

Комплекс неинвазивных методов исследования патофизиологических процессов в коже больных розацеа

А.А. Кубанова¹, Ю.Б. Махакова¹, А.И. Крупаткин²

¹ ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

² ФГБУ «Центральный институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России 127299, Москва, ул. Приорова, д. 10

Цель. Разработать комплексную диагностику розацеа с помощью неинвазивных методов исследования и их применение для оценки эффективности терапии.

Материал и методы. Обследованы 46 больных розацеа (15 мужчин и 31 женщина), в том числе 29 с эритематозным и 17 — папулезным субтипами, которые получали лечение широкополосным импульсным световым излучением от 5 до 8 процедур. До и после терапии была проведена оценка состояния сосудов кожи методами дерматоскопии, лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), конфокальной лазерной сканирующей *in vivo* микроскопии (КЛСМ).

Результаты. Разработана комплексная диагностика розацеа методами дерматоскопии, КЛСМ и ЛДФ до и после лечения. Проведено лечение 46 больных с эритематозным и папулезным субтипами розацеа широкополосным импульсным световым излучением. Дана оценка клинической эффективности терапии комплексом неинвазивных методов исследования и прогнозирование сроков повторного курса терапии.

Заключение. Сочетание различных неинвазивных методов исследования дает возможность оценивать динамику патологического процесса в коже больного розацеа в режиме реального времени, получать объективную информацию об эффективности терапии и прогнозировать сроки следующего курса лечения.

Ключевые слова: **дерматоскопия, лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), конфокальная лазерная сканирующая *in vivo* микроскопия (КЛСМ), розацеа.**

Complex non-invasive methods of investigation of the pathophysiological processes in the skin of patients with rosacea

A.A. Kubanova¹, Yu.B. Makhakova¹, A.I. Krupatkin²

¹ State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russia

² N.N. Pirogov Central Research Institute for Traumatology and Orthopedic Surgery, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Priorov str., 10, Moscow, 127299, Russia

Goal. To develop a complex method for diagnosing rosacea by using non-invasive examination methods and study their application for assessing the treatment efficacy.

Materials and methods. The authors conducted a study of 46 rosacea patients (15 male and 31 female) including 29 patients with erythematous and 17 ones with papulous subtypes of the disease. The patients underwent treatment using IPL (5—8 treatment sessions). The condition of skin vessels was assessed prior to and after treatment using dermatoscopy, laser Doppler flowmetry (LDF) and confocal laser scanning microscopy *in vivo* (CLSM).

Results. The authors developed a complex method for diagnosing rosacea using dermatoscopy, CLSM and LDF techniques prior to and after treatment. As many as 46 patients suffering from erythematous and papulous subtypes of rosacea underwent treatment using broadband pulse light emission. The clinical efficacy of such treatment was assessed by using a set of non-invasive examination methods, and terms for new treatment courses were forecasted.

Conclusion. A combination of different enables real-time assessment of the dynamics of the pathological process in the skin of patients suffering from rosacea and makes it possible to get unbiased information about the treatment efficacy and forecast terms for new treatment courses.

Key words: dermatoscopy, laser Doppler flowmetry (LDF), confocal laser scanning microscopy *in vivo* (CLSM), rosacea.

Corresponding author: info@cnikvi.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2015; 3: 75—86.

■ Розацеа — хроническое заболевание кожи неизвестной этиологии, поражающее преимущественно центральную область кожи лица (щеки, нос, лоб, подбородок) и характеризующееся периодами ремиссий и обострений [1].

В патогенезе розацеа важная роль принадлежит нарушениям иммунной системы, заболеваниям желудочно-кишечного тракта, дисфункции эндокринной и нервной систем, наличию в коже клеща *Demodex folliculorum*. Одним из основных патогенетических факторов розацеа являются первичные патологические сосудистые нарушения [2—4].

Высыпания при розацеа локализуются преимущественно на открытых участках кожи лица, вследствие чего у многих больных отмечается болезненное восприятие собственной внешности и нередко формируются начальные признаки депрессии [5].

В настоящее время в мире существует общепринятая классификация, предложенная Национальным обществом розацеа США (2002), включающая четыре субтипа и 1 вариант заболевания:

- I субтип — эритемато-телеангиэктатическая розацеа;
 - II субтип — папуло-пустулезная розацеа;
 - III субтип — фиматозная розацеа;
 - IV субтип — офтальмическая розацеа;
- 1 вариант — гранулематозная розацеа [6].

Разнообразие клинических проявлений заболевания в ряде случаев затрудняет его диагностику, от которой зависит объем необходимой терапии.

Проведение диагностической биопсии кожи у больных розацеа не всегда возможно вследствие их отказа от процедуры из-за ее травматичности и возможности формирования рубцов. В связи с этим особую актуальность приобретает применение неинвазивных методов исследования, позволяющих оценить патологические изменения сосудов кожи: дерматоскопия, лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) и конфокальная лазерная сканирующая *in vivo* микроскопия (КЛСМ) [7—10]. Возможности каждого из этих методов позволяют оценивать отдельные характеристики кровеносных сосудов кожи. Методом дерматоскопии можно определить количество и ширину сосудов, тогда как с помощью ЛДФ оценивается функциональное состояние микроциркуляторного русла кожи. Использование КЛСМ позволяет определить глубину залегания сосудов. Комплексное применение данных методов позволяет получить более полное представление о состоянии сосудов кожи.

В лечении розацеа в настоящее время применяется медикаментозная терапия. Системная терапия больных розацеа включает в себя антибактериальные препараты (тетрациклины, макролиды) и группу метронидазола. В наружной терапии используются топические препараты, содержащие метронидазол и азе-

лаиновую кислоту [11]. В ряде случаев клиническая эффективность медикаментозной терапии недостаточна, вскоре после проведенного курса терапии часто развиваются рецидивы заболевания, что обуславливает неудовлетворенность пациентов результатами лечения и требует применения новых терапевтических технологий.

