

8. Lønnberg A.S. et al. Association of psoriasis with the risk for type 2 diabetes mellitus and obesity. *JAMA dermatology*. 2016; 152 (7): 761–767.
9. Shimi G. et al. The interplay between obesity, immunosenescence, and insulin resistance. *Immunity & Ageing*. 2024; 21 (1): 13.
10. Secchiero P. et al. Metabolic Syndrome and Psoriasis: Pivotal Roles of Chronic Inflammation and Gut Microbiota. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024; 25 (15): 8098.
11. Choudhary S. et al. The association of metabolic syndrome and psoriasis: a systematic review and meta-analysis of observational study. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*. 2020; 20 (5): 703–717.
12. Calazzo G. et al. Psoriasis, cardiovascular events, and biologics: lights and shadows. *Frontiers in immunology*. 2018; 9: 1668.
13. Nast A. et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris-Part 1: treatment and monitoring recommendations. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology*. 2020; 34 (11): 2461–2498.
14. Bishehsari F., Voigt R.M., Keshavarzian A. Circadian rhythms and the gut microbiota: from the metabolic syndrome to cancer. *Nature Reviews Endocrinology*. 2020, T. 16, №. 12. С. 731–739.
15. Gisondi P. et al. Hypochondriasis and personality traits of patients with chronic plaque psoriasis. *Dermatology*. 2022; 238(2): 276–282.
16. Mehta N.N. et al. IFN-γ and TNF-α synergism may provide a link between psoriasis and inflammatory atherogenesis. *Scientific reports*. 2017; 7 (1): 13831.
17. Rose S. et al. Characterization of immune cells in psoriatic adipose tissue. *Journal of Translational Medicine*. 2014; 12: 1–13.
18. Gisondi P. et al. Serum chemerin is increased in patients with chronic plaque psoriasis and normalizes following treatment with infliximab. *British Journal of Dermatology*. 2013; 168 (4): 749–755.
19. Davidovici B.B. et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *Journal of Investigative Dermatology*. 2010; 130 (7): 1785–1796.
20. Eder L. et al. Serum adipokines in patients with psoriatic arthritis and psoriasis alone and their correlation with disease activity. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013; 72 (12): 1956–1961.
21. Brownstein M.H. Psoriasis and diabetes mellitus. *Archives of Dermatology*. 1966; 93 (6): 654–655.
22. Binazzi M., Calandra P., Lisi P. Statistical association between psoriasis and diabetes: further results. *Archives of Dermatological Research*. 1975; 254 (1): 43–48.
23. Armstrong A.W., Harskamp C.T., Armstrong E.J. Psoriasis and the risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA dermatology*. 2013; 149 (1): 84–91.
24. Gisondi P. et al. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Clinics in dermatology*. 2018; 36 (1): 21–28.
25. Di Vincenzo A. et al. Insulin stimulates IL-23 expression in human adipocytes: a possible explanation for the higher prevalence of psoriasis in obesity. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. 2023. С. 1885–1893.
26. Teng M.W. L. et al. IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. *Nature medicine*. 2015; 21 (7): 719–729.
27. Yoshiki R. et al. IL-23 from Langerhans cells is required for the development of imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis by induction of IL-17A-producing γδ T cells. *Journal of Investigative Dermatology*. 2014; 134 (7): 1912–1921.
28. Wohn C. et al. Langerin⁺ conventional dendritic cells produce IL-23 to drive psoriatic plaque formation in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013; 110 (26): 10723–10728.
29. Arnold I.C. et al. CD11c⁺ monocyte/macrophages promote chronic *Helicobacter hepaticus*-induced intestinal inflammation through the production of IL-23. *Mucosal immunology*. 2016; 9 (2): 352–363.
30. Piskin G. et al. In vitro and in situ expression of IL-23 by keratinocytes in healthy skin and psoriasis lesions: enhanced expression in psoriatic skin. *The Journal of Immunology*. 2006; 176 (3): 1908–1915.
31. Kochumon S. et al. Increased adipose tissue expression of IL-23 associates with inflammatory markers in people with high LDL cholesterol. *Cells*. 2022; 11 (19): 3072.
32. Pirowska M. et al. The level of proinflammatory cytokines: interleukins 12, 23, 17 and tumor necrosis factor-α in patients with metabolic syndrome accompanying severe psoriasis and psoriatic arthritis. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*. 2018; 35(4): 360–366.
33. Sumarac-Dumanovic M. et al. Increased activity of interleukin-23/interleukin-17 proinflammatory axis in obese women. *International journal of obesity*. 2009; 33 (1): 151–156.
34. Singh S. et al. Obesity and response to anti-tumor necrosis factor-α agents in patients with select immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018; 13 (5): e0195123.
35. Mourad A. et al. Factors predicting persistence of biologic drugs in psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Dermatology*. 2019; 181 (3): 450–458.
36. Alemany M. The metabolic syndrome, a human disease. *International journal of molecular sciences*. 2024; 25 (4): 2251.
37. Norden A. et al. Risk of psoriasis according to body mass index: A retrospective cohort analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2022; 86 (5): 1020–1026.
38. Phan C. et al. Metabolic comorbidities and hypertension in psoriasis patients in France. Comparisons with French national databases. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. Elsevier Masson, 2016; 143 (4): 264–274.
39. Armstrong A.W., Harskamp C.T., Armstrong E.J. The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of hypertension*. 2013; 31 (3): 433–443.
40. Hu M.Y., Yang Q., Zheng J. The association of psoriasis and hypertension: focusing on anti-inflammatory therapies and immunological mechanisms. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2020; 45 (7): 836–840.
41. Ma C. et al. The association between psoriasis and dyslipidaemia: a systematic review. *British Journal of Dermatology*. 2013; 168 (3): 486–495.
42. Wu S. et al. Hypercholesterolemia and risk of incident psoriasis and psoriatic arthritis in US women. *Arthritis & Rheumatology*. 2014; 66 (2): 304–310.

