на 100 ед., с дозировкой от 10 до 20 ед. на все зоны, разведённых в пропорции 1:7. Внутрикожные инъекции выполняются иглой 32-го калибра без применения анестезии. Общая доза подбирается индивидуально, учитывая площадь лица и выраженность эритемы и гиперемии.

2. При преобладании телеангиэктазий разного калибра, папул и/или пустул рекомендуется комбинированная терапия азелаиновой кислотой, ивермектином и импульсным лазером на красителе 595 нм.

Курс терапии включает ежедневное утреннее нанесение 15% геля азелаиновой кислоты на кожу лица один раз в сутки. Вечером назначается 1% крем ивермектина. Также предусмотрено проведение трёх сеансов лазерного лечения с использованием аппарата Candela Vbeam длиной волны 595 нм, выполняемых с интервалом в 30 дней.

3. При наличии выраженных как сосудистого, так и воспалительного компонентов рекомендуется сочетание комбинированных методов терапии: топическое применение азелаиновой кислоты, ивермектина, импульсного лазера на красителе 595 нм и ботулинотерапии.

Курс лечения в данной группе начинается с ежедневного утреннего нанесения 15% геля азелаиновой кислоты на поражённые участки кожи лица (лоб,

щёки, нос и/или подбородок), при этом избегая попадания средства на губы, глаза и слизистые оболочки. Вечером назначается применение 1% крема ивермектина. На первом визите пациенту проводится процедура лазеротерапии с использованием аппарата Candela Vbeam 595 нм, повтор которой осуществляется через 4 недели. На третьем визите, через восемь недель после начала терапии, сразу после лазеротерапии выполняется инъекционная процедура ботулинотерапии инкоботулотоксином типа А без предварительного использования анестезии.

Общая продолжительность курса составляет 12 недель.

Предложенная комплексная схема лечения позитивно влияет на самочувствие больных розацеа, уменьшает симптомы тревожности и подавленности, вызванные длительным течением болезни, и гарантирует хорошее соблюдение режима терапии. Данный подход комфортен для людей, ведущих динамичный образ жизни: каждое из лекарств применяется однократно в течение дня – 15% гель азелаиновой кислоты утром и 1% крем ивермектина – вечером. Аппаратные процедуры выполняются три раза с интервалом в 4 недели, а инъекционная терапия проводится один раз за весь курс лечения.

Спектрофотометрическое интрадермальное исследование рекомендовано для оценки степени выраженности сосудистых изменений в динамике у пациентов с ЭТПР и ПППР.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БТА – ботулинический токсин типа А

г. – год

гг. – годах

д. м. н. – доктор медицинских наук

Дж/см² – джоуль на квадратный сантиметр

ДИКЖ – Дерматологический индекс качества жизни

ДИШС – Дерматологический индекс симптомов

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ед/мл – единиц на миллилитр

ЗНОК – злокачественные новообразования кожи

и т. п. – и тому подобное

ИФА – иммуноферментный анализ

КЛСМ – конфокальная лазерная сканирующая микроскопия

КТР – калий-титанил-фосфатный лазер

ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия

мг – миллиграмм

мг/кг/сут. – миллиграмм на килограмм в сутки

МГц – мегагерц

МКБ-10 – Международная классификация болезней

мкг – микрограмм

мкм – микрометр

млн – миллион

мм – миллиметр

мм³ – кубический миллиметр

мс – миллисекунда

нг/мл – нанограмм на миллилитр

нм – нанометр

ПППР – папуло-пустулёзный подтип розацеа

раз/сут. – раз в сутки

РОДВиК – Российское общество дерматологов и косметологов

ТЭПВ – трансэпидермальная потеря воды

УЗ-исследование – ультразвуковое исследование

УФ-излучение – ультрафиолетовое излучение

ФГДС – фиброэзофагогастродуоденоскопия

ФДТ – фотодинамическая терапия

чел. – человек

ЭТПР – эритемато-телеангиэктатический подтип розацеа

AARS – American Acne & Rosacea Society (Американское общество по борьбе с акне и розацеа)

AzA – azelaic acid (азелаиновая кислота)

BoNTA – ботулотоксин типа А

BP – benzoyl peroxide (бензоилпероксид)

°C – градус Цельсия

CEAS – Clinical Erythema Assessment Scale (Шкала оценки эритемы клинициста)

EMA – European Medicines Agency (Европейское агентство лекарственных средств)

FDA – Food and Drug Administration (Управление по контролю за продуктами и лекарствами)

GAIS – Global Aesthetic Improvement Scale (Глобальная шкала эстетического улучшения)

HADS – The hospital Anxiety and Depression Scale (Госпитальная шкала тревоги и депрессии)

IL-1 β – interleukin 1 beta (Интерлейкин 1 бета)

IL-22 – Interleukin 22 (интерлейкин 22)

IPL – intensive pulse light (интенсивный импульсный свет)

MTZ – metronidazole (метронидазол)

Nd:YAG – neodymium-doped yttrium aluminum garnet (иттриево-алюминиевый гранат, легированный неодимом)

NF- κ B – nuclear factor kappa B (нуклеарный (ядерный) фактор «каппа-би»)

NRS – National Rosacea Society (Национальное общество розацеа)

PDL – pulsed dye laser (импульсный лазер на красителе)

pH – лат. pondus Hydrogenii (вес водорода)

RCS – Rosacea Clinical Scorecard (Клиническая система показателей розацеа)

RF – radio frequency (радиочастотный)

RosaQoL – Rosacea quality of life (Индекс качества жизни при розацеа)

ROSCO – Rosacea Consensus (Международный консенсус по розацеа)

SPF – sun protection factor (солнцезащитный фактор)

SS – sodium sulfacetamide (сульфацетамид натрия)

SSES – State Self-Esteem Scale (Государственная шкала самооценки)

TCIs – Topical calcineurin inhibitors (местные ингибиторы кальциневрина)

Th1/Th17 – Т-хелпер1/Т-хелпер17

TLR-2 – Toll-like receptor-2 (toll-подобный рецептор 2)

TNF- α – tumor necrosis factor (фактор некроза опухоли)

TRPV-1 – transient receptor protensive vanilloid-1 (транзиторный рецепторный протензивный ваниллоид-1)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Потекаев, Н. Н. Современные представления об этиологии, клинике и терапии розацеа / Н. Н. Потекаев // Косметика и медицина. – 2001. – № 6. – С. 15–21.
2. Потекаев, Н. Н. Акне и розацеа / Н. Н. Потекаев. – Москва ; Санкт-Петербург : Бином, 2007. – 162 с.
3. Масюкова, С. А. Розацеа – современное состояние проблемы / С. А. Масюкова // Дерматовенерология. Национальное руководство. – Москва : Гэотар-Медиа, 2011. – 1024 с.
4. Updates and Best Practices in the Management of Facial Erythema / J. Loyal, E. Carr, R. Almukhtar, M. P. Goldman // Clin Cosmet Investig Dermatol. – 2021. – № 14. – P. 601–614.
5. Егорова, О. А. Применение ботулинического токсина типа А у пациентов с эритематозно-телеангиэктатическим подтипом розацеа / О. А. Егорова // Медицинский алфавит. – 2019. – № 26. – Т. 2 : Дерматология. – С. 100–104.
6. Microdroplet Botulinum Toxin A / R. Kandhari, I. Kaur, J. Gupta, F. Al-Niaimi // Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery. – 2022. – № 15. – P. 101–107.
7. Farshchian, M. Rosacea / M. Farshchian, S. Daveluy // StatPearls [Internet]. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2022. – P. 1.
8. Nasir, A. A man with changes on nose / A. Nasir, A. Khachemoune // Journal of American Academy of Dermatology (JAAD). – 2007. – Vol. 57. – Issue 3. – P. 551–554.
9. Rainer, B. M. Rosacea: Epidemiology, pathogenesis, and treatment / B. M. Rainer, S. Kang, A. L. Chien // Dermatoendocrinol. – 2017. – № 9.
10. Weinkle, A. P. Update on the management of rosacea / A. P. Weinkle, V. Doktor, J. Emer // Plast Surg Nurs. – 2015. – Vol. 35. – P. 184–202.
11. Prevalence of rosacea in the general population of Germany and Russia / J. Tan, H. Schofer, E. Araviiskaia, F. Audibert [et al.] // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2016. – № 30. – P. 428–434.

12. Chen, W. Human demodicosis: revisit and a proposed classification / W. Chen, G. Plewig // *Br J Dermatol.* – 2014. – Vol. 170. – P. 1219–1225.
13. Yamasaki, K. The molecular pathology of rosacea / K. Yamasaki, R. L. Gallo // *J Dermatol Sci.* – 2009. – № 55. – P. 77–81.
14. Tan, J. Rosacea: current state of epidemiology / J. Tan, M. Berg // *J Am Acad Dermatol.* – 2013. – № 69. – P. 27–35.
15. Потекаев, Н. Н. Розацеа / Н. Н. Потекаев. – Москва ; Санкт-Петербург : Бином, 2000. – 144 с.
16. Потекаев, Н. Н. Микротоковая терапия: перспективы применения в косметологии; роль микротоков в лечении розацеа / Н. Н. Потекаев, Л. М. Демидова, Е. А. Шугинина // *Вестник эстетической медицины.* – 2010. – № 9. – С. 6–12.
17. Самоделкина, К. А. Современные концепции этиологии и патогенеза розацеа / К. А. Самоделкина, Н. Г. Короткий, Т. В. Маяцкая // *Клиническая дерматология и венерология.* – 2012. – № 3. – С. 4–8.
18. Chosidow, O. Epidemiology of rosacea: updated data / O. Chosidow, B. Cribier // *Ann Dermatol Venereol.* – 2011. – № 138. – Suppl. 3. – P. 179–183.
19. Clinical and laboratory study of rosacea in northern Greece / E. Lazaridou, Z. Apalla, S. Sotiraki, N. G. Ziakas // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2010. – № 24. – P. 410–414.
20. Prevalence of skin diseases in a cohort of 48 665 employees in Germany / I. Schaefer, S. J. Rustenbach, L. Zimmer, M. Augustin // *Dermatology.* – 2008. – № 217 (2). – P. 169–172.
21. Abram, K. Prevalence of rosacea in an Estonian working population using a standard classification / K. Abram, H. Silm, M. Oona // *Acta Derm Venereol.* – 2010. – № 90. – P. 269–273.
22. Incidence and prevalence of rosacea: a systematic review and meta-analysis / L. Gether, L. K. Overgaard, A. Egeberg, J. P. Thyssen // *Br J Dermatol.* – 2018. – № 179. – P. 282–289.

23. Матушевская, Ю. И. Новые аспекты патогенеза розацеа / Ю. И. Матушевская // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – № 18 (31). – С. 52–58.
24. Свирищевская, Е. В. Актуальные вопросы патогенеза и терапии розацеа / Е. В. Свирищевская, Е. В. Матушевская, Ю. И. Матушевская // Клиническая дерматология и венерология. – 2017. – № 4. – С. 1–2.
25. Berg, M. An epidemiological study of rosacea / M. Berg, S. Liden // Acta Dermatol. – Stockholm, 1989. – Vol. 69. – P. 419–423.
26. Бобров, В. М. Розовые угри носа / В. М. Бобров // Вестник дерматологии и венерологии. – 1994. – № 4. – С. 43–44.
27. Baldwin, H. E. Systemic therapy for rosacea / H. E. Baldwin // Sci Ther Lett. – 2007. – Vol. 12, № 2. – P. 1–5.
28. Powell, F. C. Rosacea / F. C. Powell // N Engl J Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 793–803.
29. Risk factors for sebaceous gland diseases and their relationship to gastrointestinal dysfunction in Han adolescents / H. Zhang, W. Liao, W. Chao [et al.] // J Dermatol. – 2008. – Vol. 35, № 9. – P. 551–553.
30. Хамаганова, И. В. Трихопол в комплексной терапии розацеа / И. В. Хамаганова, Н. А. Иконникова, О. А. Галкина // Con med. Прил. : Дерматология. – 2005. – С. 22–25.
31. Смирнова, Е. А. Оптимизация комплексной патогенетической терапии больных среднетяжелой формы розацеа: диссертация кандидата медицинских наук / Смирнова Екатерина Александровна. – Москва, 2018. – 150 с.
32. Perceptions on the Psychological Impact of Facial Erythema Associated with Rosacea: Results of International Survey / T. Dirschka, G. Micali, I. Papadopoulos [et al.] // Dermatology and Therapy. – 2015. – Vol. 5, Issue 2. – P. 117–127.
33. Moustafa, F. The psychological impact of rosacea and the influence of current management options / F. Moustafa, R. S. Lewallen, S. R. Feldman // J Am Acad Dermatol. – 2014. – № 71. – P. 973–980.

