

ШУРУБЕЙ В. А., ТКАЧЕНКО С. Б.,  
ТЕПЛЮК Н. П.

## Исследование микроциркуляции кожи лица и век у больных розацеа методом лазерной доплеровской флоуметрии

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова  
119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8 стр.2  
e-mail: jesy@rambler.ru

### Реферат

**Введение и цель работы.** В настоящее время в изучении патогенеза розацеа большое значение уделяется нарушениям микроциркуляции. В связи с особенностью строения кожи век изучение нарушений микроциркуляции в данной области представляется актуальной задачей. Целью исследования явилось исследование микроциркуляции кожи лица и век у больных розацеа методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) до и после лечения 0,1 %-й мазью такролимуса и 15 %-м гелем азелаиновой кислоты, блефарогелем 2 и блефаролосьоном.

**Материал и методы исследования.** В исследовании принимали участие 70 больных различными клиническими формами розацеа. Больным проводилось исследование микроциркуляции в области кожи лица и кожи век методом лазерной доплеровской флоуметрии. Пациенты были разделены на 2 группы: применявшие 0,1 %-й мазь такролимуса на кожу лица и век и применявшие 15 %-й гель азелаиновой кислоты на кожу лица, блефарогель 2 и блефаролосьон на кожу век. Через месяц исследование проводилось повторно для оценки эффективности проводимой терапии.

**Результаты исследования и их обсуждение.** У больных розацеа отмечается повышение ПМ (показателя микроциркуляции) в области кожи лица и пораженной кожи век. При исследовании амплитудно-частотного спектра ЛДФ-грамм выявлено, что в области пораженной кожи лица отмечаются застойные явления в артериальном, а в области кожи век — в венозном звене микроциркуляторного русла. В обеих группах больных на фоне проводимой терапии наблюдалось значительное улучшение параметров микроциркуляции.

**Выводы.** Лазерная доплеровская флоуметрия является эффективным методом для исследования нарушений микроциркуляции в области кожи лица и пораженной кожи век при розацеа, а также для оценки эффективности терапии этих больных.

**Ключевые слова:** розацеа, микроциркуляция, лазерная доплеровская флоуметрия.

### Введение

Розацеа (розовые угри) — хроническое, рецидивирующее заболевание, как правило, кожи лица, имеющее полиэтиологическую природу и характеризующееся стадийным течением [8].

У большинства пациентов с розацеа отмечены эпизоды покраснения кожи лица, сопровождающиеся чувством жара, которые провоцируются стрессом, приемом острой пищи, употреблением горячих напитков, нахождением в условиях повышенных температур. На основании этих данных рядом авторов была выдвинута гипотеза о ведущей роли сосудистых изменений в патогенезе розацеа [6, 7, 9]. Показано значительное усиление кровотока в сосудах кожи этих больных, а также уменьшение эритемы при применении  $\alpha$  1-адренормиметиков, что может свидетельствовать о важной роли сосудистых изменений в патогенезе розацеа [7]. Нарушение оттока крови и стаз возникают в системе *vena facialis angularis*, соответствующей наиболее частой топографии розацеа. По этой вене также осуществляется отток крови от конъюнктивы, что может служить объяснением частого поражения глаз при этом заболевании (около 30 % случаев) [6, 8]. Одним из наиболее частых проявлений офтальморозацеа является розацеа-блефарит. Поражение кожи век сопровождается зудом, жжением, сухостью глаз [11].

Кожа век характеризуется уменьшением количества рядов клеток в эпидермисе, толщины рогового слоя. Известно, что pH поверхности кожи век имеет более щелочной показатель, чем другие участки кожного покрова. Накоплены сведения о большей проницаемости рогового слоя век для лекарственных и токсических веществ. Кроме того, отличительной особенностью состава кожи век является ее склонность к повышенной гидратации [2]. Эти и другие особенности кожи век требуют дальнейшего изучения патофизиологических процессов в коже век при розацеа, в том числе механизмов нарушения микроциркуляции.

Для оценки состояния микроциркуляторного русла кожи существует большое количество методик. Среди них наиболее актуальны неинвазивные методы, позволяющие проводить исследование в режиме реального времени. Их преимуществами являются безопасность, возможность проводить как многократные, так и продолжительные измерения. Одним из таких методов является лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) [1, 3, 9].

Для лечения розацеа применяются системные и местные антибактериальные препараты, системный и топический метронидазол. При обнаружении *Demodex folliculorum* на ресницах проводится гигиена

век с использованием блефаролосьона, блефарогелей 1, 2 [4]. В зарубежной литературе имеются сообщения об эффективности 0,1 %-й мази такролимуса при лечении розацеа [10]. Однако в отечественной литературе данные об эффективности ее применения при этом заболевании отсутствуют.

### Материал и методы исследования

Исследование микроциркуляции было проведено у 70 больных розацеа. У 23 пациентов (32,9 %) выявлено одно из характерных для розацеа поражений глаз или сочетание нескольких видов патологии: блефарит — у 17 пациентов (24,3 %), конъюнктивит — у 2 (2,86 %), кератит — у 4 (5,7 %) (из них язва роговицы — у 3 (4,3 %)). В качестве контроля были обследованы 16 здоровых добровольцев. Распределение больных по клиническим формам розацеа было следующим: 21 больной эритематозной формой, 35 больных папуло-пустулезной формой, 6 больных фиматозной формой, 7 больных стероидной формой; у 1 пациента с розацеа-кератитом проявлений розацеа на лице не отмечено.

Пациенты получали общее лечение: при папуло-пустулезной форме розацеа проводили антибактериальную терапию (юнидокс-солютаб 100 мг 2 раза в день 7 дней), при обнаружении *Demodex folliculorum* использовали метронидазол 250 мг 1 таблетка 3 раза в день 4 недели. Местно назначался 15 %-й гель азелаиновой кислоты (3 больным с эритематозной формой, 23 больным с папуло-пустулезной формой, 4 больным с фиматозной формой, 2 больным со стероидной формой).

При неэффективности или плохой переносимости азелаиновой кислоты — 0,1 %-я мазь такролимуса (18 больных с эритематозной формами, 12 больных с папуло-пустулезной, 2 больных с фиматозной, 5 больных со стероидной). Для лечения поражения век применяли 0,1 %-ю мазь такролимуса на веки у 12 пациентов, получавших данный препарат на кожу лица. У 5 пациентов применяли теплые компрессы с блефаролосьоном, блефарогелем 2.

Исследование микроциркуляции в области кожи лица и век проводилось методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на аппарате ЛАКК-01 («Лазма», Россия). Капиллярный кровоток при ЛДФ характеризуется показателем микроциркуляции (ПМ), который является функцией от концентрации эритроцитов в зондируемом объеме ткани ( $N_{эр}$ ) и их усредненной скорости ( $V_{cp}$ ).

$$ПМ = N_{эр} * V_{cp}$$

ПМ измеряется в относительных перфузионных единицах (перф. ед.) Так как данная величина носит переменный (случайный) характер, при исследовании проводится вычисление следующих статистических величин:

$M$  — среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции;

$\sigma$  — среднее квадратическое отклонение амплитуды колебания кровотока; данный показатель при увеличении своего значения указывает на рост функции регуляторных механизмов.

$Kv$  (коэффициент вариации) —  $\sigma/M \times 100$  %; уве-

личение данного показателя свидетельствует о повышении вазомоторной активности сосудов.

Основными типами колебаний, выявляемыми с помощью амплитудно-частотного спектра ЛДФ-граммы, являются:

— медленные волны колебаний (LF-ритм) — диапазон частот 0,05–0,12 Hz, 3–12 колебаний в минуту;

— быстрые волны колебаний (HF-ритм) — диапазон частот 0,2–0,4 Hz, 12–24 колебаний в минуту;

— пульсовые волны колебаний (CF-ритм) — диапазон частот 0,8–1,5 Hz; 48–120 колебаний в минуту.

Важную роль в оценке изменений микроциркуляции занимает анализ функционирования активного и пассивного механизмов кровотока: доминирование активного над пассивным механизмом, подавление активных ритмов, интенсивность колебаний, относящихся к пассивному механизму.

Активный механизм регуляции кровотока обусловлен:

1. миогенной активностью вазомоторов, определяемой как  $A_{max} LF/M$ , где  $A_{max} LF$  — максимальная амплитуда колебаний кровотока в диапазоне 3–12 колебаний в минуту,  $M$  — среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции;

2. нейрогенными влияниями, которые определяют состояние сосудистого тонуса  $\sigma/A_{max} LF$ , где  $\sigma$  — среднее квадратическое отклонение колебаний кровотока от среднего значения  $M$ .

Пассивный механизм модуляции кровотока включает два фактора:

1. флуктуации кровотока, синхронизированные с кардиоритмом, определяются соотношением  $A_{max} CF/\sigma$ , где  $A_{max} CF$  — максимальная амплитуда колебания кровотока в диапазоне 50–90 колебаний в минуту.

2. флуктуации кровотока, синхронизированные с дыхательным ритмом, определяются соотношением  $A_{max} HF/\sigma$ , где  $A_{max} HF$  — максимальная амплитуда колебания кровотока в диапазоне 12–24 колебания в минуту.

При исследовании амплитудно-частотного спектра ЛДФ-грамм оценивались следующие показатели:

$ALF/CKO$  — показатель, характеризующий работу гладких мышц в стенках сосудов кожи, оценивающий преимущественно изменения в артериолах;

$ANF/CKO$  — показатель, характеризующий изменения в веноулярном отделе микроциркуляторного русла, вызванные дыхательными экскурсиями;

$ACF/CKO$  — показатель, характеризующий перепады давления вследствие сердечных сокращений.

Интегральной характеристикой гемодинамики кровотока может служить индекс эффективности микроциркуляции, который устанавливает соотношение между активным и пассивным механизмом регуляции кровотока в системе микроциркуляции:

$$ИЭМ = A_{max} LF / (A_{max} HF + A_{max} CF)$$

Для удобства анализа и обработки данных расчетные величины представляются в процентном соотношении [5].

Исследование микроциркуляции проводилось при неярком освещении после 10-минутного отдыха пациентов. Измерения проводились кожным датчиком

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

в различных точках на коже лица и век (не менее 3 измерений за одно исследование с последующим вычислением среднего значения). Через месяц исследование проводилось повторно для контроля эффективности проводимой терапии.

### Результаты исследования

У больных розацеа отмечалось достоверное повышение ПМ в области кожи лица, а у больных розацеа-блефаритом — в области кожи век ( $p < 0,05$ ), а также повышение коэффициента вариации, что свидетельствует о повышении вазомоторной активности сосудов у этих пациентов (таблица 1).

При исследовании амплитудно-частотного спектра ЛДФ-грамм на коже лица у больных розацеа отмечалось достоверное повышение показателей ALF/СКО и ИЭМ ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о преобладании гипертонуса артериол за счет воздействия миогенного и нейрогенного факторов. В области пораженной кожи век у больных розацеа отмечается достоверное повышение показателя АНФ, снижение ИЭМ ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о выраженных застойных явлениях в веноулярном отделе микроциркуляторного русла (таблица 2).

Как на фоне применения 0,1 %-й мази такролимуса на кожу лица и век, так и на фоне применения 15 %-го геля азелаиновой кислоты на кожу лица, блефарогеля 2 и блефаролосьона на кожу век у больных розацеа отмечалось достоверное снижение ПМ в области кожи лица и век (таблица 3).

Также на фоне применения 0,1 %-й мази такролимуса на кожу лица и век и на фоне применения 15 %-го геля азелаиновой кислоты на кожу лица, блефарогеля 2 и блефаролосьона на кожу век у больных розацеа через месяц отмечалась нормализация показателей ALF/СКО, АНФ/СКО, ИЭМ (таблица 4).

### Обсуждение результатов

По данным лазерной доплеровской флоуметрии, у больных розацеа выявлено повышение ПМ в области кожи лица и пораженной кожи век. В области пораженной кожи лица отмечается достоверное повышение показателя ALF/СКО и ИЭМ ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о застойных явлениях в артериальном звене микроциркуляторного русла. В области пораженной кожи век наблюдается повышение показателя АНФ/СКО, снижение ИЭМ ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о нарушении микроциркуляции на уровне венул.

Результаты исследования показателей ЛДФ-граммы у больных розацеа до лечения

Таблица 1

Группа	Кожа лица			Кожа век		
	ПМ, перф.ед.	СКО	КВ, %	ПМ, перф.ед.	СКО	КВ, %
Больные розацеа с поражением кожи век	14,4±0,43*	1,52	10,5*	12,58±0,22*	0,78	6,2
Больные розацеа без поражения кожи век	14,51±0,39*	1,35	9,3*	10,6±0,26*	0,83	7,5
Добровольцы	11,44±0,3	0,89	7,7	10,45±0,26*	0,79	7,5

Примечание: \* — достоверное ( $p < 0,05$ ) различие показателей относительно исходных.

Результаты исследования амплитудно-частотного спектра ЛДФ-грамм у больных розацеа до лечения

Таблица 2

Группа	ALF/СКО		АНФ/СКО		АСФ/СКО		ИЭМ	
	Кожа лица	Кожа век	Кожа лица	Кожа век	Кожа лица	Кожа век	Кожа лица	Кожа век
Больные розацеа с поражением кожи век	141,74± 1,14%*	128,71± 0,47%	73,16± 0,52%	92,08± 0,97%*	38,33± 1,42%	42,21± 0,75%	1,29± 0,016*	0,99± 0,012*
Больные розацеа без поражения кожи век	143,26± 1,18%*	126,65± 0,51%	74,32± 0,87%	73,26± 0,76%	37,24± 1,13%	39,45± 1,36%	1,27± 0,014*	1,15± 0,018
Добровольцы	128,14± 0,85%	128,01± 0,88%	69,23± 0,82%	70,40± 1,17%	38,06± 0,9%	38,76± 0,89%	1,19± 0,017	1,17± 0,016

Примечание: \* — достоверное ( $p < 0,05$ ) различие показателей относительно исходных.

Результаты исследования амплитудно-частотного спектра ЛДФ-грамм на фоне лечения

Таблица 3

Группа	Кожа лица			Кожа век		
	ПМ	СКО	КВ	ПМ	СКО	КВ
На фоне применения 0,1%-й мази такролимуса						
До лечения	14,36±0,52 перф. ед.	1,56	10,3%	12,69±0,37 перф. ед.	0,81	6,4%
После лечения	12,92±0,61 перф. ед.*	1,83	14,1%	10,22±0,26 перф. ед.*	0,78	7,6%
На фоне применения 15%-го геля азелаиновой кислоты						
До лечения	14,58±0,64 перф. ед.	1,44	9,7%	—	—	—
После лечения	12,49±0,46 перф. ед.*	0,66	5,2%	—	—	—
На фоне применения блефарогеля 2 и блефаролосьона						
До лечения	—	—	—	12,71±0,56 перф. ед.	0,72	7,2%
После лечения	—	—	—	10,06±1,07 перф. ед.*	1,51	15%

Примечание: \* — достоверное (p<0,05) различие показателей относительно исходных.

Результаты исследования амплитудно-частотного спектра ЛДФ-грамм до и после комплексного лечения

Таблица 4

Показатель	ALF/СКО		АНФ/СКО		АСФ/СКО		ИЭМ	
	Кожа лица	Кожа век	Кожа лица	Кожа век	Кожа лица	Кожа век	Кожа лица	Кожа век
0,1 %-й мазь такролимуса								
До лечения	139,95± 0,82 %	128,62± 0,47 %	73,19±0,40 %	92,90±1,75 %	37,33±0,68 %	39,80±0,97 %	1,27±0,006	1,05±0,02
После лечения	127,16± 1,32 %*	126,09± 0,86 %	68,13±0,70 %	74,74 ±1,55 %*	36,66±1,00 %	38,43±0,78 %	1,22 ±0,021*	1,12 ±0,018*
15 %-го гель азелаиновой кислоты								
До лечения	140,14± 0,91 %	—	74,34±0,30 %	—	33,32±0,82 %	—	1,27 ±0,016	—
После лечения	129,66±2,2 %*	—	68,64 ±1,77 %*	—	30,15±1,89 %	—	1,21 ±0,034*	—
блефарогель 2 и блефаролосьон								
До лечения	—	127,48± 0,68 %	—	90,93±1,94 %	—	36,39±1,2 %	—	1,12±0,024
После лечения	—	125,76± 3,13 %	—	70,36±1,76 %*	—	40,14±1,42 %	—	1,15± 0,026*

Примечание: \* — достоверное (p<0,05) различие показателей относительно исходных.

На фоне применения 0,1 %-й мази такролимуса на кожу лица и век и на фоне применения 15%-го геля азелаиновой кислоты на кожу лица, блефарогеля 2 и блефаролосьона на кожу век у больных розацеа отмечалось достоверное снижение ПМ в области кожи лица и век, а также нормализация показателей ALF/СКО, АНФ/СКО, ИЭМ. Таким образом, применение 0,1 %-й мази такролимуса и 15 %-го геля азелаиновой кислоты при розацеа одинаково эффективно приводит к нормализации показателей микроциркуляции у этих больных.

**Выводы**

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что лазерная доплеровская флоуметрия является эффективным методом для исследования нарушений микроциркуляции в области кожи лица и пораженной кожи век у больных розацеа, а также для оценки эффективности терапии этих больных.

## Литература

1. Аламакин Д. С., Ткаченко С. Б., Иванова Е. В. Оценка возрастных изменений микроциркуляции кожи с использованием лазерной доплеровской флоуметрии // Эксперимент. и клин. дерматокосметол. 2013. № 1. С. 6–9.
2. Аравийская Е. Р., Соколовский Е. В. Руководство по дерматокосметологии. СПб., 2008.
3. Давыдова А. В., Моррисон А. В., Утц С. Р. и др. Оценка состояния микроциркуляторного русла кожи лица методом лазерной доплеровской флоуметрии // Саратов. науч.-мед. журн. 2012. Т. 8. № 2. С. 615–621.
4. Забегайло А. О. Современные возможности профилактики и лечения блефароконъюнктивальной формы синдрома «сухого глаза» демодекозной этиологии: дис. ... канд. мед. наук. 115 с.
5. Козлов В. И., Мач Э. С., Сидоров В. В. Инструкция по применению лазерного анализатора капиллярного кровотока ЛАКК-01. М., 2002.
6. Олисова О. Ю., Додина М. И. Современные представления о патогенезе розацеа // Эксперимент. и клин. дерматокосметол. 2010. № 6. С. 18–22.
7. Панкина Е. С. Нарушения микроциркуляции кожи лица при розацеа и методы их коррекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2008.
8. Потехаев Н. Н. Акне и розацеа. М., 2007.
9. Хугаева В. К., Ардасенов А. В., Ткаченко С. Б., Потехаев Н. Н. Методы прижизненного изучения микроциркуляции кожи // Эксперимент. и клин. дерматокосметол. 2003. № 1. С. 8–16.
10. Bamford J. T., Elliott B. A., Haller I. V. Tacrolimus effect on rosacea // J. Am. Acad. Dermatol. 2004. № 50 (1). P. 107–118.
11. Tanzi E. L., Weinberg J. M. The ocular manifestations of rosacea // Cutis. 2001. № 68 (2). P. 112–114.

UDK [616–092.6]

Shrubey V. A., Tkachenko S. B., Tepluk N. P.

## A study of the microcirculation of the skin and eyelids in patients with rosacea by laser doppler flowmetry

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University  
119991, Russia, Moscow, 8-2 Trubetskaya st.  
e-mail: jecy@rambler.ru

## Abstract

**Introduction and aim.** Currently, the study of the pathogenesis of rosacea is very important on disorders of microcirculation. Due to the feature of the structure of the eyelid skin microcirculation disorders learning in this area seems an urgent task. The aim of the study was to study the microcirculation of the face skin and eyelid skin in patients with rosacea by laser Doppler flowmetry (LDF) before and after treatment with tacrolimus ointment 0.1 % and 15 % azelaic acid gel, Blefarogel 2 and Blefaroloson.

**Materials and methods.** The study involved 70 patients with different clinical forms of rosacea. Patients surveyed microcirculation in the skin of the face and eyelid skin by laser Doppler flowmetry. Patients were divided into 2 groups: who applied 0.1 % tacrolimus ointment on the skin of the face and eyelids and who applied 15 % azelaic acid gel on the face skin, Blefarogel 2 and Blefaroloson on the eyelid skin. A month study was conducted again to measure the effectiveness of the therapy.

**Results and discussion.** Patients with rosacea marked increase in IM (index of microcirculation) in the face skin and the affected eyelid skin. The study of amplitude-frequency spectrum of LDF-grams of the face skin revealed stagnation in the arterial and in the affected eyelids skin — in the venous link microvasculature. In both groups of patients background therapy showed a significant improvement of microcirculation parameters.

**Conclusions.** Laser Doppler flowmetry is an effective method for the investigation of violations of the microcirculation in the skin and the affected eyelid skin in rosacea, as well as to evaluate the effectiveness of therapy in these patients.

**Keywords:** rosacea, microcirculation, laser doppler flowmetry.

## References

1. Alamakan D. S., Tkachenko S. B., Ivanova E. V. Ocenka vozrastnykh izmeneniy mikrocykulyacii kozhi s ispol'zovaniem lazernoy dopplerovskoy fluometrii // Eksperiment. i klin. dermatokosmetol. 2013. № 1. S. 6–9. [In Russian].
2. Araviyskaya E. R., Sokolovskiy E. V. Rukovodstvo po dermatokosmetologii. SPb., 2008. [In Russian].
3. Davydova A. V., Morrison A. V., Utc S. R. i dr. Ocenka sostoyaniya mikrocykulyatornogo rusla kozhi lica metodom lazernoy dopplerovskoy fluometrii // Saratov. nauch.-med. zhurn. 2012. T. 8. № 2. S. 615–621. [In Russian].
4. Zabegaylo A. O. Sovremennye vozmozhnosti profilaktiki i lecheniya blefarokon'yunktival'noy formy sindroma «suhogo glaza» demodekoznoy etiologii: dis. ... kand. med. nauk. 115 s. [In Russian].
5. Kozlov V. I., Mach E. S., Sidorov V. V. Instrukciya po primeneniyu lazernogo analizatora kapillyarnogo krovotoka LAKK-01. M., 2002. [In Russian].
6. Olishova O. YU., Dodina M. I. Sovremennye predstavleniya o patogeneze rozacea // Eksperiment. i klin. dermatokosmetol. 2010. № 6. S. 18–22. [In Russian].
7. Pankina E. S. Narusheniya mikrocykulyacii kozhi lica pri rozacea i metody ih korrekcii: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. SPb., 2008. [In Russian].
8. Potekaev N. N. Akne i rozacea. M., 2007. [In Russian].
9. Hugaeva V. K., Ardasenov A. V., Tkachenko S. B., Potekaev N. N. Metody prizhiznennogo izucheniya mikrocykulyacii kozhi // Eksperiment. i klin. dermatokosmetol. 2003. № 1. S. 8–16. [In Russian].
10. Bamford J. T., Elliott B. A., Haller I. V. Tacrolimus effect on rosacea // J. Am. Acad. Dermatol. 2004. № 50 (1). P. 107–118.
11. Tanzi E. L., Weinberg J. M. The ocular manifestations of rosacea // Cutis. 2001. № 68 (2). P. 112–114.