Сосудистые нарушения, характерные для розацеа, могут быть устранены широкополосным импульсным световым излучением (Intense Pulsed Light, IPL). Принцип действия IPL заключается в абсорбции фотонов эндогенными или экзогенными хромофорами, располагающимися в различных слоях кожи, и переносе энергии, что приводит к локальному повышению температуры и деструкции образований-мишеней. Свойствами хромофора обладает гемоглобин эритроцитов, присутствующих в сосудах кожи. Вследствие этого широкополосное импульсное световое излучение оказывает коагулирующее действие на сосуды кожи, что обуславливает его терапевтический эффект при розацеа [12, 13].

Клиническая эффективность лечения больных розацеа методом IPL может быть подтверждена комплексной оценкой состояния микроциркуляторного русла кожи неинвазивными методами исследования после курса терапии.

Цель исследования — разработать комплексную диагностику розацеа с использованием неинвазивных методов исследования кожи для осуществления контроля эффективности терапии и динамики процессов в коже в режиме реального времени.

Материал и методы

Всего под наблюдением находились 46 больных розацеа (15 мужчин и 31 женщина) в возрасте от 25 до 65 лет, в том числе 29 — с эритематозным и 17 — с папулезным субтипами розацеа. Контрольную группу составили 30 здоровых лиц.

Всем больным было проведено микроскопическое исследование соскоба кожи лица на наличие *Demodex folliculorum*.

Для оценки состояния сосудистого русла до и после лечения использовались неинвазивные методы исследования: дерматоскопия, ЛДФ и КЛСМ. В зависимости от локализации патологического кожного процесса у больных выбиралось два участка кожи, которые включали в себя область щек, лба или подбородка.

Дерматоскопическое исследование проводилось в очагах поражения, имеющих характерные клинические проявления, при помощи дерматоскопа Heine delta 20 с использованием иммерсионного масла Crodamol STS®.

Для оценки состояния микроциркуляторного русла в коже у больных розацеа использовали метод ЛДФ. Исследование проводилось при помощи лазерного

анализатора капиллярного кровотока «ЛАКК-ОП» («ЛАЗМА», Россия) в зоне наиболее выраженных клинических изменений. На данные зоны прикреплялись датчики прибора, после чего проводилась запись ЛДФ-граммы, для анализа которой использовали метод спектрального компьютерного амплитудно-частотного анализа — вейвлет-преобразование. При анализе ЛДФ-граммы определяли статистические средние величины перфузии тканей (ПМ, α , K_v) и амплитудно-частотные характеристики колебаний кровотока: A_e , A_n , A_m , A_d , A_c , где A_e — максимальная амплитуда колебаний кровотока в NO-зависимом эндотелиальном диапазоне; A_n — максимальная амплитуда нейрогенных симпатических колебаний; A_m — максимальная амплитуда миогенных колебаний; A_d — максимальная амплитуда дыхательных колебаний кровотока; A_c — максимальная амплитуда сердечных пульсовых колебаний.

Характеристикой тканевого кровотока является показатель микроциркуляции (ПМ), отражающий уровень перфузии (средний поток эритроцитов) единицы объема ткани за единицу времени в относительных (перфузионных или условных) единицах, σ (п.е.) — среднеквадратичное отклонение (СКО) амплитуды колебаний кровотока от среднеарифметического ПМ; K_v — напряженность функционирования регуляторных систем микрососудистого русла, $K_v = \sigma/\text{ПМ}$.

КЛСМ проводилась на конфокальном лазерном сканирующем *in vivo* микроскопе VivaScope® 1500 (Lucid® Inc., Rochester, NY, США) с длиной волны 830 нм с максимальной выходной мощностью 22 мВт путем получения дерматоскопического изображения VivaCam, послойных срезов VivaStack с шагом 3 мкм до максимально возможной глубины и квадратных горизонтальных срезов VivaBlock с полем зрения от 3×3 до 8×8 мм. В качестве иммерсионных средств использовались масло Crodamol STS® и гель для ультразвукового исследования.

Всем больным было проведено гистологическое исследование биоптата кожи из очагов поражения.

Лечение больных проводилось методом IPL с помощью лазерной насадки (Max G) с длиной волны 550—1400 нм на лазерной модульной системе Palomar (Medical Technologies, США).

Выбор длительности импульса и энергии вспышки, а также количество процедур определяли с учетом фототипа кожи и клинического субтипа розацеа: при эритематозном субтипе применяли длительность импульса от 10 до 20 мс с энергией вспышки 30—50 Дж/см², проводили 5—6 процедур; при папулезном субтипе — от 20—100 мс с энергией вспышки 60—70 Дж/см², проводили 7—8 процедур.

Период наблюдения больных после лечения составлял 12 мес. и включал в себя оценку клинической эффективности лечения и контрольные исследования неинвазивными методами кожи лица через 1, 5 и 10 мес.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica 10. Использовался параметрический *t*-критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при уровне статистической значимости $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Клиническая картина у 29 больных с эритематозным субтипом розацеа характеризовалась наличием персистирующей эритемы с нечеткими границами и телеангиэктазиями (рис. 1а). При папулезном субтипе у 17 больных в очагах поражения на коже лица отмечалось присоединение отека и папулезных высыпаний (рис. 2а). Патологические элементы располагались главным образом симметрично, однако в 4 случаях отмечалось преимущественное формирование элементов лишь на одной половине лица.

При анализе анамнестических данных больных были выявлены сопутствующие заболевания: болезни органов желудочно-кишечного тракта — у 43, заболевания эндокринной системы — у 17, гинекологические заболевания в анамнезе — у 11 женщин.

