

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Арипова Мукаддам Лутфилловна

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ РОЗАЦЕА НА ФОНЕ
РЕГИОНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ ЗАПАДНОЙ СИБИРИ**

14.01.10 – кожные и венерические болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Хардикова Светлана Анатольевна

Томск – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	13
1.1 Розацеа этиологические и патофизиологические факторы развития.	13
1.2 Галектины в патогенезе кожных заболеваний.	22
1.3 Патология желудочно-кишечного тракта при розацеа.	24
1.4 Хронический описторхоз как фактор ухудшения течения дерматозов. . . .	26
1.5 Патология желудочно-кишечного тракта при хроническом описторхозе. .	30
ГЛАВА 2 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	32
2.1 Общая характеристика групп исследования.	32
2.2 Методы исследования.	35
2.2.1 Методы исследования эмоционально-личностной сферы и определения тяжести розацеа с применением шкалы диагностической оценки розацеа. . . .	35
2.2.2 Оценка уровня галектина-3, IL-6 в плазме крови.	36
2.2.3 Методы исследования морфологического состояния желудка.	36
2.2.4 Дерматоскопия кожи лица пациентов с розацеа.	37
2.2.5 Методы определения описторхозной инвазии.	38
2.2.6 Методы терапии, использовавшиеся в исследовании.	41
2.2.7 Статистический анализ результатов исследования.	42
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ.	44
3.1 Особенности клинических проявлений и течения розацеа в различных группах	44
3.2 Результаты дерматоскопической картины кожи больных розацеа.	52
3.3 Корреляционная связь тяжести клинических проявлений розацеа с уровнем галектина-3, IL-6 в плазме крови у пациентов в различных группах. .	56
3.4 Корреляционная связь тяжести розацеа с особенностями морфологических изменений желудка у пациентов в различных группах. . . .	58
3.5 Клинические проявления и течение розацеа на фоне антигельминтной	

терапии.	69
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	73
ВЫВОДЫ.	80
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	81
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	82
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	83
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	99
Приложение А (справочное) Дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ).	102
Приложение Б (справочное) Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS.	104
Приложение В (справочное) Шкала диагностической оценки розацеа (ШДОР).	106

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Розацеа – хроническое, воспалительное, рецидивирующее заболевание, как правило, кожи лица, которое имеет полиэтиологическую природу и характеризуется прогрессирующим течением, а также резистентностью к терапии [47; 56; 60; 98; 126; 134; 141]. Согласно клинко-статистическим данным, розацеа весьма распространенное заболевание среди дерматологических диагнозов, оно составляет от 5 % до 20 % [1; 47; 73]. Причем, за последние 10–15 лет, этот показатель имеет стойкую тенденцию к повышению [86].

Встречается розацеа у представителей с разным типом и цветом кожи, чаще встречается у светлокожих женщин [47; 61; 133]. Розацеа влияет на социальную жизнь больного, поскольку впервые заболевание начинается на третьем десятилетии жизни и достигает расцвета к 40–50 годам на видимых участках кожи с запуском пролиферативных процессов и формированием фимозных изменений [89]. Представление о собственной непривлекательности пагубно влияет на психику пациентов, приводя к тревоге и депрессии [73].

Несмотря на многочисленные работы отечественных и зарубежных исследователей, посвященных данному заболеванию, этиология и патогенез данного заболевания до сих пор до конца не изучены [56; 59]. На сегодняшний день существуют различные гипотезы механизмов развития розацеа, которые можно объединить в следующие группы: сосудистые изменения, микроорганизмы, климатические факторы, дисфункция пищеварительного тракта, аномалии врожденного иммунного ответа [68; 61; 71; 124].

Большое внимание уделяется изучению врожденного иммунитета в патогенезе розацеа. Так, по современным данным, в развитии воспаления при розацеа важную роль играют тучные клетки, нейтрофилы и цитокины, являющиеся клеточными факторами врожденного иммунитета. Количество тучных клеток в дерме больных розацеа выше, чем в дерме здоровых людей. Они усиливают воспаление и являются источником кателицидина LL-37 и

провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF α и др.). При розацеа интерес представляет повышение цитокина IL-6, который способствует поддержанию воспаления и связан также с активацией TLR2 типа. В исследовании указывают на эффективность веществ, подавляющих активность тучных клеток в терапии розацеа [124]. В свою очередь галектин-3 активирует нейтрофилы и тучные клетки, вызывая их дегрануляцию. В процессе дегрануляции тучных клеток происходит высвобождения медиаторов воспаления с развитием кожной реакции [97].

Также отмечается достоверное повышение уровня фактора сосудистого роста (VEGF) в сыворотке крови больных розацеа, вызывающего ангиогенез [41]. Галектины 1 и 3 стимулируют рост эндотелиальных клеток посредством влияния на факторы сосудистого роста (VEGFR1, VEGFR2) [146].

Галектины – это бета-галактозид-связывающие белки, объединенные в одно семейство согласно гомологии их углевод-распознающего домена [87]. В природе известны 15 типов галектина, выполняющие различные функции.

В развитии воспаления в коже большой интерес представляет галектин-3. Галектин-3 в норме представлен в эпителии многих органов и в различных клетках, связанных с воспалительным процессом, включая тучные клетки и нейтрофилы [97; 109]. Он усиливает провоспалительные сигналы, обладая хемотаксическими свойствами по отношению к макрофагам и моноцитам, участвует в фагоцитозе нейтрофилов макрофагами [109], которые являются важным патогенетическим звеном развития воспалительной реакции при розацеа.

В литературе встречаются данные о роли галектина-3 и IL-6 в развитии воспаления, в частности при заболеваниях кожи [110]. Также описаны схожие механизмы развития воспаления при розацеа [138]. Однако, нет данных об уровне галектина-3, IL-6 в сыворотке крови больных розацеа и розацеа с хроническим описторхозом.

Учитывая роль галектина-3 и IL-6 в развитии воспалительного процесса их изучение в патогенезе розацеа является актуальным.

В ряде исследований показана прямая корреляционная связь между

органической и функциональной патологией органов и систем желудочно-кишечного тракта с тяжестью течения розацеа [7; 55]. На развитие розацеа влияют протозойно-паразитарные инвазии и очаги хронической инфекции [7; 55].

Западная Сибирь является самым напряжённым эпидемиологическим очагом описторхозной инвазии [74].

Описторхозная инвазия отягощает и осложняет течение заболеваний кожи, в результате чего формируются тяжелые формы заболевания [51; 62]. В связи с этим, проблемы течения и лечения розацеа, протекающего в природном очаге описторхоза, является особенно актуальной.

Степень разработанности темы диссертации

Интерес отечественных и зарубежных исследователей к проблеме розацеа не снижается последние десять лет. Несмотря на многочисленные методы терапии, порой полной продолжительной ремиссии не удается достичь. Это связано со сложными этиологическими и патогенетическими факторами развития розацеа. Анализ данных исследований показал, что существуют многочисленные внешние (инсоляция, острая и горячая пища, косметические средства, стресс, *Demodex folliculorum*, *H. pylori*) и внутренние (врожденный иммунитет, желудочно-кишечный тракт, очаги хронической инфекции) триггерные факторы, приводящие к развитию розацеа. Однако, данные о влиянии этих факторов разнятся. Изучение розацеа в эндемичном районе по описторхозу ранее не проводилось. Также нет работ об уровне звеньев врождённого иммунного ответа галектина-3 и IL-6 в сыворотке крови больных розацеа и в сочетании с хроническим описторхозом. Нет данных о состоянии желудочно-кишечного тракта у больных розацеа с хроническим описторхозом. Все это обусловило актуальность изучения розацеа в регионе Западной Сибири, эндемичной по описторхозу.

Цель исследования

Изучить особенности клинического течения и лечения розацеа в

эндемичном районе по описторхозу с учетом морфологического состояния желудка и уровня галектина-3, IL-6 в сыворотке крови больных.

Задачи исследования

1. Провести сравнительную оценку особенностей клинических проявлений и течения розацеа с розацеа в сочетании с хроническим описторхозом с учетом динамики показателей дерматологического индекса качества жизни и показателей шкалы диагностической оценки розацеа, шкалы тревоги и депрессии.
2. Установить взаимосвязь между степенью тяжести клинических проявлений розацеа с уровнем галектина-3, IL-6 у пациентов с розацеа и розацеа в сочетании с хроническим описторхозом.
3. Установить связь между выраженностью клинических симптомов розацеа с морфологическим состоянием желудка у пациентов с розацеа и розацеа в сочетании с хроническим описторхозом.
4. Оценить клиническую эффективность терапии розацеа, ассоциированной с хроническим описторхозом.

Научная новизна

Впервые установлено, что при розацеа, протекающей на фоне хронической описторхозной инвазии, у 93,7 % пациентов отмечается непрерывно рецидивирующее течение дерматоза, в то время как у больных розацеа без хронического описторхоза – лишь в 19,9 % случаев ($p < 0,05$).

Впервые определено, что индекс шкалы диагностической оценки розацеа у пациентов с сопутствующим хроническим описторхозом (12 (6; 16) баллов) в 1,3 раза превышал таковой у больных розацеа без хронической описторхозной инвазии (9 (5; 6) баллов) ($p < 0,05$). Так же у больных розацеа на фоне хронического описторхоза преобладают клинически выраженные формы тревоги и депрессии, отмечается снижение качества жизни.

Установлено повышение уровня галектина-3, IL-6 в плазме крови у больных с розацеа и розацеа в сочетании с хроническим описторхозом, при этом

отмечалась положительная корреляционная связь между их уровнем и клиническим проявлением розацеа (галектин-3 ($r = 0,72$), IL-6 ($r = 0,64$)).

Впервые изучена и представлена положительная корреляционная связь между степенью тяжести морфологического состояния изменений желудка у больных розацеа и розацеа в сочетании с хроническим описторхозом со степенью тяжести клинических проявлений розацеа ($r = 0,858$).

Теоретическая и практическая значимость работы

Течение розацеа в Западной Сибири имеет свои особенности. Обострение и возникновение симптомов розацеа чаще отмечается в холодный зимний (34 %) и весенний периоды (32 %). Это связано с климатическими особенностями региона, холодной продолжительной зимой и перепадами температуры, как в течение года, так и в течении суток.

В результате исследования выявлено, что розацеа на фоне описторхоза протекает тяжелее с преобладанием частых (45,3 %) и непрерывно рецидивирующих форм (48,4 %).

Результаты проведенной работы позволяют рекомендовать у больных с частыми рецидивами (от 6 раз в год и выше), с тяжелым клиническим проявлением розацеа (индекс диагностической оценки розацеа 10 баллов и выше) в очаге эндемичном по описторхозу, метод обследования органов желудочно-кишечного тракта, включающий: дуоденальное зондирование, УЗИ, ФЭГДС с морфологическим исследованием, к использованию в практическом здравоохранении.

Установлено, что в результате дегельминтизации, у больных розацеа в сочетании с хроническим описторхозом предотвращается дальнейшее прогрессирование кожного процесса со снижением частоты рецидивов.

Методология и методы диссертационного исследования

В настоящем исследовании были применены общенаучные методы и специальные методы, включающие: теоретические методы, метод динамического

наблюдения, сравнения, индукции, дедукции.

Лабораторно-инструментальные методы включали: полное клиническое обследование, дерматоскопию с фото документированием, ИФА сыворотки крови, дуоденальное зондирование, ФЭГДС, морфологическое исследование биопсии слизистой оболочки желудка. Обработка полученных результатов исследования осуществлялась с применением методов стандартного статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. Розацеа на фоне описторхозной инвазии протекает более тяжело, чем у больных розацеа без гельминтоза. Неудовлетворенность качеством жизни у больных розацеа в сочетании с хроническим описторхозом было достоверно выше, чем у больных только розацеа. У больных розацеа в сочетании с хроническим описторхозом выявлено преобладание клинически выраженных форм тревоги и депрессии.

2. У пациентов с розацеа и розацеа в сочетании с хроническим описторхозом уровень галектина-3, IL-6 достоверно повышен, по сравнению с показателями у здоровых доноров. Отмечается положительная корреляционная связь между тяжестью клинических проявлений розацеа и уровнем галектина-3, IL-6 в сыворотке крови.

3. При розацеа в сочетании с хроническим описторхозом частота патологий желудка выше. Тяжесть клинических проявлений розацеа напрямую связана со степенью тяжести морфологических изменений желудка у пациентов с розацеа и розацеа с хроническим описторхозом.

4. Антигельминтная терапия у больных розацеа в сочетании с хроническим описторхозом способствует предотвращению прогрессирования кожного процесса.

Степень достоверности

Степень достоверности представленных материалов основана достаточным

количеством исследуемых (164), из которых 80 больные розацеа, 64 больные розацеа с хроническим описторхозом и 20 здоровых людей. Все исследуемые проходили полное клиническое, лабораторно-инструментальное обследование, о чем свидетельствуют записи амбулаторных карт, представленных на проверку первичной документации. Диагностика и оценка степени тяжести розацеа осуществлялась с применением шкалы диагностической оценки розацеа по балловой системе и дерматоскопии. Исследуемые наблюдались в течение 12 месяцев. Оценка состояния пациентов и результаты терапии в период наблюдения подтверждена статистическим анализом.

Апробация работы

Основные положения работы доложены и обсуждены на: юбилейной Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции «Инфекции, передаваемые половым путем и репродуктивное здоровье населения. Современные методы диагностики и лечения дерматозов», посвященной 200-летию Казанского Государственного медицинского университета (Казань, 2014); межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы дерматовенерологии и косметологии» (Томск, 2015); заседании Томского регионального отделения Российского общества дерматовенерологов и косметологов (Томск, 2015); 5-ой конференции дерматовенерологов и косметологов Приволжского федерального округа (Казань, 2015).

Диссертационная работа апробирована на заседании кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск, 2016).

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, номер государственной регистрации 01201152373.

Внедрение результатов исследования

Результаты работы используются в учебном процессе на циклах общего и

тематического усовершенствования и подготовки клинических ординаторов кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск), кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Новосибирск), кафедра дерматовенерологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Иркутск), а также в лечебной работе ОГБУЗ «Томский кожно-венерологический диспансер».

На основании результатов проведенных исследований, разработано и внедрено в практическое здравоохранение региональное методическое пособие. По материалам диссертации издана монография. В клиническую практику внедрен «Способ амбулаторного лечения кожи лица больных розацеа» (патент на изобретение № 2577297 от 18.03.2015).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 1 патент на изобретение и 4 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 106 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложений. Список литературы представлен 153 источниками, из которых 66 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 7 таблиц и 26 рисунков.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно подготовлен обзор данных отечественных и зарубежных источников научной литературы и разработан дизайн проведения исследования; осуществлен отбор пациентов в группы исследования; получение от пациентов информированного согласия. Автором лично проведена систематика полученных данных, их анализ и интерпретация, осуществлены расчеты и сравнительная оценка клинической информативности изученных лабораторных методов.

Диссертантом сформулированы выводы и практические рекомендации, установлены новизна и практическая значимость результатов проведенных научных исследований.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Розацеа этиологические и патофизиологические факторы развития

Розацеа – хроническое, рецидивирующее заболевание с преимущественным поражением кожи лица, полиэтиологической природы и характеризующееся стадийным течением [3].

Розацеа – это хроническое воспалительное заболевание кожи лица, проявляющееся эритемой, множественными телеангиоэктазиями, папулами, пустулами, а также гиперплазией соединительной ткани и сальных желез, с экзогенными и эндогенными провоцирующими факторами [64].

Розацеа – хронический дерматоз, характеризующийся поражением кожи лица в виде эритемы и папулопустулёзных элементов [4].

Многочисленные определения данной патологии, по-видимому, связаны с неясными этиологическими и патофизиологическими механизмами развития. Розацеа является довольно часто встречающейся патологией и в структуре дерматологических диагнозов составляет, по данным различных авторов, от 5–10 % до 20 % [1; 3]. В США в 2012 году зарегистрировано 14 миллионов больных розацеа, а в 2014 году этот показатель составил 16 миллионов [116]. По данным Abram et. al. (2010), в мире 45 миллионов людей старше 30 лет страдают данной патологией [88].

Розацеа встречается у всех рас, преимущественно у людей со светлой кожей, первый и второй фототип по Фицпатрику, в возрасте 30–60 лет [32; 53; 64]. Одни авторы утверждают, что женщины болеют чаще мужчин, однако, тяжелые формы с гиперплазией сальных желёз и соединительной ткани встречаются преимущественно у мужчин [1; 53]. Другие авторы связывают это с более частым и ранним обращением женщин за медицинской помощью [20; 64].

Заславский Д. В. и соавторы упоминают о поражении кожи детей розацеа. Исследователи, в основном в своей практике, встречали случаи сочетания розацеа и вульгарных угрей при эндокринных дисфункциях в детском возрасте, с

одинаковой частотой у мальчиков и девочек [20].

Впервые описание розацеа в литературе приводится французским хирургом XIV века Guy de Chauliac (Гюй де Шолиак), как «goutta rose» (розовая капля, позже было переименовано «pustule de vin» (прыщи от вина) и связывалось с чрезмерным употреблением спиртных напитков. Авиценна называл розацеа badschenan, из которого позднее сделали abedsamen [20]. Розацеа не новое заболевание, о чем свидетельствует тот факт, что даже в ранней литературе и живописи можно найти отражение ее клиники: Шекспир – Генрих V; картина Ghiralandiao в Лувре «Старик и внук» [130]. Возрастные этапы и стадийность течения розацеа можно наблюдать на автопортрете Рембрандта в Эрмитаже, где в 29 лет он изображен с яркой эритемой, в 54 года с папулопустулезным проявлением розацеа и в 63 года с незначительными фимозными изменениями.

Так же в истории можно встретить попытки классификации и различные методы лечения розацеа. Например, N. Florentinus различал 3 степени этого страдания: первая состоит в простой красноте лица, вторая — в высыпаниях пустул, а при третьей образуются язвы [20]. По мнению Ambrosinus Pare, gutta rosacea бывает с пустулами и без пустул [11]. Senertus рассказывает об одном господине, который дал отрезать часть своего носа, величина которого мешала ему при чтении [20]. Gue de Chauliac советовал больным с розацеа кровопускание из лобной вены, применение пиявок к ноздрям и «нарывных средств» [11].

Современный термин розацеа предложил в 1812 году Thomas Bateman. Гебра в 1876 году считал, что в основе развития acne rosacea лежит новообразование сосудов и соединительной ткани. Он был убежден, что воспаление сальных желез и самой кожи является только случайным, хотя и часто встречающимся осложнением болезни [11].

Ж. Дарье в 1928 г. клинически описывал розацеа так: «Извивающиеся и ветвящиеся мелкие вены пересекают носогубную складку, бороздят крылья носа, покрывают нос, щеки, виски, лоб и подбородок переплетающимися веточками, как корни дерева. Кожа припухает, утолщается в целом, а некоторые гипертрофированные сальные железы выступают в виде выпуклостей. Этому виду

соответствует термин «couperose» [13].

Согласно описанию жития Девы Марии, после открытия ее гроба в нем вместо тела обнаружили букет алых роз. Следовательно, условно можно считать Богородицу покровительницей больных розацеа [34].

Вопросы единой мировой классификации розацеа в настоящее время дискутируются [1; 3; 20].

В 1994 году дерматологи Plewig G., Kligman A. M., предложили подразделение заболевания на классическое стадийное течение с учётом многообразных клинических вариантов [126].

Классические стадии розацеа.

Эпизодическая эритема (розацеа диатез)

- стадия 1 эритематозно-телеангиэктатическая: стойкая, умеренно выраженная эритема с рассеянными телеангиэктазиями;
- стадия 2 папуло-пустулёзная: стойкая, умеренно выраженная эритема, множественные телеангиэктазии, папулы, пустулы;
- стадия 3 пустулёзно-узловатая: стойкая, насыщенная эритема, густые скопления телеангиэктазий, образующие сосудистые пучки, особенно на носу, папулы, пустулы.

Помимо классических вариантов розацеа, авторы выделяют особые или атипичные варианты розацеа:

- персистирующий розацейный отек кожи;
- офтальморозацеа: блефарит, конъюнктивит, ирит, иридоциклит, кератит;
- люпоидная или гранулематозная розацеа;
- стероидная розацеа;
- грамнегативная розацеа;
- молниеностная розацеа (rosacea fulminans);
- конглобатная розацеа.

Фимы при розацеа: ринофима (нос), гнатофима (подбородок), метофима (лоб), отофима (ухо), блефарофима (веки).

В 2002 году экспертный комитет американского национального общества

розацеа (National Rosacea Society Expert Committee) предложил другую классификацию с разделением на подтипы [140]:

- 1) эритематозно-телеангиэктатический (центрофациальная, сосудистая эритема);
- 2) папуло-пустулёзная (воспалительная, акнеподобная);
- 3) фимозный (утолщение кожи с искажением контуров лица);
- 4) глазной.

Морфологический вариант – гранулематозная розацеа (желто-коричневые или розовые папулы).

По мнению А. Kligman, данная классификация (деление на 4 подтипа) не отражает полный спектр возможных клинических проявлений розацеа и является неполноценной.

В России общепринятой считается клинико-морфологическая классификация Рыжковой Е. И. 1976 года [56]:

- 1) эритематозная стадия (*rosacea erithematosa*);
- 2) папулёзная стадия (*rosacea papulosa*);
- 3) пустулёзная стадия (*rosacea pustulosa*);
- 4) инфильтративно-продуктивная (*ginophyma*);
- 5) кистозная розацеа (гранулематозная).

Для постановки диагноза используется следующая классификация клинических признаков, предложенная Wilkin J. и соавт. (2002) [140]:

- первичные признаки (наличие одного или более признака):
 - 1) переходящая эритема (транзиторная) центральной части лица, усиливающаяся в виде вспышек, телеангиэктазии,
 - 2) стойкая эритема,
 - 3) папулы и пустулы,
 - 4) телеангиэктазии;
- вторичные признаки (наличие одного или более признака):
 - 1) жжение или болезненность,
 - 2) бляшки (красные),

- 3) сухость кожи,
- 4) отек,
- 5) поражение глаз (глазные симптомы),
- 6) периферическое расположение высыпаний (экстрафациальная локализация),
- 7) фимозные изменения.

Все предложенные классификации основаны на разнообразии клинических проявлений и форм розацеа. Классификации отражают стадийность и последовательность течения розацеа. Также выделяются особые формы или варианты розацеа.

Не всегда отмечается последовательность и стадийность в проявлениях розацеа. Возможно сочетание нескольких форм или подтипов розацеа. Например, на фоне эритемы локализуются папулезные и пустулезные элементы или сочетание ринофимы с конглобатными элементами. По данным литературы, в 58 % случаев розацеа сопровождается поражением глаз – офтальморозацеа [60]. Самцов А. В. (2014) выделение изолированных форм розацеа считает нецелесообразным, выделение обострённой розацеа, вследствие применения топических кортикостероидов, не совсем оправдано [60].

Несмотря на обилие работ отечественных и зарубежных исследователей, этиология розацеа не известна, а патогенетические механизмы развития не ясны [84]. В настоящее время предполагается, что различные субтипы розацеа отличаются по этиологии и патогенезу. Несомненным, по мнению авторов, является появление клинических признаков розацеа под влиянием триггерных факторов [112]. К триггерным факторам относят: экстремальные температуры, инсоляцию, алиментарные факторы (горячая и холодная пища, алкоголь, острая пища), стрессы, физическую нагрузку, лекарственные препараты и даже менопаузу [94].

Клинические проявления сопровождаются не только объективными изменениями, помимо этого, субъективно розацеа сопровождается приливами, чувством жара, зудом и жжением, вызывая большой дискомфорт.

При исследовании 98 больных с розацеа Сайдалиева В. Ш. основными триггерными факторами отмечает отрицательное воздействие инсоляции у 24,49 % пациентов, смена климата у 11,22 %, употребление пряных пищевых продуктов вызвали обострение у 1,02 %, алкогольные напитки у 18,37 %, стресс у 5,1 %, лекарственные препараты у 8,16 %, косметические средства у 9,18 % пациентов. Так же автор выявил преобладание жалоб на ощущение жара и «приливов» кожи лица у 60,2 % больных и чувство стягивания кожи – у 68,37 %, субъективные симптомы отсутствовали у 11,22 % пациентов. На основании полученных данных, автор делает вывод, что зуд и жжение не является характерным для розацеа, а основные симптомы вызваны сосудистой реакцией и повышенной чувствительностью кожи лица [58].

Другие авторы на основании изучения 80 случаев розацеа отмечают, что 58 (72,5 %) больных не смогли указать на провоцирующий фактор [48]. Связь между началом розацеа и психоэмоциональным напряжением отметили 10,0 %, в 3,75 % случаях проявления заболевания начались после перенесенной герпетической инфекции и у 2,5 % – на фоне лечения атопического дерматита кортикостероидными мазями. Другими провоцирующими факторами у 6,25 % больных был контакт с химикатами и применение косметических средств, у 1,25 % – инсоляция, у 1,25 % – обострение хронического панкреатита, у 2,5 % признаки розацеа развились во время беременности и в послеродовом периоде [48].

Шакирова А. Т. при наблюдении 30 больных, страдающих различными формами розацеа, среди триггерных факторов развития, описывает: нарушения функций пищеварительного тракта – 18 пациентов с гастритами, холециститами, дискинезиями желчевыводящих путей (60 %), полиэндокринопатии – 7 больных (23 %), инсоляции – 3 больных (10 %), нерациональное использование кортикостероидных мазей – 2 пациента (7 %). Также прием горячих напитков и алкоголя вызывал эритему на лице у 20 больных (66 %) [84].

Слесаренко Н. С. и соавт. в своей работе, на основании изучения анамнеза у 110 больных с розацеа, провоцирующими факторами указали климатические

(солнце, холод, ветер) – 10 больных, наличие обсемененности слизистой желудка *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) – 48 больных, обнаружение клеща *Demodex spp.* – 40 больных. У остальных 12 больных не удалось выявить предполагаемый провоцирующий фактор [55].

Все перечисленные факторы способствуют запуску каскада патофизиологических реакций с возникновением хронического воспалительного процесса [89].

В последних исследованиях ключевая роль в развитии воспалительного процесса при розацеа отводится дисрегуляции иммунной детекции (иммунного ответа) [89]. У больных с розацеа отмечается гиперактивный иммунный ответ [61].

Вышеперечисленные триггерные факторы вызывают изменения, способствующие связыванию лигандов с толл подобными рецепторами 2 типа (TOLR2) и активацию кателицидинового пути. При розацеа отмечается повышенная экспрессия TOLR2 на пораженной коже, повышен уровень антимикробного пептида кателицина и его активатора калликреина-5 [55; 134]. Дальнейшее развитие воспаления обусловлено секрецией кератиноцитами воспалительных протеаз (матричные металлопротеиназы, калликреинкиназы) и антимикробных пептидов (альфа-, бетадефензины и кателицидин LL-37). В настоящее время, именно кателицидину LL-37 отводится значимая роль в развитии розацеа. Этот антимикробный полипептид, состоящий из 37 аминокислот, относится к семейству калликреин-кинина. Его уровень в пораженной коже значительно повышен при всех субтипах розацеа. Кателицидин LL-37, найденный у пациентов с розацеа, качественно также отличается от аналогичного у клинически здоровых людей. Продукция LL-37 усиливается под влиянием УФО (за счет синтеза витамина D), высоких и низких температур, инфекционных агентов [76]. Внутрикожные инъекции LL-37 вызывают у экспериментальных животных развитие изменений, клинически схожих с розацеа [137]. При этом изолированное повышение активности сериновых протеаз кателицидина не вызывает клинически выраженных воспалительных изменений на коже [33]. Эффективность применения антибактериальных препаратов

тетрациклинового ряда у больных розацеа, действие которых направлено не на микробный агент, а на снижение количества антимикробных пептидов, объясняет данный механизм.

Недавние исследования обнаружили, что количество тучных клеток в дерме больных розацеа намного выше, чем в дерме здоровых людей. Тучные клетки не только усиливают воспаление, но и являются источником кателицидина LL-37. В эксперименте после инъекции в дерму кателицидина LL-37 мастоцит-дефицитным мышам не отмечалось развитие розацеаподобных симптомов, в отличие от диких мышей. Авторы указывают на эффективность веществ, подавляющих активность тучных клеток в терапии розацеа [112].

Ранее Музыченко А. П., при изучении иммунного статуса с определением основных показателей клеточного и гуморального иммунитета у 104 пациентов с розацеа, выявила достоверное увеличение общего пула Т-лимфоцитов (CD3+) в абсолютных значениях у пациентов с розацеа, по сравнению со здоровыми лицами, что свидетельствует о гиперреактивности иммунитета и указывает на хронизацию воспалительного процесса. У всех пациентов наблюдалось достоверное увеличение иммунорегуляторного индекса за счет повышения уровня Т-хелперов (CD4+) и снижения Т-супрессоров (CD8+), что способствует более выраженному иммунному ответу. При оценке показателей гуморального иммунитета у большинства больных имело место достоверное повышение продукции основных классов иммуноглобулинов – IgG, IgA, IgM в сыворотке крови. В системе комплемента достоверные отклонения выявлены при постановке его титра [37].

В патогенезе розацеа не исключается роль нейроиммунного воспаления [136]. Исследования класса специфических рецепторных каналов виниллоидного семейства (TRPV) расширили понятия о роли чувствительных нервных окончаний в развитии воспаления и боли у больных с розацеа [103]. Специфические рецепторные каналы виниллоидного семейства на сегодняшний день состоят из шести рецепторов: четырёх неселективных (TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4) и двух высокоселективных кальциевых (TRPV5, TRPV6). Данные рецепторы

активируются идентичными триггерными факторами розацеа. TRPV1 экспрессия на нервных клетках и активируется капсаицином (острая пища), теплом ($> 42^{\circ}\text{C}$), воспалением. TRPV2 найден на нервных волокнах С типа, на кератиноцитах, макрофагах, играет роль в иммунном ответе, воспалении, ноцицепции, тепловой чувствительности. TRPV3 участвует в дифференцировке кератиноцитов и термочувствительности. TRPV4 располагается также на кератиноцитах и эндотелиальных клетках, при активации способствует вазодилатации [102].

Sulk M. с соавторами провёл сравнительный анализ экспрессии TRPV рецепторов в биоптатах кожи больных розацеа, системной красной волчанкой и здоровых людей, методом иммуногистохимии, морфометрии и полимеразно цепной реакции (ПЦР). Методом кожного иммуноокрашивания было выявлено, что TRPV2, TRPV3 и экспрессия гена TRPV1 повышена при эритематотелангиэктатическом подтипе розацеа. Папулопустулёзная форма сопровождается высокой иммунореактивностью к TRPV2, TRPV4 и экспрессией гена TRPV2. Фимозные изменения сопровождаются положительной реакцией в коже TRPV2, TRPV4 и повышенной экспрессией гена TRPV1 и TRPV3 [103]. Это говорит о различном патогенезе в развитии воспаления при различных подтипах розацеа. Авторы рассматривают данные каналы перспективным объектом в разработке новых средств терапии розацеа.

Приливы, в основном сопровождающие больных розацеа, стали основанием сосудистой теории патогенеза. Wilkin J. объясняет приливы больных розацеа тепловой стимуляцией полости рта, что, в свою очередь, усиливает теплообмен между внутренней ярёмной веной и общей сонной артерией, стимулируя гипоталамус, активирует терморегуляционный рефлекс, который вызывает вазодилатацию [1; 150].

Возникновение расширения кровеносных сосудов на лице Tur et. al. связывает с повышенным уровнем кожного кровотока и многочисленным, поверхностным расположением сосудов на лице [112]. В пользу сосудистой теории свидетельствует высокая экспрессия VEGF и маркера эндотелия сосудов CD31 в пораженных участках кожи больных розацеа. Фактор роста сосудистого

эндотелия (VEGF) стимулирует ангиогенез и повышает сосудистую проницаемость с выходом в ткани провоспалительных факторов, усугубляя воспаление.

Высокий уровень D2-40 (моноклональное антитело) маркера лимфатических сосудов в пораженной коже больных розацеа продемонстрировано при различной длительности болезни.

Исследователи рассматривают лимфангиогенез, как ранний патологический процесс при розацеа [112].

Реакцию приливов также способны вызывать вазоактивные пептиды желудочно-кишечного тракта (VIP, пентагастрин) и медиаторные вещества эндорфины, брадикинин, серотонин, гистамин и субстанция Р [68].

Сницаренко О. В. выявил активацию калликреин-кининовой системы и усиление кининогенеза у всех больных розацеа [47]. О патогенетическом значении вазоактивных пептидов говорит клиническая схожесть розацеа и кожных проявлений карциноидного синдрома. Карциноидный синдром возникает при развитии опухоли из нейроэндокринных клеток, в 85 % случаях поражает ЖКТ и сопровождается выбросом кининов, в частности, субстанции Р и сопровождается поражением кожи лица в виде розацеа [47].

Несмотря на многочисленные исследования в различных областях медицины, посвященные данной патологии, вопрос о механизмах возникновения и развития заболевания остается открытым.

1.2 Галектины в патогенезе кожных заболеваний

Галектины – это регуляторные белки, объединенные в одно семейство, согласно гомологии их углевод-распознающего домена. Данные лектины связываются с гликанами клеточной поверхности и экстрацеллюлярного матрикса, оказывая, таким образом, влияние на клеточный цикл, адгезию, миграцию, пролиферацию и апоптоз. Кроме того, галектины способны действовать внутриклеточно и принимать участие, например, в сигнальной

трансдукции, взаимодействуя с другими белками цитоплазмы и ядра. Что касается кожи, галектины обнаруживаются в кератиноцитах, волосяных фолликулах, сальных и потовых железах. Они также встречаются в эпидермисе и дерме, в меланоцитах дендритных клеток, в фибробластах и моноцитах [111].

Одним из представителей является галектин-3, состоит из С-концевого углеводного распознающего домена (CRD) и аминотерминальных аминокислотных tandemных повторов. Галектин-3 в норме распространен в эпителии многих органов и различных клетках, включая макрофаги, дендритные клетки и Купферовы клетки. Экспрессия этого лектина повышается при воспалении, пролиферации и дифференцировке клеток, и при трансактивации вирусными протеинами, на его экспрессию также влияет неопластическая трансформация [109]. Галектин-3 экспрессируется многими клетками, включая нейтрофилы, макрофаги, лаброциты, фибробласты и остеокласты [118].

Для галектина-3 характерны многочисленные аутокринные и паракринные свойства. Он ответственен за активацию нейтрофилов, Т-клеток, регуляцию клеток адгезии, запуск апоптоза и ангиогенеза. В зависимости от типа клеток и баланса между экстрацеллюлярным и интрацеллюлярным содержанием, галектин-3 способен как игибировать, так и индуцировать рост и дифференциацию клеток [125]. Установлено, что экзогенный галектин-3 активирует тучные клетки, вызывая их дегрануляцию, высвобождение провоспалительных цитокинов с развитием кожной реакции [97].

Исследования показали, что количество тучных клеток в дерме больных розацеа намного выше, чем в дерме здоровых людей. Тучные клетки не только усиливают воспаление, но и являются источником кателицидина LL-37. В эксперименте, после инъекции в дерму кателицидина LL-37 мастоцит-дефицитным мышам, не отмечалось развитие розацеаподобных симптомов, в отличие от диких мышей. Авторы указывают на эффективность веществ, подавляющих активность тучных клеток в терапии розацеа [124].

Галектин-3 экспрессируется кератиноцитами и участвует в патогенезе воспалительных заболеваний кожи, влияя на функции иммунных клеток [96; 120].

Например, галектин-3 может способствовать развитию атопического дерматита путем регулирования дендритных клеток и функции Т-клеток, стимуляции Th2 иммунного ответа. Кроме того, галектин-3 может быть вовлечен в развитие контактной гиперчувствительности путем регулирования миграционной способности антиген-представляющих клеток [128].

Галектин-3 обнаружен на различных стадиях развития меланомы и заметное снижение экспрессии галектина-3 наблюдается в не меланоцитарных опухолях кожи, например, при плоскоклеточном раке и базальноклеточной карциноме. Галектин-3 может стать новой терапевтической мишенью для различных кожных заболеваний [97]. Эти данные полностью соответствуют результатам недавнего исследования Erkilet с соавт., а также результатам исследования COACH, подтверждающим тот факт, что галектин-3 является не только кардиоспецифичным биомаркером [30; 109; 128].

Изучена роль галектинов при различных дерматозах. Например, уровень галектина-3 был обследован в крови и в коже у больных псориазом [129].

Также в исследованиях показано совместное влияние галектина-1 и 3 на ангиогенез, путем стимуляции роста эндотелиальных клеток, посредством влияния на факторы сосудистого роста (VEGFR1, VEGFR2), что может, в дальнейшем, стать основой при лечении воспалительных, пролиферативных процессов [146].

Учитывая многогранность влияний галектина-3 на звенья патогенеза воспалительного процесса при розацеа, целесообразно изучение его уровня у больных розацеа и розацеа в сочетании с хроническим описторхозом.

1.3 Патология желудочно-кишечного тракта при розацеа

Немаловажную роль в патогенезе розацеа играет патология ЖКТ. Тарасенко Г. Н. у пациентов с розацеа выявил, в основном, сопутствующие ЖКТ патологии: хронический гастродуоденит, дистальный эзофагит, холецистит, хронический панкреатит, жировой гепатоз, дисбиоз кишечника. Автором

показано, что применение препаратов, нормализующих деятельность ЖКТ в комплексном лечении у больных розацеа, даёт хороший эффект [71].

Изменения в желудке у больных розацеа характеризуются клинико-гистологическими признаками гастрита, чаще гипоацидная форма, реже гиперацидная [1]. Отмечается повышенная обсемененность желудка *H. pylori*. по данным различных авторов от 48,9 до 84 % [45; 93]. Как известно, приливы вызывают вазоактивные пептиды ЖКТ (VIP, пентогастрин, субстанция P), цитокины (серотонин, гистамин, брадикинин) гиперпродукция которых отмечается при заболеваниях ЖКТ [1].

Патология желудочно-кишечного тракта и печени у больных розацеа изучена в целом ряде работ [45; 85; 93]. По некоторым данным, клинические и гистологические признаки гастрита выявлены у 50–90 % пациентов с розацеа, а патологические изменения слизистой оболочки тощей кишки, аналогичные таковым при глютеновой энтеропатии у 33 %. Из анамнеза 27 % пациентов сопровождала хроническая интермиттирующая диарея и 57 % – диспептический синдром; у 37 % больных масса тела была меньше их возрастной нормы. Результаты углубленного изучения частоты и характера поражений гастродуоденальной и гепатобилиарной систем при исследовании 63 больных с розацеа в половине случаев выявил хронический персистирующий гепатит, а в 9,5 % – хронический гепатохолецистит [1].

Кобцева О. В. и соавт., при исследовании гепатобилиарной и желудочно-кишечной системы у пациентов с розацеа выявили, что биохимические показатели крови достоверно выше (уровень ГГТ, АЛТ и АСТ) по сравнению с группой здоровых и у большинства пациентов (71 %) отмечалась гиперхолестеринемия [85]. Повышенный уровень холестерина, по мнению В. Е. Орлова и соавт., связан с процессами липидной пероксидации и отражает нестабильность и осмотическую неустойчивость мембран клеток при патологических состояниях [43]. Выявленные дислипидемии свидетельствуют о наличии у пациентов с розацеа мембранодеструктивных процессов, развивающихся как в печени, так, вероятно, и в клетках стенок сосудов, что

приводит к микрогемодинамическим нарушениям, усугубляет течение дерматоза и дает основание для назначения комплексной терапии. Авторами было установлено, что применение препарата фосфоглив в комплексной терапии розацеа положительно влияет на общее состояние пациентов и локальный статус, тем самым нормализуя, улучшая качество их жизни. Комплексная терапия значительно улучшила средние значения лабораторных показателей и показатель дерматологического индекса, что говорит о более выраженной положительной динамике розацеа у пациентов, принимавших фосфоглив [85].

По данным Самцова А. В. (2014 г.), наиболее часто (60–80 %) у больных розацеа выявляются: функциональная диспепсия (гастрит + функциональное расстройство желудка); синдром раздраженной кишки; хронический холецистит [60].

Sharma V. K. и соавт. (1998 г.), в сравнительном исследовании не обнаружили значимых различий в распространённости *H. pylori* у больных розацеа [139].

Частота встречаемости заболеваний и изменений желудочно-кишечного тракта в популяции высокая, при этом не у всех больных встречается розацеа. Терапия заболеваний желудочно-кишечного тракта у пациентов с розацеа улучшает состояние кожи, но при этом не освобождает пациентов от проявлений розацеа раз и навсегда. Поражение людей розацеа отмечается, без каких-либо изменений в желудочно-кишечном тракте. В связи с этим, изучение патологии желудочно-кишечного тракта как фактора, отягощающего течение и проявление розацеа, представляет интерес.

1.4 Хронический описторхоз как фактор ухудшения течения дерматозов

Описторхоз, один из распространенных паразитозов, представляет собой существенную проблему не только для России, но и для всего мира [28; 83; 95; 105; 147]. Наиболее важное медицинское значение имеет два вида трематодов это *Opisthorchis felinus* и *Opisthorchis viverrini*.

Описторхоз, вызванный *O. felinus*, является доминирующим в структуре

краевой патологии населения Западной Сибири, где, в силу природных и социальных условий, существует самый напряженный в мире очаг этой инвазии (в низовьях Иртыша и среднего течения Оби зараженность населения в некоторых районах достигает 76–100 %) [30; 78]. Меньшей напряженности очаги встречаются в бассейнах Волги, Камы, Урала, Вятки, Днепра, Дона, Северной Двины. По данным статистики всего в 2011 году было зарегистрировано 31 597 случаев описторхоза (22,37 на 100 тыс. населения) в 63 субъектах Российской Федерации, а в 2010 году 33 675 (23,73 на 100 тыс. населения) случаев в 60 субъектах. В 2011 году на долю детей до 14 лет пришлось 10 % (3 336 случаев), на долю городского населения 75 % случаев. В сумме не отмечается снижения заболеваемости описторхозом.

O. viverrini – встречается преимущественно за рубежом. Очаги описторхоза зарегистрированы в Италии, Франции, Германии, Болгарии, Таиланде, Лаосе, Украине, Австрии, Венгрии, Голландии, Польше, Румынии и других странах [28; 70; 95; 147]. Широкое распространение с отсутствием тенденции к снижению заболеваемости, циркуляции возбудителя связано с миграционными потоками населения, стирающие изоляционные барьеры между популяциями паразитов; широкомасштабным гидротехническим строительством с его колоссальным дестабилизирующим влиянием на экосистемы; комплексом факторов, связанных с интенсификацией производства и потребления разнообразных продуктов и питьевой воды; урбанизация и формирование мегаполисов, где тесно и причудливо переплетаются негативные сочетания экологических и социальных деформаций; низким уровнем санитарно-гигиенической грамотности о проблеме описторхоза; отказ от лечения инвазированных лиц [24; 99].

Заражение происходит при употреблении в пищу необезвреженной рыбы карповых пород, подвергнутой недостаточной кулинарной обработке, что является этнической особенностью питания жителей эндемичных районов [10]. В связи с этим, нередко описторхоз называют «болезнь любителей рыбы» [28]. Промежуточные формы гельминтов – метацеркарии, после проглатывания освобождаются от оболочки (цист) в двенадцатиперстной кишке и проникают в

гепатобилиарную систему и поджелудочную железу, в основное место обитания.

В Западной Сибири, в основном, источником описторхоза является человек, выделяющий от 82 % до 97 % яиц паразита, реже кошка (3–16 %), собака (4 %), свинья (1 %). Большая часть Томской области является гиперэндемичной зоной, и первые случаи заражения отмечаются в раннем детстве. К трем годам инвазируется 21,1 % детей, к четырнадцати – 69,4 % [10]. Так как жители очага инвазируются многократно (до 300 раз в год), данный гельминтоз принимает форму суперинвазионного описторхоза с характерной клиникой, патоморфологией и осложнением [10].

Клиническая картина описторхоза многообразна, трудно выделить признаки строго патогномоничные для данного гельминтоза, которые позволяют, лишь на основании клинических проявлений, выставить диагноз и провести дифференциальную диагностику с поражениями гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) другой этиологии [49; 78].

Поэтому, в настоящее время описторхоз рассматривается как общее заболевание организма, обусловленное поражением многих органов и систем [14; 28]. Комплекс патогенетических факторов – токсических, механических, нейрогенных, вторичных инфекционных – приводит к системному поражению органов пищеварения, выраженному разнообразной клинической картиной [12; 65].

Предпосылками формирования патологического процесса служат пролонгированные механические и токсические повреждения органов и тканей в местах обитания гельминтов, что приводит к нарушению нормального функционирования органа и сопряженных с ним систем. Происходит сенсibilизация организма антигенами описторхисов, значение имеет и токсическое действие продуктов жизнедеятельности гельминтов на организм в целом [14; 70].

На сегодняшний день накоплен огромный материал о том, что описторхозная инвазия отягощает и осложняет течение заболеваний, в результате чего формируются более тяжелые формы микст болезней [10; 51; 79]. В связи с этим, проблема лечения больных с сочетанной патологией, протекающей в

природном очаге описторхоза, продолжает оставаться актуальной и представляет большие трудности. Причиной этого является дисбаланс в системе иммунитета, ориентированной в условиях хронического описторхоза на поддержание продолжительного симбиоза «хозяин – паразит» [42].

Постоянное пребывание жителей природного очага в условиях высокого риска заражения описторхисами сопряжено с наличием у них с детства хронической патологии пищеварения, вегетативной дисфункции и аллергии и при этом с высокой частотой отрицательных результатов повторных копроовоскопических исследований [30].

Изучены показатели свертываемости крови на фоне хронического описторхоза. В ходе исследований было отмечено сокращение АЧТВ (26,7 %), тенденция к гиперкоагуляции. Сделан вывод, о том, что хронический описторхоз приводит к ускорению непрерывно протекающей свертываемости крови. Запускаются гемостатические механизмы, сопровождающиеся активизацией тромбоцитов и гипофибриногенемия [69].

Помимо этого, Е. Н. Ильинских (2002 г.) установила, что описторхоз, по выражению автора, буквально «начинен» микроорганизмами, в том числе сальмонеллами, *Helicobacter pylori* и, возможно, – герпес-вирусами [21].

Проведены многочисленные исследования по изучению течения кожного процесса у больных различными дерматозами в сочетании с описторхозной инвазией [24; 63; 78; 79].

Выявлено, что аллергодерматозы и псориаз, в сочетании с хроническим описторхозом, протекают тяжело, с частыми обострениями, короткими ремиссиями, как правило, непрерывно рецидивируя, поражая большую площадь поверхности кожи, и резистентностью к терапии. Авторами выявлено, что в клинической картине микст-патологии доминируют болевой, диспептический и общетоксический синдромы; у 63 % пациентов хронический описторхоз приобретает малосимптомное и скрытое течение [62].

Следует отметить, что изучено влияние описторхоза на течение кожных болезней не только на клиническом уровне, но и морфологическом уровне.

Особенностью структурных изменений кожи при дерматозах, сочетающихся с описторхозом, являются значительная степень выраженности дегенеративно-дистрофических изменений эпидермиса, воспалительно-дегенеративные изменения дермы и дезорганизация базальной мембраны (пейсмейкера дермально-эпидермального сопряжения) [24; 63].

Приведенные данные свидетельствуют о многогранности влияния описторхозной инвазии. В связи с этим, большой интерес представляет изучение особенностей течения розацеа на фоне описторхозной инвазии.

Многие работы указывают на то, что дегельминтизационная терапия способствует обострению кожного патологического процесса, что требует дополнительной дезинтоксикационной терапии [10; 28]. В то же время отмечено, что заболевания, протекающие на фоне хронического описторхоза, такие, как хроническая обструктивная болезнь легких, гепатит В, С, псориаз, аллергодерматозы, имеют тяжелое течение и для достижения стойкой ремиссии требуется дегельминтизация [6; 24; 79].

1.5 Патология желудочно-кишечного тракта при хроническом описторхозе

При хроническом описторхозе часто в патологический процесс вовлекается желудок с дисфункциональными нарушениями. Большинство авторов указывает на угнетение пепсиногенообразующей и кислотообразующей функции желудка [10; 79]. Также отмечается, что снижение кислотообразующей функции желудка зависит от длительности описторхозной инвазии. Некоторые авторы отмечают повышение кислотообразующей функции желудка с дуоденогастральным рефлюксом [70]. Исследования, проведенные с применением ФЭГДС и прицельной биопсии, указывают на наличие у больных с хроническим описторхозом гастрита типа В. Отмечается преимущественное поражение антральной части желудка и наличие хеликобактерной инфекции. Автор выявил, что сочетание дуоденальной гипертензии, дуоденогастрального рефлюкса и

эндоскопической картины хронического гастрита и дуоденита, в виде «пятнистости» слизистой оболочки антрального отдела и вида «поролоновой губки» слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, являются достоверными эндоскопическими признаками суперинвазионного описторхоза [70]. Хотя клиническая картина поражения желудка (тяжесть в эпигастральной области, диспепсические расстройства) представляется малоинформативной [70].

Гастритический процесс рассматривают, как следствие развивающейся аллергической перестройки организма и рефлекторного воздействия поражения желчевыводящей системы [10; 45].

Исследователями отмечено, что дуодено-гастральный рефлюкс часто сопровождает изменения в желудке у больных хроническим описторхозом и выявляется от 40 % до 70 % случаев [70; 79].

Поражения кишечника в виде воспаления, субатрофических и атрофических изменений слизистой, избыточный рост патогенной микрофлоры со снижением количества бифидобактерий наблюдается у значительной части больных 85-100 % [27]. Возможно, заселение ЖКТ патологической флорой и наличие *H. pyloric* связаны, как с основным действием описторхоза, так и с его иммунодепрессивными свойствами, снижением специфической и общей иммунореактивности организма, супрессией Т лимфоцитов и увеличением В лимфоцитов [14; 45].

Многочисленными авторами отмечают поражения желудочно-кишечного тракта на всём протяжении, что сопровождается, в основном, дистрофией эпителиальных структур при минимальном проявлении регенераторных потенций, дестабилизации секреторной функции эпителия и нарушении процессов всасывания. Прогрессирование патологического процесса ведёт к атрофии железистых компонентов, усилению склероза стромы и снижению реакции иммунокомпетентных клеток [79].

ГЛАВА 2 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на кафедре дерматовенерологии и косметологии (зав. кафедрой – доктор мед. наук, профессор С. А. Хардикова), кафедре гистологии, эмбриологии и цитологии (зав. кафедрой – доктор мед. наук, профессор С. В. Логвинов), в Научно-образовательном центре молекулярной медицины (руководитель – кандидат мед. наук Е. В. Шахристова) Сибирского государственного медицинского университета (ректор – доктор мед. наук, профессор О. С. Кобякова), на базе Клинико-диагностического центра Сибирского государственного медицинского университета.

2.1 Общая характеристика групп исследования

В основу настоящей работы положены результаты комплексного клинико-лабораторного обследования 144 пациентов, из них 1-ю группу составили 80 больных с розацеа без описторхоза, 2-ю группу – 64 больных с розацеа в сочетании с хроническим описторхозом, 3-я группа контроля – 20 здоровых людей. Во 2-ой группе 51 больному (розацеа в сочетании с хроническим описторхозом) проведена дегельминтизация препаратом празиквантель по стандартной схеме, и 13 больных отказались от антигельминтной терапии.

Больные были проконсультированы смежными специалистами: терапевт, гастроэнтеролог, инфекционист.

Все больные проходили полное клинико-физикальное обследование с подробным сбором анамнеза, с детализацией жалоб, общие клинические исследования (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, кала).

Критерии включения в исследование:

- возраст пациентов 18–63 лет;
- установленный диагноз розацеа, розацеа в сочетании с хроническим

описторхозом;

- терапия больных с розацеа не менее 3-х месяцев до включения в исследование;
- терапия больных с розацеа в сочетании с хроническим описторхозом не менее 3-х месяцев до включения в исследование;
- наличие информированного согласия пациентов и разрешения этического комитета.

Критерии исключения:

- возраст младше 18 лет и старше 63 лет;
- прием иммуномодуляторов в течение 30 дней до включения в исследование;
- ОРВИ и обострение хронических заболеваний в течение 30 дней до включения в исследование;
- любое заболевание, кроме розацеа и хронического описторхоза, наличие которого может быть риском для ухудшения состояния при включении в исследование;
- беременность и лактация;
- стаж курения > 5 лет;
- алкогольная, наркотическая или лекарственная зависимость;
- не выполнение требований протокола.

В 1-ой группе среди больных было 57 (71,3 %) женщин и 23 (28,8 %) мужчин. Средний возраст больных составил $43,2 \pm 10,4$. У больных были диагностированы 3 подтипа розацеа: эритематотелеангиэктатический – у 10 (8 %), папуло-пустулезный – у 66 (82,5 %) и фимозный подтип (ринофима) – 4 (5 %). Дебют заболевания отмечался в $(38,8 \pm 9,3)$ лет. Средняя продолжительность болезни составила $(4,3 \pm 3,6)$ лет.

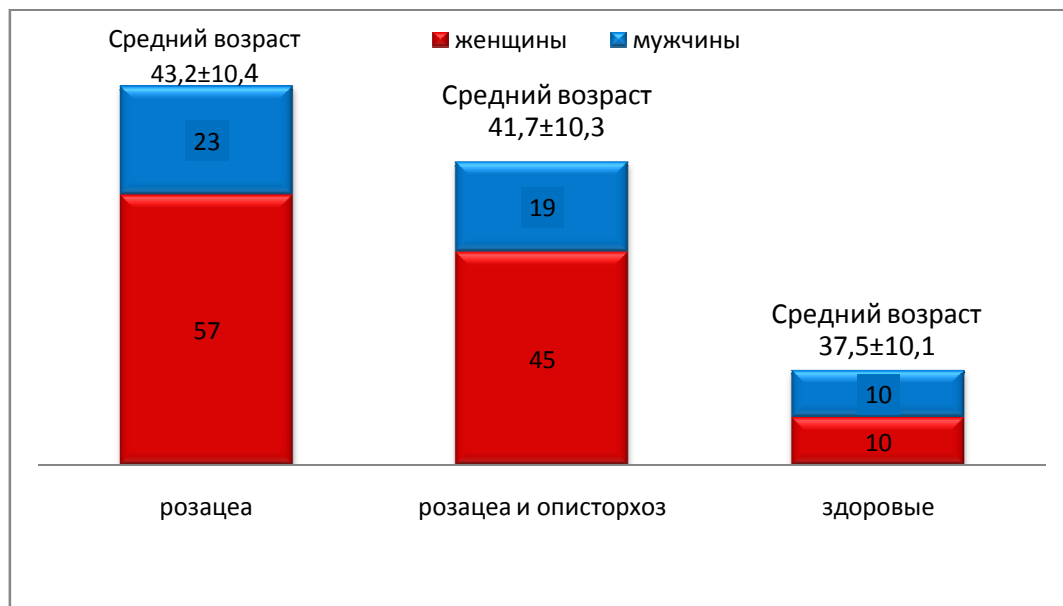
Вторую группу составили 45 (70,3 %) женщин и 19 (29,7 %) мужчин с розацеа в сочетании с описторхозом. Средний возраст больных составил $41,7 \pm 10,3$. У больных были диагностированы 3 подтипа розацеа: эритематотелеангиэктатический – у 11 (17,1 %), папуло-пустулезный – у

46 (71,8 %) и фимозный (ринофима) – у 7 (10,9 %) пациентов. Дебют заболевания отмечался в $(37,7 \pm 9,7)$ лет. Средняя продолжительность болезни составила $(3,9 \pm 3,7)$ лет.



Примечание: – Среди больных преобладали женщины ($p < 0,05$).

Рисунок 1 – Распределение пациентов по полу



Примечание: – множественное сравнение различий не выявило. Статистически значимых различий по частоте встречаемости мужчин и женщин в группах сравнения не выявлено ($\chi^2 = 3,52$; $p = 0,061$). Различия между группами по возрасту статистически незначимы ($p = 0,253$).

Рисунок 2 – Возрастное и половое соотношение в группах



Примечание: – Различия между 1-ой и 2-ой группами в зависимости от подтипов розацеа не выявлено ($\chi^2 = 1,742$; $p = 0,826$).

Рисунок 3 – Распределение больных в зависимости от подтипа розацеа

2.2 Методы исследования

2.2.1 Методы исследования эмоционально-личностной сферы и определения тяжести розацеа с применением шкалы диагностической оценки розацеа

До начала и в ходе терапии больных проводилось изучение качества жизни пациентов методом анкетирования. Трансформация качества жизни предполагала самостоятельную оценку респондентом своего физического, психического, социального и экономического благополучия с использованием дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ). Анкета позволяла выразить в баллах оценку пациентом своего физического состояния, настроения и общего качества жизни в течение недели, предшествующей анкетированию, а также установить причину снижения качества жизни и представить результаты в виде

одного числа. Максимальный суммарный балл составляет 30 баллов (Приложение А).

Для скринингового выявления тревоги и депрессии использовалась специальная шкала исследования (HADS) (Приложение Б). При необходимости, пациенты получали консультацию психотерапевта.

Клиническая картина тяжести заболевания и его динамика оценивались с помощью шкалы диагностической оценки розацеа (ШДОР), элементами которой являются: распространённость поражений, выраженная в %; объективные (папулы, пустулы, эритема, телеангиэктазия, отёк, офтальморозацеа) и субъективные проявления (жжение и покалывания кожи). Максимальное количество баллов составляет 21 балл. Минимальное количество баллов – 0 (Приложение В).

2.2.2 Оценка уровня галектина-3, IL-6 в плазме крови

Всем исследуемым определяли уровень галектина-3, IL-6 в плазме крови. Определение уровня галектина-3, IL-6 проводилось в плазме с помощью диагностического набора R&D System (США), методом, основанном на «сэндвич методе» твердофазного иммуноферментного анализа. Забор периферической крови проводили до лечения. Кровь отбирали из локтевой вены в стерильные силиконизированные пробирки, затем центрифугировали в течение 3 минут. Выделенную плазму помещали в стерильную пробирку и замораживали при температуре -71°C .

2.2.3 Методы исследования морфологического состояния желудка

Больным с розацеа и розацеа в сочетании с хроническим описторхозом для оценки функционального клинико-морфологического состояния желудка и двенадцатиперстной кишки проводилась фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) с прицельной биопсией с изменённых участков желудка, урезанный

экспресс-тест на *Helicobacter pylori*. Процедура ФЭГДС проводилась с применением эндоскопа «Olympus» по общепринятой методике.

Для оценки морфологического состояния слизистой оболочки желудка проводилась прицельная биопсия из фундального и пилорического отдела желудка. Для получения поперечных срезов биоптаты ориентировали по методу Аруина Л. И. с соавт. (1968). Биопсионный материал фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина в абсолютном спирте, с последующей заливкой в парафиновые среды и приготовлением срезов. В работе использовали комплекс гистологических и гистохимических методик: для оценки общей структуры был применён метод окраски гематоксилин-эозином. Для изучения соединительнотканевых и мышечных элементов использовалась окраска по Ван-Гизону пикрофуксином. Нейтральные мукополисахариды изучали с помощью Щик-реакции с доокраской срезов толуидиновым синим (Самсонов В. А., 1973), кислые мукополисахариды – методом Хела.

2.2.4 Дерматоскопия кожи лица пациентов с розацеа

Всем исследуемым проводилось дерматоскопическое исследование. Дерматоскопия – метод исследования, основанный на применении оптической системы, включающей специальные источники света, системы линз и оптических фильтров и, в ряде случаев, создание масляной (иммерсионной) среды в месте контакта объектива и кожи, позволяющей, используя эффект эпилюминисценции, получать изображение кожи с увеличением и детализацией структур эпидермиса и верхних слоёв дермы, невидимых невооруженным взглядом и при использовании лампы-лупы.

Дерматоскопия осуществлялась при помощи дерматоскопа DermLite 3 gen (США) методом кросс поляризации, соединенный фотокамерой Nikon 1 для получения микроизображения. Исследование проводилось чистой кожи в области лба, щек, носа, подбородка. Диаметр сосудов в очагах поражения розацеа определялся с помощью измерительной шкалы контактной платы дерматоскопа.

Для выявления дерматоскопических признаков и особенностей кожи пациентов с розацеа, полученные результаты сравнивались с результатами дерматокопии кожи лица контрольной группы – здоровых лиц.

2.2.5 Методы определения описторхозной инвазии

Определение описторхозной инвазии осуществлялось микроскопией дуоденального содержимого и в испражнениях при трехкратном копроовоскопическом методе.

За 7–10 дней до сдачи анализа, исследуемым отменяли лекарственные препараты (все слабительные, препараты висмута, железа, ректальные свечи на жировой основе, ферменты и другие препараты, влияющие на процессы переваривания и всасывания). Перед сбором кала, в течение 2–3 дней, больному не давали лекарств, меняющих характер или цвет кала. Накануне запрещались клизмы. Если проводилось рентгенологическое исследование желудка и кишечника, проведение анализа кала проводили не ранее, чем через двое суток. Кал собирали после самостоятельного опорожнения кишечника в одноразовый пластиковый контейнер с герметичной крышкой, избегая примеси к калу мочи. Контейнер с калом доставляли в лабораторию в день сбора материала.

Дуоденальное зондирование проводили по общей методике.

Зонд для дуоденального зондирования – резиновая трубка, диаметром 3–5 мм, длина – 1,5 м. На его конце (том, что вводится в желудок) укреплена полая металлическая олива с рядом отверстий. Размеры оливы 2 × 0,5 см. Метки на зонде: на расстоянии 40–45 см от оливы; на расстоянии 70 см, на расстоянии 80 см. Последняя метка ориентировочно соответствует расстоянию от зубов исследуемого до фатерова соска (большого сосочка двенадцатиперстной кишки). Подготовка зонда к исследованию: кипячение и охлаждение в кипячёной воде. Дополнительное оборудование для исследования: зажим для зонда, штатив с пробирками, шприц вместимостью 20 мл, стерильные пробирки для посева, лоток.

Медикаменты: питуитрин, атропин, 25 % раствор магния сульфата,

оливковое масло или другие раздражители секреции, 200 мл 2 % раствора гидрокарбоната натрия.

Подготовка пациента к исследованию: накануне исследования – приём либо внутрь 8 капель 0,1 % раствора атропина, либо вводят атропин подкожно. Дают выпить немного тёплой воды с растворёнными в ней 30 г ксилита. Ужин – лёгкий; исключаются газообразующие продукты, такие как картофель, молоко, чёрный хлеб.

На зонде отмечается расстояние от пупка до передних зубов пациента в положении стоя. Пациент садится, дается ему в руки лоток с зондом. Оливу кладут пациенту глубоко за корень языка, предлагают глубоко дышать и делать глотательные движения. Олива, предположительно, находится в желудке, если зонд дошел до первой метки. В случае появления позывов на рвоту – пациент зажимает зонд губами и делает несколько глубоких вдохов. После попадания оливы в желудок пациента укладывают на правый бок, подложив валик (сверху которого – горячая грелка, завернутая в полотенце) на уровень нижних рёбер – подреберья. Пациент должен продолжать медленно заглатывать зонд. Одновременно необходимо аспирировать содержимое желудка, что должно способствовать открытию привратника и переходу оливы в двенадцатиперстную кишку. Чаще всего олива проходит в двенадцатиперстную кишку через 1–2 часа во время периодического открытия привратника. В случае, если зонд свернулся в желудке – исследуемый оттягивает его до первой отметки, после чего опять медленно заглатывает. В случае задержки открытия привратника – вводят подкожно 1 мл 0,1 % раствора атропина, 2 мл 2 % раствора папаверина или дают выпить 100–200 мл 1 % раствора натрия гидрокарбоната, после чего на 10–15 минут закрывают зонд зажимом.

Порция А выделяется из зонда после попадания оливы в кишку. Для анализа – берут пробирку с самым прозрачным содержимым. Для сбора порции В вводят один из раздражителей, после чего закрывают зонд на 5–10 минут, после чего выделяется тёмно-оливковая жёлчь – концентрированное содержимое жёлчного пузыря. Если этого не происходит, то через 15–20 минут повторяют

введение раздражителя. Порция С – выделяется после полного опорожнения желчного пузыря. Жидкость прозрачная, без примесей – это смесь желчи из внутрипечёночных желчных путей и кишечного сока. После получения порции С зонд извлекают.

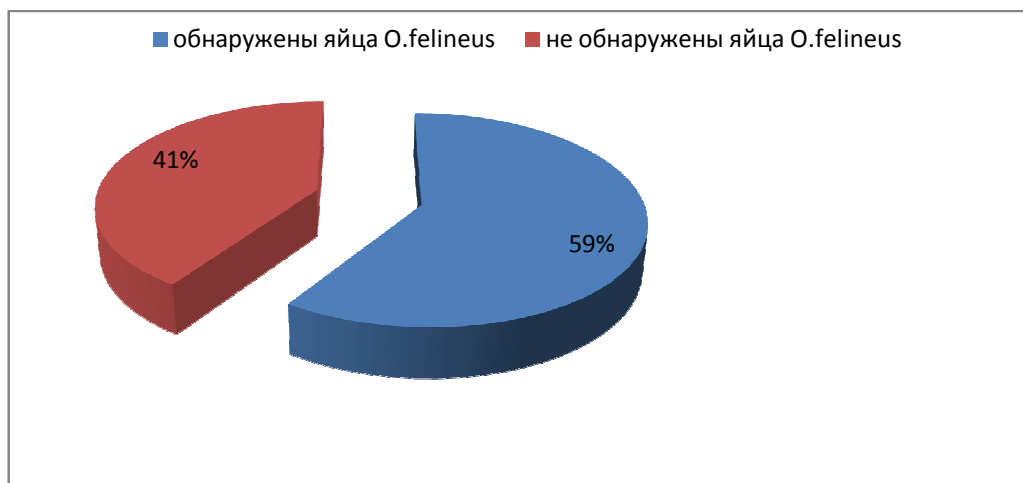
Полученные порции дуоденального содержимого подвергались микроскопическому исследованию, которое позволяло обнаружить *O. felineus*.

Таблица 1 – Дуоденальное зондирование в различных группах

			Описторхоз		Итого
			нет	есть	
Дуоденальное зондирование	I группа	абс.	80	0	80
		%	100,0 %	0 %	55,6 %
	II группа	абс.	0	64	64
		%	0 %	100,0 %	44,4 %
Итого		абс.	80	64	144
		%	100,0 %	100,0 %	100,0 %
Примечание: – При сравнении результатов микроскопии дуоденального содержимого во 2-ой группе у всех пациентов выявлены яйца описторхисов (p < 0,001).					

При 3-х кратном исследовании кала во 2-ой группе у 38 (59,4 %) больных обнаружены яйца описторхисов и у 26 (40,6 %) больных не обнаружены.

При дуоденальном исследовании во 2-ой группе всем 64 (100 %) подтвержден диагноз описторхоз (таблица 1).



Примечание: – результаты анализа кала имели статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Рисунок 4 – Результаты копроовоскопического метода (3-х кратного анализа кала) во 2 группе

Таким образом, 3-х кратное исследование кала не выявило наличие яиц описторхов у всех пациентов во 2-ой группе. Исследование кала не является достаточным для диагностики хронического описторхоза.

2.2.6 Методы терапии, использовавшиеся в исследовании

Системная терапия проводилась в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи больным розацеа. Метронидазол 0,25 мг (по 1 таблетке 3 раза в день 28 дней).

Также все пациенты консультировались и проходили терапию у смежных специалистов (гастроэнтеролог, инфекционист).

Местная терапия включала следующие этапы: очищение кожи лица средством ухода (гель Joyskin или пенка Сетафил®Dermacontrol), нанесении на пораженные участки 2,5 см (1finger dose tipe) геля 15 % азелаиновой кислоты, увлажнение кожи лица, спустя 40 минут (интенсивный увлажняющий крем Joyskin или увлажняющее средство Сетафил®Dermacontrol).

Азелаиновую кислоту 15 % гель пациенты наносили 2 раза в день утром и вечером в течение 4 месяцев. Затем гель применяли 1 раз в день 4 месяца.

Больные розацеа с хроническим описторхозом были поделены на 2 группы, в зависимости от антигельминтной терапии.

Стандартную дегельминтизацию препаратом празиквантель (билтрицид) в инфекционном стационаре получили 51 пациент. Препарат назначался в курсовой дозе 60 мг\кг в три приёма с интервалом в 4 часа.

От дегельминтизации отказались 13 больных розацеа с хроническим описторхозом.

2.2.7 Статистический анализ результатов исследования

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 8 for Windows.

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05 (p – достигнутый уровень значимости).

Проверка на нормальность распределения количественных данных проводилась по критерию Колмогорова – Смирнова и Лилиефорса.

Обобщение результатов исследования проводили с использованием описательных статистик – медиана и межквартильный размах Me ($Q1$; $Q3$) – для количественных признаков, не соответствующих нормальному закону распределения, и порядковых признаков. Описание качественных данных проводилось путем построения таблиц сопряженности с указанием абсолютных и относительных (%) частот встречаемости признаков.

Для определения достоверности различий качественных признаков использовали анализ таблиц сопряженности (критерий χ^2 Пирсона, а также двусторонний точный тест Фишера в случае, если ожидаемое значение, хотя бы в одной ячейке таблицы сопряженности, было меньше 5).

Сравнение количественных признаков, не подчиняющихся нормальному

закону распределения и порядковых признаков, проводилось в случае двух независимых выборок при помощи критерия Манна – Уитни, нескольких независимых выборок – при помощи критерия Краскала – Уоллеса с дальнейшим попарным сравнением выборок с использованием критерия Манна – Уитни. Оценка динамики таких признаков проводилась при помощи критерия Вилкоксона. Корреляционный анализ проводился по критерию Спирмена.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

3.1 Особенности клинических проявлений и течения розацеа в различных группах

Клинические проявления и течение розацеа имели свои особенности в различных группах. Так в 1 группе у 64 (78,7 %) пациентов отмечалась умеренная частота рецидивов розацеа (2–4 раза в год), частые рецидивы (6–10 раз в год) у 13 (16,2 %) пациентов и у 3 (3,75 %) больных отмечалась непрерывно рецидивирующая форма (таблица 2).

Таблица 2 – Частота рецидивов в течение года у больных розацеа и розацеа в сочетании с хроническим описторхозом

Частота рецидивов (до лечения)	Дуоденальное зондирование до лечения		Всего
	розацеа	розацеа и описторхоз	
Умеренные рецидивы (2–4 раз в год)	64*	4	68
Частые рецидивы (6–10 раз в год)	13	31*	44
Непрерывные рецидивы	3	29*	32
Всего	80	64	144
Примечания: Анализ сопряженности результатов дуоденального зондирования до лечения и рецидивов (до лечения) в выборке больных Розацеа. Критерий Пирсона Хи-квадрат = 80,6; $p = 0,00001$. * – количество пациентов, отмечено статистически значимое притяжение признаков (положительная сопряжённость). – во 2-ой группе преобладали пациенты с частыми рецидивами и непрерывно рецидивирующими формами розацеа, чем в 1-ой группе ($p < 0,001$).			

У больных во 2-ой группе на фоне хронического описторхоза частота обострений варьировала от непрерывно рецидивирующих форм у 29 (45,3 %) больных, с умеренной частотой рецидивов (2–4 раза в год) у 4 (6,25 %), а также с частыми рецидивами (6–8 раз в год) – 31 (48,4 %) пациент (таблица 2).

Таким образом, розацеа на фоне хронического описторхоза протекала

тяжелее, что выражалось преобладанием частых обострений и непрерывно рецидивирующих форм болезни ($p < 0,001$).

Климатические условия оказывали влияние и на сезонность появления розацеа и его рецидивов одинаково в обеих группах.

В 1-ой группе зимой обострения и ухудшение состояние кожи лица в виде усиления симптомов розацеа отмечали 27 (33,8 %), весной – 28 (35 %), летом – 8 (10 %), осенью – 17 (21,3 %) больных.

Во 2-ой группе зимой обострения и ухудшение состояние кожи лица в виде усиления симптомов розацеа отмечали 22 (34,4 %), весной 18 (28,1 %), летом 8 (12,5 %), осенью 16 (25 %) больных.



Примечание: – обострение и возникновение розацеа отмечалось в холодные периоды (зимой (34 %) и весной (32 %)).

Рисунок 5 – Распределение сезонов обострения в обеих группах (розацеа и розацеа с хроническим описторхозом)

Чаще розацеа рецидивировала зимой (34 %) и весной (32 %), реже осенью (23 %) и совсем редко летом (11 %) ($p < 0,05$). Обострение и возникновение розацеа в холодные периоды, в отличие от литературных данных, приводивших

фактором обострения инсоляцию, можно объяснить особенностями климатических условий региона. Климат Томской области характеризуется холодной зимой и относительно теплым влажным летом и сопровождается значительными перепадами температуры, как в течение года, так и в течение суток.

Таблица 3 – Сезонность обострения в различных группах

			1 группа (розацеа)	2 группа (розацеа с хроническим описторхозом)	Итого
Сезон обострения	зима	абс.	27	22	49
		%	34 %	34 %	34,0 %
	весна	абс.	28	18	46
		%	35,0 %	28,1 %	32 %
	лето	абс.	8	8	16
		%	10,0 %	12,5 %	11 %
	осень	абс.	17	16	33
		%	21,3 %	25,0 %	22 %
Итого		абс.	80	64	144
		%	100,0 %	100,0 %	100,0 %
Примечание: – Статистических различий между 1 и 2 группами в сезонности обострения розацеа не выявлено ($\chi^2 = 0,948$; $p = 0,814$).					

При обследовании общего анализа крови, биохимического анализа крови, общего анализа мочи, проведенных у всех пациентов, наблюдались показатели, находившиеся в пределах нормы согласно возрасту и полу, как до лечения, так и в ходе, и после лечения. Имеющиеся отклонения ряда показателей были в пределах нормы и являлись статистически незначимыми.

Данные УЗИ диагностики органов брюшной полости в 1-ой и 2-ой группах выявили различные изменения. Так, нормальные показатели УЗИ имели 34 (42,5 %) больных в 1-ой и 4 (6,3 %) больных во 2-ой группе (таблица 4) ($p < 0,01$).

Патологии, выявленные ультразвуковым исследованием, одинаково высокие у пациентов в обеих группах. На первом месте по частоте встречаемости обнаружены патологии гепатобиллирной системы – 72,2 % (холангиохолецистит, калькулёзный холецистит, гепатоз, диффузные изменения печени). Следующий по частоте – панкреатит 1,3 % (2) и реже отмечались почечные патологии – 1,3 % (2) (пиелонефрит).

Таблица 4 – Результаты УЗИ больных розацеа и розацеа в сочетании с хроническим описторхозом

УЗИ	Дуодунальное зондирование до лечения		Всего
	розацеа	розацеа и описторхоз	
Норма	34*	4	38
Гепатоз	15*	4	19
Холангиохолецистит	14	43*	57
Диффузное изменение поджелудочной железы и печени	8	12	20
Калькулёзный холецистит	5	1	6
Панкреатит	2	0	2
Пиелонефрит	2	0	2
Всего	80	64	144
Примечание: – анализ сопряженности результатов УЗИ и дуоденального зондирования до лечения в выборке больных Розацеа. Критерий Пирсона Хи-квадрат = 51,1; $p = 0,000001$.			
* – отмечено статистически значимое притяжение признаков (положительная сопряжённость).			

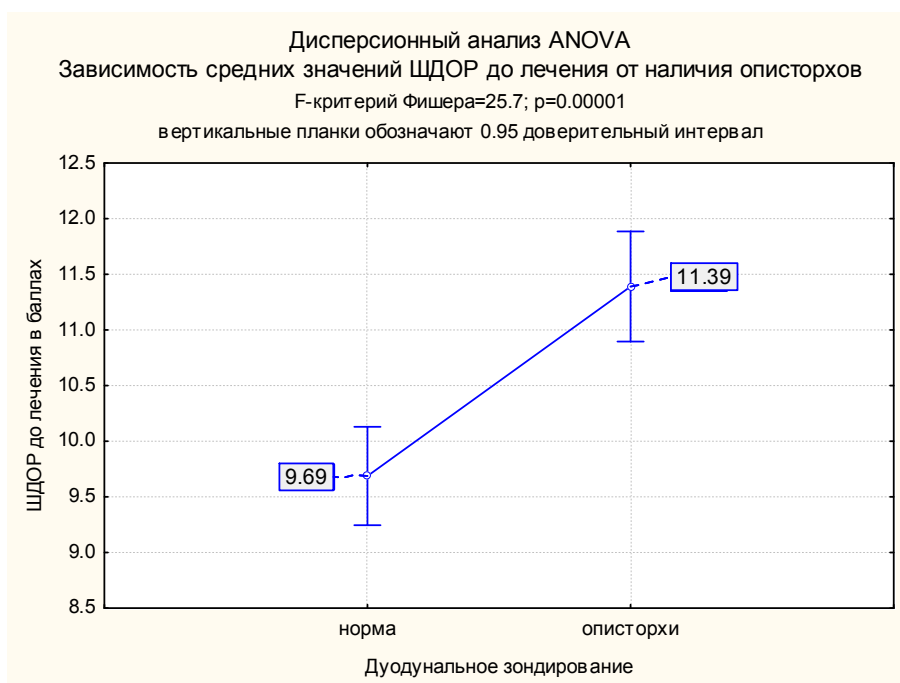
В 1-ой группе у 18,7 % (15) пациентов отмечается гепатоз, реже холангиохолецистит – 17,5 % (14) и диффузное изменение поджелудочной железы и печени – 10 % (8).

Во 2-ой группе на первом месте по частоте встречаемости у пациентов обнаружены изменения гепатобилиарной системы (холангиохолецистит, диффузные изменения поджелудочной железы и печени). Высокая частота

сопутствующей патологии гепатобилиарной системы у больных во второй группе обусловлена наличием хронического описторхоза, так как личинки описторхисов локализуются и поражают гепатобилиарную зону.

Для диагностики и оценки симптомов розацеа был использован индекс ШДОР, выражающийся в баллах. Клинические проявления и течение розацеа имели свои особенности в различных группах.

Сравнительный анализ индекса ШДОР в 1-ой и во 2-ой группе показал высокие значения индекса во второй группе. Так в 1-ой группе среднее значение ШДОР составило 9,6 (5;16), во 2-ой группе 11,3 (6;16) баллов (рисунок 6).



Примечание: Индекс ШДОР выше у больных розацеа в сочетании с хроническим описторхозом ($p < 0,05$).

Рисунок 6 – Индекс ШДОР у больных розацеа и розацеа в сочетании с хроническим описторхозом

При эритематотелеангиэктатической форме розацеа в 1-ой группе средний балл ШДОР составил 8 (5; 11). Клинически розацеа проявлялась не стойкой эритемой, локализованной центрифациально с нечеткими границами,

единичными телеангиэктазиями. Эритема усиливалась при воздействии различных триггерных факторов (физическая нагрузка, приём горячей пищи, холодный воздух и т. д.) Телеангиэктазии в виде тонких сосудов менее 0,2 мм в диаметре, локализовались, преимущественно, на коже крыльев носа и занимали менее 10 % лица. Субъективно пациентов беспокоили чувства жара, приливы в области лица, а иногда и сухость.

Во 2-ой группе при эритематотелеангиэктатической форме розацеа средний балл ШДОР составил 10 (9; 14). Клинически розацеа проявлялась стойкой эритемой с нечеткими границами по всему лицу. Телеангиэктазии были видны в виде тонких сосудов более крупным диаметром более 0,2 мм, занимающих от 10 % до 30 % лица. Центрифациально отмечался умеренный отёк. Сухость кожи проявлялась мелким шелушением. Субъективно, пациентов беспокоило выраженное чувство жара, приливы.

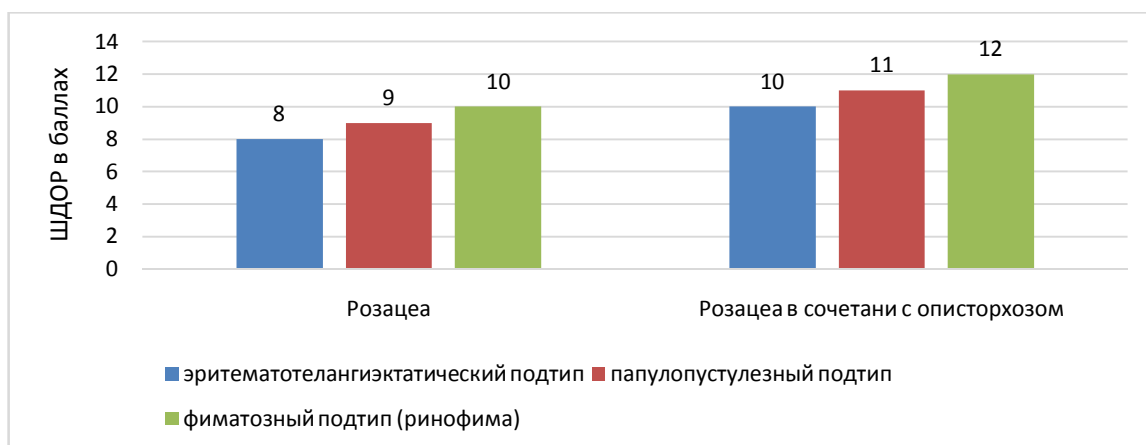
В 1-ой группе у пациентов с папуло-пустулёзной формой розацеа ШДОР характеризовался 9 (5; 15) баллами. На фоне стойкой эритемы и отечности кожи лица отмечались папулы плотно эластической консистенции, ярко красного цвета, до 30 штук, пустулы единичные с гнойным содержимым. На коже крыльев носа располагались мелкие телеангиэктазии. Отмечалось незначительное шелушение кожи и не резко выраженная гиперемия конъюнктивы век. Субъективно пациентов беспокоило умеренное чувство жжения.

Во 2-ой группе с папуло-пустулёзной формой розацеа ШДОР составил 11 (8; 16) баллов. Клинически на фоне эритемы фиолетово-красного цвета с ограниченным поражением в центре, либо генерализованного по всему лицу, видны папулы красного цвета, пустулы с гнойным содержимым до 30 и более штук. Множественные телеангиэктазии располагались на коже щёк, крыльев носа. Устья сальных желёз расширенные. Отмечался отёк кожи лица. Гиперемия конъюнктивы век, сопровождающаяся ощущением жжения, зуда, инородного тела. Субъективно беспокоило чувство стянутости, зуда и жжения кожи лица.

В 1-ой группе при фимозной форме (ринофима) розацеа ШДОР составил 10 (8; 11) баллов. Клинически розацеа характеризовалась единичными папулами

на фоне застойной эритемы с нечёткими границами, неравномерным утолщением ткани носа, расширением устьев сальных желез. Папулы мелкие, розового цвета, эластической консистенции. Телангиэктазии были видны в виде тонких сосудов более крупных диаметром (более 0,2 мм), занимающих преимущественно крылья носа. Центрифациально отмечался отек. Субъективно пациентов беспокоило периодическое чувство жара.

Во 2-ой группе у пациентов с фимозной формой (ринофима) ШДОР составил 12 (10; 14) баллов. Папулы до 10 штук располагались на фоне застойной эритемы с нечеткими границами. Папулы красные, плотноэластической консистенции. Телеангиэктазии в виде более крупных диаметром (более 0,2 мм) сосудов, занимающих более 10 % лица, преимущественно центрифациально. Центрифациально отмечался отек. Субъективно беспокоили приливы и чувство жжения после воздействия триггерных факторов.



Примечание: – Сравнительный анализ средних значений ШДОР в 1-ой и во 2-ой группе имел статистически значимые различия ($\chi^2 = 1289,0$; $p < 0,05$).

Рисунок 7 – Средние значения ШДОР у пациентов с разной клинической формой розацеа в 1-ой и во 2-ой группе

Между значением индекса ДИКЖ и уровнем качества жизни существует обратная связь, т. е. чем выше балл ДИКЖ, тем тяжелее проявления болезни и сильнее негативное влияние симптомов заболевания на различные аспекты жизни.

Анализ ДИКЖ в обеих группах показал значительные различия. В 1-ой группе ДИКЖ составил 8 (5; 24) баллов и во 2-ой группе 10,5 (4,22) ($p < 0,001$).

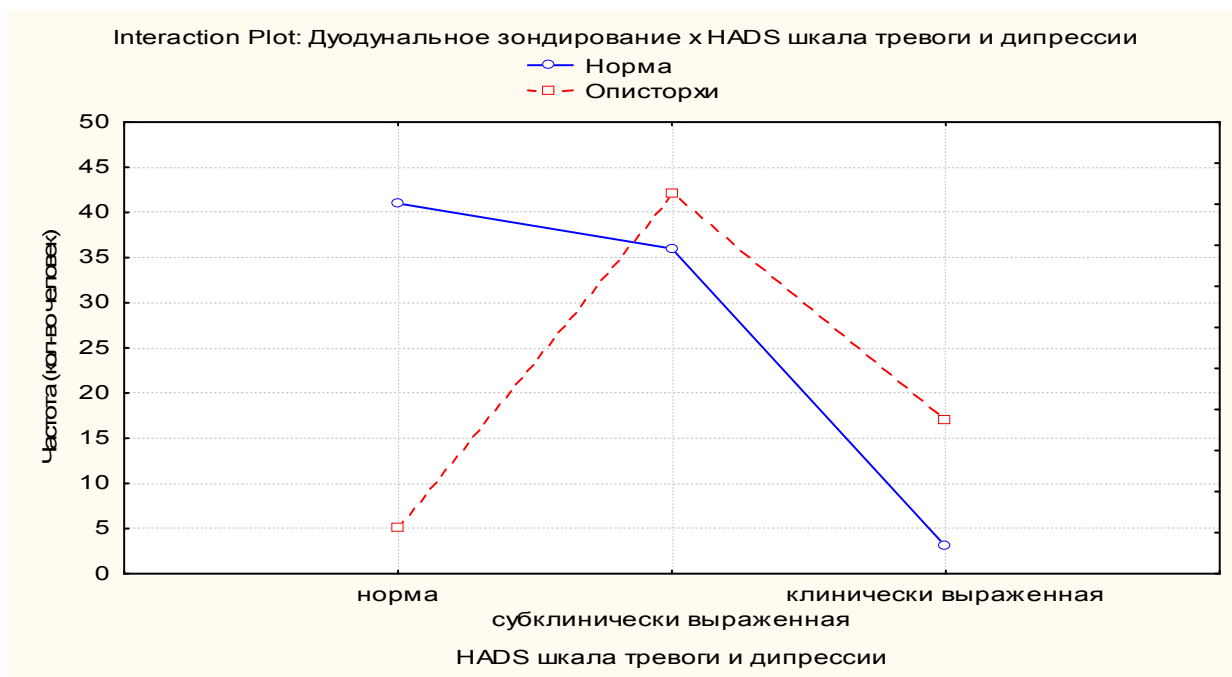
При интерпретации данных в 1-ой группе больных розацеа оказывала умеренное влияние на жизнь пациентов, а во 2-ой группе заболевание оказывало очень сильное влияние на жизнь пациентов (рисунок 8).



Примечание: У больных розацеа на фоне описторхоза значение индекса ДИКЖ значительно выше, чем у больных без описторхоза.

Рисунок 8 – Индекс ДИКЖ у больных розацеа и розацеа в сочетании с хроническим описторхозом ($p < 0,05$)

Для выявления тревожности и депрессии, пациенты заполняли госпитальную шкалу тревоги и депрессии HADS. В первой группе, в основном, подсчет данных не выявил у пациентов отклонений от нормальных показателей. Во второй группе результат соответствовал субклинически выраженной тревоге и депрессии (рисунок 9). Наличие тревоги и депрессии во второй группе объясняется более ярким проявлением розацеа на фоне описторхозной инвазии и тяжелым течением, что проявлялось частыми рецидивами и низкой эффективностью терапии.



Примечание: – Сравнительный анализ индекса HADS в 1-ой и 2-ой группе был статистически значимым ($p < 0,05$).

Рисунок 9 – Сравнительное значение индексов HADS в группах

3.2 Результаты дерматоскопической картины кожи больных розацеа

В обеих группах пациентам до лечения проводилось дерматоскопическое исследование. Для суждения о нормальных параметрах изучаемых показателей также исследовано 20 здоровых лиц (контрольная группа).

Результаты дерматоскопического исследования указывают на наличие специфической картины всех исследуемых групп, по сравнению с группой контроля. Изменения носили различный характер, в зависимости от клинической формы розацеа.

Так у 21 (15 %) пациента с эритематотелеангиэктатической формой розацеа в обеих группах дерматоскопически кожа имела розовый окрас. На эритематозном фоне были видны расширенные сосуды. Сосудистая сеть располагалась поверхностно, при этом сосуды имели полигональную форму. Атипичии сосудов в виде шпилек, древовидных сосудов, извитых и гломерулярных

клубочков не выявлено. Только у 7 (4,8 %) больных встречались поверхностные чешуйки и фолликулярные пробки (рисунки 10 и 11).

У больных с папуло-пустулёзной формой 112 (78 %) эритема была не яркая, единичные полигональные сосуды располагались центрифациально, визуализировались фолликулярные пробки, расширенные устья сальных желёз. Папулы и пустулы визуализировались дерматоскопически. Поверхностные чешуйки встречались реже – у 8 (6,8 %) пациентов (рисунки 12 и 13).

У пациентов с фимозным подтипом 11 (8 %) дерматоскопически эритема синюшного цвета, располагалась в области кожи носа. Визуализировались фолликулярные пробки и расширенные устья сальных желез центрифациально. На фоне эритемы обнаруживались желтые массы, описываемые в литературе, как фолликулярные массы [127]. Полигональные сосуды располагались на коже носа (рисунок 14).

Данные, полученные при исследовании, свидетельствуют, что полигональные сосуды являются специфическим дерматоскопическим признаком при розацеа, что не противоречит данным литературы [127]. Дерматоскопию можно рекомендовать, как доступный и быстрый метод дифференциальной диагностики розацеа, в ежедневной практике врача.

Таким образом, на основании полученных данных, дерматоскопия является доступным и быстрым методом дифференциальной диагностики розацеа с другими дерматозами лица.

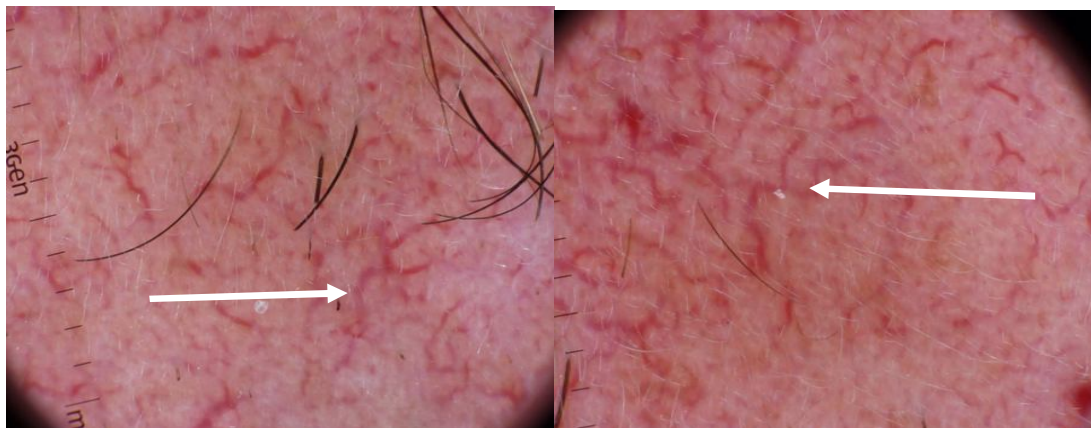


Рисунок 10 – Эритематотелангиэктатическая форма розацеа, результат дерматоскопии (белые стрелки – полигональные сосуды)

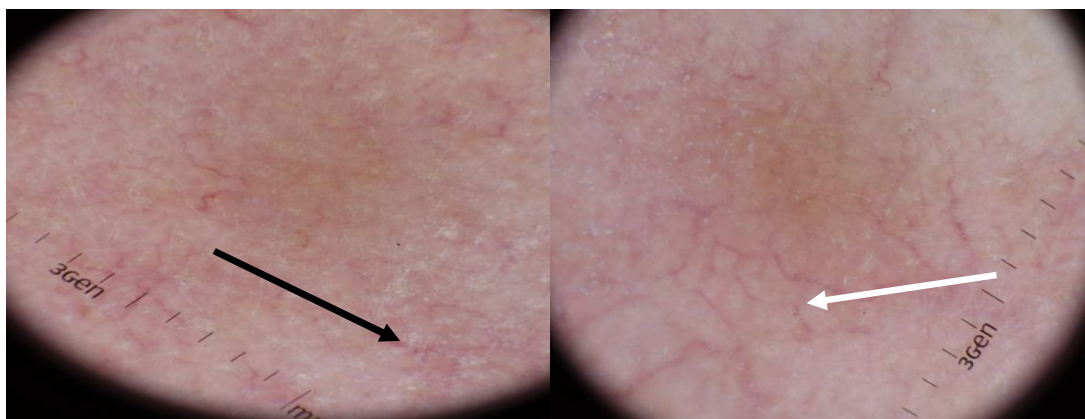


Рисунок 11 – Эритематотелангиэктатическая форма розацеа, результат дерматоскопии (белая стрелка – полигональные сосуды; черная стрелка – чешуйки)

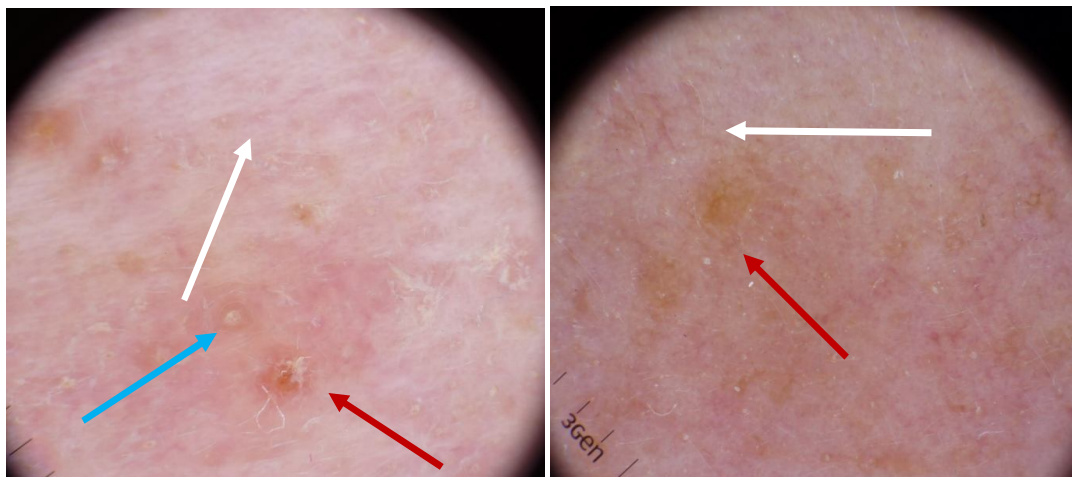


Рисунок 12 – Папуло-пустулёзный подтип розацеа, результат дерматоскопии
(белая стрелка – полигональные сосуды; синяя стрелка – фолликулярные пробки;
красная стрелка – пустулы)

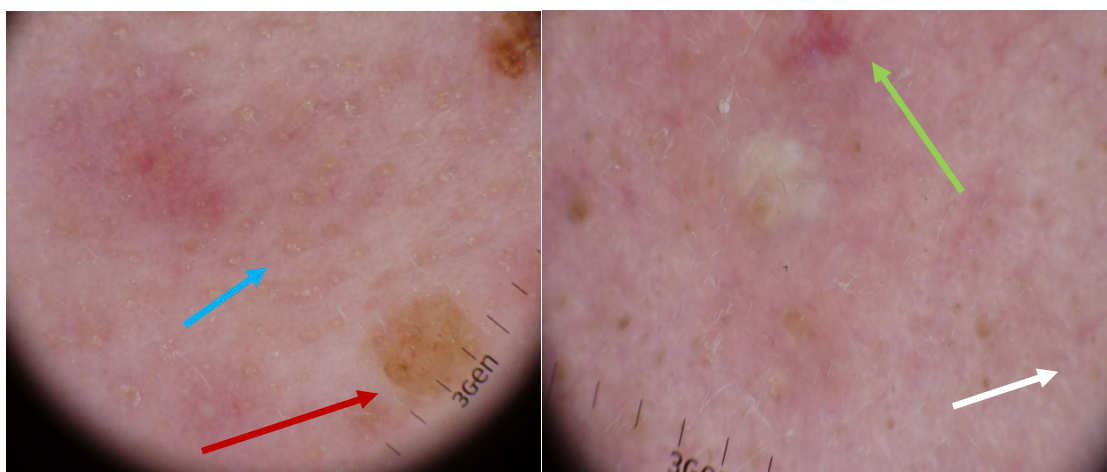


Рисунок 13 – Папуло-пустулёзный подтип розацеа, результат дерматоскопии
(белая стрелка – полигональные сосуды; синяя стрелка – фолликулярные пробки;
зеленая стрелка – папулы; красная стрелка – пустулы)

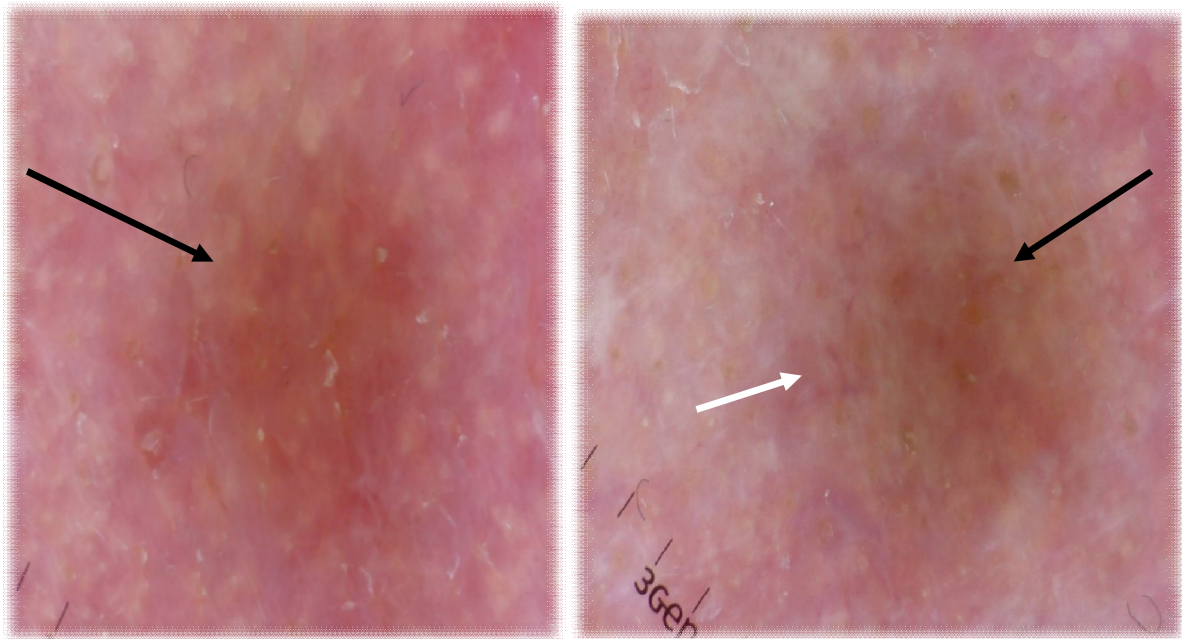


Рисунок 14 – Фимозный подтип розацеа (ринофима), результат дерматоскопии (синюшная эритема, белая стрелка – полигональные сосуды, черная стрелка – желтые массы (фолликулярные аномалии))

3.3 Корреляционная связь тяжести клинических проявлений розацеа с уровнем галектина-3, IL-6 в плазме крови у пациентов в различных группах

Исследование концентрации галектина-3, IL-6, в сыворотке крови больных розацеа и в сочетании с хроническим описторхозом выявили достоверные изменения. Так уровень галектина-3 в плазме периферической крови у здоровых людей в среднем составил 2,5 (2,4; 4,3) пг/мл. У пациентов в 1-ой группе уровень галектина-3 был повышен 6,2 (0,2;11,7) пг/мл, как и у пациентов во 2-ой группе 7,2 (1,02; 11,3) пг/мл. При сравнении уровня галектина-3 у пациентов в 1-ой и 2-ой группах не выявлено статистически значимых различий.

Высокий уровень галектина-3 в сыворотке крови больных розацеа активирует нейтрофилы и тучные клетки при розацеа, являющиеся источником провоспалительных цитокинов и медиаторов, ухудшается течение воспаления. Также высокие значения галектина-3 стимулируют гиперпродукцию фактора сосудистого роста (VEGF) [146], одного из ключевых факторов патогенеза

розацеа.

Значения уровня IL-6 в плазме периферической крови у пациентов в 1-ой группе, в среднем, составило 2,9 (0,9;10,7) пг/мл, а во второй составил 3,4 (0,1; 10,9), что значительно выше, по сравнению со здоровой группой – 0,04 (0,5; 0,8) пг/мл ($p < 0,05$). Выявлена положительная корреляционная связь между тяжестью клинических проявлений розацеа и уровнем галектина-3 ($r = 0,72$), IL-6 ($r = 0,64$) в обеих группах.

Попарное сравнение уровня IL-6 в плазме крови пациентов 1-ой группы и 2-ой группы не показало статистически значимых различий. Повышение IL-6 способствует поддержанию воспаления и связано также с активацией TLR2 типа, который у больных розацеа увеличен в несколько раз, по сравнению со здоровыми людьми [134].

По данным исследований, высокие значения IL-6, галектина-3 способствуют поддержанию воспаления, путем воздействия на различные его звенья. При розацеа отмечается гиперпроявленная воспалительная реакция с хроническим течением. По-видимому, высокие значения галектина-3, IL-6 в сыворотке крови больных розацеа, также способствуют поддержанию воспаления и хронизации процесса.

Положительная связь между содержанием галектина-3, провоспалительным цитокином IL-6 и клиническим проявлением розацеа (индекс ШДОР) в обеих группах позволяет рассматривать их дисбаланс, как свидетельство вовлечения в развитие воспаления при розацеа.

Таблица 5 – Сравнительная оценка показателей IL-6, Галектин-3 в различных группах

Группы обследованных	IL-6	Галектин-3
Здоровые доноры (n = 20)	0,04 (0,5; 0,8)	2,5 (2,4; 4,3)
Больные розацеа (n = 80)	2,9 (0,9; 10,7) $p_1 < 0,05$	6,2 (0,2; 11,7) $p_1 < 0,05$
Больные розацеа в сочетании с хроническим описторхозом (n = 64)	3,4 (0,1; 10,9) $p_2 < 0,05$ $p_3 \square 0,05$	7,2 (1,02; 11,3) $p_2 < 0,05$ $p_3 \square 0,05$
Примечание: n – количество исследованных в группе; p_1 – достоверность отличия показателя, полученного у больных розацеа, от значения, полученного у здоровых доноров (контроль). p_2 – достоверность отличия показателя, полученного у больных розацеа в сочетании с описторхозом, от значения, полученного у здоровых доноров (контроль). p_3 – достоверность отличия показателя, полученного у больных розацеа в сочетании с хроническим описторхозом, от значения, полученного у больных розацеа.		

Уровень IL-6, галектина-3 в сыворотке крови группах исследования ($Me (Q_1-Q_3)$).

3.4 Корреляционная связь тяжести розацеа с особенностями морфологических изменений желудка у пациентов в различных группах

По данным ФЭГДС, у большинства – 102 (70,3 %) пациента с розацеа, выявлена патология верхних отделов пищеварительного тракта. Из них 40 (50 %) в 1-ой группе и 62 (96,8 %) во 2-ой группе ($p < 0,001$). Высокий процент патологии верхних отделов пищеварительного тракта у больных розацеа с хроническим описторхозом связан с системным влиянием описторхозной инвазии на состояние желудочно-кишечного тракта [10; 28].

Воспалительные изменения желудка во 2-ой группе имели более

выраженный характер, по сравнению с 1-ой группой, что проявлялось преобладанием эрозивного гастрита и катарального дуоденита (31,1 % случаев к 11,3 % случаев) ($p < 0,05$).

Во 2-ой группе наблюдалось присутствие белесоватого налета, типа «манной крупы», на слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки, что характерно для вторичных дуоденитов, связанных, в основном, с патологией желчевыводящих путей и поджелудочной железы, которые сопровождают хронический описторхоз (рисунок 15).



Рисунок 15 – Дистальный дуоденит по типу «манной крупы»

Таблица 6 – Результаты ФЭГДС у больных розацеа и розацеа в сочетании с хроническим описторхозом

ФЭГДС	Дуодунальное зондирование до лечения		Всего
	розацеа	розацеа и описторхоз	
Норма	40*	2	42
Очаговый атрофический гастрит	16*	7	23
Дистальный гастрит, дуоденально-гастральный рефлюкс, дуоденит "маняная крупа", эрозия луковицы	2	24*	24
ГЭРБ недостаточность кардии	1	5	6
Эрозивный гастрит, катаральный дуоденит	9	18*	27
Гастродуоденит	9	6	15
Очаговый зернистый гастрит	3	2	5
Всего	80	64	144
Примечание: Критерий Пирсона Хи-квадрат = 69,4; $p = 0,000001$; – * количество пациентов, отмечено статистически значимое притяжение признаков (положительная сопряжённость); – во 2-ой группе преобладали эрозивные и дистальные формы гастрита ($p < 0,05$) а в 1-ой группе поверхностный гастрит ($p < 0,05$).			

Анализ сопряженности результатов ФЭГДС и Дуодунальное зондирование до лечения в выборке больных розацеа.

В 1-ой группе 20 пациентам и во 2-ой группе 15 пациентам была проведена прицельная биопсия фундального, антрального, пилорического отдела желудка с морфологическим исследованием биоптатов.

Тест на *H. pylori* был положительный у 91 (63,2 %) и отрицательный у 53 (36,8 %) пациентов. *H. pylori* одинаково часто обнаружен, как в 1-ой группе, так и во 2-ой группе. Сравнительный анализ результатов теста на *H. pylori* в 1 и 2 группах не имел статистически значимых различий ($\chi^2 = 3,732$; $p > 0,05$).

Патоморфологическое изучение биопсий в 1-ой и во 2-ой группе выявило изменение морфофункционального состояния структуры слизистой желудка.

Патологические изменения оценивали полуколичественным методом по

визуально-аналоговой шкале (ВАШ), в соответствии с требованиями Сиднейско-Хьюстонской классификации. Шкала ВАШ учитывает показатели воспаления: степень инфильтрации, атрофии, кишечной метаплазии. Полученные данные регистрировали в баллах, как сильные «+++» – 3 балла, средние «++» – 2 балла, слабые «+» – 1 балл. Наблюдалась положительная корреляционная связь между степенью тяжести розацеа (индекс ШДОР) и степенью тяжести морфологических изменений желудка (ВАШ).

Полученные данные свидетельствуют о наличии необратимых морфологических изменений слизистой оболочки желудка у больных розацеа с сопутствующим хроническим описторхозом, так же изменения имели прямую корреляционную связь с клиническим проявлением розацеа (таблица 7).

Таблица 7 – Сравнения морфологических изменений желудка пациентов с розацеа и розацеа с хроническим описторхозом

Результаты непараметрического анализа по критерию Манна – Уитни зависимости шкал индекса ВАШ дуоденального сканирования на описторхи до лечения в выборке больных розацеа, прошедших обследование морфологии						
Диагностические шкалы	Результаты дуоденального сканирования				U-критерий Манна – Уитни	p-уровень
	розацеа с хроническим описторхозом (N = 15)		розацеа (N = 20)			
	сумма рангов	среднее	сумма рангов	среднее		
Степень инфильтрации полиморфноядерными лейкоцитами	218	0.73	412	1.30	98.0	0.083
Степень инфильтрации моноклеарными клетками	367	1.13	263	0.30	53.0	0.001
Атрофия	368	1.27	263	0.25	52.5	0.001

Продолжение таблицы 7

Результаты непараметрического анализа по критерию Манна – Уитни зависимости шкал индекса ВАШ дуоденального сканирования на описторхи до лечения в выборке больных розацеа, прошедших обследование морфологии						
Диагностические шкалы	Результаты дуоденального сканирования				U-критерий Манна – Уитни	p-уровень
	розацеа с хроническим описторхозом (N = 15)		розацеа (N = 20)			
	сумма рангов	среднее	сумма рангов	среднее		
Кишечная метаплазия	317	1.07	315	0.10	105.0	0.001
ШДОР до лечения	349	10.93	281	9.30	71.0	0.001
Примечание: – *различия достоверны при сравнении 1-ой и 2-ой группы ($p < 0,001$). Отмечается положительная корреляционная связь между индексом ШДОР и ВАШ ($r = 0,856$).						

При гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки желудка пациентов с розацеа были выявлены следующие изменения.

Железы прямые или слабо извитые, выстланы высоким призматическим эпителием. Ядра железистых клеток расположены в базальных отделах. В единичных клетках встречались фигуры митозов (Рисунок 10А, 10Б). Строма, окружающая железы желудка, была рыхлая, с диффузной, неравномерно выраженной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией (рисунок 16А).

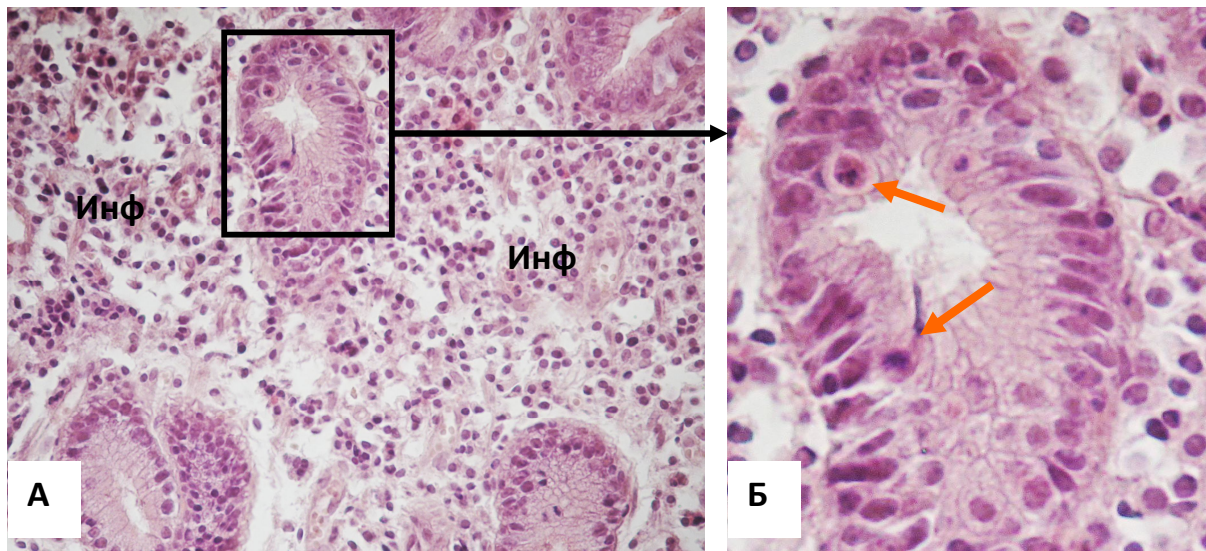


Рисунок 16 – Митозы в эпителиальных клетках желудка (указаны оранжевыми стрелками), диффузная лимфоплазмочитарная инфильтрация стромы (Инф) при розацеа. Окраска гематоксилином и эозином. Увел.: А – 400, Б – 600

В отдельных полях зрения отмечались участки склероза слизистой оболочки желудка. Однако, в исследуемых образцах деформации близлежащих желез желудка не было (рисунок 17).

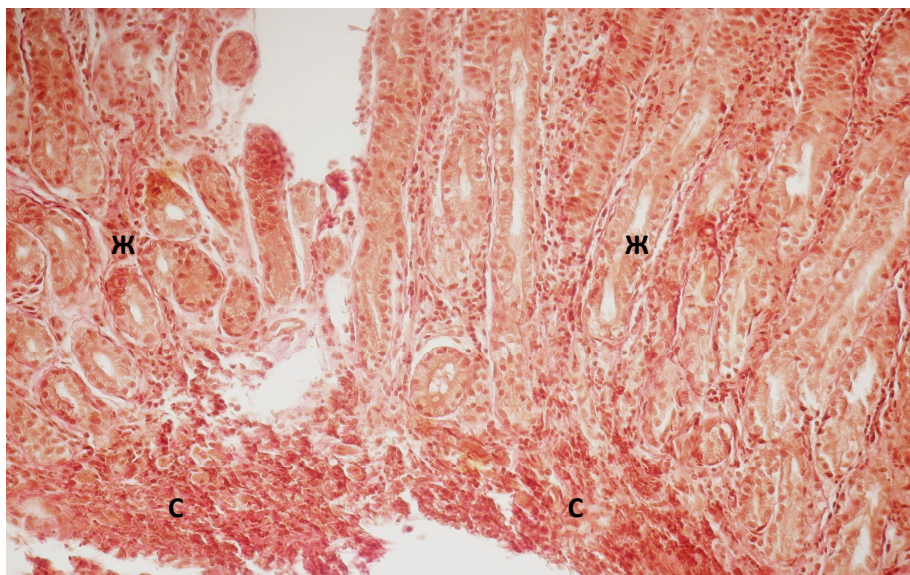


Рисунок 17 – Склеротические изменения (С) в слизистой оболочке желудка при розацеа (Ж – железы). Окраска гематоксилином и пикрофуксином по Ван-Гизону.

Увел. 100

При постановке гистохимических реакций выявлялось равномерное распределение нейтральных муцинов в эпителиоцитах желез желудка: ШИК-позитивное окрашивание было интенсивным и хорошо проявлялось в цитоплазме железистых клеток (рисунок 18).

Муцин (нерастворимая слизь), выявляемый ШИК реакцией, является продуктом секреторной активности добавочных клеток и клеток поверхностного эпителия. Муцин выделяется через апикальную мембрану мукоцита, образует слой слизи толщиной 0,5–1,5 мм, который обволакивает слизистую оболочку желудка и препятствует повреждающему воздействию соляной кислоты и пепсинов на клетки слизистой оболочки и раздражающих веществ, поступивших с пищей. Образующийся при взаимодействии муцина и бикарбоната мукозобикарбонатный барьер предохраняет слизистую оболочку от аутолиза под воздействием соляной кислоты и пепсинов.

Во всех образцах при окраске биоптатов альциановым синим (рН 1,0; 2,5), железистый эпителий оставался интактным (рисунок 19), что говорит об отсутствии метаплазии клеток.

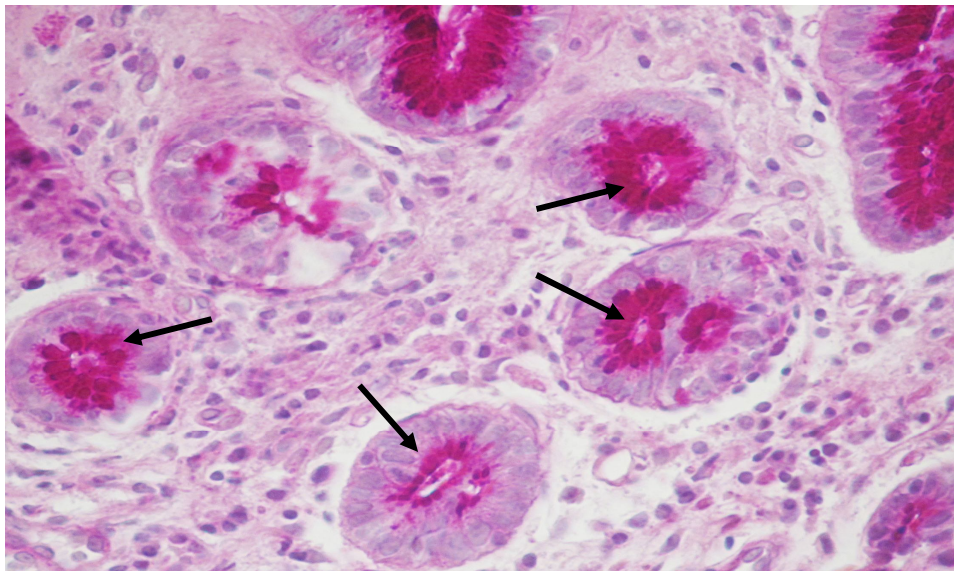


Рисунок 18 – Равномерное распределение нейтральных муцинов в эпителиальных клетках желез желудка при розацеа (указано стрелками). ШИК-реакция, гематоксилин. Увел. 400

Отсутствие сульфомуцина в железистом эпителии желудка также говорит

об отсутствии кишечной метаплазии. Сульфомуцин присутствует при кишечной метаплазии в железистом эпителии.

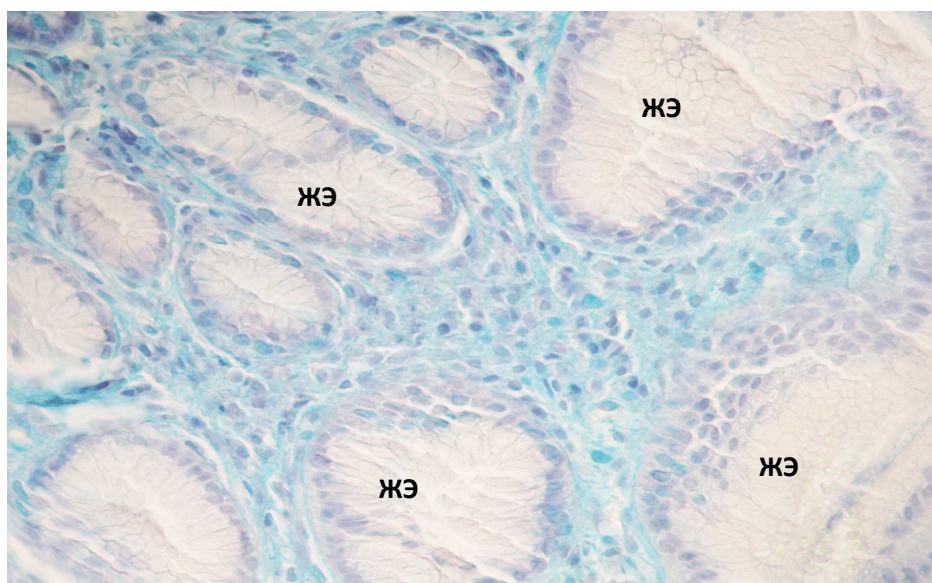


Рисунок 19 – Отсутствие сульфомуцинов в железистом эпителии (ЖЭ) желудка при розацеа. Окраска альциановым синим и гематоксилином. Увел. 400

Морфологическое исследование желудка у пациентов с розацеа в сочетании с хроническим описторхозом

При гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки желудка пациентов с розацеа в сочетании с описторхозом отмечались следующие изменения.

Железы были прямые или слабо извитые, на поперечных срезах с округлыми или овальными просветами. Железы выстланы были столбчатым эпителием, ядра которого расположены в базальных отделах.

В некоторых случаях единичные клетки были подвержены дистрофическим изменениям, строма вокруг таких желез выглядела отечной, содержала умеренно выраженную лимфоплазмоцитарную инфильтрацию (рисунок 20).

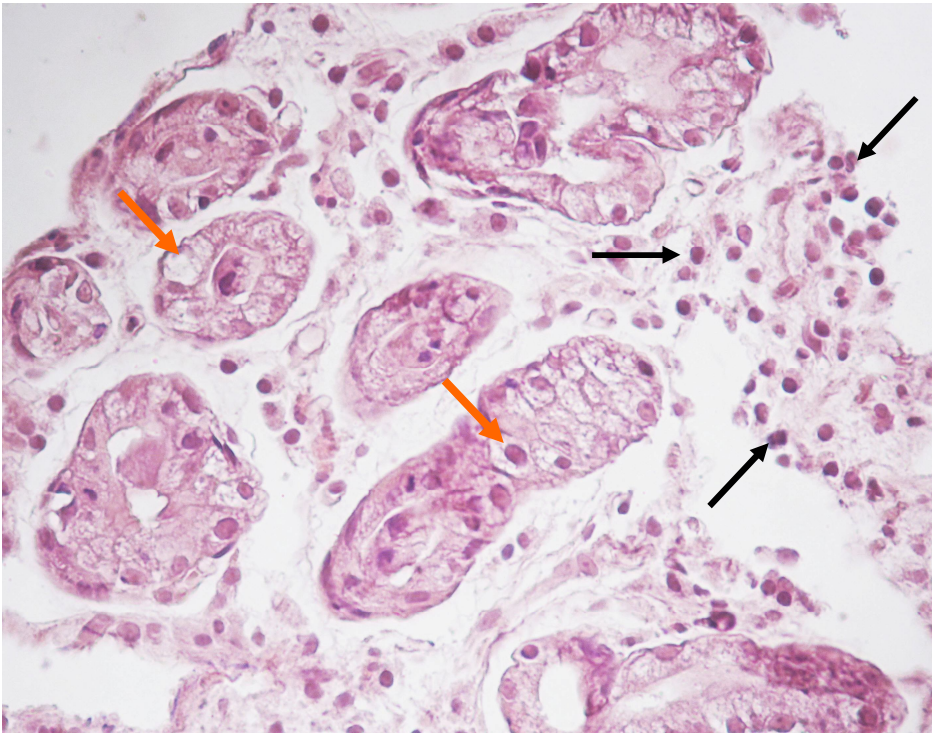


Рисунок 20 – Дистрофически измененные клетки эпителия желудка (указаны оранжевыми стрелками), умеренно выраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация стромы (указана черными стрелками) при розацеа в сочетании с описторхозом. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 400

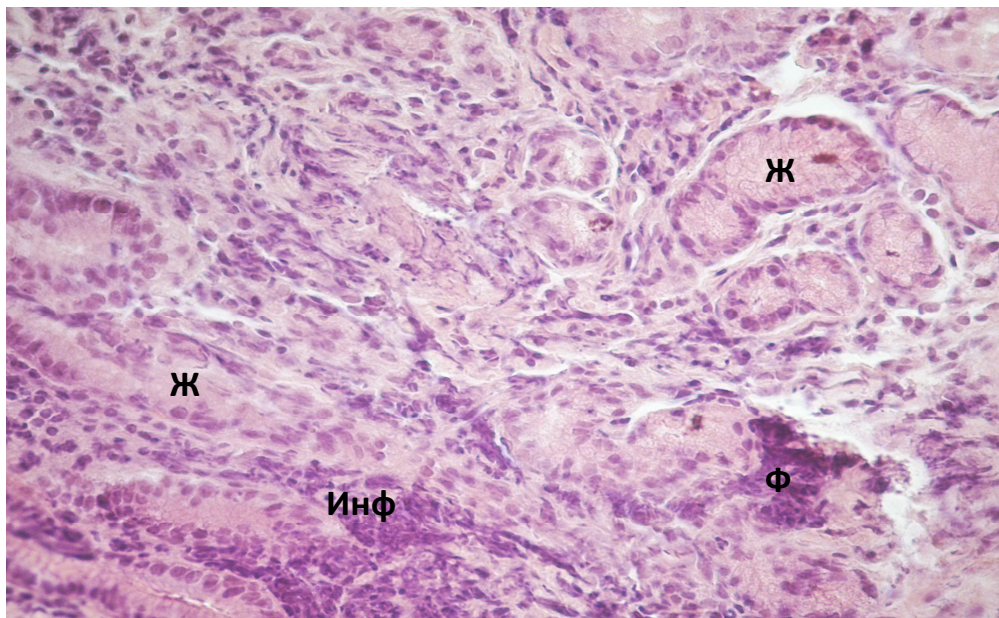


Рисунок 21 – Выраженный фиброз (Ф) и клеточная инфильтрация (Инф) в строме слизистой оболочки желудка при розацеа в сочетании с описторхозом (Ж – железы желудка). Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 200

В части полей зрения отмечались выраженные фиброзные изменения и значительная воспалительная инфильтрация слизистой оболочки желудка (рисунок 21).

При окраске биоптатов желудка по Ван-Гизону выявлялись обширные участки склероза с деформацией контуров близлежащих желез (рисунок 22). Это свидетельствует о том, что выраженные воспалительные явления эпителия желудка при розацеа на фоне хронического описторхоза носили дегенеративно-дистрофический характер.

В ряде желез желудка у пациентов с розацеа в сочетании с описторхозом обнаруживались признаки неполной (толстокишечной) метаплазии. При этом ШИК-реакции выявляла неравномерное распределение нейтральных муцинов в эпителии желез желудка: наиболее интенсивно окрашивались бокаловидные клетки (рисунок 23). Аналогичным было распределение сульфомуцинов, которые интенсивно выявлялись при окрашивании биоптатов альциановым синим (рисунок 24). Сульфомуцин вырабатывается цилиндрическими и бокаловидными клетками эпителия при толстокишечной метаплазии.

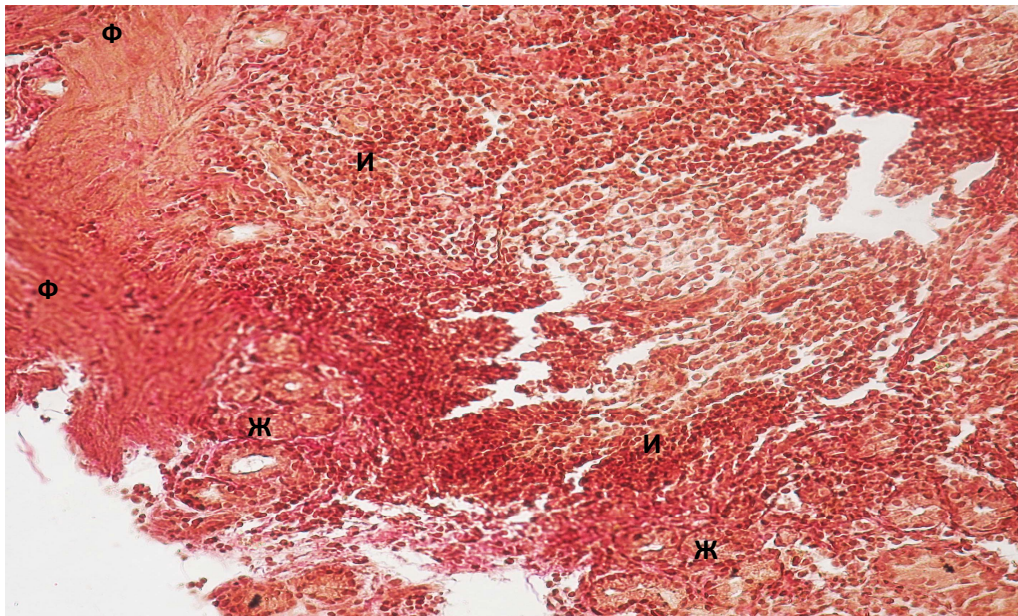


Рисунок 22 – Выраженные фиброзные изменения (Ф) и лимфоплазмоцитарная инфильтрация (И) в слизистой оболочке желудка при розацеа в сочетании с описторхозом (Ж – железы желудка). Окраска гематоксилином и пикрофуксином по Ван-Гизону. Увел. 100

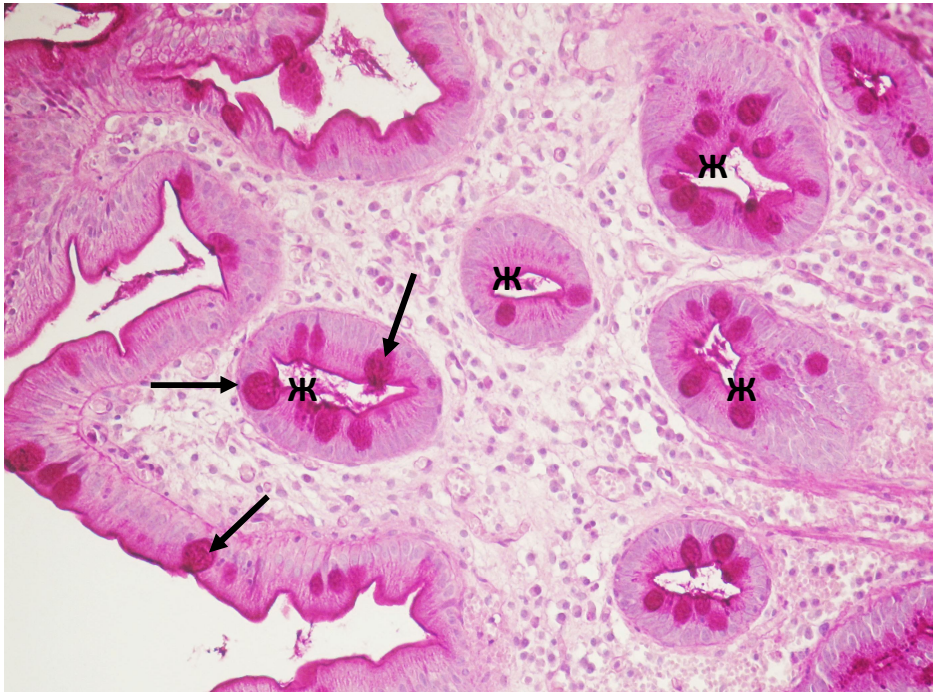


Рисунок 23 – Неравномерное распределение нейтральных муцинов в эпителиальных клетках желез желудка (указано стрелками) при розацеа в сочетании с описторхозом (Ж – железы желудка). ШИК-реакция, гематоксилин.

