

На правах рукописи

СМИРНОВА ЕЛЕНА АНАТОЛЬЕВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
БОЛЬНЫХ СРЕДНЕТЕЖЕЛОЙ ФОРМЫ РОЗАЦЕА**

14.01.10 – Кожные и венерические болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2018

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Кочергин Николай Георгиевич**

Официальные оппоненты:

Круглова Лариса Сергеевна – доктор медицинских наук, профессор ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, кафедра дерматовенерологии и косметологии, заведующая кафедрой; проректор по учебной работе

Шарова Наталья Михайловна – доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра дерматовенерологии, профессор кафедры

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Защита диссертации состоится «___» _____ 2018 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.040.10 на базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8 стр.2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте <http://sechenov.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 (Самцов А.В. 2014). 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 (Tan J., Schofer H. et al., 2015). Женщины страдают чаще мужчин (в соотношении 4:1), однако, фиматозный вариант встречается почти исключительно у мужчин: согласно исследованию Nasir A. (Nasir A., Khachemoune A., 2007) 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 (Spoendlin J. Voegel J. et al., 2012). 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 (Круглова Л.С. и соавт., 2017).

Однако, несмотря на то, что розацеа является распространенным и общеизвестным заболеванием, ее патофизиология и клинические вариации остаются во многом невыясненными (Вольф К. и соавт., 2012). 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 в зоне иннервации тройничного нерва (Круглова Л.С. и соавт., 2017).

Некоторые авторы в качестве «провоцирующих факторов» также отмечают

косметические средства, местные раздражители, приливы в менопаузе и препараты, вызывающие приливы (Chosidow O., Cribier B., 2012).

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 P) способны вызывать приливы крови к лицу (Crawford G.H., Pelle M.T. et al., 2004). 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 (IL1) и фактора некроза опухоли (TNF α), которые стимулируют кератиноциты к синтезу VEGF (Ильина И.В. и соавт., 2011), 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 (Frank S., Hubner G. et al., 1995).

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 (Del Rosso, J.Q., 2012; Yamasaki K., Di Nardo A. et al., 2007; Yamasaki K., Di Nardo A. et al., 2006).

Некоторые ученые рассматривают клеща рода Демодекс в качестве отягощающего фактора в развитии заболевания, который оказывает «раздражающее» действие на сально-волосные фолликулы (Желтикова Т.М., 2006; Пинсон И.Я. и соавт., 2012; Олисова О.Ю. и соавт., 2010). 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 (Chen W.Ch, G. Plewig G., 2010) однако, под действием неблагоприятных факторов равновесие может нарушаться, увеличивается

количество особей клеща, утяжеляется течение розацеа (Ахтямов С.Н., 2010; Powell F.C., 2010). Таким образом, применение новых противомикробных средств кажется перспективным в терапии данного заболевания.

За долгие годы изучения розацеа накопилось множество схем и методов лечения этой патологии. Широко применяются местные средства: метронидазол (Самцов А.В. и соавт., 2002; Пашинян А.Г., 2006; Молочков А.В. и соавт., 2010), азелаиновая кислота (Курдина М.И. 2000; Потекаев Н.Н. и соавт., 2004; Pelle M.T., Crawford G.H. et al., 2004); бензоила пероксид (Ильина И.В. и соавт., 2011; Быстрицкая Е.А. и соавт., 2006); антибиотики (Del Rosso J.Q., 2004); ретиноиды (Phillips T.J., 2005). 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 (Ахтямов С.Н., 2010).

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 такролимус, который 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 (Олисова О.Ю. и соавт., 2013; Потекаев Н.Н. и соавт., 2004).

Несмотря на большое количество лекарственных препаратов из различных групп для лечения заболевания, до сих пор встречаются случаи упорного течения дерматоза, ведущие к нозогении, при которой поражение кожи лица является для больного самостоятельным психотравмирующим фактором. Таким образом, необходимы новые эффективные средства и схемы лечения розацеа для контроля над обострениями и пролонгирования ремиссии.

Примером может служить крем ивермектина 1% - новый препарат для лечения розацеа, зарегистрированный в РФ в 2016 г.

Крем ивермектина 1% является принципиально новым лекарственным средством, имеющим двойной механизм действия: противопаразитарный и противовоспалительный. Механизм противопаразитарного действия заключается в блокаде специфических каналов, участвующих в передаче сигналов в нервных синапсах беспозвоночных, что ведет к их параличу и гибели. Применение ивермектина является эффективным при т.н. «демодекозе». Противовоспалительное действие ивермектина проявляется в подавлении клеточного и гуморального иммунного ответа, уменьшении фагоцитоза нейтрофилов, хемотаксиса и продукции оксидантов фагоцитами; он регулирует синтез фактора некроза опухоли- α , интерлейкина- 1β и интерлейкина-10 в исследованиях *in vitro* (Дел Россо Д., 2016).

Цель 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.

Задачи исследования:

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 коже 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 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 работы

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).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

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).

Критерии включения в исследование:

- возраст - старше 18 лет;
- пол - женский;
- установленный диагноз "розацеа";
- пациенты с розацеа средней степени тяжести отбор которых осуществлялся по критериям ДИШС, IGA и ДИКЖ.

Критерии невключения в исследование:

- возраст - моложе 18 лет;
- беременность, кормление грудью;
- пациенты с инфильтративно-продуктивной и офтальмологической розацеа;
- осложненные формы розацеа;
- пациенты, длительно применявшие местные стероиды для лечения розацеа;
- мужской пол.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании;
- наступившая беременность;
- аллергические и другие нежелательные реакции на изучаемые препараты.

Все больные ранее проходили лечение как наружными препаратами (метронидазол, бензоила пероксид, фузидовая кислота, местные ретиноиды, экстенпоральные средства и др.), так и системными 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%), сочетание нескольких заболеваний - у 5 пациенток (6,67%).

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.

Клиническая эффективность терапии (до и через 8 недель лечения) контролировалась и оценивалась:

- с использованием комплекса лабораторных неинвазивных исследований (обсемененность кожи пациенток клещом рода Демодекс, ультразвуковое сканирование кожи пациенток (УЗ-сканирование), оценка состояния кровотока с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ)).

Оценочные индексы

- по критериям ДИШС оценивалась интенсивность 5 проявлений розацеа: эритема, папулы и пустулы, телеангиэктазии, сухость, шелушение - от 0 до 15 баллов;
- по критериям IGA :чисто, почти чисто, легкая, умеренная и тяжелая степени - от 0 до 4 баллов;

ДИКЖ – в виде опросника (10 вопросов, выраженность проявления каждого признака от 0 до 3) – суммарно от 0 до 30 баллов.

Лабораторные неинвазивные методы исследования

1.Соскоб на клеща рода Демодекс с подсчетом количества особей под микроскопом с 400-кратным увеличением был сделан всем пациенткам до лечения и через 8 недель терапии.

2.УЗ-сканирование кожи. 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; оценивался участок кожи около 1-1,5 см на глубине 0,7-0,8 см.

Использовались 2 режима исследования: А и В. С помощью режима А оценивалась толщина дермы; с помощью режима В - эхо-плотность различных структур кожи (в частности, гипозоногенная зона, соответствующая сосудистому компоненту, на снимках окрашена красным цветом).

Всем больным розацеа проводилось УЗ-сканирование кожи до лечения и через 8 недель терапии. Эталон для исследования служила кожа здорового добровольца.

3.Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ).

Оценка состояния микроциркуляции кожи больных розацеа оценивалось до лечения и через 8 недель терапии с помощью аппарата ЛАКК-02.

В основе данного метода лежит эффект Доплера: изменение частоты отраженного от движущихся частиц (эритроцитов) лазерного сигнала прямо пропорционально скорости движения этих частиц в измеряемом объеме ткани - 1 мм³.

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-анализа).

При исследовании анализировались средние величины перфузии тканей (ПМ):

$$ПМ = N_{эр} \times V_{эр},$$

где $N_{эр}$ - количество эритроцитов; $V_{эр}$ - скорость движения эритроцитов

и амплитудно-частотные характеристики колебаний кровотока (при этом учитывалась максимальная амплитуда колебаний соответствующего диапазона): $A_{мах}$ эндотелиальная, $A_{мах}$ нейрогенная, $A_{мах}$ миогенная, $A_{мах}$ дыхательная, $A_{мах}$ кардиальная. При этом, для исключения влияния некоторых второстепенных факторов на микроциркуляцию, анализировались нормированные характеристики ритмов колебаний, т.е. соотношение $A_{мах}$ соответствующего ритма и среднего колебания перфузии (средней модуляции кровотока):

$$A_{мах}/3СКО (A_{мах}/3\sigma) \times 100 \%$$

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

В зависимости от амплитудно-частотных характеристик колебаний кровотока были определены 2 типа нарушения микроциркуляции кожи больных розацеа: застойный и спастический. Также все пациентки проходили общеклинические исследования: общий и биохимический анализы крови.