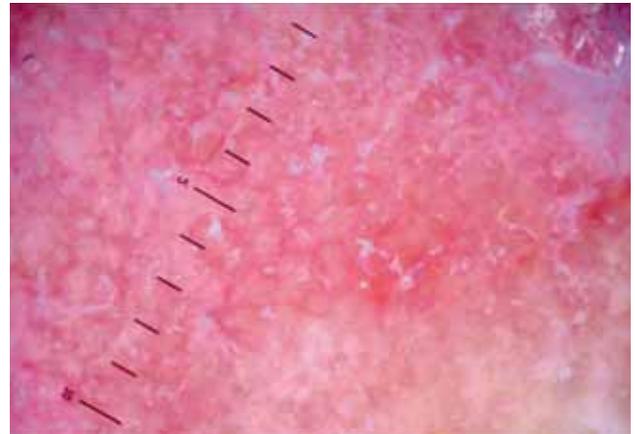
По лабораторным данным у 15 больных с эритематозным субтипом и у 9 — с папулезным субтипом розацеа был выявлен *Demodex folliculorum*.

Дерматоскопическим методом у 29 больных с эритематозным субтипом розацеа выявлено увеличение количества и расширение кровеносных сосудов поверхностного сосудистого сплетения. Преобладало два типа сосудов: ветвящиеся сосуды с крупным просветом либо сеть из мелких и тонких сосудов (рис. 1б). У 17 больных с папулезным субтипом отмечалось выраженное полнокровие сосудов и наличие отека кожи лица в очагах поражения. В 18 случаях в устьях волосяных фолликулов выявлялись клещи рода *Demodex* (рис. 2б). Также у 35 больных розацеа наблюдались фолликулярные пробки и чешуйки на поверхности эпидермиса.

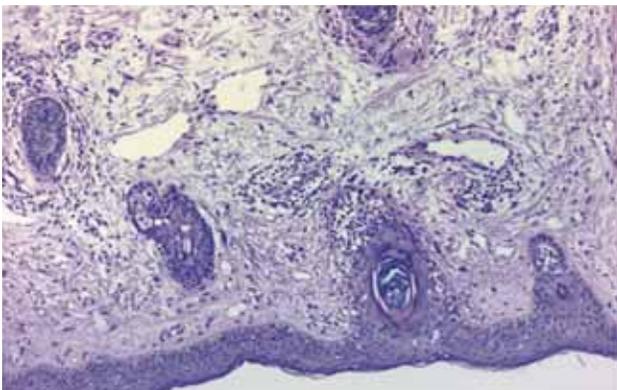
Методом ЛДФ у 29 больных с эритематозным субтипом розацеа выявлена дилатация артериол и венул кожи лица. Так, показатель ПМ, отражающий уровень перфузии единицы объема ткани за единицу времени, у больных с эритематозным субтипом розацеа был увеличен и составил $26,3 \pm 1,2$ п.е. при норме $20,4 \pm 1,2$ п.е. ($p \leq 0,05$). Напряженность функционирования регуляторных систем микрососудистого русла, отражающая влияние различных регуляторных факторов, была повышена и составляла в среднем $7,3 \pm 1,6$ при норме $5,6 \pm 1,6$ ($p \leq 0,05$). Показатели амплитуды эндотелиальных ($A_e/3\sigma$) и миогенных колебаний ($A_m/3\sigma$) были повышены и составляли: $A_e/3\sigma = 0,1$ при норме 0,07; $A_m/3\sigma = 0,21$ при норме 0,14, в то время как показатели амплитуды нейрогенных, дыхательных и сердечных колебаний были ниже нормы (табл. 1).



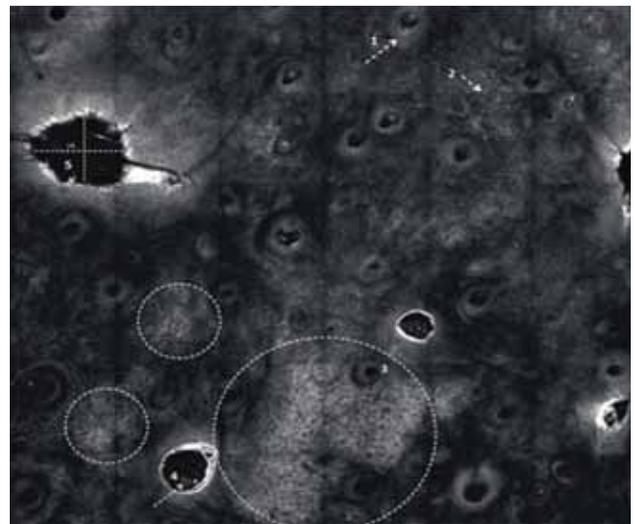
а



б



в



г

Рис. 1. Больная с эритематозным субтипом розацеа до лечения: эритема с нечеткими границами (а), дерматоскопическая картина (б), гистологическая картина (в), конфокальная лазерная сканирующая *in vivo* микроскопия очага поражения (г)

У больных с папулезным субтипом выявлялась дилатация венул и спазм артериол кожи лица, ПМ был снижен и составлял $18,1 \pm 1,2$ п.е. при норме $20,4 \pm 1,2$ п.е. ($p \leq 0,05$). Напряженность функционирования регуляторных систем микрососудистого русла также снижена и составляла в среднем $3,05 \pm 1,6$ при норме $5,6 \pm 1,6$ ($p \leq 0,05$). У больных с папулезным субтипом розацеа показатель амплитуды эндотелиальных колебаний (A_e) снижен и составлял $A_e/3\sigma = 0,02$ при норме $0,07$; амплитуда миогенных колебаний $A_m/3\sigma$ повышена и составляла в среднем $0,17$ при норме $0,14$. Показатель амплитуды

дыхательных колебаний (A_d) при данной форме заболевания выше показателя амплитуды сердечных колебаний (A_c) (см. табл. 1).