Увел. 200

С позиций современного понимания процесса метаплазии, как адаптивной перестройки на иной клеточный фенотип – более приспособленный к изменившимся условиям окружения, полную метаплазию можно рассматривать в качестве начального этапа такой перестройки, а неполную – как нарушение процессов дифференцировки в данной клеточной линии. Понятия неполная метаплазия характеризует полноту воспроизведения кишечного фенотипа клеток, а термин толстокишечная – отражает специализацию.

Таким образом, у пациентов с розацеа в биоптатах желудка наблюдались признаки хронического воспалительного процесса (лимфоплазмочитарная инфильтрация) с единичными явлениями участков атрофии и отсутствием деформации желез желудка. Об обратимости процесса свидетельствуют признаки регенерации слизистой оболочки в виде митозов в клетках эпителия.

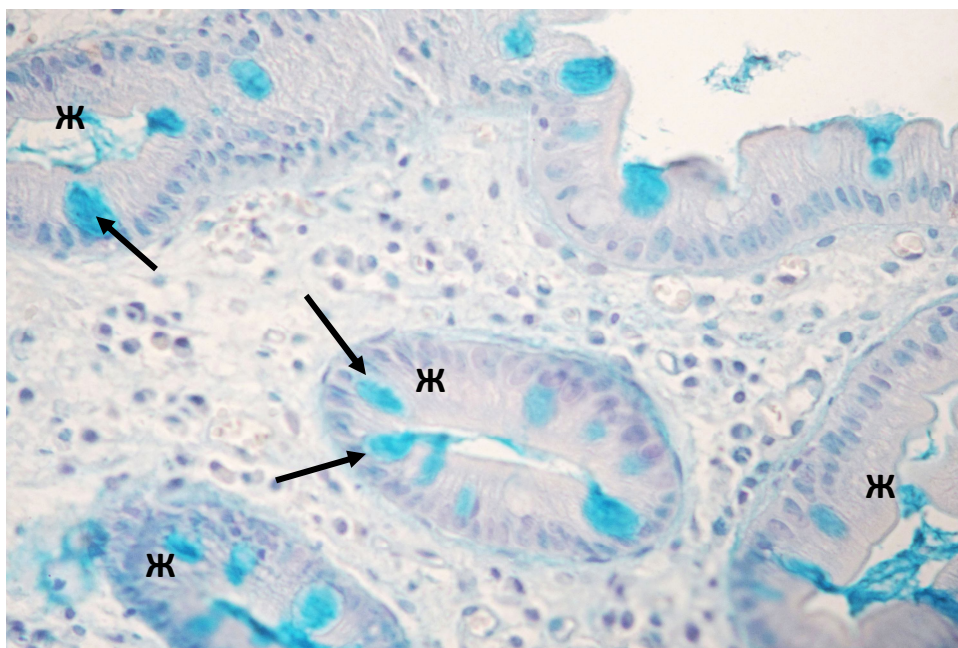


Рисунок 24 – Положительная реакция на сульфомуцины в цитоплазме метаплазированных клеток в железах желудка при розацеа в сочетании с описторхозом. Окраска альциановым синим и гематоксилином. Увел. 400

У пациентов с розацеа в сочетании с описторхозом изменения носили воспалительно-дегенеративный характер, что проявлялось фиброзными изменениями с деформацией желез желудка. Процессы сопровождались развитием дистрофических изменений клеток и неполной толстокишечной метаплазией.

3.5 Клинические проявления и течение розацеа на фоне антигельминтной терапии

Все пациенты получили системное лечение, в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи больным розацеа: метронидазол по 0,25 мг 3 раза в день 28 дней. Местная терапия включала 15 % гель азелаиновой кислоты. Продолжительность терапии составила 8 месяцев.

В качестве ухода пациенты применяли многокомпонентные средства из линии Joyskin, Сетафил® Dermacontrol™.

Эффективность терапии оценивалась в конце 1 месяца лечения, на 3 месяц, на 6 месяц и через 12 месяцев.

Во всех группах в конце месяца отмечается уменьшение кожных проявлений, однако, значение индексов (ШДОР; ДИКЖ) снизились незначительно.

В обеих группах пациенты отмечали положительную динамику и улучшение качества жизни, что выражалось нормальными показателями шкалы HADS и ДИКЖ на 3 и 6 месяц терапии.

Из 64 пациентов с розацеа в сочетании с описторхозом стандартную антигельминтную терапию препаратом празиквантел (бильтрицид) получили 51 пациент, которые составили первую группу. От дегельминтизации отказались 13 пациентов, которые составили вторую группу. По ряду признаков (пол, возраст, клинические формы розацеа) статистически значимых различий в группах не выявлено ($\chi^2 = 5,988$; $p > 0,7$).

Стандартная дегельминтизация проводилась в стационарных условиях с применением празиквантеля (Бильтрицид). Бильтрицид назначался в курсовой дозе 60 мг\кг в три приёма с интервалом в 4 часа. В период лечения 6 (37,5 %) пациентов отметили головные боли. По завершению дегельминтизации пациенты данной группы отмечали возобновление клинических симптомов розацеа в виде усиленного жжения, эритемы, чувства зуда и у 2 (12,5 %) пациентов появились папулёзные элементы, что потребовало дезинтоксикационной и десенсибилизирующей терапии.

Антигельминтная эффективность препарата празиквантель, по различным данным, составляет от 83,3 % до 100 % [74]. Данная терапия имеет побочные действия в виде головной боли, головокружения, повышение температуры, тошноты, боли в правом подреберье и эпигастрии. Частота побочных реакций, по данным разных авторов, колеблется от 35 до 65 %. Побочные реакции обусловлены, главным образом, иммунологическими сдвигами, спровоцированными изменением метаболизма и гибелью паразитов с высвобождением паразитарных антигенов и высоким токсическим действием

празиквантеля [74].

Кроме того, отмечаются различия в течении описторхозной инвазии у пришлого населения и коренных жителей. Это связано с тем, что у коренного населения формируется иммунологическая толерантность супрессорного типа, и острый описторхоз у них чаще протекает в субклинической форме, а хронический – нередко протекает в латентной форме и описторхоз практически всегда имеет клиническую манифестацию. При отсутствии клинической манифестации химиотерапия нарушает баланс взаимоотношений в системе хозяин-паразит, выработанной в течение многолетней инвазии. Это и обуславливает тяжелую переносимость антигельминтной терапии пациентами.

Также в клинических рекомендациях, утвержденных Профильной комиссией Минздрава России по специальности «инфекционные болезни» говорится, что наличие описторхоза не является абсолютным показанием к дегельминтизации [74].

В связи с этим, коренное население часто отказывается проводить стандартную дегельминтизацию.

До проведения антигельминтной терапии средние показатели ШДОР в группах составили: 12 (6; 15) баллов и 12 (9; 15) баллов у пациентов без антигельминтной терапии.

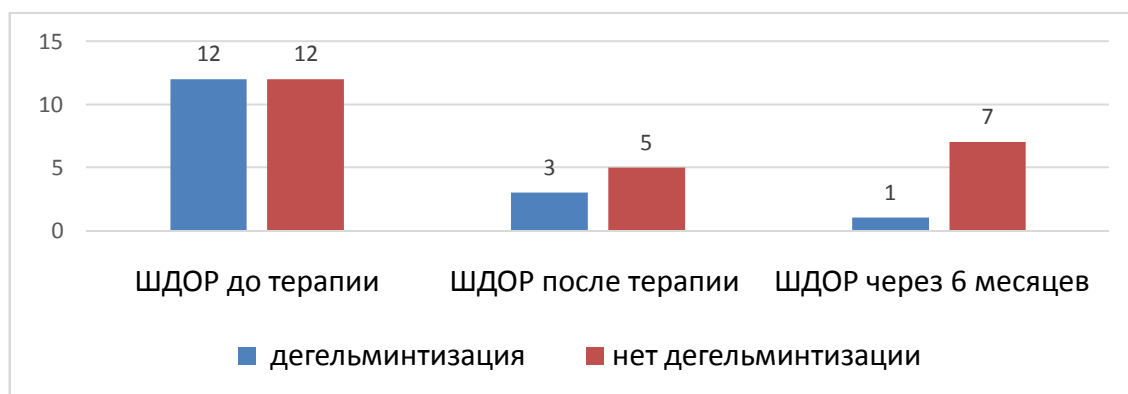
Для определения эффективности дегельминтизации пациенты прошли повторное дуоденальное зондирование. В группе со стандартной дегельминтизацией эффективность составила 100 % ($p < 0,001$).

Больные розацеа в сочетании с описторхозной инвазией, с эффективным результатом антигельминтной терапии, на 3 месяц наблюдения отмечали стойкую ремиссию, в виде низких индексов ШДОР и ДИКЖ. Пациенты, отказавшиеся от антигельминтной терапии (13 (100 %) отметили уменьшение кожных проявлений розацеа, но полной ремиссии не наблюдалось (ШДОР 5 (3; 6).

Через 6 месяцев после проведения комплексного лечения в группе с дегельминтизацией у пациентов кожный процесс находился в стадии ремиссии. Так показатели индекса ШДОР, в среднем, составили 1 (0;2) балл, ДИКЖ 1 (1; 1)

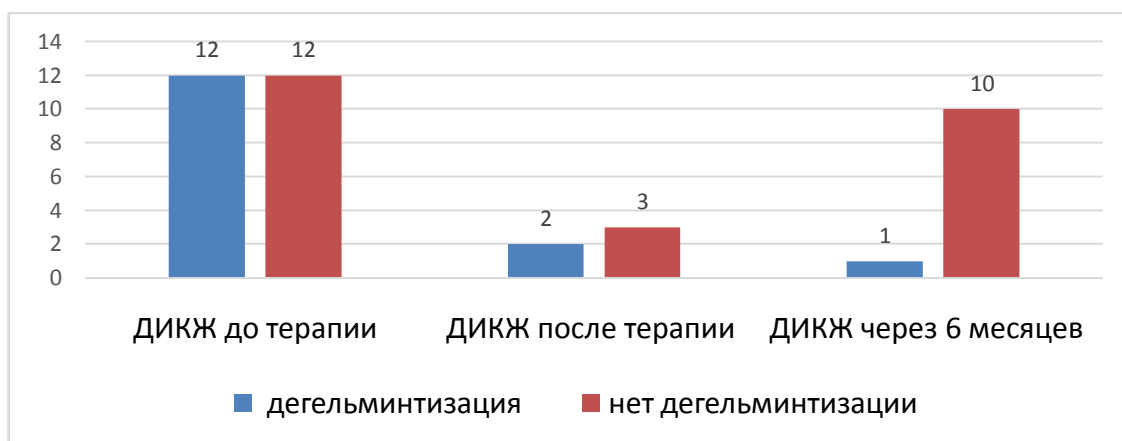
балл ($p < 0,001$).

Сравнительный анализ показал, что пациенты с розацеа в сочетании с описторхозом, не получившие антигельминтной терапии, через 6 месяцев отмечали обострение кожного процесса. Обострение выражалось повышением средних значений индекса ШДОР 7 (3; 8) и ДИКЖ 10 (3; 11) баллов по сравнению с пациентами, получившими антигельминтную терапию ($p < 0,001$).



Примечание: – при сравнительном анализе выявлены статистически значимые различия индекса ШДОР в различных группах ($p < 0,05$).

Рисунок 25 – Динамика показателей ШДОР пациентов в зависимости от антигельминтной терапии



Примечание: – при сравнительном анализе выявлены статистически значимые различия индекса ДИКЖ в различных группах ($p < 0,05$).

Рисунок 26 – Динамика показателей ДИКЖ пациентов в зависимости от антигельминтной терапии

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Розацеа – хроническое заболевание кожи лица, поражающее трудоспособное население разных стран вне зависимости от пола, диагностика и лечение которого остаётся актуальной проблемой в современной дерматологии.

В различных климатогеографических зонах клиника, течение и исход розацеа имеет свои особенности. В Западно-Сибирском регионе, эндемичном по описторхозу, розацеа принимает тяжёлый характер с частыми рецидивами и резистентностью к терапии. Исследование ассоциации двух заболеваний – описторхоза и розацеа – имеет важное значение не только для региональной патологии Западной Сибири, но и для понимания микст-патологии.

Целью исследования явилось изучение особенностей клинического течения и лечения розацеа в эндемичном районе по описторхозу с учетом морфологического состояния желудка и уровня галектина-3, IL-6 в сыворотке крови больных.

Вовлечение в патологический процесс органов пищеварения наблюдается как при розацеа, так и при описторхозе. Однако при анализе литературных данных не обнаружены сведения о клинико-морфологическом состоянии желудка у больных розацеа на фоне описторхоза. Также нет данных об особенностях клинического проявления и течения розацеа в Западной Сибири – в эндемичной зоне описторхоза.

В литературе имеются данные о роли галектина-3 и IL-6 в развитии воспаления, в частности, при заболеваниях кожи. Также описаны параллели в патогенетических звеньях, участвующих в развитии розацеа. Однако, нет данных об уровне галектина-3, IL-6 в сыворотке крови больных розацеа и розацеа с хроническим описторхозом.

Для достижения поставленной цели проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 164 исследуемых, из них 1-ю группу составили 80 больных с розацеа без описторхоза, 2-ю группу – 64 больных с розацеа в сочетании с хроническим описторхозом, группа контроля включала

20 здоровых людей. Возраст больных колебался от 18 до 63 лет.

Исследование проведено после одобрения локального этического комитета ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Пациенты наблюдались в течение 1 года. Диагноз описторхоза подтверждался копроовоскопическим методом (3-х кратный анализ кала) и дуоденальным зондированием с микроскопией дуоденального содержимого.

Оценка частоты рецидивов и периодов ремиссии розацеа, эффективность ранее проводимой терапии проводилась для суждения о тяжести течения розацеа в различных группах.

До начала и в ходе терапии проводилось изучение качества жизни пациентов методом анкетирования с использованием дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ А. У. Finlay, Gk. Khan, April 1992).

Для скринингового выявления тревоги и депрессии использовалась специальная шкала исследования (HADS). При необходимости пациенты получали консультацию психотерапевта.

Клиническая картина тяжести заболевания и его динамика оценивались с применением шкалы диагностической оценки розацеа (ШДОР), элементами которой являются: распространённость поражений, выраженная в %; объективные (папулы, пустулы, эритема, телеангиэктазия, отёк, офтальморозацеа) и субъективные проявления (жжение и покалывания кожи). Чем выше балл шкалы диагностической оценки розацеа (ШДОР), тем тяжелее клинический вариант розацеа.

Для выявления специфических дерматоскопических признаков с целью диагностики всем пациентам до лечения проводили дерматоскопическое исследование кожи лица. Данные, полученные при исследовании, свидетельствуют, что полигональные сосуды являются специфическим дерматоскопическим признаком при розацеа. Дерматоскопию можно рекомендовать, как доступный и быстрый метод дифференциальной диагностики розацеа, в ежедневной практике врача.

Для оценки роли галектина-3 в патогенезе воспалительного процесса у

больных розацеа всем исследуемым проводилось определение уровней галектина-3 и провоспалительного цитокина IL-6 в плазме периферической крови.

Уровень галектина-3 в плазме периферической крови у здоровых людей, в среднем, составил 2,5 (2,4; 4,3) пг/мл. У пациентов с розацеа уровень галектина-3 был повышен – 6,2 (0,2; 11,7) пг/мл, как и у пациентов с розацеа в сочетании с описторхозом – 7,2 (1,02; 11,3) пг/мл.

Средние значения уровня IL-6 в плазме периферической крови у пациентов с розацеа значительно выше, по сравнению со здоровой группой (2,9 (0,906; 10,7) и 0,04 (0,5; 0,8) пг/мл.

Попарное сравнение уровня галектина-3, IL-6 в плазме крови пациентов с розацеа и розацеа в сочетании с описторхозом не показал статистически значимых различий ($p > 0,05$).

Отмечается положительная корреляционная связь уровня галектина-3 ($r = 0,72$) и IL-6 ($r = 0,64$) в обеих группах со степенью тяжести клинических проявлений розацеа (значения ШДОР). Положительная связь между содержанием галектина-3, провоспалительным цитокином IL-6 и клиническим проявлением розацеа позволяет рассматривать их дисбаланс, как свидетельство вовлечения в развитие воспаления при розацеа.

Пациенты с розацеа в сочетании с хроническим описторхозом были разделены на 2 группы. Больные были проконсультированы смежными специалистами: инфекционист, гастроэнтеролог. Стандартную антигельминтную терапию препаратом празиквантел (билтрицид) получили 51 пациент. От дегельминтизации отказались 13 пациентов.

При 3-х кратном копроовоскопическом исследовании во 2-ой группе яйца *O. felineus* были обнаружены у 38 пациентов (59,4 %). Лишь при дуоденальном исследовании диагноз описторхоза был подтверждён у всех 64 больных (100 %) из 2-ой группы.

Таким образом, 3-х кратное копроовоскопическое исследование не является достаточным для полного исключения описторхозной инвазии и требует дополнительного дуоденального зондирования с микроскопией желчи.

Для оценки морфологического состояния желудка проводилась фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) с прицельной биопсией с изменённых участков желудка, уреазный экспресс-тест для определения *Helicobacter pylori*. Процедура ФЭГДС проводилась с применением эндоскопа «Olympus» по общепринятой методике.

Оценки морфологического состояния слизистой оболочки желудка, проводились в обеих группах. Для получения поперечных срезов биоптаты ориентировали по методу Аруина Л. И. с соавт. (1968). Биопсийный материал фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина в абсолютном спирте, с последующей заливкой в парафиновые среды и приготовлением срезов. В работе использовали комплекс гистологических и гистохимических методик: для оценки общей структуры был применён метод окраски гематоксилин-эозином. Для изучения соединительнотканевых и мышечных элементов использовалась окраска по Ван-Гизону пикрофуксином. Нейтральные мукополисахариды изучали с помощью Шик-реакции с доокраской срезов толуидиновым синим (Самсонов В. А. 1973), кислые мукополисахариды – методом Хела. Патологические изменения оценивали полуколичественным методом по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) в соответствии с требованиями Сиднейско-Хьюстонской классификации.

Данные УЗИ диагностики органов брюшной полости в 1-ой и 2-ой группах выявили различные изменения. Так, нормальные показатели УЗИ имели 34 (42,5 %) больных в 1-ой и 4 (6,3 %) больных во 2-ой группе.

В 1-ой группе у 18,7 % (15) пациентов отмечался гепатоз, реже холангиохолецистит 17,5 % (14) и диффузное изменение поджелудочной железы и печени 10 % (8).

Во 2-ой группе на первом месте по частоте встречаемости у пациентов обнаружены изменения гепатобилиарной системы 85,9 % (55) (холангиохолецистит, диффузные изменения поджелудочной железы и печени). Высокая частота сопутствующей патологии гепатобилиарной системы у больных во второй группе обусловлена наличием хронического описторхоза, так как

личинки описторхисов локализуются и поражают гепатобилиарную зону.

У больных во 2-ой группе на фоне хронического описторхоза частота обострений варьировала от непрерывно рецидивирующих форм у 29 (45,3 %) больных, с умеренной частотой рецидивов (2–4 раза в год) у 4 (6,25 %), а также с частыми рецидивами (6–8 раз в год) – 31 (48,4 %) пациент.

Таким образом, розацеа на фоне хронического описторхоза протекала тяжелее, чем без описторхозной инвазии, что выражалось преобладанием частых обострений и непрерывно рецидивирующих форм болезни (93,7 %, по сравнению с 19,9 %) ($p < 0,05$).

Средние значения в 1-ой группе (у пациентов с розацеа) индекса ШДОР составил 9,6 (5; 16), во 2-ой группе (розацеа в сочетании с хроническим описторхозом) 11,3 (6 ;16) баллов ($p < 0,001$).

Анализ индекса ДИКЖ в 1-ой и 2-ой группах показал значительные различия. В 1-ой группе ДИКЖ составил 8 (5; 24) баллов, что достоверно ниже, чем во 2-ой группе 10,5 (4,22) ($p < 0,001$). Это свидетельствовало о том, что в 1-ой группе розацеа оказывала умеренное влияние на жизнь пациентов, а во 2-ой группе у больных розацеа на фоне хронического описторхоза, заболевание оказывало очень сильное влияние на жизнь пациентов.

Подсчет данных скрининговой шкалы HADS в 1-ой группе, в основном, не выявил у пациентов отклонений от нормальных показателей. Во 2-ой группе результат соответствовал субклинически выраженной тревоге и депрессии. Наличие тревоги и депрессии во второй группе объясняется более тяжелым течением и ярким проявлением розацеа на фоне описторхозной инвазии ($p < 0,001$).

Различия между 1-ой и 2-ой группами по степени тяжести можно объяснить тем, что в группе с хроническим описторхозом преобладают больные с более яркими клиническими проявлениями розацеа. Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод о том, что у больных розацеа с сопутствующим хроническим описторхозом, отмечаются более тяжелые клинические проявления и течение дерматоза, по сравнению с больными розацеа без гельминтоза. Это

можно объяснить тем, что наличие описторхозной инвазии отягощает течение хронических заболеваний, в том числе и розацеа, в результате чего реализуется более тяжелая форма микст-болезни.

По данным ФЭГДС, патология желудка и двенадцатиперстной кишки встречалась у больных в обеих группах, однако, чаще отмечалось во 2-ой группе у пациентов с розацеа в сочетании с хроническим описторхозом (40 (50 %); 62 (96,8 %)). Воспалительные изменения желудка во 2-ой группе имели более выраженный характер, по сравнению с 1-ой группой, что проявлялось преобладанием эрозивного и дистального гастрита, дуоденита и эрозии луковицы (65,6 % случаев к 13,7 % случаев) ($p < 0,05$).

Патологические изменения оценивались полуколичественным методом по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) в соответствии с требованиями Сиднейско-Хьюстонской классификации. Шкала ВАШ учитывает показатели воспаления: степень инфильтрации, атрофии, кишечной метаплазии. Полученные данные регистрировали в баллах, как сильные «+++» – 3 балла, средние «++» – 2 балла, слабые «+» – 1 балл. При этом отмечалась положительная корреляционная связь между степенью тяжести розацеа (индекс ШДОР) и степенью тяжести морфологических изменений желудка (ВАШ) ($U = 71,0$; $p < 0,05$). Сравнительная оценка морфологического состояния желудка показала, что у пациентов с розацеа наблюдались признаки хронического воспалительного процесса (лимфоплазмоцитарная инфильтрация) с единичными явлениями участков атрофии и отсутствием деформации желез желудка. Об обратимости процесса свидетельствуют признаки регенерации слизистой оболочки в виде митозов в клетках эпителия.

У пациентов с розацеа в сочетании с описторхозом изменения носили воспалительно-дегенеративный характер, что проявлялось фиброзными изменениями с деформацией желез желудка. Процессы сопровождались развитием дистрофических изменений клеток и неполной толстокишечной метаплазией.

Полученные данные свидетельствуют о наличии необратимых

морфологических изменений слизистой оболочки желудка у больных розацеа с сопутствующим хроническим описторхозом.

Все пациенты проходили общее лечение в соответствии с федеральными стандартами оказания медицинской помощи больным розацеа: метранидазол 0,25 мг по 1 таблетке 3 раза в день 28 дней. Параллельно общей терапии пациенты получали местное лечение. Больные с розацеа местно на очищенную кожу лица наносили 15 % гель азелаиновой кислоты 2 раза в день в течение 3–4 месяцев, затем 1 раз в день еще 3–4 месяцев. В качестве ухода применяли многокомпонентные средства (Joyskin, Сетафил® Dermacontrol™).

После проведения курса лечения проведено контрольное зондирование, по данным которого определяли эффективность проведенной дегельминтизации. Эффективность дегельминтизации составила 100 %. В период лечения 6 (37,5 %) пациентов отметили головные боли. По завершению дегельминтизации пациенты данной группы отмечали возобновление клинических симптомов розацеа в виде усиленного жжения, эритемы, чувства зуда и у 2 (12,5 %) пациентов появились папулезные элементы, что потребовало дезинтоксикационной и десенсибилизирующей терапии.

Обострение кожного процесса в период антигельминтной терапии связан как с влиянием токсичного препарата празиквантель, так и с интоксикацией продуктами распада гельминтов.

Сравнительный анализ показал, что все 13 (100 %) пациентов с розацеа с хроническим описторхозом, не получившие антигельминтной терапии, после 6 месяцев отмечали рецидив заболевания. Рецидив розацеа выражался возобновлением симптомов болезни повышением индекса ШДОР 7 (3; 14) и ДИКЖ 10 (3; 10), по сравнению с пациентами, получившими антигельминтную терапию ($p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

1. Розацеа на фоне хронического описторхоза протекает тяжелее, чем у больных розацеа без гельминтоза, что выражается преобладанием частых обострений и непрерывно рецидивирующих форм болезни (93,7 % по сравнению с 19,9 %). Клинические проявления носят выраженный характер, о чем свидетельствует высокий индекс шкалы диагностической оценки розацеа в 1,3 раза (в 1-ой группе 9,6 (5; 16), во 2-й группе 11,3 (6; 16) баллов) ($p < 0,001$). У больных розацеа в сочетании с хроническим описторхозом выявлено преобладание клинически выраженных форм тревоги и депрессии, снижение качества жизни.

2. Уровень галектина-3, IL-6 в сыворотке крови больных розацеа, больных розацеа в сочетании с хроническим описторхозом достоверно повышен по сравнению с показателями у здоровых доноров. Выявлена положительная корреляционная связь между тяжестью клинических проявлений розацеа и уровнем галектина-3 ($r = 0,72$), IL-6 ($r = 0,64$) в обеих группах.

3. Патология желудка и двенадцатиперстной кишки чаще отмечалась у пациентов с розацеа в сочетании с хроническим описторхозом (40 (50 %), 62 (96,8 %)). Морфологические данные, полученные у пациентов, свидетельствуют о наличии необратимых изменений слизистой оболочки желудка у больных розацеа с сопутствующим хроническим описторхозом, которые имели прямую корреляционную связь с клиническим проявлением розацеа ($r = 0,856$).

4. В терапии розацеа в сочетании с хроническим описторхозом проведение дегельминтизации способствует снижению частоты рецидивов и удлинению периода ремиссии по сравнению с пациентами, не получившими антигельминтной терапии ($p < 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным с частыми рецидивами (от 6 раз в год и выше), тяжелым клиническим проявлением розацеа (индекс диагностической оценки розацеа 10 баллов и выше) в очаге, эндемичном по описторхозу рекомендованы методы обследования органов желудочно-кишечного тракта, включающие: дуоденальное зондирование, ультразвуковое исследование, фиброэзофагогастродуоденоскопия с морфологическим исследованием к использованию в практическом здравоохранении.

2. Обследования органов желудочно-кишечного тракта (дуоденальное зондирование с микроскопией желчи, фиброэзофагогастродуоденоскопия) у больных с розацеа в сочетании с хроническим описторхозом позволяют проводить дегельминтизацию, особенно на ранних сроках. Это способствует положительной динамике в клиническом течении розацеа, снижением частоты рецидивов.

3. При затруднении постановки диагноза розацеа рекомендовано применение дерматоскопии пораженной кожи. Признаки в виде полигональных сосудов, являются характерными при розацеа.

4. Пациентам с розацеа в сочетании с хроническим описторхозом целесообразно проведение дегельминтизации, что способствует снижению частоты рецидивов розацеа.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
ДИКЖ	дерматологический индекс качества жизни
Ед/л	единица на литр
ИФА	иммуноферментный анализ
м/моль	мили моль на литр
УЗИ	ультразвуковое исследование
УФ-А	ультрафиолет А, длинноволновой диапазон
УФ-В	ультрафиолет В, средневолновой диапазон
ФЭГДС	фиброэзофагогастродуоденоскопия
пг/мл	пикограмм на миллилитр
ШДОР	шкала диагностической оценки розацеа
HADS	госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale)
IL-1	интерлейкин-1
LL37	кателецидин
TLR2	топ рецептор-2 типа
IL-6	интерлейкин 6
TNF α	фактор некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor alfa)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адаскевич, В. П. Акне вульгарные и розовые : руководство / В. П. Адаскевич. – Москва : Медицинская книга ; Нижний Новгород : Издательство НГМА, 2005. – 159 с.
2. Адаскевич, В. П. Диагностические индексы в дерматологии : руководство / В. П. Адаскевич. – Москва : Медицинская книга, 2004. – 165 с.
3. Акне и розацеа / под ред. Н. Н. Потеева. – Москва : БИНОМ, 2007. – 213 с.
4. Аравийская, Е. Р. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных розацеа [Электронный ресурс] / Е. Р. Аравийская, А. В. Самцов. – Москва, 2013. – Режим доступа: http://mguppmc.ru/about/publications.php?ELEMENT_ID=616.
5. Асланова, М. М. Паразитологический мониторинг как составная часть эпидемиологического надзора за гельминтозами в Российской Федерации / М. М. Асланова, Е. А. Черникова, С. С. Сыслова // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2014. – № 1. – С. 13–16.
6. Ахмедов, В. А. Хронический описторхоз как полиорганный патологический процесс / В. А. Ахмедов, М. А. Критевич // Вестник новосибирского государственного университета. Серия: биология, клиническая медицина. – 2009. – Т. 7, № 1. – С. 118–121.
7. Бабкина, А. В. Состояние желудочно-кишечного тракта и иммунитета у больных розацеа / А. В. Бабкина, М. А. Федотова // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2011. – Т. 35, № 3. – С. 231–234.
8. Беспалова, М. К. Эпидемиологические, биологические и клинические особенности течения описторхоза на Южном Урале / М. К. Беспалова, Л. В. Тер-Багдасарян // Известия высших учебных заведений. Уральский регион. – 2013. – № 5. – С. 135–138.

9. Буянова, О. В. Особливості в зміні мікрофлори шкіри обличчя при рожевих вугрях / О. В. Буянова, Н. Ю. Сенишин, Л. О. Хімейчук // Дерматологія та венерологія. – 2009. – Т. 46, № 4. – С. 77–81.
10. Бычкова, Н. К. Описторхоз человека : эпидемиологические, клинические и фармакологические аспекты / Н. К. Бычкова, Э. И. Белобородова. – Томск : Печатная мануфактура, 2012. – 168 с.
11. Гебра, Ф. Руководство к изучению болезней кожи / Под ред. А. Полотебнова. – СПб. : Изд-во О. И. Бакста, 1876. – 781 с.
12. Гланц, С. Медико-биологическая статистика : пер. с англ. / С. Гланц. – Москва : Практика, 1999. – 459 с.
13. Дарье, Ж. Основы дерматологии / Ж. Дарье ; перевод с франц. – М. Л., 1930.
14. Денисенко, О. В. Микробиоценоз кишечника людей с паразитарными заболеваниями / О. В. Денисенко, М. Н. Гапон, Э. А. Гаева // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2012. – № 3. – С. 43.
15. Додина, М. И. Клинические, иммунологические и морфологические взаимосвязи у больных розацеа на фоне лечения пимекролимусом : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. И. Додина. – Москва, 2011. – 25 с.
16. Дубровина, А. А. Коррекция гемодинамических нарушений при розацеа высокоинтенсивным лазерным излучением : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. А. Дубровина. – Санкт-Петербург, 2011. – 20 с.
17. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний : пер. с англ. / ред. А. Д. Кацамбас, Т. М. Лотти. – 2-е изд. – Москва : МедПресс-информ, 2009. – 736 с.
18. Елистратова, Л. Л. Морфология биопленки кожи лица при акнеподобных дерматозах, осложненных демодекозом / Л. Л. Елистратова, Н. И. Потатуркина-Нестерова, А. С. Нестеров // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 8. – С. 308–310.

19. Елистратова, Л. Л. Особенности клинического течения розацеа при сочетании с демодекозом / Л. Л. Елистратова, Н. И. Потатуркина-Нестерова, А. С. Нестеров // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93, № 6. – С. 899–902.
20. Заславский, Д. В. К вопросу об истории и комплексном лечении розацеа / Д. В. Заславский, Ю. С. Егорова, О. В. Оловяшников // Клиническая дерматология и венерология. – 2009. – Т. 3. – С. 80–84.
21. Ильинских, Е. Н. Актуальные вопросы изучения проблемы описторхоза в Сибири / Е. Н. Ильинских // Бюллетень сибирской медицины. – 2002. – № 1 – С. 63–69.
22. Катаханова, О. А. Комплексная терапия акнеформных дерматозов / О. А. Катаханова, А. М. Катаханова, А. В. Стенин // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2014. – № 2. – С. 12–18.
23. Кевра, М. К. Фактор некроза опухолей: изучение роли в организме / М. К. Кевра // Медицинские новости. – 1995. – № 8. – С. 3–22.
24. Клинические особенности и патоморфология кожи при аллергодерматозах, ассоциированных с описторхозом / С. Р. Сенчукова, Е. Б. Романов, Е. В. Колдышева [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 5. – С. 115–119.
25. Ковальчук, Л. А. Опыт лечения больных розацеа / Л. А. Ковальчук, В. Ю. Гончарук // Инновационные технологии в диагностике и лечении кожных заболеваний и инфекций урогенитального тракта : материалы регион. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Гродно : ГрГМУ, 2012. – С. 64–67.
26. Ковальчук, М. Т. Ендотоксикоз у хворих з різними формами розацеа й супутніми паразитозами / М. Т. Ковальчук // Дерматологія та венерологія. – 2011. – Т. 51, № 1. – С. 64–68.
27. Кочергин, Н. Г. Дерматологическое качество жизни как психосоматический симптом дерматоза / Н. Г. Кочергин, Л. М. Смирнова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2006. – № 4. – С. 11–15.

28. Кузнецова, В. Г. Описторхоз в клинической практике врача инфекциониста / В. Г. Кузнецова, Е. И. Краснова, Н. Г. Патурина // Лечащий Врач. – 2013. – № 6. – С. 74.
29. Ланг, Т. А. Как описывать статистику в медицине : руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т. А. Ланг, М. Сесик ; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. – Москва : Практическая медицина, 2011. – 477 с.
30. Лукьянова, Е. А. Система клинико-эпидемиологического анализа в совершенствовании диагноза и прогноза при описторхозе в эндемичном очаге : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. А. Лукьянова. – Новосибирск, 2009. – 26 с.
31. Медик, В. А. Математическая статистика в медицине : учебное пособие / В. А. Медик, М. С. Токмачев. – Москва : Финансы и статистика, 2007. – 798 с.
32. Михнёва, Е. Н. Лечение розацеа / Е. Н. Михнёва // Дерматология та венерология. – 2012. – Т. 58, № 4. – С. 90–95.
33. Молекулярные механизмы патогенеза розацеа (обзор) / А. В. Давыдова, А. Л. Бакулев, А. В. Моррисон [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 9, № 3. – С. 561–565.
34. Монахов, С. А. Часослов дерматоИЗОвенеролога / С. А. Монахов. – Москва : Искусство и Образование, 2008. – 95 с.
35. Москвичева, Е. О. К вопросу о патогенезе атопического дерматита у детей с протозойно-паразитарной инвазией / Е. О. Москвичева, Р. Т. Ахметов, Р. А. Ахметова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2010. – Т. 5, № 5. – С. 20–23.
36. Музыченко, А. П. Клинико-иммунологическая оценка эффективности изотретиноина в лечении розацеа / А. П. Музыченко // Труды молодых ученых 2011 : сб. науч. работ / под ред. А. В. Сикорского. – Минск : БГМУ, 2011. – С. 108–112.
37. Музыченко, А. П. Особенности иммунного статуса у пациентов с розацеа / А. П. Музыченко // Материалы конференции студентов и молодых

ученых, посвященной памяти профессора М. П. Шейбака. – Гродно : ГрГМУ, 2011. – С. 334.

38. Музыченко, А. П. Роль иммунной и тиреоидной дисфункции при розацеа / А. П. Музыченко // Инновационные технологии в диагностике и лечении кожных заболеваний и инфекций урогенитального тракта : материалы регион. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Гродно : ГрГМУ, 2012. – С. 100–103.

39. Мустафаев, Д. М. Хирургическое лечение больных ринофимой с применением холодной плазмы / Д. М. Мустафаев, В. М. Свистушкин // Российская оториноларингология. – 2010. – Т. 48, № 5. – С. 44–49.

40. Обголец, И. А. Новые подходы к терапии розацеа / И. А. Обголец, О. Б. Немчанинова // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. – 2010. – № 4. – С. 17–21.

41. Олисова, О. Ю. Роль фактора роста сосудистого эндотелия в патогенезе розацеа и его медикаментозная коррекция / О. Ю. Олисова, М. И. Додина, Н. Е. Кушлинский // Клиническая дерматология и венерология. – 2012. – № 1. – С. 49–55.

42. Описторхоз в Украине: эпидемиологические и клинические особенности / Н. Д. Чемич, Н. И. Ильина, В. В. Захлебаева [и др.] // Журнал инфектологии. – 2011. – Т. 3, № 2. – С. 56–62.

43. Орлов, Е. В. Оценка эффективности применения препарата фосфоглив в комплексной терапии больных псориазом / Е. В. Орлов, П. Е. Коннов, Е. В. Котельникова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – № 4. – С. 69–72.

44. Пальцев, А. И. Клиника, диагностика и лечение хронического описторхоза / А. И. Пальцев // Клиническая медицина: Научно-практический журнал. – 2003. – № 4. – С. 49–53.

45. Пашинян, А. Г. Лечение розацеа / А. Г. Пашинян // Клиническая дерматология и венерология. – 2009. – № 1. – С. 64–66.

46. Перламутров, Ю. Н. Сравнительная оценка эффективности различных методов терапии розацеа / Ю. Н. Перламутров, В. Ш. Сайдалиева, К. Б. Ольховская // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – № 3. – С. 73–79.
47. Потекаев, Н. Н. Розацеа / Н. Н. Потекаев. – Москва ; Санкт-Петербург : БИНОМ, 2000. – 143 с.
48. Применение медицинской озотно–кислородной смеси в практике дерматолога / О. А. Биткина, Л. И. Филиппова, Г. А. Пантелеева [и др.] // Медицинский альманах. – 2010. – Т. 11, № 2. – С. 317–321.
49. Проблема описторхоза в Украине и современные подходы к лечению / Н. Д. Чемич, В. В. Захлебаева, Н. И. Ильина [и др.] // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2014. – № 1. – С. 45–48.
50. Проценко, Т. В. Ефективність аерокріотерапії у комплексному лікуванні хворихі зранніми, пізніми та рожевими акне / Т. В. Проценко, В. Б. Андрійчук // Дерматологія та венерологія. – 2013. – № 1. – С. 58–63.
51. Псориаз и описторхоз: патология органов пищеварения / С. А. Хардинова, Э. И. Белобородова, П. Н. Пестерев [и др.]. – Томск : СибГМУ, 2010. – 242 с.
52. Резидуальный описторхоз / М. И. Калюжина, О. В. Калюжин, В. В. Калюжин [и др.]. – Москва : Издательство РАМН, 2004. – 216 с.
53. Родионов, А. Н. Дерматокосметология : поражения кожи лица и слизистых диагностика, лечение, профилактика / А. Н. Родионов. – Санкт-Петербург : Наука и техника, 2011. – 909 с.
54. Розацеа: новые подходы к старым проблемам / Е. Н. Волкова, Н. К. Осипова, Ю. А. Родина [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2010. – № 2. – С. 33–39.
55. Роль сосудистых нарушений в возникновении и поддержании воспаления в патогенезе розацеа / Н. А. Слесаренко, М. А. Леонова, Н. Б. Захарова [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т. 8, № 2. – С. 650–654.

56. Рыжкова, Е. И. Клинико-морфологические особенности, патогенез и лечение розацеа : автореф. дис. ... д-ра мед. Наук : 14.00.11 / Рыжкова Елена Ивановна. – Москва, 1976. – 28 с.
57. Сайдалиева, В.Ш. Сравнительное изучение эффективности различных схем лечения розацеа: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.Ш. Сайдалиева. – Москва, 2012. – 26 с.
58. Сайдалиева, В. Ш. Эффективность низких доз изотретиноина при лечении больных папулопустулезным подтипом розацеа / В. Ш. Сайдалиева // Лечебное дело. – 2012. – № 2. – С. 88–92.
59. Самоделкина, К. А. Современные концепции этиологии и патогенеза розацеа / К. А. Самоделкина, Н. Г. Короткий, Т. В. Маяцкая // Клиническая дерматология и венерология. – 2012. – № 3. – С. 4–8.
60. Самцов, А. В. Акне и акнеформные дерматозы : монография / А. В. Самцов ; 2-е изд. доп. и перераб. – М. : ООО «ФАРМТЕК», 2014. – 352 с. : ил.
61. Санакоева, Э. Г. Современные аспекты патогенеза и принципы терапии акне и розацеа / Э. Г. Санакоева, С. А. Масюкова, И. В. Ильина // Планирование и обеспечение подготовки и переподготовки кадров для отраслей пищевой промышленности и медицины : сборник материалов научно-практической конференции-выставки. – Москва, 2013. – С. 76–78.
62. Сенчукова, С. Р. Морфогенез хронических дерматозов (псориаза и аллергодерматозов) при описторхозе / С. Р. Сенчукова, С. В. Айдагулова, Ю. М. Криницына // Сибирский консилиум. – 2006. – Т. 49, № 2. – С. 8–10.
63. Сенчукова, С. Р. Патоморфологическое исследование аллергодерматозов и псориаза у больных хроническим описторхозом : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. Р. Сенчукова. – Новосибирск, 1999. – 21 с.
64. Сирмайс, Н. С. Оптимизация терапии больных с торпидно протекающими формами розацеа : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. С. Сирмайс. – Москва, 2012. – 25 с.

65. Сирмайс, Н. С. Оценка эффективности терапии розацеа Изотретиноином (Акнекутан) и схемы его дозирования / Н. С. Сирмайс, М. В. Устинов // Клиническая дерматология и венерология. – 2011. – № 6. – С. 67–71.
66. Скрипкин, Ю. К. Кожные и венерические болезни / Ю. К. Скрипкин, А. А. Кубанова, В. Г. Акимов. – Москва, 2012. – С. 133–5.
67. Сницаренко, О. В. Вазоактивные полипептиды при розацеа / О. В. Сницаренко // Вестн. дерматол. и венерол. – 1989. – Т. 9. – С. 42–44.
68. Современные представления о патогенезе розацеа / М. И. Курдина, Н. Н. Потекаев, С. Н. Потекаев [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 1998. – № 2. – С. 16–21.
69. Соловьев, В. Г. Состояние постоянно протекающего свертывания крови при хроническом описторхозе / В. Г. Соловьев, А. В. Зиновьева, Н. А. Курлович // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2011. – № 3. – С. 26–27.
70. Суворов, А. И. Эндоскопическая диагностика и морфологическое обоснование патологии желудка и двенадцатиперстной кишки при суперинвазивном описторхозе (клинико-экспериментальное исследование) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. И. Суворов. – Тюмень, 2006. – 128 с.
71. Тарасенко, Г. Н. Роль патологии пищеварительного тракта и печени в патогенезе розацеа / Г. Н. Тарасенко, Е. С. Васильева, С. А. Белякин // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2010. – N 1. – С. 52–54.
72. Ткачева, О. Ю. Эффективность применения стандартной терапии больных розацеа фациальной области с анализом трансформации их психоэмоциональной сферы / О. Ю. Ткачева, Л. В. Силина, И. И. Бобынцев // Врач-аспирант. – 2013. – Т. 61, № 6/2. – С. 307–311.
73. Утц, С. Р. Оценка психосоматических изменений и изучение состояния вегетативной нервной системы у больных розацеа / С. Р. Утц, А. В. Моррисон, А. В. Давыдова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т. 8, № 2. – С. 664–667.

74. Федеральные клинические рекомендации «Описторхоз у взрослых» [Электронный ресурс] – Москва, 2014. – Режим доступа: http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/Opistorchoz_adult.pdf

75. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология: основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер ; пер. с англ. под ред. С. Е. Бацинского, С. Ю. Варшавского. – Москва : Медиа сфера, 2004. – 347 с.

76. Хайрутдинов, В. Р. Розацеа: современные представления о патогенезе, клинической картине и лечении / В. Р. Хайрутдинов // Дерматовенерология и косметология. – 2014. – № 3. – С. 32–37.

77. Характеристика клеточного иммунного ответа в зависимости от интенсивности инвазии у больных хроническим описторхозом / Е. Н. Ильинских, Н. Н. Ильинских, И. Н. Ильинских [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2010. – № 1. – С. 40–44.

78. Хардикова, С. А. Клинико-функциональное состояние печени у больных псориазом на фоне хронического описторхоза / С. А. Хардикова, Н. Ю. Куранова, Э. И. Белобородова // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2011. – № 4 – С. 17–19.

79. Хардикова, С. А. Нарушение клинико-функционального состояния желудка у больных псориазом на фоне хронического описторхоза / С. А. Хардикова, Э. И. Белобородова // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2011. – № 3. – С. 22–25.

80. Харитонова, О. Г. Еритематозно-папулезная форма розацеа – результати імуногістохімічного дослідження стану уражених ділянок / О. Г. Харитонова // Морфологія. – 2011. – Т. 5, № 4. – С. 60–66.

81. Харитонова, О. Г. Папуло-пустулезная форма розацеа – результати імуногістохімічного дослідження стану уражених ділянок / О. Г. Харитонова, Т. В. Святенко // Морфологія. – 2012. – Т. 6, № 1. – С. 54–58.

82. Чеботарёв, В. В. Болезнь Морбигана / В. В. Чеботарёв, А. В. Одинец, Е. Н. Шиханова // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. – 2010. – № 5. – С. 64–66.

83. Чемич, Н. Д. Проблема описторхоза в Украине и современные подходы к лечению / Н. Д. Чемич, В. В. Захлебаева, Н. И. Ильина // Georgian Medical. News. – 2012. – № 11. – С. 69–73.
84. Шакирова, А. Т. Особенности клинической эволюции розовых угрей (Акне-розацеа) / А. Т. Шакирова // Вестник КРСУ. – 2012. – Т. 12, № 9. – С. 149–151.
85. Эффективность применения фосфоглива в комплексной терапии больных розацеа / О. В. Кобцева, Н. Г. Филиппенко, Е. В. Письменная [и др.] // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". – 2011. – № 1. – С. 41–44.
86. Юцковская, Я. А. Обоснование патогенетической терапии при акнеподобных дерматозах, осложнённых клещевой инвазией *Demodex folliculorum* / Я. А. Юцковская, Н. В. Кусая, С. Б. Ключник // Клиническая дерматология и венерология. – 2010. – № 3. – С. 60–63.
87. Якушина, А. Д. Галектин-1: роль в формировании особенностей врожденного и приобретенного иммунитета / А. Д. Якушина, А. Е. Савельева, А. П. Зима // Медицинская иммунология. – 2014. – Т. 14, № 1/2. – С. 21–32.
88. Abram K, Silm H, Maaros H-I et al. (2010) Risk factors associated with rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 24:565–571
89. An evaluation of potential correlations between pathophysiologic mechanisms, clinical manifestations, and management of rosacea / J. Q. Del Rosso, R. L. Gallo, E. Tanghetti [et al.] // *Cutis*. – 2013. – Vol. 91, Suppl. 3. – P. 1–8.
90. Antinuclear antibodies in rosacea patients [Electronic resource] / A. Woźniacka, M. Salamon, D. McCauliffe [et al.] // *Postepy Dermatol. Alergol.* – 2013. – Vol. 1. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3834698/>.
91. Association between praziquantel and cholangiocarcinoma in patients infected with *Opisthorchis viverrini*: a systematic review and meta-analysis / S. Kamsa-Ard, M. Laopaiboon, V. Luvira [et al.] // *Asian. Pac. J. Cancer. Prev.* – 2013. – Vol. 4, N 11. – P. 7011–7016.

92. Aubdool, A. A. Neurovascular aspects of skin neurogenic inflammation / A. A. Aubdool, S. D. Brain / *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* – 2011. – Vol. 15, N 1. – P. 33–39.
93. Bhattarai, S. The study of prevalence of *Helicobacter Pylori* in Patients with Acne Rosacea / S. Bhattarai // *Kathmandu University Medical Journal.* – 2014. – Vol. 10, N 4. – P. 49–52.
94. Cathelicidin, kallikrein 5, and serine protease activity is inhibited during treatment of rosacea with azelaic acid 15% gel / A. B. Coda, T. Hata, J. Miller [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2013. – Vol. 69, N 4. – P. 570–577.
95. Combination of praziquantel and the traditional medicinal plant *Thunbergialaurifolia* on *Opisthorchisviverrini* infection and cholangiocarcinoma in a hamster model / N. Wonkchalee, T. Boonmars, P. Laummaunwai [et al.] // *Parasitol. Res.* – 2013. – Vol. 112, N 12. – P. 4211–4219.
96. Chai, J. Y. Praziquantel treatment in trematode and cestode infections: an update / J. Y. Chai // *Infect. Chemother.* – 2013. – Vol. 45, N 1. – P. 32–43.
97. Chen, H. Y. Role of galectin-3 in mast cell functions: galectin-3-deficient mast cells exhibit impaired mediator release and defective JNK expression / H. Y. Chen // *The Journal of Immunology.* – 2006. – T. 177. – № 8. – C. 4991–4997.
98. Clinical, cellular, and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea [Electronic resource] / M. Steinhoff, J. Buddenkotte, J. Aubert [et al.] // *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* – 2011. – Vol. 15, N 1. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3704130/>.
99. Concentration of selected cytokines in serum of patients with acne rosacea / M. Salamon, A. Sysa-Jedrzejowska, J. Lukamowicz [et al.] // *Przegl. Lek.* – 2008. – Vol. 65, N 9. – P. 371–374.
100. Cryptic and asymptomatic *Opisthorchis felinus* infections / O. Armignacco, F. Ferri, M. A. Gomez-Morales [et al.] // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2013. – Vol. 88, N 2. – P. 364–366.
101. Culp, B. Rosacea: A review / B. Culp, N. Scheinfeld // *P. T.* – 2009. – Vol. 34, N 1. – P. 38–45.

102. Dermoscopic patterns of common facial inflammatory skin diseases / A. Lallas, G. Argenziano, Z. Apalla [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2014. – Vol. 28, N 5. – P. 609–614.
103. Distribution and expression of non-neural transient receptor potential (TRPV) ion channels in rosacea / M. Sulk, S. Seeliger, J. Aubert [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2012. – Vol. 132. – P. 1253–1262.
104. Dorschner, R. A. Rosacea, the face of innate immunity / R. A. Dorschner, M. R. Williams, R. L. Gallo // *Br. J. Dermatol.* – 2014. – Vol. 171, N 6. – C. 1282–1284.
105. Duangsong, R. Development of a community-based approach to opisthorchiasis control / R. Duangsong, S. Promthet, K. Thaewongiew // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2013. – Vol. 14, N 11. – P. 7039–7043.
106. Fallen, R. S. Rosacea: update on management and emerging therapies [Electronic resource] / R. S. Fallen, M. Gooderham // *Skin. Therapy Lett.* – 2012. – Vol. 17, N 10. – URL: <http://www.skintherapyletter.com/2012/17.10/1.html>.
107. Feser, A. Periorbital dermatitis: Causes, differential diagnoses and therapy / A. Feser, V. Mahler // *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* – 2010. – Vol. 8. – P. 159–166.
108. Foodborne trematodiasis and *Opisthorchis felinus* acquired in Italy [letter] / H. F. Wunderink, W. Rozemijer, P. C. Wever [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 20, N 1. – P. 154–155.
109. Galectin-3 functions as an opsonin and enhances the macrophage clearance of apoptotic neutrophils / A. Karlsson, K. Christenson, M. Matlak [et al.] // *Glycobiology.* – 2009. – Vol. 19, N 1. – P. 16–20.
110. Galectin-3 and the skin / L. Larsen, H. Y. Chen, J. Saegusa [et al.] // *J. Dermatol. Sci.* – 2011. – Vol. 64, N 2. – P. 85–91.
111. Galectin-7, induced by cis-urocanic acid and ultraviolet B irradiation, down-modulates cytokine production by T lymphocytes / T. Yamaguchi, K. Hiromasa, R. Kabashima-Kubo [et al.] // *Exp. Dermatol.* – 2013. – Vol. 22, N 12. – P. 840–842.
112. Goldberg, D. J. Acne and rosacea-epidemiology, diagnosis and treatment / D. J. Goldberg, A. L. Berlin. – Manson : Publishing Ltd., 2012. – 96 p.

113. Gravina, A. G. Helicobacter pylori infection but not small intestinal bacterial overgrowth may play a pathogenic role in rosacea / A. G. Gravina // United European Gastroenterology Journal. – 2014.–Vol. 3, N 1. – P. 17–24.
114. Helicobacter pylori infection and skin disorders / Z. Kutlubay, T. Zara, B. Engin [et al.] // Hong Kong Med. J. – 2014. – Vol. 20. – P. 317–324.
115. Hengge, U. R. Off-label-Indikationen für topisches Tacrolimus / U. R. Hengge // Der. Hautarzt. – 2013. – Vol. 64. – P. 752–756.
116. Holmes, A. D. Potential role of microorganisms in the pathogenesis of rosacea / A. D. Holmes // J. Am. Acad. Dermatol. – 2013. – Vol. 69. – P. 1025–1032.
117. If You Have Rosacea, You're Not Alone [Electronic resource] : patient instruction / National Rosacea Society. – URL: <http://www.rosacea.org/patients/index.php>.
118. Interventions for rosacea (Review) [Electronic resource] / E. J. van Zuuren, S. Kramer, B. Carter [et al.] // The Cochrane Library. – 2011. – URL: <http://www.cochranelibrary.com>.
119. Kramer, F. Galectin-3: clinical utility and prognostic value in patients with heart failure / F. Kramer // Research Reports in Clinical Cardiology. – 2013. – Vol. 4. – P. 13–12.
120. Kimata, H. Enhancement of IgE production in B cells by neutrophils via galectin-3 in IgE-associated atopic eczema/dermatitis syndrome / H. Kimata // Int Arch Allergy Immunol. – 2002. – Vol. 128. – P. 168–170.
121. Konstantinov, K. N. Expression of epsilon BP, a beta-galactoside-binding soluble lectin, in normal and neoplastic epidermis / K. N. Konstantinov, B. Shames, G. Izuno // Exp Dermatol. – 1994. – № 3. – P. 9–16.
122. Layton, A. Emerging therapies in rosacea / A. Layton, D. Thiboutot // J. Am. Acad. Dermatol. – 2013. – Vol. 69. – P. 57–65.
123. Leyden, J. J. The evolving view of rosacea / J. J. Leyden // J. Am. Acad. Dermatol. – 2013. – Vol. 69, N 6, Suppl. 1. – P. S1.

124. Mast cells are key mediators of cathelicidin-initiated skin inflammation in rosacea / Y. Muto, Z. Wang, M. Vanderberghe [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2014. – Vol. 134, N 11. – P. 2728–2736.
125. Ochieng, J. Regulation of cellular adhesion to extracellular matrix proteins by galectin-3 / J. Ochieng, M. L. Leite-Browning, P. Warfield // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1998. – Vol. 246, N 3. – P. 788–791.
126. Plewig, G. *Akne and Rozacea* / G. Plewig, A. M. Kligman. – Berlin : Shpringer-Verlag, 1994 – 740 p.
127. Polygonal vessels of rosacea are highlighted by dermoscopy / A. Lallas, G. Argenziano, C. Longo [et al.] // *Int. J. Dermatol.* – 2014. – Vol. 53, N 5. – P. e325–e327.
128. Predictive values of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction / R. A. de Boer, D. J. Lok, T. Jaarsma [et al.] // *Ann. Med.* – 2011. – Vol. 43, N 1. – P. 60–68.
129. Psoriasis in humans is associated with down-regulation of galectins in dendritic cells / H. de la Fuente, S. Perez-Gala, P. Bonay [et al.] // *J. Pathol.* – 2012. – Vol. 228, N 2. – P. 193–203.
130. Rodriguez-Cerdeira, C. Clinical application of development of nonantibiotic macrolides that correct inflammation-driven immune dysfunction in inflammatory skin diseases [Electronic resource] / C. Rodriguez-Cerdeira, E. Sanchez-Blanco, A. Molaes-Vila // *Mediators Inflamm.* – 2012. – Vol. 2012. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3507315/>.
131. Rolleston, J. D. A Note on the Early History of Rosacea / J. D. Rolleston // *Proc. R. Soc. Med.* – 1933. – Vol. 26, N 4. – P. 327–329.
132. Rosacea and rhinophyma / Y. Tüzün, R. Wolf, Z. Kutlubay [et al.] // *Clin. Dermatol.* – 2014. – Vol. 32. – P. 35–46.
133. Rosacea: Current state of epidemiology / J. Tan, M. Berg // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2013. – Vol. 69. – P. S27–S35.

134. Rosacea: the Cytokine and Chemokine Network / P. A. Gerber, B. A. Buhren, M. Steinhoff [et al.] // J. Investig. Dermatol. Symp. Proc. – 2011. – Vol. 15, N 1. – P. 40–47.
135. Rosso, Del J. Q. Advances in understanding and managing rosacea: part 1: connecting the dots between pathophysiological mechanisms and common clinical features of rosacea with emphasis on vascular changes and facial erythema / J. Q. Del Rosso // J. Clin. Aesthet. Dermatol. – 2012. – Vol. 5. – P. 16–26.
136. Salzer, S. Face-to-face with anti-inflammatory therapy for rosacea / S. Salzer, T. Ruzicka, J. Schaubert // Exp. Dermatol. – 2014. – Vol. 23, N 6. – P. 379–381.
137. Scheinfeld, N. S. Rosacea / N. S. Scheinfeld // Skinmed. – 2006. – Vol. 5. – P. 191–194.
138. Serum levels of galectin-3: possible association with fibrosis, aberrant angiogenesis, and immune activation in patients with systemic sclerosis / T. Taniguchi, Y. Asano, K. Akamata [et al.] // J. Rheumatol. – 2012. – Vol. 39, N 3. – P. 539–544
139. Sharma, V. K. A study of the prevalence of Helicobacter pylori infection and other markers of upper gastrointestinal tract disease in patients with rosacea / V. K. Sharma // The American journal of gastroenterology. – 1998. – Vol. 93, N 2. – P. 220–222.
140. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea / J. Wilkin, M. Dahl, M. Detmar et al. // J. Am. Acad. Dermatol. – 2002. – Vol. 46, N 4. – P. 584–587.
141. Standard grading system for rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and staging of rosacea / J. Wilkin, M. Dahl, M. Detmar [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2004. – Vol. 50. – P. 907–912.
142. Steinhoff, M. New insights into rosacea pathophysiology: A review of recent findings / M. Steinhoff, J. Schaubert, J. J. Leyden // J. Am. Acad. Dermatol. – 2013. – Vol. 69. – P. 15–26.
143. Symptom severity and psychological sequelae in rosacea: results of a survey / D. Böhm, P. Schwanitz, S. Stock Gissendanner [et al.] // Psychol. Health Med. – 2014. – Vol. 19, N 5. – P. 586–591.

144. The south-east Scotland dermatology workload study: 30 years' analysis / S. A. Holme, V. E. Scott-Lang, E. T. Ooi [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2012. – Vol. 167. – P. 123–130.
145. Torpy, J. M. JAMA patient page. Ulcerative colitis / J. M. Torpy, C. Lynn, R. M. Golub // *JAMA.* – 2012. – Vol. 307, N 1. – P. 104.
146. VEGFR1 and VEGFR2 involvement in extracellular galectin-1- and galectin-3-induced angiogenesis [Electronic resource] / N. D'Haene, S. Sauvage, C. Maris [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, N 6. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3684579>.
147. Wang, Y. C. Environmental determinants of *Opisthorchis viverrini* prevalence in northeast Thailand / Y. C. Wang, C. C. Feng, P. Sithithaworn // *Geospat. Health.* – 2013. – Vol. 8, N 1. – P. 111–123.
148. Webster, G. Ocular rosacea: A dermatologic perspective / G. Webster, M. Schaller // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2013. – Vol. 69. – P. S42–S43.
149. Webster, G. F. Rosacea / G. F. Webster // *Med. Clin. N. Am.* – 2009. – Vol. 93. – P. 1183–1194.
150. Wilkin, J. K. Rosacea: pathophysiology and treatment / J. K. Wilkin // *Archives of dermatology.* – 1994. – Vol. 130 (3). – P. 359–362.
151. Yamasaki, K. Rosacea as a disease of cathelicidins and skin innate immunity / K. Yamasaki, R. L. Gallo // *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* – 2011. – Vol. 15. – P. 12–15.
152. Yamasaki, K. The molecular pathology of rosacea / K. Yamasaki, R. L. Gallo // *J. Dermatol. Sci.* – 2009. – Vol. 55, N 2. – P. 77–81.
153. Zuuren, E. J. Lack of 'appropriately assessed' patient-reported outcomes in randomized controlled trials assessing the effectiveness of interventions for rosacea / E. J. Zuuren, Z. Fedorowicz // *Br. J. Dermatol.* – 2013. – Vol. 168. – P. 442–444.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Распределение пациентов по полу. С. 34
2. Рисунок 2 – Возрастное и половое соотношение в группах. С. 34
3. Рисунок 3 – Распределение больных в зависимости от подтипа розацеа. С. 35
4. Рисунок 4 – Результаты копроовоскопического метода (3-х кратного анализа кала) во 2 группе. С. 41
5. Рисунок 5 – Распределение сезонов обострения в обеих группах (розацеа и розацеа с хроническим описторхозом). С. 45
6. Рисунок 6 – Индекс ШДОР у больных розацеа и розацеа в сочетании с хроническим описторхозом. С. 48
7. Рисунок 7 – Средние значения ШДОР у пациентов с разной клинической формой розацеа в 1-ой и во 2-ой группе. С. 50
8. Рисунок 8 – Индекс ДИКЖ у больных розацеа и розацеа в сочетании с хроническим описторхозом ($p < 0,05$). С. 51
9. Рисунок 9 – Сравнительное значение индексов HADS в группах. . . С. 52
10. Рисунок 10 – Эритематотелангиэктатическая форма розацеа, результат дерматоскопии (белые стрелки – полигональные сосуды). С. 54
11. Рисунок 11 – Эритематотелангиэктатическая форма розацеа, результат дерматоскопии (белая стрелка-полигональные сосуды; черная стрелка-чешуйки). С. 54
12. Рисунок 12 – Папуло-пустулёзный подтип розацеа, результат дерматоскопии (белая стрелка – полигональные сосуды; синяя стрелка – фолликулярные пробки; красная стрелка – пустулы). . . . С. 55
13. Рисунок 13 – Папуло-пустулёзный подтип розацеа, результат дерматоскопии (белая стрелка – полигональные сосуды; синяя стрелка – фолликулярные пробки; зеленая стрелка – папулы; красная стрелка – пустулы). С. 55
14. Рисунок 14 – Фимозный подтип розацеа (ринофима), результат

- дерматоскопии (синюшная эритема, белая стрелка– полигональные сосуды, черная стрелка – желтые массы (фолликулярные аномалии). С. 56
15. Рисунок 15 – Дистальный дуоденит по типу «манной крупы». С. 59
16. Рисунок 16 – Митозы в эпителиальных клетках желудка (указаны оранжевыми стрелками), диффузная лимфоплазмочитарная инфильтрация стромы (Инф) при розацеа. Окраска гематоксилином и эозином. Увел.: А – 400, Б – 600. С. 63
17. Рисунок 17 – Склеротические изменения (С) в слизистой оболочке желудка при розацеа (Ж – железы). Окраска гематоксилином и пикрофуксином по Ван-Гизону. Увел. 100. С. 63
18. Рисунок 18 – Равномерное распределение нейтральных муцинов в эпителиальных клетках желез желудка при розацеа (указано стрелками). ШИК-реакция, гематоксилин. Увел. 400. С. 64
19. Рисунок 19 – Отсутствие сульфомуцинов в железистом эпителии (ЖЭ) желудка при розацеа. Окраска альциановым синим и гематоксилином. Увел. 400. С. 65
20. Рисунок 20 – Дистрофически измененные клетки эпителия желудка (указаны оранжевыми стрелками), умеренно выраженная лимфоплазмочитарная инфильтрация стромы (указана черными стрелками) при розацеа в сочетании с описторхозом. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 400. С. 66
21. Рисунок 21 – Выраженный фиброз (Ф) и клеточная инфильтрация (Инф) в строме слизистой оболочки желудка при розацеа в сочетании с описторхозом (Ж – железы желудка). Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 200. С. 66
22. Рисунок 22 – Выраженные фиброзные изменения (Ф) и лимфоплазмочитарная инфильтрация (И) в слизистой оболочке желудка при розацеа в сочетании с описторхозом (Ж – железы желудка). Окраска гематоксилином и пикрофуксином по Ван-

	Гизону. Увел. 100.	С. 67
23.	Рисунок 23 – Неравномерное распределение нейтральных муцинов в эпителиальных клетках желез желудка (указано стрелками) при розацеа в сочетании с описторхозом (Ж – железы желудка). ШИК-реакция, гематоксилин. Увел. 200.	С. 68
24.	Рисунок 24 – Положительная реакция на сульфомуцины в цитоплазме метаплазированных клеток в железах желудка при розацеа в сочетании с описторхозом. Окраска альциановым синим и гематоксилином. Увел. 400.	С. 69
25.	Рисунок 25 – Динамика показателей ШДОР пациентов в зависимости от антигельминтной терапии.	С. 72
26.	Рисунок 26 – Динамика показателей ДИКЖ пациентов в зависимости от антигельминтной терапии.	С. 72
27.	Таблица 1 – Дуоденальное зондирование в различных группах.	С. 40
28.	Таблица 2 – Частота рецидивов в течении года у больных розацеа и розацеа в сочетании с хроническим описторхозом.	С. 44
29.	Таблица 3 – Сезонность обострения в различных группах.	С. 46
30.	Таблица 4 – Результаты УЗИ больных розацеа и розацеа в сочетании с хроническим описторхозом.	С. 47
31.	Таблица 5 – Сравнительная оценка показателей IL-6, Галектин-3 в различных группах.	С. 58
32.	Таблица 6 – Результаты ФЭГДС у больных розацеа и розацеа в сочетании с хроническим описторхозом.	С. 60
33.	Таблица 7 – Сравнения морфологические изменений желудка пациентов с розацеа и розацеа с хроническим описторхозом.	С. 61

ПРИЛОЖЕНИЕ А**(справочное)****Дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ)**

[A.Y. Finlay, Gk Khan, April 1992]

Пожалуйста, дайте ответ на каждый вопрос. При ответе учитывайте Ваше состояние на протяжении прошедшей недели.

1. Испытывали ли Вы зуд, жжение или болезненность на прошлой неделе?	Очень сильно	
	Достаточно сильно	
	Незначительным образом	
	Нет	
2. Испытывали ли Вы ощущение неловкости или смущение в связи с состоянием Вашей кожи?	Очень сильно	
	Достаточно сильно	
	Незначительным образом	
	Нет	
3. Как сильно Ваши проблемы с кожей мешали Вам заниматься уборкой дома или покупками?	Очень сильно	
	Достаточно сильно	
	Незначительным образом	
	Нет	
4. Насколько сильно состояние Вашей кожи влияло на выбор Вашего гардероба на прошлой неделе?	Очень сильно	
	Достаточно сильно	
	Незначительным образом	
	Нет	
5. Как сильно влияло состояние Вашей кожи на Ваш досуг и социальную активность на прошлой неделе?	Очень сильно	
	Достаточно сильно	
	Незначительным образом	
	Нет	
6. На прошлой неделе состояние Вашей кожи мешало Вам заниматься спортом?	Очень сильно	
	Достаточно сильно	
	Незначительным образом	
	Нет	
7. Пропускали ли Вы учебу, отсутствовали на работе из-за состояния Вашей кожи?	Да	
	Нет	
Если Вы ответили «нет», то насколько сильно Вас беспокоило состояние Вашей	Сильно	
	Незначительно	
	Не беспокоило	

кожи, когда вы находились на работе или учебе?		
9. Насколько сильно Ваши проблемы с кожей влияли на Вашу сексуальную жизнь?	Очень сильно	
	Достаточно сильно	
	Незначительным образом	
	Нет	
10. На прошлой неделе насколько сильно лечение заболевания кожи причиняло Вам неудобства, отнимало время, создавало проблемы?	Очень сильно	
	Достаточно сильно	
	Незначительным образом	
	Нет	

Каждый вопрос оценивается по шкале от 0 до 3 баллов

Очень сильно	3
Достаточно сильно	2
Незначительным образом	1
Нет	0
Трактовка ответа на вопрос № 7	
Да	3
Нет	0

Индекс рассчитывается путем суммирования баллов по каждому вопросу. Результат может варьироваться от 0 до 30 баллов. Максимальное значение индекса – 30. И чем ближе показатель к этой отметке — тем более негативно заболевание сказывается на качестве жизни пациента. Также индекс может быть выражен в процентном соотношении к максимально возможному баллу в 30.

Трактовка значений индекса ДИКЖ:

Значение индекса	Трактовка
0–1	кожное заболевание не влияет на жизнь пациента
2–5	заболевание оказывает незначительное влияние на жизнь пациента
6–10	заболевание оказывает умеренное влияние на жизнь пациента
11–20	заболевание оказывает очень сильное влияние на жизнь пациента
21–30	заболевание оказывает чрезвычайно сильное влияние на жизнь пациента

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

(справочное)

Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS

Рекомендации по применению шкалы

Шкала составлена из 14 утверждений, обслуживающих 2 подшкалы:

подшкала А – «тревога»: нечетные пункты 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13;

подшкала D – «депрессия»: четные пункты 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14.

Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа, отражающие градации выраженности признака и кодирующиеся по нарастанию тяжести симптома от 0 баллов (отсутствие) до 4 (максимальная выраженность).

Шкала сопровождается инструкцией следующего содержания:

«Ученые уверены в том, что эмоции играют важную роль в возникновении большинства заболеваний. Если ваш доктор больше узнает о ваших переживаниях, он сможет лучше помочь вам. Этот опросник разработан для того, чтобы помочь вашему доктору понять, как вы себя чувствуете. Не обращайте внимания на цифры и буквы, помещенные в левой части опросника. Прочитайте внимательно каждое утверждение и в пустой графе слева отметьте крестиком ответ, который в наибольшей степени соответствует тому, как вы себя чувствовали на прошлой неделе. Не раздумывайте слишком долго над каждым утверждением. Ваша первая реакция всегда будет более верной».

Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа. Выберите тот из ответов, который соответствует вашему состоянию.

1. Я испытываю напряжение, мне не по себе	3 – все время 2 – часто 1 – время от времени, иногда 0 – совсем не испытываю
2. То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство	0 – определенно, это так 1 – наверно, это так 2 – лишь в очень малой степени это так 3 – это совсем не так
3. Я испытываю страх, кажется, будто что-то ужасное может вот-вот случиться	3 – определенно это так, и страх очень велик 2 – да, это так, но страх не очень велик 1 – иногда, но это меня не беспокоит 0 – совсем не испытываю
4. Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное	0 – определенно это так 1 – наверно, это так 2 – лишь в очень малой степени это так 3 – совсем не способен
5. Беспокойные мысли крутятся у меня в голове	3 – постоянно 2 – большую часть времени 1 – время от времени и не так часто 0 – только иногда

6. Я испытываю бодрость	3 – совсем не испытываю 2 – очень редко 1 – иногда 0 – практически все время
7. Я легко могу сесть и расслабиться	0 – определенно, это так 1 – наверно, это так 2 – лишь изредка это так 3 – совсем не могу
8. Мне кажется, что я стал все делать очень медленно	3 – практически все время 2 – часто 1 – иногда 0 – совсем нет
9. Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь	0 – совсем не испытываю 1 – иногда 2 – часто 3 – очень часто
10. Я не слежу за своей внешностью	3 – определенно, это так 2 – я не уделяю этому столько времени, сколько нужно 1 – может быть, я стала меньше уделять этому времени 0 – я слежу за собой так же, как и раньше
11. У меня нет усидчивости, мне постоянно нужно двигаться	3 – определенно, это так 2 – наверно, это так 1 – лишь в некоторой степени это так 0 – совсем не испытываю
12. Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения	0 – точно так же, как и обычно 1 – да, но не в той степени, как раньше 2 – значительно меньше, чем обычно 3 – совсем так не считаю
13. У меня бывает внезапное чувство паники	3 – очень часто 2 – довольно часто 1 – не так уж часто 0 – совсем не бывает
14. Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы	0 – часто 1 – иногда 2 – редко 3 – очень редко

Интерпретация данных

Учитывается суммарный показатель по каждой подшкале (А и D), при этом выделяются 3 области значений:

0–7 баллов – норма;

8–10 баллов – субклинически выраженная тревога/депрессия;

11 баллов и выше – клинически выраженная тревога/депрессия.

ПРИЛОЖЕНИЕ В

(справочное)

Шкала диагностической оценки розацеа (ШДОР) (Адаскевич В.П. 2004)

Признаки	0	1	2	3
1. Папулы/пустулы	Папулы и пустулы менее 10	Папулы и пустулы от 11 до 20	Папулы и пустулы от 21 до 30	Папулы и пустулы свыше 30
2. Эритема	Ощутимой эритемы нет	Слабая (легкая) эритема либо с ограниченным поражением в центре, либо генерализованная по всему лицу	Умеренно выраженная эритема либо с ограниченным поражением в центре, либо генерализованная по всему лицу	Тяжелая (сильная) эритема или фиолетово-красный цвет либо с ограниченным поражением в центре, либо генерализованно по всему лицу
3. Телеангиэктазия	Отсутствует	Слабая, тонкие сосуды менее 0,2мм в диаметре, занимающие менее 10 % лица	Умеренная, 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
4. Сухость кожи	Отсутствует	Слабая	Умеренная с незначительным шелушением	Сильная с выраженным шелушением и дерматитом
5. Жжение и покалывание кожи	Отсутствует	Слабое	Умеренное	Сильное
6. Отек лица	Отсутствует	Слабый	Умеренный, мягкий	Сильный, персистирующий
7. Офтальморозацеа	Нет	Нерезко выраженная гиперемия конъюнктивы век; ощущение жжения, зуда, инородного тела	Конъюнктивит, гиперемия периорбитальной области, фоточувствительность (боязнь света)	кератит; язва роговицы; перекорнеальная инъекция сосудов склеры; халязион

Максимальное количество баллов, указывающее на тяжелое течение розацеа, составляет – 21. Минимальное количество баллов – 0. Данный метод может быть использован для оценки эффективности терапии у больных розацеа.