Статья поступила / Received 11.05.2025
Получена после рецензирования / Revised 19.05.2025
Принята в печать / Accepted 23.05.2025

Сведения об авторах:

Владимирова Ирина Сергеевна, к.м.н., врач-дерматовенеролог¹, старший преподаватель кафедры кожных и венерических болезней², E-mail: ivladimirva@rambler.ru., eLibrary SPIN: 3665–3904. ORCID: 000-0002-3798-3341
Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., проф., ректор, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии³ ORCID: 0000-0002-5044-5265
Бермас Александра Юрьевна, студентка 6 курса² ORCID: 0009-0005-7959-9750
Бондарь Остап Игоревич, к.м.н., главный врач¹, доцент кафедры кожных и венерических болезней².

¹ СПб ГБУЗ «Кожно-венерологический диспансер № 10 – Клиника дерматологии и венерологии», Санкт-Петербург

² ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург

³ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

Автор для переписки: Владимирова Ирина Сергеевна. E-mail: ivladimirva@mail.ru

About authors

Vladimirova Irina S., PhD Med, dermatovenerologist¹, senior lecturer at Dept of Skin and Venereal Diseases². E-mail: ivladimirva@rambler.ru., eLibrary SPIN: 3665–3904. ORCID: 000-0002-3798-3341
Kruglova Larisa S., DM Sci (habil.), professor, rector, head of Dept of Dermatovenerology and Cosmetology³ ORCID: 0000-0002-5044-5265
Bermas Alexandra Yu., 6th year student² ORCID: 0009-0005-7959-9750
Bondar Ostep I., PhD Med, chief physician¹, associate professor at Dept of Skin and Venereal Diseases².

