

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК:616.53-002.282-074-085.281.9-085.831-085.262'461.8

ЯРМОЛИК
Елена Сергеевна

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ОБОСНОВАНИЕ И ОЦЕНКА
ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ
ПАПУЛО-ПУСТУЛЕЗНОЙ ФОРМЫ РОЗАЦЕА У ЖЕНЩИН**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни

Минск, 2016

Научная работа выполнена в учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Научный руководитель: **Хворик Дмитрий Федорович,**
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой дерматовенерологии
учреждения образования «Гродненский
государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Лукьянов Александр Михайлович,**
доктор медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой кожных и
венерических болезней учреждения
образования «Белорусский государственный
медицинский университет»

Зыкова Ольга Семеновна,
кандидат медицинских наук, доцент, доцент
кафедры дерматовенерологии учреждения
образования «Витебский государственный
ордена Дружбы народов медицинский
университет»

Оппонирующая организация: государственное учреждение образования
«Белорусская медицинская академия
последипломного образования»

Защита состоится 26 октября 2016 года в 12⁰⁰ часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.04 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83; телефон (017) 272 55 98, e-mail: uchsovet@bsmu.by.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «__» сентября 2016 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций Д 03.18.04
кандидат медицинских наук, доцент



А.М. Дромина

ВВЕДЕНИЕ

Розацеа занимает 7 место в мире среди всей кожной патологии, а частота встречаемости заболевания в популяции составляет от 2 до 10% [Tan G., 2013]. Высокая распространенность дерматоза, хроническое течение, локализация высыпаний преимущественно на коже лица с развитием стойкого косметического дефекта, частые рецидивы, отсутствие объективных критериев диагностики, устойчивость к проводимой терапии позволяют констатировать актуальность данной проблемы и необходимость дальнейшего изучения возможных патогенетических механизмов формирования папуло-пустулезной формы розацеа (ППР) [Vemuri R. C. et al., 2015].

Несмотря на многоплановые исследования по изучению этиологии и патогенеза ППР, совершенствование методов диагностики и лечения, многие задачи остаются нерешенными. При этом на современном этапе в развитии заболевания обсуждается комплексное воздействие факторов, вызывающих окислительный стресс, воспаление, вазодилатацию и неоангиогенез, подавление которых может привести к длительной ремиссии [Давыдова А. В. и соавт., 2013; Steinhoff M., Schaubert J., Leyden J. J., 2013]. У пациентов с ППР не оценивается роль условно-патогенной микрофлоры в развитии дерматоза, а выбор антибиотика для системного применения проводится эмпирически, без учета антибиотикорезистентности. До настоящего времени не разработаны объективные критерии диагностики степени тяжести ППР, основанные на определении активности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), неферментативного звена антиоксидантной системы (АОС) и неоангиогенеза [Адаскевич В.П., 2014]. Учитывая недостаточность и противоречивость данных литературы, для установления новых этиологических факторов и звеньев патогенеза ППР возникает необходимость в комплексной оценке прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза, фактора роста эндотелия сосудов VEGF и провоспалительных цитокинов у пациентов с данной патологией [Del. Rosso J. Q. et al., 2013]. Это позволит разработать дифференцированный подход к терапии в зависимости от степени тяжести ППР и обосновать эффективность лечения клинико-лабораторными критериями.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Диссертационная работа выполнялась в рамках научно-исследовательской работы кафедры дерматовенерологии УО «Гродненский государственный медицинский университет» «Разработка и внедрение эффективных методов лечения и профилактики розацеа с учетом клинико-

лабораторных критериев» (№ госрегистрации в государственном реестре ГУ «Белорусский институт системного анализа и информационного обеспечения научно-технической сферы» – 20130879 от 10.06.2013, срок выполнения – 2013-2015 годы); отдельные этапы работы являлись частью научного исследования, выполненного в рамках ГПНИ «Медицина и фармация», подпрограмма «Фундаментальная и прикладная медицина», задание 1.2.88 «Оценка основных закономерностей метаболических нарушений в условиях хронического окислительного стресса и разработка новых методов их диагностики и коррекции» (№ госрегистрации в государственном реестре ГУ «Белорусский институт системного анализа и информационного обеспечения научно-технической сферы» – 20143171 от 19.11.2014, срок выполнения – 2014-2015 годы).

Цель и задачи исследования

Цель исследования: разработать метод комбинированной терапии папуло-пустулезной формы розацеа с учетом степени тяжести заболевания и обосновать эффективность лечения клинико-лабораторными критериями.

В соответствии с целью исследования решались следующие **задачи:**

1. Оценить информативность уровней перекисного окисления липидов (суммарных нитрат/нитритов) и антиоксидантной защиты (церулоплазмينا) для диагностики разных клинических вариантов папуло-пустулезной формы розацеа.

2. Определить содержание активатора неоангиогенеза VEGF в качестве критерия оценки степени тяжести папуло-пустулезной формы розацеа.

3. Изучить видовой состав и чувствительность к антибактериальным препаратам микроорганизмов, изолированных с кожных покровов и содержимого пустул, у пациентов со средней и тяжелой степенью папуло-пустулезной формы розацеа.

4. Обосновать эффективность предложенного метода комбинированного лечения папуло-пустулезной формы розацеа в зависимости от степени тяжести по результатам клинико-лабораторных критериев.

Объект исследования: 128 пациентов с ППР, наблюдавшихся в УЗ «Гродненский областной кожно-венерологический диспансер», являющийся клинической базой кафедры дерматовенерологии УО «Гродненский государственный медицинский университет».

Предмет исследования: данные анамнеза, результаты клинических, лабораторных исследований (определение первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов, активности антиоксидантной системы, концентрации VEGF, провоспалительных цитокинов, микробиологическое исследование) и их динамика в результате применения различных методов терапии, ближайшие и отдаленные результаты лечения.

Научная новизна

Проведено комплексное изучение состояния перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы, активатора неоангиогенеза VEGF, провоспалительных цитокинов при разных клинических вариантах ППР. Установлена взаимосвязь между степенью тяжести ППР и состоянием прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза, уровнем неоангиогенеза и цитокиновым статусом. Для объективной оценки степени тяжести заболевания разработаны новые клинико-лабораторные критерии, основанные на определении уровня суммарных нитрат/нитритов, церулоплазмينا и фактора роста эндотелия сосудов VEGF. По результатам микробиологического исследования у пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести ППР установлено совпадение видового состава микроорганизмов, изолированных с кожи и содержимого пустул, при этом массивность обсемененности кожи и содержимого пустул при средней степени тяжести не имела достоверных различий, а при тяжелой степени заболевания количество микроорганизмов в патологическом очаге было существенно выше, чем на кожных покровах. Доказана более высокая клинико-лабораторная эффективность разработанного метода комбинированного лечения ППР, включающего назначение фототерапии, топических средств азелаиновой кислоты и антибиотика в зависимости от степени тяжести, чем у пациентов, получавших традиционное лечение.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с ППР наблюдаются изменения активности процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в зависимости от степени тяжести заболевания: при легкой степени увеличивается концентрация суммарных нитрат/нитритов на фоне уменьшения активности супероксиддисмутазы и концентрации церулоплазмينا; при средней – повышается концентрация диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, суммарных нитрат/нитритов, липорастворимых антиоксидантов (ретинола, α -токоферола) на фоне снижения активности супероксиддисмутазы, каталазы, уровня церулоплазмينا; при тяжелой – увеличивается концентрация диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, суммарных нитрат/нитритов на фоне снижения активности супероксиддисмутазы, каталазы, концентрации церулоплазмينا.

2. Цитокиновый статус у пациентов с ППР характеризуется более высокими уровнями провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α , увеличивающимися вместе с концентрацией фактора роста эндотелия сосудов VEGF при утяжелении клинических признаков заболевания.

3. У пациентов на кожных покровах и в содержимом пустул присутствуют условно-патогенные бактерии с преобладанием стафилококков.

Видовой состав микроорганизмов, изолированных с кожи и содержимого пустул, существенно не различается и характеризуется преобладанием бактерий рода стафилококков, чувствительных к левофлоксацину, линезолиду, тайгециклину. При тяжелой степени тяжести заболевания в пустулезных элементах чаще обнаруживаются *Staphylococcus haemolyticus* и *Staphylococcus aureus* в количестве более 10^4 КОЕ/мл, при средней – *Staphylococcus epidermidis* и *Staphylococcus saprophyticus* в меньшем количестве (до 10^4 КОЕ/мл).

4. Предложенный метод комбинированной терапии ППР, дифференцированный в зависимости от степени тяжести заболевания, позволяет нормализовать показатели перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты, фактора роста эндотелия сосудов VEGF, провоспалительных цитокинов, что приводит к увеличению частоты стойкой клинической ремиссии, снижению частоты рецидивов на 61,9–79,5% в течение 12 месяцев проспективного наблюдения и свидетельствует о более эффективном лечении по сравнению с традиционной терапией.

Личный вклад соискателя ученой степени

Тема диссертации, цель и задачи исследования, методологические подходы сформулированы соискателем при непосредственном участии научного руководителя и под его руководством.

Автором самостоятельно проведен патентно-информационный поиск, освоены методики выполненных с научной целью лабораторных исследований, сформирована компьютерная база данных, осуществлены их статистическая и графическая обработка, интерпретация, формулирование выводов и оформление результатов диссертационного исследования.

Эпидемиологические аспекты и методы лечения ППР представлены в статье [1] (вклад диссертанта – 95%). Лабораторные исследования проводились соискателем совместно с сотрудниками научно-исследовательской лаборатории УО «Гродненский государственный медицинский университет», бактериологической лаборатории УЗ «Гродненская областная клиническая больница», участие которых отражено в совместных публикациях [2, 6, 11, 12, 17, 18, 20]. Результаты оценки клинической и диагностической значимости показателей прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза, цитокинового профиля и VEGF опубликованы в соавторстве с сотрудниками кафедры нормальной физиологии, а также кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии УО «Гродненский государственный медицинский университет» [2, 5, 6, 9, 11, 12, 18, 20, 26], вклад диссертанта – 90%. Результаты микробиологического метода с описанием видового состава и чувствительности к антибиотикам микроорганизмов, выделенных с кожных покровов и содержимого пустул, нашли отражение в публикациях [3] (вклад

соискателя – 93%), [14] (вклад соискателя – 100%). В работах, опубликованных в соавторстве, диссертанту принадлежит набор материала, анализ данных литературы и интерпретация результатов собственных исследований.

Раздел работы, включающий подбор пациентов и их клиническое наблюдение, разработку критериев включения, дерматологическое обследование, заполнение и анализ анкет, забор биологического материала и подготовку проб для лабораторных исследований, оценку клинико-лабораторной эффективности лечения, выполнен соискателем лично. В публикациях [4, 8, 10, 13, 14, 15, 16, 21] представлены результаты исследований, полученные автором самостоятельно. Диссертантом самостоятельно разработаны клинико-лабораторные критерии оценки степени тяжести ППР, а также метод комбинированной терапии данной патологии. На основании результатов научного исследования разработана инструкция по применению «Метод определения степени тяжести и алгоритм лечения папуло-пустулезной формы розацеа» (утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь, регистрационный номер 084-0915 от 23.12.2015) [26], вклад диссертанта – 89%.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Материалы исследований, включенные в диссертацию, доложены и обсуждены на Республиканской научно-практической конференции «Вторые Минские дерматологические чтения имени академика А. Я. Прокопчука: Актуальные вопросы аллергодерматологии» (г. Минск) в 2014 г.; конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора А. А. Туревского (г. Гродно) в 2014 г.; Республиканской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию Белорусского научного общества дерматовенерологов «Дерматовенерология и косметология Республики Беларусь: вчера, сегодня, завтра» (г. Минск) в 2014 г.; Республиканской научно-практической конференции «Кислород и свободные радикалы» (г. Гродно) в 2014 г.; Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Вторая белорусско-польская дерматологическая конференция: дерматология без границ» (г. Гродно) в 2015 г.; третьих Минских дерматологических чтениях имени академика А. Я. Прокопчука (г. Минск) в 2015 г.; Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (г. Гродно) в 2015 г.; итоговой научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» (г. Гродно) в 2016 г., Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Традиции и инновации в дерматовенерологии и косметологии»,

посвященной 70-летию образования кафедры дерматовенерологии и косметологии БелМАПО (г. Минск) в 2016 г.; конференции студентов и молодых ученых, посвященной 100-летию со дня рождения А. З. Нечипоренко (г. Гродно) в 2016 г.

Разработана инструкция по применению, которая утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь. Имеется 8 актов о внедрении результатов исследования в работу учреждений здравоохранения Гродненской, Гомельской, Могилевской областей и г. Минска; учреждений образования «Белорусский государственный медицинский университет», «Витебский государственный ордена Дружбы Народов медицинский университет», «Гомельский государственный медицинский университет». Получены 2 уведомления о положительном результате предварительной экспертизы по заявкам на выдачу патента на изобретение.

Опубликованность результатов диссертации

По материалам диссертации опубликовано 9 статей в научных рецензируемых журналах общим объемом 5,6 авторских листа, 3 тезиса докладов (0,25 авторских листа), 13 статей в сборниках материалов конференций (2,5 авторских листа), 1 инструкция по применению, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, главы обзора литературы, главы, посвященной описанию материалов и методов исследования, 4 глав результатов собственных исследований, заключения, библиографического списка, включающего 89 русскоязычных и 136 иностранных источников, списка работ соискателя, 3 приложений. Работа изложена на 124 страницах компьютерного текста. Объем, занимаемый 7 иллюстрациями, – 3 страницы, 23 таблицами – 13 страниц, приложениями – 15 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В аналитическом обзоре литературы изложены данные, касающиеся эпидемиологических и этиопатогенетических аспектов ППР. Приведены принципы терапии с использованием традиционных и альтернативных методов, обозначены нерешенные вопросы.

Материал и методы исследования

В соответствии с целью и поставленными задачами были обследованы 128 женщин с ППР, обратившихся в УЗ «Гродненский областной кожно-венерологический диспансер», являющийся клинической базой кафедры

дерматовенерологии УО «Гродненский государственный медицинский университет». Общеклиническое обследование проводилось по единой схеме, включающей оценку жалоб, данных анамнеза, общего и дерматологического статуса, проведение стандартного общеклинического обследования.

Критериями включения пациентов в исследование были: информированное согласие пациента на медицинское вмешательство и соблюдение указаний врача относительно назначенной терапии; женский пол; возраст старше 18 лет; папуло-пустулезная форма розацеа (L71); отсутствие сопутствующих заболеваний в фазе обострения, требующих постоянной медикаментозной терапии; отрицательный тест на беременность. Критерии исключения из исследования: мужской пол; возраст до 18 лет; эритематозно-телеангиэктотическая и фиматозная формы розацеа; тяжелая сопутствующая патология в стадии обострения или декомпенсации; заболевания в фазе обострения, требующие постоянной медикаментозной терапии, в том числе тяжело протекающие заболевания сердечно-сосудистой системы, функциональная недостаточность почек, заболевания глаз (кератиты, катаракта), злокачественные заболевания кожи; прием лекарств, изменяющих фоточувствительность кожи (фотосенсибилизирующих препаратов); беременность, кормление грудью или планирование беременности в период проведения испытаний; индивидуальная гиперчувствительность к действующим веществам или вспомогательным веществам лекарственных средств; отказ от участия в исследовании; несоблюдение назначенного лечения.

Степень тяжести ППР устанавливали на основании клинической классификации, предложенной Р.Е. Pochi, A.R. Shalita et al. (1991). В зависимости от степени тяжести ППР были сформированы 3 группы пациентов: 1-я группа – 42 человека (32,8%) с легкой степенью тяжести ППР, 2-я группа – 49 человек (38,3%) со средней, 3-я группа – 37 человек (28,9%) с тяжелой степенью. Контрольную группу составили практически здоровые женщины (41 человек). В соответствии со способом лечения каждая из групп была разделена на две подгруппы: подгруппа А включала женщин, получавших стандартное лечение согласно действующим протоколам (стандартам) обследования и лечения дерматовенерологических больных. Подгруппу Б составили пациентки, получавшие дифференцированную терапию по оригинальной схеме в зависимости от степени тяжести заболевания.

Активность процессов свободнорадикального окисления оценивали по содержанию первичных (диеновые конъюгаты – ДК) и вторичных (малоновый диальдегид – МДА) продуктов спектрофотометрическим методом с использованием спектрофотометра «СФ-46» (Россия) и спектрофлуориметра «Solar» PV1251C (Беларусь). Содержание неферментативных и ферментативных компонентов АОС оценивали по содержанию α -токоферола,

ретинола, восстановленного глутатиона, церулоплазмина, активности каталазы и супероксиддисмутазы спектрофотометрическим методом на спектрофлуориметре «Solar» PV1251C (Беларусь). Концентрацию фактора роста эндотелия сосудов VEGF в сыворотке крови и провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) в плазме крови определяли методом ИФА с использованием стандартных наборов DRG® VEGF и ЗАО «Вектор Бест» в соответствии с инструкцией производителя на иммуноферментном анализаторе «Sunrise» TECAN (Австрия).

Пациентам 2-й и 3-й групп до начала терапии проводилось микробиологическое исследование кожных покровов в области локализации пустул, а также содержимого последних общепринятыми методами на анализаторе VITEC 2 (Биомерье, Франция) согласно инструкции по применению «Микробиологические методы исследования биологического материала», утвержденной приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь №075-0210 от 19.03.2010. С помощью карт для идентификации грамположительных кокков VITEK 2GP устанавливали вид бактерий. Чувствительность микроорганизмов к антибиотикам определяли с помощью карт тестирования AST-GP70.

Ближайшие результаты клинической эффективности терапии ППР оценивались на основании динамики кожных проявлений до терапии и через месяц после ее завершения. Для изучения отдаленных результатов лечения учитывалось число впервые возникших обострений за 12 месяцев наблюдения. Лабораторную оценку эффективности терапии проводили на основании анализа динамики показателей прооксидантно-антиоксидантного равновесия, фактора роста эндотелия сосудов VEGF, концентрации провоспалительных цитокинов до лечения и через месяц после его завершения.

Полученные цифровые данные обработаны с использованием лицензионных версий программ STATISTICA 6.0.437.0 для Windows (StatSoft, Inc., США), лицензионный номер 31415926535897 и SPSS v19.0 (IBM Company, США). Полученные результаты исследований проверялись на нормальность распределения с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Лиллиефорса. В случаях нормального распределения для сравнения двух групп по количественному признаку использовали t-критерий Стьюдента, а в случае отличного от нормального – U-критерий Манна–Уитни для независимых групп и критерий Вилкоксона для зависимых групп. Статистическую значимость различий между качественными признаками оценивали при помощи критерия χ^2 (хи-квадрат) (если группа более 20 человек и ожидаемое число лиц с изучаемым признаком не менее 5 или группа более 40 человек), χ^2 с поправкой Йетса (если ожидаемое число лиц с изучаемым признаком менее 10, но более 5), с помощью точного теста Фишера (если любые из вышеуказанных условий

не соблюдены). Для определения линейной зависимости между строками и столбцами использовали таблицы сопряженности с определением χ^2 . Результаты представлены в виде средней арифметической (M) и ошибки средней арифметической (m) в виде $M \pm m$, а также в виде медианы (Me) и соответствующих квартилей (25; 75). Точки разделения были установлены с помощью ROC-анализа. Результаты всех этапов исследования признавались статистически значимыми, если уровень статистической значимости p (значение ошибки 1-го рода) не превышал 0,05 ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Клиническая характеристика пациентов. Возраст пациентов с ППР варьировал от 18 до 68 лет и составил в среднем 38 лет ($Me=38$) со значениями 25 и 75 перцентилей 32 и 47 при средней длительности заболевания 42 месяца. Максимальная продолжительность дерматоза у женщин установлена в возрасте старше 50 лет, при этом чем старше пациент, тем длительнее течение дерматоза. В области локализации патологических изменений у пациентов чаще других отмечаются следующие кожные симптомы: зуд кожи ($60,9 \pm 4,3\%$), жжение ($45,3 \pm 4,4\%$), приливы жара ($33,6 \pm 4,2\%$), стягивание кожи ($28,9 \pm 4,0\%$), болезненность в области высыпаний ($21,1 \pm 3,6\%$). Ведущими факторами дебюта дерматоза были психоэмоциональное перенапряжение и стресс ($32,0 \pm 4,1\%$), применение различных косметических средств ($27,3 \pm 3,5\%$), инсоляция ($25,8 \pm 3,9\%$), длительное использование гормональных мазей ($23,4 \pm 3,7\%$), а рецидива, кроме перечисленных факторов, еще и тепловые процедуры ($71,1 \pm 4,0\%$), употребление раздражающей желудок пищи, алкогольных, горячих напитков ($53,9 \pm 4,4\%$). Из 128 обследованных пациентов *D. folliculorum* выявлен у 77 (60,2%), причем у 22 (52,4%) – с легкой степенью тяжести, у 30 (61,2%) – со средней, у 25 (67,6%) – с тяжелой.

Лабораторные критерии диагностики степени тяжести ППР. Активизация процессов накопления свободных радикалов у пациентов возрастала с утяжелением клинической картины заболевания. В гемолизате эритроцитов пациентов со средней степенью тяжести ППР по сравнению с контрольной группой наблюдалось достоверное повышение как первичных (ДК) ($p < 0,01$), так и вторичных (МДА) ($p < 0,05$) продуктов пероксидации. Еще более выраженное увеличение отмечено у пациентов с тяжелым течением ППР. В плазме крови у женщин с легким и среднетяжелым течением ППР содержание ДК и МДА не отличалось от аналогичных показателей в контрольной группе ($p > 0,05$), и только у лиц с тяжелым течением заболевания отмечено статистически значимое увеличение ($1,9 \pm 0,14$ мкмоль/л и $1,5 \pm 0,08$ мкмоль/л соответственно; $p < 0,05$).

Определение суммарных нитрат/нитритов при ППР отражает не только уровень активности L-аргинин-NO-системы, но и усиление ПОЛ со снижением антиоксидантной защиты организма. Так, у лиц с легким течением дерматоза содержание суммарных нитрат/нитритов составило $11,3 \pm 0,6$ мкмоль/л, что было статистически значимо больше ($p < 0,01$), чем в контрольной группе ($9,4 \pm 0,39$ мкмоль/л) и увеличивалось при средней степени тяжести заболевания до $13,0 \pm 0,6$ мкмоль/л ($p < 0,001$), а при тяжелой до $14,9 \pm 0,71$ мкмоль/л ($p < 0,001$).

При анализе показателей ферментативного звена АОС установлено достоверное снижение активности супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах у пациентов с легким течением заболевания ($43,5 \pm 2,01\%$, $p < 0,01$), средней тяжестью заболевания ($40,7 \pm 1,94\%$, $p < 0,001$) и с тяжелой клиникой ($36,71 \pm 2,05\%$, $p < 0,001$) по сравнению с контролем ($50,3 \pm 1,38\%$). У пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести ППР активность каталазы составила $28,6 \pm 0,43$ ммоль H_2O_2 /мин/г Нб и $27,5 \pm 0,54$ ммоль H_2O_2 /мин/г Нб соответственно, что было достоверно ниже ($p < 0,001$), чем в контрольной группе ($30,5 \pm 0,53$ ммоль H_2O_2 /мин/г Нб).

По результатам определения содержания церулоплазмينا выявлено достоверное снижение его концентрации с $109,3 \pm 5,59$ мг/л при легкой форме ППР до $92,3 \pm 5,71$ мг/л при средней и до $75,9 \pm 5,44$ мг/л при тяжелой, т.е. у всех пациентов концентрация церулоплазмينا была статистически значимо ниже ($p < 0,05$), чем у здоровых лиц ($124,1 \pm 4,81$ мг/л), что свидетельствует о высокой диагностической информативности содержания данного оксиданта для оценки степени тяжести ППР.

Что касается концентрации восстановленного глутатиона в группах с разной степенью тяжести ППР, то она не имела статистически значимых различий по сравнению с контрольной группой ($p > 0,05$).

У пациентов со средней степенью тяжести ППР концентрация α -токоферола ($19,7 \pm 1,10$ мкмоль/л) и ретинола ($1,3 \pm 0,07$ мкмоль/л) была выше ($p < 0,01$), чем в контрольной группе ($15,6 \pm 0,71$ мкмоль/л и $1,03 \pm 0,05$ мкмоль/л соответственно). Уровни витаминов А и Е у пациентов с легким и тяжелым течением заболевания существенно не отличались от контрольных значений ($p > 0,05$), но имели тенденцию к повышению.

По мере утяжеления клинической картины заболевания увеличивается уровень фактора роста эндотелия сосудов VEGF, составляющий при легкой степени тяжести – от 93,7 до 107,8 пг/мл, при средней – от 107,9 до 122,0 пг/мл, при тяжелой – более 122,1 пг/мл, что свидетельствует о диагностической ценности активатора неоангиогенеза как информативного лабораторного теста.

Определение содержания провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) позволило установить достоверное повышение концентрации ИЛ-1 β у всех пациентов с ППР по сравнению со здоровыми лицами. При этом по мере

утяжеления заболевания уровень ИЛ-1 β увеличивается. Что касается концентрации ИЛ-6, то увеличение ее до $1,80 \pm 0,13$ пг/мл отмечено только у лиц с тяжелой клиникой заболевания как по сравнению с показателями в контрольной группе, так и у пациентов с легким и среднетяжелым течением ППР. Анализ результатов исследования концентрации ФНО- α свидетельствует о повышении его уровня в плазме крови у всех пациентов с ППР, достигающей максимальных показателей ($2,21 \pm 0,10$ пг/мл, $p < 0,001$) у лиц с тяжелой формой заболевания. Таким образом, активность воспалительного процесса возрастает с утяжелением клинической картины дерматоза.

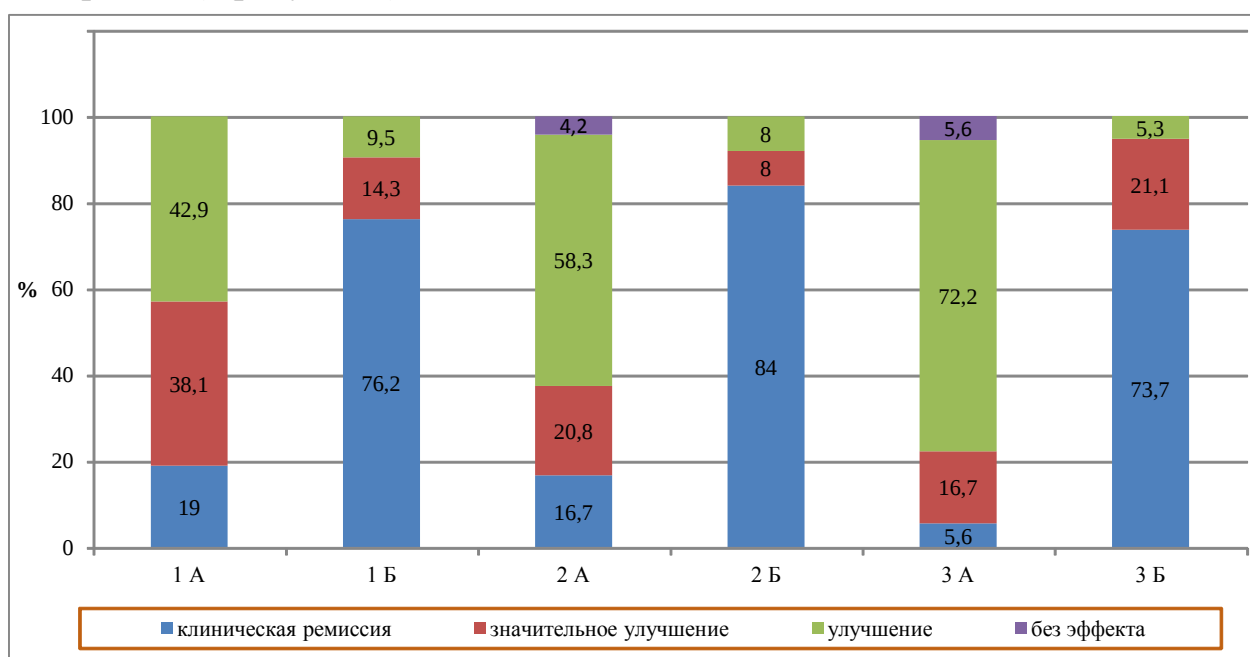
Видовой состав и чувствительность к антибиотикам микроорганизмов, изолированных у пациентов с ППР. При изучении 162 штаммов, изолированных с кожных покровов и содержимого пустул, 156 (96,3%) составили стафилококки, в том числе на долю *S. epidermidis* пришлось 38,9%. Статистически значимо меньшим был удельный вес *S. saprophyticus* (23,4%; $p < 0,001$), а также других видов стафилококков. Только в 6 случаях (3,7%) из 162 выделены энтерококки. При средней степени тяжести клинических проявлений заболевания преобладали *S. epidermidis* и *S. saprophyticus*, при тяжелой форме в 2,8 раза чаще обнаруживались *S. haemolyticus*, а все 8 штаммов *S. aureus* выявлены только у пациентов данной группы. У обследуемых с одной и той же степенью тяжести ППР видовой состав микроорганизмов, изолированных с кожи и содержимого пустул, существенно не различался. При оценке массивности обсемененности микроорганизмами установлено, что количество бактерий выше 10^4 КОЕ/см² на кожных покровах у пациентов с ППР средней степени тяжести отмечено в 3,6 раза чаще, чем при тяжелой степени ($p < 0,05$). Еще более существенные различия установлены при оценке массивности обсемененности содержимого пустул. В частности, у пациентов со средней степенью тяжести ППР количество микроорганизмов выше 10^4 КОЕ/мл отмечено у 9 человек из 39 (23,1%), а при тяжелой – в 36 случаях из 38 (94,7%; $p < 0,001$). По результатам анализа антибиотикограмм установлено, что все выделенные штаммы микроорганизмов оказались высоко чувствительными к левофлоксацину, линезолиду, тайгециклину.

Эффективность метода комбинированного лечения пациентов с ППР. Разработанный метод комбинированного лечения ППР включал использование фототерапии, топических средств азелаиновой кислоты и антибиотика в зависимости от степени тяжести заболевания.

При легком течении ППР проводилась локальная фототерапия облучателем дерматологическим 3 раза в неделю через день. Стартовая длительность процедуры составляла 4 минуты. При отсутствии побочных эффектов (зуд, жжение, эритема) длительность каждой последующей

процедуры увеличивали на 2 минуты. Курс лечения составил 12 процедур. При средней степени тяжести заболевания локальная фототерапия дополнялась аппликациями 20% крема/15% геля азелаиновой кислоты ежедневно 2 раза в сутки на очищенную кожу лица в течение месяца. При тяжелой степени ППР применялась комплексная терапия, включающая локальную фототерапию, аппликации 20% крема/15% геля азелаиновой кислоты по указанной выше методике, а также назначение левофлоксацина перорально в дозе 250 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней или другого системного антибиотика, к которому установлена чувствительность выделенных микроорганизмов.

Метод комбинированной терапии ППР позволяет добиться клинической ремиссии в 78,5% случаев, что в 5,5 раза превышает показатель при стандартной терапии (14,3 %; $p<0,001$). При этом эффективность комбинированной терапии по сравнению с традиционной оказалась выше как при легком (соответственно, у 76,2% и 19,0%; $p<0,001$), среднем (соответственно, у 84,0% и 16,7%; $p<0,001$) так и при тяжелом клиническом течении заболевания (соответственно, у 73,7% и 5,6%; $p<0,001$) (рисунок 1).



Примечания –

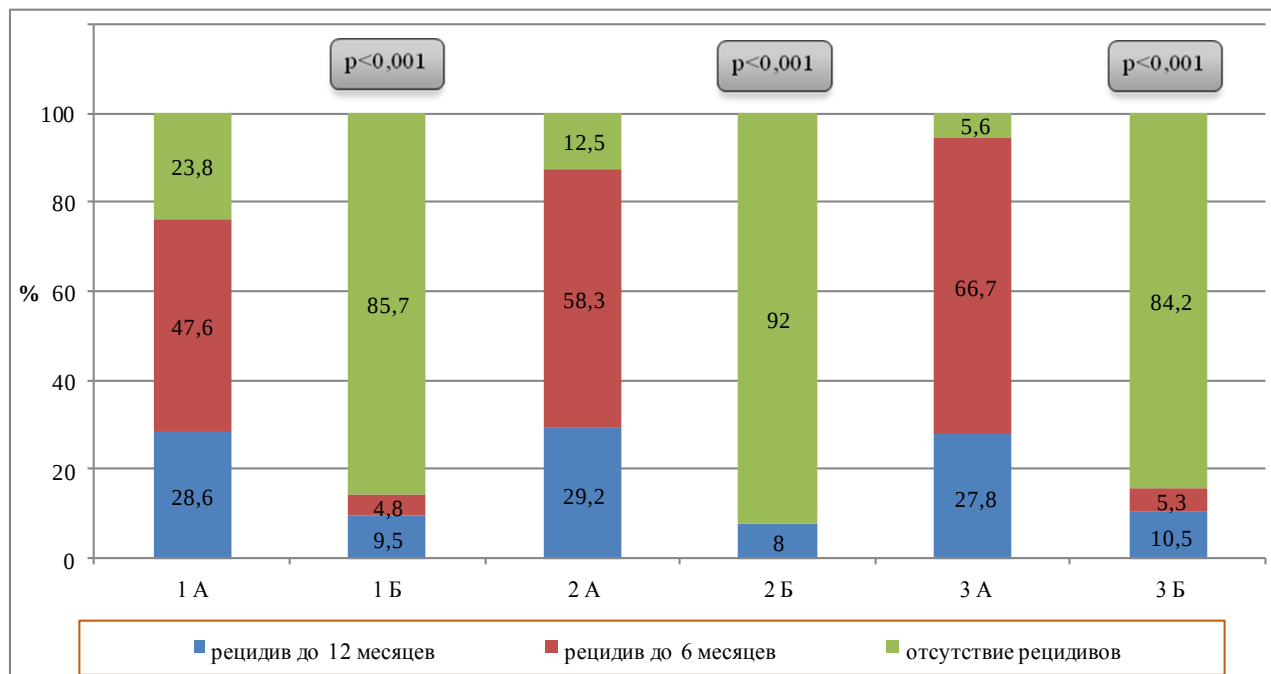
1 – А – подгруппа пациентов, получавших стандартную терапию;

2 – Б – подгруппа пациентов, получавших комбинированную терапию

Рисунок 1. – Клиническая эффективность лечения ППР

После проведения лечения по оригинальной схеме достигнутый клинический эффект сохранялся в течение года у большинства пациентов (от 84,2% с тяжелой и до 92,0% со средней степенью тяжести). Частота развития рецидивов диагностировалась достоверно реже по сравнению с лицами, получавшими традиционную терапию, и составила при легкой степени 14,3%,

при средней – 8,0%, при тяжелой – 15,8% ($p<0,001$). Использование метода комбинированного лечения приводило к повышению эффективности лечения ППР и снижению частоты рецидивов при легкой степени тяжести на 61,9%, при средней – на 79,5%, при тяжелой – на 78,6% (рисунок 2).



Примечания –

1 – А – подгруппа пациентов, получавших стандартную терапию;

2 – Б – подгруппа пациентов, получавших комбинированную терапию;

3 – р – достоверность различий между отсутствием рецидивов в подгруппах А и Б в пределах одной группы

Рисунок 2. – Частота развития рецидивов через 6 и 12 месяцев после окончания лечения

Через месяц после окончания комбинированной терапии отмечалась нормализация показателей прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза (снижение уровня ДК, МДА, суммарных нитрат/нитритов, повышение концентрации церулоплазмينا, активности СОД, каталазы), уровня VEGF и провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) на фоне выраженной положительной динамики клинических признаков болезни по сравнению с группой пациентов, получавших традиционную терапию.

Через месяц после завершения как стандартной, так и комбинированной терапии, наблюдалась элиминация *D. folliculorum*. При этом отсутствие антипаразитарной активности компонентов комбинированного лечения позволяет заключить, что роль клеща в патогенезе ППР не является ключевой: демодекс может лишь осложнять течение дерматоза при развитии необходимых для его жизнедеятельности условий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Активность процессов ПОЛ при ППР возрастает с утяжелением клинической картины заболевания: при легкой степени тяжести повышение активности ПОЛ не установлено, при средней диагностировано повышение уровней ДК и МДА в эритроцитарной массе, при тяжелой – увеличение концентрации ДК в эритроцитарной массе и МДА как в эритроцитарной массе, так и в плазме крови. Изменение активности процессов ПОЛ сопровождается ростом концентрации суммарных нитрат/нитритов, что подтверждает участие L-аргинин-NO системы в патогенезе ППР. Повышение уровня суммарных нитрат/нитритов с утяжелением степени тяжести дерматоза доказывает NO-зависимый характер возникающего окислительного стресса и обосновывает включение данного показателя в алгоритм диагностики степени тяжести заболевания.

У пациентов с ППР вследствие активации процессов ПОЛ наблюдаются изменения показателей антиоксидантной защиты: при легкой степени тяжести – уменьшение активности СОД и концентрации церулоплазмينا, при средней – снижение активности СОД, каталазы, концентрации церулоплазмينا на фоне повышения содержания ретинола и α -токоферола, при тяжелой – снижение активности СОД, каталазы и концентрации церулоплазмينا при сохранении липорастворимых антиоксидантов на прежнем уровне. Определение концентрации церулоплазмينا, как основного антиоксиданта плазмы крови, во взаимосвязи с NO-образующей функцией организма является информативным для оценки степени тяжести ППР [2, 5, 8, 10, 11, 12, 13, 15, 18, 19, 23].

2. При утяжелении клинических признаков болезни концентрация активатора неоангиогенеза VEGF закономерно увеличивается, что является дополнительным диагностическим критерием при определении степени тяжести ППР. В плазме крови у пациентов с ППР установлено увеличение содержания цитокинов провоспалительного профиля (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) по сравнению со здоровыми лицами. При этом выраженность воспалительного процесса возрастает с утяжелением клинической картины заболевания. При определении концентрации отдельных цитокинов у пациентов с разной степенью тяжести ППР диагностировано достоверное повышение уровней ИЛ-1 β и ФНО- α во всех группах, а также ИЛ-6 у пациентов с тяжелой степенью тяжести по сравнению с контрольной группой.

Анализ результатов, основанный на изучении процессов ПОЛ и неоангиогенеза, позволил установить предельные интервалы концентрации при разной степени тяжести ППР: при легкой степени концентрация суммарных нитрат/нитритов составляла от 11,3 до 12,9 мкмоль/л, церулоплазмينا – от 92,4 до 109,3 мг/л, VEGF – от 93,7 до 107,8 пг/мл; при средней степени

концентрация суммарных нитрат/нитритов была от 13,0 до 14,8 мкмоль/л, церулоплазмина – от 76,0 до 92,3 мг/л, VEGF – от 107,9 до 122,0 пг/мл; при тяжелой степени установлена следующая концентрация суммарных нитрат/нитритов – более 14,9 мкмоль/л, церулоплазмина – менее 75,9 мг/л, VEGF – более 122,1 пг/мл. Применение разработанных клинико-лабораторных критериев диагностики степени тяжести ППР, включающих определение уровня суммарных нитрат/нитритов, церулоплазмина и фактора роста эндотелия сосудов VEGF, позволяет объективизировать оценку тяжести поражения с последующим выбором оптимальной тактики лечения [6, 9, 16, 17, 20, 23, 24, 26].

3. У 88,0% пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести ППР на кожных покровах и в содержимом пустул обнаружены бактерии с преобладанием стафилококков (96,3%). У пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести заболевания видовой состав микроорганизмов, изолированных с кожи и содержимого пустул, существенно не различается. При тяжелой степени тяжести, характеризующейся множественными папуло-пустулезными высыпаниями, чаще выделяются *Staphylococcus haemolyticus* и *Staphylococcus aureus*, имеющие более широкий спектр факторов патогенности, а при средней – *Staphylococcus epidermidis* и *Staphylococcus saprophyticus*. При средней степени тяжести ППР массивность обсемененности микроорганизмами кожи и содержимого пустул не имеет достоверных различий, при тяжелой степени доля лиц с количеством бактерий более 10^4 КОЕ/мл в пустулезных элементах больше, что следует учитывать при назначении антибактериальной терапии. Доля отдельных видов стафилококков, выделенных из разных биотопов, по чувствительности к одному и тому же антибиотику существенно не различается, а к левофлоксацину, линезалиду, тайгециклину составляет 100,0%. При лечении пациентов с ППР тяжелой степени тяжести с целью выбора антибиотика для системного применения необходимым условием является проведение микробиологического исследования содержимого пустул с определением антибиотикочувствительности [3, 14].

4. Метод комбинированной терапии ППР позволяет достигнуть клинической ремиссии в 76,2% случаев при легкой, в 84,0% при средней, в 73,7% при тяжелой степени тяжести ППР. Применение разработанного метода лечения приводит к снижению частоты рецидивов при легкой степени тяжести на 61,9%, при средней – на 79,5%, при тяжелой – на 78,6% в течение 12 месяцев проспективного наблюдения по сравнению с группой, пациенты в которой получали традиционную терапию.

Предложенный метод лечения оказывает антиоксидантное действие и является патогенетически обоснованным, что подтверждается нормализацией основных показателей прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса:

уменьшение процессов пероксидации липидов (снижение уровня ДК, МДА, суммарных нитрат/нитритов) на фоне увеличения мощности антиоксидантной защиты за счет повышения концентрации церулоплазмина, активности СОД и каталазы по сравнению с аналогичными показателями у пациентов, получавших традиционную терапию. После завершения комбинированной терапии с использованием света синего и красного диапазона, азелаиновой кислоты и антибиотика по оригинальной схеме происходит нормализация уровней VEGF и провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) на фоне выраженной положительной динамики клинических признаков болезни [1, 4, 6, 7, 8, 21, 22, 25, 26].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Метод диагностики степени тяжести ППР посредством введения дополнительных клинико-лабораторных критериев с последующим проведением комбинированного лечения, включающего назначение фототерапии, топических средств азелаиновой кислоты и антибиотика по оригинальной схеме, является патогенетически обоснованным методом. Утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкция по применению «Метод определения степени тяжести и алгоритм лечения папуло-пустулезной формы розацеа» (регистрационный номер 084-0915) может использоваться практическими учреждениями здравоохранения при оказании специализированной медицинской помощи, что подтверждается актами о внедрении результатов научного исследования в работу Гродненского, Гомельского, Могилевского областных и Минского городского кожно-венерологических диспансеров [26]. Преимуществом предложенного метода является его доступность, простота выполнения, достижение стойкой клинической ремиссии, снижение частоты рецидивов и затрат на терапию.

2. Данные о клинико-лабораторных критериях диагностики и оптимизации лечения ППР могут использоваться в ходе изложения соответствующей темы сотрудниками кафедр дерматовенерологии медицинских вузов Республики Беларусь, о чем свидетельствуют акты о внедрении результатов научного исследования в учебный процесс.

3. Для повышения эффективности лечения ППР целесообразным представляется включение метода диагностики степени тяжести и лечения в клинические протоколы диагностики и лечения пациентов с болезнями кожи и подкожной жировой клетчатки.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ АВТОРА

Статьи в рецензируемых научных журналах

1. Ярмолик, Е. С. Методы лечения розацеа / Е. С. Ярмолик, Д. Ф. Хворик // Рецепт. – 2013. – № 2 (88). – С. 127–136.
2. Состояние антиоксидантной защиты у пациентов с папуло-пустулезной формой розацеа / Е. С. Ярмолик, В. В. Зинчук, Д. Ф. Хворик, И. Э. Гуляй // Новости мед.-биол. наук. – 2015. – Т. 12, № 4. – С. 127–132.
3. Ярмолик, Е. С. Видовой состав микроорганизмов в очагах папуло-пустулезной формы розацеа / Е. С. Ярмолик, Д. Ф. Хворик, М. И. Римжа // Мед. панорама. – 2015. – № 6 (159). – С. 42–46.
4. Ярмолик, Е. С. Новые подходы к лечению папуло-пустулезной формы розацеа / Е. С. Ярмолик // Мед. панорама. – 2015. – № 8 (161). – С. 72–75.
5. Ярмолик, Е. С. Свободнорадикальное окисление липидов и L-аргинин-НО-система у пациентов с папуло-пустулезной формой розацеа / Е. С. Ярмолик, В. В. Зинчук, Д. Ф. Хворик // Здоровоохранение. – 2015. – № 8. – С. 8–12.
6. Характеристика показателей цитокинового статуса при комплексном лечении розацеа / Е. С. Ярмолик, М. В. Горецкая, Д. Ф. Хворик, В. Р. Шулика // Журн. ГрГМУ. – 2016. – № 1 (53). – С. 39–44.
7. Ярмолик, Е. С. Алгоритм лечения тяжелых форм розацеа / Е. С. Ярмолик, Д. Ф. Хворик // Мед. панорама. – 2016. – № 1 (163). – С. 45–49.
8. Ярмолик, Е. С. Коррекция окислительного стресса при папуло-пустулезной форме розацеа / Е. С. Ярмолик // Мед. новости. – 2016. – № 3. – С. 70–74.
9. Ярмолик, Е. С. Роль ангиогенеза и воспаления в патогенезе розацеа / Е. С. Ярмолик, М. В. Горецкая, Д. Ф. Хворик // Мед. журн. – 2016. – № 1 (55). – С. 145–148.

Статьи в научных сборниках и материалах конференций

10. Ярмолик, Е. С. Оценка состояния системы «перекисное окисление липидов-антиоксиданты» у больных с папуло-пустулезной формой розацеа / Е. С. Ярмолик // Материалы конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора А. А. Туревского, Гродно, 17-18 апр. 2014 г. / УО «Гродн. гос. мед. ун-т» ; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2014. – С. 521–522.
11. Ярмолик, Е. С. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у пациентов с розацеа / Е. С. Ярмолик, Д. Ф. Хворик, И. Э. Гуляй // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины : бел.-укр. сб. науч. работ / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УО "Гродн. гос. мед.

ун-т", Гос. заведение "Луган. гос. мед. ун-т" ; сост.: В. В. Зинчук, М. Н. Курбат, Л. Л. Пинский. – Гродно : ГрГМУ, 2014. – С. 209–214.

12. Ярмолик, Е. С. Современный взгляд на свободнорадикальные механизмы патогенеза розацеа / Е. С. Ярмолик, Д. Ф. Хворик, И. Э. Гуляй // Кислород и свободные радикалы : материалы Респ. науч.-практ. конф., [г. Гродно, 14-15 мая 2014 г. / под. ред. В. В. Зинчука]. – Гродно : ГрГМУ, 2014. – С. 217–220.

13. Ярмолик, Е. С. Уровень активности каталазы у пациентов с розацеа : Дерматовенерология и косметология Республики Беларусь: вчера, сегодня, завтра : материалы Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 100-летию Бел. науч. о-ва дерматовенерологов, Минск, 5-6 июня 2014 г. / Е. С. Ярмолик // ARS medica. – 2014. – № 1 (81). – С. 130–133.

14. Ярмолик, Е. С. Биопленка кожи лица при тяжелом течении розацеа, осложненном инвазией *Demodex folliculorum* / Е. С. Ярмолик // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 25-летию основания УО «Гомел. гос. мед. ун-т», Гомель, 5-6-нояб. 2015 г. / УО «Гомел. гос. мед. ун-т» ; [редкол.: А. Н. Лызинов (отв. ред.) [и др.]. – Гомель, 2015. – С. 1116–1118.

15. Ярмолик, Е. С. Изменение активности компонентов антиоксидантной системы у пациентов с папуло-пустулезной формой розацеа / Е. С. Ярмолик // Актуальные проблемы медицины : в 2-х ч. : материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф., [Гродно], 27 янв. 2015 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; [редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.), С. Б. Вольф, М. Н. Курбат]. – Гродно : ГрГМУ, 2015. – Ч. 2. – С. 336–338.

16. Ярмолик, Е. С. Роль провоспалительных цитокинов в патогенезе розацеа / Е. С. Ярмолик // Вторая белорусско-польская конференция: дерматология без границ : сб. материалов Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, [Гродно], 8 мая 2015 г. / [редкол.: Д. Ф. Хворик (отв. ред.), Д. Е. Конкин, И. Г. Барцевич]. – Гродно : ГрГМУ, 2015. – С. 218–220.

17. Ярмолик, Е. С. Роль фактора роста эндотелия сосудов в патогенезе розацеа / Е. С. Ярмолик, В. Р. Шулика // Вторая белорусско-польская конференция: дерматология без границ : сб. материалов Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, [Гродно], 8 мая 2015 г. / [редкол.: Д. Ф. Хворик (отв. ред.), Д. Е. Конкин, И. Г. Барцевич]. – Гродно : ГрГМУ, 2015. – С. 220–223.

18. Ярмолик, Е. С. Уровень прооксидантов и оксида азота у пациентов с папуло-пустулезной формой розацеа / Е. С. Ярмолик, И. Э. Гуляй // Вторая белорусско-польская конференция: дерматология без границ : сб. материалов Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, [Гродно], 8 мая 2015 г.

/ [редкол.: Д. Ф. Хворик (отв. ред.), Д. Е. Конкин, И. Г. Барцевич]. – Гродно : ГрГМУ, 2015. – С. 223–226.

19. Ярмолик, Е. С. Церулоплазмин как важный протективный компонент в патогенезе тяжелых форм розацеа / Е. С. Ярмолик, В. С. Приходько // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 25-летию основания УО «Гомел. гос. мед. ун-т», Гомель, 5-6-нояб. 2015 г. / УО «Гомел. гос. мед. ун-т» ; [редкол.: А. Н. Лызиков (отв. ред.) [и др.]. – Гомель, 2015. – С. 1118–1120.

20. Лабораторные критерии оценки степени тяжести папуло-пустулезной формой розацеа / Е. С. Ярмолик, Д. Ф. Хворик, М. В. Горецкая, И. Э. Гуляй // Актуальные проблемы медицины [Электрон. ресурс] : материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф, Гродно, 28-29 янв. 2016 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; [редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.), С. Б. Вольф, М. Н. Курбат]. – Электрон. текстовые данные. – Гродно : ГрГМУ, 2016. – С. 672–675. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

21. Ярмолик, Е. С. Лечебные свойства света и медикаментозных средств в терапии розацеа / Е. С. Ярмолик // Сборник материалов конференции студентов и молодых ученых, посвященной 100-летию со дня рождения А. З. Нечипоренко, 21-22 апр. 2016 г. [Электрон. ресурс] / отв. ред. В. А. Снежицкий. – Электрон. текстовые данные. – Гродно : ГрГМУ, 2016. – С. 60–61. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

22. Ярмолик, Е. С. Метод лечения папуло-пустулезной формы розацеа с учетом степени тяжести / Е. С. Ярмолик, Д. Ф. Хворик // Традиции и инновации в дерматовенерологии : материалы Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 70-летию образования каф. дерматовенерологии и косметологии БелМАПО, Минск, 25 марта 2016 г. / Бел. мед. акад. последиплом. образования ; редкол.: М. А. Герасименко (отв. ред.). – Минск : БелМАПО, 2016. – С. 184–189.

Тезисы докладов

23. Yarmolik, A. Rola wskaźników peroksydacji lipidów i czynnika wzrostu śródłonka naczyńowego w patogenezie trądziku różowatego / A. Yarmolik, D. Chworyk // 10-я Академия дерматологии и аллергологии : тез. междунар. науч.-практ. конф., Устка (Польша), 6-9 февр. 2014 г. – Устка, 2014. – С. 77.

24. Jarmolik, E. Rola czynnika wzrostu śródłonka naczyńowego i cytokine prozapalnych w rozwoju trądziku różowatego / E. Jarmolik, D. Chworyk // 11-я Академия дерматологии и аллергологии : тез. междунар. науч.-практ. конф., Устка (Польша), 5-8 февр. 2015 г. – Устка, 2015. – С. 98.

25. Khvorik, D. Treatment of papulo-pustular rosacea using blue and red light / D. Khvorik, A. Yarmolik // 12-я Академия дерматологии и аллергологии : тез.

международ. науч.-практ. конф., Устка (Польша), 5–7 февр. 2016 г. – Устка, 2016. – С. 70–71.

Инструкция по применению

26. Метод определения степени тяжести и алгоритм лечения папуло-пустулезной формы розацеа : инструкция по применению № 084-0915 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 23.12.2015 / сост.: Е. С. Ярмолик, Д. Ф. Хворик, В. В. Зинчук ; Учреждение разработчик: УО «ГрГМУ». – Гродно, 2016. – 5 с.

РЭЗІЮМЭ

Ярмолік Алена Сяргееўна

Клініка-лабараторнае абгрунтаванне і ацэнка эфектыўнасці камбінаванай тэрапіі папула-пустулезнай формы разачэа ў жанчын

Ключавыя словы: разачэа, папула-пустулезная форма, перакіснае акісленне ліпідаў, антыаксідантная ахова, фактар росту эндатэлію сасудаў VEGF, супрацьзапаленчыя цытакіны, дыягностыка, лячэнне.

Мэта даследавання: распрацаваць метады камбінаванай тэрапіі папула-пустулезнай формы разачэа з улікам ступені цяжкасці захворвання і абгрунтаваць эфектыўнасць лячэння клініка-лабараторнымі крытэрыямі.

Метады даследавання: клінічны, спектрафотаметрычны, імунаферментны, мікрабіялагічны, статыстычны.

Выкарыстаная апаратура: спектрафотаметр «СФ-46» (Расія); спектрафлуарыметр «Solar» PV1251C (Беларусь); імунаферментны аналізатар «Sunrise» TECAN (Аўстрыя); мікрабіялагічны аналізатар VITEC 2 (Біямер'е, Францыя).

Атрыманыя вынікі і іх навізна. У 128 пацыентаў з рознай ступенню цяжкасці папула-пустулезнай формы разачэа праведзена комплекснае вывучэнне стану перакіснага акіслення ліпідаў, антыаксідантнай сістэмы, канцэнтрацыі фактара росту эндатэлію сасудаў VEGF і супрацьзапаленчых цытакінаў. Выяўлена ўзаемасувязь паміж ступенню цяжкасці і станам прааксідантна-антыаксідантнага гомеастазу, узроўнем неаангіягенезу і цытакінавым статусам. Зыходзячы з выяўленых парушэнняў распрацаваны клініка-лабараторныя крытэрыі ацэнкі ступені цяжкасці. Вызначаны віды склад і адчувальнасць да антыбактэрыяльных прэпаратаў мікраарганізмаў, ізаляваных са скурных покрываў і змесціва пустул у пацыентаў з сярэдняй і цяжкай ступенню цяжкасці папула-пустулезнай формы разачэа. Даказана высокая клінічная эфектыўнасць распрацаванага камбінаванага метада лячэння пацыентаў з рознай ступенню цяжкасці дэрматозу, які садзейнічае нармалізацыі выяўленых метабалічных парушэнняў.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: распрацаваныя і ўкараненыя ў практычную ахову здароўя метады дыягностыкі і лячэння папула-пустулезнай формы разачэа могуць быць выкарыстаны ва ўстановах аховы здароўя, якія аказваюць дапамогу пацыентам з разачэа; ва ўстановах адукацыі, якія забяспечваюць атрыманне вышэйшай медыцынскай адукацыі і паслядыпломную падрыхтоўку спецыялістаў.

Галіна прымянення: дэрматавенералогія, касметалогія.

РЕЗЮМЕ

Ярмолик Елена Сергеевна

Клинико-лабораторное обоснование и оценка эффективности комбинированной терапии папуло-пустулезной формы розацеа у женщин

Ключевые слова: розацеа, папуло-пустулезная форма, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, фактор роста эндотелия сосудов VEGF, провоспалительные цитокины, диагностика, лечение.

Цель исследования: разработать метод комбинированной терапии папуло-пустулезной формы розацеа с учетом степени тяжести заболевания и обосновать эффективность лечения клинико-лабораторными критериями.

Методы исследования: клинический, спектрофотометрический, иммуноферментный, микробиологический, статистический.

Использованная аппаратура: спектрофотометр «СФ-46» (Россия); спектрофлуориметр «Solar» PV1251C (Беларусь); иммуноферментный анализатор «Sunrise» TECAN (Австрия); микробиологический анализатор VITEC 2 (Биомерье, Франция).

Полученные результаты и их новизна. У 128 пациентов с разной степенью тяжести папуло-пустулезной формы розацеа проведено комплексное изучение состояния перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы, концентрации фактора роста эндотелия сосудов VEGF и провоспалительных цитокинов. Установлена взаимосвязь между степенью тяжести и состоянием прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза, уровнем неоангиогенеза и цитокиновым статусом. На основании выявленных нарушений разработаны клинико-лабораторные критерии оценки степени тяжести. Определены видовой состав и чувствительность к антибактериальным препаратам микроорганизмов, изолированных с кожных покровов и содержимого пустул у пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести папуло-пустулезной формы розацеа. Доказана высокая клиническая эффективность разработанного комбинированного метода лечения пациентов с разной степенью тяжести дерматоза, способствующего нормализации выявленных метаболических нарушений.

Рекомендации по использованию: разработанные и внедренные в практическое здравоохранение методы диагностики и лечения папуло-пустулезной формы розацеа могут использоваться в учреждениях здравоохранения, оказывающих помощь пациентам с розацеа; в учреждениях образования, обеспечивающих получение высшего медицинского образования и последипломную подготовку специалистов.

Область применения: дерматовенерология, косметология.

SUMMARY

Yarmolik Alena Sergeevna

Clinical and laboratory substantiation and evaluation of efficacy of the combined therapy of papulo-pustular rosacea in women

Key words: rosacea, papulo-pustular subtype, lipid peroxidation, antioxidant protection, vascular endothelial growth factor (VEGF), cytokines, diagnostics and treatment.

Objective: to develop a method of combined therapy of papulo-pustular rosacea in view of the severity of disease and to prove the effectiveness of the treatment with clinical and laboratory criteria.

Methods used in the study: clinical, spectrophotometric, immunofermental, microbiological, statistical.

Used equipment: spectrophotometer «SF-46» (Russia); spectrofluorometer «Solar» PV1251C (Belarus); immunofermental analyzer «Sunrise» TECAN (Austria), microbiological analyzer VITEC 2 (bioMérieux, France).

Results and their novelty. A complex study of lipid peroxidation, antioxidant system, the concentration of vascular endothelial growth factor VEGF and proinflammatory cytokines was conducted in 128 patients with different severity of papulo-pustular rosacea. The relationship between the severity and the state of prooxidant-antioxidant homeostasis level, neoangiogenesis and cytokine status was established. Clinical and laboratory criteria for estimation of the severity were developed on the basis of the revealed violations. The species composition and antibiotic sensitivity of the microorganisms isolated from the skin and the contents of pustules in patients with moderate and severe papulo-pustular rosacea were determined. A high clinical efficacy of the developed combined method of treatment of patients with different severity of dermatosis, contributing to the normalization of the identified metabolic disorders was proved.

Recommendations for use: developed and implemented in to practical health care methods of diagnostics and treatment of papulo-pustular rosacea may be used in health care facilities that render medical care to patients with rosacea; in educational institutions providing higher medical education and postgraduate training.

Application area: dermatovenereology, cosmetology.

Научное издание

ЯРМОЛИК
Елена Сергеевна

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ОБОСНОВАНИЕ И ОЦЕНКА
ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ
ПАПУЛО-ПУСТУЛЕЗНОЙ ФОРМЫ РОЗАЦЕА У ЖЕНЩИН**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни

Подписано в печать 20.09.2016.
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Таймс. Ризография.
Усл. печ. л. 1,4. Уч.-изд. л. 1,38. Тираж 80 экз. Заказ 207.

Издатель и полиграфическое исполнение
учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет».
ЛП № 02330/445 от 18.12.2013.
Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно.