

На правах рукописи

Арипова Мукаддам Лутфилловна

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

14.01.10. – кожные и венерические болезни

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2017

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Хардикова Светлана Анатольевна**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Бакулев Андрей Леонидович**
(Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского, профессор кафедры кожных и венерических болезней)

доктор медицинских наук, профессор **Юсупова Луиза Афгатовна**
(Казанская государственная медицинская академия – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (г. Санкт-Петербург)

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2017 года в _____ час на заседании диссертационного совета Д 208.062.06, созданного на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; тел (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; [http: www.ngmu.ru/dissertation/413](http://www.ngmu.ru/dissertation/413))

Автореферат разослан «_____» _____ 2017 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Т. Б.Решетникова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность избранной темы. Согласно клинико-статистическим данным, розацеа весьма распространенное заболевание среди дерматологических диагнозов, оно составляет от 5 % до 20 % (Адаскевич В. П., 2005; Потекаев Н. Н., 2007; Утц С. Р., 2012; Кубанова А. А., Махакова Ю. Б., 2015). Причем за последние 10–15 лет этот показатель имеет стойкую тенденцию к повышению (Юцковская Я. А. и соавт., 2010).

Для региона Западной Сибири характерна высокая инвазия населения описторхозом (76–100 %) (Локтева И. М., 1977; Павлов Б. А., 1990). Описторхозная инвазия отягощает и осложняет течение заболеваний кожи, в результате чего формируются тяжелые формы заболевания (Беялова И. Г., 1999; Хардикова С. А., 2003; Черевко Н. А. и соавт., 2010; Сенчукова С. Р. и соавт., 2012). В связи с этим проблемы лечения розацеа, протекающей 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 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 (Курдина М. И. и соавт., 1999; Иконникова Н. А., 2005; Григорьева Д. В., 20016; Gedik G. K. et al., 2005; Lasey N. et al., 2007). 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.

В ряде исследований показана прямая корреляционная связь между органической и функциональной патологией органов и систем желудочно-кишечного тракта с тяжестью течения розацеа (Бабкин А. В. и соавт., 2011; Слесаренко Н. А. и соавт., 2012). Однако 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 исследования. 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) ($p < 0,05$). Также 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 с 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

связанно с климатическими особенностями региона, холодной продолжительной зимой и перепадами температуры как в течение года, так и в течение 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. Это позволяет провести диагностику и терапию описторхоза и изменений желудочно-кишечного тракта у больных розацеа.

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 подтверждены 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), на межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы дерматовенерологии и косметологии» (Томск, 2015), на заседании Томского регионального отделения Российского общества дерматовенерологов и косметологов (Томск, 2015), на 5-й конференции дерматовенерологов и косметологов Приволжского федерального округа (Казань, 2015).

Диссертационная работа апробирована на заседании кафедры дерматовенерологии и косметологии Сибирского государственного медицинского университета (Томск, 2016).

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы Сибирского государственного медицинского университета (номер государственной регистрации 01201152373).

Внедрение полученных результатов исследования. Результаты работы используются в учебном процессе на циклах общего и тематического усовершенствования и подготовки клинических ординаторов кафедры

дерматовенерологии и косметологии Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск), кафедры дерматовенерологии и косметологии Новосибирского государственного медицинского университета (г. Новосибирск), кафедры дерматовенерологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Иркутского государственного медицинского университета (г. Иркутск), а также в лечебной работе Томского кожно-венерологического диспансера.

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

Публикации. По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах и изданиях, которые включены ВАК в перечень российских рецензируемых научных журналов для публикаций материалов диссертации, и получен 1 патент на изобретение.

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. Материал, представленный в диссертации, собран, обработан и проанализирован лично автором.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено этическим комитетом Сибирского государственного медицинского университета. 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. Группу контроля составили 20 здоровых людей. Пациенты с розацеа на фоне хронического описторхоза разделены на две подгруппы: 51 пациенту дегельминтизация была проведена препаратом празиквантел по стандартной схеме, 13 больных отказались от антигельминтной терапии.