¹ Skin and Venereal Diseases Dispensary No. 10 – Clinic of Dermatology and Venereology, St. Petersburg, Russia

² S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

³ Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia

Correspondence author: Irina S. Vladimirova E-mail: ivladimirva@mail.ru

Для цитирования: Владимирова И.С., Круглова Л.С., Бермас А.Ю., Бондарь О.И. Псориаз, коморбидное ожирение и эффективность ингибитора ИЛ23 гуселкумаба на примере клинических случаев. *Медицинский алфавит*. 2025; (8): 8–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-8-8-14>

For citation: Vladimirova I.S., Kruglova L.S., Bermas A. Yu., Bondar O.I. Psoriasis, comorbid obesity, and the efficacy of the IL23 inhibitor guselkumab based on clinical cases. *Medical alphabet*. 2025; (8): 8–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-8-8-14>



DOI: 10.33667/2078-5631-2025-8-14-20

Розацеа: возможности комбинированного применения геля метронидазола и фототерапии

Л. С. Круглова¹, К. Б. Ольховская¹, К. А. Новиков², Л. В. Терентьева³

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

²ООО «Центр лазерной дерматокосметологии и здоровья Доклазер»

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Розацеа – хроническое воспалительное заболевание кожи лица, характеризуется чрезвычайной распространённостью, длительными рецидивирующим течением и медленной реабилитацией пациентов. Мультифакторальный генез данного дерматоза определяет обоснованность применения комбинированных методов терапии с использованием средств для местной терапии с доказанной эффективностью в сочетании с физиотерапевтическими методиками, воздействующими на восстановление микроциркуляции и устранения остаточной эритемы. В статье приводятся данные сравнительного наблюдательного исследования, целью которого являлось определение эффективности и переносимости сочетанной терапии папуло-пустулезного подтипа розацеа с использованием геля

с метронидазолом 1 % (препарат Метрогил® гель), а также фото- и лазеротерапии. В результате обследования и лечения 87 пациентов, было показано, что при розацеа отмечаются выраженные нарушения микроциркуляции кожи лица. Применение наружного препарата с противовоспалительной активностью и современных аппаратных технологий способствует сокращению сроков достижения клинического эффекта, хорошей переносимости терапии и нормализации регионарного кровотока.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: розацеа, метронидазол гель 1 %, фототерапия, лазерная терапия, IPL-терапия, неодимовый лазер, эффективность, безопасность.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Rosacea: Possibilities of Combined Use of Metronidazole Gel and Phototherapy

L. S. Kruglova¹, K. B. Olkhovskaya¹, K. A. Novikov², L. V. Terentyeva³

¹Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

²LLC "Center for Laser Dermatocosmetology and Health Doklaser", Moscow, Russia

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

SUMMARY

Rosacea is a chronic inflammatory skin disease of the face, characterized by extreme prevalence, long-term recurrent course and slow rehabilitation of patients. Multifactorial genesis of this disease determines the validity of the use of combined methods of therapy using local therapy agents with proven effectiveness in combination with physiotherapeutic techniques that affect the restoration of microcirculation and the elimination of residual erythema. The article presents data from a comparative observational study aimed at determining the effectiveness and tolerability of combined therapy for papulopustular rosacea using 1 % metronidazole gel (Metrogyl Gel), as well as photo- and laser therapy. As a result of examination and treatment of 87 patients, it was shown that rosacea is characterized by pronounced disturbances of facial skin microcirculation. The use of an external drug with anti-inflammatory activity and modern hardware technologies helps to reduce the time to achieve a clinical effect, good tolerability of therapy and normalization of regional blood flow.

KEYWORDS: rosacea, metronidazole gel 1 %, phototherapy, laser therapy, IPL therapy, neodymium laser, efficacy, safety.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Актуальность исследования

Розацеа – относится к одним из самых распространенных дерматозов и встречается в России у 5 % населения, при этом общемировая статистика свидетельствует о её распространенности в довольно широких пределах: от 1 % до 22 % [1, 2]. Розацеа характеризуется хроническим, рецидивирующим течением с преимущественной центрально-фациальной локализацией (зона иннервации тройничного и лицевого нервов), с развитием стойкой или транзиторной эритемы, формированием телеангиэктазий, папул, пустул, реже фиматозных элементов и симптомов офтальморозацеа [3]. У большинства пациентов (до 80 %) отмечается синдром повышенной «чувствительности» кожи [4].

Основой развития розацеа является генетически детерминированная нейрососудистая дисрегуляция. Реализации генетической предрасположенности способствует воздействие экзогенных (инсоляция, разница температур, индивидуальная чувствительность к пищевым продуктам и алкоголю, лекарственные препараты, косметические средства, стресс) и эндогенных (гормональные отклонения, заболевания внутренних органов) триггеров [5–7].