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), а вечером - индифферентный питательный крем (детский крем) в качестве замены 0,03% мази такролимуса.

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).

Статистическая обработка 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 (критерии Уилкоксона, Манна-Уитни и Крускала—Уоллиса). Статистически значимыми считались результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

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".

Все пациентки были разбиты на 3 группы в зависимости от схемы лечения.

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

В процессе проводимой сравнительной терапии наблюдалась следующая динамика ДИШС (Рисунок 1):

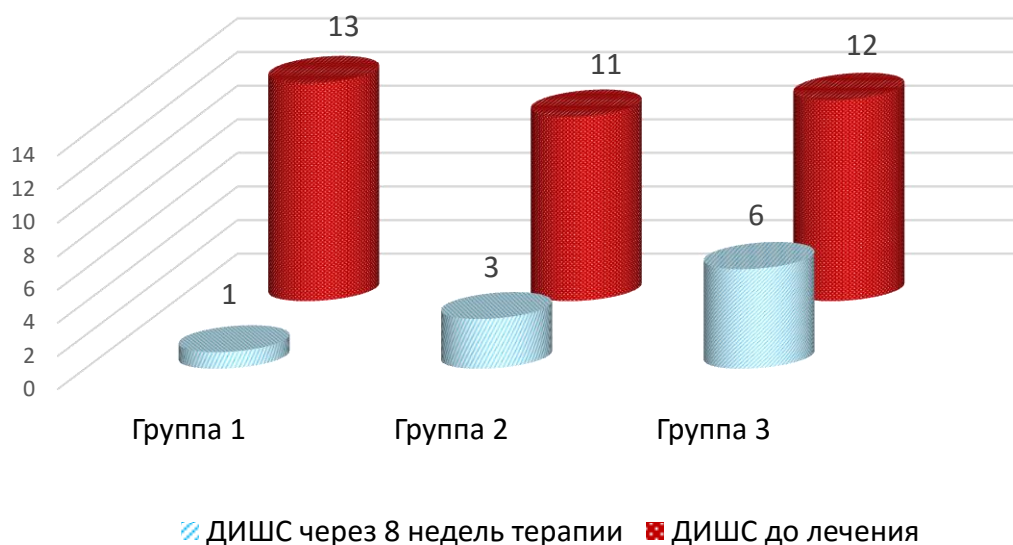


Рисунок 1. Динамика ДИШС в процессе лечения.

В 1-ой группе: ДИШС до лечения 13, после 8 недель терапии – 1 (редукция на 92,3%), $p < 0,05$

Во 2-ой группе: ДИШС до лечения 11, через 8 недель терапии – 3 (редукция на 72,8%), $p < 0,05$

В 3-ей группе: ДИШС до лечения 12, через 8 недель терапии – 6 (редукция на 50%), $p < 0,05$

Динамика показателей IGA в процессе лечения

Доля пациенток, достигших результата «чисто» или «почти чисто» к концу 8-ой недели терапии:

- в 1-ой группе - 92% (23 больных);
- во 2-ой группе - 68% (17 больных);
- в 3-ей группе - 52% (13 больных).

Заметная разница между группами наблюдалась уже к 4-ой неделе терапии (76%, 60% и 44% соответственно) (Рисунок 2).

