

*На правах рукописи*

**МАХАКОВА ЮЛИЯ БУЯНДЫЛГЕРОВНА**

**ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РОЗАЦЕА  
ШИРОКОПОЛОСНЫМ ИМПУЛЬСНЫМ СВЕТОМ С ДИАПАЗОНОМ  
ДЛИН ВОЛ 500–670 НМ И 870–1200 НМ С УЧЕТОМ КЛИНИЧЕСКОЙ  
КАРТИНЫ И ОЦЕНКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОМПЛЕКСА  
НЕИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

14.01.10. – Кожные и венерические болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

МОСКВА – 2015

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, академик РАН,  
профессор **Кубанова Анна Алексеевна**

**Официальные оппоненты:** **Аравийская Елена Роальдовна,**  
доктор медицинских наук, профессор,  
ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский университет  
имени академика И.П. Павлова» Минздрава  
России, профессор кафедры  
дерматовенерологии

**Бакулев Андрей Леонидович,**  
доктор медицинских наук, профессор,  
ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ имени  
В.И. Разумовского» Минздрава России,  
профессор кафедры кожных и венерических  
болезней

**Ведущая организация:** ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный  
медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2015 года в \_\_\_ час. \_\_\_ мин.  
на заседании Диссертационного совета Д 208.115.01 при Федеральном  
государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр  
дерматологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской  
Федерации по адресу: 107076, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Государственный  
научный центр дерматологии и косметологии» Минздрава России.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2015 г.

Ученый секретарь  
Диссертационного совета  
кандидат медицинских наук

**Карамова Арфеня Эдуардовна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Одним из наиболее распространенных дерматозов является розацеа — мультифакториальное заболевание, характеризующееся хроническим рецидивирующим течением, локализующееся преимущественно на коже лица и сопровождающееся возникновением транзиторной, либо стойкой эритемы, телеангиэктазий, папуло-пустулезных элементов и узлов (Владимиров В.В., Сирмайс Н.С., 2011; Перламутров Ю.Н., Сайдалиева В.Ш., Ольховская К.Б., 2011; Адаскевич В.П., 2003; Eckel R., 2014; Zouboulis C. et al., 2014; Steinhoff M. et al., 2013).

В России, согласно литературным данным, на долю розацеа приходится около 5% всех дерматологических диагнозов. По данным литературы, распространенность розацеа составляет 10% среди всего населения (Gupta A.K., 2005).

К основным патогенетическим факторам развития розацеа относят дисфункцию эндокринной и нервной систем (Schwab V.D., Sulk M. et al., 2011), нарушение функции иммунной системы (Бутов Ю.С., 2006; Адаскевич В.П., 2003; Del Rosso J.Q., Gallo R.L., 2012), заболевания желудочно-кишечного тракта, ассоциированные с *Helicobacter pylori* (Boixeda de Miquel D., 2006; Herr H. et al., 2000), присутствие в коже клеща *Demodex folliculorum* (Курдина М.И., 1998; Jarmuda S., O'Reilly N., Zaba R., 2012), патологические сосудистые реакции, в частности, нарушение кровотока по лицевой вене (Бутов Ю.С. и др., 2006; Wilkin J., 2008).

Лечение больных розацеа представляет собой сложную задачу, многочисленные способы лечения розацеа определяются многообразием этиологических и патогенетических факторов дерматоза, его стадией и клинической формой (Барабанов Л.Г., 2009; Курдина М.И., 1998; Jansen T., 2008).

Несмотря на широкий спектр фармакологических средств, используемых в лечении розацеа (антибактериальных, антипротозойных и других препаратов), необходимый терапевтический эффект достигается не всегда, а нерациональная терапия может приводить к развитию тяжелых форм заболевания и

психосоциальной дезадаптации больных (Матушевская Е.В., Свиршевская Е.В., 2014; Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б., Ляпон А.О., 2013; Сирмайс Н.С., 2012; Утц С.Р., Моррисон А.В., Давыдова А.В., 2012).

В ряде работ (Панкина Е.С. и др., 2012; Можарова М.В. и др., 2008; Lallas A.et al., 2014) для оценки сосудистых нарушений в очагах поражения у больных розацеа были использованы различные неинвазивные методы исследования — дерматоскопия, лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) и конфокальная лазерная сканирующая *in vivo* микроскопия (КЛСМ). Однако результаты данных работ разрозненны и противоречивы, так как применение только одного из указанных методов не отражает всех функциональных и морфологических изменений при данном заболевании. Разработка комплекса неинвазивных методов исследования позволит оценить морфологические изменения дермы и эпидермиса и состояния сосудов в очагах поражения в режиме реального времени, а также осуществлять контроль эффективности проводимой терапии.

Рядом авторов была продемонстрирована эффективность применения широкополосного импульсного светового излучения (Intense Pulsed Light, IPL) в лечении розацеа (Круглова Л.С.и др., 2014; Ковальчук Л.А. и др., 2012; Галкина О.А., 2007; Parageorgiou P. et. al., 2008; Kawana S. et. al., 2007). В то же время, несмотря на широкое применение указанного метода в лечении дерматозов, локализующихся на лице, обусловленных сосудистой патологией, в доступной литературе отсутствуют сведения о характере изменений, происходящих в структурах кожных покровов под воздействием IPL на очаги поражения у больных розацеа. Изучение морфологических изменений, происходящих в очагах поражения у больных розацеа, наряду с данными клинической картины позволит персонализировать терапию и определить показания к терапии IPL больных эритематозно-телеангиэктатическим и папулопустулезным субтипами розацеа.

## **Цель исследования**

Разработать метод лечения больных с эритематозно-телеангиэктатическим и папуло-пустулезным субтипами розацеа широкополосным импульсным световым излучением с диапазоном длин волн 500–670 и 870–1200 нм.

## **Задачи исследования**

1. Оценить вариабельность клинических проявлений в очагах поражения у больных различными субтипами розацеа, изучить долю заболеваемости розацеа в общей структуре дерматологической заболеваемости.

2. Разработать комплекс неинвазивных (дерматоскопия и конфокальная лазерная сканирующая микроскопия *in vivo*) и инструментальных методов (лазерная доплеровская флоуметрия) для оценки патоморфологических изменений в очагах поражения у больных с различными клиническими субтипами розацеа.

3. Определить показания к применению и эффективные параметры широкополосного импульсного светового излучения с диапазоном длин волн 500–670 нм и 870–1200 нм у больных розацеа с учетом клинической картины заболевания и характера морфологических изменений в очагах поражения.

4. Изучить эффективность разработанного метода лечения широкополосным импульсным световым излучением с диапазоном длин волн 500–670 нм и 870–1200 нм по динамике клинической картины и характеру морфологических изменений в очагах поражения больных розацеа.

## **Научная новизна**

Впервые с помощью разработанного комплекса неинвазивных методов диагностики в режиме реального времени установлены особенности патологических процессов в очагах поражения больных эритематозно-телеангиэктатическим и папуло-пустулезным субтипами розацеа: выявлено увеличение количества и диаметра сосудов, определено функциональное состояние микроциркуляторного русла, получены данные о глубине залегания патологических сосудов и характере морфологических изменений кожи.