Клинические проявления розацеа весьма вариабельны. Основным симптомом дерматоза является персистирующая центрально-фациальная эритема и телеангиэктазии (эритемато-телеангиэктатический подтип розацеа (ЭТР)). Более тяжелые варианты заболевания, сопровождаются усилением симптома «приливов» крови к лицу и появлением папуло-пустулезных элементов, которые также преимущественно локализуются в центральной части лица и не ассоциированы с фолликулярным аппаратом кожи (папуло-пустулезный подтип розацеа (ПППР)). Длительное

течение воспалительного процесса кожи лица формируют условия для развития эластоа, отеков, за счет лимфостаза и гиперплазии соединительной ткани, с формированием фим (фиматозный подтип розацеа (ФПР)). Буквально с начального периода дерматоза у пациентов с розацеа могут регистрироваться симптомы поражения глаз (телеангиэктазии, кератит, блефарит, конъюнктивит, язвы роговицы, иридоциклит, рецидивирующий холязион) (офтальморозацеа)) [8].

Одной из самых сложных терапевтических задач в дерматологии является определение индивидуальной тактики лечения пациентов с розацеа, что обусловлено наличием феномена «чувствительной» кожи, за счет поверхностного расположения сосудов кожи и их стойкого расширения. Большинство лекарственных препаратов, особенно предназначенных для наружной терапии, могут способствовать развитию ирритантного дерматита и обострению явлений розацеа. Определение лечебной тактики и продолжительности терапии должно быть основано на преобладании клинических симптомов и тяжести течения дерматоза индивидуально для каждого больного [9].

Золотым стандартом лечения легкой и средней степени тяжести ПППР является топический метронидазол, который активно применяется с 80-х годов прошлого столетия. Механизм действия метронидазола при розацеа до конца не изучен, однако в крупных международных рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях была доказана его высокая клиническая эффективность при топическом применении. Системное использование метронидазола в терапии розацеа считается нерациональным, в связи с необходимостью его длительного использования в значимых дозах и развитием нежелательных явлений, влияющих на повседневную активность больных. Считается, что

основной механизм действия метронидазола обусловлен его влиянием на экспрессию нейтрофилов и снижение продукции активных форм кислорода. Однозначно широкий спектр антибактериальной активности метронидазола также оказывает положительное влияние на течение розацеа, нормализуя микробиом на поверхности кожи, за счет снижения активности облигатных анаэробов и некоторых грамположительных бактерий. Однако стоит отметить, что клещи рода *Demodex* не чувствительны к данному препарату. Проведение сравнительных исследований с целью определения эффективности различных концентраций метронидазола при наружном применении у больных с розацеа показало равнозначные клинические результаты и переносимость лечения [10–12].

На современном этапе розацеа определяется как хроническое заболевание кожи, что обуславливает необходимость проведения длительной терапии с достижением эффекта «чистой кожи» с последующим применением проактивной и адьювантной терапии с целью предупреждения развития рецидивов при воздействии провоцирующих факторов. Одним из методов снижения активности течения дерматоза являются мероприятия по устранению основного субстрата развития розацеа – эндотелиальной дисфункции и нарушения микроциркуляции. Применение аппаратных методов лечения в межрецидивный период способствует устранению стойко расширенных сосудов, эритемы, воспаления в глубоких слоях дермы, где ограничен доступ топических лекарственных препаратов. Помимо этого, учитывая мультифакториальный генез розацеа, крайне важным аспектом ведения пациентов с данным заболеванием является участие смежных специалистов (эндокринологи, гастроэнтерологи и гинекологи) с целью выявления коморбидной патологии и возможного лечения соматических заболеваний [13–15].

Целью настоящего исследования являлось определение эффективности сочетанной терапии с использованием геля с метронидазолом 1 % (препарат Метрогил® гель) и физиотерапевтических методик.