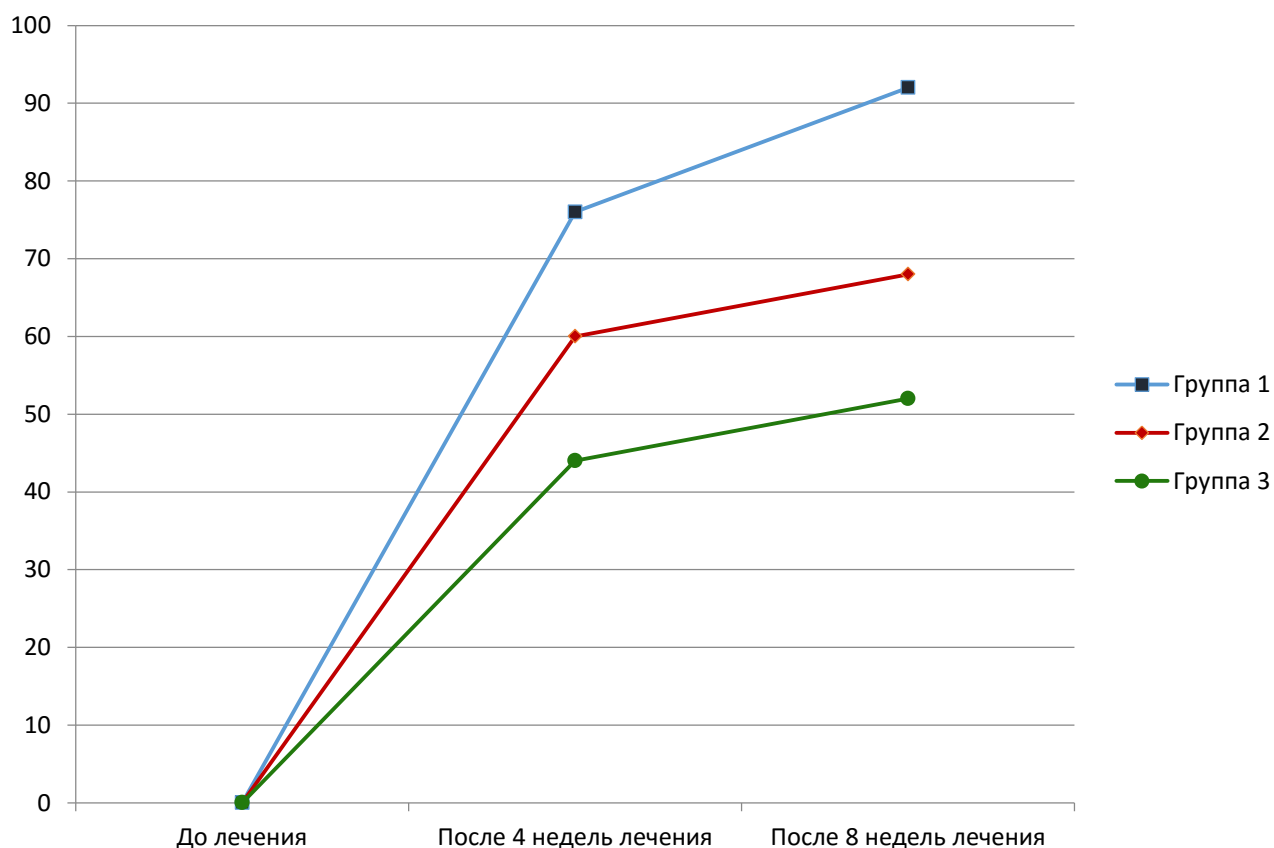


Рисунок 2. Динамика показателей IGA в процессе лечения.

Редукция воспалительных элементов розацеа в процессе лечения

У большинства участниц исследования была диагностирована розацеа средней степени тяжести при наличии $28 \pm 11,7$ воспалительных элементов, с умеренной эритемой.

Количество воспалительных элементов регрессировало к окончанию терапии:

- в 1-ой гр. – на $25,5 \pm 1,5$;
- во 2-ой гр. – на $20,3 \pm 1,2$;
- в 3-ей гр. - на $15,2 \pm 0,9$ ($p < 0,05$),

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 3).

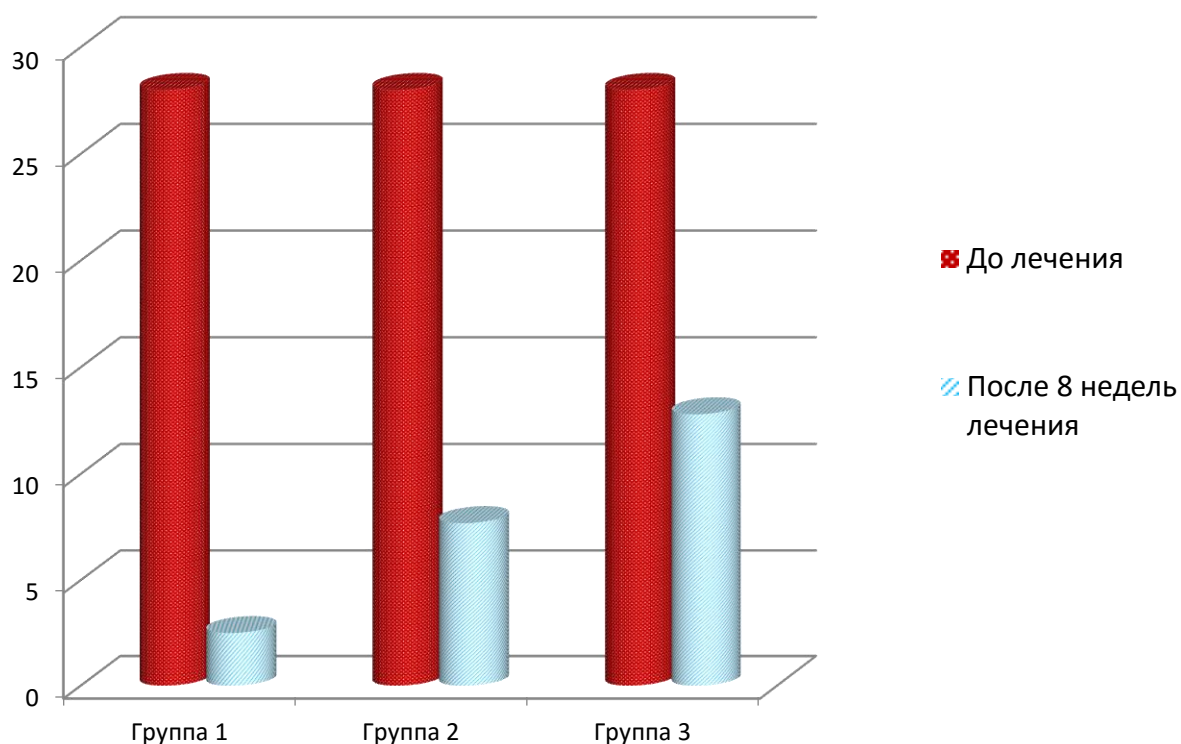


Рисунок 3. Редукция воспалительных элементов розацеа в процессе лечения.

Динамика ДИКЖ в процессе лечения

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

В 1-ой группе ДИКЖ до лечения – 18, после лечения – 3, редукция на 83%;

Во 2-ой группе ДИКЖ до лечения – 17, после лечения – 4, редукция на 76%

В 3-ей группе ДИКЖ до лечения – 18, после лечения – 8, редукция на 56% , $p < 0,001$ (Рисунок 4).

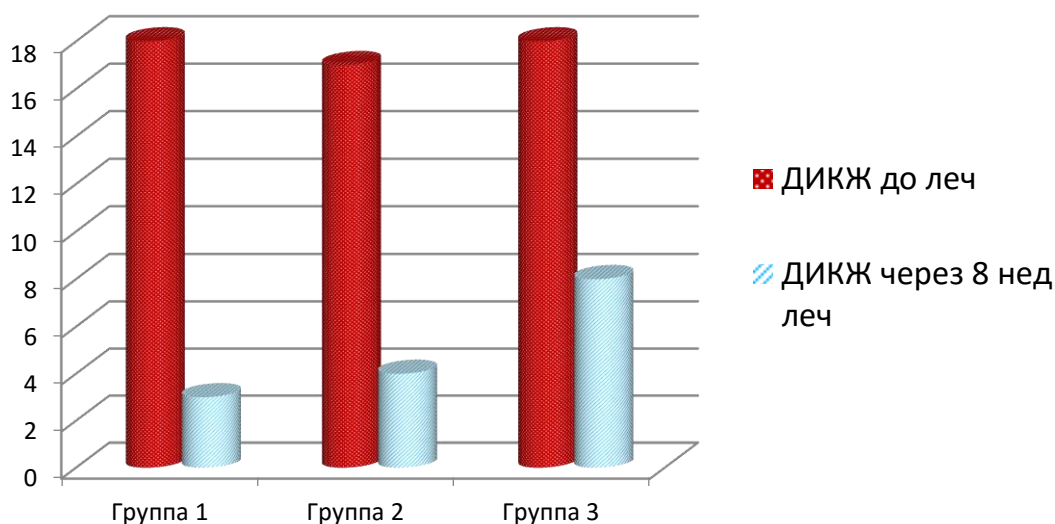


Рисунок 4. Динамика ДИКЖ в процессе лечения.

Оценка переносимости лечения и побочные эффекты

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 1, 2, 3).

Таблица 1. 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 2. 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 3. 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%).

Общеклинические исследования (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.

Изучение обсемененности кожи больных розацеа клещами рода Demodex

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).

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.

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 от 3 до 5 особей (Рисунок 5).