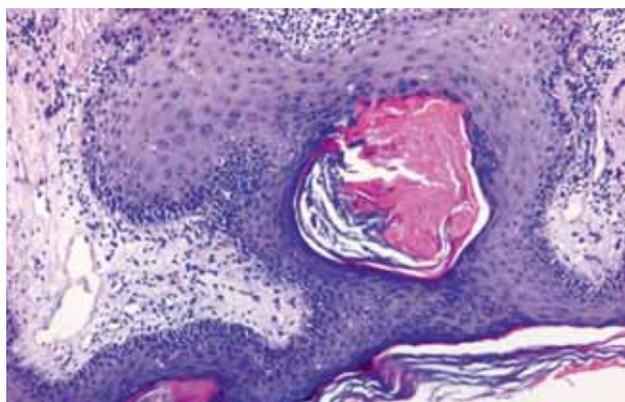
При КЛСМ до лечения у 46 больных выявлялось усиление кожного рисунка. Роговой слой имел неровную поверхность, образованную группами крупных полигональных клеток, интенсивно окрашенных, разделенных между собой темными дерматоглифическими линиями, которые имели большую ширину и разветвленность. На поверхности эпидермиса визуализировались устья волосных фолликулов, которые у 35 пациентов были расширены, причем у 15 па-



а



б



в



г

Рис. 2. Больная с папулезным субтипом розацеа до лечения: диффузная эритема и множественные папулы (а), дерматоскопическая картина (б), гистологическая картина (в), конфокальная лазерная сканирующая *in vivo* микроскопия очага поражения (г)

циентов с папулезным субтипом (рис. 2г) в большей степени, чем у 20 пациентов с эритематозным субтипом (рис. 1г).

Зернистый, шиповатый и базальный слои не имели значительных отличий от таковых в коже вне очагов поражения. Эпидермис у 41 больного розацеа в очагах поражения был утолщен вне зависимости от субтипа заболевания.

Глубина залегания сосудов поверхностного сосудистого сплетения у больных с эритематозным субтипом составляла $76,5 \pm 3,6$ мкм при норме $84,6 \pm 4,3$ мкм, при папулезном субтипе — $72,2 \pm 2,6$ мкм ($p \leq 0,05$),

что свидетельствует о более поверхностном залегании сосудов при папулезном субтипе розацеа. Ширина сосудов составляла $4,3 \pm 0,5$ мкм, $3,0 \pm 0,2$ (норма), $5,2 \pm 0,4$ мкм соответственно (табл. 2) Оба эти параметра зависели от субтипа заболевания. У 39 больных розацеа отмечалось расположение сосудов вдоль эпителия волосяных фолликулов. Дермальные волокна сосочкового слоя были представлены рыхло расположенными пучками и отдельными коллагеновыми волокнами. В сосочковом слое дермы визуализировались воспалительные инфильтраты, которые при КЛСМ выглядят как широкие зоны просветления, учитывая их

Таблица 1

 Оценка состояния микроциркуляции кожи по данным ЛДФ (ПМ, K_v , A_e , A_n , A_m , A_d , A_c) до и после лечения

Исследуемые показатели ЛДФ	Группа здоровых добровольцев	Больные с эритематозным субтипом ($n = 29$)				Больные с папулезным субтипом ($n = 17$)			
		до лечения	через 1 мес.	через 5 мес.	через 10 мес.	до лечения	через 1 мес.	через 5 мес.	через 10 мес.
ПМ	$20,4 \pm 1,2$	$26,3 \pm 1,2^*$	$23,6 \pm 1,2^*$	$21,3 \pm 1,2^*$	$23,1 \pm 1,2^*$	$18,1 \pm 1,2^*$	$15,3 \pm 1,2^*$	$10,9 \pm 1,2^*$	$17,3 \pm 1,2^*$
K_v	$5,6 \pm 1,6^*$	$7,3 \pm 1,6^*$	$3,9 \pm 1,6^*$	$7,1 \pm 1,6^*$	$3,2 \pm 1,6^*$	$3,05 \pm 1,6^*$	$5,7 \pm 1,6^*$	$7,3 \pm 1,6^*$	$9,3 \pm 1,6^*$
A/3 σ эндотелиальная	0,07*	0,1*	0,06*	0,04*	0,06*	0,02*	0,05*	0,01*	0,19*
A/3 σ нейрогенная	0,23*	0,12*	0,08*	0,09*	0,14*	0,18*	0,15*	0,14*	0,12*
A/3 σ миогенная	0,14*	0,21*	0,1*	0,12*	0,15*	0,17*	0,21*	0,18*	0,07*
A/3 σ дыхательная	0,05*	0,02*	0,09*	0,09*	0,07*	0,05	0,04	0,09	0,08*
A/3 σ сердечная	0,07*	0,05*	0,06*	0,07*	0,09*	0,02	0,08	0,06	0,1*

 Примечание. * — $p \leq 0,05$, в остальных случаях $p \geq 0,05$.

Таблица 2

Морфологические изменения кожи больных розацеа, выявляемые методом КЛСМ до и после лечения

Исследуемые показатели КЛСМ, мкм	Группа здоровых добровольцев ($n = 10$)	Больные с эритематозным субтипом ($n = 29$)				Больные с папулезным субтипом ($n = 17$)			
		до лечения	после лечения			до лечения	после лечения		
			через 1 мес.	через 5 мес.	через 10 мес.		через 1 мес.	через 5 мес.	через 10 мес.
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 = $68,4 \pm 3,21$
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	$d = 116 \pm 6,2$	$d = 121 \pm 5,9$	$d = 112 \pm 9,8$	$d = 116 \pm 9,4$	$d = 118 \pm 5,8$	$d = 147 \pm 6,8$	$d = 124 \pm 5,8$	$d = 129 \pm 6,2$	$d = 131 \pm 5,4$

глубокое залегание, детализировать клеточный состав не представлялось возможным. Наблюдалось характерное расположение инфильтратов, преимущественно вокруг волосяных фолликулов, выводных отделов потовых желез и сосудов. Клетки волосяного фолликула имели различные размеры, овальную или полигональную форму, расстояния между ними были увеличены, в просвете волосяного фолликула в подавляющем большинстве наблюдений, особенно при папулезном субтипе, визуализировались плотные светлоокрашенные роговые пластины. У 21 больного с эритематозным субтипом и 12 — с папулезным субтипом визуализиро-

вались клещи рода *Demodex*. При лабораторной диагностике в 8 наблюдениях они не были выявлены, так как могли располагаться в глубоких отделах волосяного фолликула.