У пациентов было диагностировано 3 подтипа розацеа (Wilkin J., Dahl M., Detmar M. et al., 2002): эритематотелеангиэктатический, папуло-пустулезный,

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

Вторую группу составили 45 (70,3 %) женщин и 19 (29,7 %) мужчин с розацеа в сочетании с описторхозом. Средний возраст больных составил $(41,7 \pm 10,3)$ года. 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 $(37,7 \pm 9,7)$ года. Средняя продолжительность болезни составила $(3,9 \pm 3,7)$ года.

До начала и в ходе терапии проводилось изучение качества жизни пациентов методом анкетирования, результат которых выражался в баллах. Максимальный суммарный балл составляет 30 баллов (ДИКЖ).

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 помощью шкалы диагностической оценки розацеа (ШДОР). Максимальное количество баллов, указывающее на тяжёлое течение розацеа, составляет 21 балл. Минимальное количество баллов – 0.

Всем исследуемым проводилось дерматоскопическое исследование чистой кожи в области лба, щек, носа, подбородка при помощи дерматоскопа DermLite 3gen (США) методом кросс поляризации, соединенного с фотокамерой Nikon 1 для получения микроизображения. Для оценки диаметра сосудов кожи лица применялась шкала на контактной плате. Для выявления дерматоскопических признаков и особенностей кожи пациентов с розацеа полученные результаты сравнивались с результатами дерматоскопии кожи лица контрольной группы – здоровых лиц.

Также им определяли уровень галектина 3, IL-6 в плазме крови, с помощью диагностического набора R&D System (США) методом «сэндвичевого» типа твердофазного иммуноферментного анализа. Реактивы хранили при температуре 4°C до проведения реакции. Пациентам забор периферической крови проводили до лечения.

Для определения описторхозной инвазии проводили трехкратный анализ кала с приготовлением нативного мазка с последующим микроскопированием и при

отрицательном анализе – дуоденальное зондирование с микроскопией дуоденального содержимого на наличие яиц описторхисов.

Больным 1-й и 2-й групп для оценки морфологического состояния желудка и двенадцатиперстной кишки проводилась фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) с прицельной биопсией с изменённых участков желудка, уреазный экспресс-тест на *Helicobacter pylori*. Процедура ФЭГДС проводилась с применением эндоскопа «Olympus» по общепринятой методике.

Для получения поперечных срезов биоптаты ориентировали по методу Л. И. Аруина с соавт. (1968). В работе использовали комплекс гистологических и гистохимических методик: для оценки общей структуры был применён метод окраски гематоксилин-эозином. Для изучения соединительно-тканевых 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.

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), нанесение на пораженные участки 2,5 см (1 finger dose tipe) геля 15 % азелаиновой кислоты, увлажнение кожи лица спустя 40 минут (интенсивный увлажняющий крем Joyskin или увлажняющее средство Сетафил®Dermacontrol).

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

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

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИСЛЕДОВАНИЙ

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

У больных во 2-й 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) – у 31 (48,4 %) пациента.

Таким образом, розацеа на фоне хронического описторхоза протекала тяжелее, что выражалось преобладанием частых обострений и непрерывно рецидивирующих форм болезни.

Климатические условия оказывали влияние и на сезонность появления розацеа и его рецидивов одинаково в обеих группах. Чаше розацеа рецидивировала зимой (34 %) и весной (32 %), реже осенью (23 %) и совсем редко летом (11 %) ($p < 0,05$).

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

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

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.

Клинические проявления розацеа имели свои особенности в обеих группах, что выражалось различными значениями индекса ШДОР. Сравнительный анализ индекса ШДОР 1-й и 2-й групп показал высокие значения индекса во второй группе. Так в 1-й группе среднее значение ШДОР составило 9,6 (5; 16), во 2-й группе – 11,3 (6; 16) баллов ($p < 0,05$).

