

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Гусь-

Русина Татьяна Сергеевна

**Оптимизация диагностики и разработка комплексной терапии у
больных розацеа с эритематозно-телеангэктатическим субтипом**

14.01.10 - Кожные и венерические болезни

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Снарская Елена Сергеевна

Москва – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1. Эпидемиология, этиология, патогенез.....	16
1.1.1. Классификация розацеа	17
1.1.2. Патогенез эритематозно–телеангэктатического субтипа розацеа	20
1.1.3. Триггерные факторы, провоцирующие развитие эритематозно– телеангэктатического субтипа розацеа	21
1.2. Гистологические особенности кожи при эритематозно–телеангэктатическом субтипе розацеа	25
1.3. Современные методы диагностики эритематозно–телеангэктатического субтипа розацеа	26
1.3.1. Полиспектральный анализ кожи с помощью аппарата Antera 3D при эритематозно–телеангэктатическом субтипе розацеа	26
1.4. Современные методы лечения эритематозно–телеангэктатического субтипа розацеа	27
1.4.1. Системная терапия при эритематозно–телеангэктатическом субтипе розацеа	28
1.4.2. Наружная терапия при эритематозно–телеангэктатическом субтипе розацеа	30
1.4.3. Лазеротерапия и терапия IPL в лечении эритематозно–телеангэктатического субтипа розацеа	35
1.4.4. Средства ежедневного ухода при эритематозно–телеангэктатическом субтипе розацеа	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	42
2.1. Характеристика собственных наблюдений	42

2.2. Клинико–инструментальное обследование.....	43
2.2.1. Оценка дерматологического статуса.....	45
2.2.2. Неинвазивная диагностика морфологических изменений и функционального состояния микроциркуляторного русла.....	46
2.3. Патогеническое обоснование и разработка комплексной терапии лечения эритематозно–телеангэктатического субтипа розацеа.....	49
2.4. Методы статистической обработки данных.....	55
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	56
3.1. Клиническая характеристика группы пациентов с эритематозно–телеангэктатическим субтипом розацеа.....	56
3.2. Морфофункциональные характеристики микроциркуляторного русла кожи у больных с эритематозно–телеангэктатическим субтипом розацеа.....	65
3.3. Обоснование и оценка эффективности применения патогенетически обоснованного комплексного метода лечения эритематозно-телеангэктатического субтипа розацеа.....	68
3.3.1. Динамика клинических проявлений и показателей микроциркуляции кожи в общей выборке пациентов с эритематозно–телеангэктатическим субтипом розацеа.....	68
3.3.2. Сравнительная оценка клинической эффективности лечения и показателей микроциркуляции кожи в группах пациентов с эритематозно-телеангэктатическим субтипом розацеа.....	89
3.4. Показания к применению и режимы использования широкополосного импульсного светового излучения при лечении эритематозно-телеангэктатического субтипа розацеа.....	95
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	98
ВЫВОДЫ.....	102
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	104

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	106
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	107

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Розацеа является одним из самых сложных дерматозов, так представляет собой многофакторное, хроническое рецидивирующее, торпидное к лечению заболевание, характеризуется поражением кожи лица в виде эритемы, телеангэктазий и папуло–пустулезных элементов. Большие сложности в диагностике и лечении розацеа, связаны не только с наличием нескольких основных фенотипических субтипов заболевания, но и с нередкой возможностью их перекрывания у одного пациента (Giuseppe M., 2016). Основными особенностями эритематозно–телеангэктатической розацеа (ЭТСР) являются стойкая центральная лицевая эритема (фоновая эритема) и прогрессирующее появление телеангэктазий на коже лица (Барабанов Л.Г., 2009; Курдина М.И., 1998; Jansen T., 2008). Для стран Европы значение показателя заболеваемости розацеа составляет порядка 1,5–10%, в Российской Федерации (RISE, 2015) – 5% (Аравийская Е.А., Самцов А.В., 2015; Tan J., Schofer H., 2015).

Патофизиологические особенности ЭТСР до конца остаются невыясненными. В связи с тем, что данный субтип относится к хроническим заболеваниям, основным аспектом в лечении данного заболевания является поиск новых методов лечения, направленный на уменьшение степени выраженности или полное купирование симптомов с целью долгосрочного контроля над заболеванием.

Большинством исследователей приводятся результаты использования в клинической практике Intense pulsed light (IPL) (Аравийская Е.А., 2017; Tan J, Almeida L, Bewley A, et al., 2017). Преимущества IPL базируются на эффективности и безопасности, однако из–за достаточно продолжительной терапии (рекомендованное количество процедур на курс 7–8) и дороговизны не все пациенты могут получить полный курс лечения. При отсутствии удовлетворительного результата от такой терапии, а также случаев торпидного

течения дерматоза, у пациентов с ЭТСП развиваются дисморфобические состояния и нозогения, при которых поражение кожи лица является психотравмирующим фактором.

При применении IPL в клинической практике (согласно данным клинических рекомендаций) в основном воздействие направлено на устранение существующего сосудистого компонента без уточнения преобладающей симптоматики (эритема, телеангэктазии). Представляется, что решение комплексного подхода к терапии данной патологии может быть осуществлено вследствие разработки новых подходов к лечению, которые будут патогенетически обоснованы.

В работе многих исследователей оценен эффект использования монотерапии IPL в терапии розацеа (Круглова Л.С. и др., 2014; Ковальчук Л.А. и др., 2012; Галкина О.А., 2007; 87; Kawana S. et. al., 2007).

В связи с тем, что последние годы характеризуются зарегистрированными на территории РФ топическими препаратами, предназначенными для терапии ЭТСП актуальным становится разработка направления комплексного применение комбинированных и сочетанных методов. Так, большие надежды возлагаются на препарат, представляющий собой высокоселективный агонист α_2 -адренорецепторов, который показал эффективность в монотерапии эритемы ЭТСП (Олисова О.Ю., Кочергин Н.Г., Смирнова Е.А., 2016). В современных условиях необходима разработка комплексных эффективных методов лечения с достижением стойкого клинического эффекта в более короткие сроки, что позволит значительно повысить качество жизни пациентов. Нами разработан патогенетический комплексный метод лечения, включающий сочетание IPL с топическим применением 0,5% геля бримонида тартрата у больных ЭТСП. Этот метод позволит сократить курс процедур фототерапии и получить выраженный клинический эффект. Неинвазивный метод изучения патоморфологических изменений, происходящих в очагах поражения у больных с ЭТСП, основанных на изучении распределения гемоглобина позволит оценить эффект комплексной терапии и определить продолжительность и кратность курсов терапии.

Степень разработанности темы

Для терапии легких и среднетяжелых форм ЭТСП в соответствии с клиническими рекомендациями, разработанными Российским обществом дерматовенерологов и косметологов, описывается использование местных средств (метронидазол, гель 0,75%, крем 1%; бримонидина тартрат, гель 0,5%; азелаиновая кислота, крем 15%), применение системных препаратов (доксциклин, изотретиноин и др.), также физиотерапевтического лечения (источники некогерентного интенсивного светового излучения (IPL), диодные, калий-титанил-фосфатный (КТР), александритовые, длинноимпульсные неодимовые лазеры на алюмо-итриевом гранате (Nd:YAG-лазеры). Однако у перечисленных видов лечения наблюдаются такие побочные эффекты, как чувство жжения, зуд и сухость кожи лица, усиление эритемы. Кроме того, указанные выше виды лечения имеют длительный срок терапии, короткий период ремиссии, таким образом, не всегда обеспечивают эффективное лечение ЭТСП. Также остаются малоизученными морфологические и функциональные особенности состояния микроциркуляторного русла в коже у больных с ЭТСП.

В настоящее время известны методы лечения ЭТСП, опубликованные в описаниях патентов, статьях в журналах, монографиях, учебниках. Например, рядом авторов были разработаны подходы к патогенетической терапии ЭТСП с эффективным применением метода фото- и лазеротерапии в лечении (*Kawana S. et. al., 2007; Галкина О.А., 2007; Ковальчук Л.А. и др., 2012; Круглова Л.С. и др., 2014; Papageorgiou P. et. al., 2008*). Известны варианты лечения эритемы розацеа агонистами альфа-2-адренергических рецепторов (Fowler J, Jarratt M, Moore A, Meadows K, Pollack A, Steinhoff M, Liu Y, Leoni M. , 2012; Gao L, Gao N, Song W, Dang E, Yin R, Wang L, Wang G. A, 2017). В каждом из указанных исследований по отдельности доказана эффективность терапии ЭТСП интенсивным импульсным светом и агонистами альфа-2-адренергических рецепторов. Однако, для достижения выраженного клинического эффекта и

стойкой ремиссии при лечении ЭТСП, сокращения сроков лечения, монотерапии, как правило, оказывается недостаточно. Поэтому обычно применяют 2-3 препарата или метода, которые усиливают и дополняют действие друг друга. Отсутствуют исследования, посвященные комплексному применению лечения ЭТСП с высокоселективным агонистом α_2 -адренорецепторов и широкополосным импульсным световым излучением.

Разработка алгоритма применения комплексной терапии в зависимости от морфологического и функционального состояния микроциркуляторного русла в коже у пациентов с ЭТСП с созданием индивидуальных визуальных карт распределения гемоглобина на основании измерения его концентрации в очагах поражения позволит сократить курс процедур фототерапии, повысить эффективность терапии, снизить риски возникновения побочных эффектов и осложнений. Кроме того, внедрение нового метода неинвазивной диагностики, основанного на изучении распределения гемоглобина позволит оценить морфологические изменения кожи и состояния сосудов в очагах поражения в режиме реального времени, а также осуществлять контроль эффективности проводимой терапии.

Лечение больных ЭТСП представляет собой сложную задачу, ввиду локализации процесса, низкой приверженности пациентов к лечению, многообразием этиологических и патогенетических факторов приводящих к рецидивированию дерматоза. В современных условиях необходима разработка комплексных эффективных методов лечения с достижением стойкого клинического эффекта в более короткие сроки.

Цель исследования

Разработка комплексного патогенетического метода лечения эритематозно-телеангэктатического субтипа розацеа, включающего высокоселективный агонист α_2 -адренорецепторов и широкополосное импульсное световое излучение на основании изучения динамики показателей концентрации гемоглобина в очагах поражения.

Задачи исследования

1. Провести клинико-морфологический анализ пациентов с эритематозно-телеангэктатическим субтипом розацеа по шкале диагностической оценки розацеа (ШДОР), демонстрирующей выраженность клинических признаков.

2. Изучить морфологические и функциональные особенности состояния микроциркуляторного русла в коже у больных с эритематозно-телеангэктатическим субтипом розацеа с созданием индивидуальных визуальных карт распределения гемоглобина на основании измерения его концентрации в очагах поражения.

3. Разработать патогенетический обоснованный комплексный метод лечения эритематозно-телеангэктатического субтипа розацеа, включающий высокоселективный агонист α_2 -адренорецепторов и широкополосное импульсное световое излучение.

4. Определить параметры широкополосного импульсного светового излучения с диапазоном длин волн 500–1200 для пациентов с эритематозно-телеангэктатическим субтипом в зависимости от фототипа кожи, интенсивности эритемы и глубины расположения телеангэктазий.

5. Изучить клиническую эффективность разработанного патогенетического метода лечения с помощью полиспектрального анализа кожи, в режиме реального времени, на основании динамики показателей концентрации гемоглобина в очагах поражения.

6. Провести сравнительный анализ эффективности монотерапии и комплексного влияния высокоселективного агониста α_2 -адренорецепторов и широкополосного импульсного светового излучения на клинические проявления эритематозно-телеангэктатического подтипа розацеа.

Научная новизна исследования

Впервые выявлены и проанализированы показатели общего уровня гемоглобина, особенности концентрации гемоглобина, относительное распределение гемоглобина в процентах в очагах поражения больных эритематозно-телеангэктатическим субтипом розацеа.

Впервые установлены критерии отражающие степень тяжести патологического процесса в очагах поражения больных эритематозно-телеангэктатическим субтипом розацеа.

Впервые созданы и применены индивидуальные визуальные диагностические карты пациентов с эритематозно-телеангэктатическим субтипом розацеа, отражающие особенности, характер распределения гемоглобина на основании измерения его концентрации и распределения в структурах кожи.

Впервые внедрен метод полиспектрального анализа кожи на сканирующем аппарате Antera 3D, что позволило не только изучить морфологические и функциональные особенности состояния микроциркуляторного русла в коже у больных с ЭТСП, но и проводить дифференциальный диагноз и оценить эффективность проводимой терапии .

Разработан новый метод патогенетического комплексного лечения ЭТСП, включающий высокоселективный агонист α_2 -адренорецепторов (0,5 % гель бримонидина тартрата) и широкополосное импульсное световое излучение с диапазоном длины волны 500–1200 нм.

Определены параметры широкополосного импульсного светового излучения с диапазоном длин волн 500–1200 для пациентов с ЭТСП в зависимости от фототипа кожи, степени выраженности эритемы и глубины расположения телеангэктазий.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в расширении представлений о применении полиспектрального анализа кожи в режиме реального времени при изучении морфологических изменений и функционального состояния микроциркуляторного русла в коже у больных с ЭТСП с созданием индивидуальных визуальных карт распределения гемоглобина, а также в научном обосновании применения комплексного патогенетического метода лечения ЭТСП, включающего высокоселективный агонист α_2 -адренорецепторов и широкополосное импульсное световое излучение с диапазоном длины волны 500–1200 нм на основании изучения динамики показателей концентрации гемоглобина в очагах поражения.

Практическая значимость работы заключается во внедрении неинвазивного метода исследования и комплексного лечения кожи у больных с ЭТСП.

Разработанный высокоэффективный комбинированный метод лечения больных с ЭТСП, включающий топическое применение 0,5% геля бримонидина тартрата в комбинации с широкополосным импульсным световым излучением с диапазоном длин волн 500–1200 нм, продемонстрировал его высокую клиническую эффективность и безопасность. Даны рекомендации по его практическому применению, при подборе параметров импульсного светового излучения (длительность и энергия импульса) были учтены индивидуальные особенности кожи пациента, а именно: фототип, визуальные диагностические карты распределения гемоглобина, глубина расположения телеангэктазий.

Комплексный метод лечения сопряжен с незначительными рисками развития нежелательных побочных эффектов и приносит пациентам минимальный дискомфорт в процессе лечения, что дает возможность широко использовать комплексную фототерапию в практике дерматовенеролога, косметолога и физиотерапевта.

Методология и методы исследования

Выполненное исследование относилось к открытому, рандомизированному, проспективному, сравнительному. В период с 2017 по 2020 год в исследовании приняли участие 60 пациентов с ЭТСП с легкой и средней степенью тяжести. С целью изучения эффективности разработанного метода пациенты были разделены на 3 группы. В состав контрольной группы вошли 20 здоровых добровольцев женского пола.

Протокол проведения научного исследования был одобрен локальным этическим комитетом федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), выписка от 11.07.2018, протокол №07-18.

В работе на первом этапе был проведен клинико-морфологический анализ исследуемой группы пациентов с ЭТСП по шкале оценки выраженности клинических признаков, изучены морфологические и функциональные особенности состояния микроциркуляторного русла в коже у больных с ЭТСП с созданием индивидуальных визуальных карт распределения гемоглобина на основании измерения его концентрации в очагах поражения, процедуры комплексной терапии. На втором этапе изучена клиническая эффективность монотерапии и разработанного патогенетического метода лечения с помощью полиспектрального анализа кожи, в режиме реального времени, на основании динамики показателей концентрации гемоглобина в очагах поражения, проведена оценка морфофункциональных характеристик кожи, в сравнении со здоровыми добровольцами, а также проведен в группах сравнительный анализ эффективности и влияния монотерапии и комплексного применения высокоселективного агониста α_2 -адренорецепторов и широкополосного импульсного светового излучения на клинические проявления ЭТСП.

Положения, выносимые на защиту

1. Неинвазивный метод исследования кожи с помощью полиспектрального анализа на аппарате Antera 3D в режиме реального времени позволяет установить и визуализировать патоморфологические особенности ЭТСП: на основании показателей общего уровня гемоглобина в пораженных тканях, отклонений показателей гемоглобина и процентного содержания гемоглобина .

2. Метод 3D полиспектрального анализа кожи позволяет изучать морфологические и функциональные особенности состояния микроциркуляторного русла в коже у больных с ЭТСП и проводить дифференциальный диагноз, а также оценить эффективность проводимой терапии.

3. Разработанный комплексный патогенетический метод лечения эритематозно-телеангэктатического субтипа розацеа, включающий 0,5% гель бримонидина тартрата и широкополосное импульсное световое излучение с диапазоном длин волн 500–1200 нм является высокоэффективным и безопасным методом лечения.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности диссертационного исследования, основанная на отображенных результатах апробированного научно - методического подхода, подвергается аналитическим методам обработки полученных результатов, точным расчетам, статистическому анализу и интерпретации полученных результатов.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на научно-практической конференции «Акне, розацеа и патология сально-волосяного фолликула» (21-22 февраля 2018 г., г. Москва), на научно-практической конференции «Актуальные вопросы дерматовенерологии, дерматоонкологии и косметологии» (23-24

мая 2018г., г. Москва), на 7-м Саммите Российских экспертов Marxs 2018 (1-2 марта 2018г., г. Москва), XVII на 13th Global Dermatological Congress (23-24 июля 2018г., г. Москва).

Апробация диссертационной работы состоялась 29 сентября 2021 г. на научно-практической конференции кафедры кожных и венерических болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, анализе и обобщении полученных результатов. Автором определены цели, задачи, методы исследования, осуществлен непосредственный набор материала. Автором подготовлен обзор данных, опубликованных в отечественных и зарубежных медицинских изданиях по теме исследования. Автором составлена база данных пациентов, проведена аналитическая и статистическая обработка данных, научный анализ и обобщение полученных результатов, сформулированы выводы и даны практические рекомендации.

Внедрение результатов работы в практическое здравоохранение.

Разработан комплексный метод лечения больных с ЭТСП, включающий топическое использование 0,5% геля бримонида тартрата и широкополосное импульсное световое излучение с диапазоном длин волн 500–120 нм, который внедрен в лечебную и преподавательскую деятельность клиники кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова УКБ №2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), а также в практическую деятельность амбулаторных отделений сети клиник ООО «Центральный Институт дерматокосметологии».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе:

- научных статей, отражающих основные результаты диссертации – 3 статьи, из них:

- в изданиях Перечня ВАК при Минобрнауки – 2 статьи,

- в журналах, включенных в международную базу Scopus – 1 статья,

- в иных изданиях – 5 статей.

- Патент на изобретение – 1 (номер приоритетной справки №2021129043/12(061580)).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 121 странице компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 148 источников (26 отечественных и 122 зарубежных авторов). Работа иллюстрирована 36 рисунками и 19 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология, этиология, патогенез

Розацеа представляет собой достаточно сложную, многофакторную, хроническую, устойчивую к терапевтическим мероприятиям патологию, которая характеризуется сложным этиопатогенезом [108].

Впервые заболевание розацеа описал французский врач Guy de Chauliac в середине в XIV века, назвав его «*goutterose*» (розовая капля). В современной дерматовенерологии используется общепринятый термин «розацеа» (от латинского *rosaceus* — розовый) [1, 12, 97].

Этиологические аспекты розацеа являются до конца не выясненными, при этом в литературных данных высказывается достаточное количество предположений причинности данного заболевания. В первую очередь, появление данной патологии обусловлено развитием изменений в иммунной системе [72, 137].

Заболеваемость розацеа в разных странах неодинакова, что может быть обусловлено географическим расположением государства [137]. В европейских странах значение данного показателя варьирует от 1,5% до 10%; в России составляет 5% (RISE, 2015) [129]. В США данная патология выявляется у 20 млн человек [38]. В Великобритании распространенность розацеа составляет 1,65 чел. на 1000.

В Российской Федерации в последнее время регистрируется тенденция увеличения количества пациентов, страдающих розацеа [23, 26].

Самый высокий риск возникновения розацеа выявлен у людей с фототипом кожи I и II [27, 105, 129]. Оценка распространенности розацеа в светлокожих популяциях колеблется от 2 до 22% [28, 34, 37, 40, 88, 122]. Недавнее проспективное исследование из Германии сообщает об общей распространенности розацеи в 12%, где на долю эритематозно–телеагэктатического субтипа приходится 9%, а папулопустулярного – 3%.

Показатели распространенности окулярного поражения розацеа варьируются от менее чем 10% до 50% [103]. Гендерной особенностью данной патологии является ее преобладание среди лиц женского пола в возрасте после 30 лет [102, 122].

1.1.1. Классификация розацеа

Классификация клинических проявлений розацеа в различных источниках различна. Простую классификацию составляют следующие нозологии: розацеа, ринофима, другой вид розацеа и розацеа неуточненного вида; развернутую – собственно розацеа и особые ее виды [17].

В 2002 году Национальный Общественный Комитет Розацеа разработал систему классификации, чтобы помочь стандартизировать диагностику заболевания среди клиницистов и исследователей [140]. Данный комитет описал 4 субтипа розацеа, опираясь на основные и дополнительные признаки (Таблица 1).

Таблица 1 – Диагностические критерии для розацеа (по J. Wilkin, M. Dahl, M. Detmar, 2002)

Основные признаки	Дополнительные признаки
<p><i>должно быть присутствие не менее 1 из следующих основных признаков:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Приливы (кратковременная эритема) – Непроходящая эритема – Папулы и пустулы – Телеангэктэктазии 	<p><i>может включать 1 из следующих дополнительных функций:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Жжение – Бляшка – Ощущение сухости – Отек – Окулярные проявления – Периферийное местоположение – Фиматозные изменения

Наличие основного признака указывает на диагноз, дополнительные – могут присутствовать или отсутствовать, и в некоторых случаях могут возникать независимо от субтипа. Прогресс от одного субтипа к другому остается спорным. Хотя комитет согласился с тем, что у одного и того же пациента может присутствовать несколько субтипов одновременно. Интересно, что недавно было установлено, что только небольшая доля пациентов может иметь прогрессирование с эритематозно–телеангэктатической розацеа до папуло–пустулезной розацеа или аналогичный прогресс от папулопустулярной розацеа в фиматозную розацеа [41, 130, 140].

Эритематозно–телеангэктатический субтип розацеа (субтип I)

Для пациентов с субтипом I эритема располагается центрально в области лица, носа и щек [66, 67, 119]. При ЭТСП больные обычно отмечают длительность существования эритемы свыше 10 мин. Пациенты с ЭТСП отмечают пониженный порог чувствительности к различным раздражающим агентам. Наружные средства нередко вызывают обострение заболевания. Больные предъявляют жалобы на выраженный зуд при применении косметических средств, фотозащитных препаратов и медикаментов. В некоторых случаях отмечаются отек центральной части лица, ощущение жжения и сухости лица, шелушение. Эритема – основной симптом при ЭТСП. Она может присутствовать у любого пациента с розацеа вне зависимости от преобладающего субтипа [45]. Del Rosso выделяет три основные формы эритемы: транзиторную (приливы), постоянную/стойкую и околоочаговую [51, 71]. Транзиторная эритема наблюдается с частотой в среднем 5, 5 раза в неделю, средняя продолжительность составляет 1, 1 часа. Пациенты с розацеа называют эритему «наиболее беспокоящим симптомом» [129, 148].

Развитие ЭТСП обусловлено острой вазодилатацией и воспалением. Появление стойкой эритемы лица обусловлено хронически расширенной сосудистой сетью. Причиной стойкого хронического отека является экстравазация жидкости и развитие периваскулярного воспаления [41, 44–47, 125, 140].

Выделяют достаточно большую группу заболеваний, с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику при установлении диагноза розацеа субтип I. Среди них: менопаузальный период у женщин, сопровождающийся гормональным дисбалансом и наличием приливов, артериальная гипертензия с высокими цифрами артериального давления, нарушения психоэмоциональной сферы, системные заболевания соединительной ткани, фототоксические реакции и другие [40, 44–46, 125, 140].

Папуло–пустулезный субтип розацеа (субтип II)

Для данного субтипа характерным является наличие папулы и/или пустулы в центральной части лица [140]. Эритема у пациентов субтипа II может быть вызвана либо острой, либо хронической вазодилатацией [41, 45, 48–51, 95, 140]. Возникновение тяжелых случаев обусловлено развитием хронического отека лица [41].

Фиматозная розацеа (субтип III)

Фиматозная форма розацеа характеризуется утолщением кожи с поверхностными узелками. Наиболее часто подобные изменения локализуются в области носа. Данная форма розацеа имеет гендерную особенность: чаще страдают пациенты мужского пола [77].

Офтальморозацеа (субтип IV)

Клинические проявления офтальморозацеа обусловлены симптомами, связанными с поражением глаз (чувство жжения, сухости, ощущения зуда и повышенной светочувствительности) и наличием телеангэктазией конъюнктивы и века, периокулярных эритем [101, 103]. В данном случае проводить дифференциальную диагностику необходимо с такими нозологиями, как: бактериальный и вирусный конъюнктивит, аллергический конъюнктивит и инфекционный кератит [44, 131].

Подходы к классификации розацеа продолжают активно дискутироваться вследствие сложного подхода к выявлению и определению патогенетических аспектов разных субтипов заболевания [51].

1.1.2. Патогенез эритематозно–телеангэктатического субтипа розацеа

ЭТСП представляет патологию фациальной локализации, что оказывает выраженное отрицательное влияние на качество жизни и требует детального рассмотрения патогенетических механизмов, приводящих к его развитию [107].

Клинические проявления розацеа способствуют снижению качества жизни, которое проявляется разной степенью выраженности нарушениями в психоэмоциональной сфере (эмоциональная лабильность, повышенная плаксивость, раздражительность, неуверенность в себе и т.д.), а также появлением депрессивно–тревожных расстройств [46, 127].

Главная роль в развитии дерматоза отводится изменениям сосудистой стенки с увеличением ее проницаемости и иммунной реактивности кожи.

Развитию воспалительной реакции способствует повышение продукции и высвобождение различных цитокинов, среди которых первостепенное значение уделяют: фактору некроза опухоли альфа (TNF- α), IL-1 и IL-6 [52].

Многие зарубежные исследователи отводят большое значение повышению активности эпидермальной сериновой протеазы, вызывающей осаждение кателицидных пептидов в коже [145-147].

Воздействие указанных пептидов на стенку сосудов сопровождается инфильтрацией лейкоцитами, стимуляцией ангиогенеза и экстравазацией незначительного количества плазмы в процессе вазодилатации. Совокупность указанных патологических процессов способствует формированию воспалительного процесса [83, 84, 141].