34. Evidence-based update on rosacea comorbidities and their common physiologic pathways / A. D. Holmes, J. Spoenclin, A. L. Chien [et al.] // J Am Acad Dermatol. – 2018. – № 78. – P. 156–166.
35. Marson, J. W. Rosacea: a holistic review and update from pathogenesis to diagnosis and therapy / J. W. Marson, H. Baldwin // Int J Dermatol. – 2020. – № 59. – P. e175–e182.
36. Standard management options for rosacea: The 2019 update by the National Rosacea Society Expert Committee / D. Thiboutot, R. Anderson, F. Cook-Bolden [et al.] // J Am Acad Dermatol. – 2020. – № 82 (6). – P. 1501–1510.
37. Patients with rosacea have increased risk of depression and anxiety disorders: A danish nationwide cohort study / A. Egeberg, P. R. Hansen, G. H. Gislason, J. P. Thyssen // Dermatology. – 2016. – Vol. 232. – P. 208–213.
38. Comorbidity of rosacea and depression: an analysis of the national ambulatory medical care survey and national hospital ambulatory care survey / M. A. Gupta, A. K. Gupta, S. J. Chen, A. M. Johnson // Br J Dermatol. – 2005. – Vol. 153. – P. 1176–1181.
39. A pilot study in discrepancies in quality of life among three cutaneous types of rosacea / S. P. Kini, K. Nicholson, L. K. DeLong [et al.] // J Am Acad Dermatol. – 2010. – Vol. 62. – P. 1069–1071.
40. Rosacea Treatment Algorithms / National Rosacea Society : сайт. – URL: www.rosacea.org/patients/materials/coping/managing (дата обращения: 21.04.2023).
41. Su, D. Blushing propensity and psychological distress in people with rosacea / D. Su, P. D. Drummond // Clin Psychol Psychother. – 2012. – Vol. 19. – P. 488–495.
42. What is rosacea? / National Rosacea Society : сайт. – URL: www.rosacea.org (дата обращения: 21.04.2023).
43. Rosacea and Helicobacter pylori: links and risks / E. Lazaridou, K. Chrysovalantis, C. Kemanetzi, E. Sotiriou // Clin Cosmet Investig Dermatol. – 2017. – № 10. – P. 305–310.
44. Wilkin, J. K. Rosacea. Pathophysiology and treatment / J. K. Wilkin // Arch Dermatol. – 1994. – № 130. – P. 359–362.

45. Wang, Y. A. Update on rosacea classification and its controversies / Y. A. Wang, W. D. James // *Cutis*. – 2019. – № 104. – P. 70–73.
46. Type I interferons link skin-associated dysbiotic commensal bacteria to pathogenic inflammation and angiogenesis in rosacea / A. A. Mylonas, H. C. Hawerkamp, Y. Wang, J. Chen [et al.] // *JCI Insight*. – 2023. – № 8. – P. 1–2.
47. Marks, R. Rosacea: hopeless hypothesis, marvelous myths and dermal disorganization / R. Marks, G. Plewig // *Acne and Related Disorders*. – London : Martin Dunitz, 1989. – 293 p.
48. Тюрин, Ю. А. Природная устойчивость бактерий к факторам врожденной иммунной системы, обусловленная бактериальными протеазами / Ю. А. Тюрин, И. Г. Мустафин, Р. С. Фассахов // *Практическая медицина*. – 2010. – № 1. – С. 7–13.
49. Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea / N. Lacey, S. Delaney, K. Kavanagh, F. C. Powell // *Br J Dermatol*. – 2007. – Vol. 157. – P. 474–481.
50. Smith, M. F. Toll-like receptor TLR2 and TLR5, but not TLR4, are required for *Helicobacter pylori*-induced NF-kappa B activation and chemokine expression by epithelial cells / M. F. Smith, A. Michel, G. Li // *J Biol Chem*. – 2003. – Vol. 278. – P. 32553–32560.
51. Бутов, Ю. С. Фотодинамическая терапия больных розацеа как альтернативная инновационная технология / Ю. С. Бутов, О. А. Демина // *Эстетическая медицина*. – Москва, 2010. – С. 467–474.
52. Vitamin D status in patients with rosacea / O. Ekiz, I. Balta, B. B. Sen, M. C. Dikilit [et al.] // *Cutaneous and Ocular Toxicology*. – 2014. – № 33. – P. 60–62.
53. Vitamin D levels and dermatologic comorbidities in patients with rosacea / D. C. Molina, C. M. Millán-Puerto, J. D. F. Lozada, J. A. Rios-Duarte [et al.] // *EADV 31th Congress*, 07–10.09.2022. – [б. м.], 2022.
54. Standard classification of rosacea: report of the national rosacea society expert committee on the classification and staging of rosacea / J. Wilkin, M. Dahl, M. Detmar [et al.] // *J Am Acad Dermatol*. – 2002. – Vol. 46. – P. 584–587.

55. Crawford, G. H. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification / G. H. Crawford, M. T. Pelle, W. D. James // *J Am Acad Dermatol.* – 2004. – Vol. 51. – P. 327–341.
56. Rosacea: part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors / A. M. Two, W. Wu, R. L. Gallo, T. R. Hata // *J Am Acad Dermatol.* – 2015. – Vol. 72. – P. 749–758.
57. Update on the Management of Rosacea from the American Acne & Rosacea Society (AARS) / J. Q. Del Rosso, E. Tanghetti, G. Webster, L. S. Gold [et al.] // *J Clin Aesthet Dermatol.* – 2019. – № 12. – P. 17–24.
58. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea by effacement of subtypes: reply from the author / J. Tan, L. M. Almeida, A. Bewley, B. Cribier [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2017. – № 177. – P. 598–599.
59. Elewsky, B. Rosacea – global diversity and optimized outcome: proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group / B. Elewsky, Z. Draelos, B. Dreno // *JEADV.* – 2011. – № 25. – P. 188–200.
60. Клинические рекомендации. Розацеа / Российское общество дерматовенерологов и косметологов. – Москва, 2020. – URL: cnikvi.ru (дата обращения: 21.04.2023).
61. Consensus Recommendations From the American Acne & Rosacea Society on the Management of Rosacea, Part 1: A Status Report on the Disease State, General Measures, and Adjunctive Skin Care / J. Q. Del Rosso, D. Thiboutot, R. Gallo, G. Webster [et al.] // *Cutis.* – 2013. – № 92. – P. 234–240.
62. Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с розацеа : Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации // *Здравоохранение.* – № 5. – 4 с.
63. Phillips, T. J. An update on the safety and efficacy of topical retinoids / T. J. Phillips // *Cutis.* – 2005. – Vol. 75, № 2. – P. 14–22.
64. Кубанова, А. А. Розацеа: диагностика и лечение / А. А. Кубанова, Ю. Б. Махакова // *Вестник дерматологии и венерологии.* – 2015. – № 3. – С. 36–45.

65. Применение лазерной доплеровской флоуметрии в клинической практике / Д. Б. Кульчицкая, Т. В. Кончугова, Н. Б. Корчажкина [и др.] : учебное пособие // ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ. – Москва, 2016. – 44 с.
66. Сайдалиева, В. Ш. Сравнительное изучение эффективности различных схем лечения розацеа : дис. канд. мед. наук : 14.01.10 / Сайдалиева Виктория Шамсидиновна. – Москва, 2012. – 90 с.
67. Parish, L. C. Acne rosacea and *Helicobacter pylori* betrothed / L. C. Parish, J. A. Witkowski // *Int J Dermatol.* – 1995. – Vol. 34, № 4. – P. 237–238.
68. Mansouri, Y. Devices and topical agents for rosacea management / Y. Mansouri, G. Goldenberg // *Cutis.* – 2014. – Vol. 94. – P. 21–25.
69. Michalska, M. SIAscopy – a new non-invasive technique of melanoma diagnosis / M. Michalska, G. Chodorowska, D. Krasowska // *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med.* – 2004. – Vol. 59 (2). – P. 421–431.
70. Terstappen, K. Pigmented basal cell carcinoma – comparing the diagnostic methods of SIAscopy and dermoscopy / K. Terstappen, O. Larkö, A. M. Wennberg // *Acta Dermato-Venereologica.* – 2007. – Vol. 87 (3). – P. 238–242.
71. Menzies, S. W. Frequency and morphological characteristics of invasive melanomas lacking specific surface microscopic features / S. W. Menzies, C. Ingvar, K. A. Crotty // *Archives of Dermatology.* – 1996. – T. 132 (10). – P. 1176–1182.
72. Powell, F. C. Rosacea / F. C. Powell // *N Engl J Med.* – 2005. – № 352. – P. 793–803.
73. The role of topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis / A. Alomar, J. Berth-Jones, J. D. Bos [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2004. – № 151. – P. 3–27.
74. Соркина, И. Л. Рациональная фармакотерапия розацеа с учётом микроциркуляции кожи и микробного пейзажа / И. Л. Соркина. – Москва, 2014. – 116 с.
75. Oxytetracycline in the treatment of ocular rosacea: a double-blind trial / R. S. Bartholomew, B. J. Reid, M. J. Cheesebrough [et al.] // *Br J Ophthalmol.* – 1982. – № 66. – P. 386–388.

76. Wolf, R. Acne rosacea and Helicobacter pylori betrothed / R. Wolf // Int J Dermatol. – 1996. – № 35. – P. 302–303.
77. Del Rosso, J. Q. Advances in understanding and managing rosacea: part 2: the central role, evaluation, and medical management of diffuse and persistent facial erythema of rosacea / J. Q. Del Rosso // J Clin Aesthet Dermatol. – 2012. – № 5 (3). – P. 26–36.
78. The role of brimonidine tartrate gel in the treatment of rosacea / J. M. Jackson, M. Knuckles, J. P. Minni [et al.] // Clin Cosmet Investig Dermatol. – 2015. – № 8. – P. 529–538.
79. The efficacy of pulsed dye laser pretreated with or without local anesthetic on patients presenting with erythema of face, neck, chest, and extremities / C. Chunharas, M. Boen, M. Alhaddad [et al.] // Lasers Surg Med. – 2020. – № 52. – P. 307–314.
80. Spotlight on brimonidine topical gel 0.33% for facial erythema of rosacea: safety, efficacy, and patient acceptability / M. S. Anderson, A. Nadkarni, L. A. Cardwell [et al.] // Patient Prefer Adherence. – 2017. – № 11. – P. 1143–1150.
81. Interventions for rosacea based on the phenotype approach: an updated systematic review including GRADE assessments / E. J. Van Zuuren, Z. Fedorowicz, J. Tan, M. M. D. van der Linden [et al.] // Br J Dermatol. – 2019. – № 181. – P. 65–79.
82. Del Rosso, J. Q. Adjunctive skin care in the management of rosacea: cleansers, moisturizers, and photoprotectants / J. Q. Del Rosso // Cutis. – 2005. – № 75. – Suppl. 3. – P. 17–21.
83. Consensus Recommendations From the American Acne & Rosacea Society on the Management of Rosacea, Part 2 / J. Q. Del Rosso, D. Thiboutot, R. Gallo, G. Webster [et al.] // Cutis. – 2013. – № 92. – P. 277–284.
84. Defining treatment success in rosacea as "clear" may provide multiple patient benefits: results of pooled analysis / G. Webster, M. Schaller, J. Tan, J. M. Jackson [et al.] // Journal of Dermatological Treatment. – 2017. – № 28. – P. 469–474.
85. A clinical and histopathologic study of granulomatous rosacea / K. F. Helm, J. Menz, L. E. Gibson, C. H. Dicken // J Am Acad Dermatol. – 1991. – № 25. – P. 1038–1043.