При эритематотелеангиэктатической форме розацеа в 1-й группе средний балл ШДОР составил 8 (5; 11) баллов. Клинически розацеа проявлялась не стойкой эритемой, локализованной центрифациально с нечеткими границами, единичными телеангиэктазиями в виде тонких сосудов (менее 0,2 мм в диаметре) на коже крыльев носа, которые занимали менее 10 % лица. Субъективно пациентов беспокоили чувство жара, приливы в области лица, а иногда и сухость.

Во 2-й группе при эритематотелеангиэктатической форме розацеа средний балл ШДОР составил 10 (9; 14) баллов. Клинически розацеа проявлялась стойкой эритемой с нечеткими границами по всему лицу. Телеангиэктазии были видны в виде тонких более крупных диаметром сосудов (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-й 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.

Во 2-й 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, были видны папулы красного цвета, пустулы с гнойным содержимым до 30 и более штук. Множественные телеангиэктазии располагались на коже щёк, крыльев носа. Устья сальных желёз были расширенные. Отмечался отёк кожи лица и гиперемия конъюнктивы век. Субъективно беспокоило чувство стянутости, зуда и жжения кожи лица.

В 1-й группе при фимозной форме розацеа (ринофима) 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. Телеангиэктазии отмечались на крыльях носа диаметром более 0,2 мм. Центрифациально отмечался отек.

Во 2-й 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 сосудов (более 0,2 мм), занимающих более 10 % лица преимущественно центрифациально. Центрифациально отмечался отек.

Анализ ДИКЖ в обеих группах показал значительные различия. В 1-й группе ДИКЖ составил 8,4 (5; 24) и во 2-й группе 11,5 (4; 22) балла ($p < 0,001$).

При интерпретации данных в 1-й группе больных розацеа оказывала умеренное влияние на жизнь пациентов, а во 2-й группе заболевание оказывало очень сильное влияние на жизнь пациентов ($p < 0,001$).

В 1-й группе в основном подсчет данных шкалы тревоги и депрессии HADS не выявил у пациентов отклонений от нормальных показателей. Во 2-й группе результат соответствовал субклинически выраженной тревоге и депрессии ($\chi^2 = 1139,5$; $p < 0,001$). Наличие тревоги и депрессии во 2-й группе объясняется более тяжелым течением и ярким проявлением розацеа на фоне описторхозной

инвазии.

Результаты дерматоскопического исследования указывают на наличие специфической картины всех исследуемых групп по сравнению с группой контроля – здоровые люди. Изменения носили различный характер в зависимости от подтипа 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. Только у 7 (4,8 %) больных встречались поверхностные чешуйки и фолликулярные пробки.

У 112 (78 %) больных с папуло-пустулёзной формой эритема была неяркая, единичные полигональные сосуды располагались центрифациально, визуализировались фолликулярные пробки, расширенные устья сальных желёз, папулы и пустулы. Поверхностные чешуйки встречались реже у 8 (6,8 %) пациентов.

У 11 (8 %) пациентов с фимозным подтипом (ринофима) 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 (Lallas A., Argenziano G., Longo C. et al., 2014). Полигональные сосуды располагались на коже носа.

Полученные данные при исследовании свидетельствуют, что полигональные сосуды являются наиболее частым специфическим дерматоскопическим признаком при розацеа, что не противоречит данным источников (Lallas A., Argenziano G., Longo C. et al., 2014). Дерматоскопию можно рекомендовать как доступный и быстрый метод дифференциальной диагностики розацеа в ежедневной практике врача.

Результаты инструментально лабораторных исследований больных розацеа и розацеа в сочетании с хроническим описторхозом. 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 в ходе и после лечения. Имеющиеся отклонения ряда показателей были в пределах нормы и являлись статистически незначимыми.

При копроовоскопическом методе исследования во 2-й группе у 38 (59,4 %) больных обнаружены яйца описторхисов и у 26 (40,6 %) больных не обнаружены. При дуоденальном исследовании во 2-й группе всем 64 (100 %) пациентам

подтвержден диагноз хронического описторхоза.

Таким образом, в диагностике описторхоза копроовоскопический метод недостаточен, и для исключения описторхозной инвазии необходимо проводить дуоденальное зондирование с последующей микроскопией содержимого желчных путей.

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

Таблица 1 – Результаты УЗИ больных розацеа и розацеа в сочетании с хроническим описторхозом

УЗИ	Дуоденальное зондирование до лечения		Всего
	норма	описторхи	
Норма	34*	4	38
Гепатоз	15*	4	19
Холангиохолецистит	14	43*	57
Диффузное изменение поджелудочной железы и печени	8	12	20
Калькулезный 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-й группе у 15 (18,7 %) пациентов отмечается гепатоз, реже холангиохолецистит – у 14 (17,5 %) и диффузное изменение поджелудочной железы и печени – у 8 (10 %).

Во 2-й группе у 55 (85,9 %) пациентов на первом месте по частоте встречаемости 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.

По данным ФЭГДС у большинства (102 (70,3 %) пациентов с розацеа выявлена

патология верхних отделов пищеварительного тракта, из них 40 (50 %) в 1-й группе и 62 (96,8 %) во 2-й 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 (Кузнецова В. Г. и соавт., 2013; Бычкова Н. К. и соавт., 2012).

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

Воспалительные изменения желудка во 2-й группе имели более выраженный характер по сравнению с 1-й группой, что проявлялось преобладанием эрозивного и дистального гастрита, дуоденита и эрозии луковицы (65,6 % случаев к 13,7 % случаев) ($p < 0,05$) (таблица 2).

Таблица 2 – Результаты ФЭГДС у больных розацеа и розацеа в сочетании с хроническим описторхозом

ФЭГДС	Дуоденальное зондирование до лечения		Всего
	розацеа	розацеа и описторхоз	
Норма	40*	2	42
Очаговый атрофический гастрит	16*	7	23
Дистальный гастрит, дуоденально гастральный рефлюкс, дуоденит «манная 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. Анализ сопряженности результатов ФЭГДС и дуоденального зондирования до лечения в выборке больных розацеа. Критерий Пирсона Хи-квадрат = 69,4; $p = 0,000001$; * – количество пациентов, отмечено статистически значимое притяжение признаков (положительная сопряжённость); во 2-й группе преобладали эрозивные и дистальные формы гастрита ($p < 0,05$), а в 1-й группе – поверхностный гастрит ($p < 0,05$).			

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) (таблица 3).

Таблица 3 – Сравнение морфологических изменений желудка пациентов с розацеа и розацеа с хроническим описторхозом

Диагностические шкалы	Результаты дуоденального сканирования				U-критерий Манна – Уитни	p-уровень
	больные розацеа с хроническим описторхозом (n = 15)		больные 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 мононуклеарными клетками	367*	1.13*	263	0.30	53.0	0.001*
Атрофия	368*	1.27*	263	0.25	52.5	0.001*
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. Результаты непараметрического анализа по критерию Манна – Уитни зависимости шкал индекса ВАШ дуоденального сканирования на описторхи до лечения в выборке больных розацеа, прошедших обследование морфологии; * – различия достоверны при сравнении 1-й и 2-й групп (p < 0,001). Отмечается положительная корреляционная связь между индексом ШДОР и ВАШ (r = 0,856).						

Морфологические изменения состояния желудка в различных группах носили различный характер. Так у пациентов с розацеа были выявлены следующие изменения. Железы прямые или слабо извитые, выстланы высоким призматическим эпителием. Ядра железистых клеток расположены в базальных отделах. В клетках

встречались фигуры митозов. Строма, окружающая железы желудка, была рыхлая, с диффузной, неравномерно выраженной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией. В отдельных полях зрения отмечались участки склероза слизистой оболочки желудка. В исследуемых образцах деформации близлежащих желез желудка не было.

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

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. Отсутствие сульфомуцина в железистом эпителии желудка также говорит об отсутствии кишечной метаплазии. Сульфомуцин присутствует при кишечной метаплазии в железистом эпителии.

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, выстланные столбчатым эпителием, ядра которого расположены в базальных отделах. Единичные клетки были подвержены дистрофическим изменениям, строма вокруг таких желез выглядела отечной, содержала умеренно выраженную лимфоплазмоцитарную инфильтрацию.

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

При окраске биоптатов желудка по Ван-Гизону выявлялись обширные участки склероза с деформацией контуров близлежащих желез. 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 выявляли неравномерное распределение нейтральных муцинов в эпителии желез желудка: наиболее интенсивно окрашивались бокаловидные клетки. Аналогичным было распределение сульфомуцинов, которые интенсивно выявлялись при окрашивании биоптатов альциановым синим.

Таким образом, у пациентов с розацеа в биоптатах желудка 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.

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-й, так и во 2-й группе. Отмечалась слабая корреляционная связь между обсеменённостью *H. pylori* и морфологическим состоянием желудка ($r = 0,01059$).

Исследование концентрации галектина 3, IL-6 в сыворотке крови больных розацеа и в сочетании с хроническим описторхозом выявили достоверные изменения (таблица 4).

Таблица 4 – Сравнительная оценка показателей IL-6, галектина 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) $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	7,2 (1,02; 11,3) $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$
Примечание. Уровень IL-6, галектина 3 в сыворотке крови групп исследования ($Me (Q_1-Q_3)$); 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.		

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-й группе уровень галектина 3 был повышен (6,2 (0,2; 11,7) пг/мл), как и у пациентов во 2-й группе (7,2 (1,02; 11,3) пг/мл). При сравнении уровня галектина 3 у пациентов в 1-й и 2-й

группах не выявлено статистически значимых различий.

Высокий уровень галектина 3 в сыворотке крови больных розацеа активирует нейтрофилы и тучные клетки, являющиеся источником кателицидина LL-37, провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6) и медиаторов. Также высокие значения галектина 3 стимулируют гиперпродукцию фактора сосудистого роста (VEGF) (D'Haene N., Sauvage S., Maris C. et al., 2013), одного из ключевых факторов патогенеза розацеа.

Значение уровня IL-6 в плазме периферической крови у пациентов в 1-й группе в среднем составило 2,9 (0,9; 10,7) пг/мл, а во второй составило 3,4 (0,1; 10,9) пг/мл, что значительно выше по сравнению со здоровой группой (0,041 (0,5; 0,8) пг/мл) ($p < 0,05$).

Попарное сравнение уровня IL-6 в плазме крови пациентов 1-й и 2-й групп не показало статистически значимых различий. Повышение IL-6 способствует поддержанию воспаления и связано также с активацией TLR2 типа, которые у больных розацеа увеличены в несколько раз по сравнению со здоровыми людьми (Gerber P. A. et. al., 2011).

Выявлена положительная корреляционная связь между тяжестью клинических проявлений розацеа (индекс ШДОР) и уровнем галектина 3 ($r = 0,72$), IL-6 ($r = 0,64$) в обеих группах. Это позволяет рассматривать их дисбаланс как свидетельство вовлечения в развитие воспалительного процесса при розацеа.

Результаты сравнительного анализа дегельминтизации больных розацеа в сочетании с хроническим описторхозом. Из 64 пациентов с розацеа в сочетании с описторхозом стандартную антигельминтную терапию препаратом празиквантел (билтрицид) получили 51 пациент, они составили первую группу. От дегельминтизации отказались 13 пациентов, которые составили вторую группу. По возрасту, полу и степени тяжести розацеа (индекс ШДОР, ДИКЖ, HADS) статистически значимых различий в группах не выявлено ($\chi^2 = 5,988$; $p > 0,7$), т. е. группы сравнения были идентичны.

Стандартная дегельминтизация проводилась в стационарных условиях с применением препарата празиквантел (Билтрицид). Билтрицид 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.

Антигельминтная эффективность препаратом празиквантел по различным

данным составляет от 83,3 % до 100 %. Данная терапия имеет побочные действия, частота которых, по данным разных авторов, колеблется от 35 % до 65 %. Побочные реакции обусловлены иммунологическими сдвигами, спровоцированными изменением метаболизма и гибелью паразитов с высвобождением паразитарных антигенов, высоким токсическим действием празиквантела (Шестакова И. В., Малышев Н. А., Лебедев В. В., Сологуб Т. В. и др., 2014).