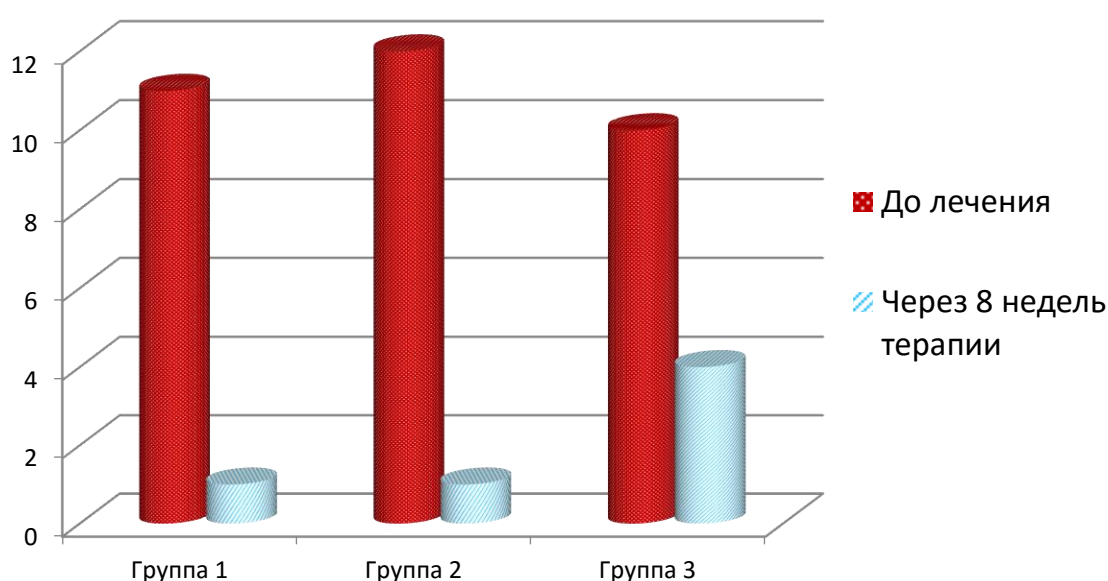


Рисунок 5. Обсемененность клещом рода Демодекс кожи больных до и после лечения.

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.

Кожа больных розацеа отличается от нормальной кожи:

- неровностью контуров эпидермиса и границы между эпидермисом и дермой;

- в дерме определяется гипоэхогенная зона ("заливка" красным цветом), которая соответствует сосудистому компоненту;

- уменьшением толщины дермы, в глубоких слоях которой отмечаются зоны пониженной эхогенности из-за лимфоцитарного инфильтрата, расположенного вокруг сосудов и волосяных фолликулов.

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 6).

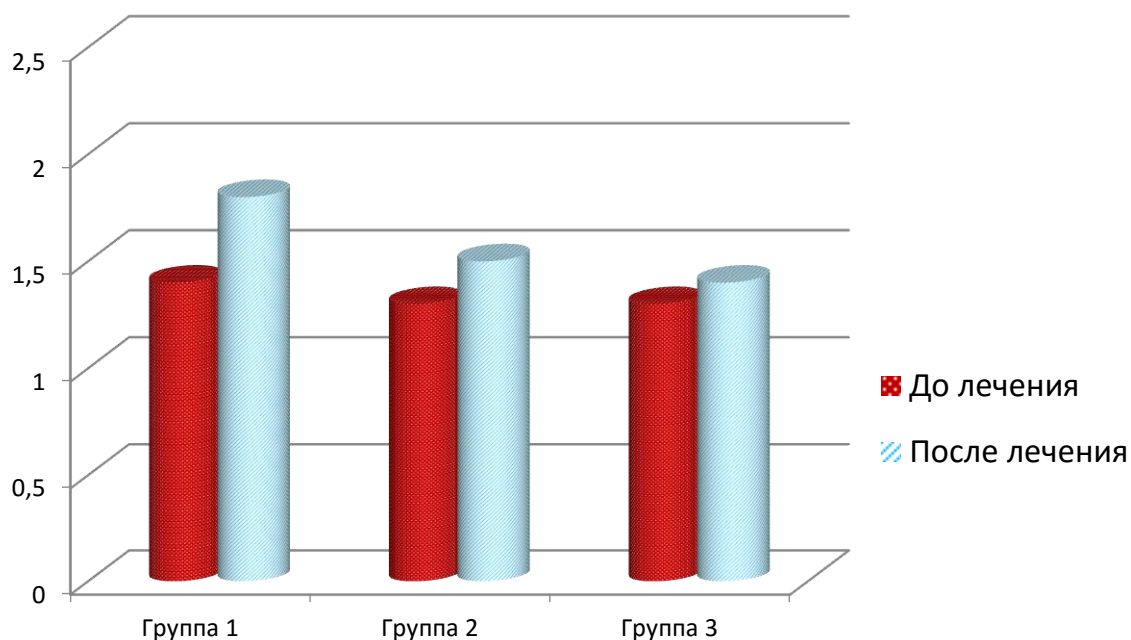


Рисунок 6. Изменение толщины дермы, мм по данным УЗ-сканирования у больных розацеа до лечения и через 8 недель терапии.

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 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-анализа).

Нарушения микроциркуляции были обнаружены у больных всех трех групп. При этом у больных 1-ой группы был диагностирован преимущественно застойный тип микроциркуляции (Рисунок 7).

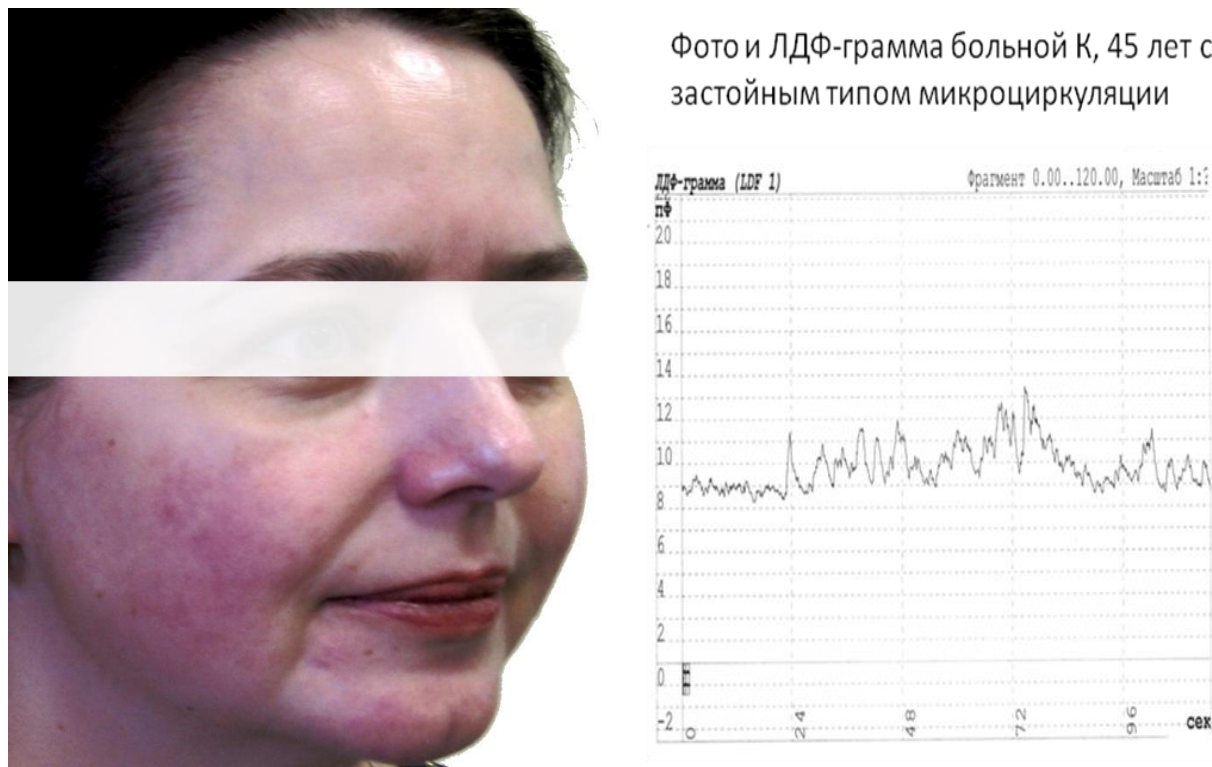


Рисунок 7. Фото и ЛДФ-грамма больной 1-ой группы с застойным типом микроциркуляции.

Застойный тип 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. Клинически это преимущественно выражалось в ярко-розовой разлитой эритеме без четких границ, большим количеством телеангиоэктазий, небольшим количеством (в среднем до 10-15) папулезных элементов (эритема преобладает над воспалительными элементами).

У больных 2-ой и 3-ей групп наблюдался преимущественно спастический тип микроциркуляции (Рисунки 8, 9).



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

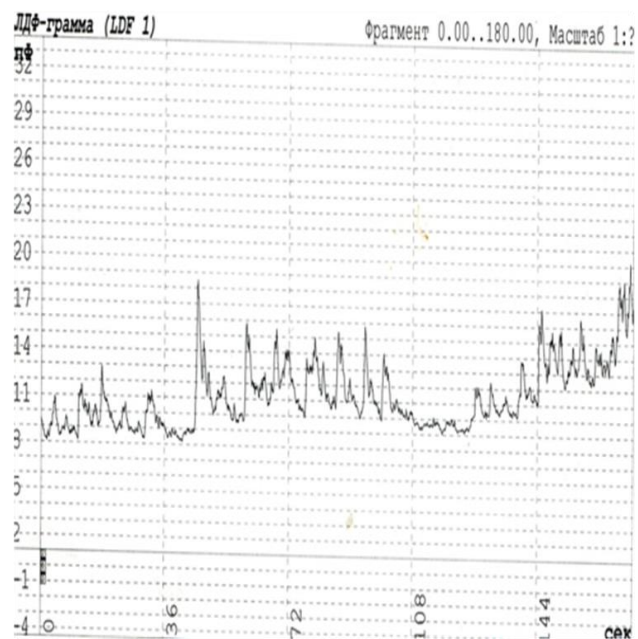


Рисунок 8. Фото и ЛДФ-грамма больной 2-ой группы со спастическим типом микроциркуляции



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

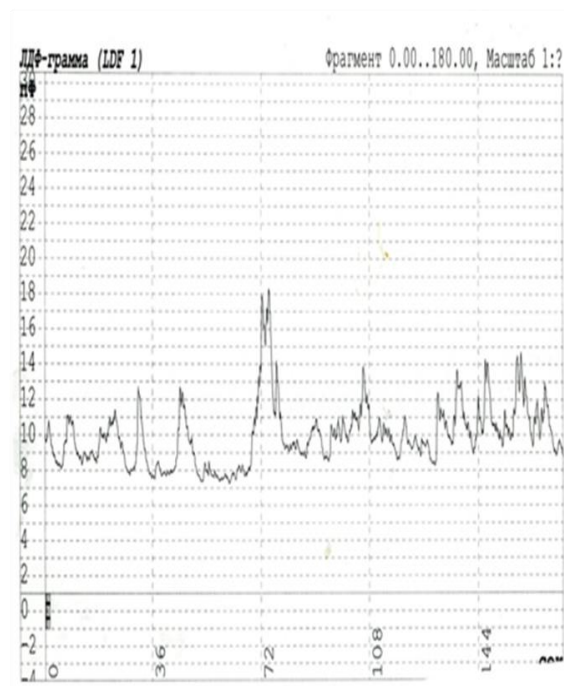


Рисунок 9. Фото и ЛДФ-грамма больной 2-ой группы со спастическим типом микроциркуляции.

Для спастического типа микроциркуляции 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 повышения амплитуды миогенных, нейрогенных колебаний). Амплитуда дыхательных колебаний также повышена.

Клинически спастический тип микроциркуляции у больных 2-ой и 3-ей групп проявлялся менее выраженной эритемой и телеангиоэктазиями, но большим количеством воспалительных элементов (в среднем до 30-35), чем у пациенток 1-ой группы (преобладание воспалительных элементов над эритемой).

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 об универсальности процесса.

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 92,3% и 72,8%; 92% и 68%; 83% и 76% соответственно.
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 92,3% и 50%; 92% и 52%; 83% и 56% соответственно.

4. 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.

5. 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Смирнова, Е.А.** Современная наружная терапия среднетяжелых форм розацеа / О.Ю. Олисова, Н.Г. Кочергин, **Е.А. Смирнова** // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** - 2016. - №19(6). - С. 328-334.
2. **Смирнова, Е.А.** Инновации в наружной терапии розацеа / О.Ю. Олисова, Н.Г. Кочергин, **Е.А. Смирнова** // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** - 2017. - № 20(5). - С. 270-274.
3. **Патент на изобретение № 2645932**, Российская Федерация, А61К 31/4164. Способ комбинированной наружной терапии для больных эритематозно-папулезной розацеа / О.Ю. Олисова, Н.Г. Кочергин, **Е.А. Смирнова** – 2017104879, заявл.15.02.2017, опубл.28.02.2018, Бюл. №7

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
 ЛДФ - лазерная доплеровская флоуметрия
 ПМ - показатель микроциркуляции
 СКП - среднее колебание перфузии
 IL1 - интерлейкин 1
 TNF α - фактор некроза опухолей альфа