Основными проявлениями сосудистых реакций вследствие повышения количества эритроцитов в экссудативной жидкости, являются покраснение и отек. При хронизации процесса воспаления происходит повреждение лимфатических сосудов. Это приводит к образованию лимфатического отека [138].

Соответственно этому процессу нарушается целостность кровеносных сосудов, приводящая к расширению сосудистой сети и образованию телеангэктазий [91, 105].

1.1.3. Триггерные факторы, провоцирующие развитие эритематозно–телеангэктатического субтипа розацеа

Существуют две группы фактоов (внешние и внутренние), способные оказывать влияние на формирование ЭТСР, подразделяют на две группы.

Эндогенными считаются следующие:

- патологическим изменениям иммунной системы;
- нейроэндокринным расстройствам периодов: беременности, предменструального, перименопаузы;
- повышению продукции брадикинина вследствие активации каллекреин–кининовой системы;
- дисбалансу клеточного (увеличение количества CD3 и CD4 и снижение CD8) и гуморального иммунитета (появление антинуклеарных антител, развитие аутоиммунных реакций);
- микроорганизмам, в том числе *Demodex folliculorum* (в 40%– 95%);
- изменение функций сально–волосяного аппарата;
- заболеваниям желудочно–кишечного тракта вследствие инфицирования *Helicobacter pylori* [69, 134].

К экзогенным причинам чаще всего относят:

- факторы внешней среды (перепады температуры, длительное пребывание на солнце и др.);
- активная физическая нагрузка;
- косметологические процедуры;
- длительное использование глюкокортикостероидов местно;
- нарушения в диете [2].

Заболевания, сопутствующие эритематозно–телеангэктатическому субтипу

Дерматоз считается кожным заболеванием, однако накапливаются сведения

об ассоциации эритематозно–телеангэктатического субтипа розацеа с системными заболеваниями [54, 63, 97, 121].

Согласно результатам исследований зарубежных авторов, наряду с розацеа у пациентов часто диагностируются сопутствующие заболевания: желудочно–кишечного тракта, урогенитальной системы, респираторного тракта и дисбаланс гормональной системы [2].

Кроме того, ЭТСП средней и тяжелой степени тяжести был сопряжен с наличием гипертонии, гиперлипидемии, метаболическими и сердечно–сосудистыми заболеваниями [102].

В дополнение к физическим сопутствующим заболеваниям, ЭТСП ассоциируется с нарушением функции психоэмоциональной сферы [55, 65].

Психосоциальное воздействие

ЭТСП встречается преимущественно на лице, и поэтому влияет на физический облик пациентов. В опросе, проведенном Национальным обществом Розацеа с более чем 400 участников, примерно 75% пациентов с ЭТСП имели низкую самооценку, 70% чувствовали себя смущенными, 69% испытывали разочарование. У 88% пациентов с тяжелой степенью тяжести ЭТСП было выявлено, что заболевание отрицательно сказывалось на их профессиональной деятельности, 51% больных были вынуждены пропускать работу из–за их внешнего состояния, 41% пациентов испытывали тревогу по поводу своего состояния, 25% страдали от депрессии, связанной с эстетическим дефектом, ощущением жжения и снижением качества жизни [74, 108, 127].

Генетическая предрасположенность ЭТСП

Установлено, что люди с ЭТСП в семейном анамнезе могут иметь данное заболевание [28]. Данные, полученные при выполнении геном–ассоциированного исследования, позволили верифицировать три HLA–антигена (Human Leucocyte Antigen) и два единичных нуклеотидных полиморфизма (SNP), взаимосвязанных с розацеа [37]. Кроме того, данные HLA–гены также принимают участие в запуске и последующем развитии других заболеваний аутоиммунного профиля, среди которых: сахарный диабет типа I.

Интегративные концепции патофизиологии розацеа

Основные триггеры, которые обеспечивают усиление врожденного иммунного ответа и/или вызывают нейрососудистую дисрегуляцию следующие: ультрафиолетовое (УФ) излучение, микроорганизмы (*Demodex*), нарушения в диете, психосоциальное состояние, экстремальные температуры, гормональный дисбаланс и стрессовые факторы, способные приводить к усилению врожденного иммунного ответа [50, 57, 126].

В развитии ЭТСП ведущее значение отводится взаимодействию разных типов клеток. Среди них особое значение уделяется тучным клеткам, кератиноцитам, нейронам, макрофагам, эндотелиальным клеткам и фибробластам [39, 90].

Отклонение врожденного иммунного ответа и антимикробные пептиды

Основной функцией врожденного иммунитета является защита поверхностного эпителиального слоя кожи от инфекционных агентов, физических или химических факторов.

При этом важная роль отводится системе TOLL–рецепторов (TLR). Ее активация сопровождается запуском антипатогенных сигнальных каскадов и выработкой антимикробных пептидов (AMP) [90].

При ЭТСП активируются TLR2, которые сопровождаются ростом экспрессии AMP–кателицидина, калликреина –5 (KLK 5) и сериновой протеазы. Последняя, в свою очередь, участвует в процессе расщепления AMP–кателицидина до LL–37 [86, 87, 145, 146].

Патогенетическую основу лицевой эритемы и телеангэктазий составляют такие патологические процессы, как ангиогенез и процесс активации NF–kB, связанные с активацией LL–37–индуцированных полипептидов [118, 119, 135, 146].

Нейрогенное воспаление и сосудистая повышенная реактивность

Определена взаимосвязь кожи и системами организма: нервной, иммунной и эндокринной посредством существующих моно– и/или двунаправленных путей. Они принимают непосредственное участие в регуляции физиологических и патофизиологических функций. Важное значение уделяется процессам клеточной дифференцировки, роста, вазорегуляции и иммунологических процессов [31, 60, 98, 99, 147]. Основными посредниками данных процессов являются: нейропептиды, нейротрансмиттеры, нейротрофины и нейрогормоны [30, 76, 78, 92, 98, 118].

Так, например, нейротрансмиттеры высвобождаются при воздействии стрессовых факторов [112] и приводят к вазодилатации.

Данный эффект проявляется, в основном, появлением приливов, повышением чувствительности кожи, зуда и снижением порога у пациентов с данной патологией [126]. ЭТСП сопровождается повышением плотности сенсорных нейронов [91, 118]. Кроме того, на нервных волокнах, кератиноцитах, тучных клетках и/или иммунных клетках, которые особо восприимчивы к воздействующим факторам внешней среды, находится переходный рецепторный потенциал (TRP) ванилидного типа (TRPV) 1 и 4, и TRP–анкирин 1 (TRPA) [30, 78, 125].

Путем активации вазоактивных пептидов TRPV участвует в осуществлении местной иммунной функции, ноцицепции и соблюдении целостности эпидермального барьера [128].

При ЭТСП увеличивается уровень провоспалительных цитокинов (IL1, IL3, IL8 и т.д.), хемокинов (CCL2, CXCL9, CXCL10, CCL5 и CXCL 8 и т.д.), фактора некроза опухоли (TNF)–альфа [60, 76].

Еще одним патологическим фактором, по мнению О. Ekiz и соавт., при ЭТСП может являться витамин D, концентрация которого при данной патологии значительно повышается [56, 80, 135, 136].

Интересная трактовка патогенеза ЭТСП была предложена В. Melnik [56]. По мнению автора, в связи с тем, что зимний период времени сопровождается

недостаточностью противомикробного эффекта витамина D происходит активация врожденного иммунитета. Однако при избыточной инсоляции повышается продукция антимикробных пептидов и происходит срыв толерантности [56, 62].

Demodex в развитии эритематозно–телеангэктатического субтипа розацеа

В патогенезе ЭТСП принимают активное участие клещи рода *Demodex.folliculorum*. Их поверхность представляется наиболее оптимальной средой для жизни и размножения бактерий *Bacillus oleronius*, участвующих в развитии реакции воспаления и росте бактерий рода *Streptococcus* и *Staphylococcus*, что, несомненно утяжеляет степень выраженности клинической картины [70, 106, 144].

1.2. Гистологические особенности кожи при эритематозно–телеангэктатическом субтипе розацеа

Нет необходимости в получении образца биопсии кожи для того, чтобы подтвердить диагноз ЭТСП, так как гистопатологические данные не специфичны и, следовательно, получаемый образец биопсии должен быть использован для случаев, когда диагноз не ясен, или когда другие диагнозы должны быть исключены [79, 68].

При ЭТСП типичная гистологическая картина имеет следующий вид: расширенные поверхностные кровеносные сосуды и периваскулярные лимфогистиоциты, воспаление со случайными плазматическими клетками [79]. По данным микроскопии имеется небольшой отек и инфильтрация лимфоцитов в составе 70–80% CD3+ и Т–лимфоцитов, 10–20% В–лимфоцитов и тучных клеток [32, 41-43].

1.3. Современные методы диагностики эритематозно–телеангэктатического субтипа розацеа

Для диагностики ЭТСП применяются современные неинвазивные методы многофункциональной оценки: «дерматоскопия, ультразвуковое сканирование, доплегорафия, конфокальная лазерная сканирующая микроскопия» [5, 94].

1.3.1. Полиспектральный анализ кожи с помощью аппарата Antera 3D при эритематозно–телеангэктатическом субтипе розацеа

В литературе встречаются данные об использовании полиспектрального анализа кожи с помощью аппарата Antera 3D, являющегося новейшей разработкой для визуализации и позволяющего с помощью цифрового изображения произвести анализ кожного покрова. В состав аппарата Antera 3D входят несколько светодиодов, имеющих различную длину волны, и предназначенных для выполнения трехмерной визуализации всего видимого спектра: от красного до голубого [82].

В ходе обследования поверхность кожи лица сканируется при помощи LED–светодиодов, освещающих обследуемый участок с помощью лучей света с разной длиной волны. Antera 3D работает по принципу фотокамеры, интегрированной с системой полиспектрального анализа под управлением специального программного обеспечения.

Режим «Концентрация гемоглобина» предназначен для создания карты распределения гемоглобина и измерения его концентрации при эритематозно–телеангэктатическом субтипе розацеа.

Использование аппарата Antera 3D позволяет измерять следующие параметры гемоглобина:

1. Среднее значение гемоглобина (средняя концентрация гемоглобина в определенной выбранной области) [18];

2. Распределение гемоглобина (степень гомогенности гемоглобина в определенной выбранной области) [18];
3. Относительное распределение гемоглобина в процентах [82].

1.4. Современные методы лечения эритематозно-телеангэктатического субтипа розацеа

Проблеме лечения ЭТСП уделяется достаточно большое внимание в отечественной и зарубежной литературе, однако существует ряд нерешенных вопросов до настоящего времени. Прежде всего они связаны с невозможностью осуществления контроля за периодами обострений и создания условий для обеспечения стойкой ремиссии [6, 38].

Лекарственная терапия розацеа разделяется на наружную (местную), системную или комплексную [25].

Согласно данным Национального общества розацеа США существуют следующие обязательные направления ведения больных розацеа. Они получили название «триада лечения». Среди них – обеспечение надлежащего ухода за кожей, санитарно–просветительная работа с пациентами, комплекс лечебных мероприятий.

К примеру, у больных с ЭТСП существенный лечебный эффект достигается при использовании расслабляющих методик, сеансов когнитивно–поведенческой психотерапии, приеме антидепрессантов и β -адреноблокаторов [57].

Таким образом, на основании обобщенных данных сформулированы следующие цели терапии розацеа:

- 1) контроль над течением заболевания;
- 2) уменьшение дискомфорта от проявлений заболевания (контроль над симптомами);
- 3) улучшение внешнего вида пациента за счет уменьшения проявлений розацеа (папулы/пустулы, эритема);
- 4) удлинение ремиссии при помощи поддерживающих мер, включая

ежедневный уход за кожей;

- 5) изменение стиля жизни пациента (избегать провоцирующих факторов/уход за кожей);
- 6) улучшение качества жизни пациентов с розацеа [57, 126].

1.4.1. Системная терапия при эритематозно–телеангэктатическом субтипе розацеа

Российские стандарты терапии розацеа 2020, опубликованные Российским обществом дерматовенерологов и косметологов, включают следующие группы препаратов системного применения для лечения ЭТСП:

- 1) антибактериальные препараты (тетрациклины, макролиды) [131];
- 2) ретиноиды для системной терапии (изотретиноин) [14];
- 3) лицам в возрасте старше 40 лет, с частыми обострениями заболевания или у которых базовый кровоток в области розацеа и непораженной кожи лица изначально выше нормальных показателей показаны белладонны алкалоиды + фенобарбитал + эрготамина по 1 таблетке перорально 2 раза в сутки в течение 4 недель [16];
- 4) лицам моложе 40 лет рекомендуется ксантинола никотинат 300 мг перорально 2 раза в сутки в течение 4 недель [16].

В настоящее время назначение системного метронидазола считают нецелесообразным, в связи с его сомнительной эффективностью и безопасностью [100].

При системном лечении ЭТСП применяются препараты тетрациклинового ряда. Они стимулируют провоспалительный эффект цитокинов: «интерлейкин–1, фактор некроза опухоли, а также активных форм кислорода» [64]. Несколько повторных курсов терапии позволяют достичь стойкой ремиссии в течение 6 месяцев [120, 131]. Вместе с тем назначение самого тетрациклина, несмотря на его высокую эффективность, не всегда оправданно. Возможно, снижение адсорбции лекарственного средства в зависимости от объема принимаемой пищи.

Длительный курс терапии данными препаратами может сопровождаться повышением фоточувствительности, изменением цвета кожи и ногтевых пластин, изменением состава крови.

В связи с этим рекомендуется заменять тетрациклин доксициклином или моноциклином (по 50–100 мг 1–2 раза в день) [47]. Их терапия связана с достоверным снижением высыпаний в сравнении с группой плацебо [47].

Многими авторами отмечен факт регистрации более лучшего эффекта у комбинации перорального доксициклина (40 мг/сутки) и метронидазола местно (0,75% лосьон или 1,0% гель) по сравнению с местным использованием одного метронидазола [109], в т.ч. и при папуло–пустулезном субтипе розацеа [12, 36].

Результаты лечения 1197 пациентов с розацеа с папуло–пустулезным и эритематозно–телеангэктатическим субтипом розацеа при длительном приеме пролонгированной формы доксициклина моногидрата (40 мг/сут.) показали полное или частичное исчезновение папул и пустул у большинства пациентов (75%). При этом, эффективность лечения статистически подтверждена у больных с папуло–пустулезным субтипом розацеа [12, 47].

Моноциклин более эффективен и безопасен при розацеа, чем доксициклин [114]. Его новые пролонгированные формы назначаются при отсутствии эффекта от других видов терапии [114].

Макролиды (эритромицин, азитромицин, кларитромицин) также широко используются при лечении розацеа [12, 36]. Азитромицин отличается высокой эффективностью и низким побочным эффектом. Применяется в качестве альтернативы тетрациклинам. Применение его в дозе 500 мг/сут в течение 14 дней показало высокий положительный результат [74].

Высокий положительный эффект дает терапия эритромицином (500–1500 мг/сут.), кларитромицином (кларитромидом) по 150 мг 2 раза в сутки, рокситромицином (рулидом) по 150 мг 2 раза в сутки и джозамицином (вильпрафеном) по 500 мг 2 раза в сутки» [14].

Для лечения тяжелой степени тяжести ЭТСП используются системные ретиноиды, в том числе изотретиноин. Однако к данному препарату в процессе

лечения формируется резистентность. Хорошие результаты были получены при лечении эритематозно–телеангэктамического и папуло–пустулезного субтипов розацеа. У большинства больных отмечено снижение выраженности эритемы, исчезновение папул, пустул и телеангэктазий [113].

При этом изотретионин можно дозировать по классической схеме в интервале 0,5–1,0 мг/кг и в интервале микродоз: 1,0–0,3 мг/кг. При фульминантной розацеа рекомендуется его сочетанное применение (0,5–1,0 мг/кг) с преднизолоном, особенно в первые недели лечения [51]. Изотретионин в малых дозах (1,0–0,3 мг/кг) эффективен при лечении эритематозно–телеангэктамическом и папуло–пустулезном субтипах розацеа [6, 51].

Наряду с эффективностью лечения, наличие имеющихся побочных эффектов сдерживает применение изотретиноина у беременных женщин и женщин детородного возраста.

Эффективность применения антибактериальных препаратов в плане достижения терапевтического эффекта выше по сравнению с терапией изотретиноином [75].

В отечественной медицинской практике метронидазол традиционно используется при лечении трихомониаза, лямблиоза, амебиаза [24]. Ранее в России при устойчивости к терапии при ЭТСП или непереносимости антибиотиков метронидазол назначался перорально. В других странах он используется только наружно [24].

1.4.2. Наружная терапия при эритематозно–телеангэктатическом субтипе розацеа

Американское общество по акне и розацеа в наружной терапии к метронидазолу и азелаиновой кислоте рекомендует ивермектин крем 1% [3, 50]. При терапии стойкой эритемы ЭТСП рекомендованы альфа–адреномиметики (бримонидин, оксиметазолин), способствующие вазоконстрикции основных

расширенных и увеличенных поверхностных кожных сосудов [6, 25].

Наружная (местная) терапия розацеа вызывает немало противоречий у врачей–исследователей [147]. Вместе с тем, ряд авторов допускают вероятность краткосрочного назначения топических стероидов в целях предотвращения острого воспалительного процесса [57].

Наружные препараты

Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) одобрены три препарата для лечения розацеа, предназначенных для устранения эритемы, папул, пустул. К ним относятся препараты на основе:

- 0,75% метронидазола и 1% метронидазола;
- 0,5% бримонидина тартрата;
- 1% ивермектина;
- 10% сульфацида натрия и 5% серой;
- 15% азелаиновой кислоты [53].

Метронидазол является основным бактериостатическим лекарственным средством, основной точкой приложения которого является грамотрицательная анаэробная флора. Предотвращает функциональную активность нейтрофилов в результате взаимодействия с ненасыщенными жирными кислотами кожи, стимулируя тем самым противовоспалительный эффект [25].

Впервые метронидазол в лечении розацеа был применен 80–х годах прошлого столетия [93]. Нежелательные эффекты на фоне его применения развиваются очень редко и проявляются в виде сухости кожи, раздражения, зуда [57]. Метронидазол наносят на кожу тонким слоем 1–2 раза в день курсом 3–4 месяцев. С учетом степени тяжести и субтипа розацеа рекомендуется дополнительное лечение в течение последующих 3–4 месяцев [24].

Наиболее часто в клинической практике в остром и подостром периодах применяют Метрогил гель 1%, который мягко действует на кожу, не образуя корки. Применение метронидазола в виде геля повышает его биодоступность вследствие повышенной проницаемости [6].

Бримонидина тартрат представляет группу высокоселективного агониста

α_2 -адренорецепторов, обладающего сильным сосудосуживающим эффектом, проявляющимся вазоконстрикцией мелких резистивных артерий и венул. Данное лекарственное средство выпускается в виде геля (0,07%, 0,18% и 0,5%). В составе лечебных мероприятий, проводимых при эритеме розацеа, согласно результатам рандомизированных, двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, выполненных в США и Канаде в 2011 году, рекомендовано использование 0,5% геля бримонидина [12, 57]. Эффективность препарата 0,5% геля бримонидина тартрата, наносимого на лицо пациентами, страдающими умеренной или выраженной эритемой, 1 раз в день наблюдалась на протяжении 12 часов в 1-й, 15-й, и 29-й дни лечения. Эффект после нанесения 0,5% геля бримонидина наступал уже через 30 мин [57].

Согласно другому исследованию, выполненному также зарубежными исследователями, была отмечена роль 0,5% геля бримонидина как препарата, который может быть использован в течение года в терапии больных с эритемой средней и тяжелой степени выраженности [90].

В контролируемом рандомизированном исследовании 2013-го года применялся 0,5% гель бримонидина тартрата с хорошим терапевтическим эффектом, проявлявшемся в быстром (уже через 30 минут) выраженном уменьшении эритемы, и профилем безопасности. Бримонидина тартрат, гель 0,5%, был достоверно более эффективен, чем основа для уменьшения эритемы лица ($p < 0,001$) в течение 12 ч. после однократного нанесения, и эффект сохранялся в течение 12 мес. при ежедневном применении [50].

В апреле 2016 г. 0,5% гель бримонидина тартрата (торговое название Мирвазо® Дерм, «Лаборатория Галдерма», Франция) был зарегистрирован в России.

Ивермектин представляет группу макроциклических лактонов, которые продуцируются бактерией *Streptomyces avermitilis*. В основе механизма действия – усиленная выработка нейромедиатора торможения γ -аминомасляной кислоты, которая приводит к нарушению процесса передачи нервных импульсов.

В декабре 2014 г. американская FDA одобрила 1% крем ивермектина,

который был зарегистрирован в июне 2016 г. (торговое название Солантра, производства «Лаборатории Галдерма», Франция) как средство, предназначенное для терапии розацеа [123, 124].

Максимальная продолжительность курса терапии—4 месяца, режим дозирования: однократно в сутки.

Результаты выполненных двойных, слепых плацебо–контролируемых исследований 2011–2013 гг. в США и Канаде подтвердили, что использование 1% крема ивермектина является безопасным и эффективным [12]. Ход исследований, материалы и методы, полученные результаты были подробно освещены авторами в *Journal of Drug in Dermatology* [143, 144].

Азелаиновая кислота. Основное действие данного лекарственного средства—антимикробное, противовоспалительное. Направлено на нормализацию кератинизации в фолликулах сальных желез. Основу механизма действия составляет уменьшение выработки количества провоспалительных активных форм кислорода [12, 48].

При его наружном применении отмечается положительная динамика клинических проявлений, которая заключается в уменьшении степени выраженности эритемы, количества папул и пустул. Отсутствует развитие резистентности к препарату, он хорошо переносится. Развитие нежелательных явлений регистрируется крайне редко [57].

Сульфацетамид натрия. Сульфацетамид натрия обладает очень неприятным запахом. Успешно применяется при лечении акне, себорейного дерматита. Использование в течение 2 месяцев у больных с розацеа позволяет снизить на 78–83% воспалительные высыпания и выраженность эритемы [57].

Пероксид бензоила. 5% пероксид бензоила по механизму действия схож с метронидазолом. При наружном применении показал большой терапевтический эффект в сравнении с эритромицином и клиндамицином [15].

Пероксид бензоила может вызвать жжение и эритему у некоторых пациентов с розацеей с барьерной дисфункцией и «чувствительной» кожей. Напротив, быстрое разрешение эритематозных папул и пустул может быть

достигнуто у нечувствительных пациентов. За немногими исключениями, пациенты с фиматозной и железистой розацеа переносят препарат довольно хорошо, и их воспалительное заболевание часто может контролироваться бензоилпероксидом [142].

Эритромицин и клиндамицин. Mills O.H. Jr. с соавт. (1976) изначально описали использование местного эритромицина для лечения розацеа, когда в 1976 г. ими были получены успешные результаты в лечении *acne vulgaris* [89]. Через 4 недели при приеме дважды в день было обнаружено уменьшение эритемы и регрессирование папул и пустул у 13 из 15 пациентов [89]. Побочные эффекты включали временное жжение и сухость. Топический клиндамицин менее популярен для розацеа, но был более эффективным, чем тетрациклин для уничтожения пустул [142].

Такролимус. В литературе описано, что топический такролимус является эффективным препаратом для лечения индуцированных стероидами розацеаподобных состояний [35, 61]. Tacrolimus 0,1% мазь (Protopic, FujisawaHealthcare, Inc, Deerfield, IL) является препаратом, одобренным в США для лечения атопического дерматита. Goldman D. лечил 3 пациентов со стероидным розацеаподобным поражением кожи с использованием 0,075% такролимуса 1 раз в день в течение 7–10 дней [61]. Голдман отметил, что зуд, эритема и истончение кожи регрессировали у каждого пациента в конце 10–дневного лечения [61].

Третиноин. Топические ретиноиды (третиноин, тазаротен, адапален) широко используются зарубежом. Вместе с тем, доказательств их достоверной эффективности в терапии розацеа пока нет. Сочетание крема третиноина с пероральным приемом изотретиноина (0,1–0,3 мг/кг) показало хороший эффект при тяжелых и резистентных формах розацеа [57]. Однако топические ретиноиды могут оказывать раздражающее действие на воспаленную и чувствительную кожу, а также сосуды больных розацеа [57].

1.4.3. Лазеротерапия и терапия IPL в лечении эритематозно-телеангэктатического субтипа розацеа

Лазерная медицина является одной из наиболее перспективных в плане развития областей практической медицины XX века, применение которой наблюдается практически во всех сферах медицины.

Эффективность данной методики в дерматологии обусловлена способностью селективного поглощения лазера хромофорами (меланин, гемоглобин, оксигемоглобин, вода) сосочкового слоя дермы [4].

IPL–терапия (Intense Pulsed Light) представляет собой новую методику лечения ЭТСП, механизм действия которой связан с абсорбцией фотонов эндогенными или экзогенными хромофорами, которые располагаются в разных слоях кожи, и передаче им энергии, способной вызывать повышение температуры локально и деструкцию образований–мишеней [8, 10, 104, 117].

Определяющими факторами для подбора светового спектра с помощью специальных оптических фильтров является тип кожи и вид патологии [10, 33, 116].

В состав IPL–системы входят широкополосные лампы–вспышки. Они соединяются с конденсаторами, которые испускают полихроматический некогерентный свет (длина волны от 500 до 1300 нм) [108]. Все больные ЭТСП отмечали положительную динамику уже после первой процедуры фотокоагуляции. У них снизились отечность, гиперемия, количество папул. Через 2–3 сеанса кожа приобретала здоровый цвет, исчезали явления купероза [7].

В ретроспективное исследование Lin Gao были включены 416 пациентов с ЭТСП (2012–2015г.), чтобы сравнить эффективность импульсного лазера на красителе (PDL) и системы интенсивного импульсного света (IPL) для лечения телеангэктазии лица. Пациенты получали одно из следующих пяти курсов лечения: PDL 595 нм (9–12 Дж / см²), MaxG (500–670 нм и 870–1200 нм, 30–46 Дж / см²), IPL (560–1200 нм, 18–24 Дж / см²), M22 560 (560–1200 нм, 15–18 Дж / см²) и M22 590 (590–1200 нм, 15–20 Дж / см²). Каждое лечение состояло из двух

сеансов с 6–недельными интервалами. Оценку по улучшению состояния кожи в процентах в виде коагуляции телеангэктазии лица после окончательного лечения оценивали два разных врача. Было обнаружено, что почти все пациенты имели заметные улучшения [12, 59].

Отечественные исследователи в своих работах изучали эффективность комбинированного применения импульсной лазеротерапии (лазерная насадка Nd:YAG, длина волны – 1064 нм) и ультразвуковой терапии в лечении розацеа. Лучший результат выполненного лечения был зафиксирован среди пациентов, страдающих легкой и среднетяжелой степенями тяжести заболевания [5, 12].

В исследовании P. Parageorgiou et al. после четырех процедур IPL у пациентов ЭТСП эритема уменьшилась на 39% на щеках ($P < 0,001$) и 22% на подбородке ($P < 0,001$). Результаты визуальной аналоговой шкалы свидетельствовали об уменьшении на 3,5 балла из 10 баллов; уменьшении степени выраженности эритемы на 46%, а телеангэктазии – на 55% ($P < 0,001$). Период времени сохранения эффекта – 6 месяцев [10, 96].

По данным Kenneth A. Mark et al. использование IPL–терапии (аппарат M22, Lumenis) у 518 пациентов с телеангэктазиями на лице достоверно снижает количество телеангэктазий или способствует их полному исчезновению. В результате проведенного лечения (курс 1–9 процедур) у пациентов (87,64%) отмечалось сокращение телеангэктазий на 75% – 100%, также было выявлено, что использование фильтра 515 нм приводило к достоверному снижению кровотока на 30%, уменьшению площади телеангэктазий на 29% и интенсивности эритемы на 21% у 4 пациентов с розацеа. Результаты не связаны с размером поражения, возрастом, типом кожи пациентов, однако коррелируют с опытом специалиста. Минимальные побочные эффекты наблюдались у 20% пациентов [73].

Сосудистые лазеры, используемые в настоящее время для коагуляции телеангэктазии и уменьшения выраженности эритемы при ЭТСП, представляют собой импульсный лазер на красителе (585 или 595 нм), длинноимпульсный лазер на красителе (595 нм), титанилфосфатный лазер (532 нм) [9, 81, 115, 132, 139].

Эти коротковолновые лазеры испускают свет, который избирательно поглощается оксигемоглобином (пиковые абсорбции при 541 нм и 577 нм), что приводит к разрушению сосудов без повреждения здоровых тканей в соответствии с принципами селективного фототермолиза [29].

Более короткая длина волны лазера лучше всего подходит для поверхностных красных сосудов и устранения стойкой эритемы при ЭТСП. Для более глубоких сосудов лица требуется более длинная длина волны лазеров, чтобы достичь коагуляции. Поскольку гемоглобин также поглощается около 800 нм и выше 1000 нм, диодный лазер (810 нм), длинноимпульсный александритовый лазер (755 нм) и длинноимпульсный неодим: иттрий–алюминий–гранатовый лазер (1,064 нм) могут быть эффективными и на более глубокие синие сосуды.

Таким образом, на сегодняшний день ЭТСП остается актуальной проблемой, составляя около 5% от всех дерматологических диагнозов. ЭТСП поражает людей со светлым типом кожи в возрасте от 30 до 50 лет. Выделяют несколько стадий заболевания и ряд клинических вариантов. Терапия розацеа включает обширный спектр препаратов системного действия (макролиды, антибактериальные средства тетрациклинового ряда, изотретиноин, метронидазол, и другие) и наружной (бримонидина тартрат, азелаиновая кислота, топический метронидазол, ивермектин, пимекролимус, топические ретиноиды и другие) терапии.

При этом отмечено, что местные и наружные средства терапии могут вызывать различные нежелательные эффекты [10].

Системы IPL и лазеры показали убедительную эффективность в лечении больных розацеа, в том числе с ЭТСП. В современных условиях необходима разработка комплексных эффективных методов лечения с достижением стойкого клинического эффекта в более короткие сроки, что позволит значительно повысить качество жизни пациентов.

1.4.4. Средства ежедневного ухода при эритематозно-телеангэктатическом субтипе розацеа

В основе лечебных мероприятий при ЭТСП лежит обеспечение адекватного ежедневного ухода за кожей. Базовый уход за кожей включает очищение, увлажнение и фотопротекцию. Рекомендован подбор средств, адаптированных для чувствительной кожи из арсенала лечебной косметики [102].

По мнению большинства исследователей, на повышение чувствительности кожных покровов при розацеа оказывают влияние следующие факторы: нарушение барьерных свойств, особенности состояния нейрорецепторного аппарата кожи и наличие воспалительных явлений [73]. В частности, у пациентов с ЭТСП отмечено повышение транс–эпидермальной потери воды в области кожи лица. Пациентам с ЭТСП могут быть рекомендованы специализированные гаммы (линии) для чувствительной кожи, которые приводят к снижению порога чувствительности вследствие восстановления липидов рогового слоя, активного увлажнения.

В качестве активных ингредиентов в таких гаммах используют компоненты кожного барьера (церамиды, масло карите и др.), противовоспалительные средства, такие как экстракты солодки (производные глицирризиновой кислоты), различных водорослей (например, *Laminaria Ochroleuca*), а также компоненты различных термальных вод.

Солнцезащитный крем. Экранирование от солнца является основополагающим в этапах лечения розацеа. Солнцезащитный крем широкого спектра действия должен применяться ежедневно [13, 93]. Учитывая взаимосвязь УФО и воспаления при ЭТСП, фотопротекция должна быть максимально эффективной (SPF не менее 30). При подборе солнцезащитных средств необходимо учитывать чувствительность кожи.

Диоксид титана, оксид цинка, как индифферентные фотопротекторы способны блокировать ультрафиолетовое облучение кожи, а силиконы

(диметикон, циклометикон) обеспечивают уменьшение степени выраженности раздражающего действия [92].

Косметические средства для ежедневного ухода

Непереносимость косметики и чувствительность кожи лица характерны для ЭТСП. Необходимо избегать раздражающих ингредиентов в составе препаратов, чтобы исключить раздражение кожи [53]. Очищающие средства не должны содержать мыла, а препараты следует наносить пальцами, чтобы уменьшить раздражение [143]. Пациентам с ЭТСП показано бережное очищение с использованием мягких детергентов. Наиболее предпочтительны неионные детергенты (синдеты), подчеркивают предпочтительность очищения без использования воды. Базовыми детергентами принято считать изотионат кокоила и мицеллы жирных кислот. В состав очищающего средства могут входить вода, глицерин, цетил- и стеарил-алкоголи, а также в небольших концентрациях – лаурилсульфат-натрия, пропиленгликоль. Подчеркивается, что в очищающее средство для пациентов с чувствительной кожей должно входить как можно меньшее количество ингредиентов [96].

Для ежедневного увлажнения показаны средства с легкой текстурой типу эмульсии «вода–в–масле», водного или масляного геля. Допустимо включение силиконов и петролатума, а нежелательными ингредиентами являются лаурилсульфат натрия, парабены, ментол, камфора. В литературе подчеркивается, что в состав увлажняющего средства должно входить минимальное количество ингредиентов [96].

Существенным в уменьшении выраженности эритемы при ЭТСП является эффективное воздействие на сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), принимающий участие в патогенезе этого дерматоза. Было показано, что экстракты зеленого чая, сои, гинкго билоба и другие компоненты могут оказывать влияние на экспрессию указанного фактора. Инновационным подходом в активных ингредиентах является воздействие на врожденный иммунитет. Как правило, это достигается включением различных растительных экстрактов, богатых полифенолами, флавоноидами и другими антиоксидантами.

Перспективными направлениями развития дерматокосметики при розацеа является поиск возможности модулировать микробиом кожи [59].

Легкая жидкая основа макияжных средств должна содержать силикон для защиты кожного барьера в дополнении к солнцезащитным кремам широкого спектра действия. Зеленый оттенок макияжа также может быть использован для дополнительной маскировки красных очагов. Пациенты должны сначала применять зеленый оттенок на красные очаги, затем наносить тонирующую основу [53].

В последние годы широко предлагают также легкие тональные покрытия, обеспечивающие не только маскировку, но и увлажняющее, противовоспалительное и другие действия:

- «BB крем» – Vlemish Balm (увлажняющий тональный крем с легкой11 текстурой);
- «CC крем» – Color Correction (активное увлажнение, легкое тонирование за счет разноцветных пигментов);
- «DD крем» – Disquise & Diminish или Dynamic Do–АП (антивозрастной эффект + увлажнение + легкое тонирование).

Применение маскирующих средств при лечении данной патологии допускается, поскольку нивелирование косметического дефекта, особенно среди пациентов женского пола, положительно влияет на качество жизни [92, 96].

При уходе за кожей в условиях косметологического учреждения важно обращать внимание на выбор профессиональной косметики и спектра косметологических процедур. При этом желательно минимизировать использование спонжей и растирающих движений, с осторожностью использовать пилинги. При необходимости проведения пилинга при ЭТСП в периоде ремиссии могут быть с осторожностью использованы гликопилинги с концентрацией гликолевой кислоты не более 25%, скрабы для чувствительной кожи, а также ультразвуковой пилинг. Предпочтение следует отдавать маскам, уменьшающим выраженность эритемы, оказывающим увлажняющее, противовоспалительное действие и легко удаляемым с поверхности кожи. Недопустимо распаривание

кожи лица горячим паром. К процедурам, которые противопоказаны, относят: вапоризацию, пилинг–броссаж, вакуумные чистку и массаж, все виды плануального массажа, криомассаж и ультрафиолетовое облучение. Ограниченно применяется дезинкрустация и дарсонвализация [92]. Вне периода обострения могут быть назначены биоревитализация и мезотерапия. При этом мезотерапевтические коктейли могут включать ингредиенты, воздействующие на сосуды и воспаление.

Следует отметить также мнение Е.С. Панкиной, считающей, что назначение специализированного базового ухода за кожей лица способствует процессам нормализации микроциркуляции в области розацеа только у пациенток с ЭТСП [16].

Анализируя данные патогенеза ЭТСП и механизмах действия различных методов лечения, можно сделать вывод о необходимости более углубленного дальнейшего изучения эффективности применения комбинированных технологий, которые будут способны расширить представления о взаимодействии указанных методик и быть предпосылкой для разработки патогенетического лечения [18-22, 109-111].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполненное исследование относилось к открытому и проспективному. Работа проводилась на базах кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и сети клиник ООО «Центральный институт дерматокосметологии» в период с 2017 по 2020 год.

2.1. Характеристика собственных наблюдений

Всего в исследовании приняло участие 60 пациентов женского пола в возрасте от 26 до 55 лет с установленным диагнозом эритематозно–телеангэктатический субтип розацеа (ЭТСР). Данные пациентов регистрировались посредством применения информационно–статистической системы. В состав контрольной группы вошли 20 здоровых добровольцев женского пола, возраст которых был в пределах от 25 до 63 лет.

Критерии включения исследуемых были следующие:

1. Наличие письменного добровольного информированного согласия пациента на принятия участия в исследовании и распространении персональных данных в рамках данной работы.
2. Возраст старше 18 лет
3. Установленный диагноз: эритематозно–телеангэктатический субтип розацеа.

Критериями исключения пациентов из исследования были следующие:

1. Отсутствие письменного добровольного информированного согласия пациента или его законного представителя на участие в исследовании и распространение персональных данных в рамках данной работы.
2. Наличие неопластического процесса.

3. Пребывание на солнце в течение 4 недель до и после лечения.
4. Отказ пациента от участия в исследовании на любом из его этапов.
5. Несоответствие критериям включения в экспериментальную группу.
6. Беременность и лактация.
7. Возраст младше 18 лет.
8. Аллергические реакции на препараты, включенные в перечень используемых в рамках данного исследования.
9. Фототоксическая реакция на фототерапию.
10. Верификация у исследуемых других субтипов розацеа: папуло–пустулезного, фиматозного или офтальмологического.
11. Наличие хронических заболеваний в стадии декомпенсации.

Таким образом, были определены сроки, критерии включения и исключения пациентов из исследования.

Диагноз «эритематозно–телеангэктатический субтип розацеа» был установлен в соответствии с клинической картиной заболевания, характеризующейся верификацией транзиторной, либо персистирующей эритемы и множественных телеангэктазий.

2.2. Клинико–инструментальное обследование

Проведение обследования пациенток, принявших участие в исследовании, осуществлялось на основании следующих нормативно–правовых документов:

1. Аравийская Е.Р., Самцов А.В. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных с розацеа. Москва, 2013 год.
2. Стандарт медицинской помощи больным с Розацеа, утвержденный приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 11 декабря 2007 года N 757.
3. Клинические рекомендации «Розацеа». Утверждены Российским обществом дерматовенерологов и косметологов на XVI Всероссийском Съезде дерматовенерологов и косметологов (Москва, 16 июня 2016 год).

4. Порядок оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология», утвержденный Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 924н от 15 ноября 2012 г.

Для всех исследуемых был сформулирован развернутый клинический диагноз, основанный на анализе жалоб, сбора анамнестических данных, данных дерматологического осмотра, а также результатах диагностики кожи с использованием сканирующего аппарата Antera 3D и оценки степени тяжести заболевания с помощью шкалы диагностической оценки розацеа по Адашкевичу В. П.

Все данные о пациентах были зарегистрированы в соответствующей медицинской документации (амбулаторная карта формы N 025/у).

Объективный осмотр с выполняемой диагностической оценкой определяемых изменений был осуществлен соответственно Международной классификации болезней (МКБ–10, 1995 г.).

Оценка возрастной категории проводилась в соответствии с возрастной классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2016 г.): молодому возрасту соответствовал возрастной период от 18 до 44 лет, среднему возрасту – от 45 до 59 лет, а пожилому – от 60 до 74 лет.

Подробно проводили сбор жалоб и анамнестических данных.

При оценке субъективных жалоб (ощущение жжения и покалывания, зуд, стягивание кожи, чувство тепла или «приливов» кожи, сухость) внимание было уделено и триггерным факторам, способствующим развитию дерматоза (употребления алкоголя, острой или горячей пищи, пребывание на солнце, физическая нагрузка, изменение температурного режима).

Выяснялись длительность и течение заболевания, ранее проведенное лечение, также оценивалась его эффективность.

2.2.1. Оценка дерматологического статуса

При осмотре пациентов оценивался патологический процесс на коже лица в области лба, носа, щек, подбородка, висков. Были определены такие первичные и вторичные диагностические критерии, как: транзиторная преходящая (частота в среднем 5,5 раз в неделю, средняя продолжительность от 10 минут до 1,1 часа) или персистирующая стойкая диффузная эритема, количество телеангэктазии (множественные или единичные) в очагах поражения.

Дерматологический статус пациента до и после терапии определялся соответственно шкале диагностической оценке розацеа (Таблица 2, ШДОР, Адаскевич В.П., 2004).

Таблица 2 – Описательная структура шкалы диагностической оценки розацеа

Признаки	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
папулы/ пустулы	менее 10 элементов	от 11 до 20 элементов	от 21 до 30 элементов	свыше 30 элементов
эритема	ощутимой эритемы нет	слабая (легкая)	умеренная	сильная (тяжелая) фиолетово– красный цвет
		с ограниченным поражением в центре/генерализация по всему лицу		
телеангэктазии	нет	тонкие сосуды менее 0,2 мм в диаметре, занимающие менее 10% лица	несколько тонких сосудов и /или несколько более крупных диаметром более 0,2 мм, занимающих от 10% до 30% лица	много мелких сосудов и /или крупных сосудов, занимающих более 30% лица
сухость кожи	нет	слабая	умеренная, с незначительным шелушением	сильная, с выраженным шелушением
жжение	нет	слабое	умеренное	сильное
отек лица	нет	слабый	умеренный, мягкий	сильный, персистирующийся

Возможная минимальная сумма баллов – 0, максимальная – 21. Легкой степени тяжести розацеа соответствовала сумма баллов в диапазоне 1–7, средней – 8–14 баллов, а тяжелей – свыше 15 баллов.

При клинико–морфологическом анализе исследуемой группы пациентов по шкале оценки выраженности клинических признаков у каждой пациентки, мы определяли степень тяжести ЭТСП.

Дерматологическое обследование пациенток также включало установление фототипа кожи по классификации Владимирова В.В. (2009 г.):

Первый фототип представляют люди со светлыми и рыжими волосы, белой кожей с веснушками, голубыми глазами. Эритема у них возникает без загара;

Второй тип кожи наблюдается у лиц с русыми или каштановыми волосами, смуглой кожей, карими глазами; эритема у них постепенно переходит в загар;

Третий фототип кожи характерен для людей с каштановыми или черными волосами, смуглой кожей, карими или черными глазами; для них характерно возникновение загара без эритемы.

2.2.2. Неинвазивная диагностика морфологических изменений и функционального состояния микроциркуляторного русла

С целью изучения морфологических изменений и функционального состояния микроциркуляторного русла в коже был использован неинвазивный метод исследования – полиспектральный анализ кожи с помощью сканирующего аппарата Antera 3D (Miravex, Ирландия, регистрационный номер декларации о соответствии – ЕАЭС № RU Д–Е.АЛ16.В.76453), позволяющий в режиме реального времени создать карту распределения гемоглобина и измерить его концентрацию в очагах поражения и проанализировать морфологическую структуру патологических участков кожного покрова (Рисунок 1).

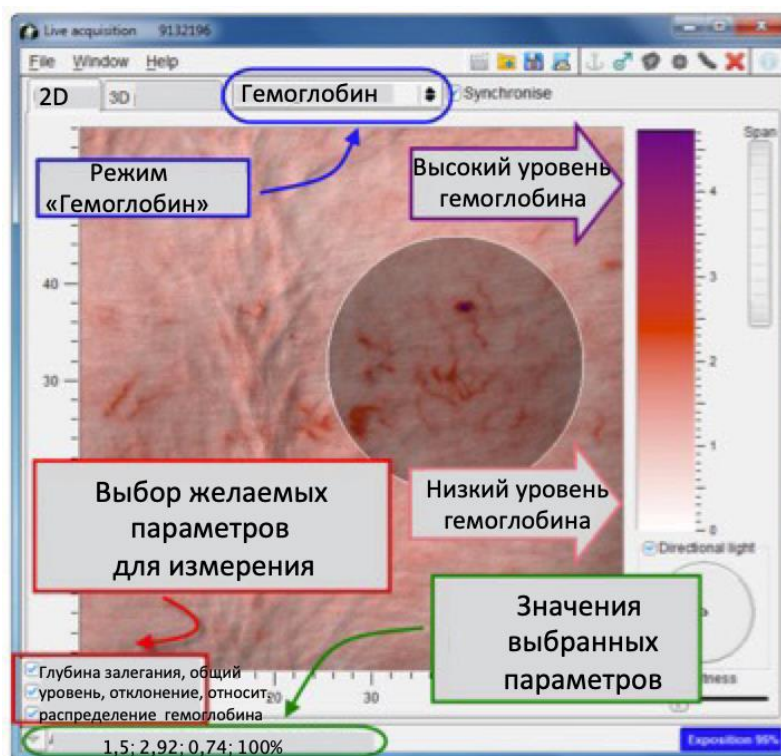


Рисунок 1 – Изображение, сделанное на аппарате Antera 3D в режиме «Гемоглобин»

У данного аппарата имеется определенное количество светодиодов с различной длиной волны, предназначенных для отображения всего видимого спектра, от красного до голубого цвета. Свет, который испускается светодиодами, частично поглощается, рассеивается и отражается от поверхности кожи. Отраженный свет собирается микросхемой камеры внутри прибора и передается на подключенный компьютер для анализа данных.

Для обеспечения воспроизводимых условий при получении изображения и данных (Рисунок 2) для подсчета необходимо было сделать демакияж кожи, а также, чтобы пациент находился в расслабленном состоянии, в положении сидя или лежа на спине. Аппарат Antera 3D™ располагался таким образом, чтобы он соприкасался с кожей пациента — аккуратно, но твердо, использовалось одноразовое биосовместимое пластиковое покрытие для обеспечения правильного фокусного расстояния во время получения изображения. При нажатии на кнопку изображение появлялось на экране компьютера. При этом кнопку не отпускали до тех пор, пока прямоугольное окошко в правом нижнем углу не приобрело

голубой цвет, что означало использование оптимальной выдержки. Если прямоугольное окно имело желтый цвет, это означало, что изображение недоэкспонированно, красный цвет — переэкспонированно. В обоих случаях изображение получено неправильно, что приведет к получению недостоверных данных. При получении изображения кожи пациента необходимо расположить компьютер таким образом, чтобы мы могли видеть изображение, появляющееся на мониторе. Во время удержания кнопки в нажатом состоянии Аппарат Antera 3D™ непрерывно получает поток данных. Как только мы отпускали кнопку, изображение фиксировалось. Аппарат Antera 3D был использован для измерения следующих параметров, по которым можно было судить о содержании гемоглобина (Рисунок 2): его общего уровня, отклонения и относительного распределения.

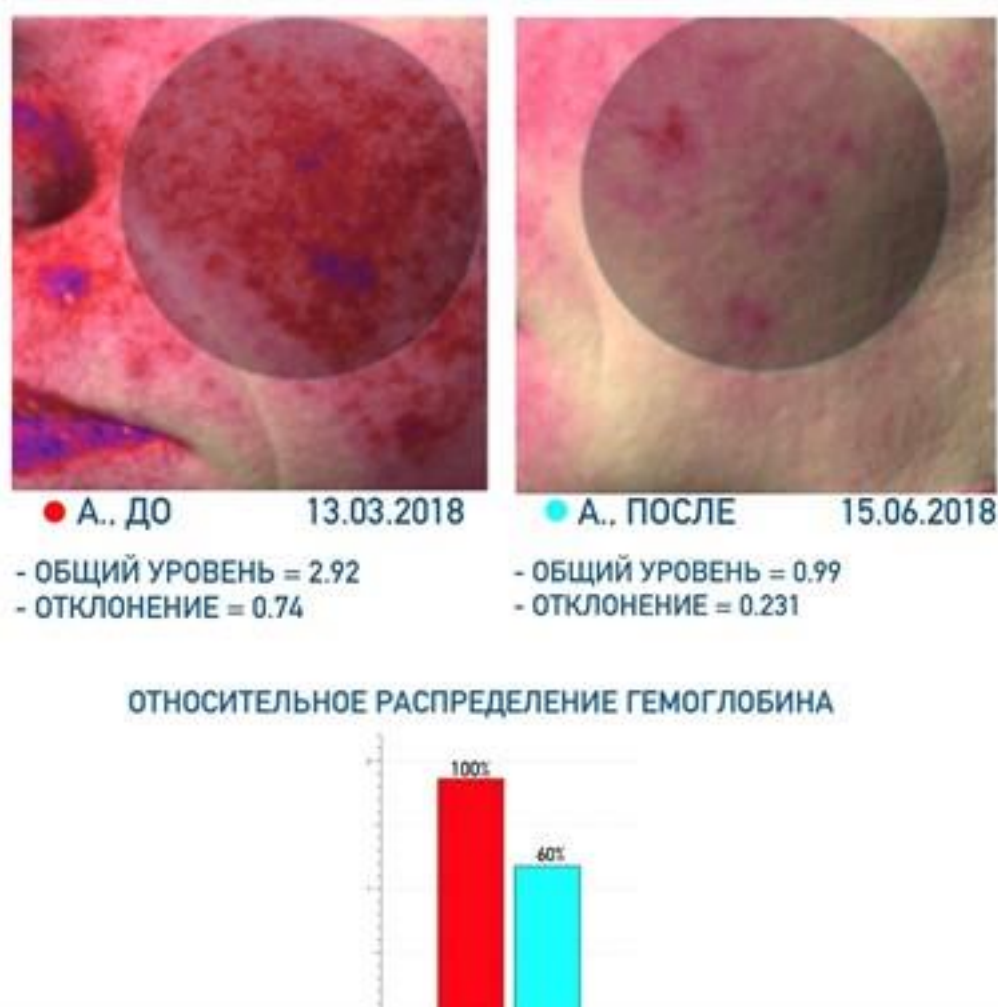


Рисунок 2 – Визуальная диагностическая карта, отражающая общий уровень гемоглобина, его отклонение и распределение

С целью проведения оценки степени морфологических изменений и функционального состояния микроциркуляторного русла до и после лечения методом неинвазивной диагностики полиспектральным анализом кожи – сканирующим аппаратом Antera 3D выбирался 1 наиболее пораженный участок кожи: область щек, лба, носа или подбородка.

Аппарат Antera 3D использует технологию «Spot-on», специальный алгоритм, который автоматически прикрепляет два или более изображений друг к другу. Данная автоматизированная процедура автоматически исправляет относительные сдвиги и повороты изображения. Благодаря «Spot-on» происходит определение области, которую необходимо проанализировать на изображении «До, в процессе и после лечения» (Рисунок 3).



Рисунок 3 – Визуальная диагностическая карта пациента, состоящая из нескольких изображений до, после 1 и 2 процедур, демонстрирует технологию захвата аналогичного выделенного участка в режиме «Spot-on»

2.3. Патогеническое обоснование и разработка комплексной терапии лечения эритематозно–телеангэктатического субтипа розацеа

На основании анализа данных полиспектрального анализа составлены индивидуальные карты (n=60) распределения гемоглобина и его концентрации в очагах ЭТСР.

С целью эффективной коррекции эритемы применялся высокоселективный агонист α_2 -адренорецепторов – 0,5% гель бримонидина тартрата, который за счет прямой вазоконстрикции мелких кровеносных сосудов дермы, а также противовоспалительного действия. 0,5% гель бримонидина тартрата представлен

гелем «Мирвазо Дерм» для наружного применения (Galderma, Франция, рег. №: ЛП–003563 от 12.04.16). Гель использовали путем нанесения тонкого слоя на «зоны поражения» (лоб, щеки, нос и/или подбородок), избегая попадания на слизистые оболочки глаз и губ.

В состав геля «Мирвазо Дерм» входит бримонидина тартрат – высокоселективный агонист α_2 -адренорецепторов с сильным сосудосуживающим действием. Его сродство к α_2 -адренорецепторам в 1000 раз превышает сродство к α_1 -адренорецепторам. В апреле 2016 г. 0,5% гель бримонидина тартрата (торговое название Мирвазо® Дерм, «Лаборатория Галдерма», Франция) зарегистрирован в России.

С целью поддержания долгосрочного эффекта и коррекции устойчивой дилатации поверхностных сосудов в виде телеангэктазий, нами применялся метод IPL на многомодульной платформе M22 (Lumenis, США, разрешен Минздравом РФ (регистрационный номер Росздравнадзора – ФСЗ 2012/12713) с помощью насадки IPL (Intensive pulse light).

Механизм ее действия обусловлен местным подъемом температуры и деструкцией структур с хромофорами (гемоглобина эритроцитов) вследствие биологического воздействия IPL на структуры кожи.

Нами использована уникальная технология оптимального импульса OPT (Optimal Pulse Technology), которая позволяет передавать в удаляемый сосуд больше постоянной энергии без колебаний и негативных последствий (ожогов), а технология контактного охлаждения обеспечивает дополнительный отвод тепла от эпидермиса во время воздействия, что способствует эффективности лечения. Терапевтические параметры импульсного светового излучения определяются следующими составляющими: длительностью и энергией импульса, фототипом кожи, наличием эритемы, количеством телеангэктазий, их глубиной залегания в очаге поражения. На основании полученных результатов разработаны протоколы IPL.

В нашей работе были использованы следующие параметры: длина волны 500–1200 нм, флюенс 10–35 Дж/см², три вида импульсов, длительность импульса

4–20 мс, задержка между импульсами 5–150 мс, частота до 1 ГЦ, размер пятен 15 x 35мм² и/или 8 x 15мм².

По окончании выполнения процедуры с целью устранения неприятных раздражающих ощущений пациентам накладывались аккумуляторы холода; применялся солнцезащитный крем (фактор защиты 50) в области воздействия с целью предотвращения появления пигментации.

1. При преобладании эритемы и с наличием единичных телеангэктазий рекомендуются следующие параметры выбора светового излучения:

- для 1 фототипа кожи — режим Skin Treatment, фильтры: 515, 560, кристалл: прямоугольный, энергия (флюенс) 17–20 Дж/см², длительность импульса: 6 мс;

- для 2 фототипа кожи — режим Skin Treatment, фильтры: 515, 560, кристалл: прямоугольный, энергия (флюенс) 16–19 Дж/см², длительность импульса: 6 мс;

- для 3 фототипа кожи — режим Skin Treatment, фильтры: 515, 560, кристалл: прямоугольный, энергия (флюенс) 15–18 Дж/см², длительность импульса: 6 мс.

2. При преобладании поверхностно расположенных телеангэктазий диаметром >0,6 мм (глубина залегания до 1,5 мм) рекомендуются следующие параметры выбора светового излучения:

- для 1 фототипа кожи — режим Skin Treatment, фильтры: 515, 560, кристалл: прямоугольный, энергия (флюенс) 20–23 Дж/см², длительность импульса: 6 мс;

- для 2 фототипа кожи — режим Skin Treatment, фильтры: 515, 560, кристалл: прямоугольный, энергия (флюенс) 19–22 Дж/см², длительность импульса: 6 мс;

- для 3 фототипа кожи — режим Skin Treatment, фильтры: 515, 560, кристалл: прямоугольный, энергия (флюенс) 18–21 Дж/см², длительность импульса: 6 мс.

3. При преобладании глубоко расположенных телеангектазий диаметром до 0,6 мм (глубина залегания от 1,5 мм до 2,5 мм) рекомендуются следующие параметры выбора светового излучения:

- для 1 фототипа кожи — режим Skin Treatment, фильтры: 515, 560, 590, кристалл: прямоугольный, энергия (флюенс) 22–25 Дж/см², длительность импульса: 6,6 мс;
- для 2 фототипа кожи — режим Skin Treatment, фильтры: 515, 560, 590, кристалл: прямоугольный, энергия (флюенс) 21–24 Дж/см², длительность импульса: 6,5 мс;
- для 3 фототипа кожи – режим Skin Treatment, фильтры: 515, 560, 590, кристалл: прямоугольный, энергия (флюенс) 20–23 Дж/см², длительность импульса: 6 мс.

Описание метода

Курс лечения 1 группы включал ежедневное нанесения 0,5% геля бримонидина тартрата, на кожу лица, 1 раз в день, утром, в течении 3 месяцев. Препарат наносится тонким слоем на «зоны поражения» (лоб, щеки, нос и/или подбородок), избегая попадания на губы, глаза, слизистые оболочки (Рисунок 4).

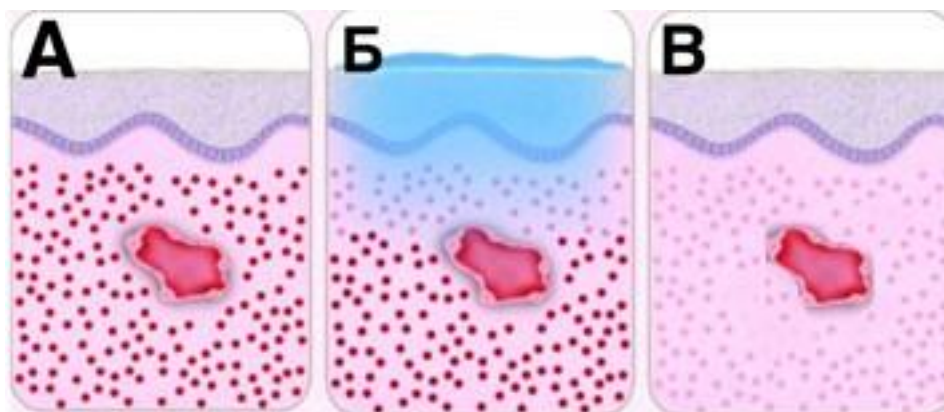


Рисунок 4 – Действие IPL с длинами волн в диапазоне от 500 до 1200 нм у пациентов группы 2 с телеангектазиями и фоновой эритемой:

А – фоновая эритема и телеангектазии;

Б – применение 0,5% геля бримонидина тартрата;

В – процесс редукции фоновой эритемы, телеангектатический сосуд сохраняется

Курс лечения 2 группы включал 3 процедуры широкополосного импульсного светового излучения на многомодульной платформе «M22» с помощью насадки IPL. Процедуры проводились 1 раз в 28–30 дней (Рисунок 5).

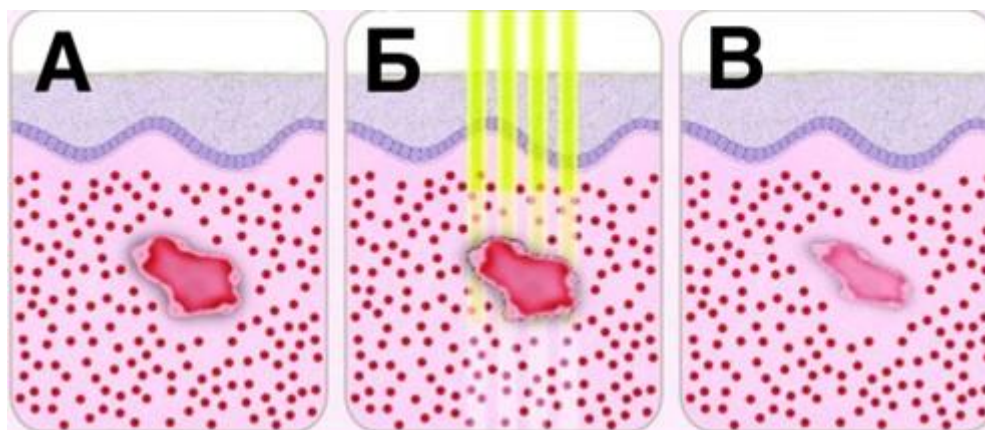


Рисунок 5 – Действие IPL с длинами волн в диапазоне от 500 до 1200 нм у пациентов группы 2 с телеангэктазиями и фоновой эритемой:

А – фоновая эритема и телеангэктазии;

Б – активное поглощение энергии аппарата широкополосной терапии гемоглобином в телеангэктатических кровеносных сосудах на фоне сохраняющейся фоновой эритемы;

В – процесс окклюзии сосуда, фоновая эритема незначительно редуцирует

Курс лечения 3 группы начинался с нанесения на пораженную кожу 0,5% геля бримонидина тартрата, который применялся ежедневно, 1 раз в день, утром, после чего начинали процедуры широкополосного импульсного светового излучения на многомодульной платформе «M22» с помощью насадки IPL. Процедуры проводились 1 раз в 28–30 дней, курс включал 3 процедуры.

Комплексное применение 0,5% геля бримонидина тартрата и IPL с длинами волн в диапазоне от 500 до 1200 нм потенцируют действие друг друга (Рисунок 6). 0,5% гель бримонидина тартрата нивелирует фоновую эритему, делая телеангэктазии более «видимыми» для IPL с длинами волн в диапазоне от 500 до 1200 нм, а энергия аппарата широкополосной терапии, активно поглощается гемоглобином в телеангэктатических кровеносных сосудах, в результате чего достигается их окклюзия.

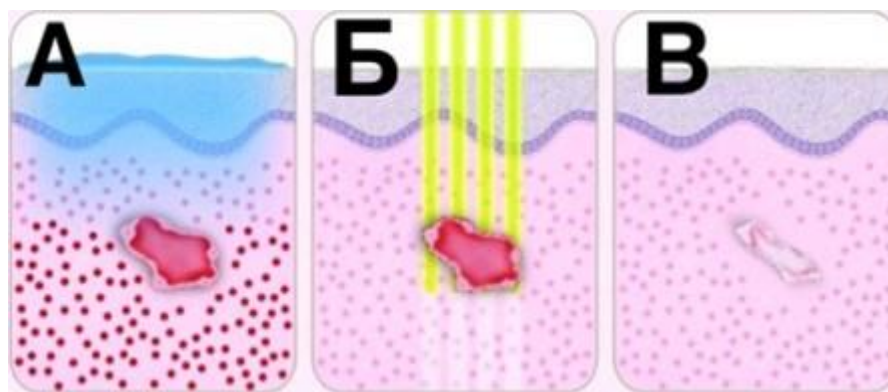


Рисунок 6 – Комплексное действие 0,5% геля бримимонидина тартрата и IPL с длинами волн в диапазоне от 500 до 1200 нм у пациентов группы 3 с телеангэктазиями и фоновой эритемой:

- А – применение 0,5% геля бримимонидина тартрата;
 Б – активное поглощение энергии аппарата широкополосной терапии гемоглобином в телеангэктатических кровеносных сосудах;
 В – процесс редукции эритемы и окклюзия сосуда

Процедуры на многомодульной платформе «M22» считались эффективными в случае исчезновения сосуда вследствие его коагуляции: изменение окраски сосуда из красного/розового цвета в серый; кровоизлияния в кожу вследствие разрыва сосуда. После завершения процедур пациентам рекомендовалось использовать фотопротекторы с фактором защиты 50 на зону воздействия, с целью профилактики развития пигментации.

Отсутствие эффекта от используемой терапии определялось по отсутствию динамики изменений сосудов. После каждой процедуры через 28–30 дней пациенты осматривались с целью определения целесообразности выполнения последующих процедур.

Для проведения оценки клинической эффективности терапии топического нанесения геля на основе 0,5% бримимонидина тартрата, IPL-терапии и комплексного лечения были использованы следующие критерии:

- полное отсутствие эритемы и телеангэктазий (соответствует клиническому выздоровлению);
- регресс телеангэктазий более чем на 50% (соответствует значительному улучшению);

- изменение клинических критерий в динамике менее, чем на 50% от исходного уровня (соответствует улучшению);
- изменение клинических критерий в динамике менее, чем на 25% от исходного уровня (соответствует незначительному улучшению);
- кожные проявления после лечения сохраняются (отсутствие эффекта).

2.4. Методы статистической обработки данных

Для осуществления интерпретации результатов полученных клинических данных были применены методы и средства электронно–вычислительной техники. Персональная электронно–вычислительная машина на платформе HUAWEI MateBook D 15 i3–10110U с лицензионной версией программных пакетов Microsoft Office Word и Excel 2013 была использована в качестве компьютерного сопровождения экспериментальной части работы.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клиническая характеристика группы пациентов с эритематозно–телеангэктатическим субтипом розацеа

Всего под наблюдением находилось 60 больных женского пола с ЭТСП, в возрасте от 26 до 55 лет (средний возраст $40,2 \pm 13,7$ лет). Контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев в возрасте от 25 до 63 лет (средний возраст $40,16 \pm 14,84$ лет).

Всем пациенткам был установлен диагноз: «эритематозно–телеангэктатический субтип розацеа».

В зависимости от схемы лечения все пациенты были разбиты на 3 группы.

В 1–ой группе (20 человек) больные применяли: гель бримонидина тартрата 0,5% – на кожу лица тонким слоем на «зоны поражения» (лоб, щеки, нос и/или подбородок), избегая попадания на слизистые оболочки глаз и губ, 1 раз в день утром.

Во 2–ой группе (20 человек) больным проводились только процедуры широкополосного импульсного светового излучения на многомодульной платформе «M22» с помощью насадки IPL (курс 3 процедуры, с интервалом 1 месяц).

В 3–ей группе (20 человек) больным проводилось комплексное лечение с использованием геля бримонидина тартрата 0,5%, ежедневно, 1 раз в день, утром. Через 7–10 дней больным проводились процедуры широкополосного импульсного светового излучения на многомодульной платформе «M22» с помощью насадки IPL (курс 3 процедуры, с интервалом 1 месяц).

В соответствии с возрастной классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2016 г.), все пациентки были разделены на подгруппы в зависимости от возраста. Большинство пациенток были молодого возраста – 40

человек. Средний возраст всех пациенток составил $40,16 \pm 14,84$ лет, а наиболее многочисленной подгруппы – $34,7 \pm 9,3$ лет (Таблица 3).

Таблица 3 – Распределение пациенток по возрасту в соответствии с классификацией ВОЗ, 2016 г.

Название периода	Возраст, лет	Количество	
		Асб.	%
Молодость	18–44	40	66,6
Средний возраст	45–59	20	33,3

Обследуемые предъявляли жалобы на периодическое чувство жара, жжение, зуд в очагах поражения, которые развивались или усиливались после употребления горячей или острой пищи, алкоголя, физической нагрузки и пребывания на солнце.

Различные субъективные ощущения, которые с большой вероятностью были связаны с наличием заболевания, наблюдались у 57 (95,0%) пациенток. Частота этих ощущений представлена в таблице 4 и на рисунке 7.

Таблица 4 – Спектр субъективных ощущений больных с эритематозно–телеангэктатическим субтипом розацеа (n=60)

Субъективные ощущения	Количество	
	Абс.	%
Ощущение жжения и покалывания	54	90,0
Стягивание кожи	50	83,3
Зуд	48	80,0
Чувство тепла или «приливов» кожи	35	58,3
Отсутствие субъективных жалоб	3	5,0

Из общей выборки у 54 (90,0%) женщин отмечались ощущение жжения и покалывания кожи лица, стягивание кожи лица беспокоило 50 пациенток (83,3%), зуд различной интенсивности определялся у 48 (80,0%) больных, чувство тепла в очагах поражения кожи (приливы) наблюдалось у 35 (58,3%) больных. У 3 (5,0%) пациенток субъективных ощущений, связанных с заболеванием, выявлено не было.

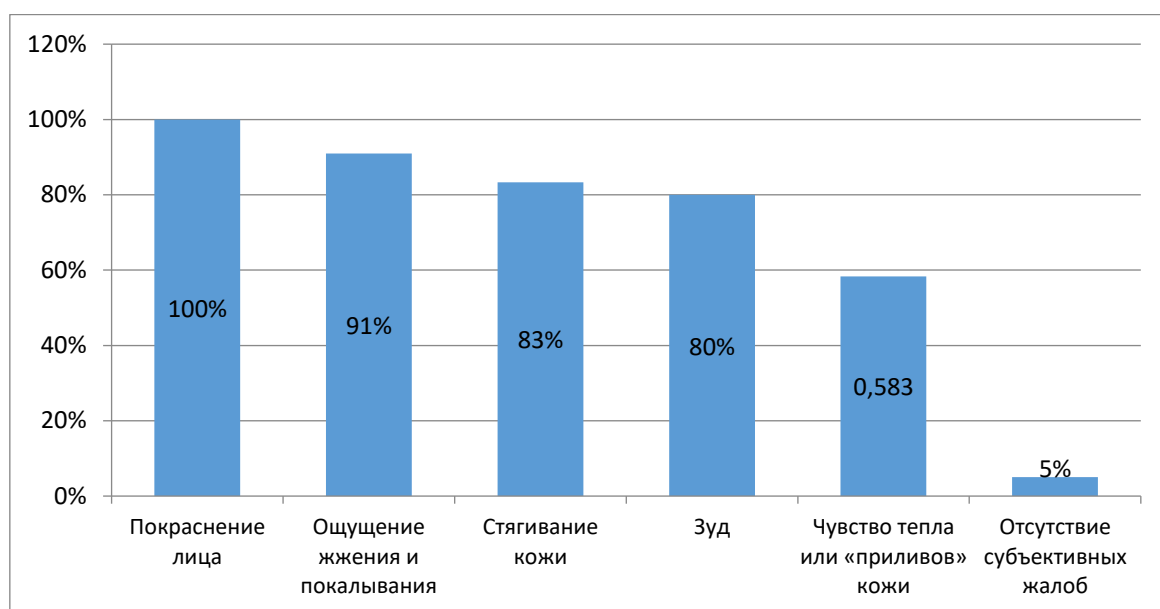


Рисунок 7 – Спектр основных жалоб пациентов с эритематозно–телеангэктатическим субтипом розацеа (n=60)

Длительность заболевания у пациенток варьировала от 5 месяцев до 15 лет, средняя продолжительность заболевания составила $5,0 \pm 2,3$ года. Как видно из таблицы 5, менее одного года болезнь проявлялась у 6 больных (10,0%), от 1 до 5 лет – у 32 (53,3%) пациенток.

Таблица 5 – Распределение больных с эритематозно–телеангэктатическим субтипом розацеа по длительности заболевания (n=60)

Длительность заболевания	Количество	
	Абс.	%
До 1 года	6	10,0
1–5 лет	32	53,3
6–10 лет	13	21,7
Свыше 10 лет	8	13,3

Длительность заболевания от 6 до 10 лет была отмечена у 13 (21,7%) женщин, свыше 10 лет – у 8 больных (13,3%) (Рисунок 8).

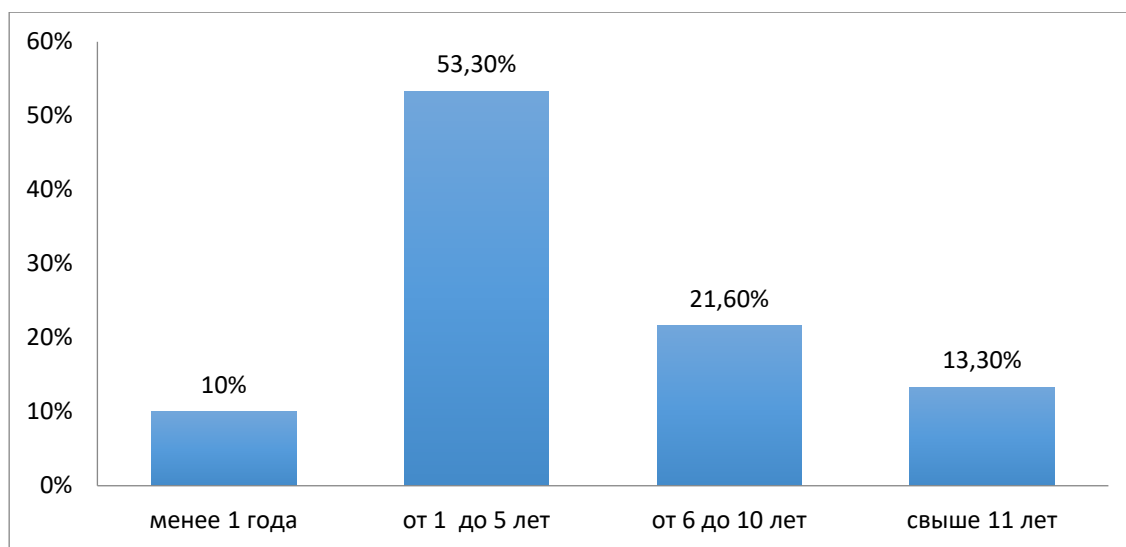


Рисунок 8 – Длительность заболевания больных с эритематозно–телеангэктатическим субтипом розацеа

Анализ факторов, провоцирующих начало заболевания у пациенток, включенных в исследование, показал, что чаще всего среди таковых больные отмечали нарушения диеты (прием острой, соленой пищи, алкогольных напитков и др.) – у 41 человека (68,3%) (Таблица 6).

Также в качестве подобных факторов выступали: психоэмоциональное напряжение (стресс) – у 30 (50,0%) пациенток, воздействие солнечной инсоляции

– у 33 (55,0%) больных, изменения температурного режима – у 15 человек (25,0%).

Таблица 6 – Структура факторов, провоцирующих начало заболевания у пациенток с эритематозно–телеангэктатическим субтипом розацеа (n=60)

Провоцирующие факторы	Количество	
	Абс.	%
Нарушение диеты	41	68,3
Психоэмоциональное напряжение	30	50,0
Воздействие солнечной инсоляции	33	55,0
Изменения температурного режима	15	25,0

У больных ЭТСП были выявлены сопутствующие заболевания, среди которых заболевания сердечно–сосудистой системы отмечены у 24 (40,0%) больных, болезни системы пищеварения – у 35 (58,3%) пациенток, болезни нервной системы – у 16 (26,6%) больных, заболевания эндокринной системы отмечались у 12 (20,0%) больных (Таблица 7). У 15 (25,0%) женщин в анамнезе отмечались хронические заболевания репродуктивной системы.

Таблица 7 – Наличие сопутствующих заболеваний у больных эритематозно–телеангэктатическим субтипом розацеа (n=60)

Группы заболеваний	Количество	
	Абс.	%
Заболевания сердечно–сосудистой системы	24	40,0
Заболевания пищеварительной системы	35	58,3
Заболевания нервной системы	16	26,6
Заболевания эндокринной системы	12	20,0
Заболевания репродуктивной системы	15	25,0

Учитывая задачу данного исследования, включающего разработку нового эффективного патогенетического комплексного метода лечения ЭТСР, особое внимание было уделено эффективности предшествующих попыток применения различных методов терапии.

Установлено, что 26 больных (43,3%) получали преимущественно топическую терапию препаратами с метронидазолом, бензоилпероксидом, фузидовой кислотой, азелаиновой кислотой (Рисунок 9). В 11 случаях (18,3%) проводилась только системная терапия с использованием антибиотиками тетрациклиновой группы, метронидазолом, ретиноидами; в 17 случаях (28,3%) проводилась комплексная терапия, включающая как топические препараты, так и системную терапию.

Обращает на себя внимание, что в 18 случаях (30,0%) в комплексной терапии розацеа были использованы и препараты других фармакологических групп (желудочно–кишечные средства, сорбенты, антигистаминные препараты). В 6 случаях (10,0%) пациентки не получали лечения до обращения.

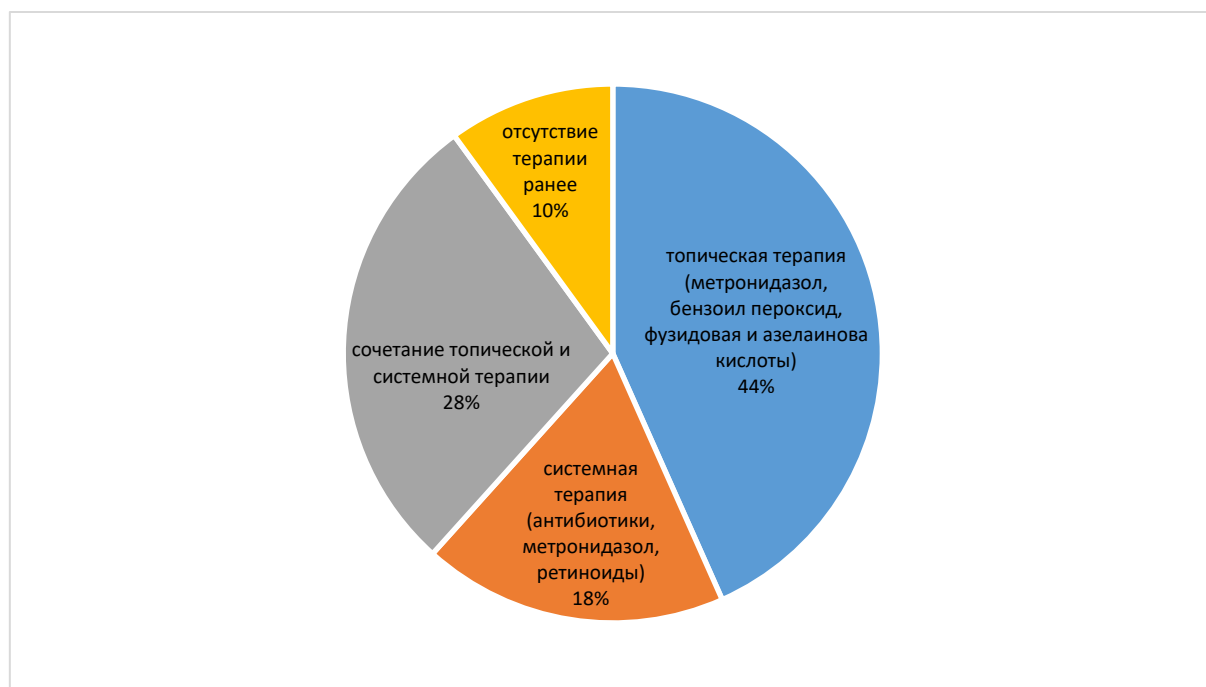


Рисунок 9 – Распределение пациентов по методам предшествующей терапии эритематозно–телеангэктатического субтипа розацеа

В таблице 8 приведены результаты ранее проведенного лечения. Как видно, улучшение после ранее проводимого лечения носило временный характер, длительность его составила в среднем 2–6 месяцев у 38 (63,3%) пациенток. В то же время более чем у трети больных наблюдалось отсутствие устойчивого эффекта от ранее проводимого лечения – в 22 случаях (36,7%).

Таблица 8 – Результаты ранее проведенного лечения пациенток с эритематозно–телеангэктатическим субтипом розацеа (n=60)

Результаты лечения	Количество	
	Абс.	%
Улучшение длительностью 2–6 месяцев	38	63,3
Отсутствие устойчивого эффекта	22	36,7

Также в процессе обследования учитывали фототип пациенток, который устанавливали в соответствии с классификацией фототипов кожи по Владимирову В.В. Распределение пациенток по фототипам приведено в таблице 9.

Таблица 9 – Распределение пациенток основной группы по фототипам по Владимирову В.В. (n=60)

Фототип	Количество	
	Абс.	%
Первый	36	60,0
Второй	18	30,0
Третий	6	10,0

Как видно, у абсолютного большинства – 36 обследуемых (60,0%) – был выявлен первый фототип, в 30,0% случаев (у 18 пациенток) – второй фототип и только у 10% (6) женщин – третий фототип (Рисунок 10).

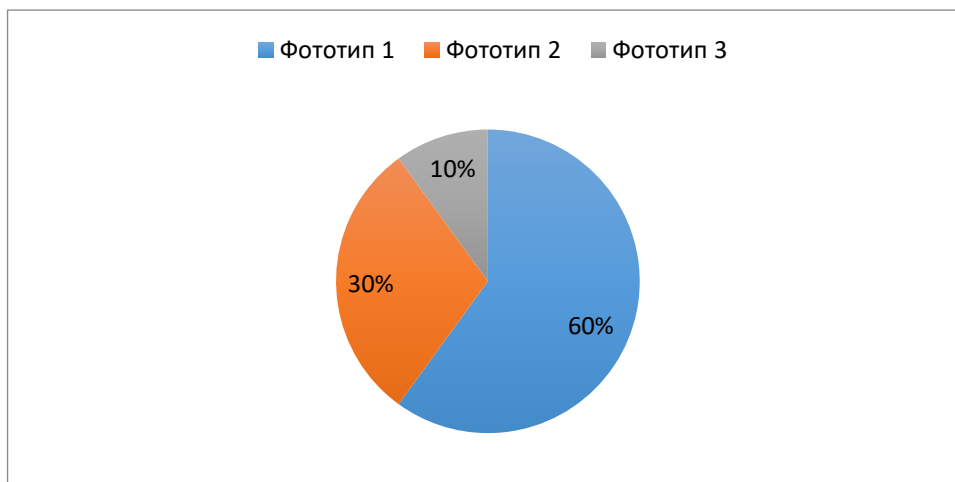


Рисунок 10 – Распределение пациенток по фототипу в основной группе

У пациенток, включенных в исследование, патологический процесс локализовался на коже лба, носа, щек, подбородка, висков. При этом определялись следующие первичные и вторичные диагностические критерии: транзиторная или персистирующая диффузная эритема с нечеткими границами, множественные тонкие телеангэктазии, умеренно выраженный отек и сухость кожи в очагах поражения (Рисунок 11). У 18 (30,0%) больных отмечалась транзиторная эритема (Рисунок 12), у 42 (70,0%) пациенток — персистирующая (Рисунок 13).



Рисунок 11 – Больная С., 55 лет. Эритематозно–телеангэктатический субтип розацеа: диффузная эритема с нечеткими границами



Рисунок 12 – Больная М., 34 года. Эритематозно–телеангэктатический субтип розацеа, транзиторная эритема



Рисунок 13 – Больная Ю., 38 лет. Эритематозно–телеангэктатический субтип розацеа, персистирующая эритема

При анализе результатов оценки степени тяжести заболевания по шкале оценки выраженности клинических признаков (ШДОР) установлено, что во всей выборке больных, включенных в исследование, преобладали пациентки с легкой степенью тяжести ЭТСП ($n=48$, 80,0%), у которых среднее значение шкалы составило $3,15 \pm 0,32$, средняя степень тяжести заболевания в соответствии с этой шкалой была выявлена у 12 (20,0%) пациенток, значение показателя составило $9,62 \pm 0,47$.

3.2. Морфофункциональные характеристики микроциркуляторного русла кожи у больных с эритематозно–телеангэктатическим субтипом розацеа

Изучение морфологических и функциональных особенностей состояния микроциркуляторного русла кожи больных с ЭТСП проводили с помощью метода полиспектрального анализа кожи с использованием сканирующего аппарата Antera 3D. В процессе реализации метода осуществляется создание индивидуальных визуальных карт распределения гемоглобина на основании результатов измерений его концентрации в очагах поражения. При проведении

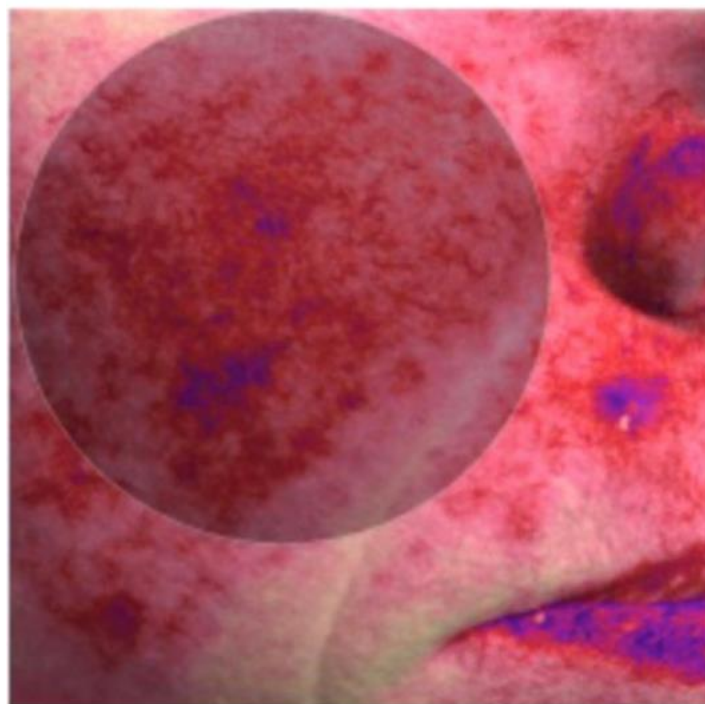
полиспектрального анализа кожи учитывались параметры, отражающие содержание гемоглобина в коже больных ЭТСР.

Результаты исследования, представленные в таблице 10 и на рисунке 14, свидетельствовали о значительном увеличении количества капилляров и капилляритов, а также о наличии признаков их дилатации, что клинически выражалось в виде эритемы разной степени интенсивности.

Таблица 10 – Данные полиспектрального анализа кожи больных с эритематозно–телеангэктатическим субтипом розацеа до лечения (n=60)

Наименование показателя	Значение показателя
Общий уровень гемоглобина, М±m	3,52 ± 0,34
Отклонение гемоглобина, М±m	0,641 ± 0,036
Относительное распределение гемоглобина, %	100%

Значение общего уровня гемоглобина (параметр характеризует среднюю концентрацию гемоглобина в выбранной области исследования) во всей выборке обследуемых больных составил до лечения $3,52 \pm 0,34$.



● М., ДО

25.04.2019

- ОБЩИЙ УРОВЕНЬ = 1.48

- ОТКЛОНЕНИЕ = 0.48

Рисунок 14 – Показатели общего уровня гемоглобина и отклонение гемоглобина в области, выделенной контуром

Величина показателя «отклонение гемоглобина» позволяет получить информацию о степени гомогенности гемоглобина в исследуемой области. Несмотря на то, что среднее значение гемоглобина может зависеть от типа кожи пациента, распределение гемоглобина специфично для каждого человека. Чем ближе к нулю значение данного показателя, тем более однородным является распределение гемоглобина, цвет кожи при этом оптимальный. По результатам нашего исследования значение данного показателя гемоглобина до лечения во всей выборке пациентов составило $0,641 \pm 0,036$.

Показатель «относительное распределение гемоглобина» представляет собой соотношение общего уровня гемоглобина и значения отклонения гемоглобина. Аналогично показателю «общий уровень гемоглобина» данный параметр позволяет получить информацию об однородности распределения

гемоглобина, при этом сравнение выполняется со средним уровнем гемоглобина. Процентное значение данного параметра показало, что в обследуемой выборке пациентов до лечения его величина составила 100%.

3.3. Обоснование и оценка эффективности применения патогенетически обоснованного комплексного метода лечения эритематозно–телеангэктатического субтипа розацеа

3.3.1. Динамика клинических проявлений и показателей микроциркуляции кожи в общей выборке пациентов с эритематозно–телеангэктатическим субтипом розацеа

Лечение было проведено 60 больным с ЭТСП.

В результате лечения пациентов 1–й группы с ЭТСП (ежедневное нанесения 0,5% геля бримонидина тартрата, n=20) было отмечено уменьшение выраженности эритемы за счет прямой вазоконстрикции мелких кровеносных сосудов дермы, а также противовоспалительного действия и уменьшению отека в зоне поражения, однако у нескольких пациентов сохранялись единичные телеангэктазии различного калибра, которые визуализовались на поверхности кожи (рисунки 15–17).



Рисунок 15 – Пациентка М., 50 лет, до лечения. Эритематозно–телеангэктатический субтип розацеа. Отмечается персистирующая эритема



Рисунок 16 – Та же пациентка после окончания лечения гелем на основе бримонидина тартрата 0,5%. Значительное улучшение в виде уменьшения интенсивности эритемы и сокращения количества телеангэктазий

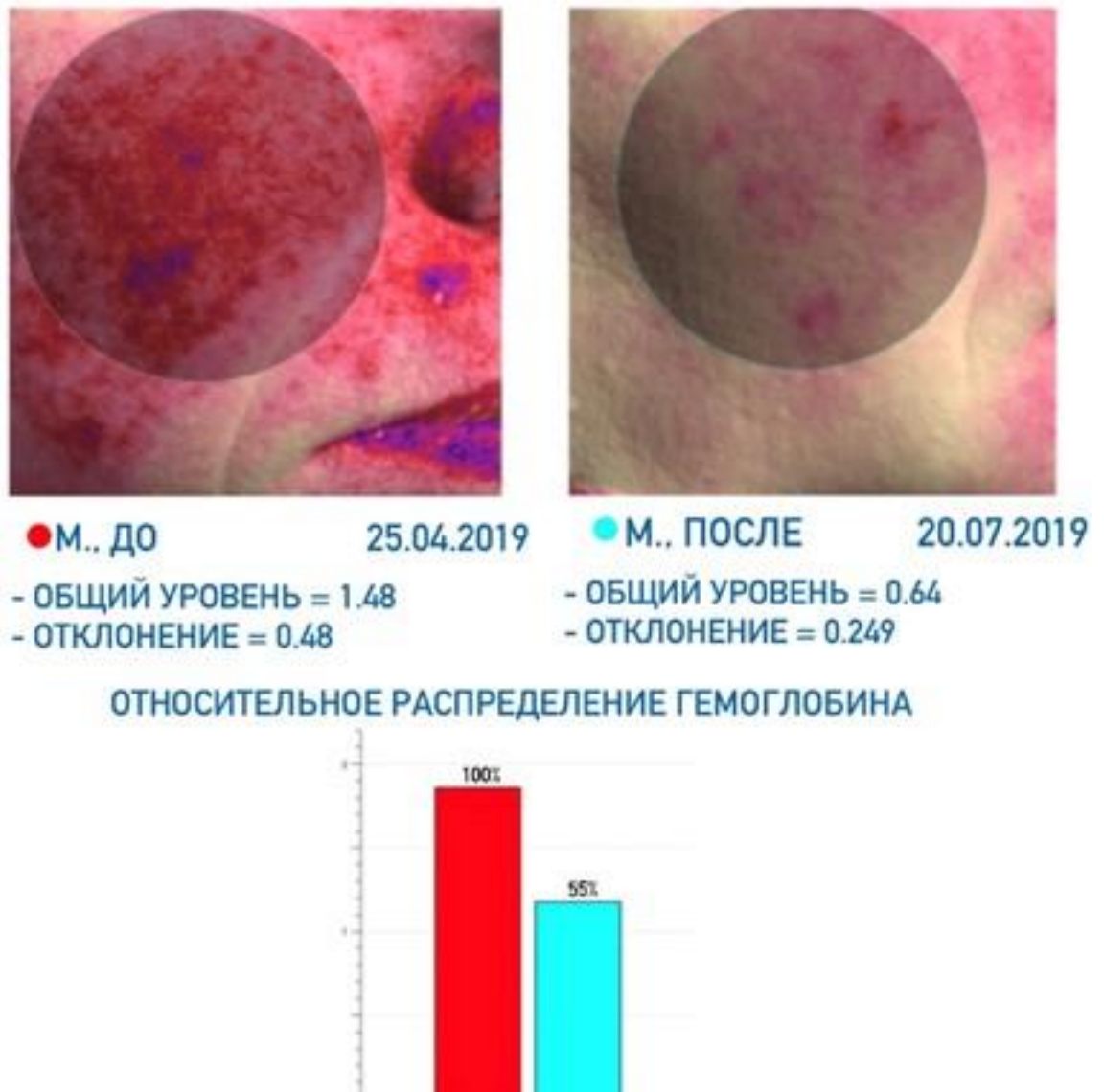


Рисунок 17 – Визуальная диагностическая карта, отражающая общий уровень гемоглобина, его отклонение и распределение, у той же пациентки до и после окончания лечения гелем на основе бримонидина тартрата 0,5%

В результате лечения 2–ой группы с ЭТСР (3 процедуры широкополосного импульсного светового излучения на многомодульной платформе «M22» с помощью насадки IPL, n=20) наблюдалась окклюзия телеангэктазий различного калибра за счет поглощения энергии широкополосного импульсного света гемоглобином в телеангэктатических кровеносных сосудах, однако у некоторых пациентов после лечения сохранялась эритема (рисунки 18–20).



Рисунок 18 – Пациентка Н., 41 лет. Эритематозно–телеангэктатический субтип розацеа. Отмечается эритема, телеангэктазии до лечения широкополосным импульсным световым излучением на многомодульной платформе «M22» с помощью насадки IPL



Рисунок 19 – Та же пациентка после лечения широкополосным импульсным световым излучением на многомодульной платформе «M22» с помощью насадки IPL, отмечается окклюзия телеангэктазий, сохранится незначительная эритема

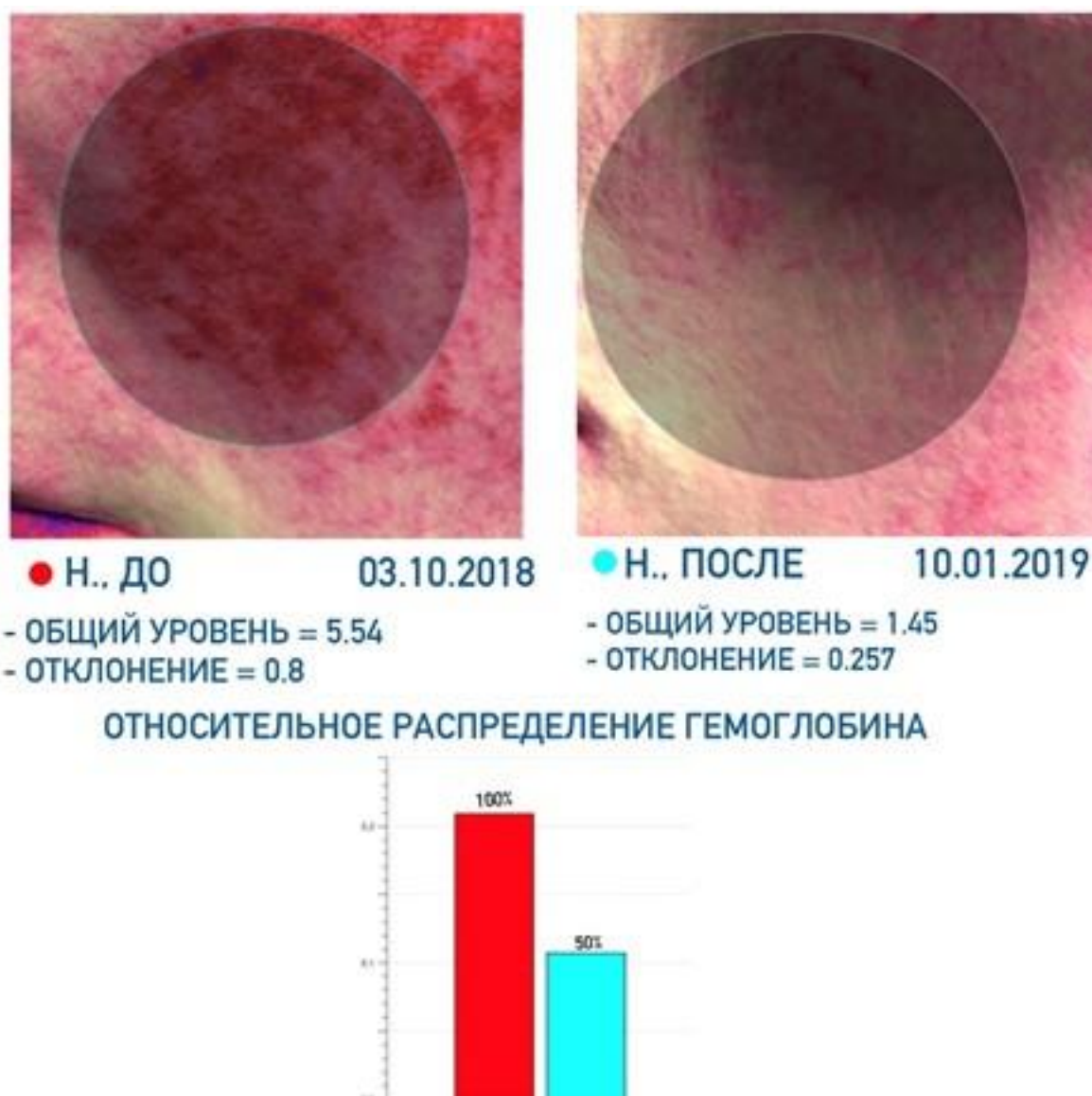


Рисунок 20 – Визуальная диагностическая карта, отражающая общий уровень гемоглобина, его отклонение и распределение, у той же пациентки до и после лечения широкополосным импульсным световым излучением на многомодульной платформе «M22» с помощью насадки IPL

В результате лечения пациентов 3–ей группы с ЭТСП было отмечено, что комплексное применение 0,5% геля бримонидина тартрата и IPL с длинами волн в диапазоне от 500 до 1200 нм потенцируют действие друг друга. Гель на основе 0,5% бримонидина тартрата нивелирует фоновую эритему, делая телеангэктазии более «видимыми» для IPL с длинами волн в диапазоне от 500 до 1200 нм, а энергия аппарата широкополосной терапии, активно поглощается гемоглобином в телеангэктатических кровеносных сосудах, в результате чего достигается их окклюзия (рисунки 21–23).



Рисунок 21 – Пациентка С., 46 лет. Эритематозно–телеангэктатический субтип розацеа, до комплексного лечения гелем бримонидина тартрата 0,5% и IPL с длинами волн в диапазоне от 500 до 1200 нм



Рисунок 22 – Та же пациентка с эритематозно–телеангэктатическим субтипом розацеа после проведенного лечения широкополосным импульсным световым излучением (3 процедуры) и ежедневным топическим нанесением геля на основе 0,5% бримонидина тартрата. Клиническое выздоровление

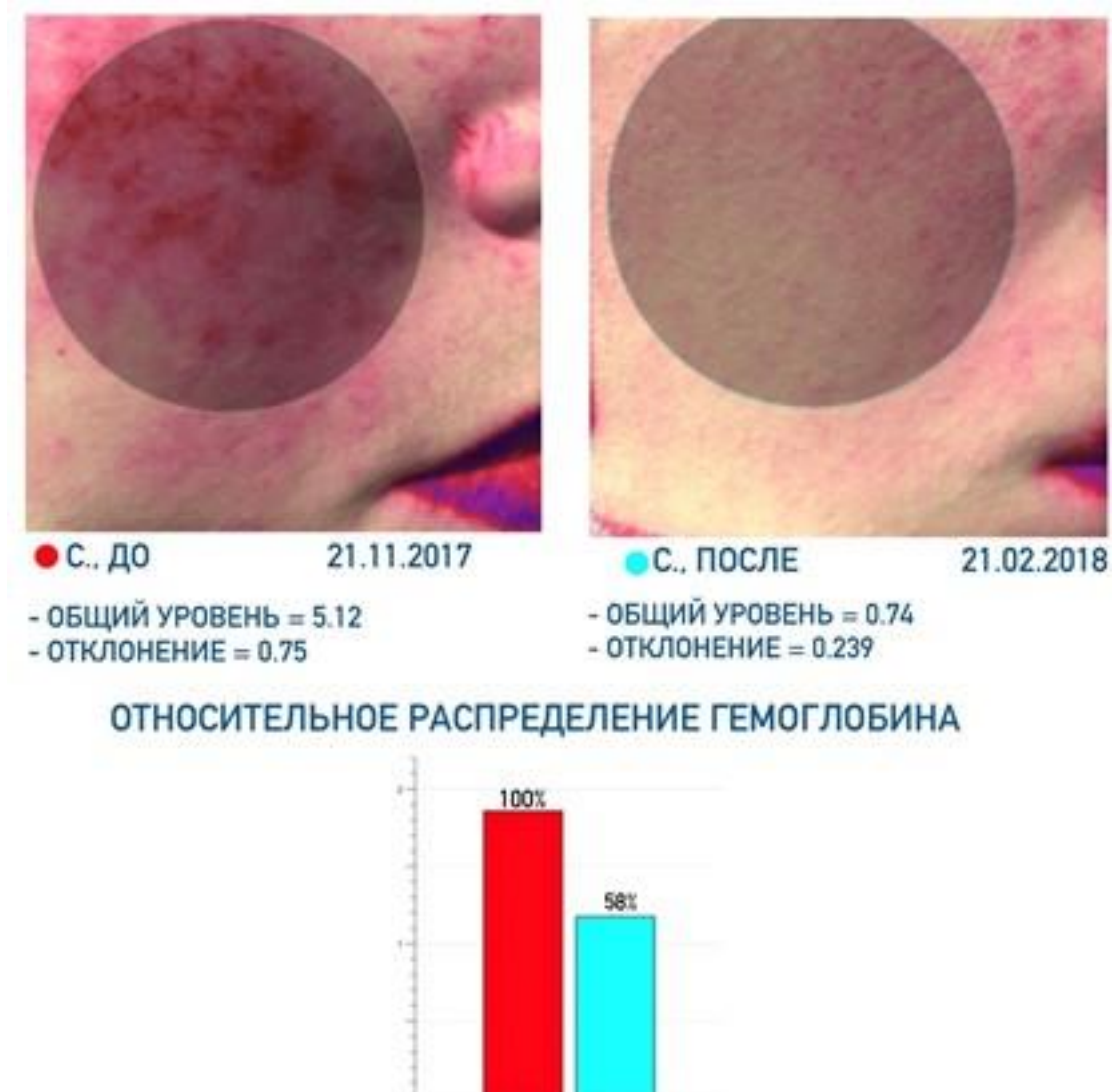


Рисунок 23 – Визуальная диагностическая карта, отражающая общий уровень гемоглобина, его отклонение и распределение, у той же пациентки до и после проведенного лечения широкополосным импульсным световым излучением (3 процедуры) и ежедневным топическим нанесением геля на основе 0,5% бримонидина тартрата.

Для больных с ЭТСП в группе 3 количество процедур широкополосным импульсным световым излучением, необходимых для достижения клинического эффекта, составило 3 процедуры с учетом включенной в комплекс лечения наружной терапии препаратом геля бримонидина тартрата 0,5%

В таблице 11 представлена динамика клинических проявления заболевания в процессе лечения пациенток. Как видно, через 1 месяц после начала лечения наблюдались следующие изменения в течении кожного процесса: у 17 (28,3%)

больных отмечалось снижение количества телеангэктазий в очагах поражения, у 15 (25,0%) пациентов зафиксировали уменьшение интенсивности эритемы.

Таблица 11 – Динамика проявлений ЭТСП в процессе лечения (n = 60)

Эффекты лечения	Количество	
	Абс.	%
<i>Через 1 месяц после начала лечения</i>		
Снижение количества телеангэктазий	17	28,3
Уменьшение интенсивности эритемы	15	25,0
<i>Через 2 месяца после начала лечения</i>		
Единичные телеангэктазии и отсутствие эритемы	32	53,3
Единичные телеангэктазии и незначительная эритема	22	36,7
Сохраняются множественные телеангэктазии в очагах поражения	6	10,0
<i>Через 3 месяца после начала лечения</i>		
Отсутствие эритемы и телеангэктазий	56	93,4
Единичные телеангэктазии	2	3,3
Незначительная эритема в очагах поражения	2	3,3

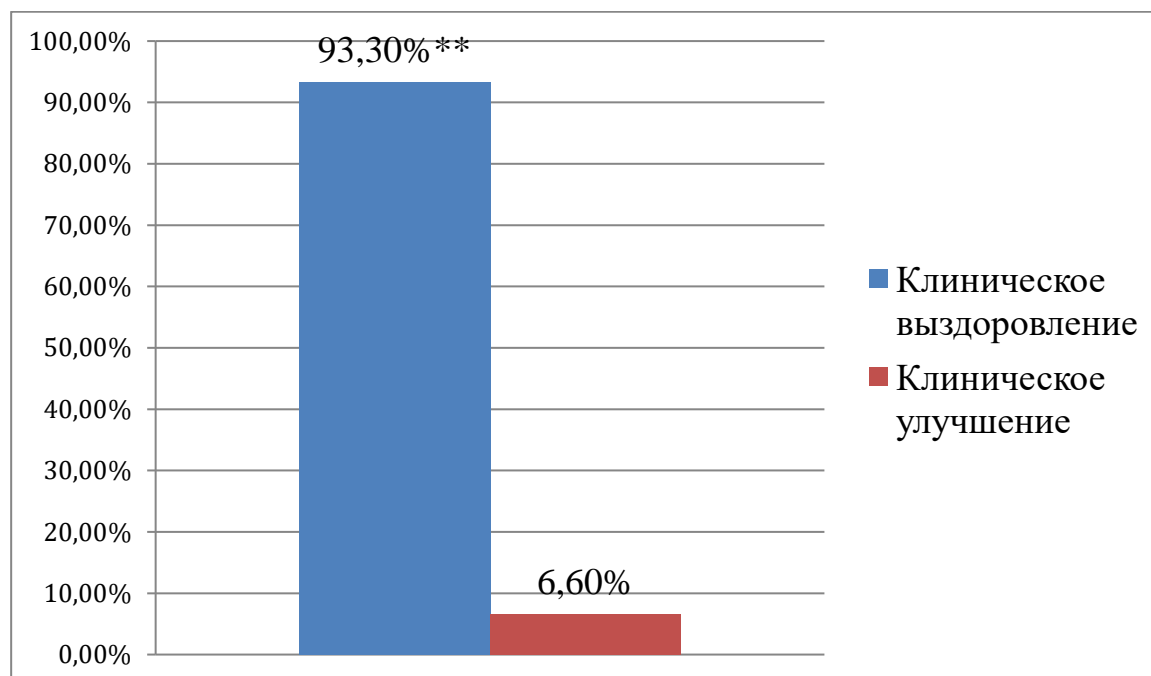
Через 2 месяца у всех больных ЭТСП легкой и средней степени тяжести отмечалась положительная динамика проявлений кожного процесса. Так, у 32 (53,3%) пациенток наблюдались единичные телеангэктазии и отсутствие эритемы, у 22 (36,6%) больных определялись единичные телеангэктазии и незначительная эритема, у 6 (10%) женщин сохранялись множественные телеангэктазии в очагах поражения, однако выраженность эритемы снизилась.

Спустя 3 месяца после начала лечения: у 56 (93,3%) пациенток с ЭТСП отмечалось клиническое выздоровление в виде отсутствия эритемы и телеангэктазий, при этом у 2 (3,3%) пациенток сохранялись единичные телеангэктазии и у 2 (3,3%) женщин отмечалась незначительная эритема в очагах поражения.

Вышеприведенные данные позволили осуществить общую оценку клинической эффективности проведенной терапии по окончании всего курса лечения, результаты представлены в таблице 12 и на рисунке 24.

Таблица 12 – Результаты оценки клинической эффективности лечения розацеа во всей выборке (n = 60)

Эффекты лечения	Количество	
	Абс.	%
Значительное улучшение	4	6,6
Клиническое выздоровление	56	93,4



Примечание: **<math>p < 0,01</math>– достоверность различия признака между группами.

Рисунок 24 – Сравнительная характеристика клинического состояния исследуемых с эритематозно–телеангэктатическим субтипом розацеа после проведенного лечения (в % соотношении)

Как видно, у абсолютного большинства – у 56 пациенток (93,4%) наблюдалось полное клиническое выздоровление (Рисунок 25–27). В 4 случаях (6,6%) результаты были квалифицированы как значительное улучшение.

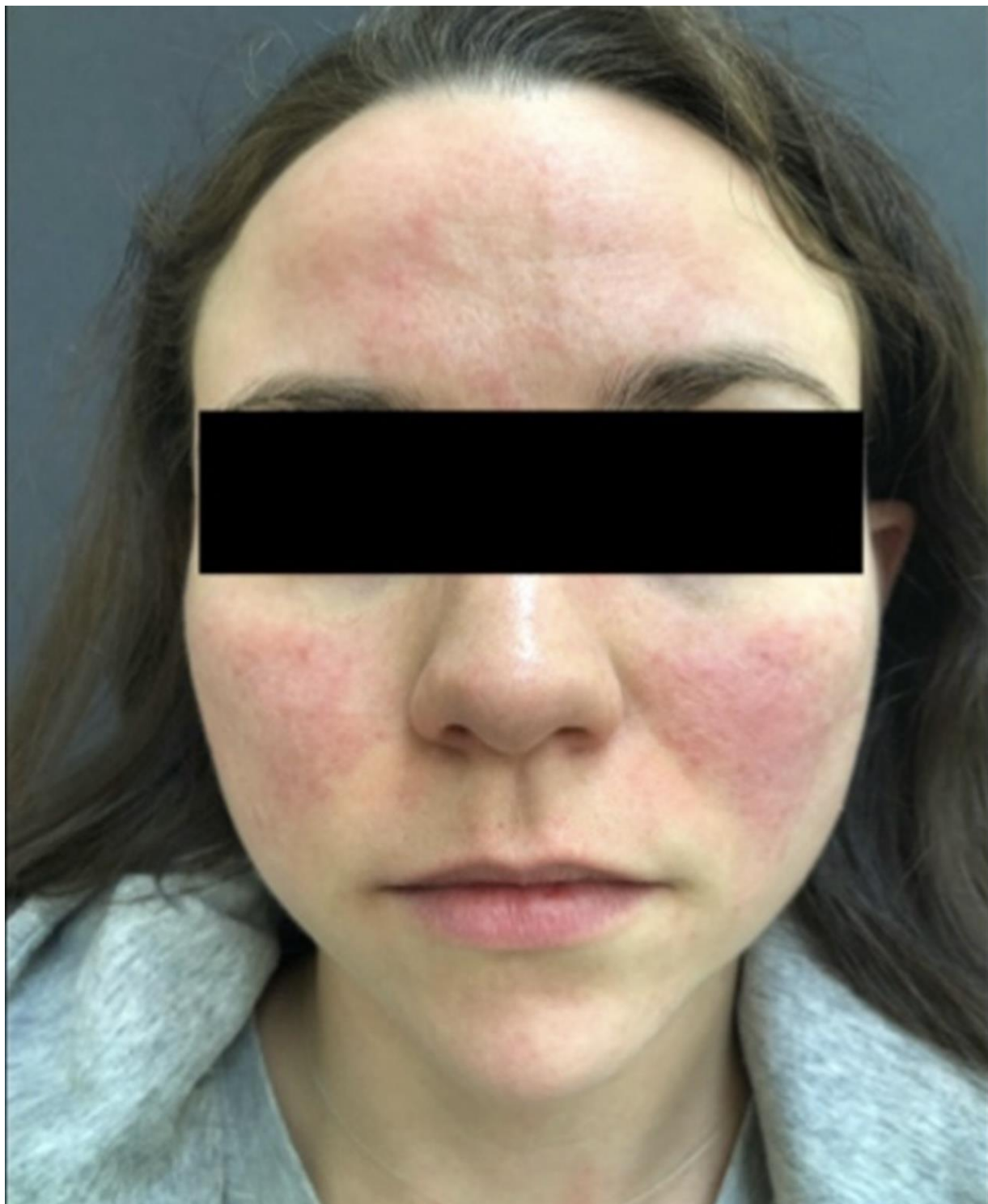


Рисунок 25 – Пациентка К., 27 лет, до лечения. Эритематозно–телеангэктатический субтип розацеа: диффузная стойкая эритема с нечеткими границами и множественными телеангэктазиями



Рисунок 26 – Та же пациентка после комплексного проведенного лечения широкополосным импульсным световым излучением (3 процедуры) и топическим нанесением геля на основе 0,5% бримонидина тартрата. Клиническое выздоровление



ОТНОСИТЕЛЬНОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕМОГЛОБИНА

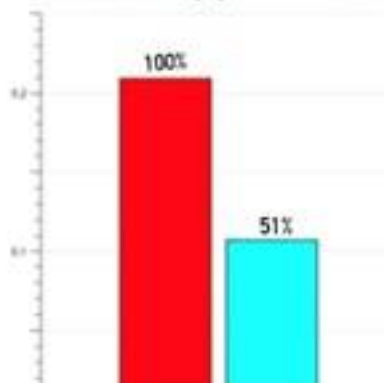


Рисунок 27 – Визуальная диагностическая карта, отражающая общий уровень гемоглобина, его отклонение и распределение, у той же пациентки до и после проведенного лечения широкополосным импульсным световым излучением (3 процедуры) и ежедневным топическим нанесением геля на основе 0,5% бримонидина тартрата

У большинства больных, получавших лечение широкополосным импульсным световым излучением, отмечалась хорошая переносимость процедур, после проведения которых в очагах поражения на коже больных розацеа отмечалось исчезновение или потемнение сосудов, что свидетельствовало об адекватном подборе параметров светового излучения. К нежелательным явлениям применения широкополосного импульсного светового излучения относили

незначительную эритему и отек обработанного участка кожи, единичные геморрагии. Вместе с тем, указанные явления носили временный характер и разрешались через 2–3 дня после процедуры.

При оценке динамики заболевания по шкале ШДОР (Таблица 13) после проведенной комплексной терапии у пациенток с легкой степенью тяжести был достигнут регресс среднего значения с $3,15 \pm 0,32$ до $1,21 \pm 0,09$, у 12 (20,0%) пациенток со средней степенью тяжести с $9,62 \pm 0,47$ до $2,53 \pm 0,19$. В обоих случаях значения показателей после проведенного лечения были статистически значимо ниже соответствующих исходных уровней ($p < 0,05$).

Таблица 13 – Сравнительная характеристика результатов исследуемых (в баллах) в зависимости от степени тяжести по шкале ШДОР в процессе лечения

Показатель	Количество пациентов		До лечения	После лечения
	Абс.	Отн. (%)		
Легкая степень	48	80	$3,5 \pm 1,4$	$1,5 \pm 0,5^*$
Средняя степень	12	20	$9,6 \pm 1,2$	$2,5 \pm 1,5^*$

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность различия признака между группами

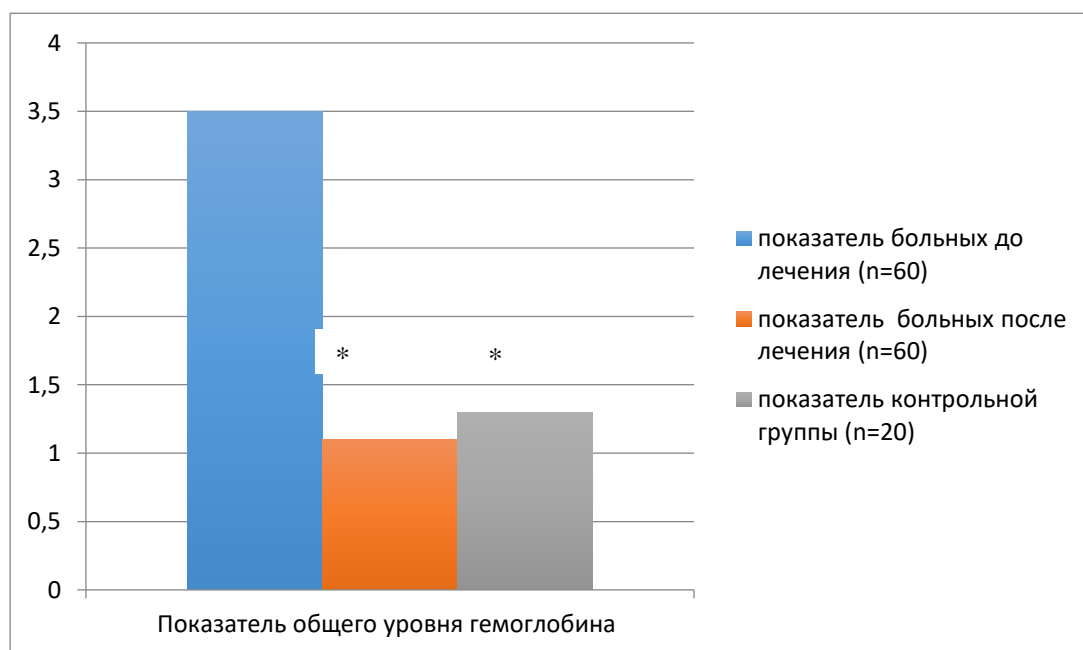
В таблице 14 и на рисунках 28–29 представлена динамика морфо–функциональных показателей системы микроциркуляции кожи пациенток с ЭТСП ($n=60$) и здоровых добровольцев контрольной группы. При оценке динамики состояния кожи лица пациентов с ЭТСП установлено, что показатель общего уровня гемоглобина у всех пациенток ($n=60$) до лечения составлял $3,52 \pm 0,34$ и был достоверно выше ($p < 0,05$) значения в контрольной группе. После комплексной терапии наблюдалось его снижение до уровня $1,20 \pm 0,09$. Значение этого показателя было статистически значимо ниже ($p < 0,05$) соответствующего уровня до лечения, но при этом не отличалось от общего уровня гемоглобина в контроле – $1,33 \pm 0,035$ (Рисунок 28).

Таблица 14 – Динамика показателей микроциркуляции кожи у пациенток с эритематозно –телеангэктатическим субтипом розацеа, $M \pm m$, (n=60)

Группа и срок исследования	Общий уровень гемоглобина	Отклонение гемоглобина	Относительное распределение гемоглобина, %
Контрольная группа	$1,33 \pm 0,35$	$0,258 \pm 0,048$	–
Больные розацеа до лечения	$3,52 \pm 0,34^*$	$0,641 \pm 0,036^*$	$100,0 \pm 0,0$
Больные розацеа после лечения	$1,20 \pm 0,09\#$	$0,182 \pm 0,013\#$	$54,7 \pm 0,9\#$

Примечание: * – различия статистически значимы (при $p < 0,05$) относительно соответствующего значения показателя контрольной группы (критерий Манна–Уитни);

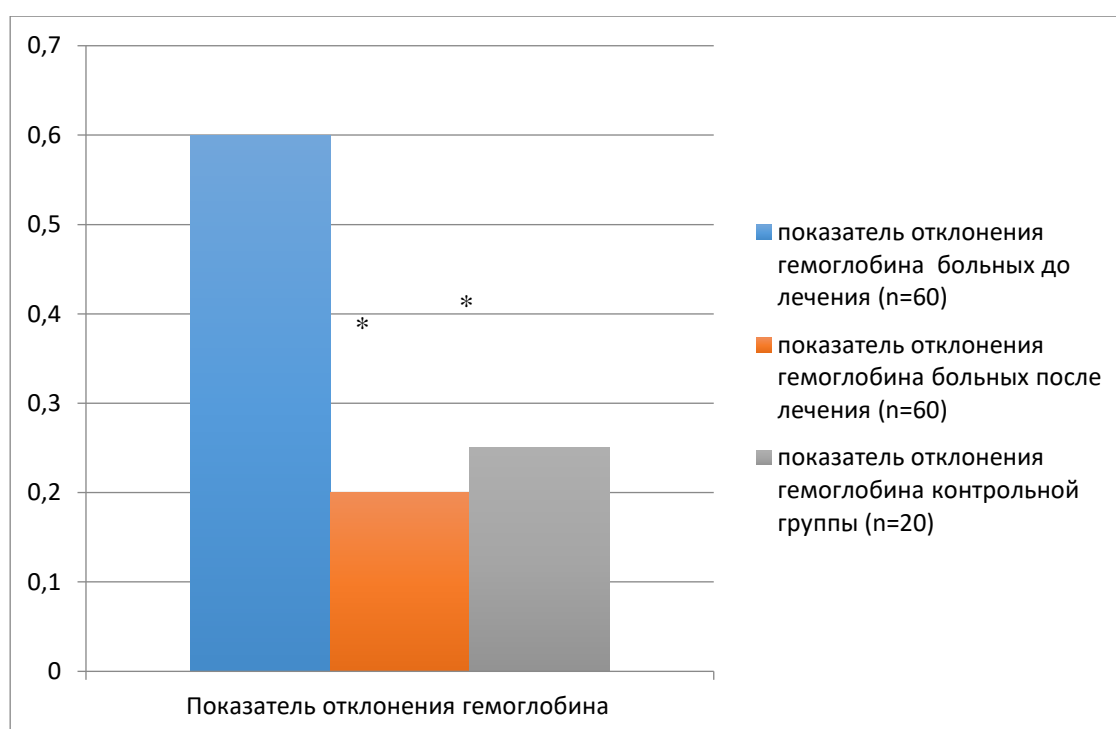
– различия статистически значимы (при $p < 0,05$) относительно соответствующего значения показателя в группе больных розацеа до лечения (критерий Вилкоксона)



Примечание: * – различия статистически значимы (при $p < 0,05$) относительно значения до лечения

Рисунок 28 –Динамика показателя общего уровня гемоглобина до и после лечения у больных с ЭТСП (n=60) в сравнении с контрольной группой здоровых добровольцев (n=20)

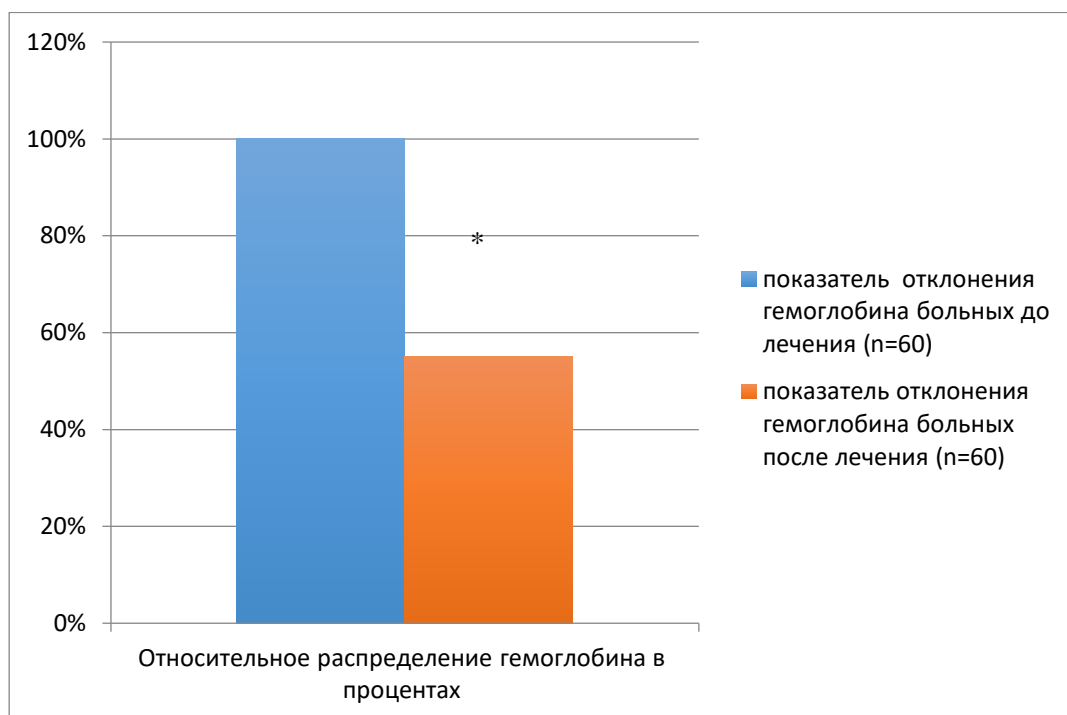
Значение показателя отклонения гемоглобина у пациенток всей выборки до лечения составило $0,641 \pm 0,036$, что было статистически значимо выше ($p < 0,05$) соответствующего показателя в контрольной группе – $0,258 \pm 0,048$. После проведенного лечения уровень данного параметра у больных снизился до $0,182 \pm 0,013$ и был достоверно ниже ($p < 0,05$) исходного значения, но при этом статистически значимых отличий по сравнению с соответствующим показателем в группе контроля отмечено не было (Рисунок 29).



Примечание: * – различия статистически значимы (при $p < 0,05$) относительно значения до лечения

Рисунок 29 – Динамика показателя отклонения гемоглобина до и после лечения у больных с ЭТСП (n=60) в сравнении с контрольной группой здоровых добровольцев (n=20)

Относительное распределение гемоглобина в процентах у всех 60 пациентов после лечения составило в среднем $54,7 \pm 0,9 \%$ и было статистически значимо ниже ($p < 0,05$) такового до лечения ($100 \pm 0,0 \%$) (Рисунок 30).



Примечание: * – различия статистически значимы (при $p < 0,05$) относительно значения до лечения

Рисунок 30 – Динамика показателя относительного распределения гемоглобина после лечения у больных с ЭТСП (n=60) в сравнении с контрольной группой здоровых добровольцев (n=20)

Таким образом, лечение пациенток, включенных в исследование, сопровождалось объективной динамикой показателей общего уровня гемоглобина, отклонения гемоглобина и относительного распределения гемоглобина после окончания предусмотренных курсом лечения процедур, что подтверждает эффективность разработанных протоколов лечения пациенток с ЭТСП (рисунки 31–36).



Рисунок 31 – Пациентка С., 55 лет. Эритематозно–телеангэктатический субтип розацеа, до комплексного лечения гелем бримонидина тартрата 0,5% и IPL с длинами волн в диапазоне от 500 до 1200 нм



Рисунок 32 – Та же пациентка с эритематозно–телеангэктатическим субтипом розацеа после проведенного лечения широкополосным импульсным световым излучением (3 процедуры) и ежедневным топическим нанесением геля на основе 0,5% бримонидина тартрата. Клиническое выздоровление



ОТНОСИТЕЛЬНОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕМОГЛОБИНА

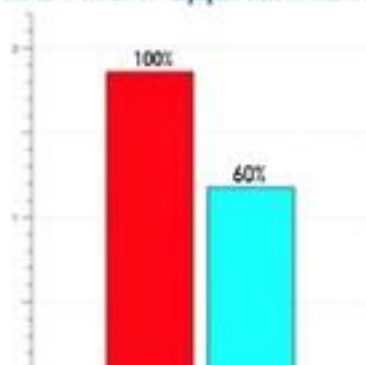


Рисунок 33 – Визуальная диагностическая карта, отражающая общий уровень гемоглобина, его отклонение и распределение, у той же пациентки до и после проведенного лечения широкополосным импульсным световым излучением (3 процедуры) и ежедневным топическим нанесением геля на основе 0,5% бримонидина тартрата



Рисунок 34 – Пациентка М., 34 года. Эритематозно–телеангэктатический субтип розацеа, до комплексного лечения гелем бримонидина тартрата 0,5% и IPL с длинами волн в диапазоне от 500 до 1200 нм



Рисунок 35 – Та же пациентка с эритематозно–телеангэктатическим субтипом розацеа после проведенного лечения широкополосным импульсным световым излучением (3 процедуры) и ежедневным топическим нанесением геля на основе 0,5% бримонидина тартрата. Клиническое выздоровление



ОТНОСИТЕЛЬНОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕМОГЛОБИНА

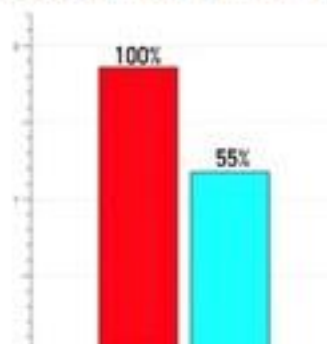


Рисунок 36 – Визуальная диагностическая карта, отражающая общий уровень гемоглобина, его отклонение и распределение, у той же пациентки до и после проведенного лечения широкополосным импульсным световым излучением (3 процедуры) и ежедневным топическим нанесением геля на основе 0,5% бримонидина тартрата

3.3.2. Сравнительная оценка клинической эффективности лечения и показателей микроциркуляции кожи в группах пациентов с эритематозно–телеангэктатическим субтипом розацеа

В таблице 15 представлены результаты клинической оценки эффективности проведенного лечения в группах пациентов. Как видно, через 1 месяц после

начала лечения незначительное улучшение наблюдалось у 4 пациентов (20,0%) группы 1, несколько реже – у 9 пациентов (45,0%) группы 2 и в 2 раза реже – у 6 больных (30,0%) группы 3. При этом выявленные различия показателей в группах 1 и 3 не достигали статистически значимых различий ($p=0,057$).

В этот же срок исследования улучшение вследствие проводимой терапии наблюдалось в 4 случаях (20,0%) в первой группе, у 6 пациентов (30,0%) второй группы, а в третьей группе в 2 раза чаще, чем в группе 1 – у 8 больных (40,0%). Однако при этом статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было.

Частота случаев, которые квалифицировали как «значительное улучшение», составила 20,0% (у 4 пациентов) в группе 1, несколько выше было значение данного показателя в группах 2 и 3, составив соответственно 25,0% (5 случаев) и 30,0% (6 случаев). Значения этих показателей достоверно не различались в зависимости от использованных подходов к исследованию. Клиническое выздоровление в этот срок исследования не было зафиксировано ни у кого из пациентов, включенных в исследование.

Анализ, проведенный спустя 2 месяца после начала лечения, показал, что незначительное улучшение в этот срок исследования наблюдалось у 6 пациентов (30,0%) группы 1, у 4 больных (20,0%) второй группы, тогда как в третьей группе только в 2 случаях (10,0%). Улучшение было отмечено в 6 случаях (30,0%) в группах 1 и 2 и у 5 больных (25,0%) в группе 3. Значительное улучшение выявлено у 8 пациентов (40,0%) группе 1, в 10 случаях (50,0%) в группе 2 и значительно чаще – в 13 случаях (65,0%) в третьей группе. Клиническое выздоровление в этот срок исследования не было зафиксировано ни у кого из пациентов, включенных в исследование. При этом по всем показателям статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было.

Таблица 15 – Динамика оценок клинической эффективности лечения эритематозно–телеангэктатического субтипа розацеа в группах пациенток

Эффекты лечения	Группа 1 (n = 20)		Группа 2 (n = 20)		Группа 3 (n = 20)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<i>1 месяц после начала лечения</i>						
Незначительное улучшение	12	60,0	9	45,0	6	30,0
Улучшение	4	20,0	6	30,0	8	40,0
Значительное улучшение	4	20,0	5	25,0	6	30,0
Клиническое выздоровление	–	–	–	–	–	–
<i>2 месяца после начала лечения</i>						
Незначительное улучшение	6	30,0	4	20,0	2	10,0
Улучшение	6	30,0	6	30,0	5	25,0
Значительное улучшение	8	40,0	10	50,0	13	65,0
Клиническое выздоровление	–	–	–	–	–	–
<i>3 месяца после начала лечения</i>						
Незначительное улучшение	–	–	–	–	–	–
Улучшение	–	–	–	–	–	–
Значительное улучшение	3	15,0	1	5,0	–	–
Клиническое выздоровление	17	85,0	19	95,0	20	100,0

Через 3 месяца у абсолютного большинства пациентов всех трех групп наблюдалось клиническое выздоровление – у 17 (85,0%), 19 (95,0%) и 20 (100,0%) пациентов первой, второй и третьей групп соответственно. Только у 3 больных (15,0%) в группе, где проводилась монотерапия 0,5% гелем бримонидина тартрата, было отмечено значительное улучшение, в группе 2, где применялись процедуры широкополосного импульсного светового излучения на многомодульной платформе «M22», был только один такой случай (5,0%). В то же время в третьей группе, где была использована комбинация 0,5% геля бримонидина тартрата и процедур широкополосного импульсного светового излучения на многомодульной платформе «M22», таких пациентов не было, поскольку у всех участников исследования было диагностировано клиническое выздоровление.

Частота нежелательных явлений приведена в таблице 16. У пациентов, получавших лечение гелем бримонидина тартрата 0,5%, в группе 1 у 4 больных отмечались побочные эффекты в виде усиления эритемы, которые исчезли через несколько дней после перерыва, во второй группе – у 3 больных отмечались побочные эффекты в виде отека, у 1 – чувство стягивания кожи и шелушения. В группе 3 у одной больной было отмечено чувство жжения и незначительный зуд), все эти явления полностью исчезли в процессе лечения.

Среди всех больных, получавших лечение широкополосным импульсным световым излучением, отмечалась хорошая переносимость процедур. В большинстве случаев после процедуры в очагах поражения на коже больных розацеа отмечалось исчезновение или потемнение сосудов, что свидетельствовало об адекватном подборе параметров светового излучения. К нежелательным явлениям применения широкополосного импульсного светового излучения относили незначительную эритему и отек обработанного участка кожи, единичные геморрагии. Вместе с тем, указанные явления носили временный характер и разрешались через 2–3 дня после процедуры.

Следует отметить, что серьезных нежелательных явлений в процессе лечения всех больных, включенных в настоящее исследование зарегистрировано не было.

Таблица 16 – Частота нежелательных явлений в процессе лечения эритематозно–телеангэктатического субтипа розацеа в группах пациенток

Побочные явления	Группа 1 (n = 20)		Группа 2 (n = 20)		Группа 3 (n = 20)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Отек и зуд	–	–	–	–	–	–
Чувство стягивание кожи и шелушение	–	–	3	15,0	–	–
Чувство жжения и зуд	–	–	1	5,0	1	5,0
Усиление эритемы	4	20,0	–	–	–	–
Всего	4	20,0	4	20,0	1	5,0

Сравнительная оценка динамики состояния кожи лица пациентов разных групп показала статистически значимое снижение этого показателя у больных всех групп относительно исходных уровней (Таблица 17). При этом если до лечения достоверных межгрупповых различий отмечено не было, то после окончания терапии уровень гемоглобина в группах 2 и 3 был статистически значимо выше ($p < 0,05$) соответствующего значения в группе 1.

Таблица 17 – Динамика общего уровня гемоглобина в группах пациенток с эритематозно–телеангэктатическим субтипом розацеа, $M \pm m$

Срок исследования	Группа 1 (n = 20)	Группа 2 (n = 20)	Группа 3 (n = 20)
До лечения	3,27 ± 0,35	3,53 ± 0,34	3,77 ± 0,33
После лечения	1,09 ± 0,08#	1,23 ± 0,008#*	1,29 ± 0,12#*

Примечание: * – различия статистически значимы (при $p < 0,05$) относительно соответствующего значения показателя контрольной группы (критерий Манна–Уитни);

– различия статистически значимы (при $p < 0,05$) относительно соответствующего значения показателя в группе больных розацеа до лечения (критерий Вилкоксона)

Оценка показателя отклонения гемоглобина показала, что до начала лечения значения данного параметра в группах пациенток достоверно не различались (Таблица 18). После проведенного лечения уровень данного параметра у больных всех групп снизился более чем в 3 раза и достоверно ниже ($p < 0,05$) исходных значений. При том у пациентов в группе 3 величина отклонения гемоглобина была статистически значимо ниже по сравнению с соответствующим показателем в группе 1.

Таблица 18 – Динамика показателя отклонения гемоглобина в группах пациенток с эритематозно–телеангэктатическим субтипом розацеа, $M \pm m$

Срок исследования	Группа 1 (n = 20)	Группа 2 (n = 20)	Группа 3 (n = 20)
До лечения	0,645 ± 0,034	0,613 ± 0,037	0,667 ± 0,037
После лечения	0,210 ± 0,009#	0,190 ± 0,014#	0,147 ± 0,016# *

Примечание: * – различия статистически значимы (при $p < 0,05$) относительно соответствующего значения показателя контрольной группы (критерий Манна–Уитни);

– различия статистически значимы (при $p < 0,05$) относительно соответствующего значения показателя в группе больных розацеа до лечения (критерий Вилкоксона)

Значение показателя относительного распределения гемоглобина в процентах во всех группах пациенток до начала лечения составляло 100%. После окончания лечения величина данного показателя уменьшилась почти в 2 раза во всех группах и была статистически значимо ниже ($p < 0,05$) исходного уровня (Таблица 19). При этом статистически значимых межгрупповых различий отмечено не было.

Таблица 19 – Динамика распределения гемоглобина в группах пациенток с эритематозно–телеангэктатическим субтипом розацеа (%), $M \pm m$

Срок исследования	Группа 1 (n = 20)	Группа 2 (n = 20)	Группа 3 (n = 20)
До лечения	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0
После лечения	54,7 ± 0,07#	55,8 ± 0,8#	53,6 ± 1,2#

Примечание: # – различия статистически значимы (при $p < 0,05$) относительно соответствующего значения показателя в группе больных розацеа до лечения (критерий Вилкоксона)

3.4. Показания к применению и режимы использования широкополосного импульсного светового излучения при лечении эритематозно–телеангэктатического субтипа розацеа

На основании результатов проведенного исследования нами были предложены показания к применению и режимы широкополосного импульсного светового излучения с диапазоном длин волн 500–1200 для пациентов с эритематозно–телеангэктатическим субтипом в зависимости от фототипа кожи, интенсивности эритемы и глубины расположения телеангэктазий.

1. При преобладании эритемы и с наличием единичных телеангэктазий рекомендуются следующие параметры выбора светового излучения:

- для 1 фототипа кожи — режим Skin Treatment, фильтры: 515, 560, кристалл: прямоугольный, энергия (флюенс) 17–20 Дж/см², длительность импульса: 6 мс;

- для 2 фототипа кожи — режим Skin Treatment, фильтры: 515, 560, кристалл: прямоугольный, энергия (флюенс) 16–19 Дж/см², длительность импульса: 6 мс;

- для 3 фототипа кожи — режим Skin Treatment, фильтры: 515, 560, кристалл: прямоугольный, энергия (флюенс) 15–18 Дж/см², длительность импульса: 6 мс.

2. При преобладании поверхностно расположенных телеангэктазий диаметром >0,6 мм (глубина залегания до 1,5 мм) рекомендуются следующие параметры выбора светового излучения:

- для 1 фототипа кожи — режим Skin Treatment, фильтры: 515, 560, кристалл: прямоугольный, энергия (флюенс) 20–23 Дж/см², длительность импульса: 6 мс;

- для 2 фототипа кожи — режим Skin Treatment, фильтры: 515, 560, кристалл: прямоугольный, энергия (флюенс) 19–22 Дж/см², длительность импульса: 6 мс;

- для 3 фототипа кожи — режим Skin Treatment, фильтры: 515, 560, кристалл: прямоугольный, энергия (флюенс) 18–21 Дж/см², длительность импульса: 6 мс.

3. При преобладании глубоко расположенных телеангэктазий диаметром до 0,6 мм (глубина залегания от 1,5 мм до 2,5 мм) рекомендуются следующие параметры выбора светового излучения:

- для 1 фототипа кожи — режим Skin Treatment, фильтры: 515, 560, 590, кристалл: прямоугольный, энергия (флюенс) 22–25 Дж/см², длительность импульса: 6,6 мс;

- для 2 фототипа кожи — режим Skin Treatment, фильтры: 515, 560, 590, кристалл: прямоугольный, энергия (флюенс) 21–24 Дж/см², длительность импульса: 6,5 мс;

- для 3 фототипа кожи – режим Skin Treatment, фильтры: 515, 560, 590, кристалл: прямоугольный, энергия (флюенс) 20–23 Дж/см², длительность

импульса: 6 мс.

В целом проведенные исследования показали, что полиспектральный анализ кожи на сканирующем аппарате Antera 3D позволяет в режиме реального времени оценить морфологическую структуру патологического кожного покрова, а также создать карту распределения гемоглобина и измерить его концентрацию в очагах поражения.

На основании данных полиспектрального анализа распределения гемоглобина при ЭТСП разработан высокоэффективный комплексный метод лечения больных, включающий топическое применение геля бримонидина тартрата 0,5% и импульсное световое излучение с диапазоном длин волн 500–1200 нм.

Применение полиспектрального анализа кожи с помощью сканирующего аппарата Antera 3D целесообразно для оптимизации диагностики ЭТСП, а топическое применение 0,5% геля бримонидина тартрата и разноимпульсного светового излучения (с длиной волны 500–1200 нм) показало высокую клиническую эффективность и безопасность данного метода терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Розацеа представляет собой сложную многофакторную патологию, которая характеризуется хроническим течением, трудно поддающуюся лечению. Этиологические агенты до сих пор точно не установлены, однако большинство исследователей сходятся во мнении, что первопричиной являются изменения в иммунной системе [68].

Распространенность розацеа определяется местоположением страны, составляя от 1 до 22% [13]. Показатель заболеваемости составляет 165 на 100 тыс. населения в год [133], достигая в европейских странах от 1,5 до 10%, в России – 5%. Наиболее высокая заболеваемость выявляется у лиц со светлой кожей I и II фототипом по Фицпатрику [9]. Чаще всего розацеа поражает людей среднего и пожилого возраста [78].

Выделяют следующие субтипы дерматоза: эритематозно–телеангэктатический (основным проявлением являются стойкая эритема, телеангэктазии, дисрегуляция мелких сосудов дермы); папуло–пустулезный (характеризуется папулами и пустулами с эритемой вокруг); фиматозный или гипертрофический (характеризуется утолщением кожи (гипертрофией) и ее разрастанием); офтальморозацеа (характеризуется наличием телеангэктазий конъюнктивы, слезящимися, «налитыми кровью» глазами) [11].

В литературных данных выделены группы эндогенных и экзогенных факторов, которые способны провоцировать развитие розацеа [2, 81].

Спектр лекарственных препаратов, используемых с лечебной целью при лечении данной патологии, достаточно широк и включает препараты как системного (антибактериальные, производные 5–нитроимидазолов, ангиостабилизирующие препараты), так и местного действия (метронидазол, азелаиновая кислота, наружные ретиноиды и другие) [11].

Однако все имеющееся многообразие применяемых лекарственных препаратов не исключает случаев диагностики форм заболевания, которые носят упорный торпидный характер. В связи с этим актуальным является разработка

новых эффективных средств, позволяющих контролировать периоды обострений и ремиссии.

Настоящее исследование проводилось на базах кафедры кожных и венерических болезней института клинической медицины им. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) и сети клиник ООО «Центральный институт дерматокосметологии» в период с 2017 по 2020 год.

В работе приняли участие 60 пациентов женского пола, средний возраст которых составил $40,16 \pm 14,84$ лет. Контрольная группа была представлена 20 здоровыми добровольцами.

Период длительности заболевания был следующим: от 5 месяцев до 15 лет (в среднем –5,01 года).

Оценка тяжести заболевания по ШДОР позволила классифицировать пациентов следующим образом: легкая степень была верифицирована у 48 человек (80%), средняя степень— 12 (20%) больных, с тяжёлой степенью пациентов не было.

Сканирующий аппарат Antera 3D был использован для верификации характера морфологических изменений микроциркуляторного и функционального состояний кожи.

Сосудистые нарушения играют ведущее значение в патогенезе розацеа, что подтверждается данными, полученными на аппарате Antera 3D. У больных с эритематозно–телеангэктатическим субтипом розацеа наблюдались повышенные параметры общего уровня гемоглобина и отклонения гемоглобина относительно аналогичных измерений у контрольной группы.

Применение комбинированной терапии:

- Мирвазо Дерм[®] зарегистрирован в РФ как средство для лечения розацеа;
- аппарат M22 (рег. Удостоверение в РФ №ФСЗ 2012/12713);
- в качестве монотерапии 0,5% гель бримонидина тартрата и аппарат IPL с длинами волн в диапазоне от 500 до 1200 нм показали свою эффективность, хорошую переносимость и безопасность в различных крупных международных исследованиях;

- кратность лечения на аппарате M22 –1 раз в месяц, применения препарата «Мирвазо Дерм[®]» –1 раз в день;

Принцип воздействия IPL на структуры кожи заключается в разрушении основной цели (гемоглобин эритроцитов) при воздействии светом, который трансформируется при его поглощении в тепло, не повреждая окружающие ткани. В состав геля Мирвазо Дерм входит 0,5% бримонидина тартрат – высокоселективный агонист α_2 -адренорецепторов с сильным сосудосуживающим действием. Было отмечено, что при применении 0,5% геля бримонидина тартрата на фоне уменьшения интенсивности эритемы, телеангэктазии становились более видимыми, в связи с чем в терапию включено лечение IPL с длинами волн в диапазоне от 500 до 1200 нм.

Однако в доступной литературе нам не встретились данные комплексного использования двух методик.

В нашей работе представлен новый комплексный подход к лечению пациентов, страдающих розацеа, эритематозно–телеангэктатическим субтипом с применением IPL с длинами волн в диапазоне от 500 до 1200 нм и гелем на основе 0,5% бримонидина тартрата. В процессе работы были определены схема лечения и количество процедур.

При подборе параметров импульсного светового излучения (длительность и энергия импульса) были учтены индивидуальные особенности кожи пациента, а именно: фототип, картина эритемы, глубина расположения телеангэктазий. Выполнение процедуры IPL осуществлялось 1 раз в 30 дней, наносить гель на основе бримонидина тартрата было необходимо 1 раз в день, длительность– 3 месяца.

Оценка эффективности разработанной методики осуществлялась в конце курса лечения на основании данных клинической картины и характера изменений при полиспектральном анализе на аппарате Antera 3D в очагах поражения у больных розацеа.

В процессе работы было отмечено, что достижение клинического эффекта при комплексном лечении больных с эритематозно–телеангэктатическим

субтипом розацеа наблюдалось при выполнении 3 процедур IPL с длинами волн в диапазоне от 500 до 1200 нм 1 раз 30 дней и ежедневным применением геля на основе бримонидина тартрата длительностью 3 месяца.

Клиническое выздоровление регистрировалось в случае отсутствия эритемы и телеангэктазий у 56 (93,3%) больных.

Значительное улучшение наблюдалось у 4 (6,6%) больных с эритематозно–телеангэктатическим субтипом, сохранялись единичные телеангэктазии. Также субъективно все больные отмечали уменьшение или отсутствие покраснения лица, ощущение жжения и покалывания, зуда, «приливов» в очагах поражения.

Анализ динамики морфологических изменений в коже по показателям полиспектрального анализа кожи сканирующим аппаратом Antera 3D после завершения комплексного лечения IPL и 0,5% геля на основе бримонидина тартрата продемонстрировал, что у всех больных отмечались показатели общего уровня гемоглобина и показатель отклонения гемоглобина такие же, как у контрольной группы здоровых добровольцев, что свидетельствует о клиническом выздоровлении большинства пациентов (эритема и сосуды на коже отсутствовали, могли присутствовать единичные телеангэктазии).

Разработанный комплекс IPL с длинами волн в диапазоне от 500 до 1200 нм и использованием геля на основе бримонидина тартрата может быть использован для применения врачами – дерматологами в клинической практике.

ВЫВОДЫ

1. При клинико-морфологическом анализе исследуемой группы пациентов с ЭТСП по шкале оценки выраженности клинических признаков (ШДОР) нами было установлено, что у 18 (30%) пациенток отмечалась проходящая транзиторная эритема, а у большинства - 42 (70%) пациенток преобладала устойчивая персистирующая эритема.

2. При изучении морфологических изменений и функционального состояния микроциркуляторного русла в коже у больных с ЭТСП с созданием индивидуальных визуальных карт распределения гемоглобина с помощью полиспектрального анализа кожи в режиме реального времени выявлен высокий общий уровень гемоглобина, который составил $3,5 \pm 2,3$, при этом показатель отклонения концентрации гемоглобина составил $0,6 \pm 0,2$, что значительно превышает показатели здоровой кожи. При этом относительное распределение гемоглобина в пораженных участках кожи достигало 100%. В группе контроля показатель общего уровня гемоглобина составлял $1,3 \pm 0,3$, а показатель отклонения гемоглобина составлял $0,25 \pm 0,03$.

3. Разработан комплексный метод патогенетической терапии ЭТСП, включающий топическое использование 0,5% геля бримонидина тартрата и IPL с длинами волн в диапазоне от 500 до 1200 нм.

4. Определены параметры IPL с длинами волн в диапазоне от 500 до 1200 нм (фильтры: 515, 560, 590) для пациентов с ЭТСП: больным с преобладанием эритемы и единичными телеангэктазиями рекомендуются проведение 3 процедур режим Skin Treatment, флюенс 15-20 Дж/см²; больным с преобладанием поверхностно расположенных телеангэктазий диаметром до 0,6 мм (глубина залегания до 1,5 мм) рекомендуется проведение 3 процедур режим Skin Treatment, флюенс 18-23 Дж/см²; больным с преобладанием глубоко расположенных телеангэктазий диаметром до 0,6 мм (глубина залегания от 1,5 мм до 2,5 мм) режим Skin Treatment, флюенс 20-25 Дж/см², длительность импульса: 6-6,6 мс.

5. При оценке динамики заболевания после проведенной терапии по шкале ЩДОР показано, что у 48 (80%) пациенток с легкой степенью тяжести был достигнут регресс среднего балла с $3,5 \pm 1,4$ до $1,5 \pm 0,5$ баллов, у 12 (20%) пациенток со средней степенью тяжести с $9,6 \pm 1,2$ до $2,5 \pm 1,5$ баллов. Наблюдалась положительная динамика при оценке показателей гемоглобина: средний показатель общего уровня гемоглобина до лечения - $3,5 \pm 2,3$, после комплексной терапии $1,1 \pm 0,5$; средний показатель отклонения гемоглобина до лечения составлял $0,6 \pm 0,2$, после $0,2 \pm 0,08$; относительное распределение гемоглобина после лечения составил в среднем $55 \pm 5\%$, что подтверждает эффективность разработанного нами протокола лечения пациенток с ЭТСП. Клиническое выздоровление отмечалось у 56 (93,3%) больных в виде достижения состояния «чистой кожи» (отсутствие эритемы и телеангэктазий), а значительное улучшение достигнуто у 4 (6,6%) больных с ЭТСП.

6. В результате проведенного сравнительного анализа в трех группах для больных с ЭТСП наиболее удачные результаты продемонстрировала 3 группа пациентов, которые получили комплексное применение 0,5% геля бримонида тартрата и IPL с длинами волн в диапазоне от 500 до 1200 нм, потенцировавшими действие друг друга. Гель бримонида тартрата 0,5% нивелирует фоновую эритему, делая телеангэктазии более «видимыми» для IPL с длинами волн в диапазоне от 500 до 1200 нм, а энергия аппарата широкополосной терапии, активно поглощается гемоглобином в телеангэктатических кровеносных сосудах, в результате чего достигается их окклюзия.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Больным с эритематозно–телеангэктатическим субтипом розацеа показано комплексное лечение IPL с длинами волн в диапазоне от 500 до 1200 нм и гелем на основе бримонидина тартрата по следующей схеме:

1. При преобладании эритемы и с наличием единичных телеангэктазий рекомендуются следующие параметры выбора светового излучения:

- для 1 фототипа кожи — режим Skin Treatment, фильтры: 515, 560, кристалл: прямоугольный, энергия (флюенс) 17–20 Дж/см², длительность импульса: 6 мс;
- для 2 фототипа кожи — режим Skin Treatment, фильтры: 515, 560, кристалл: прямоугольный, энергия (флюенс) 16–19 Дж/см², длительность импульса: 6 мс;
- для 3 фототипа кожи — режим Skin Treatment, фильтры: 515, 560, кристалл: прямоугольный, энергия (флюенс) 15–18 Дж/см², длительность импульса: 6 мс.

2. При преобладании поверхностно расположенных телеангэктазий диаметром >0,6 мм (глубина залегания до 1,5 мм) рекомендуются следующие параметры выбора светового излучения:

- для 1 фототипа кожи — режим Skin Treatment, фильтры: 515, 560, кристалл: прямоугольный, энергия (флюенс) 20–23 Дж/см², длительность импульса: 6 мс;
- для 2 фототипа кожи — режим Skin Treatment, фильтры: 515, 560, кристалл: прямоугольный, энергия (флюенс) 19–22 Дж/см², длительность импульса: 6 мс;
- для 3 фототипа кожи — режим Skin Treatment, фильтры: 515, 560, кристалл: прямоугольный, энергия (флюенс) 18–21 Дж/см², длительность импульса: 6 мс.

3. При преобладании глубоко расположенных телеангэктазий диаметром до

0,6 мм (глубина залегания от 1,5 мм до 2,5 мм) рекомендуются следующие параметры выбора светового излучения:

- для 1 фототипа кожи — режим Skin Treatment, фильтры: 515, 560, 590, кристалл: прямоугольный, энергия (флюенс) 22–25 Дж/см², длительность импульса: 6,6 мс;
- для 2 фототипа кожи — режим Skin Treatment, фильтры: 515, 560, 590, кристалл: прямоугольный, энергия (флюенс) 21–24 Дж/см², длительность импульса: 6,5 мс;
- для 3 фототипа кожи – режим Skin Treatment, фильтры: 515, 560, 590, кристалл: прямоугольный, энергия (флюенс) 20–23 Дж/см², длительность импульса: 6 мс.

2. Наружное применение геля Мирвазо Дерм (ежедневно, 1 раз в день, в течение 3 месяцев) путем нанесения тонкого слоя на «зоны поражения» (лоб, щеки, нос и/или подбородок. Применение препарата 0,5% геля бримонидина тартрата проходило на протяжении всего периода лечения, за исключением дней, когда выполнялись процедуры IPL с длинами волн в диапазоне от 500 до 1200 нм.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ЭТСП	Эритематозно –телеангэктатический субтип розацеа
МКБ10	Международная классификация болезней 10–го пересмотра
УФО	Ультрафиолетовое облучение
ООО	Общество с ограниченной ответственностью
ШДОР	Шкала диагностической оценки розацеа
AMP	Антимикробные пептиды
FDA	Food and Drug Administration
IPL	Intense Pulsed Light (широкополосное импульсное световое излучение)
KLK 5	калликреин–5
OPT	Optimal Pulse Technology — уникальная технология оптимального импульса
RISE	Rosacea International Study on Epidemiology
SPF	Sun Protection Factor (фактор защиты от UV– излучения)
TRPV	Рецепторный потенциал ванилидного типа
VEGF	сосудистый эндотелиальный фактор роста

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Барабанов, Л.Г. Современный взгляд на этиопатогенез розацеа / Л.Г. Барабанов Л, А.П. Музыченко // ARS MEDICA. – 2010. – №8. – С. 124–128.
2. Бутов, Ю.С. Дерматовенерология / Ю.С. Бутов, О.К. Скрипкин, ОЛ. Иванов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 896 с.
3. Вольф, К. Дерматология Фицпатрика в клинической практике; пер. с англ. / К. Вольф, Л.А. Голдсмит, С.И. Кази др. – М.: Изд. Панфилова; БИНОМ, 2012. – Т.1. – С. 769–74.
4. Дорофеева, Т.Г. Технологии на основе световых, радиочастотных и плазменных воздействий в эстетической медицине / Т.Г. Дорофеева, В.С. Скомаровский //Альманах клинической медицины. – 2008. – №17(2). – С.184–185.
5. Индилова, Н.И. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия в дерматологии. Часть I. / Н.И. Индилова // Пластическая хирургия и косметология. – 2012. – №1. – С. 78–81.
6. Катханова, О.А. Комплексная терапия акнеформных дерматозов / О.А. Катханова, А.В. Стенин // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2014. – №2. – С.1–6.
7. Ковальчук, Л.А. Опыт лечения больных розацеа. Инновационные технологии в диагностике и лечении кожных заболеваний и инфекций уrogenитального тракта / Л.А. Ковальчук, В.Ю. Гончарук // Тезисы региональной научно–практической конференции с международным участием (г. Гродно, 2012). – Гродно, 2012. – С.64–67.
8. Кубанова, А.А. Розацеа: диагностика и лечение / А.А. Кубанова, Ю.Б. Махакова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – № 3. – С. 36–45.
9. Кубанова, А.А. Лечение больных розацеа широкополосным импульсным световым излучением с технологиями «гладкий импульс» и «рециркуляция фотонов» / А.А. Кубанова, Ю.Б. Махакова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – №4. – С. 51—59.

10. Кубанова, А.А. Розацеа: диагностика и лечение / А.А. Кубанова, Ю.Б. Махакова // Вестник дерматологии и венерологии. — 2015. — №4. — С. 28–36.
11. Манн, М.В. Справочник дерматолога. Практическое руководство. Пер. с англ. / М.В. Манн, Д.Р. Берк, Д.Л. Попкин, С.Д. Бейлис. — М.: Изд. Панфилова; БИНОМ, 2013.
12. Махакова, Ю.Б. Лечение больных розацеа широкополосным импульсным светом с диапазоном длин волн 500-670 нм и 870-1200 нм с учетом клинической картины и оценки показателей комплекса неинвазивных методов исследования: Дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.10. — Москва, 2015. — С. 11-50.
13. Мельникова, Ю. Г. Клинико-лабораторное обоснование эффективности применения богатой тромбоцитами аутоплазмы в лечении ограниченных форм витилиго : автореферат дисс. ... канд. мед. наук : 14.01.10. — Москва, 2019.
14. Олисова, О.Ю. Инновации в наружной терапии розацеа / О.Ю. Олисова, Н.Г. Кочергин, Е.А. Смирнова // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2017. — №20. — С.271.
15. Олисова, О.Ю. Современная наружная терапия среднетяжелых форм розацеа / О.Ю. Олисова, Н.Г. Кочергин, Е.А. Смирнова // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2016. — №19(6). — С. 328–334.
16. Панкина, Е.С. / Нарушения микроциркуляции кожи лица при розацеа и методы их коррекции. Е.С. Панкина // Автореф. канд. дис. СПб.–2008.– С.20.
17. Поткаев, Н.Н. Микротоковая терапия: перспективы применения в косметологии; роль микротоков в лечении розацеа / Н.Н. Поткаев, Л.М. Демидова, Е.А. Шугинина // Вестник эстетической медицины. — 2010. — Т.9(3). — С. 6–12.
18. Русина, Т.С. Эритематозно-телеангэктатический субтип розацеа: оптимизация диагностики и разработка комплексной терапии / Е.С. Снарская, Т.С. Русина // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2019. - Т. 22, №3–4. - С. 111-119.

19. Русина, Т.С. Современные представления о патогенезе и лечении эритематозно-телеангэктатического субтипа розацеа / Е.С. Снарская, Т.С. Русина // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2021. - Т. 24, №4. - С. 329-336.
20. Русина, Т.С. Современные представления о патогенезе и классификации розацеа / Е.С. Снарская, Т.С. Русина // Научно-практический журнал Врач. – 2019. - Т.30, №3. – С. 17–21.
21. Русина, Т.С. Оптимизация диагностики и разработка комплексной терапии у больных розацеа с эритематозно-телеангэктатическим субтипом / Е.С. Снарская, Т.С. Русина // Тезисы XXXV научно-практической конференции Рахмановские чтения. Дерматология в России. - 2018. - С. 85-86.
22. Русина, Т.С. Оптимизация диагностики и разработка комплексной терапии у больных розацеа с эритематозно-телеангэктатическим субтипом / Е.С. Снарская, Т.С. Русина // Тезисы XI Международный форум дерматовенерологов и косметологов. – 2018. - С. 114-115.
23. Самоделкина, К.А. Современные концепции этиологии и патогенеза розацеа / К.А. Самоделкина, Н.Г. Короткий, Т.В. Маяцкая // Клиническая дерматология и венерология. – 2012. – Т.3. – С.4–8.
24. Самцов, А.В. Акне и акнеформные дерматозы / А.В. Самцов.– М.: ФАРМТЕК, 2014.
25. Свирцевская, Е.В. Актуальные вопросы патогенеза и терапии розацеа /Е.В. Свирцевская, Е.В. Матушевская, Ю.И. Матушевская //Клиническая дерматология и венерология. – 2017. – №4. – С. 4–12.
26. Хамаганова, И.В. Трихопол в комплексной терапии розацеа /И.В. Хамаганова, Н.А. Иконникова, О.А. Галкина // Con med. Приложение. Дерматология. – 2005. – С.22–25.
27. Abram, K. Risk factors associated with rosacea /K. Abram, H. Silm, H.I. Maaroos, M. Oona // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2010. – Vol.24. – P. 565–71.

28. Abram, K. Prevalence of rosacea in an Estonian working population using a standard classification / K. Abram, H. Silm, M. Oona // *Acta Derm Venereol.* – 2010. – Vol.90. – P. 269–273.
29. Anderson, R.R. Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation / R.R. Anderson, J.A. Parrish // *Science.* –1983. – Vol.220. – P.524–527.
30. Ansel, J.C. Interactions of the skin and nervous system / J.C. Ansel, C.A. Armstrong, I. Song [et al] // *J Invest Dermatol Symp Proc.* – 1997. – Vol.2. – P. 23–26.
31. Arck, P.C. Neuroimmunology of stress: skin takes center stage / P.C. Arck, A. Slominski, T.C. Theoharides [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2006. – Vol. 126. – P. 1697–1704.
32. Aroni, K. A study of the pathogenesis of Rosacea: How angiogenesis and mast cells may participate in a complex multifactorial process / K. Aroni, E.Tsagrioni, N. Kavantzias [et al] // *Arch Dermatol Res.* – 2000. – Vol. 300. –P. 125–131.
33. Babilas, P. Intense pulsed light (IPL): a review / P. Babilas, S. Schreml, R.–M. Szeimies [et al] // *Lasers Surg Med.* – 2010. – Vol. 42 (2). – P. 93–104.
34. Berg, M. An epidemiological study of rosacea / M. Berg, S. Liden // *Acta Derm Venereol.* – 1989. – Vol.69. – P. 419–423.
35. Bergman, J. Tacrolimus clinical studies for atopic dermatitis and other conditions / J. Bergman, M.J. Rico // *Semin Cutan Med Surg.* – 2001.– Vol. 20. – P. 250–259.
36. Bhatia, N.D. Optimal management of papulopustular rosacea: rationale for combination therapy / N.D. Bhatia, J.Q. Del Rosso // *J Drugs Dermatol.* – 2012. – Vol. 11(7). – P. 838–844.
37. Chang, A.L. Assessment of the genetic basis of rosacea by genome–wide association study / A.L. Chang, I. Raber, J. Xu [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2015. – Vol. 135. – P. 1548–1555.
38. Chen, W. Human demodicosis: revisit and a proposed classification / W. Chen, G. Plewig // *Br J Dermatol.* – 2014. – Vol.170 (6). – P. 1219–1225.

39. Chen, Y. TRPV4 moves toward center-fold in rosacea pathogenesis / Y. Chen, C.D. Moore, J.Y. Zhang [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2017. – Vol. 137. – P. 801–804.
40. Chosidow, O. Epidemiology of rosacea: updated data / O. Chosidow, B. Cribier // *Ann Dermatol Venereol.* – 2011. – Vol.138(3). – P. 179–183.
41. 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.
42. Cribier, B. Pathophysiology of rosacea: Redness, telangiectasia, and rosacea / B. Cribier // *Ann Dermatol Venereol.* – 2011. – Vol.138. – P. 184–191.
43. Cribier, B. Rosacea under the microscope: Characteristic histological findings / B. Cribier // *J Eur Acad Dermatology Venereol.* – 2013. – Vol. 27. – P. 1336–1343.
44. De Marchi, S.U. Ocular rosacea: an underdiagnosed cause of relapsing conjunctivitis–blepharitis in the elderly / S.U. De Marchi, E. Cecchin, S. De Marchi // *Case Reports.* – 2014. – DOI: 10.1136/bcr–2014–205146.
45. Del Rosso, J.Q. American Acne & Rosacea Society rosacea medical management guidelines / J.Q. Del Rosso, H. Baldwin, G. Webster [et al.] // *J Drugs Dermatol.* – 2008. – Vol.7. – P. 531–533.
46. Del Rosso, J.Q. Consensus recommendations from the American Acne & Rosacea Society on the management of rosacea, part 2: a status report on topical agents / J.Q. Del Rosso, D. Thiboutot, R. Gallo [et al.] // *Cutis.* – 2013. – Vol.92. – P. 277–284.
47. Del Rosso, J.Q. Two randomized phase III clinical trials evaluating anti-inflammatory dose doxycycline (40-mg doxycycline, USP capsules) administered once daily for treatment of rosacea / J.Q. Del Rosso, G.F. Webster, M. Jackson [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2007. – Vol.56 (5). – P. 791–802.
48. Del Rosso, JQ. Advances in understanding and managing rosacea: part 1: connecting the dots between pathophysiological mechanisms and common clinical

features of rosacea with emphasis on vascular changes and facial erythema / J.Q. Del Rosso // *J Clin Aesthet Dermatol.* – 2012. – Vol.5. – P.16–25.

49. Del Rosso, JQ. 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. – Vol.5. – P. 26–36.

50. Del Rosso, JQ. An evaluation of potential correlations between pathophysiologic mechanisms, clinical manifestations, and management of rosacea / J.Q. Del Rosso, R.L. Gallo, E. Tanghetti [et al.] // *Cutis.* – 2013. – Vol.91. – P.1–8.

51. Del Rosso, JQ. Management of facial erythema of rosacea: What is the role of topical α -adrenergic receptor agonist therapy? / J.Q. Del Rosso // *J Am Acad Dermatol.* – 2013. – Vol.69. – P. 44–56.

52. Dirschka, T. Epithelial barrier function and atopic diathesis in rosacea and perioral dermatitis /T. Dirschka, H. Tronnier, R. Folster–Holst // *Br J Dermatol.*–2004.– V.150.–P.1136–1141.

53. Draelos, ZD. Cosmetics in acne and rosacea / Z.D. Draelos // *Semin Cutan Med Surg.* – 2001. – Vol.20. – P. 209–214.

54. Duman, N. Rosacea and cardiovascular risk factors: a case control study / N. Duman, S. Ersoy Evans, N. Atakan // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2014. – Vol.28. – P. 1165–1169.

55. Egeberg, A. 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.–V.232.–P.208–213.

56. Ekiz, O. Vitamin D status in patients with rosacea / O. Ekiz, I. Balta, B.B. Sen [et al.] // *Cutan Ocul Toxicol.* – 2014. – Vol.33(1). – P. 60–62.

57. Elewski, B.E. Rosacea – global diversity and optimized outcome: proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group / B.E. Elewski, Z. Draelos, B. Dréno [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2011. – Vol.25 (2). – P. 188–200.

58. Fowler, J. Efficacy and safety of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two randomized, double-blind, and vehicle-controlled pivotal studies / J. Fowler, M. Jackson, A. Moore, M. Jarratt, T. Jones, K. Meadows et al. // *J Drugs Dermatol.* – 2013. – Vol. 12(6). – P. 650–656.
59. Gao L. A Retrospective Study on Efficacy of Pulsed Dye Laser and Intense Pulsed Light for the Treatment of Facial Telangiectasia / L. Gao, N. Gao, W. Song et al. // *J Drugs Dermatol.* – 2017. – Vol. 16(11). – P. 1112–1116.
60. Gerber, P.A. Rosacea: The cytokine and chemokine network / P.A. Gerber, B.A. Buhren, M. Steinhoff, B. Homey // *J Investig dermatol Symp Proc.* – 2011. – Vol. 15. – P. 40–47.
61. Goldman, D. Tacrolimus ointment for the treatment of steroid-induced rosacea: a preliminary report / D. Goldman // *J Am Acad Dermatol.* – 2001. – Vol. 44. – P. 995–998.
62. Gombart, A. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxy vitamin D₃ / A. Gombart, N. Borregaard, H. Koeffler // *FASEB J.* – 2005. – Vol. 19(9). – P. 1067–1077.
63. Gravina, A. Helicobacter pylori infection but not small intestinal bacterial overgrowth may play a pathogenic role in rosacea / A. Gravina, A. Federico, E. Ruocco [et al.] // *United European Gastroenterol J.* – 2015. – Vol. 3. – P. 17–24.
64. Greenwald, R.A. Tetracyclines suppress matrix metalloproteinase activity in adjuvant arthritis and in combination with flurbiprofen, ameliorate bone damage / R.A. Greenwald, S.A. Moak, N.S. Ramamurthy [et al.] // *J Rheumatol.* – 1992. – Vol. 19(6). – P. 927–938.
65. Gupta, M.A. Comorbidity of rosacea and depression: an analysis of the national ambulatory medical care survey and national hospital ambulatory care survey-outpatient department data collected by the U.S. National Center for Health Statistics from 1995 to 2002 / M.A. Gupta, A.K. Gupta, S.J. Chen, AM. Johnson // *Br J Dermatol.* – 2005. – Vol. 153. – P. 1176–1181.

66. Guzman–Sanchez, D.A. Enhanced skin blood flow and sensitivity to noxious heat stimuli in papulopustular rosacea / D.A. Guzman–Sanchez, Y. Ishiuj, T. Patel [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2007. – Vol.57. –P. 800–805.
67. Halder, R.M. Acne in ethnic skin / R.M. Halder, H.L. Brooks, V.D. Callender // *Dermatol Clin.* – 2003. – Vol.21 (4).– P. 609–615.
68. Helfrich, Y.R. Clinical, histologic, and molecular analysis of differences between erythematotelangiectatic rosacea and telangiectatic photoaging / Y.R. Helfrich, L.E. Maier, Y. Cui [et al.] // *JAMA Dermatol.* – 2015. – Vol.151. – P. 825–836.
69. Herr, H. Relationship between *Helicobacter pylori* and rosacea: It may be a myth / H. Herr, C.H. You // *J Korean Med Sci.* – 2000. – Vol.15. – P. 551–554.
70. Holmes, A.D. Potential role of microorganisms in the pathogenesis of rosacea / A.D. Holmes // *J Am Acad Dermatol.* – 2013. – Vol.69. –P.1025–1032.
71. James Q. Del Rosso. Розацеа кожи: патогенез, клинические проявления, современные рекомендации по тактике ведения пациентов / James Q. Del Rosso // *Вестник дерматологии и венерологии.* – 2016. – №2. – С. 21–31.
72. Kellen, R. Pediatric rosacea /R. Kellen, N.B. Silverberg // *Cutis.*– 2016.– V.98.–P.49–53.
73. Kenneth, A.M. Objective and quantitative improvement of rosacea–associated erythema after intense pulsed light treatment / A.M. Kenneth, M.R. Sparacio, Audra Voigt, M. Kenneth, D.S. Sarnoff // *Dermatol Surg.* – 2003. – Vol.29(6). – P. 600–604.
74. Kini, S.P. 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.
75. Korting, H.C. Current topical and systemic approaches to treatment of rosacea / H.C. Korting, C. Schöllmann // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2009. – Vol.23 (8). – P. 876–882.
76. Kulka, M. Neuropeptides activate human mast cell degranulation and chemokine production / M. Kulka, C.H. Sheen, B.P. Tancowny [et al.] // *Immunology.* – 2008. – Vol.123. – P. 398–410.

77. Kyriakis, K.P. Epidemiologic aspects of rosacea / K.P. Kyriakis, I. Palamaras, S. Terzoudi [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2005. – Vol.53. – P.918–919.
78. Legat, F.J. The cutaneous neurosensory system in skin disease / F.J. Legat, C.A. Armstrong, J.C. Ansel // *Adv Dermatol.* – 2002. – Vol.18. – P.91–109.
79. Li, S. Alcohol Intake and Risk of Rosacea in US Women / S. Li, E. Cho, A.M. Drucker [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2017. – Vol.76. – P.1061–1067.
80. Liu, P. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response / P. Liu, S. Stenger, H. Li, L. Wenzel, B. Tan, S. Krutzik [et al.] // *Science.* – 2006. – Vol.311(5768). – P. 1770–1773.
81. Lowe, N.J. Flash lamp pumped dye laser for rosacea-associated telangiectasia and erythema / N.J. Lowe, K.L. Behr, R. Fitzpatrick [et al.] // *J Dermatol Surg Oncol.* – 1991. – Vol.17. – P. 522–525.
82. Mansouri, Y. Devices and topical agents for rosacea management / Y. Mansouri, G. Goldenberg // *Cutis.* – 2014. – Vol.94(1). – P.21–25.
83. Marks, R. Histopathology of rosacea / R. Marks, J.N. Harcourt-Webster // *Arch Dermatol.* – 1969. – Vol. 100. – P.683–691.
84. McAleer, M.A. Rosacea and neuropeptides. In: Zouboulis CC, editors. *Pathogenesis and treatment of acne and rosacea* / M.A. McAleer, F.C. Powell // Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.–2014. doi.org/10.1007/978-3-540-69375-8_82].
85. McAleer, M.A. The pathophysiology of rosacea / M.A. McAleer, N. Lacey, F.C. Powell // *G Ital Dermatol Venereol.* – 2009. – Vol.144. –P. 663–671.
86. Melnik, B.C. Rosacea: The blessing of the celts – an approach to pathogenesis through translational research / B.C. Melnik // *Acta Derm Venereol.* – 2016. – Vol.96(2). – P.147–156.
87. Meylan, E. Intracellular pattern recognition receptors in the host response / E. Meylan, J. Tschopp, M. Karin // *Nature.* – 2006. – Vol.442. – P.39–44.
88. Michel, J.L. Frequency, severity and treatment of ocular rosacea during cutaneous rosacea / J.L. Michel, F. Cabibel // *Ann Dermatol Venereol.* – 2003. – Vol.130. – P.20–24.

89. Mills, O.H. Letter: Topically applied erythromycin in rosacea / O.H. Jr. Mills, A.M. Kligman // *Arch Dermatol.* – 1976. – Vol.112. – P.553–554.
90. Moore, A. Long-term safety and efficacy of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of a 1-year open-label study / A. Moore, S. Kempers, G. Murakawa, J. Weiss, A. Tauscher, L. Swinyer et al. // *J Drugs Dermatol.* – 2014.– Vol.13(1). – P.56–64.
91. Motley, R.J. The significance of telangiectasia in rosacea //R.J. Motley, S. Barton, R. Marks //In: *Acne and Related Disorders: An International Symposium.* Wales: Martin Dunitz: Cardiff, 1989. – P.339–344.
92. Muto, Y. Mast cells are key mediators of cathelicidin-initiated skin inflammation in rosacea / Y. Muto, Z. Wang, M. Vanderberghe [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2014. – Vol.134. – P.2728–2736.
93. Nichols, K. Effective sunscreen ingredients and cutaneous irritation in patients with rosacea / K. Nichols, N. Desai, M.G. Lebwohl // *Cutis.* – 1998. – Vol.61. – P.344–346.
94. Nicholson, K. A pilot quality-of-life instrument for acne rosacea / K. Nicholson, L. Abramova, M.M. Chren [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2007. – Vol.57. – P.213–221.
95. Odom, R. Standard management options for rosacea, part 1: overview and broad spectrum of care / R. Odom, M. Dahl, J. Dover [et al.] // *Cutis* 2009. – Vol.84. – P.43–47.
96. Papageorgiou, P. Treatment of rosacea with intense pulsed light: significant improvement and long-lasting results / P. Papageorgiou, W. Clayton, S. Norwood, S. Chopra, M. Rustin // *Br J Dermatol.* – 2008. – Vol. 159(3). – P.628–32.
97. Parodi, A. Small intestinal bacterial overgrowth in rosacea: clinical effectiveness of its eradication / A. Parodi, S. Paolino, A. Greco [et al.] // *Clin gastroenterol hepatol.* – 2008. – Vol.6. – P.759–764.

98. Peters, E.M. Neuropeptide control mechanisms in cutaneous biology: physiological and clinical significance / E.M. Peters, M.E. Ericson, J. Hosoi [et al.] // *J Invest Dermatol* – 2006. – Vol.126. – P.1937–1947.

99. Peters, E.M. Stressed skin? – a molecular psychosomatic update on stress–causes and effects in dermatologic diseases / E.M. Peters // *J Dtsch Dermatol Ges.* – 2016. – Vol. 14. – P.233–52.

100. Pye, R.J. Treatment of rosacea by metronidazole / R.J. Pye, J.L. Burton // *Lancet.* – 1976. – Vol.1. – P.1211–1212.

101. Quarterman, M.J. Ocular rosacea. Signs, symptoms, and tear studies before and after treatment with doxycycline / M.J. Quarterman, D.W. Johnson, D.C. Abele [et al.] // *Arch Dermatol.* – 1997. – Vol.133. – P.49–54.

102. Rainer, B.M. Rosacea is associated with chronic systemic diseases in a skin severity–dependent manner: results of a case–control study / B.M. Rainer, A.H. Fischer, D. Luz Felipe da Silva [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2015. – Vol.73. – P.604–608.

103. Ramelet, AA. Rosacea: a reaction pattern associated with ocular lesions and migraine? / AA. Ramelet // *Arch Dermatol.* – 1994. – Vol.130. – P.1448.

104. Ramtin, Kassir. Intense pulsed light for the treatment of Rosacea and Telangiectasias / Ramtin Kassir, Aparanjita Kolluru & Martin Kassir // *Journal of Cosmetic and Laser Therapy.* – 2006. – Vol.13(5). – P.216–222.

105. Rice, W.G. Regulation of proteolysis at the neutrophilsubstrate interface by secretory leukoprotease inhibitor / W.G. Rice, S.J. Weiss // *Science.* –1990. – Vol.249. – P.178–181.

106. Ríos–Yuil, J.M. Evaluation of Demodex folliculorum as a Risk Factor for the Diagnosis of Rosacea In Skin Biopsies. Mexico’s General Hospital (1975–2010) / J.M. Ríos–Yuil, P. Mercadillo–Perez // *Indian J Dermatol.* – 2013. – Vol.58. – P.157.

107. Rolleston, J.D.A. Note on the Early History of Rosacea / J.D.A. Rolleston // *Proc R Soc Med.* – 1933. – Vol.26 (4). – P.327–329.

108. Rosacea Treatment Algorithms.
www.rosacea.org/patients/materials/coping/managing.

109. Rusina, T. Erythematotelangiectatic rosacea: The combination of 0.5% brimonidine tartrate gel and broadband pulse light therapy to reverse its effects/ T. Rusina, E. Snarskaya // *Journal of Cosmetic Dermatology*. – 2021. - Vol. 20, №7. – P. 2116-2118.
110. Rusina, T. Modern Therapy In The Treatment Of Patients With Erythematotelangiectatic Rosacea / O. Olisova, E. Snarskaya, T. Rusina // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. – 2019. - Vol.10, №2. - P. 855-859.
111. Rusina, T. Pathogenetic Method of Complex Treatment in Erythematotelangiectatic Rosacea Patients / O. Olisova, E. Snarskaya, L. Shnakhova, T. Rusina // *International Journal of Scientific & Engineering Research*. - 2018. – Vol. 9, №4.
112. Salzer, S. Cathelicidin peptide LL-37 increases UVB-triggered inflammasome activation: possible implications for rosacea / S. Salzer, S. Kresse, Y. Hirai [et al.] // *J Dermatol Sci*. – 2014. – Vol.76. – P.173–179.
113. Sanchez, J. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the combined effect of doxycycline hyclate 20-mg tablets and metronidazole 0.75% topical lotion in the treatment of rosacea / J. Sanchez, A.L. Somolinos, P.I. Almodóvar [et al.] // *J Am Acad Dermatol*. – 2005. – Vol.53(5). – P.791–797.
114. Schaubert, J. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system / J. Schaubert, R.L. Gallo // *J Allergy Clin Immunol*. – 2008. – Vol.122. – P.261–266.
115. Scheepers, J.H. Clinical experience in the treatment of the “red nose” using the flashlamp-pumped pulsed dye laser (585 nm) / J.H. Scheepers, A.A. Quaba // *Aesthetic Plast Surg*. – 1994. – Vol.18. – P.57–60.
116. Schoenewolf, N.L. Basics in Dermatological Laser Applications / N.L. Schoenewolf, M.J. Barysch, R. Dummer // In: *Current problems in dermatology*. Editors: Bogdan-Allemann I., Goldberg D.J. Basel: Karger. – 2011. – Vol.42.
117. Schroeter, C.A. Effective treatment of rosacea using intense pulsed light systems / C.A. Schroeter, S. Haaf-von Below, H.A. Neumann // *Dermatol Surg*. – 2005. – Vol.31(10). – P.1285–1289.

118. Schwab, V.D. Neurovascular and neuroimmune aspects in the pathophysiology of rosacea / V.D. Schwab, M. Sulk, S. Seeliger [et al.] // *J Investig Dermatol Symp Proc.* – 2011. – Vol.15. – P.53–62.

119. Sibenge, S. Rosacea: A study of clinical patterns, blood flow, and the role of *Demodex folliculorum* / S. Sibenge, D.J. Gawkrödger // *J Am Acad Dermatol.* – 1992. – Vol. 26. – P.590–593.

120. Sneddon, I.B. A clinical trial of tetracycline in rosacea / I.B. Sneddon // *Br J Dermatol.* – 1966. – Vol. 78 (12). – P.649–652.

121. Spoenclin, J. A study on the epidemiology of rosacea in the U.K. / J. Spoenclin, J.J. Voegel, S.S. Jick, C.R. Meier // *Br J Dermatol.* – 2012. – Vol.167. – P.598–605.

122. Spoenclin, J. Migraine, triptans, and the risk of developing rosacea: a populationbased study within the United Kingdom / J. Spoenclin, J.J. Voegel, S.S. Jick, C.R. Meier // *J Am Acad Dermatol.* – 2013. – V.69. – P.399–406.

123. Stein, L. Efficacy and safety of ivermectin 1% cream in treatment of papulopustular rosacea: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies / L. Stein, L. Kircik, J. Fowler, J. Tan, Z. Draelos, A. Fleischer et al // *J Drugs Dermatol.* – 2014. – Vol.13(3). – P.316–23.

124. Stein, L. Ivermectin Phase 3 Study Group. Long-term safety of ivermectin 1% cream vs azelaic acid 15% gel in treating inflammatory lesions of rosacea: results of two 40-week controlled, investigator-blinded trials / L. Stein, L. Kircik, J. Fowler, J.M. Jackson, J. Tan, Z. Draelos, et al. // *J Drug Dermatol.* – 2014. – Vol.13(11). – P.1380–6.

125. Steinhoff, M. Clinical, cellular, and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea / M. Steinhoff, J. Buddenkotte, J. Aubert [et al.] // *J Investigat Dermatol Symposium Proc.* – 2011. – Vol.15. – P. 2–11.

126. Steinhoff, M. New insights into rosacea pathophysiology: a review of recent findings / M. Steinhoff, J. Schaubert, J.J. Leyden // *J Am Acad Dermatol.* – 2013. – Vol.69. – P.15–26.

127. 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.
128. Sulk, M. Distribution and expression of non–neuronal transient receptor potential (TRPV) ion channels in rosacea / M. Sulk, S. Seeliger, J. Aubert [et al.] // J Invest Dermatol.– 2012.–V.132.–P.1253–1262.
129. Tan, J. Rosacea: current state of epidemiology / J. Tan, M. Berg // J Am Acad Dermatol. – 2013. – Vol.69. – P.27–35.
130. Two, A.M. Rosacea: part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors / A.M. Two, W. Wu, R.L. Gallo, TR. Hata // J Am Acad Dermatol. – 2015. – Vol. 72. – P.749–758; quiz 59–60.
131. Van Zuuren, E.J. Interventions for rosacea / E.J. Van Zuuren, M.A. Graber, S. Hollis [et al.] // Cochrane database Syst Rev. – 2004. – Vol.1. – P. 32–62.
132. Vasily, D.B. Use of 532 nm diode–pumped frequency–doubled laser and contact cooling device to enhance clearing of facial telangiectasia /D.B.Vasily //Cosmetic Dermatol. – 2002. – Vol.15. – P.19–22.
133. Vieira, A.C. Ocular rosacea: Common and commonly missed / A.C. Vieira, M.J. Mannis // J Am Acad Dermatol. – 2013. – Vol.69. – P.36–41.
134. Vazquez Sequeiros, E. Effect of Helicobacter pylori eradication therapy in rosacea patients / E. Vazquez Sequeiros [et al.] // Rev Esp Enferm Dig. – 2006. – Vol.98. – P.501–509.
135. Wang, T. Cutting edge: 1,25–dihydroxy vitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression / T. Wang, F. Nestel, V. Bourdeau [et al.] // J. Immunol. – 2004. – Vol.73(5). – P.2909–2912.
136. Wang, T.T. Direct and indirect induction by 1,25–dihydroxy vitamin D3 of the NOD2/CARD15–defensin beta2 innate immune pathway defective in Crohn disease / T.T. Wang, B. Dabbas, D, Laperriere [et al.] // J Biol Chem. – 2010. – Vol.285(4). – P.2227–2231.
137. 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.

138. West, J.B. Stress failure of pulmonary capillaries: role in lung and heart disease / J.B. West, O. Mathieu–Costello // *Lancet*. –1992. – Vol.340. – P.762–767.
139. West, T.B. Comparison of the long–pulse dye (590–595 nm) and KTP (532 nm) lasers in the treatment of facial and leg telangiectasias / TB. West, T.S. Alster // *Dermatol Surg*. – 1998. – Vol.24. – P.221–226.
140. Wilkin, J. 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.
141. Wilkin, J.K. Oral thermal–induced flushing in erythematotelangiectatic rosacea / J.K. Wilkin // *J Invest Derm*. – 1981. – Vol.76. – P.15 –18.
142. Wilkin, J.K. Treatment of rosacea: topical clindamycin versus oral tetracycline / J.K. Wilkin, S. DeWitt // *Int J Dermatol*. – 1993. – Vol.32. – P.65–67.
143. Wilkin, J.K. Use of topical products for maintaining remission in rosacea /J.K. Wilkin // *Arch Dermatol*. – 1999. – Vol.135. – P.79–80.
144. Wollina, U. Recent advances in the understanding and management of rosacea / U. Wollina // *F1000Prime Rep*. – 2014. – Vol.6. – P.50.
145. Yamasaki, K. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea / K. Yamasaki, A. Di Nardo, A. Bardan [et. al.] // *Nat Med*. – 2007. – Vol. 13.– P.975 –980.
146. Yamasaki, K. The molecular pathology of rosacea / K. Yamasaki, R.L. Gallo // *J Dermatol Sci*. – 2009. – Vol. 55. – P.77–81.
147. Zouboulis, CC. The skin as an endocrine organ / C.C. Zouboulis // *Dermatoendocrinol*. – 2009. – Vol.1. – P.250–252.
148. Zuuren, EJ. Interventions for rosacea / E.J. Zuuren, M.A. Graber, S. Hollis et al. // *Cochrane Database Syst Re*.–2005,–Jul20,– CD003262.