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. Острый описторхоз у них чаще протекает в субклинической форме, а хронический – нередко протекает в латентной форме. Химиотерапия нарушает баланс взаимоотношений в системе хозяин-паразит, выработанной в течение многолетней инвазии. Это обуславливает тяжелую переносимость антигельминтной терапии пациентами.

В клинических рекомендациях, утвержденных Профильной комиссией Минздрава России по специальности «инфекционные болезни», приводится, что наличие описторхоза не является абсолютным показанием к дегельминтизации (2014). 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. Эффективность стандартной дегельминтизации составила 100 % ($p < 0,001$).

Больные розацеа в сочетании с описторхозной инвазией с эффективным результатом антигельминтной терапии в течение 3-х месяцев 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 кожный процесс находился в стадии ремиссии. Так у пациентов 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) баллов и ДИКЖ 10 (3; 11) баллов по сравнению с пациентами, получившими антигельминтную терапию ($p < 0,001$).

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-й 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 и 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 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, УЗИ, ФЭГДС с морфологическим исследованием, к использованию в практическом здравоохранении.

2. Обследование органов желудочно-кишечного тракта (дуоденальное зондирование с микроскопией желчи, ФЭГДС) у больных с розацеа в сочетании с

хроническим описторхозом позволяет проводить дегельминтизацию, особенно на ранних сроках. Это способствует положительной динамике в клиническом течении розацеа, снижению 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Арипова, М. Л.** Особенности проявления розацеа с сопутствующим хроническим описторхозом / **М. Л. Арипова, С. А. Хардикова, А. П. Зима** // **Вестник Авиценны**. – 2013. – № 4. – С. 85–89.

2. **Арипова, М. Л.** Лечение хронического описторхоза у больных с розацеа / **М. Л. Арипова, С. А. Хардикова, А. П. Зима** // **Вестник Авиценны**. – 2014. – № 3. – С. 77–80.

3. **Арипова, М. Л.** Дифференциальная диагностика розацеа и туберкулеза кожи / **М. Л. Арипова, С. А. Хардикова** // **Бюллетень сибирской медицины**. – 2014. – Т. 13, № 5. – С. 203–208.

4. **Арипова, М. Л.** Влияние антигельминтной терапии на течение кожного процесса у больных розацеа в сочетании с описторхозной инвазией / **М. Л. Арипова** // **Бюллетень сибирской медицины**. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 12–17.

5. **Пат. 2 577 297 С 1** Российская Федерация, МПК⁵¹ А61 К 8/00. Способ амбулаторного лечения кожи лица больных розацеа / **М. Л. Арипова, С. А. Хардикова**; Сибирский государственный медицинский университет; Арипова Мукаддам Лутфилловна; Хардикова Светлана Анатольевна. – 2015109510/15; заявл. 18.03.2015; опубл. 10.03.2016. – Бюл. № 7. – 6 с.

6. **Арипова, М. Л.** Влияние описторхозной инвазии на течение кожного процесса и качество жизни больных розацеав / **М. Л. Арипова, С. А. Хардикова** // **Инфекции, передаваемые половым путем и репродуктивное здоровье населения. Современные методы диагностики и лечения дерматозов : сборник научных статей и тезисов**. – Казань, 2014. – С. 14–22.

7. **Арипова, М. Л.** Розацеа и описторхоз / **М. Л. Арипова** // **Восьмой международный форум дерматовенерологов и косметологов : сборник тезисов**. – Москва, 2015. – С. 57–58.

8. **Арипова, М. Л.** Дерматоскопические признаки розацеа / **М. Л. Арипова** //

Восьмой международный форум дерматовенерологов и косметологов : сборник тезисов. – Москва, 2015. – С. 102–103.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДИКЖ	– дерматологический индекс качества жизни
ИФА	– иммуноферментный анализ
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФЭГДС	– фиброэзофагогастродуоденоскопия
пг/мл	– пикограмм на миллилитр
ШДОР	– шкала диагностической оценки розацеа
HADS	– госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale)
IL	– интерлейкин