У 29 больных с эритематозным субтипом при гистологическом исследовании отмечался умеренно выраженный гиперкератоз и акантоз, устья волосяных фолликулов были расширены, заполнены роговыми массами. В дерме отмечался отек и расширение сосудов поверхностного сосудистого сплетения, при этом клетки эндотелия были трудноразличимы (рис. 1в). Вокруг сосудов и перифолликулярно отмечались скудные

лимфоцитарные инфильтраты. В 4 случаях в устьях волосяных фолликулов обнаруживали клещей рода *Demodex*.

При папулезном субтипе у 17 больных отмечались более выраженные воспалительные инфильтраты, которые распространялись в глубокие слои дермы. Выявлено расширение клеточного состава инфильтратов, в которых помимо лимфоцитов можно было обнаружить плазматические клетки, нейтрофилы и в отдельных случаях эозинофилы. Сосуды поверхностного сосудистого сплетения были не только расширены, но и резко полнокровны, эндотелий утолщен. В остальном гистологическая картина при папулезном субтипе соответствовала изменениям, выявленным при эритематозном субтипе (рис. 2в).

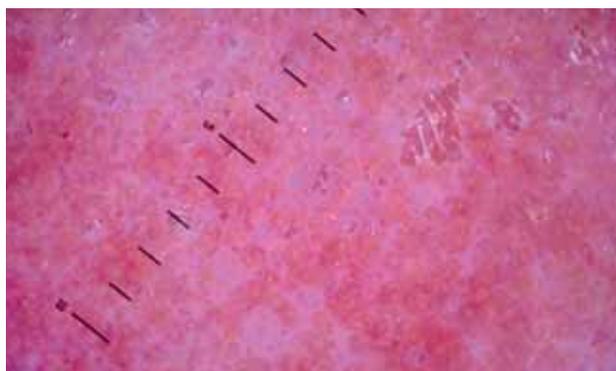
Эффективность терапии больных розацеа методом IPL была высокой. Так, через 1 мес. после лечения у 58,6% больных с эритематозным субтипом отмечалось клиническое выздоровление, а у 41,4% — улучшение; у 23,5% больных с папулезным субтипом — клиническое выздоровление, у 53% — улучшение, у 23,5% — без эффекта (рис. 3а, 4а, 5). Через 5 мес. у больных сохранялась положительная динамика в течении кожного процесса, однако у 21% больных с эритематозным субтипом отмечалось появление единичных телеангиэктазий, а у 11,7% больных с папулезным субтипом наблюдалось усиление эритемы и появление единичных папул (рис. 6). Через 10 мес. у 41,3% больных с эритематозным субтипом розацеа наблюдалось увеличение количества расширенных сосудов и у 31,2% больных с папулезным субтипом отмечалось усиление эритемы, появление множественных папулезных высыпаний и отека кожи, что свидетельствовало о рецидиве заболевания (рис. 7).

Через 1 мес. после лечения дерматоскопическая картина у 17 больных с эритематозным субтипом соответствовала картине у контрольной группы (рис. 3б), у 12 больных выявлялось наличие единичных тонких кровеносных сосудов и уменьшение размеров устьев волосяных фолликулов. Через 5 и 10 мес. после лечения отмечалось постепенное увеличение количества и расширение сосудов в очагах поражения. При папулезном субтипе через 1 мес. у 9 больных наблюдалось уменьшение отека и количества сосудов в очагах поражения (рис. 4б). Через 5 мес. у всех больных определялось увеличение количества сосудов и у 4 больных — появление очагов инфильтрации; через 10 мес. у 15 больных отмечалось увеличение сосудов, их расширение и появление отечности и единичных папул в очагах поражения.

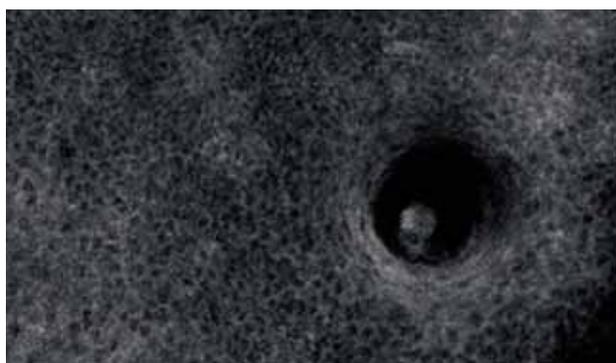
По данным ЛДФ, через 1 мес. после лечения у всех больных на фоне коагуляции сосудов наблюдался венозный застой, у больных с эритематозным субтипом отмечалось снижение показателя перфузии тканей (ПМ = $23,6 \pm 1,2$ при $p \leq 0,05$) и коэффициента вариации ($K_v = 3,9 \pm 1,6$ при $p \leq 0,05$), что свидетельствует



а



б



в

Рис. 3. Больная с эритематозным субтипом розацеа после лечения (а), дерматоскопическая картина (б), конфокальная лазерная сканирующая *in vivo* микроскопия очага поражения (в)



а



б



в

Рис. 4.

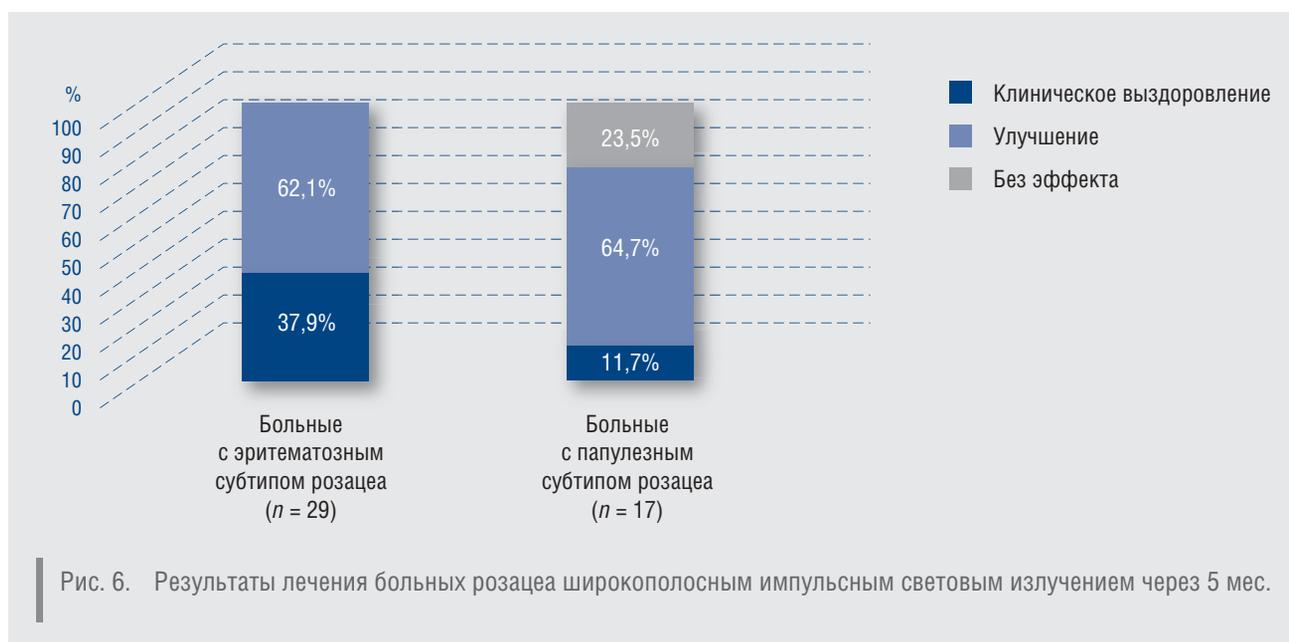
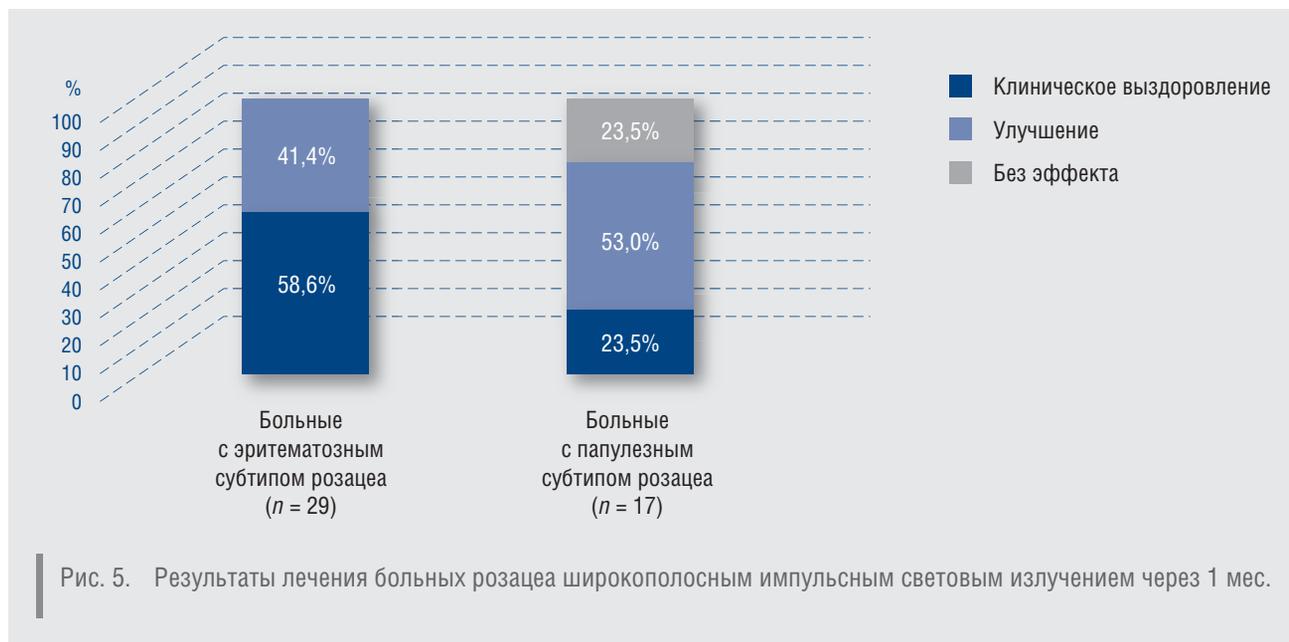
Больная с папулезным субтипом розацеа после лечения (а), дерматоскопическая картина (б), конфокальная лазерная сканирующая *in vivo* микроскопия очага поражения (в)

о снижении регуляции кровотока. Однако все амплитудно-частотные показатели были в пределах нормы, что свидетельствует о нормальном функционировании микроциркуляторного русла. Через 5 мес. после лечения определяется увеличение коэффициента вариации кровотока почти в 2 раза ($K_v = 7,15 \pm 1,6$ при $p \leq 0,05$), отмечается доминирование амплитуды миогенного характера $A/3\sigma_m = 0,12$, наблюдается преобладание дыхательной амплитуды $A/3\sigma_d = 0,09$ над сердечной $A/3\sigma_c = 0,07$, что указывает на снижение венозного застоя и начало регенерации капилляров. Через 10 мес. после лечения отмечаются высокие показатели сердечной амплитуды $A/3\sigma_c = 0,09$ по сравнению с дыхательной $A/3\sigma_d = 0,07$, а также увеличение показателей нейрогенной и миогенной амплитуд, что свидетельствует о дилатации артериол и капилляров (см. табл. 1).

У больных с папулезным субтипом розацеа через месяц после лечения сохраняется низкий уровень кровотока ($ПМ = 15,3 \pm 1,2$ при $p \leq 0,05$), доминируют эндотелиальная $A/3\sigma_e = 0,05$ и сердечная амплитуды $A/3\sigma_c = 0,08$, что указывает на расширение капилляров в рамках низкого кровотока и на разрушение только части сосудов. Через 5 мес. после лечения определяется увеличение коэффициента вариации кровотока ($K_v = 7,3 \pm 1,6$ при $p \leq 0,05$), отмечается доминирование амплитуды миогенного характера $A/3\sigma_m = 0,12$, при этом наблюдается преобладание дыхательной амплитуды $A/3\sigma_d = 0,09$ над сердечной $A/3\sigma_c = 0,07$, что указывает на снижение венозного застоя и начало регенерации капилляров. Через 10 мес. после лечения установлено доминирование амплитуды эндотелиального характера $A/3\sigma_e = 0,19$, наблюдаются минимальные значения миогенной амплитуды $A/3\sigma_m = 0,07$ и преобладание сердечной $A/3\sigma_c = 0,1$ над дыхательной амплитудой $A/3\sigma_d = 0,08$, что указывает на дилатацию артерий и крупных артериол и восстановление микроциркуляторного русла. При этом регуляция сосудов и ее качество лучше, чем было до лечения (см. табл. 1).

По данным КЛСМ, через 1 мес. лечения у больных с эритематозным субтипом розацеа глубина залегания сосудов составила $85,2 \pm 4,3$ мкм, коллагеновые волокна были тесно расположены, отсутствовал воспалительный инфильтрат, отмечалось уменьшение толщины эпидермиса ($60,7 \pm 3,2$ мкм) и просвета фолликулов ($112 \pm 9,8$ мкм) (рис. 3в). Через 5 мес. после лечения глубина залегания сосудов составила $82,4 \pm 4,1$ мкм, толщина эпидермиса $62,8 \pm 3,9$ мкм и просвета фолликулов $116 \pm 9,4$ мкм. Через 10 мес. после лечения глубина залегания сосудов составила $80,5 \pm 4,3$ мкм, толщина эпидермиса $67,1 \pm 4,2$ мкм и просвета фолликулов $118 \pm 9,7$ мкм (см. табл. 2).

У больных с папулезным субтипом розацеа отмечалось изменение тех же показателей, но они были



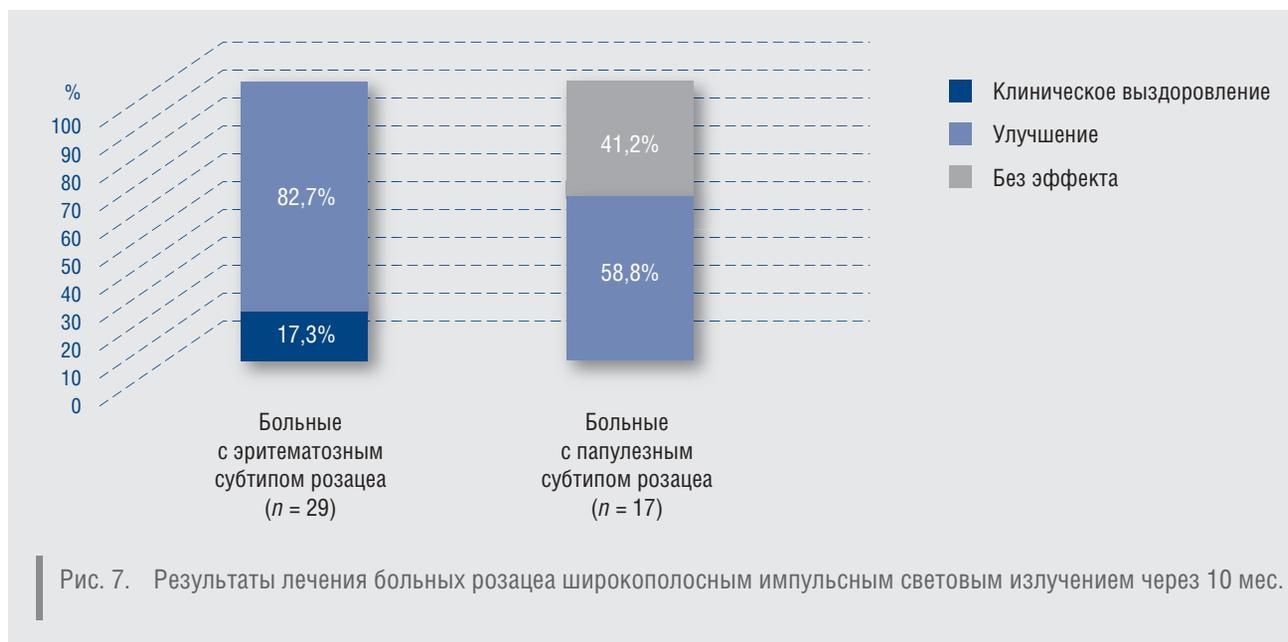
менее выраженными (рис. 4в). Через 5 мес. после лечения наблюдалось сохранение положительной динамики; через 10 мес. — появление воспалительного инфильтрата и сети тонких сосудов в верхних слоях дермы и эпидермиса (см. табл. 2).

Обсуждение

Диагностика изменений кожи при розацеа неинвазивными методами исследования и поиск новых

методов лечения, вызывающих устойчивую ремиссию заболевания, являются актуальной проблемой вследствие значительной распространенности розацеа, частых обострений заболевания, травматичности диагностической биопсии кожи, ведущей к образованию рубцов на коже лица.

В настоящем исследовании впервые применен комплексный подход к диагностике розацеа с использованием методов дерматоскопии, ЛДФ и КЛСМ.



Рядом авторов [8, 11, 14] показана эффективность использования каждого из приведенных неинвазивных методов исследования: дерматоскопии, ЛДФ и КЛСМ при диагностике розацеа. Однако применение указанных методов в качестве монодиагностики не позволяет в полной мере оценить сосудистые нарушения при данном заболевании и не может быть использовано для контроля качества и эффективности терапии.

В результате проведенных исследований установлена высокая эффективность комплексной диагностики розацеа: при дерматоскопии выявлено увеличение количества расширенных сосудов, методом ЛДФ определено функциональное состояние микроциркуляторного русла и патогенетические факторы, влияющие на изменение тонуса сосудов, методом КЛСМ получены данные о глубине залегания патологических сосудов и морфологических изменениях кожи в режиме реального времени.

На основе данных комплексного исследования определялось количество процедур и параметры воздействия широкополосным импульсным световым излучением на пораженные участки кожи больных розацеа. Контроль эффективности лечения методами дерматоскопии, ЛДФ и КЛСМ показал, что при лечении больных с эритематозным субтипом розацеа достаточно проведения 5—6 процедур IPL с длительностью импульса от 10 до 20 мс и энергией вспышки 30—50 Дж/см², а при папулезном субтипе — 7—8 процедур с длительностью импульса от 20

до 100 мс и энергией вспышки 60—70 Дж/см², что позволяло добиться ремиссии до 10 мес. у 82,7% больных с эритематозным и у 58,2% — с папулезным субтипами. Указанное свидетельствовало о более высокой эффективности коагулирующего воздействия IPL на сосуды у больных на ранних стадиях заболевания.

Обследование больных через 5 мес. после лечения показало появление признаков рецидива заболевания в виде прорастания мелких сосудов без наличия венозного застоя, а через 10 мес. после лечения — в виде увеличения количества и ширины сосудов, наличия венозного застоя и появления отека тканей. При этом показатели микроциркуляции и состояния сосудов имели меньшие отклонения от нормы, чем до лечения. С учетом вышесказанного больным розацеа требуется назначение обследования через 5 и 10 мес. после лечения для проведения повторных курсов лечения.

Заключение

Сочетание различных неинвазивных методов исследования дает возможность оценивать динамику патологического процесса в коже больного розацеа в режиме реального времени, получать объективную информацию об эффективности терапии и прогнозировать сроки следующего курса лечения.

Диагностические платформы, включающие в себя неинвазивные методы исследования, позволяют объективно оценивать патологические процессы в коже и контролировать эффективность терапии. ■

Литература

1. Wilkin J.K. Rosacea: pathophysiology and treatment. *Arch Dermatol* 1994; 130: 359—362.
2. Ríos-Yuill J.M., Mercadillo-Perez P. Evaluation of *Demodex folliculorum* as a Risk Factor for the Diagnosis of Rosacea In Skin Biopsies. Mexico's General Hospital (1975—2010). *Indian J Dermatol* 2013; 58: 157.
3. Drummond P.D., Su D. Blushing in rosacea sufferers. *J Psychosom Res* 2012; 72 (2): 153—8.
4. Steinhoff M. et al. Clinical, cellular, and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2011; 15 (1): 2—11.
5. Gupta M.A. et al. Comorbidity of rosacea and depression: an analysis of the National Ambulatory Medical Care Survey and National Hospital Ambulatory Care Survey Outpatient Department data collected by the U.S. National Center for Health Statistics from 1995 to 2002. *Br J Dermatol* 2005; 153 (6): 1176—1181.
6. Wilkin J., Dahl M., Detmar M. et al. Standart classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46 (4): 584—587.
7. Lallas A. et al. Dermoscopic patterns of common facial inflammatory skin diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28 (5): 609—614.
8. Krupatkin A.I., Sidorov V.V. Funktsionalnaya diagnostika sostoyaniya mikrotsirkulyatorno-tkanevykh sistem. Kolebaniya, informatsiya, nelineynost'. M: Librokom, 2013. [Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем. Колебания, информация, нелинейность. М: Либроком, 2013.]
9. Bezuglyi A.P., Bikbulatova N.N., Shuginina Ye.A. et al. Skin ultrasound examination in the cosmetologist's practice. *Vestn Dermatol Venerol* 2011; (3): 142—145. [Безуглый А.П. и др. Ультразвуковое исследование кожи в практике врача-косметолога. *Вестн дерматол венерол* 2011; (3): 142—145.]
10. Hoogedoorn L. et al. The value of in vivo reflectance confocal microscopy in the diagnosis and monitoring of inflammatory and infectious skin diseases: a systematic review. *Br J Dermatol* 2015; 172 (5): 1222—48.
11. Two A.M. et al. Rosacea: part II. Topical and systemic therapies in the treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72 (5): 761—70.
12. Wat H. et al. Application of intense pulsed light in the treatment of dermatologic disease: a systematic review. *Dermatol Surg* 2014; 40 (4): 359—77.
13. Kruglova L.S., Kotenko K.V., Orlova E.N. Laser and ultrasound therapy in the treatment of rosacea. *Vestn novykh med tekhnol. Elektronny zhurnal* 2014; 8 (1): 1—4. [Круглова Л.С., Котенко К.В., Орлова Е.Н. Лазеротерапия и ультразвуковая терапия в лечении больных розацеа. *Вестн новых мед технол. Электронный журнал* 2014; 8 (1): 1—4.]

об авторах:

А.А. Кубанова — д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

Ю.Б. Махакова — аспирант ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

А.И. Крупаткин — д.м.н., профессор, ведущий сотрудник ФГБУ «Центральный институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье