

**ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский
университет имени И. М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)**

На правах рукописи

Смирнова Елена Анатольевна

**Оптимизация комплексной патогенетической терапии больных
среднетяжелой формы розацеа**

14.01.10- кожные и венерические болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Кочергин Н.Г.

Москва – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА I.....	13
1.1. История вопроса	13
1.2. Патогенез розацеа	16
1.3. Классификация и клинические проявления розацеа.....	23
1.4. Диагностика и дифференциальная диагностика розацеа	32
1.4.1 Диагностика розацеа	32
1.4.2 Дифференциальная диагностика	35
1.5. Методы лечения розацеа.....	43
1.5.1. Наружная терапия (медикаментозные средства).....	45
1.5.2. Системная терапия.....	51
1.5.3. Другие медикаментозные препараты, применяемые для лечения розацеа.....	53
1.5.4. Немедикаментозные методы лечения розацеа	54
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	60
2.1. Характеристика собственных наблюдений.....	60
2.2. Оценка выраженности клинических проявлений заболевания по критериям Investigator Global Assessment (IGA)	65
2.3. Оценка выраженности клинических проявлений заболевания с использованием дерматологического индекса шкалы симптомов (ДИШС).....	66
2.4. Оценка качества жизни пациенток с розацеа с использованием дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ).....	67
2.5. Лабораторные и инструментальные методы исследования	68
2.5.1. Лабораторные методы исследования	69
2.5.2. Инструментальные методы исследования	69
2.6. Методы лечения	75
2.7. Оценка переносимости и возможные побочные эффекты в процессе лечения.....	76
2.8. Методы статистической обработки данных	76

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	78
3.1. Изменение клинических проявлений розацеа в процессе лечения и оценка клинической эффективности терапии	78
3.1.1. Оценка степени тяжести клинических проявлений по критериям дерматологического индекса шкалы симптомов (ДИШС) до лечения и через 8 недель терапии	79
3.1.2. Оценка показателей по критериям Investigator Global Assessment (IGA) в трех группах до и после лечения.....	80
3.1.3. Взаимосвязь между показателями ДИШС и IGA	85
3.1.4. Оценка качества жизни пациенток с розацеа с использованием дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ)	86
3.2. Оценка переносимости и побочные эффекты в процессе лечения	86
3.6. Результаты оценки параметров микроциркуляции кожи лица больных розацеа с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ).....	96
3.7. Клинические наблюдения	102
3.8. Показания, противопоказания применения комбинированной терапии 1% кремом ивермектина и 0,03% мази такролимуса	113
3.9. Результаты лечения больных упорной среднетяжелой розацеа комбинацией 1% крема ивермектина и 0,03% мази такролимуса по сравнению с монотерапией 1% кремом ивермектина и традиционной терапией	113
3.10. Отдаленные результаты терапии комбинацией 1% крема ивермектина и 0,03% мази такролимуса по сравнению с монотерапией 1% крема ивермектина и традиционной терапией.	116
3.11. Применение других препаратов для лечения легких и среднетяжелых форм розацеа.....	117
3.12. Применение 1% крема ивермектина и 0,03% мази такролимуса при стероидной розацеа.....	122
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	125
ВЫВОДЫ	133
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	134
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	135

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	136
------------------------	-----

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Розацеа (*син.*: розовые угри, *acne rosacea*, *guttarosacea*, *superose*, *teleangiectasiasis faciei*) – хронический рецидивирующий дерматоз, характеризующийся поражением кожи лица в виде эритемы и папуло-пустулезных элементов (ангионевроз кожи лица в зоне иннервации тройничного нерва). Розацеа поражает все расы, но чаще встречается у людей со светлой кожей. Распространенность данной патологии значительна и составляет от 3 до 5% от всех дерматозов, занимая 7-е место по частоте [79]. Заболевание обычно начинается на третьем-четвертом десятилетии жизни, однако, болезнь также может развиваться у детей и подростков. В последние годы наметилась тенденция дебюта заболевания у людей моложе 30 лет [142]. Женщины страдают чаще мужчин (в соотношении 4:1), однако, фиматозный вариант встречается почти исключительно у мужчин: согласно исследованию А. Nasir [121], ринофима встречается у мужчин в 20 раз чаще. Заболевание достаточно распространено по всему миру: в частности, в Великобритании на 100 000 человек приходится 165 больных розацеа [136]. В исследовании RISE (*Rosacea International Study on Epidemiology*) в 2015 г. были получены уточненные данные о Германии и России; распространенность розацеа в Германии составила 12,3%, в России - 5%. В России анализ демографических характеристик выявил преобладание женщин, 75% которых находились в пременопаузе, средний возраст 40 лет, распределение по фототипам показало, что большинство пациентов было со 2 и 3 фототипами [36]. В проведенном скрининговом исследовании в Эстонии из 348 случайно выбранных людей в 22% случаев был выявлен хотя бы один признак розацеа. Чаще всего встречались эритема и телеангиоэктазии [90]. Однако, эпидемиологические данные, по-видимому, неполные: вероятно, многие пациенты или не обращаются к врачу, или "лечатся" у косметолога [71, 97].

Однако, несмотря на то, что розацеа является распространенным и общеизвестным заболеванием, ее патофизиология и клинические вариации

остаются во многом невыясненными [17]. По общему мнению исследователей, розацеа является многофакторным заболеванием, причина ее возникновения имеет полиэтиологическую природу, а в основе патологического процесса лежат изменения тонуса поверхностных сосудов кожи лица, обусловленные такими эндогенными и экзогенными факторами как:

- Экзогенные факторы: алиментарные (алкоголь, горячие напитки, пряности), солнечное излучение, неблагоприятные метеофакторы.
- Эндогенные факторы: патология пищеварительного тракта (заболевания, ассоциированные с *Helicobacter pylori*), наличие клещей рода *Demodex*, эндокринопатии, изменения иммунного статуса [95], сосудисто-невротические реакции, влияние компонентов калликреин-кининовой и свертывающей системы крови [38].

Также некоторые авторы [97] в качестве «провоцирующих факторов» также отмечают косметические средства, местные раздражители, приливы в менопаузе и препараты, вызывающие приливы.

Важную роль в развитии розацеа играет длительное использование местных кортикостероидных препаратов, особенно фторированных [69].

По наблюдениям А. Reboa, наследственная предрасположенность отмечается у 1/3 больных [130].

В последние годы в научной литературе обсуждается роль вазоактивных пептидов и медиаторных веществ в патогенезе розацеа. В частности, вазоактивные пептиды желудочно-кишечного тракта (пентагастрин, вазоактивный кишечный пептид - VIP), а также некоторые медиаторные вещества (эндорфин, серотонин, брадикинин, гистамин, субстанция Р) способны вызывать приливы крови к лицу [98]. Одним из наиболее значимых является фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF) - цитокин, в 50000 раз активнее гистамина, вызывающий расширение и формирование новых сосудов. В исследовании *in vitro* в культуре кератиноцитов кожи человека было показано, что VEGF синтезируется в результате стимуляции кератиноцитов различными факторами, например, такими, как УФ-излучение. Последнее

провоцирует выработку интерлейкина 1 (IL 1) и фактора некроза опухоли (TNFa), которые стимулируют кератиноциты к синтезу VEGF [29], что приводит к выработке энзимов (матриксметаллпротеаз), а это, в свою очередь, приводит к деградации волокон дермы, поддерживающих кровеносные сосуды, снижает тонус стенок сосудов и повышает их хрупкость [108].

По мнению некоторых российских и зарубежных авторов, этот фактор играет значительную роль в возникновении розацеа [61, 134], однако, до настоящего времени в нашей стране не проводились исследования, подтверждающие или опровергающие эту теорию. Тем не менее, удалось установить взаимосвязь между повышением уровня VEGF и длительностью заболевания: повышение фактор роста сосудистого эндотелия коррелирует с длительностью заболевания (более 5 лет) [24].

Калликреиновая система ответственна за периодическую эритему, при этом у пациентов розацеа отмечается повышенное количество рецепторов к вазоактивному интерстициальному пептиду (кателицидину). В последние годы большое внимание уделяется именно роли кателицидинов в развитии розацеа [101, 147, 149].

До сих пор остается открытым вопрос о том, почему топические и системные противомикробные препараты эффективны при розацеа. Является ли это следствием их противомикробного и/или противовоспалительного механизмов? Остается также неясным, являются ли микроорганизмы (такие, как *Demodex folliculorum* и ассоциированная с ним *Bacillus oleronius*) триггерами для возникновения воспалительных папул у больных с розацеа. По мнению F.C. Powell [128], *Demodex folliculorum* может усугубить течение розацеа. Таким образом, применение новых противомикробных средств кажется перспективным в терапии данного заболевания.

За многие годы изучения розацеа накопилось множество схем и методов лечения этой патологии. Несмотря на это, по-прежнему сохраняются трудности в достижении стойкого эффекта от проведенной терапии, а в ряде случаев полная «устойчивость» некоторых пациентов ко всем применяемым

медикаментозным и немедикаментозным методам лечения. По-видимому, это связано с многообразием патогенетических факторов. По мнению многих авторов, лечение должно быть комплексным и учитывать возможную причину ее развития и выраженность клинических проявлений дерматоза

Широко применяются местные средства: метронидазол [81, 57, 46], азелаиновая кислота [42,66,124], бензоила пероксида [28,16], антибиотики [102], ретиноиды [125]. Однако, часто местная терапия оказывается слабоэффективной или вообще неэффективной - в этом случае, а также при тяжелых формах розацеа используют системные препараты, чаще всего антибиотики тетрациклинового ряда и ретиноиды. Пероральный препарат второй линии – метронидазол, который подавляет функциональную активность нейтрофилов и снижает продукцию медиаторов воспаления [9].

В последние годы расширился список препаратов «вне инструкции», применяемых для лечения розацеа за счет ингибиторов кальциневрина, которые до этого использовались для лечения атопического дерматита. К этим препаратам относится пимекролимус и такролимус. В нашей стране исследования для данной патологии посвящались только 1% крему пимекролимусу [12], который принадлежит к классу аскомициновых макролактамов, имеет высокое сродство к коже и оказывает выраженное селективное противовоспалительное действие. Пимекролимус ингибирует кальцезависимую фосфатазу кальциневрин, с помощью которого осуществляется транслокация нуклеарного фактора Т-лимфоцитов в ядро, в результате чего подавляется активация Т-лимфоцитов. Кроме того, пимекролимус тормозит высвобождение медиаторов воспаления из тучных клеток [35].

Подобно пимекролимусу, такролимус также подавляет транскрипцию генов провоспалительных цитокинов Т-лимфоцитами, что приводит к подавлению продукции интерлейкинов, интерферона- γ , гранулоцитарного-моноцитарного колониестимулирующего фактора, фактора некроза опухоли альфа и снижает Т-клеточный ответа на действие антигенов. Такролимус также

подавляет выработку гистамина и серотонина тучными клетками и активацию клеток Лангерганса, последнее свойство отличает его действие от глюкокортикостероидов. Такролимус имеет еще и противогрибковый эффект в отношении *Malassezia furfur*, что является немаловажным фактором, особенно при локализации высыпаний в области лица, где часто обнаруживается этот микроорганизм [67].

Несмотря на большое количество исследований, розацеа остается противоречивым дерматологическим заболеванием, точные причины возникновения которого до сих пор не установлены, а патогенез до конца не изучен. При этом розацеа является «социальным» заболеванием, существенно влияет на качество жизни пациента, как правило сопровождается различными невротическими и психотическими расстройствами. Таким образом, внедрение в практическую дерматологию новых эффективных препаратов остается актуальной задачей, решение которой способно улучшить качество жизни миллионов россиян.

Цель и задачи исследования

На основании результатов комплексной клинико-лабораторной оценки сравнительной эффективности наружных методов терапии розацеа разработать новый способ наружной комбинированной терапии для больных упорными среднетяжелыми формами заболевания.

Исходя из цели исследования, были поставлены следующие задачи:

1. Изучить клиническую эффективность комбинированного применения 1% крема ивермектина и 0,03% мази такролимуса в лечении упорных среднетяжелых форм розацеа с использованием комплекса оценочных индексов: ДИШС, IGA и ДИКЖ.
2. Изучить клиническую эффективность комбинированной терапии 1% крема ивермектина и 0,03% мази такролимуса в сравнении с монотерапией 1% кремом ивермектина в лечении упорных среднетяжелых форм розацеа по данным динамики клинических показателей ДИШС, IGA и ДИКЖ.
3. Изучить динамику лабораторных неинвазивных методов контроля (УЗИ

кожи, обсемененность кожи клещом рода Демодекс, лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ)) при сравниваемых вариантах наружной терапии упорных среднетяжелых форм розацеа.

4. Разработать показания, противопоказания к применению комбинированной терапии 1% кремом ивермектина и 0,03% мази такролимуса для лечения больных упорными среднетяжелыми формами розацеа.

Научная новизна

1. Впервые в отечественной и мировой дерматологии представлен опыт применения новой комбинированной схемы лечения больных упорной среднетяжелой формой розацеа с помощью 1% крема ивермектина и 0,03% мази такролимуса.
2. Впервые показана более высокая эффективность комбинированной терапии по сравнению с монотерапией.
3. Впервые эффективность разработанной комбинированной терапии подтверждена с применением комплекса клинико-лабораторных и неинвазивных методов контроля (индексы ДИШС, IGA, ДИКЖ, УЗИ кожи, изучение обсемененности кожи клещом рода Демодекс, лазерная доплеровская флоуметрия - ЛДФ).

Практическая значимость

Практическим результатом проведенного исследования стало появление еще одного нового метода комбинированной наружной терапии больных упорными среднетяжелыми формами розацеа, что в значительной мере расширяет возможности практикующего врача-дерматолога при выборе терапевтических подходов при этом заболевании.

Основные положения, выносимые на защиту

1. По результатам комплекса клинических индексов комбинация ивермектина и такролимуса обладает большей эффективностью по сравнению с монотерапией ивермектином и комбинацией метронидазола и азелаиновой кислоты в терапии упорной среднетяжелой розацеа.

2. Комбинированная терапия с применением ивермектина и такролимуса в значительной степени улучшает показатели УЗ-сканирования, лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) и обсемененности Демодексом кожи больных упорной среднетяжелой розацеа.
3. Примененный комплекс клинических и лабораторных неинвазивных методов исследования показал высокий доказательный уровень оценки эффективности наружных методов лечения упорной среднетяжелой розацеа.
4. Комбинированная терапия с применением ивермектина и такролимуса в значительной степени улучшает показатели качества жизни больных.

Внедрение в практику результатов исследования

Методические подходы, алгоритмы диагностики, созданные на основе диссертационной работы, используются в клинической практике отделений клиники кожных и венерических болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Результаты исследования также используются в учебном процессе при чтении лекций на кафедре, курсах повышения квалификации дерматологов, в том числе в кожно-венерологических диспансерах и специализированных отделениях профильных больниц и госпиталей.

Апробация работы

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на конференции "Голова-шея" 30.05.2017 г., на XXXIV конференции "Рахмановские чтения" в январе 2017 г., конференциях Intercharm professional 20.04.2017 г., "Голова-шея" 30.05.2017 г., на кафедральных научно-практических конференциях 26.09.2017, 24.04.2018, на МОДВ 20.03.2018 г, а также представлены в материалах Конгресса Европейской академии дерматологов и венерологов в Париже (сентябрь 2018 года).

Ценность результатов научной работы автора подтверждается получением патента на изобретение № № 2645932 от 28.02.2018 г. "Способ комбинированной наружной терапии для больных эритематозно-папулезной

розацеа".

Апробация диссертационной работы состоялась на научно-практической конференции кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 14 июня 2018 года.

Публикации

Материалы диссертации изложены в 2-х научных работах в журналах, рекомендованных ВАК.

По результатам диссертационного исследования получен патент на изобретение № 2645932 от 28.02.2018 г. "Способ комбинированной наружной терапии для больных эритематозно-папулезной розацеа".

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 150 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 27 рисунками, включающими 16 фотографий. Список литературы состоит из 153 источников (81 отечественных и 72 зарубежных авторов).

ГЛАВА I

1.1. История вопроса

Розацеа (*син.* розовые угри, красные угри, *acne rosacea, guttarosacea, superose, teleangiectasiasis faciei*) – распространенное заболевание, являющаяся проявлением хронического рецидивирующего поражения сосудов кожи лица (ангионевроз в зоне иннервации тройничного нерва). Заболевание известно с давних пор: красное лицо с большим носом («лицо алкоголика») можно увидеть на картинах древних художников, а также среди отрицательных героев драматургов и писателей. Советские художники, работающие в жанре политической карикатуры, обычно представляли капиталистов в виде очень полных людей с красными носами. Уже в наши дни бывший президент ведущей мировой державы длительное время страдал тяжелой формой розацеа – ринофимой, что иллюстрирует тот факт, что все медицинские ресурсы даже страны-лидера оказались неспособными быстро справиться с этим заболеванием.

Сложность в диагностике создает тот факт, что на начальной стадии заболевания оно слабо дифференцировано с себорейным дерматитом, периоральным дерматитом, фотодерматитом, *acne vulgaris* и др. и дает схожую клиническую картину, проявляющуюся в покраснении лица. В среде практикующих врачей и исследователей отсутствует единое мнение о том, какие симптомы считать начальными признаками розацеа, а какие – вариантом нормы. Например «розовые щеки» и единичные расширенные сосуды кожи лица могут быть и у здоровых людей. Однако, известно, что розацеа чаще встречается у светлокожих людей с I и II (реже III) фототипами по Фицпатрику [45].

Это довольно распространенный дерматоз, занимает 7-е место по частоте среди других кожных заболеваний [92]. Пик заболеваемости приходится на 40-50 лет, женщины страдают чаще мужчин, однако наиболее тяжелая его форма - ринофима (а также другие "фимы": отофима, гнатофима, блефарофима, метафима) - встречается почти исключительно у представителей "сильного

пола" [121], у женщин такие проявления являются казуистикой [127, 11, 91]. Однако, розацеа может встречаться и у людей более младшего возраста [87] эритема лица отмечается у 1,65% лиц в возрасте 12-20 лет [153].

Несомненно, розацеа является «социальным» заболеванием, так как ее проявления затрагивают лицо, особенно «выступающие» участки: щеки, нос, подбородок и лоб. Лицо является для человека «визитной карточкой» в обществе, важнейшим «инструментом» для встраивания в социум, и, как говорили великие, «зеркалом души». Кожа лица составляет 10% площади тела, и, без преувеличения, при возникновении различных высыпаний на этом участке снижается качество жизни пациента, ведет к различным психоэмоциональным расстройствам.

В недавнем (2015 г.) крупном международном исследовании, в котором участвовало 6831 человек, было показано, что покраснение лица ассоциируется у людей с «плохим здоровьем» и «отрицательными чертами характера», что, в свою очередь, вносит негативный вклад в эмоциональную и социальную сферы жизни больных, отражается на их работоспособности и социальном поведении. Пациентам с розацеа приходится бороться с предрассудками, связанных с первичным негативным впечатлением от их внешности на окружающих [105].

Розацеа – сложное, многофакторное, хроническое, устойчивое к терапии и «противоречивое» заболевание, так как по многим вопросам мнения ученых и исследователей расходятся. Этиология розацеа до сих пор остается неизвестной, однако, в последних исследованиях зарубежных авторов основное место отдается нарушениям в иммунной системе (точнее, в системе «врожденного иммунитета») [151, 85, 150]. В частности, повышается уровень кателицидина и IL-1b, что запускает воспалительную реакцию с вовлечением нейтрофилов. Также показано вовлеченность в процесс Т-клеток и дендроцитов [137]. Кателицидины - семейство многофункциональных белков, которые обеспечивают защиту первой линии в коже против инфекционных агентов. Они вызывают местные воспалительные реакции и ангиогенез, воздействуя непосредственно на эндотелиоциты и иммунитет кожи. Установлено, что в

коже больных розацеа уровень кателицидинов повышен в 10 раз (по сравнению с кожей здоровых лиц) и в 10 000 раз повышен уровень протеаз, которые активируют кателицидины [136]. Вообще, работ по изучению иммунного статуса немного, при этом сведения, приводимые исследователями, противоречивы. В одних трудах сообщается о том, что в сыворотке крови пациентов обнаруживают антитела к коллагену типа IV, циркулирующие иммунные комплексы (причем уровень последних увеличен в 3 раза у более, чем 50% больных розацеа [25]), а также достоверное увеличение CD3 и CD4 Т-лимфоцитов на фоне уменьшения количества CD8 Т-лимфоцитов, что свидетельствует о развитии аутоиммунных реакций [125]. В других исследованиях показано, что клеточный иммунитет у таких пациентов находится в пределах нормы, а компоненты иммунных комплексов лишь сопровождают процесс [79].

Патофизиология розацеа многообразна, традиционно в первую очередь рассматриваются сосудистые нарушения [82, 125, 121, 24, 13, 21, 78], что проявляется в повышенной реактивности сосудов кожи лица (по этому пункту мнения всех исследователей совпадают). При том особую роль играет перераспределение кровотока и его замедление, в дальнейшем переходящее в стаз в области *v. facialis* и *v. angularis*. По некоторым данным, патогенез заболевания представляется следующим образом: из-за нарушения сосудистой регуляции возникает спазм артериол и дилатация вен, что приводит к трофическим нарушениям эпидермиса, дермы, коллагеновых волокон и сально-волосяных фолликулов, сопровождающиеся воспалительной реакцией [75].

Во многих исследованиях подтверждается, что при розацеа отмечаются аномалии эндотелия капилляров. В частности, при изучении эндотелийзависимого и эндотелийнезависимого расширения сосудов, было установлено его нарушение во всех стадиях розацеа [38]. Это отчасти подтверждается гистологическими материалами: в них определяется дегенерация дермального матрикса и повреждение эндотелия сосудов. Факторы, которые способствуют дегенерации матрикса, включают нарушение

проницаемости сосудов [149].

В последних исследованиях была установлена роль фактора роста сосудистого эндотелия (vascular endothelial growth factor – VEGF) в патогенезе розацеа [72, 53]. Кератиноциты вырабатывают VEGF под действием провоспалительных цитокинов. VEGF взаимодействует с рецепторами эндотелия кровеносных сосудов, усиливает расширение сосудов и их проницаемость, что приводит к стойкому приливу крови к коже лица, субъективно пациенты ощущают жжение и покалывание. Фактор роста сосудистого эндотелия вызывает деградацию волокон дермы, вызывает атонию сосудов кожи и повышает их хрупкость[29]. Было показано, что уровень VEGF в сыворотке крови больных розацеа достоверно выше, чем в сыворотке крови здоровых людей, при этом прослеживается прямая зависимость высоты этого уровня с длительностью течения патологического процесса[134].

При дальнейшем изучении патогенеза заболевания из разных научных источников возникает следующая проблема: нечеткость классификаций факторов, влияющих на развитие данного патологического процесса. И хотя многие авторы подразделяют эти факторы на экзогенные и эндогенные, зачастую смешивают основной патогенетический процесс (изменение реактивности сосудов кожи лица) с второстепенными [95, 125, 20].

1.2. Патогенез розацеа

Тем не менее, большинство исследователей солидарны, что на развитие болезни влияют те факторы, которые провоцируют прилив крови к лицу:

- - эндогенные факторы: микроорганизмы (*Demodex folliculorum* и *brevis* и др.), патология пищеварительного тракта и гепато-билиарной системы (заболевания, ассоциированные с *Helicobacter pylori* [110, 117, 30, 129, 123], патология эндокринной системы (в частности, приливы в менопаузе), патология сально-волосного аппарата и себорея (по некоторым данным – повышение порфиринов в секрете сальных желез, что ведет к фотодинамическому повреждению кожи [48], заболевания нервной системы [43], влияние каллекриин-кининовой и свертывающей системы крови [95].

- экзогенные: алиментарные (алкоголь, горячая, пряная пища,), солнечное излучение, ветер, низкая и высокая температура воздуха, физическая нагрузка, эмоциональное напряжение, некоторые косметические средства, местные раздражающие вещества, длительное применение стероидных мазей [95, 97, 38].

Вопрос о роли клещей рода *Demodex* в развитии заболевания не решен и до сих пор дискутируется. По мнению одних исследователей, иногда первичным является собственно розацеа, а патогенный клещ лишь осложняет ее течения, но встречается и розацеоподобная форма демодекоза [32].

Некоторые исследователи рассматривают демодекс в качествеотягощающего фактора в развитии заболевания, который оказывает «раздражающее» действие на сально-волосные фолликулы [25, 63, 55]. В последнее время патогенетическое значение клеща ставится под сомнение, так как *Demodex folliculorum* является условно-патогенным микроорганизмом, в результате длительного симбиоза (равновесия) между клещами и клетками кожи человека возникает бессимптомное носительство [96], однако, под действием неблагоприятных факторов равновесие может нарушаться, увеличивается количество особей клеща, утяжеляется течение розацеа [9]. Таким образом, по последним данным, проявления симптомов розацеа дает благоприятную «почву» для развития демодекоза, а не наоборот.

В ряде работ рассматривается роль бактерии *Bacillus oleronius* в патогенезе папуло-пустулезной розацеа с рекомендациями включения антибактериальных средств в схемы лечения; также некоторые авторы определили белки теплового шока (HSP) и антигены к липопротеидам *Bacillus oleronius* [152]. Липопротеиды бактерий и бели теплового шока стимулируют Toll-подобные рецепторы (TLRs). Внеклеточные HSP могут стимулировать выработку цитокинов из моноцитов (фактор некроза опухоли - ФНО, интерлейкины 6 и 1 β), что обеспечивается Toll-подобными рецепторами 2 и 4 и активацией NF κ B [126, 4].

Также остается обсуждаемой роль *Helicobacter Pylori* в развитии розацеа

[47, 112]. Считается, что этот микроорганизм, присутствующий в слизистой оболочке желудка, стимулирует выработку вазоактивных пептидов (пентагастрин, вазоактивный интестинальный пептид), вазоактивных медиаторов (гистамин, простагландины, лейкотриены, различные цитокины), способствующие возникновению приливов к коже лица. Однако, было установлено, что эти медиаторы выявляются лишь в том случае, если хеликобактер продуцирует специфический цитотоксин CagA или VacA) [142]. Одним из подтверждением данного тезиса служит то, что высокая эффективность тетрациклинов и метранидазола при розацеа обусловлена чувствительностью к ним хеликобактера [38]. Вместе с тем, патология желудочно-кишечного тракта часто наблюдается у лиц, не страдающих розацеа; по последним данным 50% населения Земли являются носителями *Helicobacter pylori* [34]. Таким образом, несмотря на различные исследования, определенная часть авторов отрицает роль *H. pylori* в развитии розацеа.

В трудах некоторых исследований обсуждается роль других микробов в патогенезе заболевания. Известно, что одним из симптомов среднетяжелой формы розацеа является наличие пустул, при культуральном исследовании был выявлен эпидермальный стафилококк и золотистый гемолитический стафилококк [79].

Установлено, что температура кожи больного розацеа выше, чем у здорового человека. Было также доказано, что коагулазонегативные стафилококки на поверхности кожи и в волосяных фолликулах секретируют при повышенной температуре белки, которые вызывают воспаление с образованием папул и пустул [99].

Другие исследователи утверждают, что содержимое пустул в большинстве случаев стерильно [137].

Есть и такие работы, где вообще о стафилококках не упоминается [125].

В этой главе уже обсуждалась роль *Helicobacter pylori* [94, 74, 103] в развитии розацеа, отдельно можно упомянуть о собственно патологии желудочно-кишечного тракта. В этом вопросе многие авторы единодушны в

том, что у пациентов присутствует то или иное заболевание пищеварительной системы. Так, у 50% больных наблюдаются признаки гастрита (чаще со сниженной секреторной функцией желудка), а у 33% - энтеропатии по типу глютенных. Также указывается на наличие у больных язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, хронического гепатита и язвенного колита [125].

Эндокринные заболевания, такие как сахарный диабет, дисфункция щитовидной железы – мало обсуждаются в литературе в связи с розацеа, могут способствовать развитию заболевания, но не являются его основной причиной [125]. Внимание исследователей привлекает лишь приливы к коже лица в период перименопаузы, так как зачастую болеют женщины в период гормональной перестройки организма [133]. Одной из возможных причин возникновения этих приливов (у 60% женщин климактерического периода) – повышение в крови уровня брадикинина, т.к. сосуды лица имеют большое количество брадикининовых рецепторов [38, 68, 7]. Также известна роль в расширении сосудов лица следующих медиаторов: вазоактивный интестинальный пептид, субстанция Р, гастрин, серотонин, гистамин, простагландины, однако, убедительных доказательств их роли в развитии розацеа нет [79].

Связь розацеа с патологией сально-волосяного фолликула обсуждается во многих трудах, здесь мнения ученых расходятся до диаметрально противоположных: одни считают, что заболевание часто сочетается с жидкой себореей [131], по другим данным, у этих пациентов отсутствует поражение сально-волосяного фолликула и себорея [27, 79].

Роль системы гемостаза упоминается не во всех источниках по розацеа, некоторые авторы обходят этот механизм стороной. Однако, по данным других авторов существует взаимосвязь между данной системой и розацеа [28, 38]. При этом наибольшим изменениям были подвержены следующие показатели: время и процент агрегации тромбоцитов, тромбоэластограмма, фибринолитическая активность крови. Возможно, подобное отклонение гемостаза вызвано повышенной продукцией компонентов калликреин-

кининовой системы, так как эти две системы взаимосвязаны друг с другом [148]. Кинины принимают участие в активации коагуляционного гемостаза, в частности, прекалликреин способен активировать фактор XI и VII, а кининоген «работает» как «контактный активаторный фактор» необходимый для взаимодействия факторов XI и XII. Вероятно, повышение свертывания крови у больных розацеа является ответной реакцией организма на длительно существующее расширение сосудов и повреждение их стенки.

Долгое время считалось, что психовегетативные нарушения являются первостепенной причиной развития розацеа, однако целенаправленные исследования не подтвердили связь между расстройством психики и данным заболеванием. Скорее, «обезображивание» лица при розацеа влияет на психику. Проведенный психологический скрининг с использованием СМОЛ-теста выявил у больных розацеа эмоционально-вегетативную неустойчивость с тенденцией подавления поведенческого отреагирования эмоционального напряжения [3].

Особое слово о так называемой «стероидной розацеа». Об этом упоминается и в разделе «патогенез розацеа», и в разделе «особые формы розацеа». Впервые о возникновении розацеоподобных высыпаний на коже лица после длительного применения стероидных (и, в первую очередь, фторированных) мазей и кремов заговорили еще в 60-х годах XX века. Тем не менее, и сейчас некоторые врачи назначают местные кортикостероидные средства для лечения данного заболевания, это, по-видимому, связано с ошибочным диагнозом (например, розацеа путают с себорейным дерматитом, аллергическим дерматитом и другими заболеваниями), но чаще всего пациенты долгое время не обращаются за консультацией к врачу, а идут в аптеку, где им предлагают «отличное средство, которое всем хорошо помогает и прекрасно продается». В результате человек приходит в лечебное учреждение уже в «запущенном состоянии» с торпидно протекающим процессом, который очень сложно лечить. К предрасполагающим факторам развития заболевания при применении гормонов относится: поверхностное расположение сосудов,

которые увеличивают биодоступность активного вещества препаратов; наличие большого количества расширенных устьев сально-волосяных фолликулов, которые также способствуют лучшему проникновению топического средства. Клинически стероидная розацеа отличается, наряду с «классическими» проявлениями болезни, наличием участков атрофии и выраженным синдромом «отмены» после прекращения применения стероидов [38, 20, 111]. Лечение глюкокортикостероидами обуславливает торпидность течения заболевания, утяжеляет выраженность проявлений дерматоза [80].

При описании и обсуждении эндогенных факторов, способствующих развитию розацеа, очень часто упоминаются слова и выражения «возможно», «вероятно» «по мнению», «по некоторым данным», «в некоторых исследованиях» и т.д., что еще раз подчеркивает, что ни один из патогенетических факторов не является решающим, а имеется комплекс механизмов, приводящих к развитию болезни. Лишь один патогенетический механизм подтверждается всеми исследователями – возникновение «приливной гиперемии», т.е. определение розацеа, прежде всего, как ангиотрофоневроза. В связи с этим мы сделали такую обобщенную классификацию для описания патогенеза розацеа.

1. Патологическая реакция сосудов лица – упоминается во всех трудах (100%), согласны все исследователи.

2. Патология желудочно-кишечного тракта – упоминается во всех работах (100%), подтверждается в большинстве работ (70%).

3. Заселение гастроинтестинального тракта *Helicobacter pylori* – упоминается во всех работах (100%), согласно до 50% ученых.

4. Наличие *Demodex folliculorum* в себорейных участках кожи – упоминается во всех работах (100%), некоторые исследователей сомневаются в его роли при розацеа (30%).

4. Другие микроорганизмы (эпидермальный стафилококк, золотистый гемолитический стафилококк, *Bacillus oleronius*, *Chlamidophila pneumonia*) – упоминаются в некоторых работах (30%), некоторые исследователей

сомневаются в их значении при розацеа (30%).

5. Себорея упоминается в большинстве работ (70%), не играет значительной роли при розацеа (30%).

6. Эндокринные нарушения (кроме гормонального дисбаланса в перименопаузу) – упоминается редко (15%), роли практически не играет (5%).

7. «Приливы» в перименопаузу – упоминается в большинстве исследований (70%), большинство подтверждает их роль (70%).

8. Роль системы гемостаза – упоминается в 50% исследований, подтверждается половиной авторов (50%).

9. Психовегетативные нарушения – упоминаются в 30% работ, не вызывают возникновение розацеа.

Мы намеренно не вынесли в качестве патогенетических факторов развития розацеа некоторые заболевания, которые сопровождаются продукцией вазоактивных веществ (карциноид, феохромоцитомы и др.), так как покраснения лица является лишь одним из симптомов.

Экзогенные факторы, такие как алкоголь, горячая, пряная пища, солнечное излучение, неблагоприятные метеофакторы, работа в особых условиях играют роль, но скорее не в развитии, а в поддержании и усугублении симптомов розацеа.

Употребление алкоголя, как уже было сказано выше, может усилить симптомы розацеа, при этом связь данного заболевания с алкоголизмом не подтверждается [134]: алкоголиков среди больных розацеа не больше, чем в среднем в популяции (по одним данным), по другим – удельная доля страдающих алкоголизмом среди больных розацеа относительно велика [63].

В рекомендациях по диете больным розацеа требуется исключение горячей еды и напитков. Установлено, что напитки с температурой выше 60 градусов вызывают приливы крови к коже лица [145].

Длительное УФ-облучение способствует повышению уровня порфиринов в секрете сальных желез, которые ведут к нарушению соединительно-тканному каркасу дермы, а это способствует к пассивному расширению сосудов и стазу

крови в них [119]. Также при ультрафиолетовом облучении могут вырабатываться активные формы кислорода, провоцирующие сосудистым и дермальные повреждения путем активации матриксных металлопротеиназ [86, 118, 15, 135].

1.3. Классификация и клинические проявления розацеа

Согласно К.Я. Авербуху, классификация - это «способ упорядочения множества изучаемых определенной наукой объектов по каким-то определенным свойствам (их наличию или отсутствию), а также по степени их интенсивности» [44], «распределение предметов какого-либо рода на взаимосвязанные классы согласно наиболее существенным признакам, присущим предметам данного рода и отличающих их от предметов других родов» [2]. Исходя из классической логики, классификация является лишь одним из видов операции, называемой делением понятий и которая сводится к разбиению объема понятия на подклассы, представляющие собой виды предметов, мыслимых в этом понятии. Признак, по которому производится деление объема понятия, называется основанием деления. Так как классификация является частным случаем деления понятия, то правила ее построения должны подчиняться логическим правилам деления:

- То целое, которое подвергается делению, должно иметь единую природу и связность (признак общности).
- Деление должно происходить по одному определенному основанию (признак единства).
- Объем делимого понятия должен быть равен сумме объемов результатов деления (признак целостности).
- Члены деления должны взаимно исключать друг друга, то есть не иметь общих элементов (признак дифференциации).
- Деление должно быть непрерывным, т.е. необходимо брать ближайший подкласс и не перескакивать в более отдаленный.

С этой точки зрения упоминаемые в литературных источниках попытки

определить само понятие «розацеа», также как и попытки его диссоциации не являются классификацией. Ниже приведены наиболее часто упоминаемые и используемые в клинической практике.

Классификация по МКБ-10, используемая до конца 2017 г. в «рутинной» практике врача-дерматолога следующая:

L71 Розацеа

L71.1 Ринофима

L71.8 Другой вид розацеа

L71.9 Розацеа неуточненного вида.

По мнению автора, L71.8 (другой вид, кроме ринофимы) и L71.9 (неуточненный вид, не ринофима) пересекаются (т.е. нарушен признак дифференциации при делении понятия). Как видно из данного скудного набора, данная классификация не описывает ни формы, ни типа розацеа, не учитываются ни клинические проявления, ни тяжесть течения. Неизвестно, почему были выбраны именно эти признаки, возможно, классификация «пострадала» из-за неверного перевода.