86. Del Rosso, J. Q. Comprehensive medical management of rosacea: an interim study report and literature review / J. Q. Del Rosso, E. W. Baum // *J Clin Aesthet Dermatol.* – 2008. – № 1. – P. 20–25.
87. Levin, J. A guide to the ingredients and potential benefits of over-the-counter cleansers and moisturizers for rosacea patients / J. Levin, R. Miller // *J Clin Aesthet Dermatol.* – 2011. – № 4. – P. 31–49.
88. A Randomized, Controlled Clinical Trial of a Dermocosmetic Containing Vichy Volcanic Mineralizing Water and Probiotic Fractions in Subjects with Rosacea Associated with Erythema and Sensitive Skin and Wearing Protective Masks / E. Berardesca, A. Bonfigli, C. Cartigliani [et al.] // *Clin Cosmet Investig Dermatol.* – 2023. – № 16. – P. 71–77.
89. Ahn, C. S. Rosacea Pathogenesis / C. S. Ahn, W. W. Huang // *Dermatol Clin.* – 2018. – № 36. – P. 81–86.
90. Cline, A. Medical management of facial redness in rosacea / A. Cline, S. P. McGregor, S. R. Feldman // *Dermatol Clin.* – 2018. – № 36. – P. 151–159.
91. Topical brimonidine reduces IPL-induced erythema without affecting efficacy: a randomized controlled trial in patients with facial telangiectasias / A.-C. E. Vissing, C. Dierickx, K. E. Karmisholt [et al.] // *Lasers Surg Med.* – 2018. – № 50. – P. 1002–1009.
92. Lowe, E. Paradoxical erythema reaction of long-term topical brimonidine gel for the treatment of facial erythema of rosacea / E. Lowe, S. Lim // *J Drugs Dermatol.* – 2016. – № 15. – P. 763–765.
93. Hoover, R. M. Role of topical oxymetazoline for management of erythematotelangiectatic rosacea / R. M. Hoover, J. Erramouspe // *Ann Pharmacother.* – 2018. – № 52. – P. 263–267.
94. Oxymetazoline hydrochloride cream for facial erythema associated with rosacea / N. U. Patel, S. Shukla, J. Zaki, S. R. Feldman // *Expert Rev Clin Pharmacol.* – 2017. – № 10. – P. 1049–1054.
95. Oxymetazoline and energy-based therapy in patients with rosacea: evaluation of the safety and tolerability in an Open-Label, Interventional Study / E. A.

Tanghetti, D. J. Goldberg, J. S. Dover [et al.] // *Lasers Surg Med.* – 2021. – № 53. – P. 55–65.

96. Treatment of erythematotelangiectatic rosacea with pulsed-dye laser and oxymetazoline 1.0% Cream: a Retrospective Study / A. K. Suggs, A. Macri, H. Richmond [et al.] // *Lasers Surg Med.* – 2020. – № 52. – P. 38–43.

97. Okwundu, N. Difference in vasoconstrictors: oxymetazoline vs. brimonidine / N. Okwundu, A. Cline, S. R. Feldman // *J Dermatolog Treat.* – 2019. – P. 1–7.

98. Круглова, Л. С. Актуальные вопросы терапии пациентов с сочетанием подтипов розацеа / Л. С. Круглова, Ю. И. Матушевская // *Медицинский алфавит. Дерматология.* – 2021. – № 27.

99. Акне и розацеа / под редакцией Л. С. Кругловой. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 207 с.

100. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Солантра» : РУ № ЛП-003692. – Текст : непосредственный.

101. Del Rosso, J. Q. Update on the management of rosacea: a status report on the current role and new horizons with topical azelaic acid / J. Q. Del Rosso, L. H. Kircik // *J Drugs Dermatol.* – 2014. – № 13. – P. 101–107.

102. Del Rosso, J. Q. Azelaic acid topical formulations: differentiation of 15% gel and 15% foam / J. Q. Del Rosso // *J Clin Aesthet Dermatol.* – 2017. – № 10. – P. 37–40.

103. Azelaic acid foam 15% in the treatment of papulopustular rosacea: a randomized, double-blind, vehicle-controlled study / Z. D. Draelos, B. Elewski, G. Staedtler, B. Havlickova // *Cutis.* – 2013. – № 92. – P. 306–317.

104. Thiboutot, D. Efficacy and safety of azelaic acid (15%) gel as a new treatment for papulopustular rosacea: results from two vehicle-controlled, randomized phase III studies / D. Thiboutot, R. Thieroff-Ekerdt, K. Graupe // *J Am Acad Dermatol.* – 2003. – № 48. – P. 836–845.

105. Bjerke, R. Double-blind comparison of azelaic acid 20% cream and its vehicle in treatment of papulo-pustular rosacea / R. Bjerke, O. Fyrand, K. Graupe // *Acta Derm Venereol.* – 1999. – № 79. – P. 456–459.