Разработанный комплекс неинвазивных методов исследования позволяет оценить эффективность проводимой терапии розацеа, в том числе широкополосным импульсным световым излучением.

### **Практическая значимость**

Разработан метод лечения больных эритематозно-телеангиэктатическим и папуло-пустулезным субтипами розацеа широкополосным импульсным световым излучением с диапазоном длин волн 500–670 и 870–1200 нм, установлена высокая клиническая эффективность и безопасность метода.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Широкополосное импульсное световое излучение с диапазоном длин волн 500–670 и 870–1200 нм является высокоэффективным методом лечения больных розацеа.

2. Комплекс неинвазивных методов исследования: конфокальная лазерная сканирующая *in vivo* микроскопия, дерматоскопия и лазерная доплеровская флоуметрия позволяет оценивать динамику патологического процесса в коже больного розацеа в режиме реального времени, получать объективную информацию об эффективности терапии.

3. Разработанный комплекс неинвазивных методов исследования в совокупности с классическим гистологическим исследованием улучшает качество визуализации патологических изменений, характерных для очага поражения у больных розацеа, в том числе изменений сосудов поверхностного сосудистого сплетения за счет возможности их исследования при сохраненном кровотоке.

### **Внедрение результатов в практику**

Разработанный метод лечения больных с эритематозно-телеангиэктатическим и папуло-пустулезным субтипами розацеа широкополосным импульсным световым излучением с диапазоном длин волн от 500-670 нм и 870-1200 нм внедрен в практическую деятельность консультативно-диагностического центра ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России и ФГБУ «Поликлиника №1» Управления делами Президента Российской Федерации.

Результаты проведенного исследования внедрены в программу обучения студентов, ординаторов и аспирантов на кафедре дерматовенерологии лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России и используются в учебном процессе при подготовке клинических ординаторов в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России.

### **Апробация работы**

Результаты диссертационного исследования доложены на: XIV Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (Москва, июнь, 2014 г.); XV Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (Москва, июнь, 2015 г.); IV Конференции дерматовенерологов и косметологов Приволжского федерального округа. Заседании профильной комиссии Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздрава России по дерматовенерологии и косметологии (Казань, октябрь, 2014 г.); V Конференции дерматовенерологов и косметологов Южного федерального округа. Заседании профильной комиссии Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздрава России по дерматовенерологии и косметологии (Краснодар, апрель, 2015 г.); V Конференции дерматовенерологов и косметологов Сибирского федерального округа (Новосибирск, октябрь, 2015 г.).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, 5 из них в научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

### **Структура и объем диссертации**

Работа изложена на 128 страницах машинописного текста и состоит из обзора литературы, раздела материалов и методов, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список литературы содержит 202 источника, в том числе 67 отечественных и 135 зарубежных. Текст иллюстрирован 23 рисунками и 10 таблицами.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Работа выполнена в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России в период с 2012 по 2015 год. Всего под наблюдением находилось 90 больных розацеа, контрольную группу составляли 20 здоровых лиц. Мужчин было 31 человек, женщин — 59, возраст больных составил от 25 до 55 лет. У 38 больных диагностирован эритематозно-телеангиэктатический, у 42 — папуло-пустулезный субтип розацеа, у 9 больных констатирована офтальморозацеа, у 1 больного — фиматозный субтип.

Степень тяжести заболевания определяли с помощью шкалы диагностической оценки розацеа по Адаскевичу В.П. (табл. 1).

*Таблица 1 — Шкала диагностической оценки розацеа (В.П. Адаскевич)*

Признаки	0 баллов менее 10 элементов	1 балл от 11 до 20 элементов	2 балла от 21 до 30 элементов	3 балла свыше 30 элементов
Папулы/пустулы				
Эритема	ощутимой эритемы нет	слабая (легкая)	умеренная	сильная (тяжелая) фиолетово- красный цвет
Телеанги- эктазии	нет	с ограниченным поражением в центре/генерализованная по всему лицу		
		тонкие сосуды менее 0,2 мм в диаметре, занимающие менее 10% лица	несколько тонких сосудов и /или несколько более крупных диаметром более 0,2 мм, занимающих от 10% до 30% лица	много мелких сосудов и /или крупных сосудов, занимающих более 30% лица
Сухость кожи	нет	слабая	умеренная, с незначительным шелушением	сильная, с выраженным шелушением
Жжение	нет	слабое	умеренное	сильное
Отек лица	нет	слабый	умеренный, мягкий	сильный, персистирующий

Количество баллов от 6 до 12 соответствовало легкой степени тяжести, от 13 до 17 баллов — средней степени тяжести, от 18 до 21 балла — тяжелой степени.

Таким образом, среди наблюдаемых больных преобладали лица со средней степенью тяжести течения заболевания — 52 (58,8%) (средний балл 14,8±1,3).

Легкая степень тяжести течения заболевания установлена у 21 (22,3%) больного (средний балл  $6,5 \pm 1,2$ ), тяжелая степень течения заболевания у 17 (18,9%) больных (средний балл  $19,4 \pm 2,1$ ).

Фототип кожи больных определялся в соответствии с классификацией, предложенной Владимировым В.В. (2009).

Результаты исследований показали, что у больных с эритематозно-телеангиэктатическим субтипом розацеа (38 человек): 1-й фототип кожи констатирован у 20 больных, 2-й фототип кожи — у 12 больных, 3-й фототип кожи — 6 больных. У больных с папуло-пустулезным субтипом розацеа (42 человека): у 26 больных был установлен 1-й фототип кожи, у 9 больных — 2-й фототип кожи, у 7 больных — 3-й фототип кожи.

В анамнезе 34,4% больных розацеа отмечали неэффективность ранее проводимой терапии (антибактериальных, антипротозойных препаратов и иных методов лечения).

Обследование больных лабораторными методами (общий анализ крови, общий анализ мочи и биохимические анализы крови) установило, что у 71 (78,9%) больного все изучаемые показатели находились в пределах нормы. У 19 (21,1%) больных розацеа были выявлены незначительные отклонения от нормы, обусловленные сопутствующими заболеваниями.

Больным с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта проводился уреазный дыхательный тест на выявление *Helicobacter pylori* при помощи тест-системы «Хелик» с индикаторной трубкой.

Для исследования патоморфологических изменений кожи в очагах поражения у больных розацеа в области лба, щек и подбородка был использован комплекс неинвазивных методов исследования: дерматоскопия и конфокальная лазерная сканирующая *in vivo* микроскопия, а также лазерная доплеровская флоуметрия для изучения параметров кровотока.

Дерматоскопическое исследование проводилось при помощи дерматоскопа Heine delta 20 с использованием оптических линз с 10-кратным увеличением, контактной платы со шкалой и иммерсионного масла Crodamol STS®.

Для оценки состояния микроциркуляции кожи в очагах поражения больных розацеа применялся метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), с использованием прибора ЛАКК–ОП с прилагаемым стандартным зондом и компьютерным анализом ритмов кровотока (НПП «Лазма», Россия).

Методом конфокальной лазерной сканирующей *in vivo* микроскопии (КЛСМ) оценивали строение структур кожи *in vivo* и изучали морфологию кожи в режиме реального времени, не нарушая при этом целостности кожных покровов. КЛСМ проводилась на конфокальном лазерном сканирующем *in vivo* микроскопе VivaScope® 1500 (Lucid® Inc., Rochester, NY, USA).

С целью сопоставления результатов, полученных с помощью неинвазивных методов диагностики и гистологического исследования кожи, группе больных с эритематозно-телеангиэктатическим и папуло-пустулезным субтипами розацеа (10 человек) до начала лечения проводился забор биопсийного материала из очагов поражения кожи.

Лечение широкополосным импульсным световым излучением на лазерной модульной системе Palomar (Medical Technologies, США) с помощью лазерной насадки Max G с диапазоном длин волн 500–670 и 870–1200 нм было проведено 80 больным розацеа: 38 - с эритематозно-телеангиэктатическим субтипом; 42 — с папуло-пустулезным субтипом.

Широкополосное импульсное световое излучение (Intense Pulsed Light, IPL) представляет собой полихроматический некогерентный свет различного спектра, от видимого до инфракрасного излучения (500–1300 нм).

Принцип биологического воздействия IPL на структуры кожи заключается в абсорбции фотонов эндогенными или экзогенными хромофорами, располагающихся в различных слоях кожи, что приводит к локальному подъему температуры и разрушению хромофора, а также деструкции структур, в которых он содержится. Свойствами хромофора обладает оксигемоглобин эритроцитов, присутствующих в сосудах кожи. Воздействие широкополосного импульсного света вызывает коагуляцию сосудов, что клинически проявляется исчезновением сосуда.

Параметрами широкополосного импульсного светового излучения являются длительность импульса и энергия вспышки: длительность импульса – интервал времени между началом и концом импульса, измеренный на определенном уровне относительно максимальной амплитуды импульса; энергия вспышки – количество энергии светового излучения, передаваемое на единицу площади.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием статистической программы Statistica 10, Microsoft Office Excel 2010. Значимость различий средних арифметических значений оценивали методом Mann-Whitney. При сравнении частотных показателей для оценки значимости использовали критерий или точный критерий Fisher. При сравнении количественных показателей зависимых групп для оценки значимости использовали регрессионный анализ по Фридману. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### **Результаты собственных исследований**

Среди всех наблюдаемых больных у 38 пациентов был диагностирован эритематозно-телеангиэктатический субтип розацеа. У этих больных патологический кожный процесс локализовался на коже лба, щек, носогубного треугольника, подбородка и был представлен транзиторной, либо персистирующей диффузной эритемой с нечеткими границами, множественными тонкими телеангиэктазиями, умеренно выраженным отеком и сухостью кожи в очагах поражения. У 12 больных наблюдалась транзиторная эритема, у 36 больных — персистирующая диффузная эритема.

У 42 больных папуло-пустулезным субтипом розацеа клинический процесс характеризовался наличием персистирующей эритемы, выраженной инфильтрацией, множественными телеангиэктазиями, папулами небольшого размера, иногда сливающимися между собой, единичными пустулами. Очаги поражения локализовались в области щек, лба, носогубного треугольника, подбородка. Больных беспокоило чувство жжения, сухости кожи и зуд в очагах поражения.

У 9 больных с офтальморозацеа отмечались следующие офтальмологические симптомы: чувство жжения, слезотечение, ощущения инородного тела и светобоязнь.

У 1 больного с фиматозным субтипом розацеа наблюдались множественные телеангиэктазии, папулы, пустулы и единичные инфильтративные узлы на фоне выраженной диффузной эритемы.

Сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта были выявлены у 47 (52,2%) наблюдаемых больных (язвенная болезнь 12-перстной кишки — 3, эрозивный гастрит — 4, хронический гастрит — 13, хронический гастродуоденит — 11, хронический панкреатит — 5, хронический холецистит — 11).

Заболевания эндокринной системы установлены у 18 (20%) больных (гипертиреоз — 5, сахарный диабет — 6, ожирение — 7). У 11 (12,2%) женщин в анамнезе отмечались гинекологические заболевания (нарушение менструального цикла — 4, миома матки — 7) (табл. 2).

*Таблица 2 — Сопутствующие заболевания у больных розацеа*

<b>Сопутствующие заболевания</b>	<b>Число больных (доля, %)</b>
Заболевания желудочно-кишечного тракта	47 (52,2)
Заболевания эндокринной системы	18 (20)
Гинекологические заболевания	11 (12,2)

Результаты показали, что у 33 (36,7%) из всех обследованных больных розацеа был выявлен *Helicobacter pylori* с помощью тест-системы «Хелик».

*Demodex folliculorum* был обнаружен у 49 (54,4%) больных розацеа: у 15 больных с эритематозно-телеангиэктатическим субтипом, у 29 больных с папулопустулезным субтипом, у 4 больных с офтальморозацеа и у 1 больного с фиматозным субтипом розацеа. У 41 (45,6 %) больного розацеа клещ рода *Demodex* обнаружен не был (рис. 1).

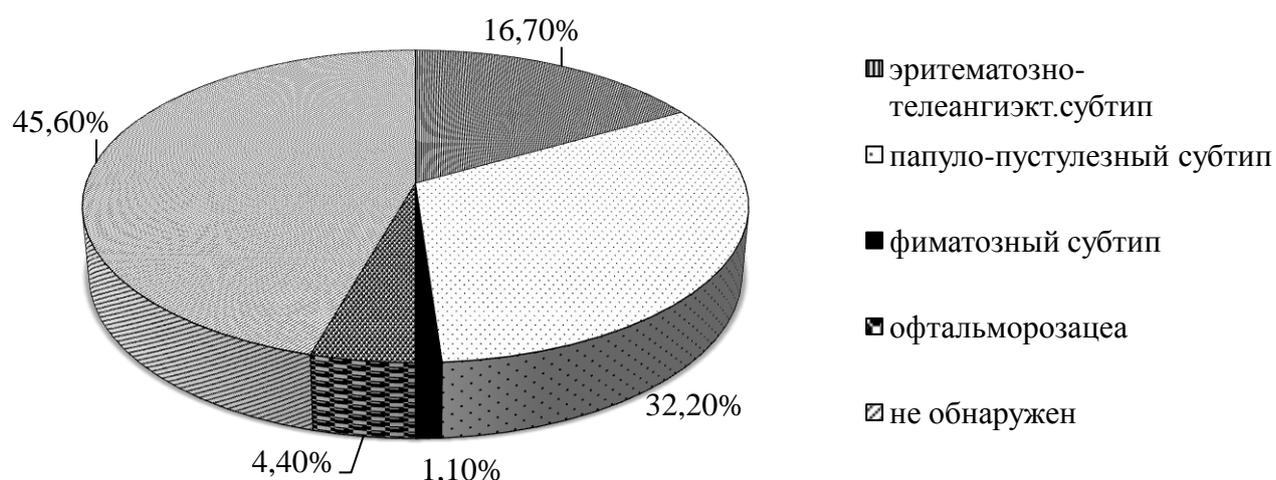


Рисунок 1 — Частота выявления *Demodex folliculorum* у больных розацеа

При анализе нозологической структуры дерматологического приема за период с 2012 по 2015 гг. в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России было выявлено, что доля больных розацеа в общей структуре обращаемости составила 2,46% (табл. 3).

Таблица 3 — Структура диагнозов при обращении пациентов на дерматологический прием в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России в 2012-2015 гг

Диагноз	2012	2013	2014	2015	Всего с 2012 по 2015	%
Андрогенная алопеция	1959	2005	2023	1670	7657	16,89
Акне	1591	1686	1843	1101	6221	13,7
Гнездная алопеция	961	974	880	709	3524	7,78
Склеродермия	68	89	84	80	321	7,08
Псориаз	729	831	851	663	3074	6,78
Атопический дерматит	767	675	573	230	2245	4,96
Экзема	459	545	629	331	1964	4,33
Витилиго	474	495	444	333	1746	3,85
Аногенитальные (венерические) бородавки	625	469	262	100	1456	3,21
Микоз ногтей	494	426	83	209	1212	2,67
Розацеа	217	297	367	234	1115	2,46
Вирусные бородавки	236	348	325	115	1024	2,26

Пиодермии	146	118	95	36	395	0,87
Лишай красный плоский	48	78	76	44	246	0,5
Аллергический контактный дерматит	29	50	57	29	165	0,36
Буллезные дерматозы	32	36	32	24	124	0,274
Крапивница	33	26	33	12	104	0,23
Простой контактный дерматит	28	15	9	5	57	0,126
Всего	12756	13293	11549	7710	45308	

***Разработка комплекса неинвазивных (дерматоскопия и КЛСМ in vivo) и инструментальных методов (ЛДФ) для оценки патоморфологических изменений в очагах поражения у больных с различными клиническими субтипами розацеа.***

С целью изучения морфологических изменений и функционального состояния микроциркуляторного русла в коже был разработан комплекс исследований, позволяющий в режиме реального времени оценить морфологическую структуру патологического кожного покрова, а также длину и глубину залегания сосудов поверхностного сосудистого сплетения и выраженность нарушений микроциркуляции в очагах поражения. Для этого были применены метод дерматоскопии, лазерной доплеровской флоуметрии и конфокальной лазерной сканирующей *in vivo* микроскопии.

Обследование больных до начала лечения методом дерматоскопии показало, что у 35 больных розацеа (23 с эритематозно-телеангиэктатическим и 12 с папуло-пустулезным субтипами) в очагах поражения визуализировались множественные полигональные расширенные сосуды, фолликулярные пробки, поверхностные чешуйки и единичные микропустулы.

У 24 (63%) обследованных больных с эритематозно-телеангиэктатическим и у 1 больного с папуло-пустулезным субтипами розацеа в очагах поражения было выявлено преобладание сосудов малого диаметра (0,1–0,3 мм).

У 23 (59%) больных с папуло-пустулезным и 3 с эритематозно-телеангиэктатическим субтипами розацеа установлено преобладание сосудов крупного диаметра (>0,6 мм).

У 11 (31%) больных с эритематозно-телеангиэктатическим и 18 (36%) больных с папуло-пустулезным субтипами было выявлено преобладание сосудов среднего диаметра (0,4 – 0,5 мм) (табл. 3).

*Таблица 3 — Распределение больных с эритематозно-телеангиэктатическим и папуло-пустулезным субтипами розацеа по диаметру патологических сосудов в очаге поражения*

<b>Диаметр патологических сосудов в очаге поражения</b>	<b>Больные с эритематозно-телеангиэктатическим субтипом розацеа (n=38)</b>	<b>Больные с папуло-пустулезным субтипом розацеа (n=42)</b>
Сосуды малого диаметра (0,1-0,3 мм)	24 (63%)	1 (5%)
Сосуды среднего диаметра (0,4-0,5 мм)	11 (31%)	18 (36%)
Сосуды крупного диаметра (> 0,6 мм)	3 (6%)	23 (59%)

У больного с фиматозным субтипом розацеа преимущественно преобладали сосуды с крупным диаметром (>0,6 мм).

Таким образом, было установлено, что для эритематозно-телеангиэктатического субтипа розацеа в очагах поражения характерно преобладание сосудов малого диаметра, для папуло-пустулезного субтипа — крупного диаметра.

У 38 больных с эритематозно-телеангиэктатическим субтипом розацеа методом ЛДФ выявлена дилатация артериол и венул кожи лица. Показатель микроциркуляции, отражающий уровень перфузии единицы объема ткани за единицу времени, у больных с эритематозно-телеангиэктатическим субтипом розацеа был увеличен и составил  $26,3 \pm 1,2$  п.е. ( $p \leq 0,05$ ), при норме  $20,4 \pm 1,2$  п.е.

У 42 больных с папуло-пустулезным субтипом розацеа обнаруживалась дилатация венул и спазм артериол кожи лица, показатель микроциркуляции был снижен и составлял  $18,1 \pm 1,2$  п.е. ( $p \leq 0,05$ ), при норме  $20,4 \pm 1,2$  п.е. Напряженность функционирования регуляторных систем микрососудистого русла также была снижена и составляла в среднем  $3,05 \pm 1,66$  ( $p \leq 0,05$ ), при норме  $5,6 \pm 1$ .

Метод ЛДФ позволил определить функциональное состояние микроциркуляторного русла при различных субтипах розацеа в очагах поражения: у больных с эритематозно-телеангиэктатическим субтипом

определялось патологическое повышение перфузии тканей, а у больных с папуло-пустулезным субтипом — венозный застой.

Методом КЛСМ у больных с эритематозно-телеангиэктатическим и папуло-пустулезным субтипами розацеа были установлены характерные патоморфологические изменения в очагах поражения и определена глубина залегания сосудов в очагах поражения. В эпидермисе и сосочковом слое дермы располагались воспалительные инфильтраты, расположенные преимущественно вокруг волосяных фолликулов, выводных протоков потовых желез и поверхностного сосудистого сплетения.

Установлено, что у больных с эритематозно-телеангиэктатическим субтипом розацеа глубина залегания сосудов составляла  $76,5 \pm 3,6$  мкм, при папуло-пустулезном субтипе —  $72,2 \pm 2,6$  мкм (по сравнению с показателями группы здоровых лиц, у которых он составлял  $84,6 \pm 4,3$  мкм).

Метод КЛСМ позволил изучить в режиме реального времени данные о характерном расположении сосудов и морфологических изменениях кожи, не выявляемые при классическом гистологическом исследовании. В то же время метод КЛСМ *in vivo* вследствие ограниченной проникающей способности лазерного луча (830 нм) не позволяет детализировать изменения, возникающие в глубоких отделах дермы, и изучить клеточный состав воспалительных инфильтратов, поэтому его нельзя рассматривать в качестве полной альтернативы гистологическому исследованию больных розацеа.

Полученные в результате проведенных исследований данные позволили разработать комплекс неинвазивных методов исследования, результаты которого в совокупности с данными гистологического исследования повысили эффективность определения патоморфологических признаков в очагах поражения и характера изменения сосудов поверхностного сосудистого сплетения *in vivo*, в условиях сохраненного кровотока.

***Разработка показаний и параметров светового излучения у больных розацеа с учетом клинической картины заболевания и характера морфологических изменений патологического кожного процесса.***

Показаниями к применению широкополосного импульсного светового излучения у больных розацеа являлись клинические признаки, характерные для эритематозно-телеангиэктатического или папуло-пустулезного субтипа (транзиторная либо персистирующая диффузная эритема, множественные телеангиэктазии, папулезные и пустулезные элементы), сопровождающиеся патоморфологическими изменениями в эпидермисе и дерме (множественные расширенные сосуды, воспалительные инфильтраты, расположенные преимущественно вокруг волосяных фолликулов, выводных протоков потовых желез, уменьшение глубины залегания поверхностного сосудистого сплетения).

Терапевтические параметры импульсного светового излучения (длительность импульса и энергия вспышки) определялись с учетом фототипа кожи, клинического субтипа розацеа и диаметра наибольшего количества измененных сосудов в очаге поражения.

Больным с эритематозно-телеангиэктатическим субтипом розацеа с преобладанием сосудов малого диаметра (0,1-0,3 мм) были определены параметры светового излучения:

- с 1-м фототипом кожи — длительность импульса 10 мс с энергией вспышки 30–38 Дж/см<sup>2</sup>;
- со 2-м фототипом кожи — длительность импульса 10 мс с энергией вспышки 38-46 Дж/см<sup>2</sup>;
- с 3-м фототипом кожи — длительность импульса 15 мс с энергией вспышки 32-42 Дж/см<sup>2</sup>.

Больным с эритематозно-телеангиэктатическим и папуло-пустулезным субтипами розацеа при преобладании сосудов среднего диаметра (0,4-0,6мм) были определены следующие параметры светового излучения:

- с 1-м фототипом кожи — длительность импульса 10–15 мс с энергией вспышки 30-50 Дж/см<sup>2</sup>;

- со 2-м фототипом кожи — длительность импульса 10–20 мс с энергией вспышки 26–42 Дж/см<sup>2</sup>;

- с 3-м фототипом кожи — длительность импульса 20 мс с энергией вспышки 32–38 Дж/см<sup>2</sup>.

Больным с папуло-пустулезным субтипом розацеа с преобладанием сосудов крупного диаметра (>0,6 мм) были определены параметры светового излучения:

- с 1-м фототипом кожи — длительность импульса 100 мс с энергией вспышки 60–70 Дж/см<sup>2</sup>;

- со 2-м фототипом кожи — длительность импульса 100 мс с энергией вспышки 60–70 Дж/см<sup>2</sup>;

- с 3-м фототипом кожи — длительность импульса 100 мс с энергией вспышки 60–70 Дж/см<sup>2</sup>.

Процедура считалась эффективной в случаях исчезновения сосуда вследствие «схлопывания» его стенок; потемнения сосуда в результате коагуляция крови и образования тромба; кровоизлияния в кожу вследствие разрыва сосуда.

Процедура считалась неэффективной в случае отсутствия изменений сосуда, что свидетельствовало о неадекватном подборе параметров импульсного светового излучения.

Критериями эффективности терапии широкополосным импульсным световым излучением являлись:

- клиническое выздоровление — разрешение очагов поражения, в виде отсутствия эритемы, телеангиэктазий, папулезных и пустулезных высыпаний;

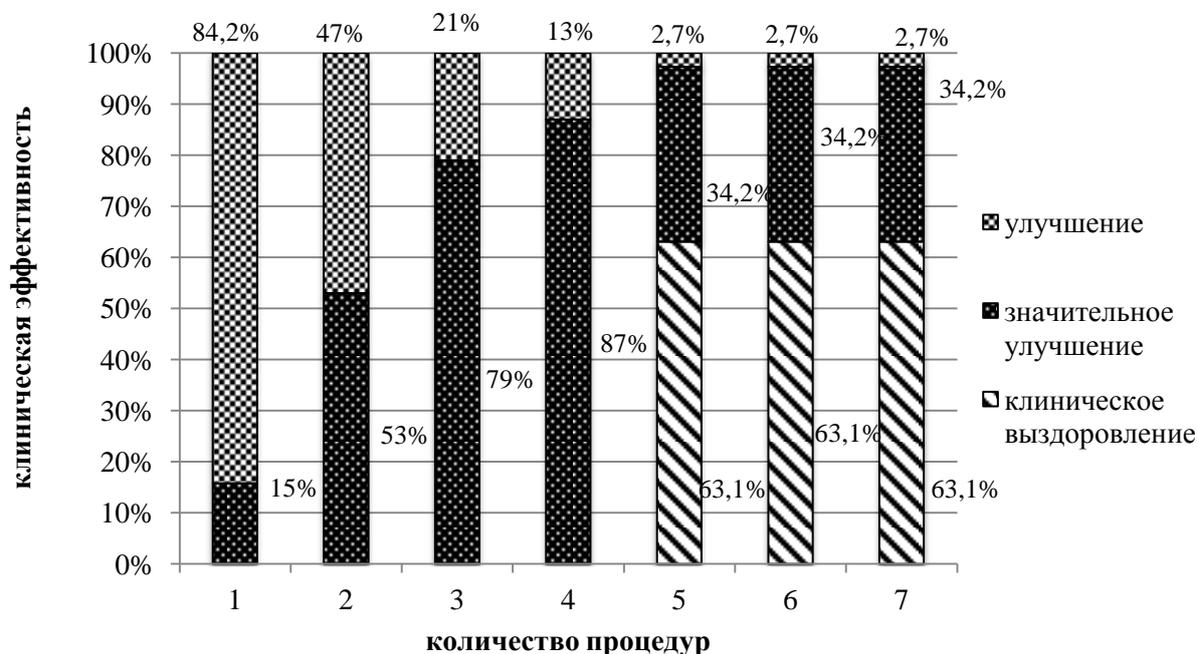
- значительное улучшение — отсутствие новых высыпаний, регресс телеангиэктазий и папулезных высыпаний более чем на 50%;

- улучшение — изменение указанных клинических критериев менее чем на 50%;

- без эффекта — клиническая картина оставалась неизменной.

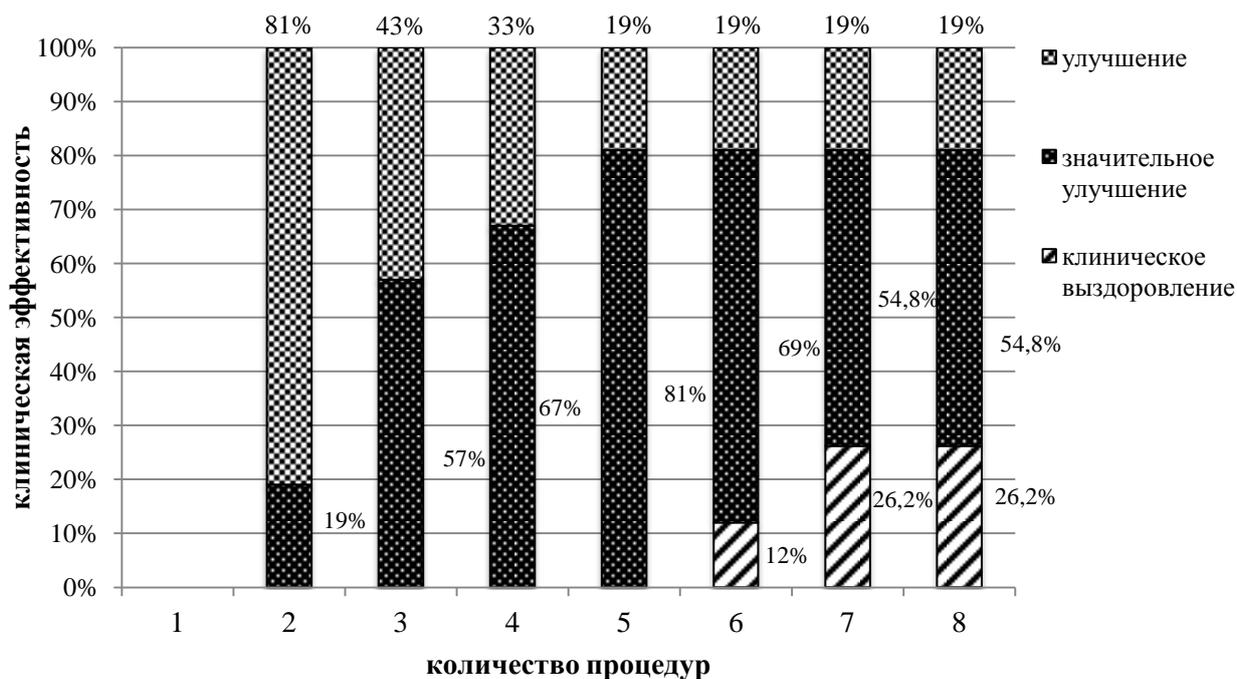
Исследования показали, что у 24 (63,1%) больных с эритематозно-телеангиэктатическим субтипом розацеа клиническое выздоровление

достигалось после проведения 5-6 процедур. Увеличение количества процедур до 7-ой обеспечивало стабильную клиническую эффективность (рис. 2).



*Рисунок 2 — Клиническая эффективность лечения больных эритематозно-телеангиэктатическим субтипом розацеа широкополосным импульсным световым излучением*

У 11 (26,2%) больных с папуло-пустулезным субтипом розацеа клиническое выздоровление было достигнуто после проведения 7-8 процедур. Проведение последующих процедур не оказывало значимых изменений дерматологического статуса и их дальнейшее применение было нецелесообразно (рис. 3).



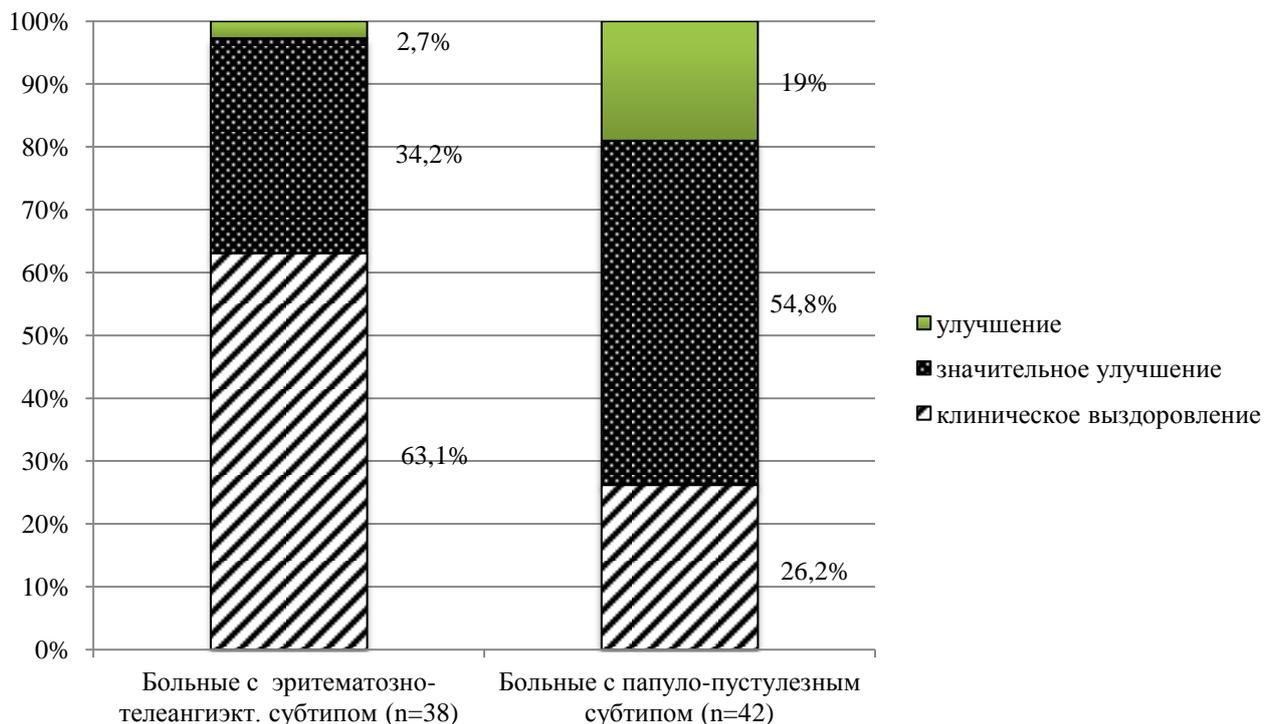
*Рисунок 3 — Клиническая эффективность лечения больных с папуло-пустулезным субтипом розацеа широкополосным импульсным световым излучением*

***Оценка эффективности разработанного метода лечения широкополосным импульсным световым излучением с диапазоном длин волн от 500-670 нм и 870-1200 нм по динамике показателей клинической картины и характеру морфологических изменений в очагах поражения больных розацеа***

По окончании курса лечения (5-6 процедур) у 24 (63,1%) больных эритематозно-телеангиэктатическим субтипом отмечалось клиническое выздоровление, у 13 (34,2%) — значительное улучшение, у 1 (2,7%) больного с эритематозно-телеангиэктатическим субтипом — улучшение. У 11 (26,2%) больных папуло-пустулезным субтипом по окончании курса терапии (7–8 процедур) отмечалось клиническое выздоровление, у 23 (54,8%) — значительное улучшение, у 8 (19%) — улучшение (рис. 4).

Таким образом, для больных эритематозно-телеангиэктатическим субтипом розацеа оптимальное количество процедур, необходимое для достижения

клинического эффекта составило 5–6, для больных папуло-пустулезным субтипом розацеа — 7–8 процедур.



*Рисунок 4 — Клиническая эффективность лечения больных с эритематозно-телеангиэктатическим и папуло-пустулезным субтипами розацеа широкополосным импульсным световым излучением по окончании лечения.*

При оценке степени тяжести заболевания после проведенной терапии широкополосным импульсным светом параметры по ШДОР у больных с легкой степенью тяжести снизились с 6 до 1 балла, у больных со средней степенью тяжести с 14 до 6 баллов, у больных с тяжелой степенью с 19 до 12 баллов.

После завершения лечения исследование очагов поражения методом дерматоскопии показало, что у 24 больных с эритематозно-телеангиэктатическим и у 11 больных с папуло-пустулезным субтипами выявляемые ранее сосуды не визуализировались. У 13 больных с эритематозно-телеангиэктатическим и у 23 больных с папуло-пустулезным субтипами наблюдалось наличие единичных патологических сосудов с малым диаметром и уменьшение отека. У 1 больного с эритематозно-телеангиэктатическим и у 8 больных с папуло-

пустулезным субтипами сохранялись множественные телеангиэктазии и единичные папулы.

По данным ЛДФ после лечения на фоне коагуляции сосудов наблюдался венозный застой, у больных эритематозно-телеангиэктатическим субтипом установлено снижение показателя перфузии тканей ( $PM = 23,6 \pm 1,2$  при  $p \leq 0,05$ ) и коэффициента вариации ( $Kv = 3,9 \pm 1,6$  при  $p \leq 0,05$ ), что свидетельствовало о снижении регуляции кровотока, однако все амплитудно-частотные показатели были в пределах нормы, что подтверждало нормальное функционирование микроциркуляторного русла. У больных с папуло-пустулезным субтипом розацеа через месяц после лечения сохранялся низкий уровень кровотока ( $PM = 15,3 \pm 1,2$ , при  $p \leq 0,05$ ), что указывало на расширение капилляров в рамках низкого кровотока и показывало на разрушение только части сосудов (табл. 4).

Таблица 4 — Оценка состояния микроциркуляции кожи по данным ЛДФ

Исследуемые показатели ЛДФ	Больные с эритематозно-телеангиэктатическим субтипом (n = 38)				Больные с папуло-пустулезным субтипом (n = 42)			
	До лечения	После лечения	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	До лечения	После лечения	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
PM	26,2 ± 0,9	23,6 ± 1,0 *	23,9 ± 0,9 *	24,1 ± 0,9 *	18,2 ± 1,0	15,3 ± 0,9 *	16,1 ± 0,9 *	17,3 ± 1,0 *
Kv	7,3 ± 1,6	3,9 ± 1,4 *	5,1 ± 1,6 *	6,2 ± 1,4 *	3,03 ± 1,4	5,4 ± 1,6 *	7,6 ± 1,4 *	9,1 ± 1,6 *
A/3σ эндотелиальная	0,1±0,005	0,06±0,003*	0,04±0,002*	0,06±0,003*	0,02±0,001	0,05±0,002*	0,01±0,0005*	0,19±0,009*
A/3σ нейрогенная	0,12±0,006	0,08±0,004*	0,09±0,004*	0,14±0,007*	0,18±0,009	0,15±0,007*	0,14±0,007*	0,12±0,006*
A/3σ миогенная	0,21±0,01	0,1±0,005*	0,12±0,006*	0,15±0,007*	0,17±0,008	0,21±0,01*	0,18±0,009*	0,07±0,003*
A/3σ дыхательная	0,02±0,001	0,09±0,004*	0,09±0,004*	0,07±0,003*	0,05±0,002	0,04±0,002*	0,09±0,004*	0,08±0,004*
A/3σ сердечная	0,05±0,002	0,06±0,003*	0,07±0,003*	0,09±0,004*	0,02±0,001	0,08±0,004*	0,06±0,003*	0,1±0,005*

\* различия с исходными показателями статистически значимы при  $p \leq 0,05$ .

По данным КЛСМ у больных с эритематозно-телеангиэктатическим субтипом розацеа глубина залегания сосудов составила  $85,2 \pm 4,3$  мкм, коллагеновые волокна были тесно расположены, отсутствовал воспалительный инфильтрат. У больных с папуло-пустулезным субтипом розацеа глубина

залегания сосудов составила  $77,3 \pm 3,9$  мкм, толщина эпидермиса  $71,1 \pm 3,03$  мкм и диаметр устья фолликулов  $124 \pm 5,8$  мкм (табл. 5).

Через 6 месяцев после проведенного лечения у 18 (47,3%) больных с эритематозно-телеангиэктатическим субтипом сохранялось клиническое выздоровление, у 19 (50%) больных - значительное улучшение заболевания, у 1 (2,7%) больного с эритематозно-телеангиэктатическим субтипом сохранялось улучшение от проводимой терапии.

*Таблица 5 — Морфологические изменения кожных покровов в очагах поражения больных розацеа до и после лечения, полученные методом КЛСМ*

Исследуемые показатели КЛСМ (мкм)	Группа здоровых добровольцев (n = 10)	Больные с эритематозно-телеангиэктатическим субтипом (n = 38)				Больные с папуло-пустулезным субтипом (n = 42)			
		До лечения	После лечения			До лечения	После лечения		
			По окончании лечения	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев		По окончании лечения	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Толщина эпидермиса	Лоб = $61 \pm 2,9$ Щека = $53 \pm 2,1$	Лоб = $76,6 \pm 3,1$ Щека = $71,2 \pm 3,4$	Лоб = $60,7 \pm 3,1$ Щека = $65,1 \pm 3,05$	Лоб = $62,8 \pm 3,9$ Щека = $67,4 \pm 2,9$	Лоб = $67,1 \pm 4,2$ Щека = $69,3 \pm 3,2$	Лоб = $79 \pm 3,7$ Щека = $71 \pm 3,3$	Лоб = $71,1 \pm 3,03$ Щека = $64,5 \pm 3,1$	Лоб = $73,2 \pm 4,2$ Щека = $66,4 \pm 4,08$	Лоб = $74,9 \pm 3,53$ Щека = $68,4 \pm 3,21$
Лоб	Щека								
Глубина залегания сосудов	$84,4 \pm 4,3$	$76,5 \pm 3,6$	$85,2 \pm 4,3$	$82,4 \pm 4,1$	$80,5 \pm 4,3$	$72,2 \pm 2,6$	$77,3 \pm 3,9$	$75,1 \pm 3,2$	$73,9 \pm 2,9$
Ширина сосудов	$3,1 \pm 0,2$	$4,3 \pm 0,5$	$0,5 \pm 0,03$	$2,7 \pm 0,3$	$3,3 \pm 0,1$	$5,2 \pm 0,4$	$2,8 \pm 0,08$	$3,1 \pm 0,1$	$3,6 \pm 0,12$
Расширение устьев фолликула	$d = 116 \pm 6,2$	$d = 121 \pm 5,9$	$d = 112 \pm 9,8$	$d = 116 \pm 9,4$	$d = 118 \pm 5,8$	$d = 147 \pm 6,8$	$d = 124 \pm 5,8$	$d = 129 \pm 6,2$	$d = 131 \pm 5,4$

У больных с папуло-пустулезным субтипом розацеа клиническое выздоровление сохранялось у 8 (19,1%) больных, у 26 (61,8%) больных — значительное улучшение, у 8 (19,1%) больных - улучшение.

Через 12 месяцев после лечения у 7 (18,4%) больных с эритематозно-телеангиэктатическим субтипом розацеа сохранялось клиническое выздоровление, у 30 (81,6 78,9%) больного наблюдалось значительное улучшение, у 1 (2,7%) больного сохранялось улучшение.

У 3 (7,1%) больных с папуло-пустулезным субтипом розацеа сохранялось клиническое выздоровление, у 39 (92,9%) больных наблюдалось усиление эритемы, появление множественных папулезных высыпаний и отека кожи, что свидетельствовало о рецидиве заболевания.

Таким образом, лечение широкополосным импульсным световым излучением позволяет добиться ремиссии у большинства больных с эритематозно-телеангиэктатическим субтипом розацеа длительностью в  $12 \pm 0,3$  месяцев (при  $p \leq 0,05$ ), у больных с папуло-пустулезным субтипом —  $6 \pm 0,1$  месяцев (при  $p \leq 0,05$ ).

## ВЫВОДЫ

1. Анализ клинических проявлений патологического кожного процесса у больных розацеа показал, что среди больных, обращающихся на дерматологический прием, доля пациентов с розацеа составила 2,46%. Эритематозно-телеангиэктатический субтип розацеа характеризовался транзиторной персистирующей диффузной эритемой с нечеткими границами, наличием множественных телеангиэктазий, умеренно выраженным отеком и сухостью кожи. При папуло-пустулезном субтипе розацеа отмечалось наличие персистирующей эритемы, выраженной инфильтрации, множественных телеангиэктазий, небольшого размера папул, иногда сливающихся между собой, единичными пустулами. Очаги поражения локализовались в типичных участках кожи лица: щеки, лоб, носогубный треугольник, подбородок.

2. Разработан комплекс неинвазивных (дерматоскопия и КЛСМ) и инструментальных (ЛДФ) методов для диагностики патологических процессов в очагах поражения кожи больных с различными клиническими субтипами розацеа, позволяющий оценивать динамику течения заболевания в процессе терапии, не нарушая целостности кожных покровов и кровотока.

3. Установлено, что у больных с эритематозно-телеангиэктатическим субтипом в 63% случаев в очагах поражения преобладали сосуды малого диаметра, наблюдалась дилатация артериол и венул, а также достоверное повышение показателей микроциркуляции.

4. У больных с папуло-пустулезным субтипом розацеа в очагах поражения в 59% преобладали сосуды с крупным диаметром, была характерна дилатация венул и спазм артериол, венозный застой.

5. Определены показания и эффективные параметры излучения широкополосного импульсного светового излучения с диапазоном длин волн от 500-670 нм и 870-1200 нм при лечении больных розацеа с учетом клинической картины, фототипа кожи и характера изменений сосудов в очаге поражения. Для достижения клинического эффекта больным с эритематозно-телеангиэктатическим субтипом розацеа было оптимально проведение 5–6 процедур широкополосного импульсного светового излучения с длительностью импульса — от 10 до 20 мс и энергией вспышки 30-50 Дж/см, больным с папуло-пустулезным субтипом — 7–8 процедур с длительностью импульса — от 20–100 мс и энергией вспышки 60–70 Дж/см<sup>2</sup>.

6. Установлена высокая клиническая эффективность широкополосного импульсного светового излучения с диапазоном длин волн 500-670 нм и 870-1200 нм в терапии больных с эритематозно-телеангиэктатическим и папуло-пустулезным субтипами розацеа, позволяющая достигнуть положительной динамики клинической картины и морфологических изменений в очагах поражения. Клиническое выздоровление установлено у 24 (63,1%) больных с эритематозно-телеангиэктатическим и у 11 (26,2%) больных с папуло-пустулезным субтипами розацеа. Значительное улучшение наблюдалось у 13 (34,2%) больных с эритематозно-телеангиэктатическим и у 23 (54,8%) больных с папуло-пустулезным субтипами розацеа. Улучшение установлено у 1 (2,7%) больного с эритематозно-телеангиэктатическим и у 8 (19%) больных с папуло-пустулезным субтипами розацеа.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Больным с эритематозно-телеангиэктатическим и папуло-пустулезным субтипами розацеа показано применение широкополосного импульсного света с диапазоном длин волн 500–670 нм и 870–1200 нм.

Больным с эритематозно-телеангиэктатическим субтипом розацеа с преобладанием в очаге поражения сосудов малого и среднего диаметра (0,1–0,6 мм) с учетом фототипа кожи показано проведение 5-6 процедур с параметрами светового излучения: длительность импульса — от 10 до 20 мс и энергией вспышки 30–50 Дж/см<sup>2</sup>.

Больным с папуло-пустулезным субтипом розацеа с преобладанием сосудов среднего и крупного диаметра (0,4-0,6 мм, > 0,6мм) показано проведение 7–8 процедур с параметрами светового излучения: длительность импульса — от 20–100 мс и энергией вспышки 60–70 Дж/см<sup>2</sup>.

### **СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Кубанова А.А. Розацеа: распространенность, патогенез, особенности клинических проявлений / Кубанова А.А., Махакова Ю.Б. // Вестник дерматологии и венерологии. — 2015. — №3. — С. 36–45.

2. Кубанова А.А. Комплекс неинвазивных методов исследования патофизиологических процессов в коже больных розацеа / Кубанова А.А., Крупаткин А.И., Махакова Ю.Б. // Вестник дерматологии и венерологии. — 2015. — №3. — С. 75–86.

3. Кубанова А.А. Розацеа: диагностика и лечение / Кубанова А.А., Махакова Ю.Б. // Вестник дерматологии и венерологии. — 2015. — №4. — С. 28–36.

4. Кубанова А.А. Лечение больных розацеа широкополосным импульсным световым излучением с технологиями «гладкий импульс» и «рециркуляция фотонов» / Кубанова А.А., Махакова Ю.Б. // Вестник дерматологии и венерологии. — 2015. — №4. — С. 52–60.

5. Кубанова А.А. Диагностическая значимость метода конфокальной лазерной сканирующей *in vivo* микроскопии / Кубанова А.А., Кубанов А.А., Смольяникова В.А., Грибанов Н.Г., Махакова Ю.Б. // Вестник дерматологии и венерологии. — 2015. — №3. — С. 67–74.

6. Кубанова А.А. Применение методов неинвазивной диагностики для оценки больных с эритематозно-телеангиэктатической и папулезных форм

розацеа / Кубанова А.А., Махакова Ю.Б. // Тезисы научных работ XV Всероссийского съезда дерматовенерологов и косметологов, июнь 2015 года.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ШДОР	— шкала диагностической оценки розацеа
КЛСМ	— конфокальная лазерная сканирующая <i>in vivo</i> микроскопия
ЛДФ	— лазерная доплеровская флоуметрия
Ае	— максимальная амплитуда колебаний кровотока в NO-зависимом эндотелиальном диапазоне
Ап	— максимальная амплитуда нейрогенных симпатических колебаний
Ам	— максимальная амплитуда миогенных колебаний
Ад	— максимальная амплитуда сердечных пульсовых колебаний
Ас	— максимальная амплитуда дыхательных колебаний
IPL	— Intense Pulsed Light — широкополосное импульсное световое излучение