Однако, в конце 2017 г. данная классификация была пересмотрена, и в настоящий момент выглядит в следующем виде:

L71 Розацеа

L 71.0 Периоральный дерматит

L 71.1 Ринофима

L 71.8 Другой вид розацеа

L 71.9 Розацеа неуточненного вида.

Таким образом, периоральный дерматит включен теперь в классификацию розацеа, хотя это заболевание имеет иную природу и протекает по-другому.

На наш взгляд, интересен подход к классификации розацеа (в случае легкой или среднетяжелой ее формы, не включая фимы и офтальморозацеа) Американского Сообщества Акне и Розацеа. В нем всего 2 пункта, исходя из которых предлагается подбирать дальнейшую терапию (одна из наиболее

«компактных» классификаций):

- эритема центральной части лица с папуло-пустулезными элементами;
- эритема без папуло-пустулезных элементов [115].

Тем не менее, существуют несколько более подробных и развернутых классификаций, позволяющих оценить несколько различных факторов при описании данного заболевания.

По клинико-морфологической классификации заболевание делится на стадии по тяжести клинических проявлений: эритематозная, папулезная, пустулезная и инфильтративно-продуктивная [78].

По «классической» классификации патология подразделяется на несколько степеней с учетом многообразия клинических вариантов:

- эпизодическая эритема (диатезическая розацеа);
- розацеа 1-ой степени (персистирующая умеренная эритема, редкие телеангиоэктазии);
- розацеа 2-ой степени (персистирующая эритема, многочисленные телеангиоэктазии, папулы, пустулы);
- розацеа 3-ей степени (персистирующая глубокая эритема, обильные телеангиоэктазии, воспалительные узлы и бляшки) [148].

Еще одна классификация по стадиям заболевания.

Продромальный период: приливы.

Стадия I: стойкая эритема, телеангиоэктазии.

Стадия II: стойкая эритема, телеангиоэктазии, папулы, мелкие пустулы.

Стадия III: стойкая насыщенная эритема, густая сеть телеангиоэктазии, папулы, пустулы, узлы, иногда обширные инфильтраты в центральной части лица [18].

В иностранной литературе приводится классификация, включающая не только стадии по тяжести клинических проявлений, но и «особые формы» болезни:

- эритематозно-телеангиоэктатическая;
- папуло-пустулезная;

- фиматозная:
- офтальмологическая

«Уместность» последней классификации объясняется тем, что переход одной стадии в другую вовсе не обязателен, у одного и того же пациента могут присутствовать различные варианты заболевания [97].

По данным Американского Национального Общества Розацеа (Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea) классификация розацеа включает первичные и вторичные проявления, подтипы, варианты и исключения [144]. По-видимому, это наиболее полная классификация заболевания.

Первичные признаки

- Преходящее покраснение (эритема);
- Стойкая эритема (наиболее частое проявление розацеа);
- Папулы и пустулы (также могут появляться узлы); при этом при розацеа отсутствуют комедоны, в отличие от вульгарных угрей.
- Телеангиоэктазии (телеангиоэктазии – частый, но необязательный симптом при розацеа).

Телеангиоэктазии – стойкое расширение поверхностных сосудов кожи (преимущественно капилляров) в виде синюшно-красных пятен. Очажки представляют собой несколько возвышающиеся над кожей, бледнеющие при надавливании мелкие пятнышки, от которых лучами отходят тонкие сосудистые веточки. В народе их называют «сосудистые звездочки».

Телеангиоэктазии совместно со стойкой гиперемией, повышением чувствительности кожи объединяются в понятие «купероз», проявления которого чаще всего и возникают при розацеа. Длительное присутствие этих симптомов, в основе которых, как полагают, лежит ангиопатия, приводит к дистрофическим изменениям в коже и к развитию ксеротических процессов, которые усугубляют течение розацеа [34].

Вторичные признаки

- Жжение и покалывание (особенно эти симптомы проявляются в

скуловых областях).

- «Возвышающиеся» пятна (кожа вокруг этих пятен может быть неизменной);

- Сухость. Кожа центральной части лица может быть грубой и шелушиться, часто принимается за экзематизацию, при этом возможно сочетание розацеа с себорейным дерматитом. Эта сухость может сопровождаться жжением и покалыванием из-за раздражения кожи лица.

- Отек. Покраснение лица может сопровождаться его отеком. Обычно сначала появляется «мягкий» отек, который может существовать длительное время или переходить в солидный отек. Последний часто сочетается с розацеа, особенно с папулопустулезной ее формой (типом), но может проявляться как моносимптом, без покраснения, папул, пустул и фим.

- Офтальмологические проявления: конъюнктивиты, блефариты, сопровождающиеся покраснением и зудом. Выраженность офтальмологических проявлений может не соответствовать интенсивности кожных проявлений.

- Периферические проявления розацеа: частота их появления не определена.

- Фиматозные изменения могут включать фолликулиты, утолщение или фиброз кожи. Ринофима – одна из наиболее частых форм (типов), но могут присутствовать фимы других локализаций (подбородок, лоб, щеки и уши).

Руководство для диагностики розацеа

Присутствие одного или более следующих первичных признаков:

- приливы (преходящая эритема);
- стойкая эритема;
- папулы и пустулы;
- телеангиоэктазии.

Может включать один или более следующих вторичных признаков:

- жжение и покалывание;
- пятна;
- появление сухости;

- отек;
- глазные проявления;
- фиматозные изменения.

Первичные и вторичные признаки розацеа, описанные выше, часто появляются совместно. Эти признаки положены в разделение розацеа на подтипы, причем взяты минимальные диагностические критерии, необходимые для определения подтипа (хотя нет необходимости ограничения их), и, как уже говорилось, у одного пациента может быть несколько подтипов в одно и то же время. Считается, что для верной постановки диагноза "розацеа" необходимо не менее двух основных (первичных) признаков и двух второстепенных (вторичных) признаков [132].

Подтип 1. Эритематозно-телеангиоэктатическая розацеа.

Эритематозно-телеангиоэктатическая розацеа характеризуется приливами и постоянным покраснением центральной части лица. Появление телеангиоэктазий – частый, но не самый основной признак для этого подтипа. Также возникает отек центральной части лица, чувство жжения и покалывания, шероховатость и шелушение кожных покровов. Общим признаком для этого подтипа считается именно приливы в центральной части лица.

Подтип 2. Папуло-пустулезная розацеа

Папуло-пустулезная розацеа характеризуется центральной эритемой и непостоянными папулами или пустулами, папулами вместе с пустулами в центральной части лица. Однако, папулы и пустулы могут появляться вокруг отверстий (периорально, периназально, периорбитально). Папуло-пустулезная форма напоминает вульгарные угри, однако комедоны при розацеа отсутствуют. Однако, розацеа может сочетаться с акне вульгарис, и у одного и того же пациента могут быть комедоны, папулы и пустулы. Жжение и покалывание – симптомы, которые могут свидетельствовать о папуло-пустулезной розацеа.

Этот подтип розацеа может появляться после первого подтипа, а может сочетаться с ним, включая телеангиоэктазии. Последние могут быть

завуалированы при наличии эритемы, папул и пустул, но становятся более заметными после устранения (путем адекватного лечения) «маскирующих» симптомов.

Подтип 3. Фиматозная розацеа

Фиматозная розацеа включает утолщение кожи, нерегулярные узлы и гипертрофию. Наиболее частое проявление – ринофима, но возможна и другая локализация фим: подбородок, щеки, лоб и уши. Также в фиматозных областях могут наблюдаться множественные фолликулиты, возможно и наличие телеангиоэктазий.

Этот подтип часто наблюдается в результате прогрессирования 1 и 2 подтипов, но может с ними комбинироваться.

Подтип 4. Офтальморозацеа

Диагноз «офтальморозацеа» может быть установлен в том случае, если есть следующие симптомы: побледнение или покраснение глаза (гиперемия межвековой складки), ощущение инородного тела, жжение и покалывание, сухость, зуд, светобоязнь, ухудшение зрения, телеангиоэктазии на конъюнктиве и по краям век или покраснением края век. Блефариты, конъюнктивиты также могут присутствовать. Дисфункция мейбомиевых желез проявляется в виде холазиона или хронической стафилококковой инфекции. У некоторых пациентов может снижаться острота зрения из-за поражения роговицы (различные кератиты). Лечение только кожных проявлений розацеа нецелесообразно, так как при офтальморозацеа существует вероятность потери зрения, поэтому необходима терапия и офтальмологических нарушений.

Диагноз офтальморозацеа обычно ставится, если присутствуют кожные проявления розацеа. Однако, кожные проявления не всегда предшествуют глазным проявлениям, у 20 % пациентов заболевание начинается с поражения глаз, а потом присоединяются кожные симптомы. У половины пациентов глазные симптомы возникают после кожных проявлений.

Могут появляться варианты розацеа, которые по своим признакам не подходят ни к одному подтипу. Американским Национальным Обществом

Розацеа (NRSC) был определен один такой вариант – *гранулематозная* розацеа, которая характеризуется выраженными желтыми, коричневыми или красными узелками или узлами, ведущие к образованию рубцов. Формирование этих элементов не сопровождается выраженным воспалением как при папуло-пустулезной форме розацеа, они могут появляться на внешне неизмененной коже. Узелки и узлы могут отличаться по размеру у разных больных, но у одного и того же пациента элементы мономорфные; обычно появляются на щеках и вокруг отверстий. Элементы гранулематозной розацеа могут возникать в местах, отличных от фиматозных. Для постановки диагноза «гранулематозная розацеа» необязательно наличие других признаков розацеа.

Исключения

Американское Национальное Общества Розацеа обращает внимание на то, что существует путаница в определении некоторых состояний как вариантов розацеа, однако, это необоснованно и должно трактоваться как самостоятельное заболевание.

Фульминантная розацеа – широко известна как пиодермия лица, которую неоправданно считают вариантом розацеа. Характеризуется внезапным появлением на лице узелков, узлов и пустул, параллельно с флуктуацией и появлением подкожных ходов, которые могут соединяться, одновременно может возникать покраснение и отек. Обычно впервые болезнь начинается у женщин с 20 лет.

Акнеформные высыпания, вызванные со стероидами – не являются вариантом розацеа и появляются после длительного применения пациентом стероидов. Такой же «воспалительный ответ» может быть и при розацеа.

Периоральный дерматит. Хотя папулы при розацеа могут появляться вокруг рта, периоральный дерматит не является вариантом розацеа. Для периорального дерматита характерны такие проявления как микровезикулы, шелушение и десквамация эпидермиса.

В заключении авторы классификации считают, что она может быть переработана и усовершенствована, и приглашают специалистов высказывать

свои предложения по ее улучшению и сокращению.

Примечательно, что в отечественных источниках упоминается такое состояние, как болезнь Морбигана (розацеа с солидным персистирующим отеком) в качестве одного из видов, клинических вариантов розацеа [38, 93], в других – в разделе «особые формы розацеа» [28], в третьих – в «редких формах розацеа» [79]. В современной иностранной литературе это заболевание часто вообще не относят к розацеа. Подобная ситуация со «стероидной розацеа»: в российских источниках это состояние считается «особой формой розацеа», что, по нашему мнению, соответствует истине: стероидная розацеа возникает в случае неконтролируемого, длительного применения гормональных мазей (особенно фторированных) для лечения розацеа. При этом, наряду с "классическими" проявлениями дерматоза на лице появляются участки атрофии, а кожный процесс становится торпидным к лечению. Однако, в зарубежных классификациях стероидная розацеа стоит в разделе «исключения». Касательно болезни (или синдрома) Морбигана: в отечественной литературе это состояние относят к тяжелой форме розацеа (розацеа-лимфедема) [22]; в англоязычном источнике этот синдром рассматривается в разделе «акне и акнеформные высыпания» как один из вариантов акне (а не розацеа) [17].

Болезнь Морбигана – редкое хроническое заболевание с прогрессирующим течением, которое проявляется отеком средней части лица и стойкой эритемой. В России болезнь Морбигана впервые описал Н.Н. Потеев в 2002 г. В 2013 г. в научной литературе описан еще один случай этой патологии [64]. Это был пациент 20-лет, который обратился с жалобами на постоянную отечность лица, преимущественно центральной части лобной области, переносицы, верхних век, незначительный отек щек. Лечился в течение 2-х лет противоаллергическими средствами, местными стероидами, с незначительным эффектом. Данных за системные заболевания не обнаружено. По результатам УЗИ мягких тканей лица: утолщение подкожно-жирового слоя, расширение лимфатических сосудов, умеренная артериальная

гиперваскуляризация. Лечение роаккутаном в курсовой дозе 120 мг/кг массы тела привело к клиническому выздоровлению.

1.4. Диагностика и дифференциальная диагностика розацеа

1.4.1 Диагностика розацеа

Диагноз «розацеа» ставится на основании характерной клинической картины, а также с помощью инструментальных методов исследования.

Для клинической картины розацеа характерна типичная локализация очагов поражения – центральная часть лица (щеки, подбородок, лоб, нос), а также других признаков, описанных в разделе «Классификация и клиническая картина розацеа». Однако, некоторые другие заболевания имеют схожие симптомы. Для уточнения диагноза применяются инструментальные методы.

11 декабря 2007 г. приказом Министерства Здравоохранения и Социального развития Российской Федерации № 757 утвержден «Стандарт медицинской помощи больным с розацеа». В разделе «диагностика» данного документа приводятся следующие наименования:

- сбор анамнеза и жалоб в дерматологии;
- визуальное исследование в дерматологии;
- пальпация в дерматологии;
- определение дермографизма;
- микроскопия соскоба кожи [49].

По нашему мнению, этот документ очень странный, содержит обрывочные данные, абсолютно не учитывает нынешние реалии, которые предоставляют много различных методов для диагностики розацеа, а также позволяют оценить эффективность проведенной терапии. По-видимому, нижеприведенные методы диагностики розацеа, не входящие в Стандарт, официально не могут использоваться в практике врача.

Гистологическое исследование. На ранних этапах заболевания определяются только расширенные сосуды, по мере прогрессирования болезни формируются лимфоэктазы, эластоз, отек дермы, периваскулярные и

перифолликулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты, а также небольшие гранулемы. На более поздних стадиях в сально-волосяных фолликулах определяется выраженный спонгиоз, а в дерме – фиброз и гиперплазии сальных желез [125].

В последнее время предпочтение отдается так называемым «неинвазивным методам» диагностики, среди которых выделяют дерматоскопию, доплерографию, ультразвуковое сканирование и конфокальную лазерную сканирующую микроскопию [40].

Дерматоскопия. При дерматоскопии у пациентов с эритематозно-телеангиоэктатическим подтипом розацеа выявляются множественные расширенные сосуды полигональной формы. Также могут наблюдаться фолликулярные пробки, поверхностные чешуйки, клещи рода *Demodex*.

При папуло-пустулезном подтипе наблюдаются менее выраженные полигональные сосуды. Возможна ранняя диагностика микроскопических пустул, которые еще не заметны визуально. Кроме того, визуализируются фолликулярные пробки, расширенные устья фолликулов.

При фиматозной форме помимо патологии фолликулов наблюдаются бесструктурные массы красно-желтого цвета – секрет сальных желез.

Основной дерматоскопический отличительный признак при розацеа – аномальный сосудистый рисунок: сосуды расположены вертикально и горизонтально. У похожих на розацеа заболеваний (себорейные дерматит, дискоидная красная волчанка, саркоидоз кожи и др.) таких изменений не отмечается.

Допплерография. При изучении микродинамики пораженных и интактных участков кожи при розацеа обнаружено, что она нарушена и в пораженных, и в непораженных местах, это свидетельствует о системности заболевания.

У пациентов с эритематозно-телеангиоэктатическим подтипом розацеа показатель объемной скорости кровотока в области розацеа на 25% выше, чем в здоровой коже лица; у больных с папулезной и гипертрофическим подтипом

показатель объемной скорости кровотока в области розацеа на 10% ниже, чем в непораженной коже лица. По-видимому, такие особенности связаны с тем, что при эритематозно-телеангиоэктатическом подтипе преобладает артериальная гиперемия, а при папулезной - венозное полнокровие, что соответствует клиническим данным.

Ультразвуковое сканирование. Принцип метода основан на свойствах ультразвуковой волны с частотой от 15 до 100 МГц проникать в ткани на глубину 3-10 мм, отражаться от тканевых структур и регистрироваться воспринимающим устройством, что позволяет получить точные данные о состоянии эпидермиса, дермы, подкожно-жировой клетчатки, мышечно-апоневротического слоя и капиллярного русла, волосяных фолликулов и желез.

С помощью УЗ-исследования возможно определение размеров и акустической плотности инфильтрата при хронических дерматозах, глубины его залегания, характера отграничения от окружающих тканей, кроме того, УЗ-метод позволяет оценить состояние кожных структур в динамике.

Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия (КЛМС). Данный метод позволяет оценивать строение структур кожи *in vivo*, без нарушения целостности кожных покровов в четырех измерениях: глубина, ширина, длина и время, а также контролировать процессы регенерации тканей.

При КЛМС используется лазер с длиной волны от 488 до 1064 нм с проникающей способностью до 300-400 мкм, т.е. достигающей сетчатого слоя дермы. Луч света отражается от области исследования и проходит через мельчайшее отверстие – апертуру, при этом отсекаются все остальные рассеивающие лучи. При помощи КЛМС возможно увидеть клетки разных слоев эпидермиса, сосочкового и сетчатого слоя дермы, сосудов дермы, придатков кожи. У больных розацеа можно обнаружить полигональные сосудов в сосочковом слое дермы.

Также с помощью этого метода возможно обнаружение и подсчет клещей рода *Demodex*, а также дисфункцию мейбомиевых желез, что часто бывает при офтальморозацеа.

Помимо вышеприведенных методов исследования применялись и другие: определение содержания в крови продуктов перекисного окисления липидов спектрофотометрическим методом, определение концентрации метаболитов оксида азота, определение уровня цитокинов в крови методом ИФА [77].

Дополнительные исследования: биохимический анализ крови, соскоб с кожи для обнаружения клеща рода *Demodex*, ФГДС (с определением *Helicobacter pylori*) или определение в крови методом ИФА антител к *Helicobacter pylori*, исследование функции щитовидной железы [123].

Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) является наиболее "специфическим" и патогенетически обоснованным методом инструментального исследования при розацеа. Он основан на оптическом зондировании тканей и анализе частотного спектра монохроматического сигнала, отраженного от движущихся эритроцитов. При ЛДФ используется лазерное излучение красного диапазона с длиной волны 0,63 нм, которое проникает до 1 мм в ткани и отражается от компонентов крови, в основном, эритроцитов. Отраженное от неподвижных компонентов ткани лазерное излучение не изменяет своей частоты, а отраженное от подвижных частиц (эритроцитов) меняет свою частоту относительно зондирующего сигнала. Изменение частоты отраженного лазерного излучения (эффект Доплера) прямо пропорционально скорости движения элементов крови в измеряемом объеме ткани - 1 мм³ [41]. Таким образом, можно оценить состояние микроциркуляции в коже больных розацеа.

Однако, при наличии нескольких возможных лабораторных неинвазивных методов диагностики, в настоящее время не существует ни одного исследования, специфичного именно для розацеа.

1.4.2 Дифференциальная диагностика

Как уже неоднократно упоминалось выше, розацеа – многосимптомное и многоформное заболевание, поэтому ее можно спутать со многими другими патологиями, при которых наблюдается сходство клинической картины. При этом разные источники предлагают свои критерии для дифференциальной

диагностики, в частности, по стадиям заболевания [38].

Эритематозная розацеа дифференцируется с себорейным дерматитом, дискоидной красной волчанкой, кожными проявлениями дерматомиозита и карциноидного синдрома, телеангиоэктатической формой мастоцитоза, синдромом Рандю-Ослера.

Себорейный дерматит характеризуется локализацией эритематозно-сквамозных очагов в так называемых, «себорейных зонах»: носогубных и носощечных складках (в отличие от розацеа), а также в области волосистой части головы и в заушных областях, в области грудины и между лопатками. Очаги эритемы имеют получеткие границы, покрыты желтоватыми чешуйками или чешуйко-корками. Также возможно появление мелких папулезных элементов на этих очагах.

Классическая «острая» кожная красная волчанка представлена характерными высыпаниями – слегка отечная, четко отграниченная эритема в области скул, с распространением в форме «бабочки». Носогубные складки обычно не поражены; могут быть затронуты лоб, щеки и шея. Обычно острая кожная красная волчанка начинается с мелких макул и/или папул на лице, которые позже становятся сливными с проявлением гиперкератоза [89]. Для красной волчанки характерны следующие симптомы: симптом Бенъе-Мещерского (удаление чешуйки затруднено и сопровождается болезненностью), после ее удаления видны мелкие шипики – роговые пробки в устьях волосяных фолликулов (симптом «каблучка»), в исходе в центре очага формируется атрофия. Однако, когда фолликулярный гиперкератоз и атрофия не сформировались, отличить два заболевания друг от друга бывает сложно, требуется гистологическое исследование [79].

Кожные проявления дерматомиозита на лице – эритематозная (гелиотропная) сыпь на верхних веках, скулах, крыльях носа, носогубных складках [5]. Дерматомиозит – системное заболевание, при котором поражаются кожа и мышцы, помимо кожных, отмечаются и системные поражения, сопровождающиеся болями в мышцах, суставах,

головокружениями.

Иногда на розацеа похожа телеангиоэктатическая форма мастоцитоза. При мастоцитозе на коже лица, туловища и конечностей появляются пятнисто-папулезные высыпания бурого цвета с синюшно-фиолетовым оттенком, через некоторое время присоединяются телеангиоэктазии. У пациентов с мастоцитозом (в отличие от розацеа) наблюдаются общие симптомы: повышение температуры, тахикардия, одышка, абдоминальные боли. Диагноз мастоцитоза также подтверждается гистологически.

При карциноидном синдроме из-за частых приливов на лице формируется клиническая картина, схожая с эритематозной розацеа. Диагноз карциноидного симптома ставится при обнаружении «первичного очага» - опухоли, чаще всего, тонкого кишечника.

Синдром Рандю–Ослера – семейная наследственная геморрагическая телеангиоэктазия, характеризуется многочисленными телеангиоэктазиями на коже лица, шеи, верхней части груди, ладоней, слизистых оболочек носа, губ, языка. Заболевание начинается в детском возрасте, далее клинические признаки нарастают, появляются рецидивирующие кровотечения, что отличает вышеуказанный синдром от розацеа [38].

По-видимому, это далеко неполный список заболеваний и состояний, с которыми можно дифференцировать эритематозную форму розацеа, к таким заболеваниям можно отнести аллергический дерматит, раздражительный дерматит, периодические приливы в области лица во время перименопаузы и т.д.

Папуло-пустулезная розацеа дифференцируется с периоральным дерматитом, вульгарными угрями и пиодермией, милиарными высыпаниями на лице при туберкулезе, демодикозом, синдромом Габера, бугорковым сифилидом, микозом лица [95, 38, 125].

Несмотря на большое количество патологий, похожих на розацеа, чаще всего ее можно спутать с периоральным дерматитом и вульгарными угрями (данные заболевания довольно часто встречаются в практике врача-дерматолога в отличие от последних четырех).

Клинически к розацеа очень близко такое заболевание (или состояние?) как «периоральный дерматит», хотя, по нашему мнению, название не совсем отражает внешние проявления патологии, так как они могут располагаться не только вокруг рта, но и вокруг носа и глаз, а также (при тяжелом течении) поражать все лицо. Ранее периоральный дерматит в литературе назывался «светочувствительный себореид», «идиопатический дерматит лица», «розацеоподобный дерматит», «болезнь стюардесс», «стероидный дерматит» [38, 148].

Периоральный дерматит – заболевание неясной этиологии, по мнению многих авторов, самым важным аспектом патогенеза является местное применение мощных кортикостероидов на лице; обычно такие препараты используются длительное время. Также отмечено возникновение болезни при применении ингаляционных стероидов (при лечении астмы); к возможным «провокаторам» относят и фторсодержащие зубные пасты и ополаскиватели для полости рта, окклюзионные и жирные крема для лица [1]. Чаще страдают дети и молодые женщины, но может встречаться в любом возрасте, в том числе и у мужчин.

Классическая клиническая картина периорального дерматита – сгруппированные эритематозные папулы и везикулы вокруг рта, которые в типичных случаях не достигают красной каймы губ. Такие же высыпания могут располагаться периназально и периорбитально [5]. В отличие от розацеа яркая эритема и телеангиоэктазии встречаются редко.

По нашему мнению, четкая дифференциальная диагностика розацеа и периорального дерматита выглядит следующим образом:

Таблица 1. Дифференциальная диагностика розацеа и периорального дерматита [148].

	Периоральный дерматит	Розацеа
Пол больных	Женщины (++++)	Женщины (+)
Возраст	20-30 лет, а также дети	40-50 лет
Клиника	Эритема, остроконечные	Эритема, телеангиоэктазии,

	конусные папулы	папулы, папулопустулы
Локализация	Назолабиальные складки, периоральная область, подбородок, нижние веки	Нос, щеки, лоб, подбородок

Второе наиболее частое заболевание, которое схоже с папулопустулезной розацеа – вульгарные угри (хотя, эти два заболевания могут сосуществовать совместно). Дебют угревых высыпаний – подростковый возраст, в то время, как розацеа наступает в более позднем возрасте. Основное отличие в клинической картине – отсутствие открытых и закрытых комедонов при розацеа, а также локализация высыпаний: при вульгарных угрях элементы сыпи возникают не только на лице, но и на верхней части груди и спине, а при розацеа – только на лице.

Таблица 2. Дифференциальная диагностика розацеа и периорального дерматита [79].

Признаки	Розацеа	Вульгарные угри
Пол больных	Чаще болеют женщины	Юноши и девушки болеют одинаково часто
Возраст больных в начале заболевания	Преимущественно 40-50 лет	12-16 лет
Первоначальные высыпания	Эритема	Пустулы, окруженные венчиком гиперемии
Сальность кожи	Нормальная	Повышенная
Локализация очагов поражения	Лицо, преимущественно центральная часть	Лицо, верхняя часть спины и груди
Элементы сыпи	Эритема, папулы, пустулы, телеангиоэктазии	Папулезные, пустулезные, индуративные, флегмонозные, конглобатные угри; кроме

		того, открытые и закрытые комедоны, атеромы, телеангиоэктазий нет.
Гистологические данные	Периваскулярный и перифолликулярный лимфогистиоцитарный инфильтрат	Воспалительный инфильтрат вокруг сальных желез и комедонов, состоящих из лимфоцитов.

Ряд относительно редких заболеваний также сопровождаются высыпаниями, похожими на розацеа.

В частности, при туберкулезе высыпания на лице могут напоминать гранулематозную розацеа. Однако, для туберкулеза более характерны красно-коричневые папулы диаметром 2-5 мм, расположенные в периорбитальной области. При диаскопии они приобретают желтоватый цвет (симптом «яблочного желе»).

Синдром Габера (другой вариант – Хабера) – наследственный розацеоподобный дерматоз с комедонами, мелкими папулами, телеангиоэктазии на эритематозном фоне, расположенные на лице; на более поздних стадиях рассеянные кератотические бляшки развиваются на туловище и конечностях [125].

В некоторых источниках сравнивают розацеа и демодекоз, что, по нашему мнению, не совсем корректно. Как уже было сказано выше роль клеща *Demodex folliculorum* в развитии розацеа до конца не установлена, считается, что он может ухудшить течение розацеа, но не спровоцировать ее появление. Поэтому, по сути, демодекоз как отдельное заболевание (или состояние) можно сформулировать как "розацеа с наличием большого количества клещей рода *Demodex* в соскобах".

Бугорковый сифилид, который тоже может напоминать розацеа, отличают тем, что специфические высыпания присутствуют не только на лице, но и на других участках тела.

В изучаемой литературе по розацеа только один раз встретилось

упоминание о том, что розацеа можно спутать с микозом кожи лица [38] (последний чаще всего вызывается *T. rubrum* и *T. mentagrophytes*, реже – *M. audouinii*, *M. canis*, *T. Concentricum*. Однако, в источниках по микозам розацеа упоминается в разделе "дифференциальная диагностика" [73]. Авторы одной монографии считают, что микозы лица часто путают с другими заболеваниями, поэтому назначают неверную терапию, в частности, кортикостероидные мази (которые не показаны и при розацеа). Типичные высыпания при микозе кожи лица – округлые розовые пятна, окруженные отечным возвышающимся валиком, состоящим из везикул и пустул. Пятна увеличиваются в размерах, центральная часть их разрешается и покрывается чешуйками. В других случаях заболевание протекает атипично, в виде отечной эритемы, иногда без шелушения, сопровождающихся зудом и жжением. Во избежании диагностических ошибок авторы рекомендуют осматривать все тело пациента, а также проводить лабораторное исследование чешуек на патогенные грибы.

Хотя клинические проявления ринофимы настолько характерны, что диагноз обычно не вызывает затруднений, тем не менее ее нужно отличать от ретикулосаркоматоза Готтрона, эозинофильной гранулемы, ознобленной волчанки и бромодермы.

Ретикулосаркоматоз Готтрона (Т-клеточная лимфобластная лимфома) характеризуется появлением синюшных опухолей с гладкой поверхностью, плотно-эластической консистенции, которые могут сливаться в конгломераты. Если данные элементы располагаются в области носа, то они могут напоминать ринофиму. Диагноз ретикулосаркоматоза Готтрона ставится на основании клинической картины и гистологических данных [83, 26].

Эозинофильная гранулема – редкий локализованный дерматоз неизвестной этиологии. Чаще встречается у мужчин среднего возраста, но может быть и у пожилых. Клиническая картина характеризуется единичными или множественными пятнами, бляшками или узлами, цвет которых варьирует от красно-коричневого до темно- багрового. Поверхность гладкая, с расширенными устьями волосяных фолликулов, мелкими телеангиоэктазиями и

шелушением. При локализации на носу напоминает ринофиму. Течение длительное, спонтанная инволюция наступает редко. Диагноз подтверждается гистологически [26].

При ознобленной волчанке (*lupus pernio*) появляется плотный эритематозный фиолетовый отек носа с неказеозными гранулемами [137]. В отличие от розацеа поверхность очагов при ознобленной волчанке гладкая, плотноватой консистенции.

Бромодерма – токсидермия от препаратов брома, развивающаяся за счет токсико-аллергического воздействия брома при пероральном и парентеральном введении. Клинически проявляется мягкими бляшками фиолетово-красно-коричневого цвета, взрывающимися над кожей, нередко дольчатого строения, нередко бляшки покрыты гнойными корками. От ринофимы бромодерма отличается анамнестическими данными, гнойно-воспалительными проявлениями [83].

Сложности в постановке диагноза могут возникать при поражениях век: гиперемия, отек в области век, чувство жжения, чувство инородного тела в области глаз, снижение остроты зрения и т.д. В этом случае можно заподозрить несколько заболеваний:

- офтальморозацеа;
- аллергический контактный и раздражительный дерматиты;
- фотодерматит;
- себорейный дерматит;
- псориаз;
- атопический дерматит;
- системные заболевания соединительной ткани;
- респираторная аллергия;
- токсидермия.

Таким образом, проявления розацеа нужно отличать от большого количества похожих на нее заболеваний и состояний, при этом в данной главе рассмотрены только основные из них.

1.5. Методы лечения розацеа

Лечению розацеа посвящено множество статей в журналах, монографиях, учебниках, защищены кандидатские и докторские диссертаций, а, тем не менее, остается еще много вопросов, на которые современная медицина не может дать ответ. К сожалению, розацеа, по-прежнему остается хроническим заболеванием и все, что мы можем достигнуть в лечении пациента – добиться стойкой ремиссии и контроля над обострениями.

Практически во всех работах, посвященных данной патологии, подчеркивается то, что лечение должно быть, по возможности, патогенетическим и комплексным. Также людям, страдающим данным недугом должны избегать инсоляции, нахождению в жарких помещениях, на холодном ветру, избегать стрессовых ситуаций, а также соблюдать диету: исключить из рациона горячие, острые, пряные продукты.

В научной литературе автору не удалось найти полной, развернутой классификации средств и методов лечения розацеа, в разных источниках ученые дают свои варианты, основанные, как правило, на терапии в зависимости от стадии заболевания.

При этом необходимо учесть, что отечественные стандарты лечения данного заболевания сильно отличаются от западных: в российском стандарте присутствуют только 4 фармацевтические группы:

- антимикробные средства (метранидазол);
- антибактериальные средства (тетрациклин, доксициклин);
- противопроtoзойные и антималярийные средства (гидроксихлорохин, хлорохин);
- прочие средства для лечения заболеваний кожи, не обозначенные в других рубриках (изотретиноин, адапален) [60].

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по ведению больных розацеа для лечения заболевания применяют следующие группы препаратов:

1. Системные препараты

- антибиотики (доксициклин, эритромицин, кларитромицин);

- препараты группы 5-нитроимидазолов (метронидазол, орнидазол);
- ретиноиды (изотретиноин);
- ангиостабилизирующие препараты (алкалоиды белладонны + фенобарбитал, эрготамин или ксантинола никотинат)

2. Местные препараты

- метронидазол;
- азелаиновая кислота;
- антибиотики (克林дамицин)
- бензоила пероксид;
- топические ретиноиды;
- топические ингибиторы кальциневрина (пимекролимус и такролимус) [6].

Западные, в частности, американские, рекомендации иные, скорее, можно разделить все средства для лечения заболевания на разрешенные FDA и препараты «вне инструкции»

- Препараты, одобренные FDA: местные - 15% гель азелаиновой кислоты, метронидазол 0,75% и 1% (в виде крема, геля, лосьона), 10% сульфацил натрия с 5% серой (в виде очищающего крема, суспензии и лосьона); системные - метронидазол, тетрациклины, изотретиноин.
- Препараты «вне инструкции»: местные - бензоила пероксид, клиндамицин, эритромицин, ингибиторы кальциневрина, топические ретиноиды; системные: макролиды, оральные контрацептивы, спиронолактон, ципротерона ацетат, бета-блокаторы, клонидин, налоксон, селективные ингибиторы захвата серотонина [8, 33].

Таким образом, все остальные препараты, не входящие в стандарт, юридически не могут применяться для лечения розацеа; фактически ситуация диаметрально противоположная: практикующие врачи применяют множество

«несписочных» препаратов, и не без успеха.

По некоторым данным, “золотым стандартом» в лечении розацеа являются производные метронидазола, антибиотики и ретиноиды [31].

Все средства для лечения розацеа можно разделить на несколько групп:

- медикаментозные средства для местного применения (включая экстенпоральные средства);
- медикаментозные средства для приема внутрь;
- немедикаментозные методы лечения;
- инструментальные методы лечения

1.5.1. Наружная терапия (медикаментозные средства).

Обычно местные средства используются для лечения легкой и среднетяжелой форм розацеа (как монотерапия и в комбинации с другими топическими средствами).

Препарат, который упоминается во всех источниках - метронидазол (в виде местного и системного средства).

Возможность применения метронидазола при лечении больных розацеа была показана в 1980-х годах, когда была впервые доказана его эффективность по сравнению с плацебо. Нежелательные эффекты препарата развиваются редко и включают сухость кожи, раздражение, зуд [57, 49].

Метронидазол оказывает бактериостатическое (в отношении грамотрицательной анаэробной флоры), антипаразитарное действие, а также положительно влияет на клеточно-опосредованный иммунитет. Метронидазол при взаимодействии с ненасыщенными жирными кислотами кожи подавляет функциональную активность нейтрофилов, определяя снижение ими продукции медиаторов воспаления, т.е. оказывает противовоспалительный эффект. Препарат наносят 1-2 раза в день на кожу тонким слоем в течение 3-4 месяцев [14, 59]. Метронидазол применяется в виде геля, крема и лосьона.

Также метронидазол применяется в комплексной терапии с другими препаратами.

В частности, 1% крем розамет назначался с антибиотиком из группы макролидов, пробиотиками, дюфалаком (при сопутствующих заболеваниях желудочно-кишечного тракта) [84].

Препараты метранидазола обычно назначаются 2 раза в день, длительность лечения – в среднем 6 месяцев, с постепенным снижением кратности нанесения препарата [79].

Азелаиновая кислота – препарат для местного применения, который также часто назначают при розацеа [46,42].

В частности, для лечения патологии применяется 15% гель Скинорен. Препарат оказывает умеренное цитостатическое действие (за счет ингибирования синтеза клеточных белков), проявляющееся в нормализации процесса кератинизации в волосяном фолликуле, а также противомикробное. Препарат обычно назначают 2 раза в день в течение 4-8 недель на пораженные участки лица [33].

Препараты на основе азелаиновой кислоты обычно хорошо переносятся, однако, особенно в начале лечения могут вызывать покалывание или жжение, которые при последующих применениях исчезают [8]. В качестве альтернативы метронидазолу применяется 5% бензоила пероксид, который обладает терапевтическим потенциалом сходным с таковым у метронидазола, тогда как препараты на основе эритромицина, клиндамицина и тетрациклина оказывают при наружном применении менее выраженное терапевтическое действие [125].

Один из «старых» местных препаратов, применяемых для лечения розацеа – крем сульфациламид натрия, применяемый как монотерапия, так и в комплексной с другими средствами [125, 8].

По поводу наружного использования третиноина мнения авторов неоднозначно. По некоторым данным, третиноин способствует ремоделированию соединительной ткани и сводит к минимуму воспаление дермы, а также подавляет синтез фактора роста сосудистого эндотелия; эффект от его применения может быть при длительном применении (хотя, вероятность появления раздражающего эффекта на кожу довольно велика) [125]. В других

источниках авторы не могут точно определиться с тем, что будет превалировать: терапевтический или побочные эффекты [79], в некоторых трудах подобные средства вообще не упоминаются в разделе «лечение розацеа» [11, 82, 114]. Есть и такие работы, где производные витамина А стоят в общей схеме лечения, с упоминанием о возможных побочных эффектах [60].

Одними из относительно новых препаратов для лечения розацеа являются топические ингибиторы кальциневрина: 1% крем элидел (пимекролимус) и 0,1% и 0,03% мазь протопик (такролимус). Препараты селективно подавляют продукцию и высвобождение цитокинов и медиаторов воспаления из Т-лимфоцитов и тучных клеток, а также ингибируют кальциневрин, подавляя местные иммунные и воспалительные реакции, а также блокирует выход гистамина из тучных клеток.

В частности, показано, что 1% крем пимекролимус в комплексной терапии больных розацеа позволил достичь клинической ремиссии и значительного улучшения у 82% больных, позволило удлинить межрецидивный период и значительно улучшить качество жизни пациентов [134].

Второй препарат из этой группы – мазь такролимус (протопик) упоминается только в некоторых работах. Такролимус- нестероидный противовоспалительный препарат, относящийся к группе природных макролидов, выделен из почвенных бактерий *Streptomyces tsukubaensis*. Такролимус подавляет активацию Т-лимфоцитов, снижает выработку интерлейкинов, фактора некроза опухоли- α , уменьшает экспрессию рецепторов IgE на антиген-презентирующих клетках, предупреждает дегрануляцию тучных клеток и базофилов [79, 33, 56]. Однако, серьезных исследований данного средства пока не проводилось (такролимус относится к так называемым «несписочным препаратом», так как не входит в стандарты терапии розацеа, в его инструкции по применению отсутствует показание «розацеа»).

Как видно из вышеприведенного списка, препаратов для местного

применения при розацеа довольно много, однако, до сих пор не найдена оптимальная схема лечения. В этом отношении всегда интересны новые средства, которые появляются как в западных странах, так и на отечественном рынке.

К таким перспективным препаратам относятся 1% крем ивермектина) и 0,5% гель бримонидина тартрата.

Ивермектин – препарат из группы макроциклических лактонов продуцируемых бактерией *Streptomyces avermitilis* является антигельминтным средством. Ивермектин усиливает выработку нейромедиатора торможения гамма-аминомаслянной кислоты, что приводит к нарушению передачи нервных импульсов, параличу и гибели паразита [54]. Таким образом, ивермектин может применяться для элиминации клещей рода *Demodex*, наличие которых способствует усилению воспаления при розацеа. Кроме того, ивермектин снижает клеточный и гуморальный иммунные ответы, уменьшает фагоцитоз нейтрофилов, хемотаксис и продукцию оксидантов фагоцитами, регулирует синтез фактор некроза опухолей- α , интерлейкин- 1β и интерлейкин-10 при липополисахарид-индуцированном воспалении в исследованиях *in vitro* [116].

Выпускается в виде растворов во флаконе и ампулах, таблетках для приема внутрь, а также в виде геля для местного применения. В настоящее время в России присутствуют несколько препаратов с вышеуказанным МНН (Ивермек, Баймек, Ганамектин, Ивертин, Бимектин и др.), которые зарегистрированы только для применения в ветеринарии для лечения паразитарных болезней у животных.

В марте 1997 г. ивермектин был одобрен для применения у человека, однако, до недавнего времени применялся только в виде таблеток для приема внутрь также для лечения различных заболеваний, вызванных гельминтами. До настоящего времени таблетированный препарат ивермектина (Ивекоп по 12 мг № 6) не зарегистрирован в России.

В рамках одного исследования, проведенного в Китае в 2008 г., было установлено, что ивермектин ингибирует следующие медиаторы воспаления:

нуклеарный фактор транскрипции карра-В, митоген-активированную протеинкиназу, что ведет к уменьшению воспалительной реакции [146].

Западными учеными проводилось несколько исследований эффективности и безопасности 1% крема ивермектина.

В 2014 г. в США и Канаде проводились двойные, слепые плацебоконтролируемые исследования, результаты которых изложены в *Journal of Drug in Dermatology* [138, 139]. Сравнивались эффективность и безопасности 1% крема ивермектин и 15% геля азелаиновой кислоты. Исследования проходили в течение 52 недель в два этапа (12 и 40 недель терапии) и еще 4 недели наблюдения, в них принимали участие более 1200 пациентов с папулопустулезным подтипом розацеа, большинство из них - женщины. Во второй части исследования сравнивали эффективность и безопасность 1% крема ивермектина и 15% геля азелаиновой кислоты. 1% крем ивермектина применяли 1 раз в день, 15% гель азелаиновой кислоты - 2 раза в день.

Исследование показало, что на фоне длительной эффективности частота побочных эффектов, таких как покалывание, жжение, сухость, зуд, при применении 1% крема ивермектина составила для двух независимых исследований соответственно 1 и 2,1% против 6,7 и 5,8% при использовании 15% геля азелаиновой кислоты.

В другом зарубежном исследовании была показана роль топического ивермектина в ингибировании кателицидинов [100].

Также западными учеными были проведены исследования о фармакоэкономической целесообразности применения 1% крема ивермектина по сравнению с 0,75% кремом метронидазола и 15% гелем азелаиновой кислоты [140] и более высокой эффективности 1% крема ивермектина по сравнению с 0,75% кремом метронидазола в лечении воспалительных элементов при розацеа [141].

Кроме того, были описаны случаи эффективного применения 1% крема ивермектина при розацеа, устойчивой к традиционной терапии [104].

В отечественной литературе имеются единичные упоминаний о

препарате с действующим веществом бримонидина тартрат для лечения розацеа [51, 65].

В зарубежных (в частности, американских) журналах опубликовано несколько исследований по применению 0,5% геля бримонидина по сравнению с плацебо для лечения умеренной или выраженной эритемы лица при розацеа.

Бримонидина тартрат - высокоселективный агонист α_2 -адренорецепторов с сильным сосудосуживающим действием. Ранее он применялся в офтальмологии для лечения открытоугольной формы глаукомы. Гель бримонидина представлен в трех концентрациях: 0,07, 0,18 и 0,5%. Для терапии эритемы при розацеа исследовали 0,5% гель бримонидина тартрата [114].

В 2011 г. в США и Канаде было проведено два рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований по единой методике [107, 120]. Более 500 пациентов с умеренной или выраженной эритемой были случайным образом разделены на 2 группы, в одной из которых на лицо наносили 0,5% гель бримонидина 1 раз в день, в другой – плацебо 1 раз в день в течение 4 недель, с наблюдением в течение последующих 4 недель. В исследованиях изучали выраженность эритемы по критериям Клинической оценки эритемы и Оценки эритемы самими пациентами; также регистрировали побочные эффекты.

В результате было установлено, что местное применение 0,5% геля бримонидина тартрата показало эффективность, значительно превосходящую таковую при применении плацебо, на протяжении 12 ч в 1, 15, и 29-й дни лечения. При этом выраженный эффект наступал уже через 30 минут после нанесения 0,5% геля бримонидина. Не было отмечено привыкания, ухудшения состояния или «обратного» эффекта. Большинство побочных эффектов при применении 0,5% геля бримонидина были умеренными и преходящими. С целью оптимизации терапии 0,5% гелем бримонидина тартрата и для контроля над возможными побочными эффектами были разработаны рекомендации для больных розацеа [143].

В заключении было отмечено, что при местном применении 0,5% геля

бримонидина 1 раз в день для лечения пациентов с умеренной и выраженной эритемой при розацеа была показана высокая эффективность по сравнению с плацебо и хороший профиль безопасности [24].

1.5.2. Системная терапия

Системная терапия, как правило, назначается, при тяжелых формах розацеа, а также при отсутствии или слабом эффекте местных средств.

Традиционно для лечения розацеа применяются три группы препаратов: антибиотики (чаще всего тетрациклинового ряда), противопаразитарные средства-производные имидазола (метронидазол, орнидазол и др.) и ретиноиды.

Антибиотики тетрациклинового ряда до сих пор считаются наиболее эффективными антибактериальными препаратами в терапии розацеа. Широко используются тетрациклин гидрохлорид и окситетрациклин, а также препараты, обладающие меньшим фототоксическим действием – доксициклин и миноциклин [70]. Данные препараты ингибируют ангиогенез, снижают продукцию воспалительных цитокинов и оксида азота, подавляют хемотаксис нейтрофилов, угнетают активацию протеолитических ферментов – металлопротеаз ММП-2 и ММП-9 [123]. Что касается режима дозирования, то все схемы, предлагаемые различными авторами, отличны друг от друга. Так одна из схем предполагает применение тетрациклина и окситетрациклина в суточной дозе 1000-1500 мг на 3-4 приема, при клиническом улучшении дозу снижают до 250-500 мг в сутки. Начальная доза доксициклина – 200 мг в сутки, поддерживающая – 100 мг в сутки. Лечение обычно длительное, до 12 недель [111].

Другими авторами предлагается назначение доксициклина в «противовоспалительных» дозах (40 мг 1 раз в сутки) в комбинации с топическим метронидазолом или азелаиновой кислотой для лечения больных папуло-пустулезным подтипом розацеа [49].

Еще один источник предлагает такую схему лечения: тетрациклин – 250-500 мг в 2 раза сутки в течение 6-12 недель; доксициклин – 100 мг в сутки в течение 12 недель; доксициклина моногидрат – 40 мг в сутки в течение 12

недель; миноциклин – 50 – 100 мг 1-2 раза в сутки в течение 6-12 недель [123].

Антибиотики из других групп при лечении розацеа применяются реже. В частности, в отечественной литературе указываются макролиды (эритромицин по 500-1500 мг в сутки, кларитромицин по 250 мг 2 раза в сутки, рокситромицин по 150 мг 2 раза в сутки) [76]. Лечение длительное – от 1 до 3-х месяцев. В зарубежных источниках данные антибиотики, а также метронидазол, указывается «вскользь» в разделе «другие средства» [8].

Пожалуй, однозначным препаратом-лидером в лечении розацеа среди отечественных дерматологов является метронидазол, который применяется для терапии этого заболевания уже более 50 лет. Метронидазол относится к производным нитроимидазола и обладает следующими эффектами: усиливает защитные и регенераторные функции слизистой оболочки желудка и кишечника, оказывает бактериостатический эффект в отношении грамотрицательных анаэробных палочек, а также антипаразитарным в отношении *Demodex folliculorum*. Также высказывается мнение, что метронидазол воздействует на вегетативную нервную систему и стимулирует ее адренергические структуры, тем самым уменьшая эритему, и даже влияет на телеангиоэктазии [79]. (Однако, в этом же источнике указано, что в настоящее время метронидазол рекомендуют редко, т.к. при больших дозах могут быть такие побочные явления, как: головные боли, тошнота, рвота, сухость во рту, крапивница, кожный зуд, лейкопения, кандидоз). Препарат назначается в суточной дозе 1000-1500 мг в сутки в течение 4-8 недель; иногда дозу при достижении клинического улучшения снижают [95, 38, 81, 123, 148, 49, 84, 8, 107].

При лечении тяжелых форм розацеа используют синтетические ретиноиды (изотретиноин). Высокая терапевтическая активность препарата связана с влиянием на процессы дифференцировки и кератинизации клеток эпидермиса и сальных желез, обуславливающим высокое себостатическое действие. Стандартная доза изотретиноина – 0,5-1,0 мг/кг в сутки, длительность лечения – 4-6 месяцев [76]; 0,1-0,3 мг/кг в сутки (начальная доза), через 2-4

недели она снижается до поддерживающей, а потом препарат отменяют; длительность лечения – 2-4 месяца [123]. В иностранном источнике приводится иная схема лечения: 10-40 мг ежедневно в течение 10 недель [8]. Однако, препараты данной группы имеют серьезные побочные эффекты (фотосенсибилизация, тератогенность, гепатотоксичность, повышение сухости кожи и слизистых).

Таким образом, из приведенных выше схем и способов назначений пероральных препаратов становится ясным, что общая система отсутствует, каждый конкретный врач или ученый предлагает свое видение, опираясь на личный клинический опыт.

1.5.3. Другие медикаментозные препараты, применяемые для лечения розацеа

Помимо «традиционных» препаратов для лечения розацеа, упоминающихся в большинстве источников, встречаются и другие лекарственные средства, также (по мнению авторов исследований) хорошо зарекомендовавшие себя в терапии некоторых форм розацеа.

В частности, есть упоминание о применении препарата эглонил (нейролептик), так как, согласно исследователям, при розацеа нарушается вегетососудистая регуляция. Препарат применялся у 36 больных 41-84 лет и показал наибольшую эффективность у пациентов с эритематозной и папулезной розацеа [88].

В другой работе, основой которой был клинический и лабораторный материал, полученный у 108 больных розацеа (84 женщины и 24 мужчины в возрасте от 30 до 60 лет) с различными формами розацеа, большинство из которых применяли топические стероиды. Этим пациентам была сделана микроскопическая и культуральная диагностика соскоба с кожи лица на грибы рода *Candida* (при этом из группы 108 человек 88 пациентам был поставлен диагноз «кандидоз»). Эта же группа пациентов проходила тестирование для определения психоэмоциональных нарушений. При этом в комплексное лечение «стандартными» препаратами добавлялся флуконазол по 50 мг внутрь

в течение 2-х недель (в одной подгруппе пациентов с диагнозом «кандидоз»); другим пациентам к комплексной терапии добавлялся анксиолитик небензодиазепинового ряда афобазол по 1 таблетке 3 раза в день после еды в течение 28 дней. В конце статьи делается вывод о том, что для воздействия на все звенья сложного патогенеза розацеа рекомендуется назначения флуконазола (в случае присоединившейся кандидозной инфекции) и афабазола в случае выраженности психоэмоционального напряжения [50].

Некоторые авторы рекомендуют пациентам, безрезультатно лечившихся местными препаратами, сочетать наружную терапию с иммуномодулятором левамизол. Препарат назначают по следующей схеме: 3 дня подряд по 150 мг, с последующим 4-х дневным перерывом, длительность лечения – от 4-х до 14 недель [19]. Побочные реакции левамизола: головная боль, нарушение сна, лейкопения.

1.5.4. Немедикаментозные методы лечения розацеа

Из сказанного выше становится понятным, что существует множество препаратов и схем лечения розацеа, однако, не всегда удается достичь стойкого положительного результата лечения. По-прежнему актуальным остается вопрос поиска новых (в том числе и немедикаментозных) способов лечения патологии.

В одной из статей представлен «физический» метод лечения розацеа с помощью IPL-лазера [39]. Сосудистые нарушения, играющие ключевую роль в патогенезе розацеа, могут быть устранены воздействием широкополосного импульсного светового излучения (Intense Pulsed Light, IPL). Системы IPL представляют собой источник широкополосного полихроматического некогерентного света различного спектра в диапазоне от видимого до инфракрасного излучения. Широкополосное импульсное световое излучение оказывает коагулирующее действие на сосуды кожи, что приводит к лечебному эффекту при розацеа.

Новые технологические возможности IPL-терапии – применение «гладкого импульса» и «рециркуляции фотонов». Технология «гладкий импульс» позволяет подавать в удаляемый сосуд больше энергии без пиковых

значений с минимальным риском осложнений, а «рециркуляция фотонов» возвращает отраженный свет, что увеличивает эффективность лечения.

Цель данного исследования была в оценке эффективности и безопасности применения широкополосного импульсного светового излучения с технологиями «гладкий импульс» и «рециркуляция фотонов» в лечении больных с эритематозно-телеангиоэктатической и папуло-пустулезной подтипами розацеа.

Под наблюдением находилось 60 больных (21 мужчина и 39 женщин) в возрасте от 25 до 65 лет, в том числе 38 человек с эритематозно-телеангиоэктатическим подтипом и 22 – с папуло-пустулезным подтипом. Всем больным процедура проводилась 1 раз в 7 дней с еженедельной оценкой результатов лечения и целесообразность проведения следующей процедуры.

Через 1 месяц после окончания лечения у больных эритематозно-телеангиоэктатическим подтипом клиническое выздоровление было достигнуто у 26 человек (68,4%), улучшение – у 12 человек (31,6%); у больных с папуло-пустулезным подтипом клиническое выздоровление достигнуто у 6 (27,2%), улучшение – у 12 (54,5%), без эффекта – у 4.

Через 5 месяцев после окончания лечения у 56 человек (93,3%) сохранялся положительный результат от терапии, однако у 8 (21,1%) больных эритематозно-телеангиоэктатическим подтипом отмечалось появление единичных телеангиоэктазий, а у 2 (11%) с папуло-пустулезным подтипом наблюдалось усиление эритемы и появление единичных папул.

Таким образом, применение данной методики позволяет добиться положительных терапевтических результатов и установить стойкую ремиссию у большинства пациентов.

Еще один из вариантов немедикаментозного лечения розацеа – озонотерапия [10]. Причина выбора данного вида лечения в том, что озонотерапия широко применяется в клинической практике для лечения состояний, связанных с нарушением микроциркуляции, в частности, ограниченной склеродермии, язвенных форм ангиитов, тяжелого атопического

дерматита.

Методы лабораторного контроля при проведении озонотерапии – определение параметров перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы, эти факторы являются основой для принятия решения о целесообразности использования озонотерапии. У многих больных розацеа обнаруживается дисбаланс в про- и антиоксидантной системах.

Данная терапия проводилась нескольким пациентам, страдающим розацеа, на базе клиники ГНЦДК. Суть метода заключалась в том, что выполнялись локальные подкожные инъекции озоно-кислородной смеси с концентрацией 3000мкг/л в очаги поражения на коже лица, по 1-2 мл, общим объемом 15 мл 3 раза в неделю в течение 4-х недель. В результате пациенты были выписаны со значительными улучшениями клинических проявлений в виде снижения интенсивности эритемы, регресса папуло-пустулезных высыпаний. Ремиссия длится в течение нескольких лет.

Еще один метод лечения розацеа – криотерапия [12]. Процедура проводилась 27 больным розацеа (8 мужчин и 19 женщин) с папуло-пустулезным подтипом розацеа. Всем пациентам проводился криомассаж жидким азотом деревянным аппликатором с туго намотанным ватным тампоном в виде камыша 1-2 раза в неделю; причем 1-ю процедуру проводили очень осторожно. Курс лечения – 10 процедур, кроме того назначалось местное лечение салициловым спиртом и молочком Видаля; для устранения шелушения вместо молочка Видаля использовался крем Унны или мазью ацемина. В результате клиническая ремиссия наступила у 8 человек, значительное улучшение – у 14, улучшение – у 5, 6 больным розовыми угрями по поводу рецидивов было проведено 2-3 курса криомассажа с интервалом 3-6 месяцев. Течение рецидивов также было более легкое.

К дерматокосметологическим методам также относится дермабразия – «шлифовка» кожи с удалением эпидермиса и сосочкового слоя дермы [109, 122], т.е. механическое повреждение, которое должно стимулировать эпителизацию обработанных участков. Дермабразия применяется при папуло-

пустулезной, узловой и кистозной розацеа. Манипуляция проводится под местной инфильтрационной анестезией. Ограниченные участки кожи (нос, щеки, лоб, подбородок) шлифуют с интервалом 5-7 дней. На раневую поверхность наносятся эпителизирующие средства. Проводилось электронно-микроскопическое изучение капилляров сосочкового слоя дермы в разные сроки после дермабразии [23]. Получены данные о восстановлении эндотелия сосудистой стенки. Побочные эффекты данной манипуляции – рубцы [113], лейкодерма [106].

Для устранения телеангиоэктазий, папуло-пустулезных элементов применяется электрокоагуляция. Количество процедур – от 20 до 100 в зависимости от выраженности процесса. У больных с легкой и среднетяжелой розацеа, как правило, достигается полное излечение [76].

К «нетрадиционной» терапии розацеа можно отнести применение аутологичной крови, экстракорпорально модифицированной гипохлоритом натрия; последний обладает противовоспалительным, противомикробным, противопаразитарным и иммунокорректирующим действием. Метод применялся при папуло-пустулезной розацеа. Авторы указывают на выраженный клинический эффект от использования данной схемы [62].

Лечение ринофимы, как правило, сводится к хирургическому иссечению гипертрофированных тканей. Существует несколько вариантов операций: 1) клиновидное иссечение пораженных тканей с последующим нанесением швов; 2) подкожное иссечение разрастаний соединительной ткани; 3) глубокая декорткация – вплоть до хрящевого остова [20].

В последние годы, когда бурно развивается дерматокосметология, различные клиники и компании применяют косметологические методы коррекции розацеа (в частности, плазмолифтинг, биоревитализация и др.). Однако серьезных научно-доказательных исследований эффективности данных методов у нас в стране не проводилось.

Немалую долю в наружном лечении розацеа занимают так называемые «экстемпоральные средства», которые изготавливаются в рецептурно-

производственных отделах аптек по рецепту врача. Данные препараты оказывают сосудосуживающее, противовоспалительное действие. В эти средства (часто на основе этилового спирта) входят деготь, р-р адреналина, борная, салициловая кислоты, осажденная сера, цинк, резорцин, димексид, левомецетин [38]. Данные средства обычно применяют охлажденными в виде примочек. При высокой обсемененности клещом рода Демодекс, помимо метронидазола используют мазь бензоилбензоата, перметрин. При наличии папулопустулезных высыпаний показано назначение классических редуцирующих мазей и паст (цинк-ихтиоловая 1–2% дегтярная и 1–2% ихтиоловая мази, 1% ихтиол-резорциновая паста) [37].

Хороший поддерживающий, а иногда и лечебный эффект оказывают средства по уходу за кожей в комплексной терапии розацеа. К таким средствам, в частности, относится косметическая линия Розельян.

Программа ухода включает в себя несколько этапов: тщательное очищение кожи лица, уменьшение раздражения и воспаления, восстановление дермального барьера, увлажнение, укрепление стенок сосудов, сокращение расширенных капилляров, использование средств, позволяющих камуфлировать диффузные изменения. При этом в данной серии присутствуют препараты, подходящие к определенному типу кожи [58].

Лечебная косметика также хорошо зарекомендовала себя в комплексной терапии так называемой «стероидной розацеа», когда розацеоформные (или акнеформные) высыпания на лице возникают в результате длительного и бесконтрольного использования кортикостероидных мазей (особенно фторированных). Для уменьшения симптомов розацеа (особенно в острый период) применяются средства из серии «Сенсбио» (Bioderma, Франция). Она включает мицелловый раствор «Сенсбио H₂O», крем «Сенсбио Форте», «Сенсбио AR» и другие.

Эффективность крема «Сенсбио Форте» объясняется высокой концентрацией 18b-глицирридиновой кислоты (экстракт солодки), блокирующей разрушение 17-гидроксикортикостеронов, которые обладают

выраженным противовоспалительным действием. Также в нем содержится рамноза (экстракт крушины), которая снижает секрецию интерлейкина-8, что предотвращает воспалительную реакцию.

Крем «Сенсбио AR» содержит в своем составе 3 растительных экстракта – зеленого чая, гинкго билоба и гинестеина сои. Соединение этих трех компонентов в оптимальных концентрациях ингибирует VEGF в 4 раза быстрее; при этом уменьшается вазодилатация, проницаемость сосудов и корректируется сосудистая аномалия.

Раствор «Сенсбио H₂O» содержит мицеллы сложных эфиров жирных кислот и экстракт огурца, которые оказывают противовоспалительное и очищающее действие с успокаивающим и освежающим эффектом [52].

Однако, не смотря на разнообразие препаратов и методов лечения, до сих пор встречаются случаи торпидного, упорного течения дерматоза, ведущие к нозогении, при которой поражение кожи лица является для больного самостоятельным психотравмирующим фактором. Необходимы новые эффективные средства для контроля над обострениями и пролонгирования ремиссии.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Характеристика собственных наблюдений

Под нашим наблюдением в клинике кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) находились 75 больных розацеа.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Возраст - старше 18 лет.
2. Пол - женский.
3. Установленный диагноз "розацеа".
4. Пациенты с розацеа средней степени тяжести отбор которых осуществлялся по критериям ДИШС, IGA и ДИКЖ.

В результате скрининга 129 первичных пациенток часть из них (54 больных) не была включена в исследование в соответствии с критериями невключения.

Критерии невключения пациентов в исследование:

1. Возраст - моложе 18 лет.
2. Беременность, кормление грудью.
3. Пациенты с инфильтративно-продуктивной и офтальмологической розацеа.
4. Осложненные формы розацеа
5. Пациенты, длительно применявшие местные стероиды для лечения розацеа.
6. Мужской пол

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.
 2. Наступившая беременность.
 3. Аллергические и другие нежелательные реакции на изучаемые препараты
- Возраст пациенток - от 30 до 50 лет. Давность заболевания от 2 до 11 лет (в среднем $5,5 \pm 1,25$ года).

Для нашего наблюдения мы намеренно выбрали исключительно женщин,

так как розацеа - преимущественно "женский" дерматоз (соотношение женщин и мужчин приблизительно 4:1); кроме того, женский организм более "циклический", чем мужской, в частности, обострения розацеа у женщин часто были связаны с гормональными изменениями (усиление высыпаний перед месячными, в перименопаузу и т.д.).

Таблица 3. Распределение больных розацеа по возрастным группам.

Возраст пациенток	Количество пациенток	%
30-35	15	20
36-44	25	33,33
45-50	35	46,67
Всего	75	100

Таблица 4. Распределение больных розацеа по давности заболевания.

Давность заболевания	Количество пациентов	%
2-4 года	35	46,67
5-7 лет	35	46,67
8-11 лет	5	6,67
Всего	75	100

Диаграмма распределения больных по срокам заболевания приведена на рисунке 1. Абсолютное большинство больных (93,3%) имели давность заболевания от 2 до 7 лет; 53,3% - более 5 лет; 6,7% - более 7 лет. Отягощенный семейный анамнез по розацеа был выявлен у 6 больных (8%), у 69 больных (92%) семейный анамнез не отягощен.

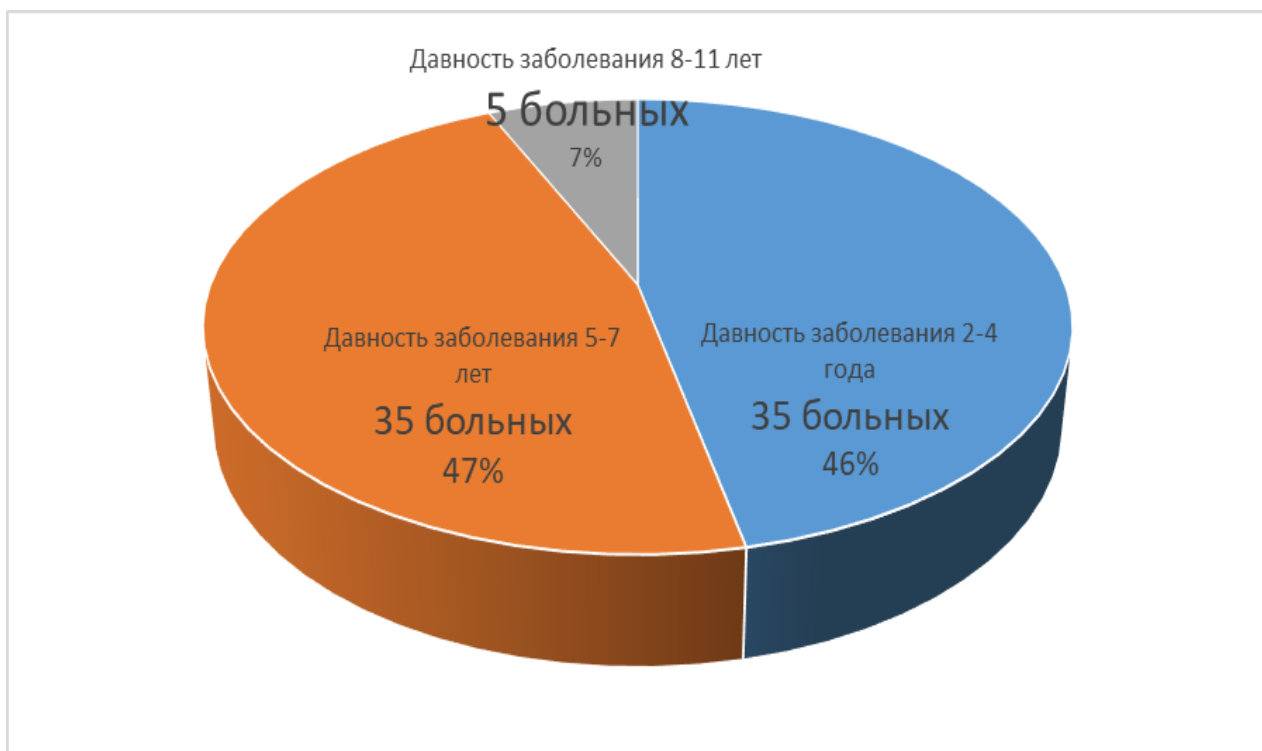


Рисунок 1. Распределение больных розацеа по давности заболевания.

У больных были выявлены следующие сопутствующие заболевания: патология желудочно-кишечного тракта - у 32 человек (42,67%), эндокринологические заболевания - у 10 человек (13,33%), неврологические расстройства - у 8 человек (10,67%), заболевания сердечно-сосудистой системы - у 7 человек (9,33%). Связь обострений с менструальным циклом наблюдалось у 25 больных (33,33%). Сочетание нескольких заболеваний - у 5 больных (6,67%)

Из анамнестических данных удалось установить следующие провоцирующие факторы, способствующие усилению проявлений розацеа: инсоляция, тепловые процедуры (сауна, баня, солярий) - у 65 больных (86,67%), погрешности в диете (горячая, острая, пряная пища, алкоголь) - у 69 больных (92%). Некоторые больные (37 человек, 49,33%) отмечали ухудшение кожного процесса в связи с эмоциональным напряжением и стрессом. Таким образом, все пациентки отмечали несколько триггерных факторов развития розацеа (Таблица 5).

Таблица 5. Распределение больных розацеа по различным провоцирующим факторам.

№		Количество пациенток (абс)	Количество пациенток в %
1	2	3	4
1.	Погрешности в диете	69	92
2.	Инсоляция, тепловые процедуры	65	86,67
3.	Эмоциональное напряжение и стресс	37	49,33
4.	Сопутствующие заболевания		
	- патология ЖКТ	32	42,67
	- эндокринологические заболевания	10	13,33
	- неврологические расстройства	8	10,67
5.	Связь с менструальным циклом	25	33,33

Сумма значений в колонке 4 превышает 100%, потому что в процессе опроса пациенткам предлагалось из 7 предложенных триггерных факторов указать один или несколько. В результате в качестве триггерных факторов обострения розацеа все указали: три и более факторов одновременно указали 75 (100%) пациенток; четыре и более фактора одновременно указали 65 (87%) пациенток; пять и более факторов - 54 (72%) пациентки. Визуализация триггерных факторов обострения розацеа приведена на рисунке 2.

Все пациентки ранее проходили лечение как наружными препаратами (метронидазол, бензоила пероксид, фузидовая кислота, местные ретиноиды, экстенпоральные средства и др.), так и системные препаратами (антибиотики тетрациклиновой группы, метронидазол, ретиноиды – Таблица 6.), однако лечение не привело к клинически выраженному и стойкому эффекту. Кроме того, часть пациенток параллельно принимали лекарственные средства из других групп (желудочно-кишечные средства, сорбенты, антигистаминные препараты и др.).

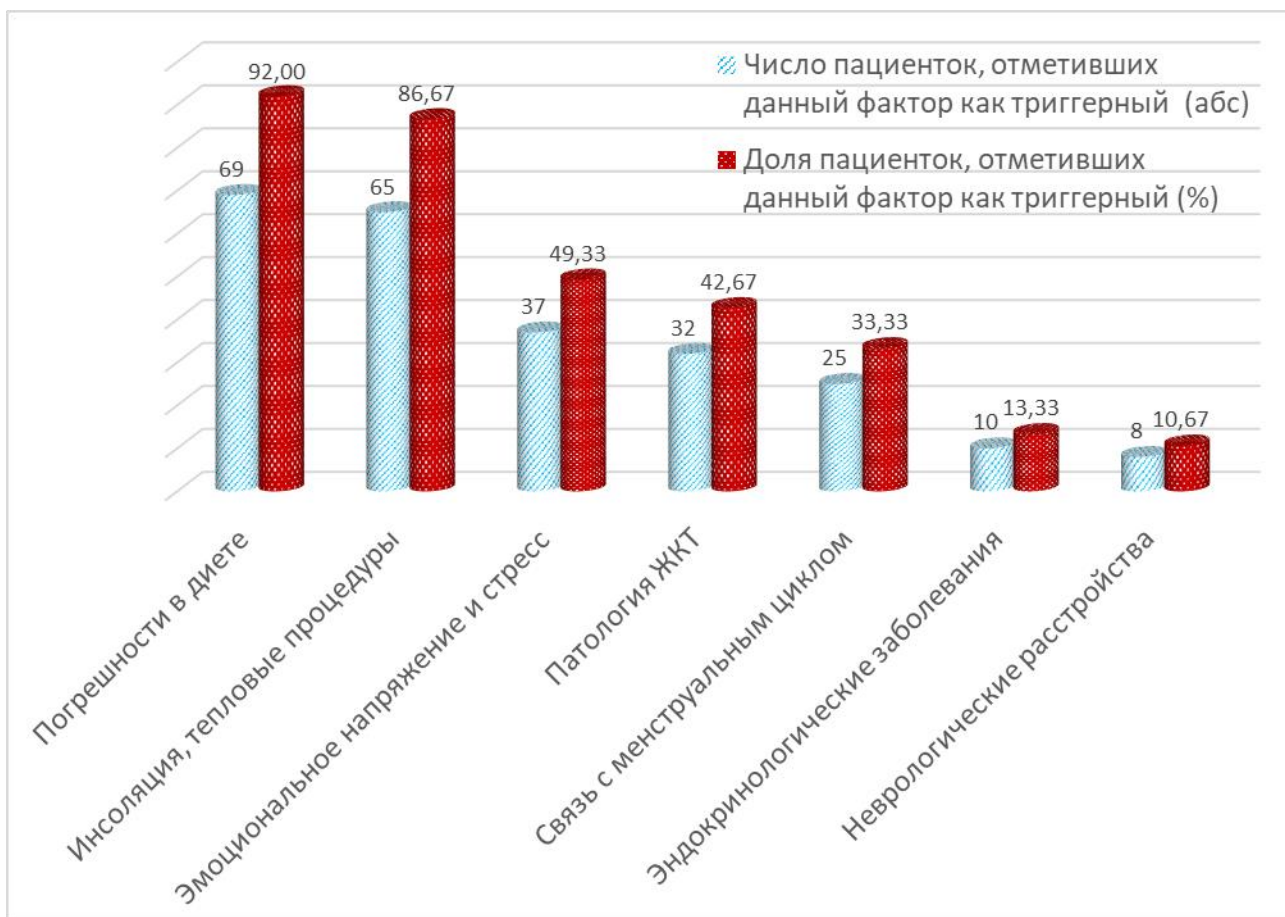


Рисунок 2. Распределение больных розацеа по различным провоцирующим факторам.

Таблица 6. Распределение больных розацеа по проведенному ранее лечению.

№		Количество пациенток (абс)	Количество пациенток в %
Наружная терапия			
1.	Метронидазол крем	68	90,67
2	Азелаиновая к-та гель	55	73,33
3.	Адапален гель	45	60
4.	Бензоила пероксид гель	43	57,33
5.	Фузидовая кислота крем	30	40
6.	Экстемпоральные взбалтываемые смеси	25	33,33
Системная терапия			

1.	Антигистаминные средства	50	66,67
2.	Метронидазол капсулы	40	53,33
3.	Желудочно-кишечные средства	36	48
4.	Доксициклин	35	46,67
5.	Сорбенты	28	37,33
6.	Изотретиноин	26	34,67

Как видно из таблицы 6, все больные ранее проходили лечение различными препаратами, как патогенетически обоснованными при розацеа (метронидазол крем и капсулы, доксициклин капсулы, изотретиноин капсулы, азелаиновая к-та гель, бензоила пероксид гель), так и препаратами неспецифичными для розацеа, из других групп (ЖКТ-средства, сорбенты, антигистаминные средства, фузидовая к-та крем, экстемпоральные взбалтываемые смеси), однако, лечение было малоэффективным или неэффективным.

2.2. Оценка выраженности клинических проявлений заболевания по критериям Investigator Global Assessment (IGA)

Оценка тяжести клинических проявлений по критериям IGA проводилась до и через 8 недель лечения

Таблица 7. Оценка выраженности клинических проявлений розацеа (по критериям IGA).

Степень выраженности	Баллы	Клиническая картина
Чисто	0	Воспалительные высыпания и эритема отсутствуют
Почти чисто	1	Единичные мелкие папулы/пустулы, очень легкая эритема
Легкая	2	Несколько мелких папул/пустул, легкая эритема

Умеренная	3	Умеренное количество мелких или крупных папул/пустул, умеренная эритема
Тяжелая	4	Много маленьких и/или больших папул/пустул, выраженная эритема

Тяжесть заболевания оценивалась по выраженности эритемы и количеству воспалительных высыпаний (папул/пустул) на каждом из пяти отделов лица: лоб, подбородок, нос, правая щека, левая щека. Клинические проявления заболевания сводились к умеренной эритеме без четких границ, занимающей от 1/4 до 1/2 кожи лица с небольшим количеством телеангиэктазий и умеренным количеством воспалительных папул - в среднем, $27-29 \pm 11,7$ (у некоторых больных отмечались единичные пустулы).

2.3. Оценка выраженности клинических проявлений заболевания с использованием дерматологического индекса шкалы симптомов (ДИШС)

Клинические проявления розацеа оценивались по следующим признакам:

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

Выраженность клинических проявлений у наблюдаемых больных оценивали до лечения и через 8 недель терапии по методу семантического дифференциала следующим образом:

- 0 – клинические проявления отсутствуют
- 1 – проявление слабо выражено
- 2 – проявление умеренно выражено
- 3 – проявление резко выражено

Таким образом, наличие и степень проявления симптомов розацеа у каждой больной выражалось одним значением в интервале от 0 баллов

(признаки розацеа полностью отсутствуют и никак не выражены) до 15 (присутствуют все 5 признаков розацеа и каждый из признаков резко выражен).

Клиническая эффективность терапии оценивалась по степени редукции проявлений розацеа:

- клиническая ремиссия (полное отсутствие высыпаний и субъективных ощущений на 100%);
- значительное улучшение (регресс большинства симптомов на 75%);
- улучшение (регресс симптомов на 50%)
- незначительное улучшение (регресс симптомов менее, чем на 50%)
- без эффекта (лечение не привело к улучшению).

2.4. Оценка качества жизни пациенток с розацеа с использованием дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ)

Для оценки выраженности негативного влияния розацеа на качество жизни была использована русскоязычная анкета-опросник «Дерматологический Индекс Качества Жизни – ДИКЖ» по методу д.м.н., профессора Кочергина Н.Г., 2001 г. Пациенткам с розацеа предлагалось ответить на следующие вопросы:

1. Насколько сильно чесалась, ныла, болела или "горела" Ваша кожа в последнее время?
2. Насколько застенчивы, подавлены или замкнуты Вы были из-за Вашего кожного заболевания?
3. Как сильно в последнее время Ваши кожные проблемы мешали ходить по магазинам, или убираться по дому или в саду?
4. Насколько Ваш выбор одежды зависел от состояния кожи?
5. Как сильно влияло состояние кожи на Вашу социальную активность и отдых?
6. Насколько сильно состояние кожи в последнее время затрудняло Ваши занятия каким-либо спортом?
7. Вынуждены ли Вы были на прошлой неделе не ходить на работу или учебу из-за состояния кожи? Если нет, насколько сильно Ваша кожа

создавала Вам проблемы на учебе или работе?

8. Как часто из-за состояния кожи у Вас возникали проблемы общения с партнерами или с кем-либо из близких друзей или родственников?
9. Насколько сильно состояние Вашей кожи в последнее время создавало Вам сексуальные трудности?
10. Насколько большими были проблемы, связанные с лечением кожи (беспорядок в доме из-за этого или нехватка времени на другие дела и т.п.)?

Такое анкетирование проводилось до начала лечения и через 8 недель терапии. На каждый из 10 вопросов пациентка давала один из четырех вариантов ответа, отражающих степень выраженности негативного влияния определенного фактора (очень сильно, сильно, не сильно, нет воздействия), что отражалось в баллах (3, 2, 1 и 0 соответственно). Индекс рассчитывался путем суммирования баллов по каждому вопросу (от 0 до 30). Таким образом, чем выше ДИКЖ, тем больше негативного влияния проявления розацеа оказывают на качество жизни пациента; и наоборот: снижение показателя ДИКЖ в процессе лечения означает улучшение качества жизни больного. При этом, взяв за 100% исходный показатель ДИКЖ, возможно оценить его падение в % по результатам лечения.

2.5. Лабораторные и инструментальные методы исследования

До начала лечения всем пациенткам проводилось лабораторные и инструментальные исследования, при этом все методы были поделены нами на две основные группы:

1. Лабораторные методы исследования: общий анализ крови, биохимический анализ крови, соскоб с кожи пациенток на клеща рода *Demodex*,

2. Инструментальные неинвазивные методы исследования: УЗИ-сканирование кожи лица пациенток; оценка состояния микроциркуляции кожи лица пациенток с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ).

2.5.1. Лабораторные методы исследования

До начала лекарственной терапии всем пациенткам были сделаны: клинический анализ крови и биохимический анализ крови, соскоб на клеща рода *Demodex*.

Клинический анализ крови включал: гемоглобин, гематокрит, количество эритроцитов, средний объем эритроцитов, количество лейкоцитов, количество тромбоцитов, СОЭ. Исследование проводилось с помощью анализатора "JENS Kulter" (США) в клинической лаборатории ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Биохимический анализ крови: глюкоза, общий белок, общий билирубин, холестерин, мочевиная кислота, креатинин, АЛТ, АСТ выполнялся на анализаторе "Kopelab 30i" (Швейцария) в клинической лаборатории ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Соскоб на клеща рода *Demodex* был сделан на базе клинической лаборатории клиники "Будь здоров".

2.5.2. Инструментальные методы исследования

УЗ-сканирование

Является неинвазивным методом исследования. С помощью УЗ-сканирования оценивалась структура эпидермиса и дермы, толщина дермы, гипо- и гиперэхогенные зоны, соответствующие различным патологическим процессам и, таким образом, описать состояние кожи больных розацеа до и после лечения.

Исследование проводилось на УЗ-аппарате DUB 20, предназначенным для исследования кожи *in vivo*. Использовался датчик с частотой 20 мГц, усилением 40 дБ и фокусным расстоянием 15 мм. Ультразвуковое дермасканирование с такими характеристиками позволяет получить изображение участка кожи около 1-1,5 см и глубиной 0,7-0,8 см.

В данной системе присутствуют два режима исследования: А и В. Режим А-сканирования позволяет оценить длину или толщину участка кожи. Режим В-

сканирования позволяет оценить структуры различной эхо-плотности. На УЗ-снимке гипоехогенная зона окрашивается красным цветом, затем подсчитываются цветовые пиксели.

Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ)

Также относится к современным неинвазивным методам инструментального исследования. С помощью данного метода оценивалось состояние кровотока кожи больных розацеа.

Метод лазерной доплеровской флоуметрии основан на оптическом зондировании тканей и анализа частотного спектра отраженного от движущихся эритроцитов монохроматического сигнала. Для данного исследования используют лазерное излучение красного диапазона с длиной волны 0,63 мкм. Этот луч проникает до 2 мм в ткани и отражается от форменных элементов крови, в основном, от эритроцитов, которые играют основную роль в структурировании кровотока (эритроцитов примерно в 1000 раз больше, чем других элементов крови). При этом известно, что отраженный от неподвижных частиц лазерный луч не изменяет своей частоты, а отраженный от подвижных - изменяет. В основе метода лежит эффект Доплера - изменение частоты отраженного сигнала (лазерного луча) от движущихся частиц прямо пропорционально скорости движения этих частиц (клеток крови - эритроцитов) в измеряемом объеме ткани 1 мм³. В этом объеме, по мнению ряда авторов содержится 200 микрососудов, поэтому можно одномоментно оценить микроциркуляцию во всех этих сосудах. При этом показатель микроциркуляции (ПМ) в данном объеме ткани определяется по следующей формуле:

$$\text{ПМ} = N_{\text{эр}} \cdot V_{\text{эр}},$$

где ПМ - показатель микроциркуляции, $N_{\text{эр}}$ - количество эритроцитов, $V_{\text{эр}}$ - средняя скорость эритроцитов в исследуемой области. Таким образом, при высокой частоте отраженного луча, скорость эритроцитов высокая; при низкой частоте отраженного луча, скорость эритроцитов низкая, значит есть застой крови (полнокровие), что клинически выражается в виде эритемы кожи лица.

Та же закономерность наблюдается при увеличении количества эритроцитов в исследуемом очаге. Этот метод является наиболее специфичным для розацеа, так как позволяет довольно объективно оценить микроциркуляцию в коже пациентов.

Информация из ЛДФ-аппарата вводится в компьютер для последующей ее обработки с помощью различных программ. В результате появляется возможность дифференцирования различных колебаний с определенной частотой и амплитудой (так называемое "быстрое преобразование Фурье"). При этом, наиболее значимыми в диагностическом плане являются следующие колебания:

- медленные волны флаксмоций, LF ("low frequency"), с частотой 0,07-0,2 Гц (3-12 колебаний в минуту);
- быстрые волны флаксмоций, HF ("high frequency"), с частотой 0,2-0,4 Гц (12-24 колебаний в минуту);
- пульсовые волны флаксмоций, CF ("cardio frequency"), с частотой 0,8-1,5 Гц (50-90 колебаний в минуту).

Медленные колебания связаны с работой гладкомышечных клеток (вазомоторных клеток) в прекапиллярной части резистивных сосудов и относятся к механизму активной модуляции кровотока. Быстрые волны колебаний возникают из-за распространения в микрососуды со стороны оттока крови волн перепадов давления в венозном русле; они, в основном, связаны с дыхательными движениями грудной клетки. Пульсовые волны связаны с изменениями скорости движения эритроцитов в микрососудах вследствие перепада систолического и диастолического давлений.

В настоящее время для изучения спектра составляющих колебаний тканевого кровотока применяются специальные узкополосные фильтры Butterworth, благодаря которым повысилось качество спектрального анализа. В аппаратах последнего поколения используют математический аппарат вейвлет-преобразования. При изучении микроциркуляции с помощью ЛДФ регистрируются пять видов физиологически значимых колебаний (Таблица 8).

Таблица 8. Частотные интервалы ритмов в микрососудах кожи лица и их описание.

Частотный интервал, Гц	Колебаний/мин	Пик частоты, Гц	Колебаний в минуту	Происхождение
0,0095-0,02	0,4-1,2	0,01	0,6	Эндотелиальное
0,02 - 0,06	1,2-2,8	0,04	1,8	Нейрогенное
0,06-0,15	4,2-8,7	0,1	6	Миогенное
0,15-0,4	12-24	0,3	18	Дыхательное
0,4-1.6	28-96	1	60	Кардиальное

1.Эндотелиальные колебания - NO-зависимые колебания: при увеличении продукции NO - дилатация артериол; при снижении продукции NO - спазм артериол.

2.Нейрогенные колебания связаны с деятельностью симпатической нервной системы: повышение активности симпатических нервных волокон - спазм артериол; снижение активности симпатических нервных волокон - дилатация артериол.

3. Миогенные колебания связаны с собственной активностью миоцитов: прекапиллярный сфинктер сужен - спазм капилляров; прекапиллярный сфинктер расширен - расширение капилляров.

4. Дыхательные колебания связаны с дыхательными движениями грудной клетки, обусловлены перепадами давления в венозной части кровеносного русла.

5. Кардиальные колебания связаны с изменением скорости движения эритроцитов в кровеносном русле из-за перепадов систолического и диастолического давлений.

Основными характеристиками микроциркуляции являются показатель микроциркуляции или перфузии крови (ПМ) и среднее колебание перфузии или среднее квадратическое отклонение (СКП (σ)).

Микроциркуляция (М) - среднее арифметическое значение ПМ, измеряемого в перфузионных единицах.

Среднее колебание перфузии (СКП, σ) характеризует изменчивость микроциркуляции во времени или среднее колебание потока эритроцитов во времени, так называемый "флакс". Этот термин выбран для того, чтобы подчеркнуть, что помимо активного механизма модуляции тканевого кровотока существуют иные механизмы его регуляции, обусловленные перепадами артериального и венозного давления, влиянием симпатической нервной системы.

На уровне микроциркуляции существуют два механизма модуляции кровотока: активный и пассивный. К активным механизмам относятся: эндотелальная, нейрогенная и миогенная активность. К пассивным относятся: сердечные и дыхательные ритмы.

Известно, что значения микроциркуляции (М) и среднее колебание перфузии (σ) связаны между собой, поэтому при анализе расчетных данных ориентируются на их соотношение, т.е. на коэффициент вариации:

$$K_v = \sigma / M \times 100\%$$

Повышение этого показателя свидетельствует об улучшении микроциркуляции.

Существует несколько типов нарушений микроциркуляции: гиперемический, спастический и застойный.

Гиперемический тип микроциркуляции характеризуется увеличением числа капилляров, расширением микрососудов, повышением проницаемости сосудистой стенки. При этом показатель микроциркуляции (ПМ) выше нормальных значений, амплитуда медленных колебаний и вазомоторная активность снижены, амплитуда пульсовых колебаний обычно повышена.

Спастический тип микроциркуляции характеризуется резким спазмом артериол, снижением числа функционирующих капилляров, замедлением кровотока и повышением агрегации эритроцитов, при этом затруднен приток крови в микроциркуляторное русло. В этом случае показатель

микроциркуляции (ПМ) ниже нормы, амплитуда медленных колебаний и вазомоторная активность увеличены, амплитуда дыхательных колебаний повышена, амплитуда пульсовых колебаний снижена.

Застойный тип микроциркуляции характеризуется венозным полнокровием (увеличением количества эритроцитов в венозной сети). При этом отток крови из микроциркуляторного русла затруднен. При этом показатель микроциркуляции (ПМ) несколько ниже нормы, амплитуда медленных колебаний и вазомоторная активность снижены, амплитуда дыхательных колебаний повышена, амплитуда пульсовых колебаний снижена.

Нами изучалось состояние микроциркуляции различных участков кожи пациенток с помощью ЛДФ-аппарата ЛАКК-02 (ООО НПП "Лазма", Россия. Рисунок 3)

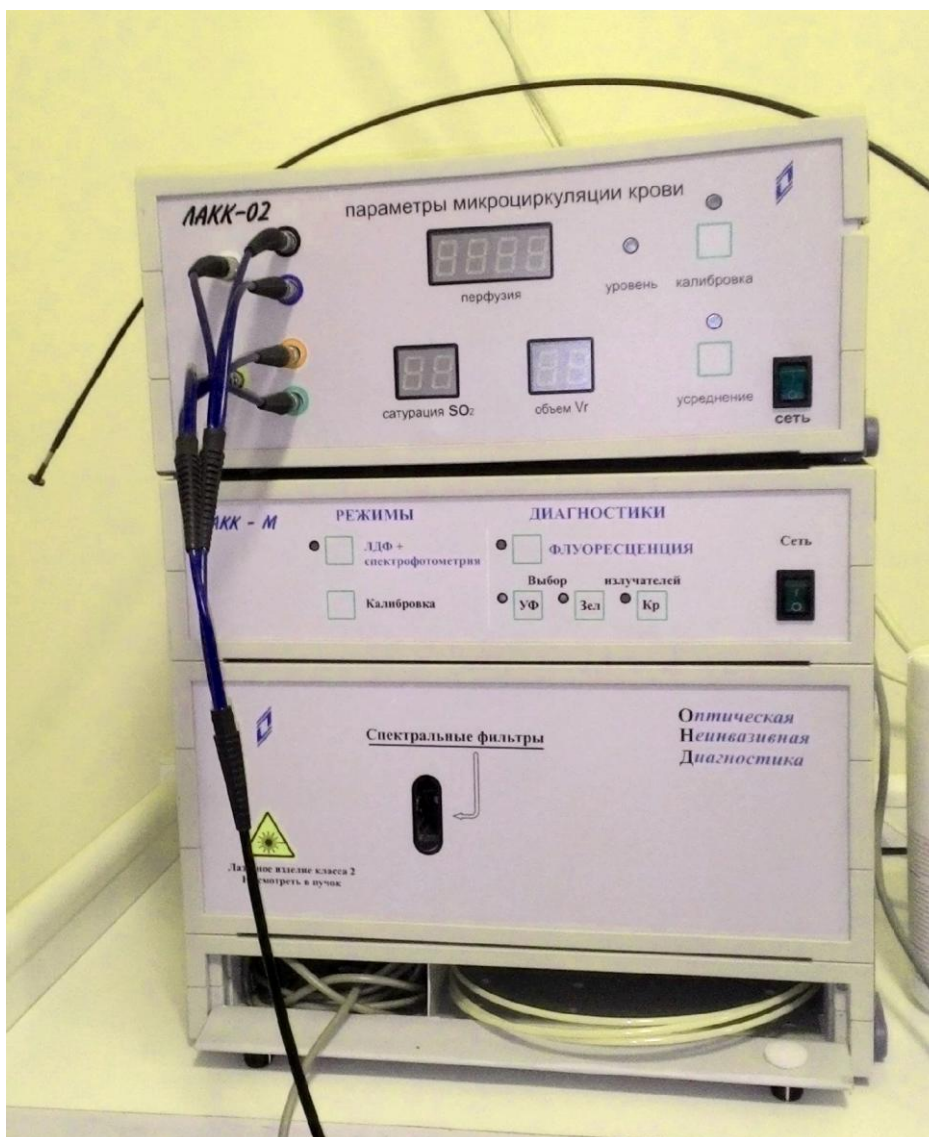


Рисунок 3. ЛДФ-аппарат ЛАКК-02.

Исследование проводилось в трех точках: на коже правой и левой щеки и на коже лба пациенток, в состоянии полного покоя, в горизонтальном положении, при температуре в помещении - 22-23⁰ С, в течение 3-х минут в каждой точке. На каждую точку размещались датчики прибора, после чего проводилась запись в виде ЛДФ-грамм (гистограмм, или вайвлет-анализ).

При исследовании анализировались средние величины перфузии тканей (ПМ) и амплитудно-частотные характеристики колебаний кровотока (при этом учитывалась максимальная амплитуда колебаний соответствующего диапазона): $A_{\max}$ эндотелиальная, $A_{\max}$ нейрогенная, $A_{\max}$ миогенная, $A_{\max}$ дыхательная, $A_{\max}$ кардиальная. При этом, для исключения влияния некоторых второстепенных факторов на микроциркуляцию, анализировались нормированные характеристики ритмов колебаний, т.е. соотношение $A_{\max}$ соответствующего ритма к средней модуляции кровотока: $A_{\max}/ЗСКО$ ($A_{\max}/3\sigma$) $\times 100$ %.

Для анализа вклада различных компонентов микроциркуляции в общую ЛДФ-грамму использовался специальный амплитудно-частотный анализ - вайвлет-преобразование. Каждый ритм характеризовался частотой, Гц (ось X) и амплитудой в перфузионных единицах (ось Y).

2.6. Методы лечения

В соответствии с поставленными задачами, было проведено рандомизированное исследование в параллельных группах.

В зависимости от схемы лечения все больные были разбиты на 3 группы: 2 основных и 1 контрольную.

В 1-ой группе (25 человек) больные применяли: крем ивермектина 1% - на кожу лица тонким слоем 1 раз в день (утром), 0,03% мазь такролимуса - на кожу лица тонким слоем (вечером).

Во 2-ой группе (25 человек) больные применяли 1% крем ивермектина на кожу лица тонким слоем 1 раз в день (вечером).

В контрольной группе (25 человек) больные применяли традиционную наружную терапию: 1% кремом метронидазола на кожу лица тонким слоем 1 раз в день (утром); 20% гелем азелаиновой кислоты на лицо тонким слоем 1 раз в день (вечером).

Нами были разработаны критерии по количеству нанесенного местного препарата (крема, геля, мази) в зависимости от площади частей лица для достижения эффекта «тонкого слоя» на каждую из 5 зон:

- щеки - количество нанесенного местного средства по диаметру соответствует 1 маленькой горошине (диаметр "горошины" - 0,5 см) на 1 щеку (на 2 щеки - 2 горошины)

- лоб, нос и подбородок - 1 маленькая горошина местного средства на все 3 зоны.

Препараты наносили тонким слоем на каждую из пяти вышеуказанных зон, избегая попадания на губы, слизистые оболочки, глаза. Какой-либо другой наружной или системной терапии в течение периода лечения (8 недель) больные не получали.

Одновременно с лечением всем пациенткам были даны рекомендации по исключению триггерных факторов розацеа (щадящая диета; избегать прямых солнечных лучей, холодного ветра, тяжелой физической работы, эмоционального напряжения; не посещать сауну, баню, солярий; применять фотозащитные средства на лицо, косметические средства для чувствительной кожи, склонной к покраснению).

2.7. Оценка переносимости и возможные побочные эффекты в процессе лечения

В каждой группе пациенток была оценена переносимость наружной терапии, а также изучены побочные эффекты, возникшие в процессе лечения.

2.8. Методы статистической обработки данных

Статистический анализ данных, полученных в результате исследования, проводился с использованием программных комплексов MS Excel и Statistica

6.1. Описательная статистика количественных признаков представлена математическими ожиданиями (M) и среднеквадратичными отклонениями σ (в формате $M+\sigma$ или $M\pm\sigma$ в случае нормальных распределений) показателя для исследуемой группы.

Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами. Для анализа нормально распределенных признаков применялись параметрические методы (t-критерий Стьюдента). Непараметрические методы использовались, когда анализируемый признак не имел нормального распределения. Так, при сравнении показателей до и после лечения внутри групп использовался W-критерий Уилкоксона для связанных выборок (непараметрическая альтернатива t-критерию для зависимых выборок), а при сравнении групп - критерий Манна-Уитни (непараметрическая альтернатива t-критерию для независимых выборок).

Применены критерии: Манна—Уитни (непараметрическая альтернатива t-критерию для независимых выборок), Вилкоксона (непараметрическая альтернатива t-критерию для зависимых выборок) и Крускала—Уоллиса (непараметрическая альтернатива одномерного (межгруппового) дисперсионного анализа). При проверке гипотез статистически значимыми считали результаты при $p<0,05$.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Изменение клинических проявлений розацеа в процессе лечения и оценка клинической эффективности терапии

Под нашим наблюдением в клинике кожных и венерических болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) находились 75 больных розацеа с установленным диагнозом " упорная эритематозно-папулезная розацеа среднетяжелой формы. В зависимости от схемы лечения все пациенты были разбиты на 3 группы: 2 основных и 1 контрольную.

В 1-ой группе (25 человек) больные применяли: крем ивермектина 1% - на кожу лица тонким слоем 1 раз в день утром, 0,03% мазь такролимуса - на кожу лица тонким слоем вечером (Запатентованная нами схема лечения - № патента 2645932 от 28.02.2018 г.)

Во 2-ой группе (25 человек) больные применяли 1% крем ивермектина на кожу лица тонким слоем 1 раз в день утром и индифферентный питательный крем (детский крем) в качестве плацебо вместо такролимуса вечером.

В 3-ей (контрольной) группе (25 человек) больные применяли традиционную наружную терапию: 1% крем метронидазола на кожу лица тонким слоем 1 раз в день утром; 20 % гель азелаиновой кислоты на лицо тонким слоем 1 раз в день вечером.

Препараты наносили тонким слоем на каждую из 5 зон лица (лоб, щеки, нос, подбородок), избегая попадания на губы, слизистые оболочки, глаза. Какой-либо другой наружной или системной терапии в течение периода наблюдения больные не получали.

Параллельно с лечением всем пациенткам было рекомендовано избегать триггерные факторы, способствующие усилению высыпаний: щадящая диета; избегать не находится под воздействием прямых солнечных лучей, холодного ветра, тяжелой физической нагрузки; не посещать сауну, баню, солярий; избегать эмоционального напряжения; в солнечные дни применять фотозащитные средства на лицо.

Степень тяжести клинических проявлений у наблюдаемых больных оценивали по различным критериям: ДИШС (Дерматологический Индекс Шкалы Симптомов), IGA (Investigator Global Assessment - Общая Исследовательская Оценка) и ДИКЖ (Дерматологический Индекс Качества Жизни).

3.1.1. Оценка степени тяжести клинических проявлений по критериям дерматологического индекса шкалы симптомов (ДИШС) до лечения и через 8 недель терапии

Все три группы пациенток в начале лечения были сходны по дерматологическим проявлениям розацеа: у большинства участниц исследования была диагностирована розацеа средней степени тяжести, при наличии $28 \pm 11,7$ воспалительных элементов (папулы, единичные пустулы), с умеренной эритемой.

Степень тяжести клинических проявлений у наблюдаемых больных оценивали в баллах по шкале ДИШС (до лечения и через 8 недель терапии) от 0 до 15 баллов.

У пациенток 1-ой группы средний показатель ДИШС до лечения составил $13 \pm 1,15$, после 8 недель терапии - $1 \pm 1,65$ (редукция ДИШС на 92,3%).

У пациенток 2-ой группы средний показатель ДИШС до лечения составил $11 \pm 0,63$, после 8 недель терапии - $3 \pm 0,75$ (редукция ДИШС на 72,8%).

У пациенток 3-ей группы средний показатель ДИШС до лечения составил $12 \pm 1,77$, после 8 недель терапии - $6 \pm 2,05$ (редукция ДИШС на 50%). (Таблица 9, Рисунок 4)

Таблица 9. Редукция ДИШС в процессе лечения.

	ДИШС до лечения	ДИШС через 8 недель терапии
Группа 1	$13 \pm 1,15^*$	$1 \pm 1,65^*$
Группа 2	$11 \pm 0,63^*$	$3 \pm 0,75^*$
Группа 3	$12 \pm 1,77^*$	$6 \pm 2,05^*$

* $p < 0,05$

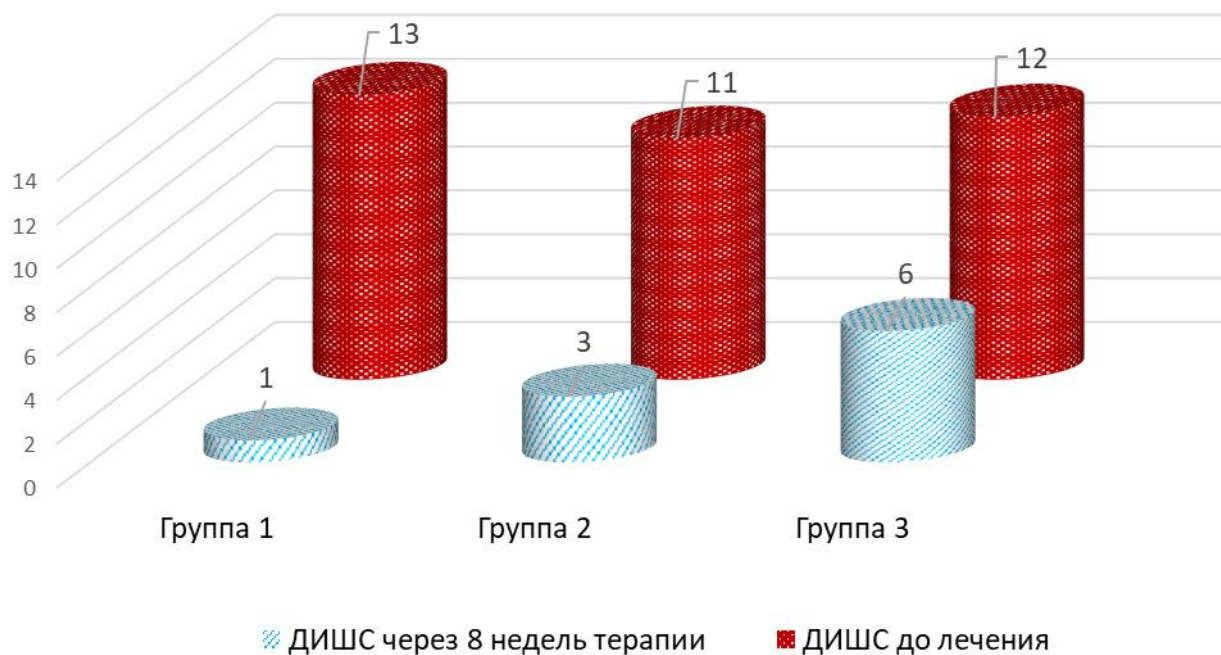


Рисунок 4. Динамика ДИШС в процессе лечения.

Таким образом, в процессе лечения произошла редукция ДИШС: в 1-ой группе на 92,3%, во 2-ой группе - на 72,8%, в 3-ей группе - на 50 % ($p < 0,05$).

3.1.2. Оценка показателей по критериям Investigator Global Assessment (IGA) в трех группах до и после лечения

Нами была проведена оценка тяжести проявлений розацеа по первичным и вторичным признакам согласно критериям IGA (общая исследовательская оценка) до лечения и через 8 недель терапии (у пациенток каждой из 3-х групп, $n=25$)

Таблица 10. Редукция проявлений розацеа у пациенток группы 1 до лечения и через 8 недель терапии.

Проявления розацеа	Индексация выраженности симптомов (в баллах)							
	До начала лечения				Через 8 недель терапии			
	3	2	1	0	3	2	1	0
Эритема	0	12	13	0	0	0	6	19
Папулы и пустулы	0	7	15	3	0	0	3	22
Телеангиоэктазии	0	5	18	2	0	0	5	20

Сухость	0	8	17	0	0	0	3	22
Шелушение	0	8	17				2	23

В группе 1 эритема до лечения была у всех 25 больных, через 8 недель терапии сохранялась в легкой степени лишь у 6 больных, у 19 - полностью регрессировала.

Папулы и пустулы (единичные) до лечения были у 22 больных, у этого же количества они полностью регрессировали через 8 недель терапии (сохранялись в легкой степени у 3-х больных)

Телеангиоэктазии до лечения присутствовали у 23 больных (у двух - отсутствовали), после 8 недель терапии сохранились в легкой степени лишь у 5 больных, у 18 полностью регрессировали.

Сухость были отмечены до лечения у всех 25 больных, через 8 недель лечения незначительно сохранялось лишь у трех из них.

Шелушение было отмечено до лечения у всех 25 больных, после 8 недель терапии сохранялось незначительное у двух больных.

Таблица 11. Редукция проявлений розацеа у пациенток группы 2 до лечения и через 8 недель терапии.

Проявления розацеа	Индексация выраженности симптомов (в баллах)							
	До начала лечения				Через 8 недель терапии			
	3	2	1	0	3	2	1	0
Эритема	0	10	15	0	0	0	8	17
Папулы и пустулы	0	8	15	2	0	0	5	20
Телеангиоэктазии	0	5	19	1	0	0	9	16
Сухость	0	7	18	0	0	0	4	21
Шелушение		6	19				4	21

В группе 2 эритема до лечения присутствовала у всех 25 больных, после 8 недель лечения сохранилась в легкой степени лишь у 8 из них, у 17 полностью регрессировала.

Папулы и пустулы (единичные) были у 23 больных (у 2-х отсутствовали), после 8 недель терапии сохранились лишь у 5 из них (в легкой степени), у 18 - полностью регрессировали.

Телеангиоэктазии до лечения - у 24 больных (у 1 отсутствовали), через 8 недель терапии сохранились в легкой степени у 9 больных, полностью отсутствовали у 16.

Сухость было до лечения у всех 25 больных, после 8 недель терапии сохранилось в легкой степени у 4-х, у 21 - регрессировали.

Шелушение до лечения присутствовало у всех 25 больных (у 6 человек - умеренное, у 19- легкое), после 8 недель терапии полностью регрессировало у 21 больной, у 4-х сохранялось в легкой степени.

Таблица 12. Редукция проявлений розацеа у пациенток группы 3 до лечения и через 8 недель терапии.

Проявления розацеа	Индексация выраженности симптомов (в баллах)							
	До начала лечения				Через 8 недель терапии			
	3	2	1	0	3	2	1	0
Эритема	0	11	14	0	0	5	11	9
Папулы и пустулы	0	9	13	3	0	7	8	10
Телеангиоэктазии	0	5	20	0	0	3	10	12
Сухость	0	9	16	0	0	5	10	10
Шелушение		10	15			5	12	8

В группе 3 эритема до лечения присутствовала у всех 25 больных, через 8 недель лечения сохранялась в средней и легкой степени у 16, регрессировала - у 9.

Папулы и пустулы (единичные) до лечения присутствовали у 22 больных (у 3 - отсутствовали), после 8 недель лечения присутствовали в легкой и средней степени у 15, отсутствовали - у 10.

Телеангиоэктазии до лечения были у 25 больных, после 8 недель терапии

сохранялись в средней и легкой степени 13, у 12 - регрессировали.

Сухость до лечения было у всех 25 больных, после 8 недель лечения сохранялось в средней и легкой степени у 15, у 10 - полностью регрессировали.

Шелушение до лечения присутствовало у 25 больных (у 10 - умеренное, у 5 - легкое), после 8 недель терапии шелушение полностью регрессировало у 8 больных, у 5 сохранялось умеренное шелушение, у 12 - легкое шелушение.

Тяжесть заболевания оценивалась также по выраженности и площади эритемы и количеству воспалительных высыпаний (папул/пустул) на каждом из пяти отделов лица: лоб, подбородок, нос, правая щека, левая щека. У большинства участниц исследования была диагностирована розацеа средней степени тяжести, при наличии $28 \pm 11,7$ воспалительных элементов, с умеренной эритемой, занимающей от 1/4 до 1/2 площади кожи щек, лба, подбородка, носа; умеренным количеством телеангиоэктазий (до 10).

Количество пациенток, достигших результата "чисто" или "почти чисто" симптоматика дерматоза к 8 неделе лечения в 1-й группе было 92% (23 человек), во 2-ой группе - 68% (17 человек), в 3-ей группе - 52% (13 человек). Заметная разница между группами наблюдалась к 4-ой неделе лечения (76%; 60% и 44% соответственно - Рисунок 5).

Количество воспалительных элементов уменьшилось к 8-ой неделе лечения на $25,5 \pm 1,5$ в 1-й группе, на $20,3 \pm 1,2$ во 2-ой группе, на $15,2 \pm 0,9$ - в 3-ей группе (в среднем); что означает редукцию воспалительных элементов в 1-й группе - на 91,07%, во 2-й группе - на 72,5%, в 3-ей группе - на 54,28% - Рисунок 6).

Таким образом, через 8 недель лечения были получены следующие результаты по критериям IGA ("чисто" или "почти чисто):

- в группе № 1 - 92% (23 человека);
- в группы № 2 - 68% (17 человек);
- в группе № 3 - 52% (13 человек) ($p < 0,05$).

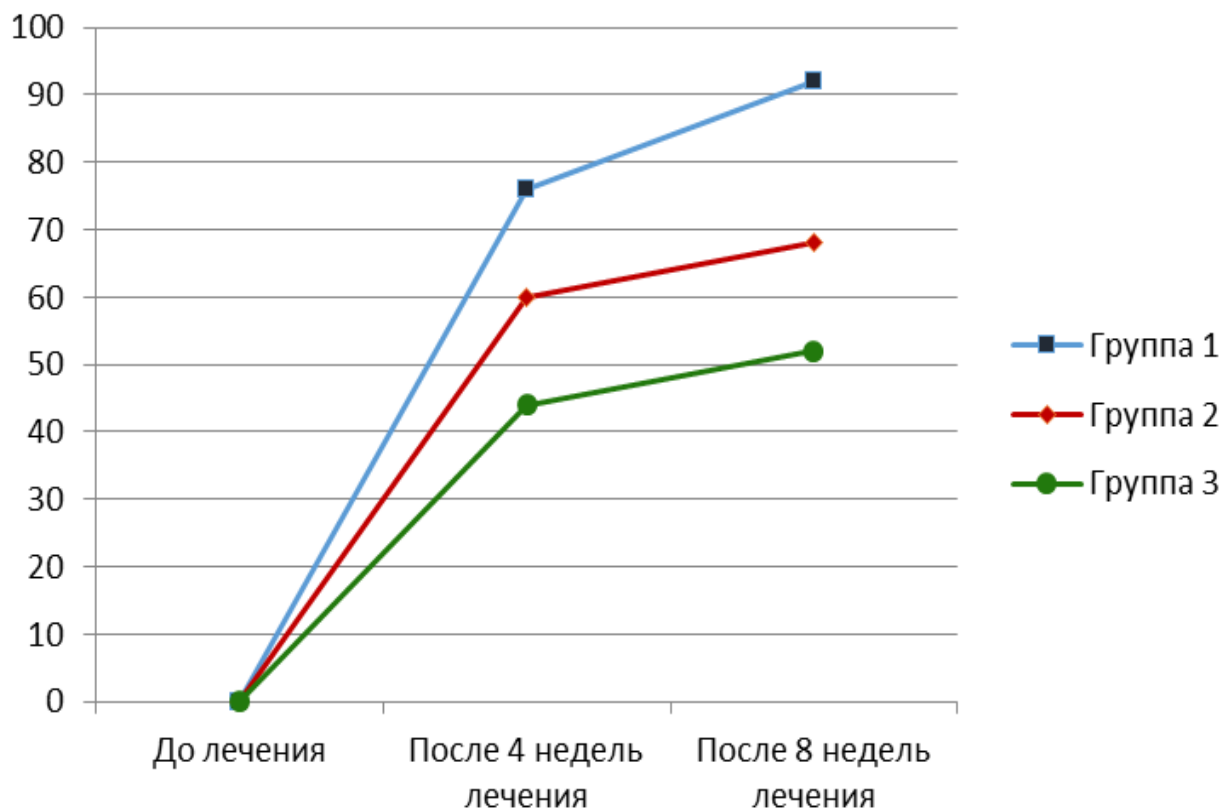


Рисунок 5. Доля больных с результатом "чисто" или "почти чисто" до лечения и через 8 недель терапии.

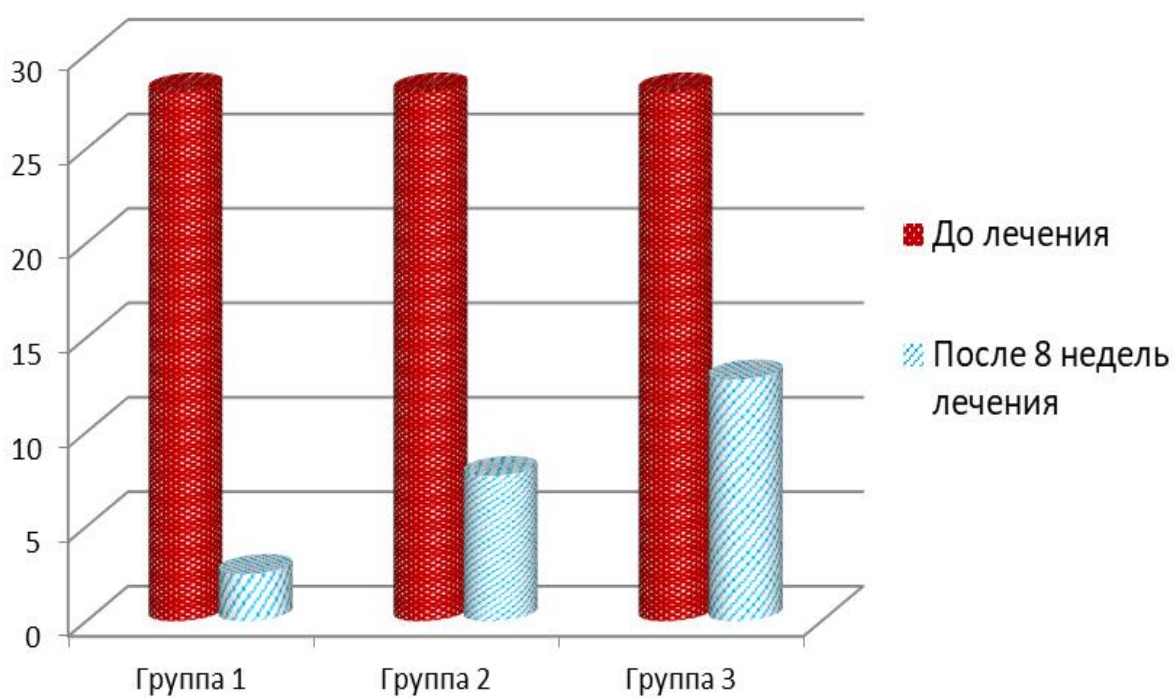


Рисунок 6. Редукция воспалительных элементов в процессе лечения (по критериям IGA).

Сходные результаты по группам получены по редукции воспалительных элементов:

- в группе № 1 - на 91,07%;
- в группе № 2 - на 72,5%;
- в группе № 3 - на 54,28% ($p < 0,05$).

3.1.3. Взаимосвязь между показателями ДИШС и IGA

Помимо оценки тяжести и выраженности клинических проявлений по шкале ДИШС и по критериям IGA, была показана высокая корреляция этих индексов (Рисунок 7).

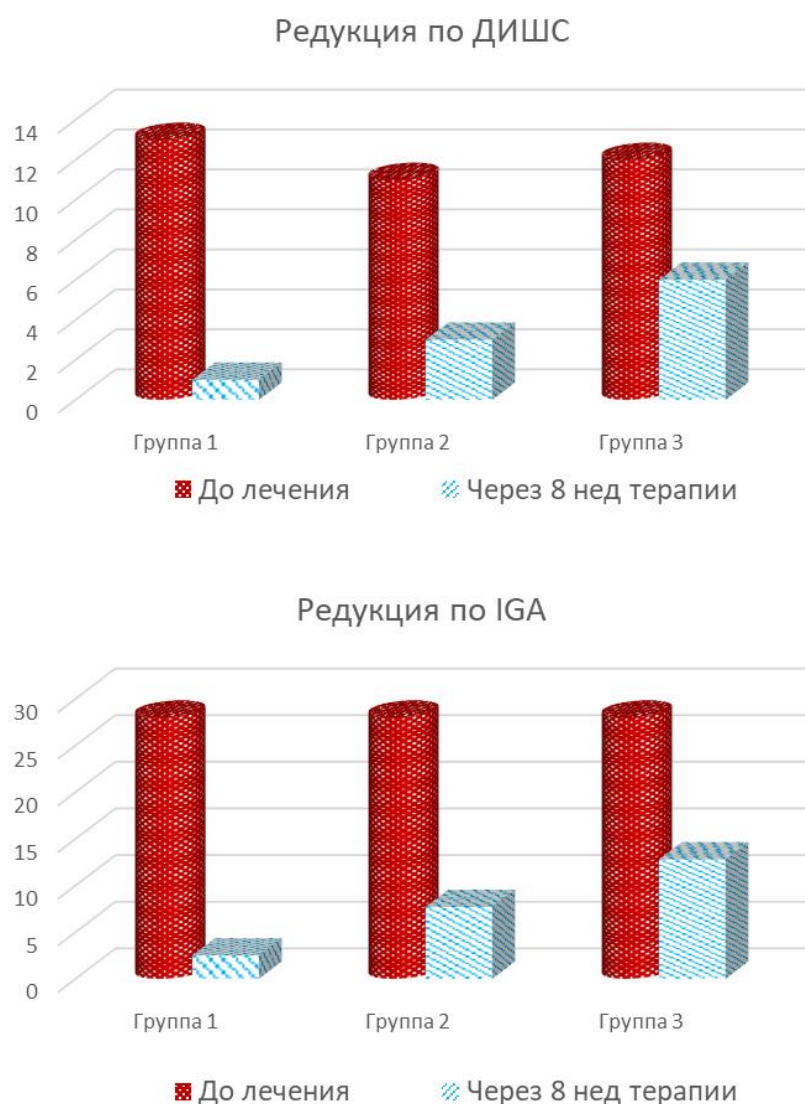


Рисунок 7. Корреляция показателей ДИШС и IGA ($p < 0,05$).

Таким образом, согласно полученным данным, уровень редукции по шкале ДИШС сходен с уровнем редукции воспалительных элементов ($p < 0,05$).

3.1.4. Оценка качества жизни пациенток с розацеа с использованием дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ)

Все три группы пациенток изначально были сходны по влиянию розацеа на качество жизни: ДИКЖ до лечения составлял в среднем 18 баллов.

В первой группе пациенток средний показатель ДИКЖ до лечения составил $18 \pm 0,9$; во второй группе - $17 \pm 1,5$; в третьей - $18 \pm 1,02$. Все три группы были сходны по данному показателю, статистически достоверных различий не отмечалось.

После 8 недель лечения показатель ДИКЖ значительно снизился во всех трех группах: в первой группе - $3 \pm 1,7$ балла, во второй - $4 \pm 2,03$ балла, в 3-ей - $8 \pm 0,5$ баллов, что означает минимальное (для первых двух групп) и умеренное (для третьей группы) воздействие на качество жизни пациенток (Таблица 13)

Таблица 13. Динамика показателей ДИКЖ до лечения и через 8 недель терапии.

Группы	ДИКЖ до лечения	ДИКЖ через 8 недель терапии	P
1-я группа	$18 \pm 0,9$	$3 \pm 1,7$	$<0,001$
2-я группа	$17 \pm 1,5$	$4 \pm 2,03$	$<0,001$
3-я группа	$18 \pm 1,02$	$8 \pm 0,5$	$<0,001$

Таким образом, по результатам динамики ДИКЖ в процессе лечения:

- у больных 1-ой группы - заболевание оказывает минимальное влияние на качество жизни;
- у больных 2-ой группы - заболевание оказывает незначительное влияние на качество жизни;
- у больных 3-ей группы - заболевание оказывает умеренное влияние на качество жизни.

3.2. Оценка переносимости и побочные эффекты в процессе лечения

Лечение хорошо переносилось больными всех групп; не отмечалась никаких побочных эффектов, аллергических реакций или нежелательных

явлений при применении 1% крема ивермектина. При применении 0,03% мази такролимуса, 1% крема метронидазола и 15% геля азелаиновой кислоты были отмечены некоторые нежелательные явления в виде чувства жжения, стягивания, зуда, шелушения кожи (Таблицы 14, 15, 16).

Таблица 14. Нежелательные явления при применении 0,03% мази такролимуса.

Нежелательное явление	Очень часто	Часто	Иногда	Редко
Чувство жжения			3	
Чувство стягивания кожи				1
Шелушение кожи				
Зуд				1

Таким образом, при применении 0,03% мази такролимуса незначительные побочные эффекты наблюдались лишь у 5 пациенток (20%).

Таблица 15. Нежелательные явления при применении 1% крема метронидазола.

Нежелательное явление	Очень часто	Часто	Иногда	Редко
Чувство жжения		7		
Чувство стягивания кожи				1
Шелушение кожи			1	
Стягивание кожи			2	

При применении 1% крема метронидазола побочные эффекты наблюдались у 11 человек (44%)

Таблица 16. Нежелательные явления при применении 20% геля азелаиновой кислоты.

Нежелательное явление	Очень часто (>30%)	Часто (30-20%)	Иногда (20-10%)	Редко (<10%)
Чувство жжения		6		
Чувство стягивания кожи				1
Шелушение кожи			2	

Зуд				1
-----	--	--	--	----------

При применении 20% геля азелаиновой кислоты побочные эффекты наблюдались у 10 пациенток (40%).

Как видно из приведенных выше таблиц, нежелательные явления возникали лишь иногда или редко; чаще других зафиксировано появление "чувства жжения" при нанесении препаратов (для 1% крема метронидазола и 20% геля азелаиновой кислоты). Однако, эти явления обычно полностью исчезали или резко уменьшались в процессе терапии, ни одна пациентка не приостановила лечения из-за этого. Кроме того, при возникновении данных местных реакций было рекомендовано уменьшить объем нанесенного средства, что также способствовало устранению нежелательных явлений.

3.3. Клинический и биохимический анализы крови

До начала лечения всем больным розацеа были назначены стандартные исследования: общий анализ крови, биохимический анализ крови.

Из 75 обследованных пациенток в клиническом анализе крови было выявлено: снижение количества эритроцитов и гемоглобина - у 3 человек, снижение тромбоцитов - у 3 человек, повышение количества тромбоцитов - у 4 человек, ускорение СОЭ - у 5 человек. Однако, все изменения были не выражены, статистически не значимы. Остальные показатели были в пределах нормы.

Таблица 17. Показатели общего анализа крови до и после лечения.

Наименование показателей	До лечения	После лечения	Референсные значения
Эритроциты ($\times 10^{12}$)	4,5 $\pm$ 0,20	4,62 $\pm$ 0,35	4-10
Гемоглобин (г/л)	131 $\pm$ 0,41*	132 $\pm$ 0,52*	126-172
Гематокрит (%)	39,85 $\pm$ 2,33	40,5 $\pm$ 3,78	38-49
Средний объем эритроцита (фл)	85,6 $\pm$ 1,4	87,7 $\pm$ 2,3	80-93
Лейкоциты ($\times 10^9$ /л)	5,65 $\pm$ 0,8	5,58 $\pm$ 1,1	4-10
Тромбоциты ($\times 10^9$ /л)	225 $\pm$ 29,7	230 $\pm$ 27,2	150-400
СОЭ (мм/час)	11,3 $\pm$ 5,33	8,1 $\pm$ 2,18	2-15

p<0,05

В лейкоцитарной формуле повышение эозинофилов наблюдалось у 3 пациенток, лимфоцитоз - у 4 пациенток.

Таблица 18. Лейкоцитарная формула больных розацеа до и после лечения.

Наименование показателей %	До лечения	После лечения	Референсные значения
Моноциты	6,5±1,3	7,2±1,7	1-8
Эозинофилы	1,2±0,3	1,2±0,5	1-5
Базофилы	0,9±0,1*	1,1±0,1*	0-2,2
Лимфоциты	30±2,3	30±2,5	20-45
Нейтрофилы (с/я и п/я)	50,1±3,7	51,4±4,0	45-75

p<0,05

Вышеуказанные данные показали, что у больных розацеа не было серьезных отклонений от норм в общем анализе крови; у пациенток, имеющих незначительные отклонения в некоторых показателях, эти отклонения, вероятней всего, связаны с наличием сопутствующих заболеваний (заболевания ЖКТ, эндокринной системы, неврологические расстройства, заболевания сердечно-сосудистой системы).

Из показателей биохимии крови были проанализированы: глюкоза, общий белок, общий билирубин, холестерин, мочеви́на, креатинин, АЛТ, АСТ.

В группе обследуемых пациенток выраженных изменений в биохимии крови выявлено не было. При этом, у 4-х пациенток отмечался повышенный уровень глюкозы, у 5 пациенток отмечалось повышение АЛТ или АСТ, у 2 пациенток выявлено повышение общего билирубина, у 3-х пациенток - повышение холестерина (Таблица 19).

Таблица 19. Биохимический анализ крови больных розацеа до и после лечения.

Наименование показателей	До лечения	После лечения	Референсные значения
Глюкоза	4,9±0,2	4,8±0,3	4,1-6,2 ммоль/л

Общий белок	71,3±1,19	71,0±0,3	66-88 г/л
Общий билирубин	14,2±2,1	13,7±0,7	1,7-21 мкмоль/л
Общий холестерин	4,8±0,5	4,7±0,3	2,5-5,2 ммоль/л
Мочевина	5,3±1,15	5,1±1,0	2,2-8,2 ммоль/л
Креатинин	79,6±1,22	79,5±1,3	59-104 мкмоль/л
АЛТ	19,3±0,8	18,2±1,4	0-28 ед/л
АСТ	21,2±2,5	20,5±1,9	0-35 ед/л

По результатам исследования показателей крови у больных розацеа было установлено, что значимых изменений по сравнению с нормой не наблюдалось.

3.4. Изучение обсемененности кожи больных розацеа клещами рода *Demodex*

Клещ рода *Demodex folliculorum* - сапрофит, обитающий в сальных железах. Демодекс не является основным патогенетическим фактором развития розацеа, однако, при наличии большого количества особей способен усиливать воспалительный процесс в коже, ухудшая течение дерматоза.

Нами был сделан соскоб на клеща рода *Demodex* с кожи щек больных розацеа (до и после проведенной терапии) после предварительной подготовки (ничем не смазывать кожу щек за 7 дней до анализа, в день взятия анализа не умываться): покровным стеклом собирались чешуйки с поверхности кожи на предметное стекло, сверху - капля глицерина, препарат фиксировался покровным стеклом и липкой лентой). Препарат изучался под микроскопом (с 400-кратным увеличением).

В 1-ой группе клещ рода Демодекс в количестве 15±2,7 был обнаружен у 11 больных (44%)

Во 2-ой группе в количестве 13±1,8 - у 12 больных (48%)

В 3-ей группе в количестве 10±1,1 - у 10 больных (40%).

Таким образом, клещ рода *Demodex* обнаружился почти у половины больных в каждой группе.

Наличие клеща рода Демодекс в коже больных влияло на степень тяжести кожного процесса: у них наблюдалось более выраженное шелушение и зуд

кожи лица.

Через 8 недель терапии клещ был обнаружен:

- в 1-ой группе - у 1 больной (4%) в количестве 1-2 особи;
- во 2-ой группе - у 1 больной (4%) в количестве 2 особи;
- в 3-ей группе - у 4 больных (16%) в количестве $4 \pm 0,8$ особи (Рисунок 8).

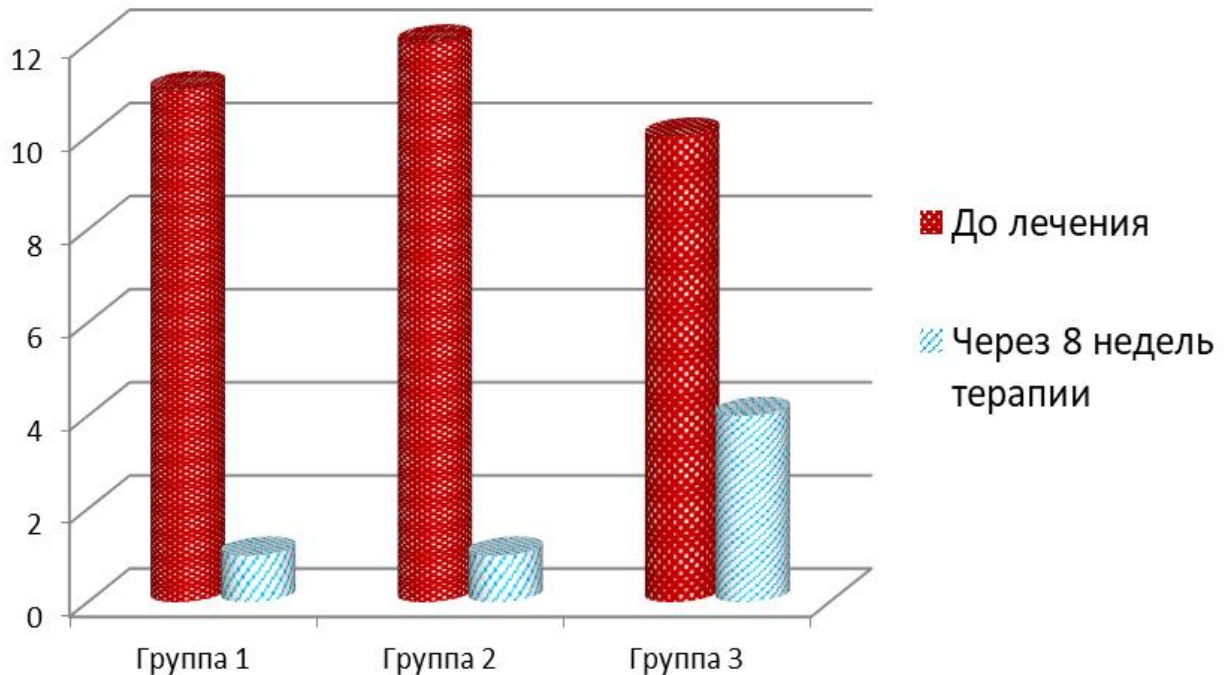


Рисунок 8. Динамика редукции клеща рода Демодекс в соскобах кожи больных до лечения и через 8 недель терапии ($p < 0,05$).

Таким образом, наименьшее количество клещей рода Demodex после лечения обнаружилось в 1 и 2 группе.

3.5. Результаты ультразвукового сканирования кожи больных розацеа до и после лечения

Ультразвуковое сканирование кожи проводилось больным на одних и тех же участках кожи до и после лечения. Ультразвуковое сканирование осуществлялось на аппарате DUB 20: оценивались морфологические изменения кожи в очагах розацеа, что основывается на различной эхоплотности кожи больных розацеа и здоровых людей.

В качестве контроля служила кожа лица здорового добровольца размером 1х1,5 см и глубиной до 1 см (Рисунок 9).

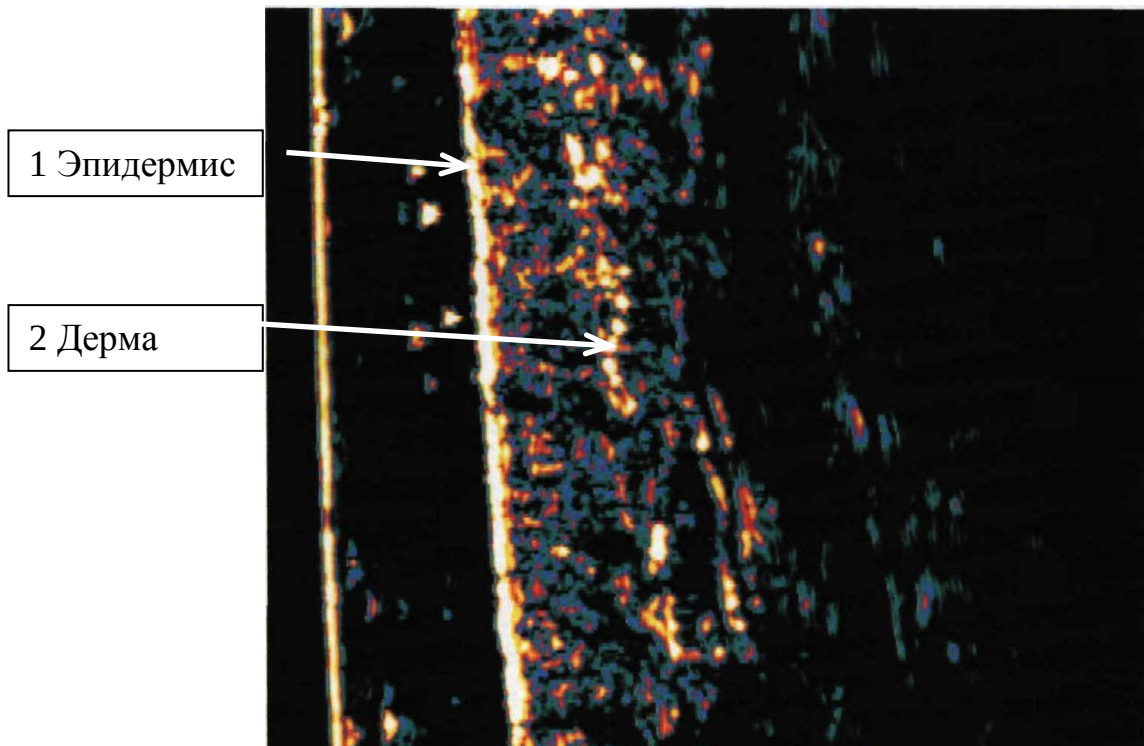


Рисунок 9. УЗ-снимок кожи лица здорового человека.

Эпидермис кожи здорового человека на снимках представлен четко ограниченной светлой (гиперэхогенной) полосой. Под эпидермисом расположен слой более темного цвета (дерма) со светлыми вкраплениями, меньшей и неоднородной эхогенностью по сравнению с эпидермисом. Неоднородная эхогенность связана с наличием различных внутридермальных структур (потовые, сальные железы, волосяные фолликулы, сосуды, волокнистые структуры). Под дермой расположена гипозоногенная структура (темная на снимках) - подкожно-жировая клетчатка со светлыми яркими пучками мышечных волокон.

При дермасканировании было установлено, что кожа больных розацеа отличается от нормальной кожи: выявлены неровность контуров эпидермиса и границы между эпидермисом и дермой; в дерме определяется гипозоногенная зона ("заливка" красным цветом), которая соответствует сосудистому компоненту; уменьшение толщины дермы, в глубоких слоях которой отмечались зоны пониженной эхогенности из-за лимфоцитарного инфильтрата, расположенного вокруг сосудов и волосяных фолликулов (Рисунок 10).

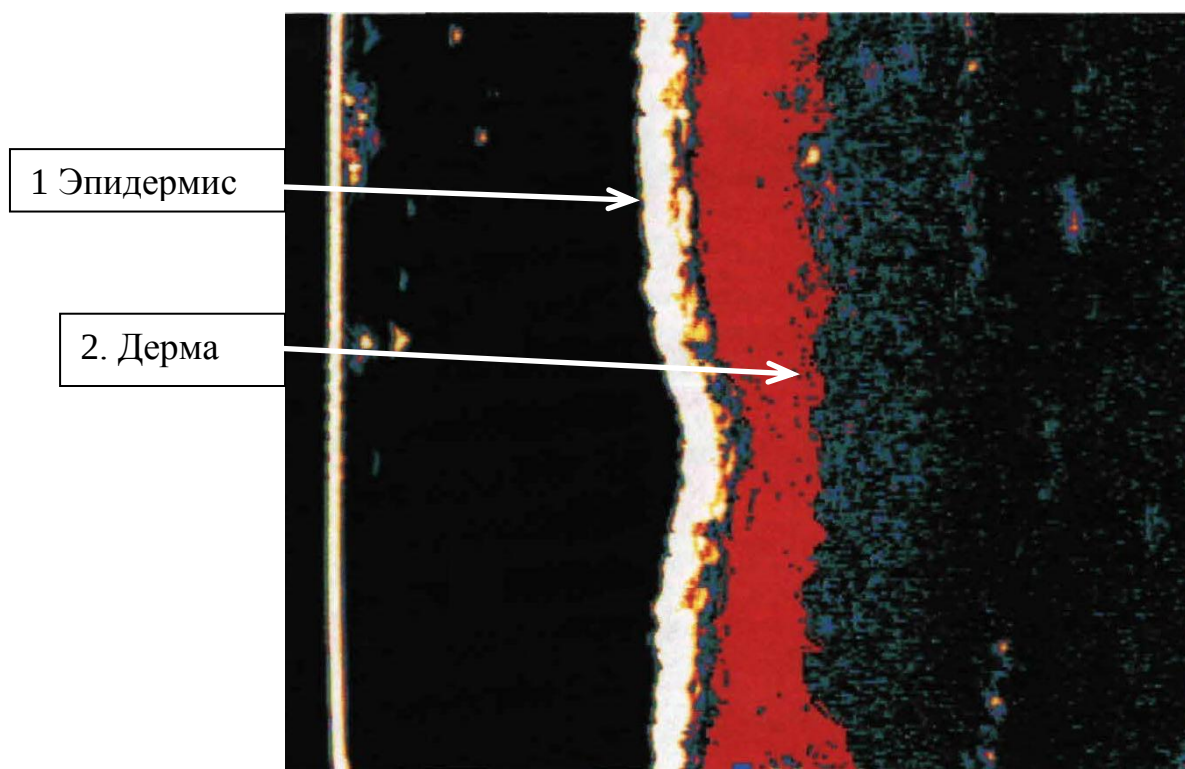


Рисунок 10. УЗ-снимок кожи лица больной розацеа до лечения.

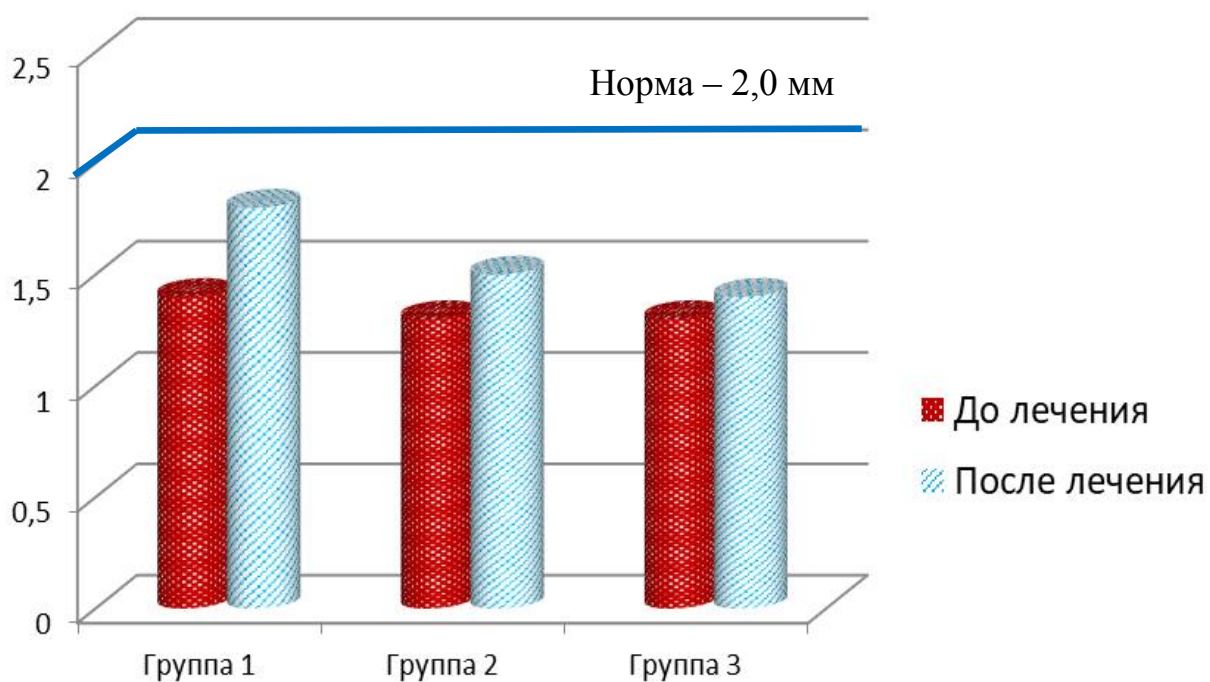


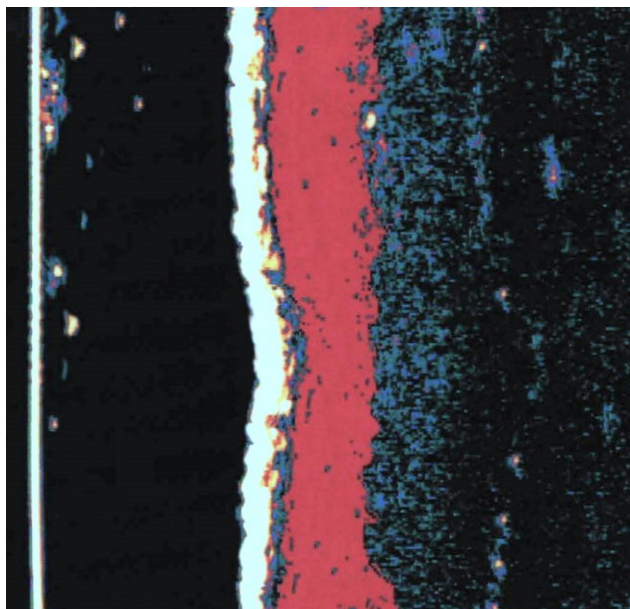
Рисунок 11. Изменение толщины дермы по данным УЗ-сканирования у больных розацеа до лечения и через 8 недель терапии.

После лечения у всех больных розацеа картина кожи при контрольном дермасканировании изменилась: отмечалось утолщение дермы с более четкой линией эпидермально-дермального соединения, уменьшение площади зон с

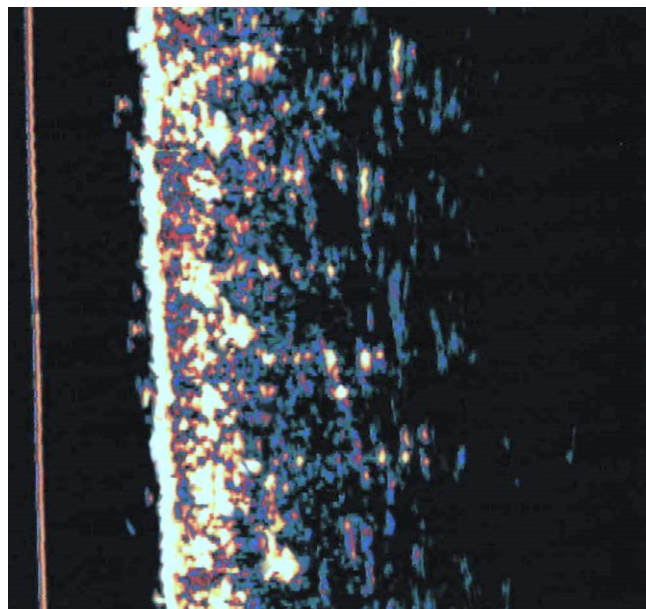
низкой эхогенностью в дерме за счет "рассасывания" лимфоцитарного инфильтрата и нормализации сосудистой микроциркуляции (Рисунок 11).

Наиболее выраженные изменения диагностировались у больных 1-ой группы (Рисунок 12), несколько менее выраженными они были у больных 2-ой группы (Рисунок 13); а у больных 3-ей группы состояние кожи при повторном УЗ-сканировании почти не изменилось (Рисунки №№ 12, 13 и 14 соответственно).

Нормальная толщина дермы: 1,9-2 мм. До лечения толщина дермы больных 1-ой группы (в среднем) - $1,4 \pm 0,01$ мм, через 8 недель терапии - $1,8 \pm 0,02$ мм; до лечения толщина дермы больных 2-ой группы (в среднем) - $1,3 \pm 0,02$ мм, через 8 недель терапии - $1,5 \pm 0,03$ мм; до лечения толщина дермы больных 3-ой группы (в среднем) - $1,3 \pm 0,02$ мм, через 8 недель терапии - $1,4 \pm 0,01$ мм. Граница между эпидермисом и дермой у больных 1 и 2 групп стала более ровной, исчезла гипоехогенная зона (на левых снимках рисунков 12,13,14 - красного цвета). У больных 3-ей группы изменения в коже были менее значительными по сравнению с пациентками 1 и 2 групп: несколько выровнялась эпидермо-дермальная граница, немного уменьшилась площадь гипоехогенной зоны, однако сама гипоехогенная зона полностью не исчезла.

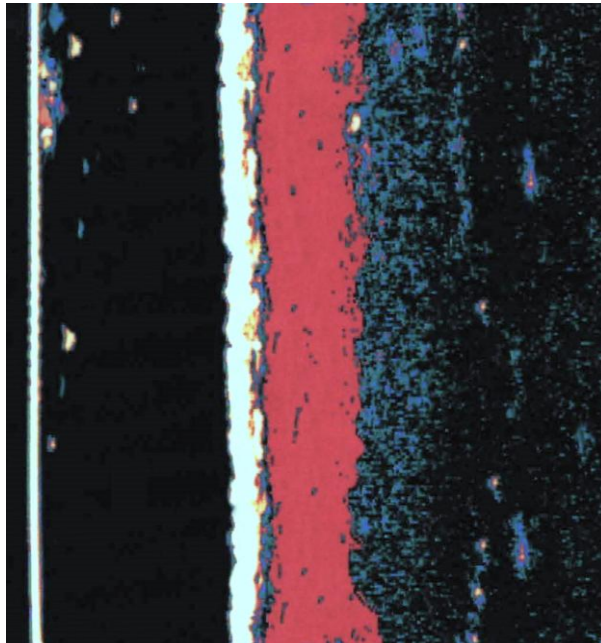


До лечения

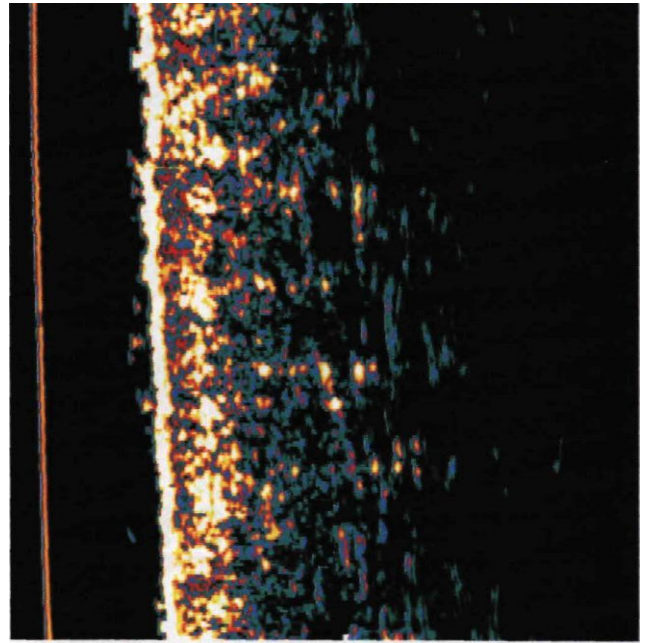


После лечения

Рисунок 12. УЗ-снимок кожи больной 1-ой группы до лечения и через 8 недель терапии.

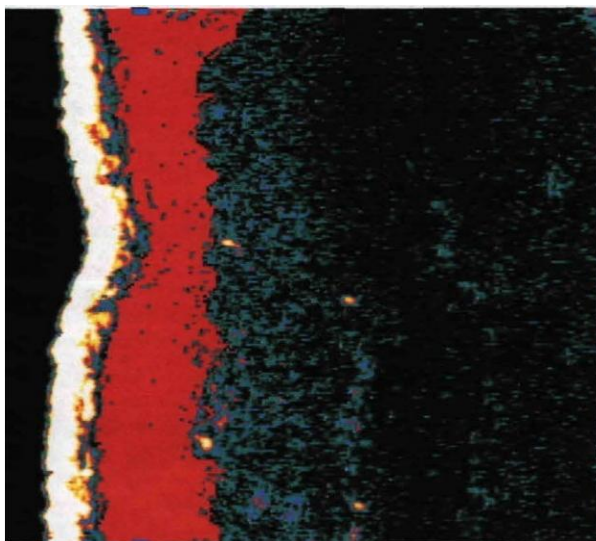


До лечения

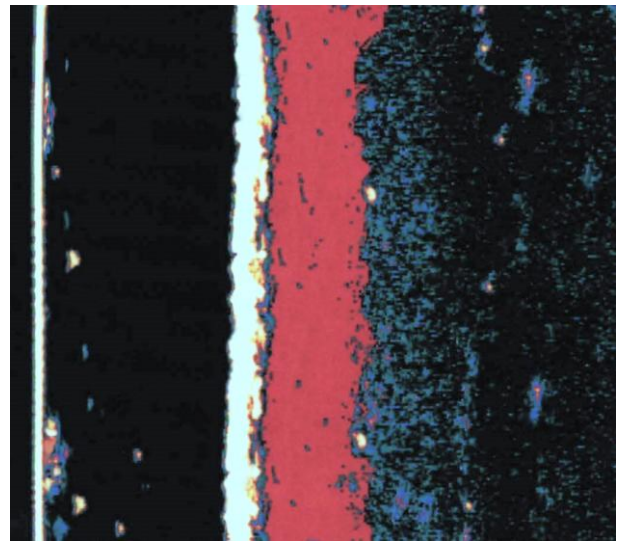


После лечения

Рисунок 13. УЗ-снимок кожи больной 2 группы до лечения и через 8 недель терапии.



До лечения



После лечения

Рисунок 14. УЗ-снимок кожи больной 3 группы до лечения и через 8 недель терапии.

Таким образом, лечение больных розацеа 1% кремом ивермектина и 0,03% мазью такролимуса ведет к более выраженной нормализации морфологических структур кожи лица по сравнению с монотерапией 1% кремом ивермектина и при классической терапии 1% кремом метронидазола и 20% гелем азелаиновой кислоты.

3.6. Результаты оценки параметров микроциркуляции кожи лица больных розацеа с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ)

Нами изучались показатели микроциркуляции кожи лица больных розацеа методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью прибора ЛАКК-2 (ООО НПП "Лазма", Россия) с последующим компьютерным анализом данных.

Исследование проводилось в 3-х точках: правая щека, левая щека и лоб (до и через 8 недель лечения), по 3 минуты в каждой точке, в положении больной лежа, при температуре в помещении 22-23⁰С и неярком освещении. На каждую из точек последовательно помещался датчик прибора, после этого данные обрабатывались с помощью специальной компьютерной программы "LDF". При этом изучались и анализировались следующие основные показатели микроциркуляции:

- показатель микроциркуляции или перфузии тканей (ПМ), в перфузионных единицах;

- амплитудные характеристики различных колебаний кровотока: эндотелиальные ($A_{\max e}$), нейрогенные ($A_{\max n}$), миогенные ($A_{\max m}$), дыхательные ($A_{\max d}$) и кардиальные (пульсовые) ($A_{\max c}$). Для исключения влияния ряда второстепенных факторов на функционирование микроциркуляции, определялся "вклад" амплитуды колебаний каждой группы ритмов относительно средней модуляции кровотока (σ), что вычислялось по формуле: $A_{\max}/3\sigma \times 100\%$. Эти показатели выводились в виде графика (ЛДФ-граммы, вайвлет-анализ).

Из таблицы 20 следует, что у больных 1-ой группы до лечения большинство показателей микроциркуляции были ниже нормы (кроме дыхательных колебаний $A_{\max d}$), что соответствует застойному типу микроциркуляции: характеризуется снижением всех показателей активной регуляции микроциркуляции (эндотелиальных, нейрогенных и миогенных), преимущественно венозной гиперемией и венозным застоем (увеличение количества эритроцитов в венулах), что сопровождается резким затруднением оттока крови из микроциркуляторного русла, повышением проницаемости

сосудистой стенки.

Таблица 20. Оценка состояния микроциркуляции у больных розацеа 1-ой группы до лечения и после 8 недель терапии.

	Правая щека		Левая щека		Лоб		Нормальные значения у здоровых лиц
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Показатель микроциркуляции (ПМ), перфузионные единицы	$3,0 \pm 1,1^*$	$5,8 \pm 0,3^*$	$2,9 \pm 1,2^*$	$5,9 \pm 0,1^*$	$3,3 \pm 0,7^*$	$6,0 \pm 0,1^*$	$6,1 \pm 0,3$
$A_{\max} e/3\sigma \times 100\%$	$11,5 \pm 0,3^*$	$12,1 \pm 0,2^*$	$10,6 \pm 0,8^*$	$12,0 \pm 0,7^*$	$11,1 \pm 0,5^*$	$12,4 \pm 0,2^*$	$12,7 \pm 0,9$
$A_{\max} n/3\sigma \times 100\%$	$14,3 \pm 0,9^*$	$16,4 \pm 0,5^*$	$12,8 \pm 1,4^*$	$15,9 \pm 0,8^*$	$10,8 \pm 1,7^*$	$15,9 \pm 0,5^*$	$16,3 \pm 0,8$
$A_{\max} m/3\sigma \times 100\%$	$10,3 \pm 1,7^*$	$14,9 \pm 1,4^*$	$7,1 \pm 1,9^*$	$13,2 \pm 0,8^*$	$11,4 \pm 0,8^*$	$15,1 \pm 0,8^*$	$15,2 \pm 0,9$
$A_{\max} d/3\sigma \times 100\%$	$11,3 \pm 0,3^*$	$9,5 \pm 0,5$	$12,1 \pm 0,5^*$	$9,7 \pm 0,4^*$	$11,5 \pm 1,5^*$	$9,3 \pm 0,7$	$9,5 \pm 0,8$
$A_{\max} c/3\sigma \times 100\%$	$3,3 \pm 0,6^*$	$4,5 \pm 0,4^*$	$3,2 \pm 1,4$	$4,5 \pm 0,9$	$3,5 \pm 0,2^*$	$4,7 \pm 0,1$	$4,7 \pm 0,7$

* $p < 0,05$



Фото и ЛДФ-грамма больной К, 45 лет с застойным типом микроциркуляции

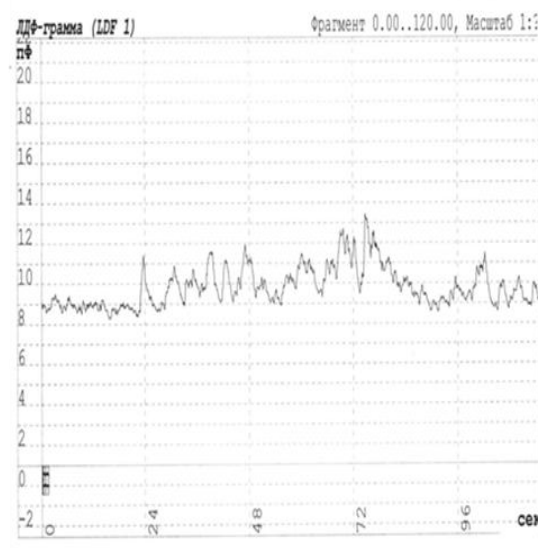


Рисунок 15. Фото и ЛДФ-грамма кожи правой щеки больной 1-ой группы с застойным типом микроциркуляции (эритематозно-папулезный подтип розацеа с преобладанием эритемы над воспалительными элементами).

Клинически у больных 1-ой группы проявления розацеа при застойном типе микроциркуляции до лечения преимущественно выражались ярко-розовой разлитой эритемой, большим количеством телеангиоэктазий, небольшим количеством (в среднем до 10-15) папулезных элементов (Рисунок 15).

Таблица 21. Оценка состояния микроциркуляции у больных розацеа 2-ой группы до лечения и после 8 недель терапии.

	Правая щека		Левая щека		Лоб		Нормальные показатели у здоровых лиц
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Показатель микроциркуляции (ПМ), перфузионные единицы	2,2±1,4*	4,5±1,2*	3,5±1,3	4,8±1,2	2,9±0,9*	4,0±1,7*	6,1±0,3
$A_{\max} e/3\sigma \times 100\%$	11,5±1,3*	12,5±0,8*	10,9±1,1*	12,2±1,2*	11,1±0,6*	12,8±0,6	12,7±0,9
$A_{\max} n/3\sigma \times 100\%$	22,4±1,1*	17,2±0,7*	20,3±0,9*	16,9±0,9*	18,1±1,1*	16,7±0,2*	16,3±0,8
$A_{\max} m/3\sigma \times 100\%$	22,8±1,4*	16,8±0,2*	17,7±1,5	14,9±1,3	17,4±0,6*	15,3±0,3	15,2±0,9
$A_{\max} d/3\sigma \times 100\%$	10,3±1,8	9,4±1,2	15,1±0,7*	10,9±0,3*	12,4±1,2*	9,5±0,9	9,5±0,8
$A_{\max} c/3\sigma \times 100\%$	4,0±1,3	4,9±0,2	3,8±0,6	4,5±0,8	3,5±0,5	4,8±0,1	4,7±0,7

* $p < 0,05$

У больных 2-ой группы до лечения был диагностирован преимущественно спастический тип микроциркуляции, для которого характерно: резкий спазм артериол, снижение числа функционирующих капилляров, замедление кровотока и усиление агрегации эритроцитов; нарушения микроциркуляции затрагивали преимущественно артериолы и капилляры и наблюдалось нарушение притока крови в микроциркуляторное русло. При данном типе микроциркуляции отмечалось снижение показателя микроциркуляции, амплитуды эндотелиальных, пульсовых колебаний и усиление активной регуляции микроциркуляции (за счет повышение амплитуды миогенных, нейрогенных колебаний). Амплитуда дыхательных колебаний также повышена.

Клинически у больных 2-ой группы со спастическим типом микроциркуляции эритема и телеангиоэктазии были выражены значительно меньше, чем у больных 1-ой группы с застойным типом микроциркуляции, при этом количество воспалительных элементов было больше (в среднем до 30-35), чем у пациенток 1-ой группы (Рисунок 16).



Фото и ЛДФ-грамма больной М, 48 л. со спастическим типом микроциркуляции

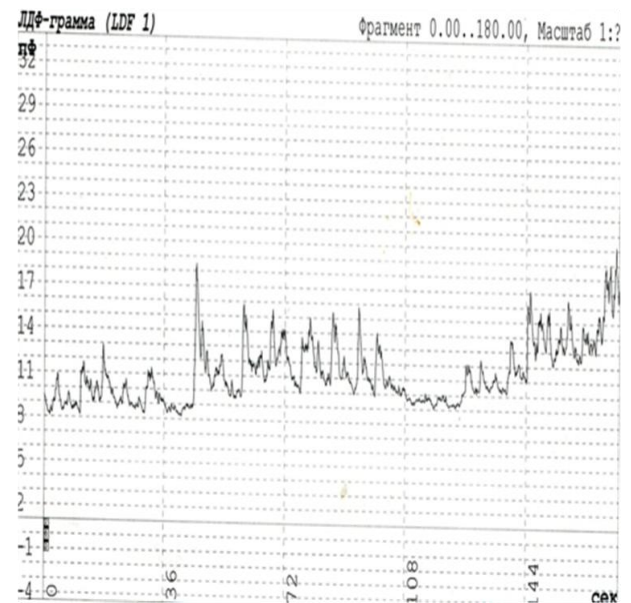


Рисунок 16. Фото и ЛДФ-грамма кожи правой щеки больной 2-ой группы со спастическим типом микроциркуляции (эритематозно-папулезный подтип розацеа с преобладанием воспалительных элементов над эритемой).

Таблица 22. Оценка состояния микроциркуляции у больных розацеа 3-ей группы до лечения и после 8 недель терапии (эритематозно-папулезный подтип розацеа с преобладанием воспалительных элементов над эритемой).

	Правая щека		Левая щека		Лоб		Нормальные показатели у здоровых лиц
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Показатель микроциркуляции (ПМ)	4,1±1,3	4,9±1,2	3,3±1,3*	4,7±1,5*	3,7±0,6	4,1±0,7	6,1±0,3
A _{max} e/3σ x100%	10,2±1,3	10,9±0,2	10,0±1,3	10,8±1,2	9±0,5*	10,4±0,6	12,7±0,9
A _{max} n/3σ x100%	24,6±1,5*	19,5±0,6*	21,5±0,6*	19,2±0,8*	19,3±1,2*	17,3±0,3	16,3±0,8

$A_{\max} m/3\sigma \times 100\%$	$19,4 \pm 1,1^*$	$17,8 \pm 0,3^*$	$18,8 \pm 1,5^*$	$16,9 \pm 1,2^*$	$15,0 \pm 0,7$	$15,1 \pm 0,3$	$15,2 \pm 0,9$
$A_{\max} d/3\sigma \times 100\%$	$11,3 \pm 1,5$	$10,0 \pm 1,3$	$12,7 \pm 0,8^*$	$11,6 \pm 0,4^*$	$15,3 \pm 1,4^*$	$14,6 \pm 1,3^*$	$9,5 \pm 0,8$
$A_{\max} c/3\sigma \times 100\%$	$4,2 \pm 1,2^*$	$4,5 \pm 0,1^*$	$3,1 \pm 1,1$	$4,0 \pm 1,5$	$3,5 \pm 0,3^*$	$4,3 \pm 0,1$	$4,7 \pm 0,7$

* $p < 0,05$

У больных 3-ей группы до лечения был диагностирован преимущественно спастический тип микроциркуляции (так же, как и у больных 2-ой группы), для которого характерно: резкий спазм артериол, снижение числа функционирующих капилляров, замедление кровотока и усиление агрегации эритроцитов; нарушения микроциркуляции преимущественно затрагивали артериолы и капилляры, также наблюдались застойные явления в веноулярном звене микроциркуляции. При этом типе микроциркуляции отмечалось снижение частоты эндотелиальных и пульсовых колебаний и усиление активной регуляции микроциркуляции (за счет повышения амплитуды миогенных, нейрогенных колебаний). Амплитуда дыхательных колебаний также повышена



Фото и ЛДФ-грамма больной Б, 31 г. со спастическим типом микроциркуляции

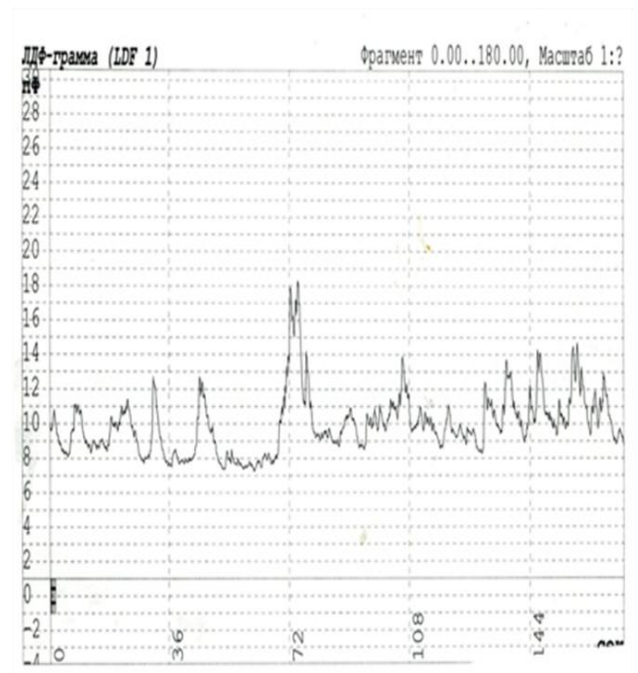


Рисунок 17. Фото и ЛДФ-грамма кожи правой щеки больной 3-ей группы со спастическим типом микроциркуляции (эритематозно-папулезный подтип розацеа с преобладанием воспалительных элементов над эритемой).

Клинически у пациенток 3-ей группы эритема была менее выражена, чем у пациенток 1-ой группы и локальная, наблюдались единичные телеангиоэктазии, количество папулезных воспалительных элементов - в среднем до 30-35. (Рисунок 17).

Таким образом, нарушение микроциркуляции до лечения были обнаружены у больных всех 3-х групп. Эти нарушения диагностировались не только в области эритемы и воспалительных элементов, но и на видимо здоровой коже, что говорит о универсальности процесса. При этом, у пациенток группы 1 диагностированы нарушения микроциркуляции преимущественно по застойному типу, что клинически выражалось в ярко-розовой эритеме без четких границ, небольшим количеством (в среднем, до 10-15) воспалительных элементов. У пациенток группы 2 и группы 3 нарушения микроциркуляции были преимущественно по спастическому типу, что клинически проявлялось менее выраженной и распространенной бледно-розовой эритемой при умеренном количестве воспалительных элементов (в среднем, до 30-35). После лечения основные показатели микроциркуляции (ПМ, амплитудные характеристики различных колебаний кровотока: эндотелиальные (Атах е), нейрогенные (Атах п), миогенные (Атах т), дыхательные (Атах d) и кардиальные (Атах с) приблизились к нормальным показателям, однако, нормализация была неравномерной. Наилучшие результаты были зафиксированы у пациенток группы 1: восстановление основных параметров (в среднем) до 96-97% от нормы; в группе 2 - до 78-80%, в группе 3 - до 63-65% ($p < 0,05$).

Исходя из вышеизложенного, с помощью лазерной доплеровской флоуметрии можно не только объективно оценить выраженность нарушения микроциркуляции у больных розацеа, но и подобрать лечение, специфичное для определенного типа микроциркуляции (в рамках данной работы такая задача нами не ставилась).

3.7. Клинические наблюдения

1. Больная С., 48 лет.

Жалобы: на высыпания, шелушение в области лица, периодический зуд.

Анамнез заболевания: Считает себя больной около 3-х лет, когда впервые появились высыпания в области лица, сама связывает их появление с сильным стрессом. Обратилась в ГНЦДК в сентябре 2014 г. Было рекомендовано:

- минолексин 100 мг 2 раза в день после еды - 7 дней (с перерывами в 14 дней - 5 циклов)
- флуокстат 150 мг 1 раз в неделю (при приеме минолексина);
- ксизал по 1 табл. в день - в течение 20 дней
- де-нол - по 1 капсуле 1 раз в день - 14 дней
- акнекутан (после минолексина) 1 капс. (8 мг) 1 раз в день - в течение 1,5 лет
- аскорутин - по 1 т 3 раза в день после еды - 30 дней 3 раза в день
- кальция глицерофосфат - по 1 табл. 3 раза в день после еды - 20 дней (после аскорутина).

Местно: метрогил, далацин, мятный лосьон, сикальфат.

Небольшое облегчение - от антигистаминных препаратов (уменьшение зуда).

Основное лечение - без видимого эффекта (со слов).

Обострение процесса связывает с нарушением диеты, при приеме алкоголя.

Также ухудшение перед месячными.

Анамнез жизни

Характер питания: регулярное

Вредные привычки: отрицает

Сопутствующие заболевания: хронический гастрит, патология щитовидной железы.

Аллергологический анамнез

Лекарственная непереносимость: отрицает

Пищевая непереносимость: отрицает

Лимфатические узлы: доступные пальпации - не увеличены, безболезненны

Кожные покровы и видимые слизистые оболочки: обычной окраски. Влажность

и эластичность кожи соответствует норме. Видимые слизистые розового цвета. Желтушного прокрашивания склер нет. Конъюнктивы глаз розовая. Тургор кожи сохранен. Волосяной покров развит по женскому типу.

Соскоб на клеща рода Демодекс с кожи щек - клещ не обнаружен.

Осмотр дерматолога

Status localis: На коже лица (щеки, носа, лба, подбородка) - разлитая эритема ярко-розового цвета без четких границ, мелкие папулы розового цвета (38), не сливаются между собой, некоторые эксфолиированные, мелкопластинчатое шелушение. Субъективно: чувство стягивания, периодически - зуд. ДИШС 12, IGA - 3, ДИКЖ - 19.

Клинический диагноз: розацеа, эритематозно-папулезный подтип.

Диагноз по МКБ: L71.

Рекомендации

Медикаментозное лечение:

1. 1% крем ивермектина - 1 раз в день на кожу лица тонким слоем (утром) - в течение 8 недель.
2. 0,03% мазь такролимуса - на кожу лица тонким слоем (вечером) - в течение 8 недель.

Через 8 недель терапии отмечалось значительное клиническое улучшение: эритема почти полностью регрессировала, сохранились лишь единичные папулезные воспалительные элементы, резко уменьшилось шелушение и зуд кожи лица.

ДИШС до начала лечения - 12 баллов, через 8 недель терапии - 2 балла (редукция ДИШС на 83,3%); IGA до лечения - 3 балла, через 8 недель терапии - 1 балл ("почти чисто"); ДИКЖ до начала лечения - 17 баллов, через 8 недель терапии - 2 балла, (минимальное влияние на качество жизни).

При ультразвуковом дермасканировании толщина дермы области лица до лечения составила 1,4 мм, в дерме визуализировался гипохрогенный участок,

соответствующий сосудистому компоненту, а также гипоехогенные зоны из-за наличия воспалительных инфильтратов вокруг сосудов и волосяных фолликулов.

После лечения толщина дермы увеличилась до 1,7 мм, он выровнялся, стала более четкой эпидермо-дермальная граница, гипоехогенные участки не визуализировались.

Лечение пациентка перенесла очень хорошо, не отмечала никаких побочных или нежелательных явлений при применении 1% крема ивермектина и 0,03% мази такролимуса.

После основного, 8-недельного курса терапии, пациентке рекомендована поддерживающая терапия 0,03% мазью такролимуса (1% крем ивермектина был отменен), с постепенным снижением кратности нанесения препаратов: первый месяц - 2 раза в неделю, второй месяц - 1 раза в неделю. После этого терапия лекарственными препаратами была отменена (но остальные рекомендации были сохранены). Через 5 месяцев после отмены терапии пациентка не отмечала ухудшения состояния кожи лица, появления новых высыпаний, шелушения.



Рисунок 18. Больная С., 48 лет, до лечения и через 8 недель терапии.

2. Больная А., 31 год

Жалобы: на покраснение, высыпания, шелушение в области лица, периодический зуд.

Анамнез заболевания: Считает себя больной в течение 5 лет, когда впервые появилось покраснение, высыпания в области лица. Сначала обращалась к косметологам, применяла косметические крема и маски - с небольшим положительным эффектом. Приблизительно 3 года назад обратилась к дерматологу, соскоб на Демодекс - отрицательный, применяла местно скинорен, розекс - с положительным, но нестойким эффектом (отмечала уменьшение высыпаний). В последний год применяла:

- доксициклин 100 мг 1 раз в день внутрь - 10 дней, в последующие 7 дней - через день; всего 5 курсов с перерывом в 14 дней;
- бифиформ 2 капсулы 2 раза в день внутрь - в течение 10 дней;
- скинорен - 2 раза в день длительно.

Эффект от лечения слабый.

Обострения: пребывание на солнце, после посещения сауны, приеме алкоголя, горячей пищи, при эмоциональном напряжении.

Анамнез жизни

Наследственность: неотягощена.

Характер питания: регулярное.

Сопутствующие заболевания: хронический гастрит.

Аллергологический анамнез

Лекарственная непереносимость: отрицает.

Пищевая непереносимость: отрицает.

Лимфатические узлы: доступные пальпации - не увеличены, безболезненны.

Кожные покровы и видимые слизистые оболочки: обычной окраски. Влажность и эластичность кожи соответствует норме. Видимые слизистые розового цвета.

Желтушного прокрашивания склер нет. Конъюнктивы глаз розовая. Тургор кожи сохранен. Волосяной покров развит по женскому типу.

Соскоб на клеща рода Демодекс с кожи щек - клещ не обнаружен.

Осмотр дерматолога

Status localis: На коже лица (преимущественно щек, носа, лба) - ограниченная эритема застойно-розового цвета без четких границ, небольшое количество (10) мелких розовых папул, мелкопластинчатое шелушение. Субъективно: периодически - зуд.

Клинический диагноз: розацеа, эритематозно-папулезный подтип.

Диагноз по МКБ: L71.

Рекомендации

Медикаментозное лечение:

1.1% крем ивермектина - 1 раз в день на кожу лица тонким слоем (утром) - в течение 2-х месяцев

2.0,03% мазь такролимуса - 1 раз в день на кожу лица тонким слоем (вечером) - в течение 2-х месяцев.

Через 8 недель терапии отмечалось значительное клиническое выздоровление: эритема полностью регрессировала, также полностью исчезли воспалительные папулезные элементы, резко уменьшилось шелушение, пропал зуд кожи лица. ДИШС до начала лечения - 11, через 8 недель терапии - 0 (редукция ДИШС на 100%); IGA до лечения - 2, через 8 недель терапии - 0 ("чисто"); ДИКЖ до начала лечения - 18 баллов, через 8 недель терапии - 0 баллов (отсутствие влияния на качество жизни).

При ультразвуковом дермасканировании толщина дермы в области лица до лечения составила 1,5 мм, в дерме визуализировался гипоэхогенный участок, соответствующий сосудистому компоненту, а также гипоэхогенные зоны из-за наличия воспалительных инфильтратов вокруг сосудов и волосяных фолликулов.

После лечения толщина дермы увеличилась до 1,8 мм, она выровнялась, стала более четкой эпидермо-дермальная граница, гипоэхогенные зона после лечения не визуализировались.

Лечение пациентка перенесла очень хорошо, не отмечала никаких побочных или нежелательных явлений при применении 1% крема ивермектина и 0,03%

мази такролимуса.

После основного, 8-недельного курса терапии, пациентке рекомендована поддерживающая терапия 0,03% мазью такролимуса (1% крем ивермектина был отменен), с постепенным снижением кратности нанесения препаратов: первый месяц - 2 раза в неделю, второй месяц - 1 раза в неделю. После этого терапия лекарственными препаратами была отменена (но остальные рекомендации были сохранены). Через 6 месяцев после отмены терапии пациентка не отмечала ухудшения состояния кожи лица, появления новых высыпаний, шелушения или зуда.



Рисунок 19. Больная А., 31 год, до лечения и через 8 недель терапии.

3. Больная З., 42 года.

Жалобы: на покраснение, высыпания в области лица, субъективно - чувство жжение кожи

Анамнез заболевания: Считает себя больной в течение 2 лет, когда впервые появилось покраснение, высыпания в области лица. Обращалась к дерматологу,

был рекомендован метрогил, применяла в течение 4-х месяцев, с небольшим положительным эффектом. Также применяла молочко Видаля (экстемпоральное средство по рецепту: спирт этиловый 70%-50,0; борная кислота, салициловая кислота поровну по 1,5; трихопол, сера осажденная, хлорамфеникол поровну по 2,5), с небольшим положительным эффектом, однако, через некоторое время покраснения, высыпания появлялись снова. Обострение связывает с эмоциональным напряжением, пребыванием на солнце.

Анамнез жизни

Наследственность: у бабушки - СД 2-го типа.

Характер питания: регулярное.

Сопутствующие заболевания: хронические заболевания отрицает.

Аллергологический анамнез

Лекарственная непереносимость: отрицает.

Пищевая непереносимость: отрицает.

Лимфатические узлы: доступные пальпации - не увеличены, безболезненны

Кожные покровы и видимые слизистые оболочки: обычной окраски. Влажность и эластичность кожи соответствует норме. Видимые слизистые розового цвета. Желтушного прокрашивания склер нет. Конъюнктивы глаз розовая. Тургор кожи сохранен. Волосяной покров развит по женскому типу.

Осмотр дерматолога

Status localis: Процесс носит хронический характер, локализуется на коже лица (преимущественно щек, лба, подбородка) и представлен ограниченной эритемой застойно-розового цвета без четких границ, умеренным количеством папул (20), слабым мелкопластинчатым шелушением, субъективно - чувство жжения кожи.

Соскоб с кожи щек на клеща рода Демодекс - обнаружен клещ в количестве 8 особей.

Клинический диагноз

Диагноз основного заболевания: розацеа, эритематозно-папулезный подтип

Диагноз по МКБ: L71.

Рекомендации

Медикаментозное лечение:

1. 1% крем ивермектина - 1 раз в день на кожу лица тонким слоем (вечером) - в течение 8 недель.

2. 2.0,03% мазь такролимуса - 1 раз в день на кожу лица тонким слоем (вечером) - в течение 2-х месяцев.

Через 8 недель терапии отмечалось значительное клиническое улучшение: эритема полностью регрессировала, сохранились лишь единичные папулезные воспалительные элементы, резко уменьшилось шелушение, пропал зуд кожи лица.

ДИШС до начала лечения - 12, через 8 недель терапии - 2 (редукция ДИШС на 83,3%); IGA до лечения - 2 балла, через 8 недель терапии - 1 балл ("почти чисто"); ДИКЖ до начала лечения - 17 баллов, через 8 недель терапии - 4 балла. При ультразвуковом дермасканировании толщина дермы в области лица до лечения составила 1,4 мм, в дерме визуализировался гипоэхогенный участок, соответствующий сосудистому компоненту, а также гипоэхогенные зоны из-за наличия воспалительных инфильтратов вокруг сосудов и волосяных фолликулов.

После лечения толщина дермы увеличилась до 1,8 мм, она выровнялась, стала более четкой эпидермо-дермальная граница, гипоэхогенные участки практически не визуализировались.

Лечение пациентка перенесла очень хорошо, не отмечала никаких побочных или нежелательных явлений при применении 1% крема ивермектина

После основного, 8-недельного курса терапии, пациентке рекомендована поддерживающая терапия, с постепенным снижением кратности нанесения препарата: первый месяц - 2 раза в неделю, второй месяц - 1 раз в неделю. После этого терапия лекарственными препаратами была отменена (но остальные рекомендации были сохранены). Через 3 месяца после отмены терапии пациентка не отмечала ухудшения состояния кожи лица, появления новых высыпаний, шелушения или зуда.



Рисунок 20. Больная З., 42 года, до лечения и через 8 недель терапии.

3. Больная Б., 50 лет.

Жалобы: на покраснение, высыпания, шелушение в области лица, зуд.

Анамнез заболевания: Считает себя больной в течение 10 лет, когда впервые появилось покраснение, высыпания в области лица. Сама связывает с погрешностями в диете. Обратилась к дерматологу, был взят соскоб на Демодекс, обнаружен клещ. Применяла несколько курсов метронидазола (500 мг 2 раза в день, в течение 10 дней), доксициклина (100 мг 2 раза в день, в течение 10 дней), местно - мазь розамет+"аптечную болтушку" а также желудочно-кишечные средства (Де-нол, мезим, лактофильтрум и др.). Эффект от лечения неполный, временный, после отмены препаратов высыпания возвращаются вновь.

Анамнез жизни

Наследственность: не отягощена.

Характер питания: регулярное.

Сопутствующие заболевания: хронический гастрит, хронический дуоденит, ИБС.

Аллергологический анамнез

Лекарственная непереносимость: отрицает

Пищевая непереносимость: отрицает

Лимфатические узлы: доступные пальпации - не увеличены, безболезненны

Кожные покровы и видимые слизистые оболочки: обычной окраски. Влажность и эластичность кожи соответствует норме. Видимые слизистые розового цвета. Желтушного прокрашивания склер нет. Конъюнктивы глаз розовая. Тургор кожи сохранен. Волосяной покров развит по женскому типу.

Осмотр дерматолога

Status localis: Процесс носит хронический характер, локализуется на коже лица (щеки, лба, носа, подбородка) и представлен разлитой эритемой застойно-фиолетового цвета без четких границ, множеством воспалительных папулезных элементов (35), единичными пустулами, выраженным мелкопластинчатым шелушением, субъективно - зуд.

терапии - 0 баллов (отсутствие влияния на качество жизни).

Соскоб с кожи щек на клеща рода Демодекс - обнаружен клещ в количестве 15 особей.

Клинический диагноз: розацеа, эритематозно-папулезный подтип (с единичными пустулами)

Диагноз по МКБ: L71.

Рекомендации:

Медикаментозное лечение:

1.1% крем ивермектина - 1 раз в день на кожу лица тонким слоем (утром) - в течение 8 недель

2.0,03% мазь такролимуса - 1 раз в день на кожу лица тонким слоем (вечером) - в течение 8 недель.

Через 8 недель терапии отмечалось клиническое выздоровление: эритема и воспалительные папулезные (и единичные пустулезные) полностью регрессировали, шелушение кожи лица и зуд отсутствовали.

ДИШС - 14 баллов, через 8 недель терапии - 0 (редукция ДИШС на 100%); IGA до лечения - 3, через 8 недель терапии - 0 ("чисто"); ДИКЖ до начала лечения - 20 баллов, через 8 недель терапии - 0 баллов (отсутствие влияния на качество жизни).

При ультразвуковом дермасканировании толщина дермы области лица до лечения составила 1,3 мм, в дерме визуализировался гипоэхогенный участок, соответствующий сосудистому компоненту, а также гипоэхогенные зоны из-за наличия воспалительных инфильтратов вокруг сосудов и волосяных фолликулов.

После лечения толщина дермы увеличилась до 1,8 мм, она выровнялась, стала более четкой эпидермо-дермальная граница, гипоэхогенные участки не визуализировались.

Лечение пациентка перенесла очень хорошо, отмечала лишь "жирность" 0,03% мази такролимуса в начале лечения, что было скорректировано нанесением меньшего объема препарата.



Рисунок 21. Больная Б., 50 лет, до лечения и через 8 недель терапии.

После основного, 8-недельного курса терапии, пациентке рекомендована поддерживающая терапия 0,03% мазью такролимуса (1% крем ивермектина

был отменен), с постепенным снижением кратности нанесения препаратов: первый месяц - 2 раза в неделю, второй месяц - 1 раза в неделю. После этого терапия лекарственными препаратами была отменена (но остальные рекомендации были сохранены). Через 6 месяцев после отмены терапии пациентка не отмечала ухудшения состояния кожи лица, появления новых высыпаний, шелушения или зуда.

3.8. Показания, противопоказания применения комбинированной терапии 1% кремом ивермектина и 0,03% мази такролимуса

В процессе исследования нами разработаны показания и противопоказания к применению комбинации 1% крема ивермектина и 0,03% мази такролимуса.

Показания:

1. Упорная эритематозно-папулезная розацеа среднетяжелой формы.

Противопоказания:

1. Возраст до 18 лет
2. Беременность, кормление грудью
3. Тяжелые формы розацеа
4. Осложненные формы розацеа (сопутствующая грибковая, вирусная патология).
5. Аллергические реакции на препараты

3.9. Результаты лечения больных упорной среднетяжелой розацеа комбинацией 1% крема ивермектина и 0,03% мази такролимуса по сравнению с монотерапией 1% кремом ивермектина и традиционной терапией

При применении комбинации 1% крема ивермектина и 0,03% мази такролимуса (группа 1) достигнуты наилучшие результаты: клиническое выздоровление - у 19 больных (76%), значительное улучшение - у 6 больных (24%) (Рисунок 22). Не было ни одной больной, которой бы лечение было бы слабоэффективным или неэффективным. Ни у одной из больных не было

отмечено ухудшение кожного процесса.

Серьезных побочных эффектов в вышеуказанной схеме зарегистрировано не было (у 3 больных - чувство жжения, у 1 - чувство стягивания, у 1-небольшой зуд), все эти явления полностью исчезли в процессе лечения; 2 больные также отметили, что 0,03% мазь такролимуса «слишком жирная» - нивелировано нанесением более тонкого слоя препарата.

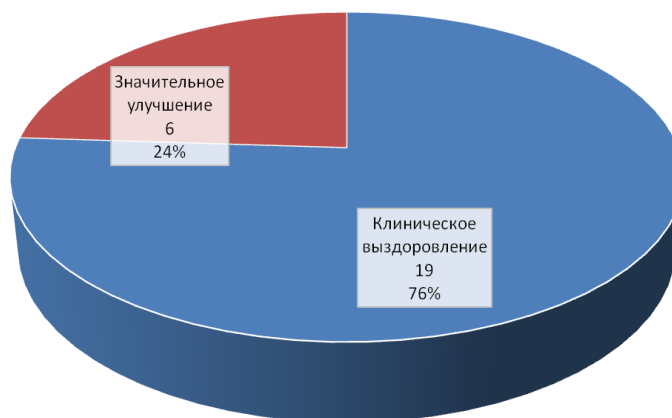


Рисунок 22. Результаты комбинированной терапии 1% кремом ивермектина и 0,03% мазью такролимуса.

При применении 1% крема ивермектина в качестве монотерапии у больных группы 2 достигнуты следующие результаты: у 13 больных - клиническое выздоровление (52%), у 8 больных - значительное улучшение (32%), у 4 больных - улучшение (16%). Не было ни одной больной, у которых лечение было слабоэффективным или неэффективным. Ни у одной из больных не было отмечено ухудшения кожного процесса (Рисунок 23).

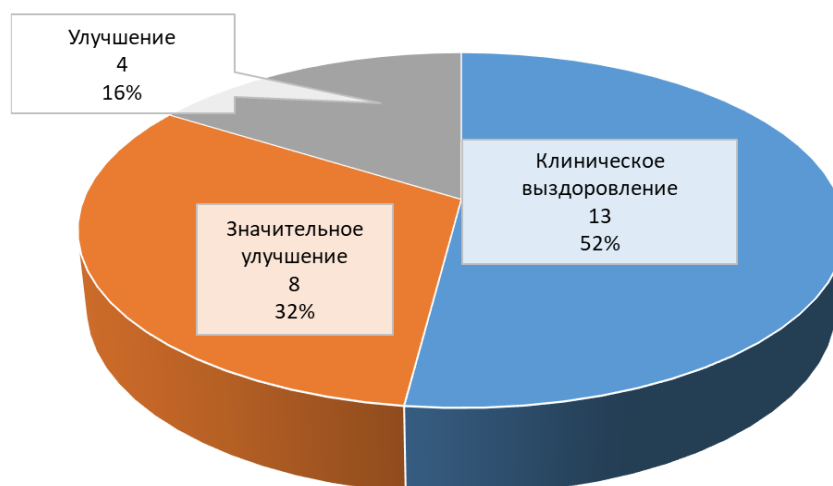


Рисунок 23. Результаты монотерапии 1% кремом ивермектина.

При применении 1% крема метронидазола и 20% геля азелаиновой кислоты (группа 3) достигнуты следующие результаты: клиническое выздоровление у 7 больных (28%), значительное улучшение - у 6 больных (24%), улучшение - у 3 больных (12%), незначительное улучшение - у 4 больных, (16%), без видимого эффекта - у 5 больных (20%).

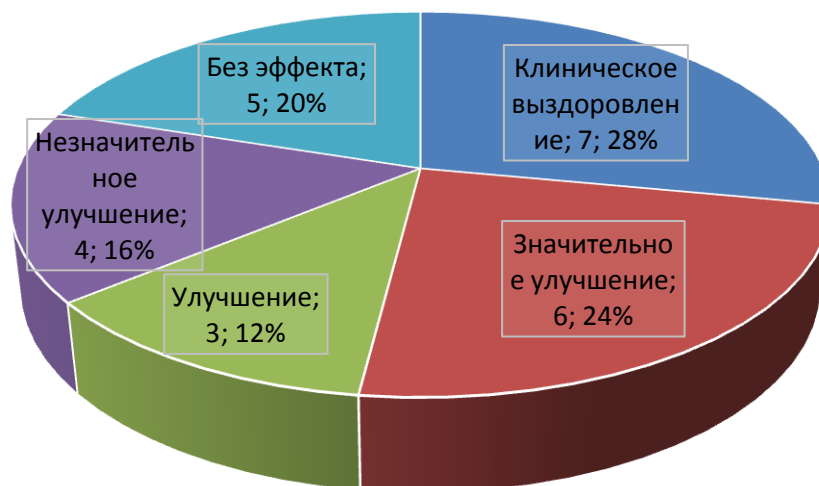


Рисунок 24. Результаты лечения 1% кремом метронидазола и 20% гелем азелаиновой кислоты.

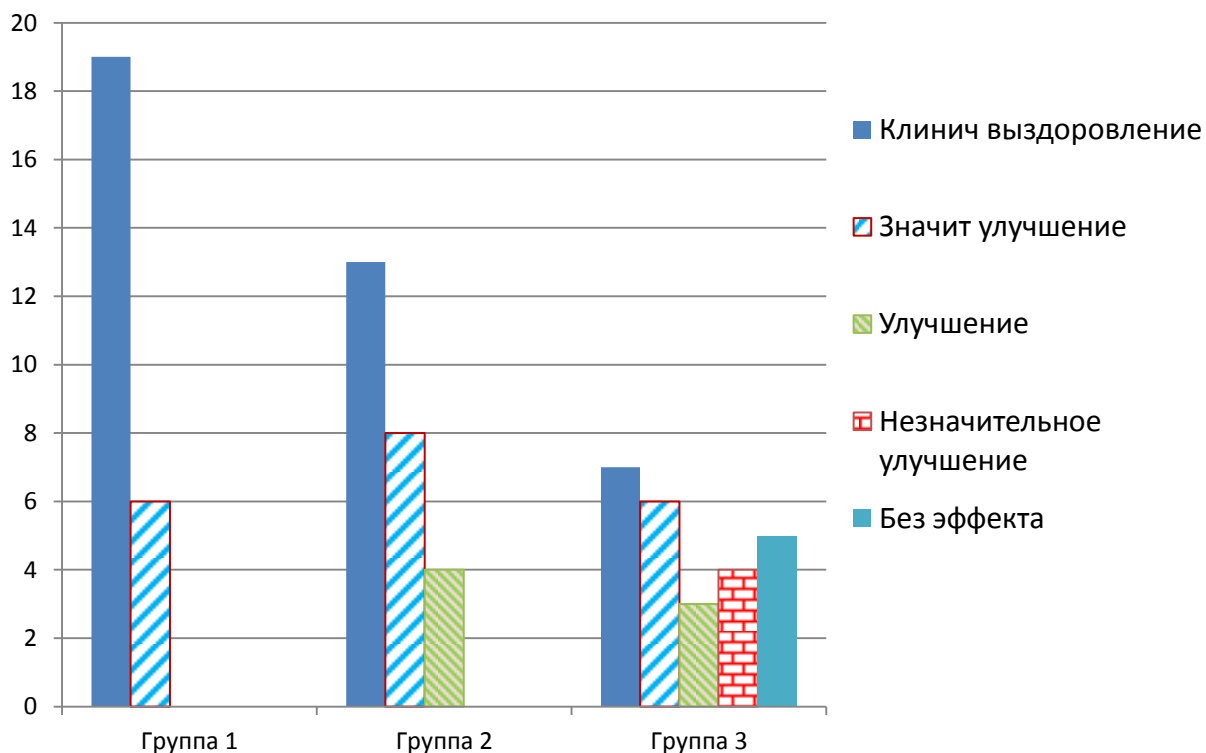


Рисунок 25. Сравнительная эффективность лечения легких и среднетяжелых

форм розацеа по группам.

У 13 больных отмечались побочные эффекты в виде жжения, у 2 - чувства стягивания кожи, у 3 - шелушения, у 3 - зуда; у половины больных из них они практически исчезли при нанесении более тонкого слоя препаратов, у другой половины - значительно уменьшились в процессе лечения.

Таким образом, наилучшие клинические результаты лечения получены у пациенток группы 1 при применении комбинированной терапии 1% кремом ивермектина и 0,03% мази такролимуса: эффективность терапии (клиническое выздоровление) было в 1,5 раз больше, чем в группе 2, и в 2,7 раз больше, чем в группе 3.

3.10. Отдаленные результаты терапии комбинацией 1% крема ивермектина и 0,03% мази такролимуса по сравнению с монотерапией 1% крема ивермектина и традиционной терапией.

После основного, 8-недельного курса лечения, мы рекомендовали больным группы 1 поддерживающую терапию 0,03% мазью такролимуса (1% крем ивермектина был отменен) соответствующими препаратами в зависимости от групп в течение 2-х месяцев (первый месяц - 2 раза в неделю, второй месяц - 1 раз в неделю, потом лечение отменили (остальные рекомендации по уходу за кожей лица, образом жизни сохранялись).

Больным группы 2 после основного, 8-недельного курса терапии, было рекомендовано применять 1% крем ивермектина в течение последующих 2-х месяцев: в первый месяц - 2 раза в неделю, во второй месяц - 1 раз в неделю, после чего лечение отменили (остальные рекомендации по уходу за кожей лица, образом жизни сохранялись).

Больным группы 3 после основного, 8-недельного курса терапии, было рекомендовано применять 1% крем метронидазола (20% гель азелаиновой кислоты отменили) по такой же схеме, как в первых 2-х группах: в первый месяц - 2 раза в неделю, во второй месяц - 1 раз в неделю, после чего лечение отменили (остальные рекомендации по уходу за кожей лица, образом жизни сохранялись).

После этого лечение было полностью закончено. Через 6 месяцев после

окончания лечения наблюдались следующие результаты (Таблица 23).

Таблица 23. Отдаленные последствия после проведенного лечения по группам.

	Полная ремиссия	Единичные или умеренное количество воспалительных элементов	Возвратная эритема и телеангиоэктазии	Возврат к исходной клинической картине	Без эффекта
Группа 1	19	6	-	-	-
Группа 2	13	8	4	-	-
Группа 3	7	6	3	4	5

Таким образом, наилучшие отдаленные результаты (через 6 месяцев после окончания лечения) наблюдались у больных 1-ой группы: полная ремиссия сохранялась у 19 человек, тогда как во 2-ой группе полная ремиссия - у 13 человек, а в 3-ей группе - у 7 человек.

3.11. Применение других препаратов для лечения легких и среднетяжелых форм розацеа

Нами также было проведено исследование клинической эффективности и безопасности 0,5% геля бримонидина тартрата.

Бримонидина тартрат - высокоселективный агонист α_2 -адренорецепторов с сильным сосудосуживающим действием. Ранее он применялся в офтальмологии для лечения открытоугольной формы глаукомы. Для терапии эритемы при розацеа исследовали 0,5% гель бримонидина тартрата. Данный препарат зарегистрирован в РФ в качестве лекарственного препарата для лечения розацеа и применяется 1 раз в день (утром) на кожу лица (избегая попадания на слизистые и в глаза), эффект в виде уменьшения или полного исчезновения эритемы длится в течение 10-12 часов.

Под нашим наблюдением находились 15 пациенток с диагнозом "розацеа", 10 из них (67%) с эритематозно-телеангиоэктатическим подтипом, 5 (33%) - с эритематозно-папулезным подтипом. У всех пациентов розацеа легкой или среднетяжелой формы, что выражалось в умеренной эритеме розового или застойно-розового цвета без четких границ преимущественно в центральной части лица, единичными телеангиоэктазиями и умеренным количеством

воспалительных папулезных элементов (от 5 до 15). Давность заболевания - от 1 года до 5 лет. Ранее пациентки лечились как наружными препаратами (метронидазол, бензоила пероксид, азелаиновая кислота, экстемпоральные средства, косметические средства), так и системными (метронидазол, орнидазол, доксициклин, желудочно-кишечные средства), эффект был слабым или временным. Всем пациенткам был сделан соскоб на Demodex с кожи лица, он обнаружился у 7 из них (47%), у 8 (53%) - не обнаружился. Основные показатели общего и биохимического анализа крови - в пределах нормы или с незначительными отклонениями.

Пациенткам было назначено следующее лечение:

- 0,5% гель бримонидина тартрата - 1 раз в день на кожу лица тонким слоем, избегая попадания на слизистые и глаза (утром) - в течение 8 недель;
- 1% крем ивермектина - 1 раз в день на кожу лица тонким слоем, избегая попадания на слизистые и глаза (вечером) - в течение 8 недель.

Кроме того, были даны рекомендации по диете, уходу за кожей лица и образом жизни.

1. Диета: исключить из рациона горячую, пряную, острую, раздражающую пищу, алкоголь.

2. Для ухода за кожей лица применять косметические средства для кожи, склонной к покраснению, "мягкие" очищающие средства, для умывания желательно использовать термальную воду. При выходе на улицу лицо смазывать солнцезащитным средством с SPF 50 (в любую погоду, в любой сезон).

3. Исключить сауну, баню, солярий, пребывание на открытом солнце, в жарком, влажном климате, на холодном ветру. Исключить эмоциональный стресс, тяжелую физическую работу.

В первые 4-6 недель терапии пациентки отмечали эффект: эритема значительно регрессировала, количество воспалительных элементов также снизилось, однако, 7 пациенток (47%) через 6 недель терапии стали отмечать следующие побочные эффекты от применения 0,5% геля бримонидина тартрата: после обычного нанесения геля на лицо утром, возвратная эритема проявлялась не через 10-12 часов (т.е. вечером), а в середине дня, внезапно,

пациентки это ни с чем не связывали. При этом возникали розово-красные эритематозные пятна сначала на носу, а потом распространялись на щеки. Такой эффект длился, как правило, 2-3 часа, после чего эритема постепенно исчезала; однако, на следующий день все повторялось снова. В результате эти больные были вынуждены отказаться от применения 0,5% геля бримонидина тартрата и продолжить лечение 1% кремом ивермектина в качестве монотерапии или 1% кремом ивермектина в комбинации с 0,03% мазью такролимуса, после чего явления возвратной эритемы регрессировали (в среднем) через 14-15 дней (в случае применения монотерапии 1% крема ивермектина) и через 5-10 дней (в среднем, в случае комбинации 1% крема ивермектина и 0,03% мази такролимуса).

По причине данного побочного эффекта данная группа пациенток не была включена в основное исследование, а вынесена за его рамки как особый случай.

Больная У., 42 года

Жалобы: на покраснение в области лица, сухость кожи лица, периодический зуд.

Анамнез заболевания: Считает себя больной в течение 3 лет, когда впервые появилось покраснение в области лица. Сама связывала со стрессом. Обратилась к косметологу, применяла косметические средства - с небольшим положительным эффектом. Потом обратилась к врачу, был взят соскоб на Demodex, обнаружен клещ. Назначения: метронидазол крем на кожу лица, антигистаминные препараты, протирать лицо отваром замороженных трав. Применяла в течение нескольких месяцев, эффект от лечения сначала был, а через некоторое время препараты перестали действовать.

Обострения: пребывание на солнце, прием алкоголя, горячей пищи, при эмоциональном напряжении.

Анамнез жизни

Наследственность: неотягощена

Характер питания: регулярное

Сопутствующие заболевания: рецидивирующий лабиальный герпес.

Аллергологический анамнез

Лекарственная непереносимость: отрицает

Пищевая непереносимость: отрицает

Лимфатические узлы: доступные пальпации - не увеличены, безболезненны

Кожные покровы и видимые слизистые оболочки: обычной окраски. Влажность и эластичность кожи соответствует норме. Видимые слизистые розового цвета. Желтушного прокрашивания склер нет. Конъюнктивы глаз розовая. Тургор кожи сохранен. Волосяной покров развит по женскому типу.

Осмотр дерматолога

Status localis: Процесс носит хронический характер, локализуется на коже щек, лба и носа, представлен разлитой эритемой розово-красного цвета без четких границ, единичные телеангиоэктазии, сухость, кожных покровов, слабое мелкопластинчатое шелушение. Субъективно: периодически - зуд.

Клинический диагноз: розацеа, эритематозно-телеангиоэктатический подтип
Диагноз по МКБ: L71.

Рекомендации

Режим: амбулаторный

Диета: исключить из рациона горячую, пряную, острую, раздражающую пищу, алкоголь.

Медикаментозное лечение:

1. - 0,05% гель бримонидина тартрата - 1 раз в день на кожу лица тонким слоем (утром) - в течение 2-х месяцев
2. 1% крем ивермектина - 1 раз в день на кожу лица тонким слоем (вечером) - в течение 2-х месяцев

Лечение пациентка сначала переносила хорошо, отмечала резкое уменьшение эритемы, уменьшилась сухость кожи лица, исчез зуд. Однако, через 5 недель терапии больная начала замечать появление резкого покраснения на коже лица через 2-3 часа после нанесения на нее 0,5% геля бримонидина тартрата, которое начиналось с пятен на носу, потом мигрировало на щеки и держалось в течение 2-3 часов, потом стало постепенно затухать. Так как пациентка работает преподавателем и общается с большим количеством людей, она попыталась заняться самолечением: лицо смазывала кремом

тридерм, внутрь принимала цетрин в течение нескольких дней, без видимого эффекта. Данные симптомы в виде внезапного покраснения кожи лица продолжились и после отмены 0,5% геля бримонидина тартрата.

Данной пациентке было рекомендовано отменить крем тридерм и таблетки цетрин, на лицо наносить следующую комбинацию лекарственных средств:

1.1% крем ивермектина - 1 раз в день на кожу лица тонким слоем (утром)
- в течение 3-4 недель

2.0,03% мазь такролимуса - 1 раз в день на кожу лица тонким слоем (вечером) - в течение 3-4 недель.

Через 10 дней вышеуказанной терапии эритема резко уменьшилась, через 3 недели она полностью купировалась. Далее пациентка применяла 0,03% мазь такролимуса по поддерживающей схеме: первый месяц - 2 раза в неделю, второй месяц - 1 раз в неделю.

После чего лекарственная терапия была полностью отменена. Через 6 месяцев после отмены препаратов пациентка не отмечала появления возвратной эритемы.



Рисунок 26. Больная У., 42 года. Побочный эффект 0,5% геля бримонидина тартрата до и после его купирования.

3.12. Применение 1% крема ивермектина и 0,03% мази такролимуса при стероидной розацеа

Комбинированная терапия 1% кремом ивермектина и 0,03% мази такролимуса подходит для лечения стероидной розацеа.

Больная Ч, 60 лет

Дата приема - 27.11.2017 г.

Начало лечения - 28.11.2017 г.

Тип приема: первичный

Жалобы: на высыпания в области лица, периодический зуд

Анамнез заболевания: Считает себя больной в течение нескольких месяцев, когда впервые появились высыпания в области лица. Начало заболевания связывает с сильным стрессом. Обратилась к дерматологу по месту жительства, применяла местно крем унидерм (вечером) крем розамет (утром), внутрь таблетки эриус (1 раз в день, вечером, 10 дней), глюконат кальция (по 2 таблетки 3 раза в день, 10 дней), трихопол (по 1 табл. 250 мг 3 раза в день после еды 10 дней) - без видимого эффекта. Обратилась к другому врачу, было назначено: минолексин по 50 мг 2 раза в день, 14 дней, далее по 50 мг 1 раз в день, 14 дней; максилак по 1 капсуле 1 раз в день; преднизолон 5 мг по схеме, 3 недели; панангин по 1 табл. 2 раза в день, 20 дней; оmez 1 таблетку в день; наружно скин-кап - 2 недели, потом - элидел на ночь, в течение месяца, атаракс по 1/2 таблетке утром и 1 на ночь, 1 месяц; кестин по 1 таблетке 1 раз в день (вечером), 20 дней; преднизолон 5 мг в день - 3 недели, липроспан 1 мл однократно - лечение привело к усилению высыпаний. Далее было назначено: атаракс по 1/2 таблетке утром и 1 на ночь, кестин по 1 таблетке вечером, преднизолон 5 мг - снижать по 1/2 таблетке каждые 3 дня до полной отмены препарата, оmez по 1 таблетке утром, панангин по 1 таблетке 2 раза в день, минолексин 50 мг 2 р в день - в течение 5 дней, далее 50 мг 1 раз в день - 7 дней, наружно - элидел. Лечение не привело к улучшению.

Обострения: пребывание на солнце, после посещения сауны, приеме алкоголя, горячей пищи, при эмоциональном напряжении.

Анамнез жизни

Наследственность: не отягощена

Характер питания: регулярное

Сопутствующие заболевания: хронический гастрит

Аллергологический анамнез

Лекарственная непереносимость: отрицает

Пищевая непереносимость: отрицает

Лимфатические узлы: доступные пальпации - не увеличены, безболезненны

Кожные покровы и видимые слизистые оболочки: обычной окраски. Влажность и эластичность кожи соответствует норме. Видимые слизистые розового цвета. Желтушного прокрашивания склер нет. Конъюнктивы глаз розовая. Тургор кожи сохранен. Волосяной покров развит по женскому типу.

Осмотр дерматолога

Status localis: Процесс носит хронический характер, локализуется на коже щек, носа, лба, подбородка и шеи, представлен бледно-розовой ограниченной эритемой без четких границ, множеством бледно-розовых папулезных элементов (48), единичных пустул, множество телеангиэктазий, умеренный отек кожи лица. Субъективно: периодически - зуд.

ДИШС до лечения - 16, после 8 недель лечения - 2 (редукция ДИШС на 88%), IGA до лечения - 3, после 8 недель терапии - 1 ("почти чисто"), ДИКЖ до лечения - 25, через 8 недель терапии - 2.

Клинический диагноз: стероидная розацеа.

Диагноз по МКБ: L71.

Рекомендации

Медикаментозное лечение:

1.1% крем ивермектина - 1 раз в день на кожу лица тонким слоем (утром) - в течение 8 недель.

2.0,03% мазь такролимуса - 1 раз в день на кожу лица тонким слоем (вечером) - в течение 8 недель.

Через 8 недель терапии отмечалось клиническое выздоровление: папулезные

элементы (и единичные пустулезные) полностью регрессировали, сохранились лишь единичные бледно-розовые пятна без четких границ. Зуд отсутствовал. Далее пациентка применяла 0,03% мазь такролимуса по поддерживающей схеме: первый месяц - 2 раза в неделю, второй месяц - 1 раза в неделю, после чего лекарственная терапия была полностью отменена.



Рисунок 27. Больная Ч., 60 лет (до лечения, через 3 недели и через 8 недель терапии).

Таким образом, комбинированная терапия 1% кремом ивермектина и 0,03% мази такролимуса эффективна при особой форме розацеа - стероидной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Розацеа по-прежнему остается распространенным хроническим рецидивирующим воспалительным заболеванием кожи лица, без тенденции к снижению количества больных. Не все патогенетические механизмы развития дерматоза изучены до сих пор, а течение розацеа является зачастую малопредсказуемым и торпидным к лечению. Установлено, что в основе патофизиологии данного процесса лежат две составляющие: генетическая и фенотипическая. При этом генетическая предрасположенность проявляется особенностями иммунно-воспалительного реагирования кожи лица пациентов, а также сосудистого компонента - ангионевроза. Фенотипическая составляющая связана с генетической и выражается в возникновении клинических проявлений розацеа (эритема, папулы, пустулы, фиматозные изменения и т.д.) в ответ на "провоцирующие факторы" окружающей среды (триггеры), такие как солнечное излучение, эмоциональный стресс, жаркая погода, физическая нагрузка, алкоголь, холодная погода, погрешности в диете, повышенная влажность воздуха [136].

Розацеа - распространенный дерматоз, ему подвержено 3-5% населения Земли, преимущественно светлокотье: 1 и 2 фототип по Фицпатрику. Чаше болеют женщины, пик заболеваемости приходится на 40-50 лет, однако, в последнее время отмечается тенденция к росту дебюта дерматоза у людей моложе 30 лет [142].

Хотя в настоящий момент существует много лекарственных средств для терапии розацеа, нередко встречаются случаи длительного, упорного течения дерматоза и лечение у таких пациентов остается малоэффективным. Принимая во внимание тот факт, что количество больных розацеа с годами не уменьшается, а существующие лекарственные схемы не всегда помогают, нами разработана и исследована новая комбинация наружных препаратов для лечения дерматоза.

Цель исследования - разработать новый метод наружной

комбинированной терапии упорных среднетяжелых форм розацеа под контролем комплекса клинико-лабораторных исследований

Под нашим наблюдением находилось 75 больных в возрасте от 30 до 50 лет с диагнозом «упорная эритематозно-папулезная розацеа средней степени тяжести». Давность заболевания от 2 до 11 лет ($5,5 \pm 1,25$ года). Все больные ранее проходили лечение как наружными препаратами (метронидазол, бензоила пероксид, фузидовая кислота, местные ретиноиды, экстемпоральные средства и др.), так и системные препаратами (антибиотики тетрациклиновой группы, метронидазол, ретиноиды), однако лечение не привело к клинически выраженному и стойкому эффекту. Кроме того, часть пациенток параллельно принимали лекарственные средства из других групп (желудочно-кишечные средства, сорбенты, антигистаминные препараты и др.).

У больных были выявлены следующие сопутствующие заболевания: патология желудочно-кишечного тракта - 32 пациентки (42,67%), эндокринологические заболевания - у 10 пациенток (13,33%), неврологические расстройства - у 8 пациенток (10,67%), заболевания сердечно-сосудистой системы - у 7 пациенток (28%). Связь обострений с менструальным циклом наблюдалось у 25 пациенток (33,33%).

Из собранных анамнестических данных удалось установить следующие провоцирующие факторы, способствующие усилению проявлений розацеа: инсоляция, тепловые процедуры (сауна, баня, солярий) - у 65 пациенток (86,67%), погрешности в диете (горячая, острая, пряная пища, алкоголь) - у 69 пациенток (92%). Некоторые больные (37 человек, 49,33%) отмечали ухудшение кожного процесса в связи с эмоциональным напряжением и стрессом. Таким образом, все больные отмечали несколько триггерных факторов развития розацеа.

Исследование было рандомизированным, в параллельных группах.

Выраженность проявлений розацеа оценивалась до лечения и через 8 недель терапии:

- по критериям ДИШС (от 0 до 15) и IGA (от 0 до 4)

- по шкале ДИКЖ (от 0 до 30).

Больные 1-ой группы (25 человек) применяли 1% крем ивермектина (утром); 0,03% мазь такролимуса (вечером).

Больные 2-ой группы (25 человек) применяли 1% крем ивермектина (утром) и индифферентный питательный крем (детский крем) в качестве плацебо (вечером).

Больные 3-ей группы (25 человек) применяли 1% крем метронидазола (утром) и 20% гель азелаиновой к-ты (вечером).

Параллельно с лечением всем больным было рекомендовано избегать триггерные факторы, способствующих усилению высыпаний: не находится под прямыми лучами солнца (применять солнцезащитное средство с высоким SPF), на холодном ветру, отказаться от тяжелой физической нагрузки, не посещать сауну, баню, солярий, а также соблюдать щадящую диету.

Все больные были сходны по дерматологическим проявлениям розацеа: у большинства участниц диагностирована розацеа средней степени тяжести при наличии (в среднем) $27-29 \pm 10,7$ воспалительных элементов с умеренной эритемой.

Динамика редукции проявлений розацеа по критериям ДИШС:

- в 1-ой ДИШС до лечения - $13 \pm 1,5$, после 8 недель терапии - $1 \pm 1,65$ (редукция ДИШС на 92,3%).

- во 2-ой группе ДИШС до лечения - $11 \pm 0,63$, после 8 недель терапии - $3 \pm 0,75$ (редукция ДИШС на 72,8%).

- в 3-ей группы ДИШС до лечения - $12 \pm 1,77$, после 8 недель терапии - $6 \pm 2,05$ (редукция ДИШС на 50%) ($p < 0,05$).

По критериям IGA:

Доля больных, достигших результата «чисто» или «почти чисто»:

- в 1-й группе - 92%;

- во 2-ой группе - 68%;

- в 3-ей группе - 52% ($p < 0,05$)

Заметная разница между группами наблюдалась к 4-ой неделе терапии

(76%, 60% и 44% соответственно, $p < 0,05$)

Количество воспалительных элементов уменьшилось к 8-ой неделе лечения:

- в 1-ой группе на $25,5 \pm 1,5$;
- во 2-ой группе на $20,3 \pm 1,2$;
- в 3-ей группе на $15,2 \pm 0,9$;

что означает редукцию воспалительных элементов в 1-й группе - на 91,07%, во 2-й группе - на 72,5%, в 3-ей группе - на 54,28% ($p < 0,05$)

По шкале ДИКЖ:

- ДИКЖ до лечения составлял 17-19 баллов (в среднем), что означает серьезное влияние на качество жизни больных.
- Через 8 недель терапии ДИКЖ в первой группе - $3 \pm 1,7$ балла, во второй - $4 \pm 2,03$ балла, в 3-ей - $8 \pm 0,5$ баллов, что означает минимальное (для первых двух групп) и умеренное (для третьей группы) воздействие на качество жизни больных.

Таким образом, наше исследование показало, что комбинированная терапия упорных среднетяжелых форм розацеа с помощью 1% кремом ивермектина и 0,03% мазью такролимуса дает более быстрый и выраженный клинический эффект, чем монотерапия 1% кремом ивермектина, что, по-видимому, связано с потенцированием противовоспалительного эффекта 1% крема ивермектина и 0,03% мази такролимуса: сравнительная редукция показателей ДИШС, IGA и ДИКЖ составила соответственно 92,3% - 72,8%; 92% - 68%; 83% - 76%.

Классическая комбинированная терапия 1% кремом метронидазола и 20% гелем азелаиновой кислоты значительно отстает по эффективности двух вышеуказанных схем: редукция показателей ДИШС, IGA и ДИКЖ составила соответственно: 50%, 52% и 56%.

Серьезных побочных эффектов в вышеуказанной схеме зарегистрировано не было, было (у 3 больных - чувство жжения, у 1 - чувство стягивания, у 1 - небольшой зуд), все эти явления полностью исчезли в процессе лечения; 2

больные также отметили, что 0,03% мазь такролимуса «слишком жирная» - нивелировано нанесением более тонкого слоя препарата.

До начала терапии больным проводились клинико-лабораторные и инструментальные неинвазивные исследования

1. Лабораторные методы исследования: общий анализ крови, биохимический анализ крови, соскоб с кожи пациенток на клеща рода *Demodex*,

2. Инструментальные неинвазивные методы исследования: УЗ-сканирование кожи лица пациенток; оценка состояния микроциркуляции кожи лица пациенток с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ).

У большинства больных не было отклонений в общем и биохимическом анализах крови. У некоторых больных отмечены незначительные отклонения в некоторых показателях, что связано, по-видимому, с наличием сопутствующих заболеваний (заболевания ЖКТ, эндокринной системы, неврологические расстройства, заболевания сердечно-сосудистой системы.).

Обсемененность кожи пациенток клещом рода *Демодекс*

В 1-ой группе клещ рода *Демодекс* в количестве $15 \pm 2,7$ был обнаружен у 11 больных (44%).

Во 2-ой группе в количестве $13 \pm 1,8$ - у 12 больных (48%).

В 3-ей группе в количестве $10 \pm 1,1$ - у 10 больных (40%).

Таким образом, клещ рода *Demodex* обнаружился почти у половины больных в каждой группе.

Через 8 недель терапии клещ был обнаружен:

- в 1-ой группе - у 1 больной (4%) в количестве 1-2 особи;
- во 2-ой группе - у 1 больной (4%) в количестве 2 особи;
- в 3-ей группе - у 4 больных (16%) в количестве $4 \pm 0,8$ особи.

Таким образом, наименьшее количество клещей рода *Demodex* после лечения обнаружилось в 1 и 2 группе.

При дермасканировании было установлено, что кожа больных розацеа отличается от нормальной кожи: выявлены неровность контуров эпидермиса и

границы между эпидермисом и дермой; в дерме определяется гипоехогенная зона, которая соответствует сосудистому компоненту; уменьшение толщины дермы, в глубоких слоях которой отмечались зоны пониженной эхогенности из-за лимфоцитарного инфильтрата, расположенного вокруг сосудов и волосяных фолликулов.

После лечения у всех больных розацеа картина кожи при контрольном дерматосканировании изменилась: отмечалось утолщение дермы: у больных 1-ой группы толщина дермы до лечения в среднем составила $1,4 \pm 0,01$ мм, после лечения - $1,8 \pm 0,02$ мм; у больных 2-ой группы толщина дермы в среднем составила $1,3 \pm 0,02$, после лечения - $1,5 \pm 0,03$ мм; у больных 3-ей группы - $1,3 \pm 0,02$ мм, после лечения - $1,4 \pm 0,01$ мм. У больных 1 и 2 группы линия эпидермо-дермального соединения стала более ровной, исчезли зоны с низкой эхогенностью в дерме за счет "рассасывания" лимфоцитарного инфильтрата и нормализации сосудистой микроциркуляции.

У больных 3-ей группы изменения в коже были незначительными по сравнению с больными 1 и 2 групп: несколько выровнялась эпидермо-дермальная граница, немного уменьшилась площадь гипоехогенной зоны.

Таким образом, наиболее выраженные изменения в коже по данным УЗ-сканирования были отмечены у больных 1 группы.

Для оценки микроциркуляции кожи больных розацеа использовался метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью прибора ЛАКК-2 (ООО НПП "Лазма", Россия). с последующим компьютерным анализом данных.

В основе метода лежит эффект Допплера – изменение частоты отраженного лазерного излучения прямо пропорционально скорости движения клеток в измеряемом объеме ткани – 1 мм^3

Исследование проводилось в трех точках: на коже правой, левой щеки и на коже лба больных, в состоянии полного покоя, в горизонтальном положении, при температуре в помещении - $22-23^0 \text{ C}$, в течение 3-х минут в каждой точке. На каждую точку размещались датчики прибора, после чего проводилась

запись в виде ЛДФ-грамм (гистограмм, или вайвлет-анализа).

При исследовании анализировались средние величины перфузии тканей (ПМ) и амплитудно-частотные характеристики колебаний кровотока (при этом учитывалась максимальная амплитуда колебаний соответствующего диапазона): A_{max} эндотелиальная, A_{max} нейрогенная, A_{max} миогенная, A_{max} дыхательная, A_{max} кардиальная. При этом, для исключения влияния некоторых второстепенных факторов на микроциркуляцию, анализировались нормированные характеристики ритмов колебаний, т.е. соотношение A_{max} соответствующего ритма и среднего колебания перфузии (средней модуляции кровотока): $A_{max}/3CKO$ ($A_{max}/3\sigma$) $\times 100$ %.

Для анализа вклада различных компонентов микроциркуляции в общую ЛДФ-грамму использовался специальный амплитудно-частотный анализ - вайвлет-преобразование. Каждый ритм характеризовался частотой, Гц (ось X) и амплитудой в перфузионных единицах (ось Y).

Наше исследование выявило нарушение микроциркуляции кожи лица у больных всех 3-х групп. При этом, у больных 1-ой группы диагностированы нарушения микроциркуляции преимущественно по застойному типу, что клинически выражалось в ярко-розовой, разлитой эритеме без четких границ, небольшим количеством (до 15) воспалительных элементов. У больных группы 2 и группы 3 нарушения микроциркуляции были преимущественно по спастическому типу, что клинически выражалось в менее выраженной и распространенной бледно-розовой эритеме при умеренном количестве воспалительных элементов (до 30). После лечения основные показатели микроциркуляции (ПМ, амплитудные характеристики различных колебаний кровотока: эндотелиальные ($A_{max} e$), нейрогенные ($A_{max} n$), миогенные ($A_{max} m$), дыхательные ($A_{max} d$) и кардиальные ($A_{max} c$) приблизились к нормальным показателям, однако, нормализация была неравномерной. Наилучшие результаты были зафиксированы у больных группы 1: восстановление основных параметров (в среднем) до 96-97% от нормы; в группе 2 - до 78-80%, в группе 3 - до 63-65%.

В результате данного исследования были разработаны показания и противопоказания к применению комбинированной терапии 1% кремом ивермектина и 0,03% мазью такролимуса.

Показания:

1. Упорная эритематозно-папулезная розацеа среднетяжелой формы.

Противопоказания:

1. Возраст до 18 лет

2. Беременность, кормление грудью

3. Тяжелые формы розацеа

4. Осложненные формы розацеа (сопутствующая грибковая, вирусная патология).

5. Аллергические реакции на препараты

ВЫВОДЫ

1. Комбинированная терапия 1% кремом ивермектина и 0,03% мазью такролимуса обладает высокой клинической эффективностью в лечении упорных среднетяжелых форм эритематозно-папулезной розацеа. К концу 8-ми недельного лечения и наблюдения за больными редукция индекса ДИШС составила 92,3%, ДИКЖ – 83%, «чисто или почти чисто» по IGA – 92%.
2. Комбинированная терапия 1% кремом ивермектина и 0,03% мази такролимуса дает более быстрый и выраженный клинический эффект, чем монотерапия 1% кремом ивермектина в лечении упорных среднетяжелых форм эритематозно-папулезной розацеа: сравнительная редукция показателей ДИШС, IGA и ДИКЖ составила соответственно 92,3% - 72,8%; 92% - 68%; 83% - 76%.
3. Комбинированная терапия 1% кремом ивермектина и 0,03% мази такролимуса дает более быстрый и выраженный клинический эффект, чем традиционная наружная терапия 1% кремом метронидазола и 20% гелем азелаиновой кислоты в лечении упорных среднетяжелых форм эритематозно-папулезной розацеа: сравнительная редукция показателей ДИШС, IGA и ДИКЖ составила соответственно 92,3% - 50%; 92% - 52%; 83% - 56%.
3. Динамика показателей клинико-лабораторных и инструментальных неинвазивных методов исследования продемонстрировала объективную нормализацию структур и микроциркуляции кожи больных среднетяжелой розацеа после проведенной комбинированной терапии 1% кремом ивермектина и 0,03% мазью такролимуса, которая оказалась более значимой, чем в терапевтических группах сравнения.
4. Показаниями к применению комбинированной терапии 1% кремом ивермектина и 0,03% мазью такролимуса являются упорные к проводимой ранее наружной терапии формы среднетяжелой эритематозно-папулезной розацеа, что позволяет получить у большинства больных клиническую ремиссию и значительное улучшение при продолжительности терапии от 4 до 8 недель. Противопоказаниями для назначения разработанной комбинированной терапии являются тяжелые папуло-пустулезные и фиматозные формы розацеа.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Комбинированная терапия 1% кремом ивермектина и 0,03% мази такролимуса показала свою высокую эффективность и безопасность в лечении больных упорных среднетяжелых форм эритематозно-папулезной розацеа и может быть использована в практической дерматологии.
2. Данная комбинированная терапия обеспечивает высокую приверженность пациентов к лечению, подходит для людей, ведущих активный образ жизни: каждый из препаратов применяется 1 раз в день (1% крем ивермектина - утром, 0,03% мазь такролимуса - вечером).
3. Данная комбинированная терапия может успешно применяться в случае упорных и особых форм розацеа (например, при стероидной розацеа).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

VIP (Vasoactive Intestinal Peptide) - вазоактивный кишечный пептид

VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) - фактор роста сосудистого эндотелия

ДИШС - дерматологический индекс шкалы симптомов

ДИКЖ - дерматологический индекс качества жизни

IGA - (Investigator Global Assessment) - общая исследовательская оценка

УЗ-сканирование - ультразвуковое сканирование

КЛСМ - конфокальный лазерный сканирующий микроскоп

ЛДФ - лазерная доплеровская флоуметрия

ПМ - показатель микроциркуляции

СКП - среднее колебание перфузии

IL1 - интерлейкин 1

TNF α - фактор некроза опухолей альфа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абек, Д. Болезни кожи у детей: пер. с англ. / Д. Абек, В. Бургдорф, Х. Кремер / - М.: Медицинская литература, 2007. – 160 с.
2. Авербух, К.Я. Общая теория термина: дисс. ... докт. фил. наук: 10.02.19 / Авербух Константин Яковлевич. Иваново, 2005. - 324 с.
3. Адаскевич, В.П. Акне вульгарные и розовые / В.П. Адаскевич // Монография. - Нижний Новгород: Издательство НГМА, 2005 – 160 с.
4. Адаскевич, В.П. Патогенетические факторы, клинические формы и методы терапии розацеа / В.П. Адаскевич // Вестник ВГМУ. - 2004. - Том 3. - № 1. - С. 5-9.
5. Антелава, О.А. Идиопатические воспалительные миопатии: основные клиничко-иммунологические варианты, трудности дифференциального диагноза и терапии / О.А. Антелава, Е.Л. Насонов // Клиническая медицина. - 2014. - № 3. - С. 19-23.
6. Аравийская, Е.Р. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных розацеа / Е.Р. Аравийская, А.В. Самцов // М., 2013. - 19 с.
7. Аравийская, Е.Р. Эритема лица. Особенности диагностики и ухода за кожей / Е.Р. Аравийская, Е.В. Соколовский, Г.Н. Соколов, А.В. Кузнецов, Е.С. Панкина // Клиническая дерматология и венерология. - 2003. - № 3. - С. 69-73.
8. Ахтямов, С.Н. Практическая дерматокосметология /Н.С. Ахтямов, Ю.С. Бутов // Учебное пособие. - М.: Медицина, 2003. - 393 с.
9. Ахтямов, С.Н. Практическая дерматокосметология. Акне, рубцы постакне и акнеиформные дерматозы / С.Н. Ахтямов // Руководство для врачей. - М.: ОАО «Издательство Медицина», 2010. – 280 с.
10. Биткина, О.А. Озонотерапия розацеа в практике косметолога / О.А. Биткина, К.Н. Конторщикова, О.А. Гречканева, Ю.А. Трунтаева // Пластическая хирургия и косметология. – 2014. - № 4. – С. 583-588.
11. Бобров, В.М. Розовые угри носа / В.М. Бобров // Вестник дерматологии и венерологии. - 1994. - № 4. - С. 43-44.
12. Богунов, И.М. Криотерапия в комплексном лечении обыкновенных и

- розовых угрей /И.М. Богунов // Вестник дерматологии и венерологии. – 1995. - № 3. – С. 44-45.
13. Бутов, Ю.С. Дерматовенерология / Ю.С. Бутов, Ю.К. Скрипкин, О.Л. Иванов // Национальное руководство. Краткое издание. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 896 с.
 14. Бутов, Ю.С. Опыт применения крема розамет при лечении некоторых дерматозов / Ю.С. Бутов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. - № 6. – С. 52-54.
 15. Бутов, Ю.С. Фотодинамическая терапия больных розацеа как альтернативная инновационная технология / Ю.С. Бутов, О.А. Демина // Эстетическая медицина. - М., 2010. - С. 467-474.
 16. Быстрицкая, Е.А. Комплексный подход к лечению розацеа, демодекоза и акне у пациенток средней возрастной группы / Е.А. Быстрицкая, Т.Ф. Быстрицкая, Н.Н. Чернакова // Клиническая дерматология и венерология. - 2006. - № 4. - С. 29-31.
 17. Вольф, К. Дерматология Фицпатрика в клинической практике / К. Вольф, Л.А. Голдсмит, С.И. Кац, Б.А. Джилкрест, Э.С. Паллер, Д.Дж. Леффель // Пер. с англ. - М.: Изд. Панфилова; БИНОМ; 2012. - т.1 - 868 с.
 18. Вульф, К. Дерматология по Томасу Фитцпатрику / К. Вульф, Р. Джонсон, Д. Сюрмонд // Атлас-справочник. - М.: Издательство Практика, 2007. - 1252 с.
 19. Глезер, Г.А. Опыт применения левамизола (декариса) в клинической косметологии /Г.А. Глезер, М.М. Мухина, С.М. Рачков, В.Е. Евсеева // Проблемы косметологической реабилитации. Сборник научных трудов. – М., 1980. – С. 55-56.
 20. Гюсан, О.А. Два наблюдения ринофимы / О.А. Гюсан // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. – 1990. - № 5. – С. 65-67.
 21. Дел Россо, Д. Розацеа кожи: патогенез, клинические проявления, современные рекомендации по тактике ведения пациентов/ Д. Дель Россо // Вестник дерматологии и венерологии. - 2016. - № 2 - С.21-31.
 22. Денисова, Е.В. Болезнь Морбигана: тяжелая форма розацеа /Е.В. Денисова, Э.В. Колдарова, Н.В. Качанова, К.Т. Плиева, И.М. Корсунская //

- Consilium Medicum. Дерматология (приложение). - 2016. - № 4. - С. 15-17.
23. Дилектроский, В.В. Электронно-микроскопическое изучение капилляров сосочкового слоя дермы больных кистозной формы розацеа в разные сроки после дермабразии /В.В. Дилекторский, Н.И. Середнякова, А.М. Вавилов, Е.И. Рыжкова // Вестник дерматологии и венерологии. – 1981. - № 6. – С. 8-13.
 24. Додина, М.И. Клинические, иммунологические и морфологические взаимосвязи у больных розацеа на фоне лечения пимекролимусом: дисс. ... канд. мед. наук:14.01.10 / Додина Мария Игоревна. - М., 2011. - 130 с.
 25. Желтикова, Т.М. Демодекоз: диагноз или симптом? / Т.М. Желтикова // Медицинский вестник. - 2006. - № 36. - С. 16.
 26. Иванов, О.Л. Кожные и венерические болезни /О.Л. Иванов // Справочник – М.: Медицина, 1997. – 352 с.
 27. Ильина, И.В. Патогенетическое обоснование и совершенствование лечения розацеа: дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.10 / Ильина Инна Валентиновна. - М. 2012. – 123 с.
 28. Ильина, И.В. Современные аспекты патогенеза и принципы терапии розацеа / И.В. Ильина, С.А. Масюкова, Э.Г. Санакоева, В.В. Гладько // Cons Med. - 2011. - № 2. - С. 24-28.
 29. Ильина, И.В. Современный взгляд на патогенез розацеа / И.В. Ильина, Э.Г. Санакоева, С.А. Масюкова // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2011. - № 1. - С. 18-20.
 30. Карлова, В.В. Пилобакт в терапии больных розацеа / В.В. Карлова, И.Е. Ворущилина, В.В. Чеботарев, С.П. Попов // Сибирский журнал дерматологии и венерологии. - 2005. - № 6. - С. 33-34.
 31. Катханова, О.А. Комплексная терапия акнеформных дерматозов /О.А. Катханова, А.М. Катханов, А.В. Стенин //Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2014. - № 2. – С. 1-6.
 32. Коган, Б.Г. Диагностика демодикоза / Б.Г. Коган, В.Т. Горголь // Дерматология. Косметология. Сексопатология. - 2008. - № 1-2 (11). - С. 286-287.
 33. Корсунская, И.М. Гель «Скинорен» в терапии розацеа /И.М. Корсунская

- //Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2003. - № 3. – С. 37-40.
34. Кочергин, Н.Г. Кожный барьер, ксероз и купероз / Н.Г. Кочергин // Российский аллергологический журнал. – 2013. - № 6. – С. 9-12.
 35. Кочергин, Н.Г. Пимекролимус при иммунодерматозах / Н.Г. Кочергин, Е.Е. Румянцева, Г.В. Кондрашов, Е.В. Траксель // Русский медицинский журнал. – 2003. - т.11. - № 17(189). - С. 953-956.
 36. Круглова, Л.С. Применение ивермектина и бримонидина тартрата при различных подтипах розацеа / Л.С. Круглова, А.Л. Бакулев, Г.В. Софинская // Учебное пособие. - М.: РИО ЦГМА, 2017. - 25 с.
 37. Кубанов, А.А. Демодекоз / А.А. Кубанов, Ю.А. Галлямова, А.С. Гревцева // Лечащий врач. - 2014. - № 11. - Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2014/11/3.html>.
 38. Кубанова, А.А. Дерматовенерология / А.А. Кубанова // - М.:ДЭКС-Пресс, 2010. – 428 с.
 39. 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.
 40. Кубанова, А.А. Розацеа: диагностика и лечение / А.А. Кубанова, Ю.Б. Махакова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. - № 3. – С. 36-45.
 41. Кульчицкая, Д.Б. Применение лазерной доплеровской флоуметрии в клинической практике /Д.Б. Кульчицкая, Т.В. Кончугова, Н.Б. Корчажкина, К.В. Котенко, М.Ю. Герасименко, Т.А. Князева, Т.В. Апханова, Г.А. Пузырева, А.Г. Куликов // Учебное пособие. ФГБУ ДПО "Центральная государственная медицинская академия" Управление делами Президента Российской Федерации. - М. - 2016. - 44 с.
 42. Курдина, М.И. Азелаиновая кислота (скинорен) в терапии розацеа / М.И. Курдина // Вестник дерматологии и венерологии - 2000 - № 1. - С. 24-26.
 43. Лалаева, А.М. Современные представления о патогенезе и лечении розацеа / А.М. Лалаева, С.И. Данилов, В.А. Пирятинская // Клиническая дерматология и венерология. - 2003. - № 2. - С. 29-34.

44. Лебедев, С.А. Философия науки / С.А. Лебедев // Словарь основных терминов. - М.: Академический проект, 2004. - 320 с.
45. Манн, М.В. Справочник дерматолога / М.В. Манн, Д.Р. Берк, Д.Л. Попкин, С.Д. Бейлисс // Практическое руководство. Пер. с англ. М.: Изд. Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. - 352 с.
46. Молочков, А.В. Метронидазол в наружном лечении розацеа / А.В. Молочков, Г.В. Овсянникова // Клиническая дерматология и венерология. - 2010. - № 2. - С. 82-84.
47. Молочков, А.В. Роль *Helicobacter pylori* в этиопатогенезе розацеа / А.В. Молочков, Е.Р. Синькевич, Г.В. Цодиков, Д.Ю. Метевосов // Материалы IX Всероссийского съезда дерматовенерологов. - М. - 2005. - № 1. - С. 97.
48. Музыченко, А.П. Розацеа. учебно-методическое пособие / А.П. Музыченко // Учебно-методическое пособие – Минск: БГМУ, 2014. - 20 с.
49. Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с розацеа: Приказ Министерства Здравоохранения и Социального развития Российской Федерации. Здравоохранение. - № 5. - 4 с.
50. Обгольц, И.А. Новые подходы к терапии розацеа / И.А. Обгольц, О.Б. Немчанинова // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. – 2010. - № 4. – С. 17-21.
51. Олисова, О.Ю. Инновации в наружной терапии розацеа / О.Ю. Олисова, Н.Г. Кочергин, Е.А. Смирнова // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2017 - № 5. - С. 270-274.
52. Олисова, О.Ю. Патогенетические подходы в лечении стероидной розацеа./ О.Ю. Олисова //Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2008. - № 5. – С. 44-47
53. Олисова, О.Ю. Роль фактора роста сосудистого эндотелия в патогенезе розацеа и его медикаментозная коррекция / О.Ю. Олисова, М.И. Додина, Н.Е. Кушлинский // Клиническая дерматология и венерология. - 2012. - № 1. - С. 49-55.
54. 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. - № 6 - С. 328-334.

55. Олисова, О.Ю. Современные представления о патогенезе розацеа / О.Ю. Олисова, М.И. Додина // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2010. - № 6. – С. 18-22.
56. Олисова, О.Ю. Такролимус в терапии различных дерматозов / О.Ю. Олисова, Н.Г. Кочергин, Е.К. Мураховская // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2013. - № 5 - С. 57-61.
57. Пашинян, А.Г. Лечение розацеа / А.Г. Пашинян // Клиническая дерматология и венерология. - 2009. - № 1. - С. 64-66.
58. Пашинян, А.Г. Принципы ухода за кожей пациентов с розацеа / А.Г. Пашинян, Д.Г. Шаповал, Г.Б. Джаваева, Г.Б. Арутюнян // Вестник дерматологии и венерологии. – 2012. - № 2. – С. 84-86.
59. Пашинян, А.Г. Терапия больных различными клиническими формами розацеа / А.Г. Пашинян // Вестник дерматологии и венерологии – 2010. - № 6. – С. 83-85.
60. Пашинян, А.Г. Фармакотерапия розацеа / А.Г. Пашинян // Лечащий врач. – 2007. - № 9. – С. 5-8.
61. Перламутров, Ю.Н. Дифференциальная диагностика и принципы терапии розацеа / Ю.Н. Перламутров, К.Б. Ольховская // Эстетическая медицина. – 2009. - № 7 (2). - С. 189-197.
62. Петросян, Э.А. Лечение розовых угрей, осложненных демодекозом, кровью, экстракорпорально модифицированной гипохлоритом натрия / Э.А. Петросян, В.А. Петросян // Вестник дерматологии и венерологии. – 1996. - № 2. - С. 42-44.
63. Пинсон, И.Я. Современные представления об этиологии и патогенезе розацеа / И.Я. Пинсон, И.В. Верхогляд, А.В. Семочкин // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2012. - № 5. – С. 21-24.
64. Пискалова, Т.П. Болезнь Морбигана / Т.П. Пискалова, Е.М. Ермак, Е.М. Лепихина // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2013. - № 1. – С. 52-54.
65. Потекаев, Н.Н. Первый опыт применения ивермектина и бримонидина тартрата у пациентов с розацеа (клинические наблюдения) / Н.Н. Потекаев, А.Н. Львов, Е.А. Хлыстова, М.А. Кочетков // Клиническая дерматология и

- венерология. - 2017. - № 2. - С. 117-125.
66. Потекаев, Н.Н. Препараты азелаиновой кислоты в дерматологии. Опыт применения при розацеа / Н.Н. Потекаев, Л.М. Андреева // Клиническая дерматология и венерология. - 2004 - № 3 - С. 49-51.
 67. Потекаев, Н.Н. Применение мази такролимус в лечении больных атопическим дерматитом /Н.Н. Потекаев, Л.С. Круглова, О.В. Жукова, Д.Н. Серов, О.В. Минкина // Методические рекомендации (№ 24). – М.:ГБУЗ города Москвы «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы» - 2004. – С. 8-9.
 68. Потекаев, Н.Н. Розацеа (этиология, клиника, терапия) / Н.Н. Потекаев //М.: Издательство БИНОМ, 2001. - 144 с.
 69. Потекаев, Н.Н. Розацеа / Н.Н. Потекаев // М.-Спб: ЗАО «Издательство БИНОМ» - «Невский диалект», 2000 – 143 с.
 70. Потекаев, Н.Н. Современные представления об этиологии, клинике и терапии розацеа / Н.Н. Потекаев // Косметика и медицина. – 2001. - № 6. – С. 15-21.
 71. Потекаев, Н.Н. Эпидемиология розацеа / Н.Н. Потекаев, И.В. Хамаганова, О.Л. Новожилова // Клиническая дерматология и венерология. - 2016. - № 15(1). - С. 428-434.
 72. Прохоренков, В.И. Розацеа: современные аспекты этиологии и патогенеза. / В.И. Прохоренков, Д.В. Михель, Т.Н. Гузей // Клиническая дерматология и венерология. - 2015;- №1. - С - 4-11.
 73. Разнатовский, К.И. Дерматомикозы / К.И. Разнатовский, А.Н. Родионов, Л.П. Котрехова // Руководство для врачей. - СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2006 – 184 с.
 74. Русак, Ю.Э. Helicobacter pylori у больных розацеа / Ю.Э. Русак, А.Я. Черняк, Л.П. Солоница, В.В. Бергер, И.В. Шепилова, Г.П. Князева // Вестник дерматологии и венерологии - 2002. - № 1. - С. 34-35.
 75. Рыжкова, Е.И. Клинико-морфологические особенности, патогенез и лечение розацеа: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.10 / Рыжкова Елена Ивановна. - М., 1976 - 28 с.

76. Рыжкова, Е.И. Комплексная терапия больных розацеа / Е.И. Рыжкова, М.П. Лягушкина // Вестник дерматологии и венерологии. – 1978. - № 6. – С. 16-22.
77. Сайдалиева, В.Ш. Сравнительное изучение эффективности различных схем лечения розацеа: дис. ...канд. мед. наук: 14.01.10 / Виктория Шамильевна Сагдалиева. – М., 2012. – 90 с.
78. Самоделкина, К.А. Современные концепции этиологии и патогенеза розацеа / К.А. Самоделкина, Н.Г. Короткий, Т.В. Маяцкая // Клиническая дерматология и венерология. - 2012. - № 3. - С.4-8.
79. Самцов, А.В. Акне и акнеформные дерматозы / А.В. Самцов // Монография. 2-е изд. доп. и перераб. М.: ООО «ФАРМТЕК», 2014. - 351 с.
80. Самцов, А.В. К вопросу лечения розацеа кортикостероидными мазями /А.В. Самцов //Вестник дерматологии и венерологии. - 1976. - № 2 - С. 70-73.
81. Самцов, А.В. Розамет в комплексной терапии розацеа / А.В. Самцов, А.В. Стаценко, В.Н. Плахов // Дерматология. - 2002 - № 1. – С. 23-24.
82. Святенко, Т.В. Розацеа у мужчин: медико-социальная сторона проблемы / Т.В. Святенко, Е.Г. Харитоновна // Medix Anti-Aging - 2009. - № 3. – С.57-59.
83. Скрипкин, Ю.К. Кожные и венерические болезни. / Ю.К. Скрипкин // Учебник для врачей и студентов медицинских ВУЗов. – М.: Триада-фарм, 2005. – 688 с.
84. Скрипкин, Ю.К. Розамет (метронидазол)1% крем в комплексной терапии розацеа / Ю.К. Скрипкин, И.В. Хамаганова, Н.А. Иконникова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. - № 3. - С. 55-57.
85. Тюрин, Ю.А. Природная устойчивость бактерий к факторам врожденной иммунной системы, обусловленная бактериальными протеазами / Ю.А. Тюрин, И.Г. Мустафин, Р.С. Фассахов // Практическая медицина. - 2010. - № 1. - С. 7-13.
86. Тюрин, Ю.А. Природная устойчивость бактерий к факторам врожденной иммунной системы, обусловленная бактериальными протеазами /Ю.А. Тюрин, И.Г. Мустафин, Р.С. Фассахов // Практическая медицина. - 2010. - № 1. - С. 7-13.
87. Черкасова, М.В. Состояние системы гемостаза и показателей иммунитета

- у больных розацеа и демодекозом /М.В. Черкасов, Ю.В.Сергеев, Е.В. Лобанова // Вестник дерматологии и венерологии. - 1999. - № 6 - С. 28-30.
88. Черкасова, М.В. Эглонил в патогенетической терапии розацеа /М.В. Черкасова, Ю.В. Сергеев // Вестник дерматологии и венерологии. – 1995. - № 4. – С. 40-43.
 89. Шыныкулова, Ж.А. Системная красная волчанка / Ж.А. Шыныкулова // Вестник КазНМУ. - 2013. - № 3. - С. 60-61.
 90. Abram, K. Prevalence of rosacea in an Estonian working population using a standart classification /K. Abram, H. Silm, M. Oona // Acta Derm Venereol. - 2010. - Vol.90. - № 3. - P. 269-273.
 91. Baldwin, H.E. Systemic therapy for rosacea / H.E. Baldwin // Sci Ther Lett. - 2007. - Vol 12. - № 2. - P. 1-5, 9.
 92. Berg, M. An epidemiological study of rosacea / M. Berg, S. Liden //Acta Dermatol (Stockholm). - 1989. - Vol 69. - P. 419-423.
 - 93.Bogetti, P. Surgical treatment of rhinophyma: A comparison of techniques /P. Bogetti // Aest Plast Surg - 2002. - Vol. 26. - P. 576.
 94. Boixeda de M. D. Effect of Helicobacter pylori eradication therapy in rosacea patients / M.D. Boixeda, R.M. Vazquez, S.E. Vazquez, F. Olicina, S.R. Lopez, A.S. Villanueva, A. Martin // Rev Esp Enferm Dig. - 2006. - Vol. 98. - P. 501-509.
 95. Chang, A.L. Assessment of the genetic basis of rosacea by genetic-wide association study /A.L. Chang, J.Raber, J. Xu, R. Li, R. Spitale, J. Chen, A.K. Kiefer, C. Tian, N.K. Eriksson, D.A. Hinds, J.Y. Tung // Journal of Investigative Dermatology - 2015. - Vol. 135. - № 6. - P. 1548-1555.
 96. Chen W.Ch. Are Demodex mites principal, conspirator, accomplice, witness, or bystander in the cause of rosacea? /W.Ch. Chen, G. Plewig // Am J Clin Dermatol. - 2015 - Vol 16. - № 2. - P. 16-72.
 97. Chosidow, O. Epidemiology of rosacea / O. Chosidow, B. Cribier // Dermatol Venereol. - 2011. - Vol. 138 - (Suppl. 3). - P. 179-183.
 98. Crawford, G.H. Rosacea: Etiology, pathogenesis and subtype classification. / G.H. Crawford, M.T. Pelle, W.D. James // J Am Acad Dermatol. – 2004. - Vol. 51. - №3 - P. 327-341.
 99. Dahl, M.V. Temperature regulates bacterial protein production: possible role in

- rosacea /M.V. Dahl, A.J. Ross, P.M. Shlievert // Jurnal of the American Academy of Dermatology. – 2004 - Vol. 50. - Issue 2. – P. 266-272.
100. De Menonville, Th. Topical treatment of rosacea with ivermectin inhibits gene expression of cathelicidin innate immune mediators, LL-37 and KLK5, in reconstructed and ex vivo skin models / Th. de Menonville, C. Rosignoli, E. Soares, M. Requet, B. Bertino, J.P. Chappuis, D.P. Chaussade, D. Piwnica // Dermatol Ter (Heidelb). - 2017. - Vol. 7. - P. 213-225.
 101. Del Rosso, J.Q. Advances in understanding and managing rosacea: part 2. The central role, evaluation, and medical management of diffuse and persistent facial erythema of rosacea / J.Q. Del Rosso // Clinical Aesthetic. - 2012. - Vol. 5. - № 3. - P. 26-36.
 102. Del Rosso, J.Q. Medical Menagement of Rosacea With Topical Agents: a Thorough Appraisal of Available Treatment Options and Recent Advances / J.Q. Del Rosso // Book of Abstracts of 62st Annual Meeting. – 2004. – P.69.
 103. Diamantis, S. Rosacea clinical presentation and pathophysiology / S. Diamantis, H.A. Valdorf //J Drugs Dermatol. - 2006. - Vol. 5. - P. 8-12.
 104. Dirschka, T. A sequential approach to the treatment of severe papulopustular rosacea not responding to traditional treatment / T. Dirschka, L. Schmitz, A. Bartha // Journal of Drugs in Dermatology. - 2016. - Vol 15. - P. 769-771.
 105. Dirschka, T. Perceptions on the Psychological Impact of Facial Erythema Associated with Rosacea: Results of International Survey / T. Dirschka, G. Micali, I. Papadopoulos, J. Tan, A. Layton, S. Moore // Dermatology and Therapy. - 2015. - Vol. 5. - Issue 2. - P. 117-127.
 106. Falabella, R. Postdemabrasion leukoderma /R. Fflabella //J Dermatol. Surg. Oncol. – 1987. – Vol. 13 - № 1. – P. 44-48.
 107. 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. Jarrat, T. Jones, K. Meadows, M. Steinhoff, D. Rudisill, M. Leoni // Journal of Drugs in Dermatology. - 2013. - Vol.12. - Issue 6. - P. 650- 656.
 108. Frank, S. Regulation of VEGF expression in cultural keratinocytes.

- Implications for normal and impaired wound healing / S. Frank, G. Hubner, G. Breier, M.T. Longaker, D.G. Greenhalgh, S. Werner // *J Biol Chem.* - 1995 - Vol 270. - P.12607-12613.
109. Fulton, J.E. Dermabrasion, chemabrasion and laserabrasion. Historical perspectives, modern dermabrasion techniques and future trends / J.E. Fulton // *Dermatol. Surg.* - 1996. - Vol 22. - № 7. – P. 619-628.
 110. Gravina, A.G. Helicobacter pylori infection but not small intestinal bacterial overgrowth may play a pathogenic role in rosacea /A.G. Gravina, A. Federico, E. Ruocco // *United European Gastroenterology Journal.* - 2015 - Vol. 3. - P. 17-24.
 111. Gupta, A.K. Rosacea and its management: an overview / A.K. Gupta, M.M. Chaudhry // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* - 2005. - Vol. 19. - P. 273-285.
 112. 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 - № 5. - P. 551-554.
 113. Ibrulj-Prohic, D. Postoperative treatment as an important factor of the prevention adverse effects after dermabrasion of acne scars / D. Ibrulj-Prohic // *Med. Arh.* – 1989. – Vol. 43. - № 1. – P. 23-26.
 114. Jackson, J.M. The role of brimonidine tartrate gel in the treatment of rosacea /J.M. Jackson, M. Knuckles, J.P. Minni, S.M. Johnson, K.T. Belasco // *Clinical, cosmetic and investigational dermatology.* - Vol 8. - P. 529-538.
 115. James, Q. Del Rosso. Consensus Recommendations From the American Acne & Rosacea Society on the Management of Rosacea, Part 5: A Guide on Management of Rosacea /J. Q. Del Rosso, D. Thiboutot, R. Gallo, G. Webster, E. Tanghe, L.F. Eichenfield, L. Stein-Gold, D. Berson, A. Zaenglein // *Cutis* – 2014. – Vol 93. – P. 134-138.
 116. Kaser, S. EGFR-inhibited papulopustular rosacea-like rash successfully treated with topical ivermectin / S.Kaser, C. Ruini, M.Ezmerli, T. V. Braunmuhl, D. Hartmann, T. Ruzicka, M. Reinholz // *Journal of European Academy of Dermatology and Venerology.* - 2017.- Vol 31. - P.302-304.
 117. Kogan, B.G. Role of Demodex mites and Helicobacter infection in etiopathogenesis of rosacea, demodicosis, perioral dermatitis and acne disease / B.G. Kogan, V.I. Stepanenkov, V.T. Gorgol, A.V. Pavlyshin // *Eur Acad Dermatol*

- Venerol. - 2003. - Vol. 15. - № 3. - P. 165.
118. Lacey, N. Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea / N. Lacey, S. Delaney, K. Kavanagh, F.C. Powell // *Br J Dermatol.* - 2007. - Vol. 157. - P. 474-481.
 119. Marks, R. Rosacea: hopeless hypothesis, marvelous myths and dermal disorganization / R. Marks, G. Plewig // *Acne and Related Disorders.* – London: Martin Dunitz, 1989. – 293 p.
 120. Moore A., Kempers S., Murakawa G., Weiss J., Tauscher A., Swinyer L., et al. 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. *J. Drugs Dermatol.* - 2014. Vol. 13. № 1. - P. 56-64.
 121. Nasir, A. A man with changes on nose / A. Nasir, A. Khachemoune // *Journal of American Academy Dermatology (JAAD).* - 2007. - Vol.57. - Issue 3. - P 551-554.
 122. Orentreich, N. Dermabrasion / N. Orentreich, D.S. Orentreich // *Dermatol. Clin.* – 1995. – Vol 13. - № 2. – P. 313-327.
 123. Parish, L.C. Acne rosacea and *Helicobacter pylori* betrothed /L.C. Parish, J.A. Witkowski // *Int J Dermatol.* - 1995. - Vol 34. - № 4. - P. 237-238.
 124. Pelle, M.T. Rosacea: II Therapy / M.T. Pelle, G.H. Crawford, V.D. James // *J Am Acad. Dermatol.* - 2004. - Vol.51 - № 4. - P. 499-512.
 125. Phillips, T.J. An update on the safety and efficacy of topical retinoids / T.J. Phillips // *Cutis.* -2005.- Vol. 75. - № 2. – P. 14-22.
 126. Plewig, G. Akne und Rosazea / G. Plewig, A.M. Kligman // Berlin.: Heidelberg. Springer, 2000. - 725 p.
 127. Powel, F.C. Rosacea /F.C. Powel // *N Engl J Med.* - 2005. - Vol. 352. - P. 793-803.
 128. Powell, F.C. Rosacea and the pilosebaceous follicle / F.C. Powell // *Cutis.* - 2004. -Vol. 74. - № 3. - P. 32-34.
 129. Rebora, A. *Helicobacter pylori* in patient with rosacea /A.Rebora, F.Drago, A.Piccioto // *Am J Gastroenterol.* - 1994. - Vol. 89. - P. 1603-1604.
 130. Rebora, A. The red face: Rosacea / A.Rebora // *Clin Dermatol.* - 1993 - №11. - 225-237.

131. Rorsman, H. *Dermatology* / H. Rorsman // Lund University: Wolfe. - 1979. - P. 218-220.
132. Schaefer, I. Prevalence of skin diseases in a cohort of 48, 655 employees in Germany / I.Schaefer, S.J. Rustenbach, L. Zimmer, M. Augustin // *Dermatology*. - 2005. - Vol. 217. - № 2. - P. 169-172.
133. Schmidt, J.B. Do sexual steroids contribute to the pathomechanism of rosacea? A study of estrogen and androgen receptors in acne rosacea / J.B. Schmidt, M. Raff, J. Spona // *Acta Dermatol Venereol (Stockholm)*. - 1983. - Vol. 63. - P. 64-66.
134. Smith, J.R. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in rosacea / J.R. Smith, V.B. Lanier, R.M. Braziel, K.M. Falkenhagen, C. White, J.T. Rosenbaum // *Br. J Of Derm.* - 2007. - Vol. 91. - № 2. - P. 226-229.
135. Smith, M.F. Toll-like receptor (TLR)2 and TLR5, but not TLR4, are required for *Helicobacter pylori*-induced NF-kappa B activation and chemokine expression by epithelial cells / M.F. Smith, A. Michel, G. Li // *J Biol Chem.* - 2003. - Vol. 278. - P. 32553-32560.
136. Spoenclin, J. A study on the epidemiology of rosacea in the UK / J. Spoenclin, J. Voegel, S. Jick, C. Meier // *Br J Dermatol.* - 2012. - Vol. 167. - P. 598-605
137. Stein Gold, L. 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 Gold, L. Kircik, J. Fowler, J.M. Jackson, J. Tan, Z. Draelos, A. Fleischer, M. Appell, M. Steinhoff, Ch. Lynde, J. Sugarman, H. Liu // *Journal of Drug in Dermatology*.-2014.- Volume 13. - Issue11. - P.1380-1386.
138. 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, M. Apell, M. Steinhoff, Ch. Lynde, J. Sugarman, H. Liu, J. Jacovella // *Journal of Drugs Dermatology*. - 2014. - Vol. 13. - Issue 3. P. 316-323.
139. Stein, L. 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. Tan, Z. Draelos, A.

- Fleischer, M. Apell, M. Steinhoff, Ch. Lynde, J. Sugarman, H. Liu, J. Jacovella // Journal of Drugs Dermatology. - 2014. - Vol. 13. - Issue 11. - P. 1380-1386.
140. Taieb, A. Cost-effectiveness of ivermectin 1% cream in adult with papulopustular rosacea in the United States / A. Taieb, L. Stein Gold, S.R. Feldman, V. Dansk, E. Bertranou // Journal of managed care and specialty pharmacy. - 2016. - Vol. 22. - P. 654-666.
 141. Taieb, A. Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0,75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial / A. Taieb, J.P. Ortonne, T. Ruzicka, J. Roszkiewicz, J. Bert-Jones, M.H. Peirone, J. Jacovella // British Journal of Dermatology. - 2015. - Vol. 172/ - P. 1103-1110.
 142. Tan, J. Prevalence of rosacea in the general population of Germany and Russia - The RISE study /J. Tan, H. Schofer, E. Araviiskaia, F. Audibert, N. Kerrouche, M. Berg //JEADV - 2015. - Vol. 13556. - P. 1-7.
 143. Tanghetti, E.A. Optimizing the use of topical brimonidine in rosacea management: panel recommendations / E.A. Tanghetti, J.M. Jackson, K.T. Belasco, A. Frienrichs, F. Hougier, S. M. Johnson, F.A. Kerdel, D. Palceski, H.Ch. Hong, A. Hinek, M.J. Rueda Cadena // Journal of Drugs in Dermatology. - Vol. 14. - Issue 1. - P. 1-13.
 144. Wilkin, J. Standard classification on rosacea. Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea / J. Wilkin, M. Dahl, M. Detmar, L. Drake, A. Feinstein, R. Odom, F. Powell // J Am Acad Dermatol. - 2002/ - Vol. 46. - № 4. - P. 584-587.
 145. Wilkin, J.K. Rosacea. Pathophysiology and treatment /J.K.Wilkin //Arch Dermatol. – 1994 - № 13. – P. 359-362.
 146. Xinxin, Ci. Avermectin exerts anti-inflammatory effect by downregulating the nuclear transcription factor kappa-B and mitogen-activated protein kinase activation pathway / Ci. Xinxin, L. Hongyu, Q.Yu, X. Zhang, L. Yu, N. Chen, Y. Song, X. Deng // Fundamental & Clinical Pharmacology. – 2009. – Vol. 23. – P. 449-455.
 147. Yamasaki, K. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea / K. Yamasaki, A. Di Nardo, A. Bardan, M. Murakami, T.

- Ohtake, A. Coda, R.A. Dorschner, C. Bonnart, P. Descargues, A. Hovnanian, V.B. Morhenn, R.L. Gallo // *Nat.Med.* - 2007. - Vol 13. - № 8. - P. 975-980.
148. Yamasaki, K. Kallikrein-mediated proteolysis regulates the antimicrobial effects of cathelicidins in skin / K. Yamasaki, J. Schaubert, A. Coda, H. Lin, R.A. Dorschner, N.M. Schechter, C. Bonnart, R.L., p. Descargues, A. Hovnanian, R.L. Gallo // *FASEB J.* - 2006 - Vol. 20. - № 12. - P. 2068-2080.
149. Yamasaki, K. Kallikrein-mediated proteolysis regulates the antimicrobial effects of cathelicidins in skin/ K. Yamasaki, A. Di Nardo, A. Bardan, M. Murakami, T. Ohtake, A. Coda, R.A. Dorschner, C. Bonnart, P. Descargues, A. Hovnanian, V.B. Morhenn, R.L. Gallo // *FASEB J.* - 2006. - Vol.20. - № 12. - P. 2068-2080.
150. Yamasaki, K. Rosacea as a disease of cathelicidins and skin innate immunity / K. Yamasaki, R.L. Gallo // *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* - 2011. - Vol 5. - № 1. - P. 12-15.
151. Yamasaki, K. The molecular pathology of rosacea / K. Yamasaki, L. Richard, R.L. Gallo // *J Dermatol Sci.* - 2009. - Vol. 55. - P. 77-81.
152. Yamasaki, K. The molecular pathology of rosacea / K. Yamasaki, R.L. Gallo // *J Dermatol Sci* - 2009. - Vol 55. - №2. - P. 77-81.
153. Zhang, H. Risk factors for sebaceous gland diseases and their relationship to gastrointestinal dysfunction in Han adolescents / H. Zhang, W. Liao, W. Chao, Q Chen, H. Zeng, C. Wu, S. Wu, H.L. Hu // *J. Dermatol.* - 2008. - V.35. - № 9. - P. 551-553.