106. Hofmann, M. A. A case report of combination treatment with potassium-titanyl phosphate laser and brimonidine topical gel in erythematotelangiectatic rosacea / M. A. Hofmann, G. Kokolakis // *J Cosmet Laser Ther.* – 2017. – № 19. – P. 222–224.
107. Tanghetti, E. A. Split-face randomized treatment of facial telangiectasia comparing pulsed-dye laser and an intense pulsed light hand piece / E. A. Tanghetti // *Lasers Surg Med.* – 2011. – № 44. – P. 97–102.
108. Van Zuuren, E. J. Rosacea / E. J. Van Zuuren // *N Engl J Med.* – 2017. – № 377 (18). – P. 1754–1764.
109. Helicobacter pylori infection but not small intestinal bacterial overgrowth may play a pathogenic role in rosacea / A. Gravina, A. Federico, E. Ruocco, A. Lo Schiavo [et al.] // *United European Gastroenterol J.* – 2015. – № 3. – P. 17–24.
110. Kennedy Carney, C. Rosacea: a review of current topical, systemic and light-based therapies / C. Kennedy Carney, W. Cantrell, B. E. Elewski // *G Ital Dermatol Venereol.* – 2009. – № 144. – P. 673–688.
111. A comparison of metronidazole 1% cream and pimecrolimus 1% cream in the treatment of patients with papulopustular rosacea: a randomized open-label clinical trial / R. Koca, H. C. Altinyazar, H. Ankarali [et al.] // *Clin Exp Dermatol.* – 2010. – № 35. – P. 251–256.
112. Bamford, J. T. Tacrolimus effect on rosacea / J. T. Bamford, B. A. Elliott, I. V. Haller // *J Am Acad Dermatol.* – 2004. – № 50. – P. 107–108.
113. Lee, D. H. Pimecrolimus 1% cream for the treatment of steroid-induced rosacea: an 8-week split-face clinical trial / D. H. Lee, K. Li, D. H. Suh // *Br J Dermatol.* – 2008. – № 158. – P. 1069–1076.
114. Bhat, Y. J. Steroid-induced rosacea: a clinical study of 200 patients / Y. J. Bhat, S. Manzoor, S. Qayoom // *Indian J Dermatol.* – 2011. – № 56. – P. 30–32.
115. A Review of the Current Modalities for the Treatment of Papulopustular Rosacea / S. P. McGregor, H. Alinia, A. Snyder [et al.] // *Dermatol Clin.* – 2018. – № 36. – P. 135–150.

116. Круглова, Л. С. Лазеротерапия и ультразвуковая терапия в лечении больных розацеа / Л. С. Круглова, Е. Н. Орлова, К. В. Котенко // Вестник новых медицинских технологий. – 2014. – № 1. – (Электронный журнал).
117. Meta-Analysis of the Efficacy of Intense Pulsed Light and Pulsed-Dye Laser Therapy in the Management of Rosacea / Q. Zhai, S. Cheng, R. Liu [et al.] // J Cosmet Dermatol. – 2024. – Vol. 12, № 24.
118. Angermeier, M. C. Treatment of facial vascular lesions with intense pulsed light / M. C. Angermeier // J Cutan Laser Ther. – 2006. – Vol. 1, № 2. – P. 95–100.
119. Thiboutot, D. M. Acne Rosacea / D. M. Thiboutot // Am Fam Phys. – 2005. – P. 1691–1697.
120. Tan, S. R. Pulsed dye laser treatment of rosacea improves erythema, symptomatology, and quality of life / S. R. Tan, W. D. Tope // J Am Acad Dermatol. – 2004. – № 51. – P. 592–599.
121. Laube, S. Laser treatment of rosacea / S. Laube, S. W. Lanigan // J Cosmet Dermatol. – 2002. – № 1. – P. 188–195.
122. Hofmann, M. A. Physical modalities for the treatment of rosacea / M. A. Hofmann, P. Lehmann // J Dtsch Dermatol Ges. – 2016. – № 14. – Suppl. 6. – P. 38–43.
123. A split-face comparison study of pulsed 532-nm KTP laser and 595-nm pulsed dye laser in the treatment of facial telangiectasias and diffuse telangiectatic facial erythema / N. S. Uebelhoer, M. A. Bogle, B. Stewart [et al.] // Dermatol Surg. – 2007. – № 33. – P. 441–448.
124. Neuhaus, I. M. Comparative efficacy of nonpurpuragenic pulsed dye laser and intense pulsed light for erythemato-telangiectatic rosacea / I. M. Neuhaus, L. T. Zane, W. D. Tope // Dermatol Surg. – 2009. – № 35. – P. 920–928.
125. Clark, S. M. Laser treatment of erythema and telangiectasia associated with rosacea / S. M. Clark, S. W. Lanigan, R. Marks // Lasers Med Sci. – 2002. – № 17. – P. 26–33.
126. Bulbul Baskan, E. Evaluation of long-term efficacy, safety, and effect on life quality of pulsed dye laser in rosacea patients / E. Bulbul Baskan, A. Akin Belli // J Cosmet Laser Ther. – 2019. – № 21. – P. 185–189.

127. Iyer, S. Long-pulsed dye laser treatment for facial telangiectasias and erythema: evaluation of a single purpuric pass versus multiple subpurpuric passes / S. Iyer, R. E. Fitzpatrick // *Dermatol Surg.* – 2005. – № 31. – P. 898–903.
128. Comparative effectiveness of nonpurpuragenic 595-nm pulsed dye laser and microsecond 1064-nm neodymium: yttrium-aluminum-garnet laser for treatment of diffuse facial erythema: a double-blind randomized controlled trial / M. Alam, N. Voravutinon, M. Warycha [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2013. – № 69. – P. 438–443.
129. The rapid effect of pulsed dye laser on demodex density of facial skin / R. Ertas, O. Yaman, M. R. Akkuş [et al.] // *J Cosmet Laser Ther.* – 2019. – № 21. – P. 123–126.
130. Keaney, T. C. Comparison of 532 nm potassium titanyl phosphate laser and 595 nm pulsed dye laser in the treatment of erythematous surgical scars: a Randomized, Controlled, Open-Label Study / T. C. Keaney, E. Tanzi, T. Alster // *Dermatol Surg.* – 2016. – № 42. – P. 70–76.
131. Becher, G. L. Treatment of superficial vascular lesions with the KTP 532-nm laser: experience with 647 patients / G. L. Becher, H. Cameron, H. Moseley // *Lasers Med Sci.* – 2014. – № 29. – P. 267–271.
132. Tanghetti, E. Consensus Recommendations From the American Acne & Rosacea Society on the Management of Rosacea, Part 4: A Status Report on Physical Modalities and Devices / E. Tanghetti, J. Q. Del Rosso, D. Thiboutot // *Cutis.* – 2014. – № 93. – P. 71–76.
133. Multiple sequential light and laser sources to activate aminolevulinic acid for rosacea / D. P. Friedmann, M. P. Goldman, S. G. Fabi [et al.] // *J Cosmet Dermatol.* – 2016. – № 15. – P. 407–412.
134. A randomized split-face, investigator-blinded study of a picosecond Alexandrite laser for post-inflammatory erythema and acne scars / X. Wen, Y. Li, M. R. Hamblin [et al.] // *Dermatol Ther.* – 2020. – № 33. – e13941.
135. Clinical and histologic effects of fractional microneedling radiofrequency treatment on rosacea / S. Y. Park, H. H. Kwon, J. Y. Yoon [et al.] // *Dermatol Surg.* – 2016. – № 42. – P. 1362–1369.

136. Fractional microneedling radiofrequency treatment for acne-related post-inflammatory erythema / S. Min, S. Y. Park, J. Y. Yoon [et al.] // *Acta Derm Venereol.* – 2016. – № 96. – P. 87–91.
137. The Efficacy and Safety of Botulinum Toxin A for the Treatment of Rosacea: A Systematic Review / A. A. Alsaati, D. Alsaadoun, L. I. Kinkar [et al.] // *Cureus.* – 2023. – № 15.
138. Novel cutaneous uses for botulinum toxin type A / C. Bansal, K. J. Omlin, C. M. Hayes [et al.] // *J Cosmet Dermatol.* – 2006. – № 5. – P. 268–272.
139. Мимов, А. В. Комбинированное применение импульсного лазерного излучения и ультразвукового воздействия в лечении больных розацеа / А. В. Мимов, К. В. Котенко, Л. С. Круглова // *Вестник новой медицинской технологии.* – 2013. – № 1. – С. 1–3.
140. Возможности и перспективы применения аботулотоксина А при дерматологических заболеваниях / Д. А. Равлюк, О. А. Притуло, Д. В. Прохоров [и др.] // *Таврический медико-биологический вестник.* – 2019. – Т. 22, № 4. – С. 96–100.
141. Dayan, S. H. A new treatment regimen for rosacea: onabotulinumtoxin A / S. H. Dayan, R. N. Pritzker, J. P. Arkins // *Journal of Drugs in Dermatology : JDD.* – 2012. – № 11. – P. e76–79.
142. Assessment of skin physiology change and safety after intradermal injections with botulinum toxin: a randomized, double-blind, placebo-controlled, split-face pilot study in Rosacea patients with facial erythema / M. J. Kim, J. H. Kim, H. I. Cheon [et al.] // *Dermatol Surg.* – 2019. – № 45. – P. 1155–1162.
143. Bharti, J. Mesotherapy with Botulinum toxin for the treatment of refractory vascular and papulopustular rosacea / J. Bharti, S. Sonthalia, D. Jakhar // *J Am Acad Dermatol.* – 2018.
144. Heatherton, T. F. Validation of a Scale for Measuring State Self-Esteem / T. F. Heatherton, J. Polivy // *J Pers Soc Psychol.* – 1991. – № 60. – P. 895–910.

145. Botulinum toxin for the treatment of refractory erythema and flushing of rosacea / K. Y. Park, M. Y. Hyun, S. Y. Jeong [et al.] // *Dermatology*. – 2015. – Vol. 230 (4). – P. 299–301.
146. Double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of Incobotulinumtoxin A injections in the treatment of Rosacea / S. H. Dayan, N. Ashourian, K. Cho, A. Pilot // *Journal of Drugs in Dermatology : JDD*. – 2017. – № 16. – P. 549–554.
147. Use of Botulinum Toxin in Treating Rosacea: A Systematic Review / H. Zhang, K. Tang, Y. Wang [et al.] // *Clin Cosmet Investig Dermatol*. – 2021. – № 14. – P. 407–417.
148. Dayan, S. H. A Pilot, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Incobotulinumtoxin A Injections in the Treatment of Rosacea / S. H. Dayan, N. Ashourian, K. Cho // *Journal of Drugs in Dermatology*. – 2017. – P. 553–560.
149. Al-Niaimi, F. Pulsed dye laser followed by intradermal botulinum toxin type-A in the treatment of rosacea-associated erythema and flushing / F. Al-Niaimi, E. Glagoleva, E. Araviiskaia // *Dermatol Ther*. – 2020. – № 33. – e13976.
150. The jamovi project. Выпуск 2.3 : программа / jamovi, 2022. – URL: <https://www.jamovi.org> (дата обращения: 21.04.2023). – Режим доступа: для зарегистрир. пользователей.
151. A Language and Environment for Statistical Computing. Выпуск 4.1 : программа / R Core Team, 2021. – URL: <https://cran.r-project.org> (дата обращения: 21.04.2023). – Режим доступа: для зарегистрир. пользователей.
152. Кочергин, Н. Г. Индексы шкалы симптомов и качества жизни в дерматологии / Н. Г. Кочергин, С. Н. Кочергин // *Материалы VIII Всероссийского съезда дерматовенерологов*. – Москва, 2001. – Ч. 1. – С. 148–149.
153. Validating screening tools for depression in stroke and transient ischemic attack patients / J. C. Prisdie, K. M. Fiest, Sh. B. Coutts, S. B. Patten // *Int J Psychiatry Med*. – 2016. – № 51 (3). – P. 262–277.

154. Шакирова, А. Т. Особенности клинической эволюции розовых угрей (акне-розацеа) / А. Т. Шакирова // Вестник КРСУ. – 2012. – Т. 12, № 9. – С. 149–151.
155. Эпидемиология розацеа / Н. Н. Потекаев, И. В. Хамаганова, О. Л. Новожилова, Г. А. Лебедева // Клиническая дерматология и венерология. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 4–7.
156. Фимочкина, Г. Р. Эффективность комбинированных методов лечения пациентов с розацеа / Г. Р. Фимочкина, А. В. Соколова // Современные проблемы науки и образования. – 2024. – № 2. – С. 130–131. – DOI: 10.17513/spno.33318.
157. Фимочкина, Г. Р. Комбинация импульсного лазера на красителе, азелаиновой кислоты, ивермектина и ботулинотерапии в лечении пациентов с розацеа / Г. Р. Фимочкина, А. В. Соколова // Фарматека. – 2024. – № 10. – С. 76–80. – DOI: 10.18565/pharmateca.2024.10.76-80.
158. Фимочкина, Г. Р. Оценка уровня тревоги и депрессии, влияние комбинированной терапии на тревожно-депрессивные расстройства у пациентов с розацеа / Г. Р. Фимочкина, А. В. Соколова // Медицинский алфавит. Дерматовенерология. – 2024. – № 9. – С. 69–72. – DOI: 10.33667/2078-5631-2024-9-69-72.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Стандартизованная анкета клинико-эпидемиологического
обследования больного розацеа

Общая информация

Ф.И.О. _____

Пол: мужской, женский (подчеркнуть)

Возраст _____

Распределение по возрасту в соответствии с классификацией ВОЗ, 2016 г

Молодость (18-44), средний возраст (45-59) – нужное подчеркнуть

Национальность _____

Контактный телефон _____

Род занятий _____



Заболевания пациента

Были ли у вас когда-либо заболевания кожи? ☐ да ☐ нет

Какие _____

Наличие клещей рода Demodex ☐ да ☐ нет

Принимали ли вы:

- ☐ иммуносупрессанты (циклоsporин, цитистатики, метотрексат и др.)
- ☐ гормональные препараты
- ☐ химиотерапия
- ☐ радиотерапия

Есть ли хронические заболевания ☐ да ☐ нетЗаболевания сердечно-сосудистой системы ☐ да ☐ нетБолезни системы пищеварения ☐ да ☐ нетОбнаруживали ли когда-либо Helicobacter pylori ☐ да ☐ нетЗаболевания нервной системы ☐ да ☐ нетЗаболевания эндокринной системы ☐ да ☐ нетГинекологические заболевания ☐ да ☐ нет

Какие _____

История заболеваний кожи в семье

Страдают ли ваши родственники заболеваниями кожи ☐ да ☐ нет

Какими _____

Отмечали ли родственники покраснение кожи лица ☐ да ☐ нет

У кого _____

Факторы риска

Сколько эпизодов солнечных ожогов вы помните

	0	1-3	более 3х
до 18 лет	☐	☐	☐
после 18 лет	☐	☐	☐

Были ли солнечные ожоги кожи лица

	0	1-3	более 3х
до 18 лет	☐	☐	☐
после 18 лет	☐	☐	☐

Как ваша кожа реагирует на солнце?

- ☐ я всегда обгораю, никогда не загораю
☐ я всегда обгораю, загораю очень плохо
☐ я сначала обгораю, затем загораю
☐ я практически никогда не обгораю

Посещаете ли солярий

☐ да ☐ нет

Сколько недель в год проводите на берегу моря в условиях повышенной солнечной активности

☐ ☐ недель

Часто ли вы посещаете горные курорты

☐ да ☐ нет

Пользовались ли вы солнцезащитными кремами

☐ никогда ☐ иногда ☐ всегда

Есть ли у вас профессиональные факторы риска

☐ да ☐ нет

Какие

Часто ли вы находитесь в состоянии стресса, депрессии

☐ да ☐ нет

Прием острой горячей пищи

☐ да ☐ нет

Алкогольных напитков

☐ да ☐ нет

Жалобы

- ☐ Периодическое чувство жара на лице
☐ Непереносимость наружных косметических средств
☐ Жжение
☐ Зуд
☐ Стягивание кожи
☐ Усиление этих симптомов после приема горячей и острой пищи, алкоголя, физической нагрузки, пребывания на солнце
☐ Жалобы отсутствуют

Длительность заболевания

☐ до года ☐ 1-5 лет ☐ 6-10 лет ☐ более 10 лет

Ранее применяемые методы лечения

Топическая терапия

Системная антибиотикотерапия

Ретиноиды

Другие препараты

Физиотерапевтические методы

Длительное использование местных кортикостероидных препаратов

Ранее не лечились ☐

С каким результатом

☐ временное улучшение до 6 мес. ☐ до года ☐ отсутствие эффекта

Для заполнения врачом

Фототип 1, 2, 3

Оценка по шкалам

ДИШС, IGA и ДИКЖ

Вся информация остается строго конфиденциальной. Согласен на использование моих персональных данных.

Подпись пациента

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Анкета-опросник «Дерматологический индекс качества жизни – ДИКЖ по методу д. м. н., профессора Кочергина Н. Г.»

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 каким-либо спортом?

7. Вынуждены ли Вы были на прошлой неделе не ходить на работу или учёбу из-за состояния кожи? Если нет, насколько сильно Ваша кожа создавала Вам проблемы на учёбе или работе?

8. Как часто из-за состояния кожи у Вас возникали проблемы общения с партнёрами 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.)?