Материал и методы

Критериями включения в исследование являлись: установленный диагноз ПППР (в том числе при сочетании ПППР+ЭТПР), возраст пациентов от 18 лет, добровольное подписанное согласие на участие в исследовании. Критериями невключения являлись другие подтипы розацеа, соматические

Таблица 1
Группы больных

Группа / Метод терапии	Количество пациентов (n/%)	Жен. муж. (n/%)	Возраст (лет)	Длительность заболевания (лет)
1 группа Метрогил®+ Nd: YAG (4 процедуры)	21/24,1%	16/18,3% 5/5,8%	35,9±5,1	3,7±2,2
2 группа Метрогил®+ IPL (4 процедуры)	24/27,6%	18/20,7% 6/6,9%	39,2±4,2	4,1±2,5
3 группа Метрогил®+ Nd: YAG + IPL (4 процедуры)	22/25,3%	17/19,5% 5/5,8%	38,3±3,6	3,5±1,6
4 группа Метрогил®	20/22,9%	14/16,1% 6/6,9%	37,7±4,9	3,1±2,7

заболевания в стадии декомпенсации, наркозависимость, беременность и период лактации, участие в других исследованиях менее, чем за 6 месяцев до включения в настоящее исследование, противопоказания для фототерапии.

Под наблюдением находилось 87 пациентов с установленным диагнозом ПППР (в том числе при сочетании ПППР+ЭТПР) среди них – 65/74,71 % лиц женского пола и – 22/25,29 % лиц мужского пола. Средний возраст составил 38,7±4,5 лет, длительность заболевания – 3,5±2,6 лет. Все пациенты были распределены 4 терапевтические группы исследования (табл. 1).

Все пациенты в качестве наружной терапии получали гель метронидазола 1 % (Метрогил®). Препарат наносился 2 раза в сутки на предварительно очищенную кожу. Продолжительность наружного применения геля Метрогил® составила 8 недель.

Фото – и лазеротерапия проводились с помощью системы Cutera Xeo, режимы Genesis 1064nm и LimeLight 520–1100nm. Сертификат качества ISO 13485:2016. Соответствует системам качества и правилам FDA; требованиям директивы ЕС о медицинских устройствах. РУ № ФСЗ 2009/03639 от 06.02.2009. Патентованная технология Genesis – неодимовое лазерное излучение 1064nm, с субмиллисекундной длительностью импульса, высокой пиковой мощностью и минимальной энергетической нагрузкой на биологическую ткань. Данная технология позволяет проводить лечение в квазинепрерывном режиме, практически без рисков развития осложнений и побочных эффектов. Lime Light – технология, в которой реализован принцип воздействия интенсивным импульсным светом (IPL) в диапазоне 520–1100nm, без применения сменных светофильтров. В Lime Light реализована патентованная технология True Puls, исключая спонтанные подъемы пиковой энергии, что обеспечивает прогнозируемость результатов лечения и безопасность использования, с минимальными рисками развития побочных эффектов и осложнений.

Пациенты 1, 2, 3 групп получили по 4 процедуры фототерапии с интервалом 2 недели в соответствии с протоколом исследования.

Оценка эффективности проводимой терапии производилась при помощи расчета данных дерматологического индекса шкалы симптомов (ДИШС). Согласно шкале – каждый из симптомов дерматоза оценивается по 4-х балльной системе, а сумма всех баллов (от 0 до 24) позволяла определить как степень тяжести дерматоза, так и динамику симптомов в процессе лечения.

Оценку микроциркуляции проводили с помощью ЛДФ – метод лазерной доплеровской флоуметрии, с использованием лазерного анализатора «ЛАКК – ОП», с длиной волны электромагнитного излучения 1064nm (Россия, Москва, ООО НПП «ЛАЗМА») номер регистрационного досье: № РД-21568/16575 от 28.03.2018). Статистический анализ проводился в программе IBM SPSS Statistics v25.

Результаты исследования

В результате наблюдения за пациентами в рамках данного исследования положительная динамика клинических симптомов розацеа регистрировалась во всех группах, при этом ни в одной из них не было выявлено побочных эффектов, лечение переносилось хорошо. При сравнении

эффективности проводимых лечебных мероприятий можно отметить, что в группах сочетанной с аппаратными методами терапии положительный результат отмечался в более ранние сроки.

В соответствие с показателями ДИШС через 1 месяц более выраженная динамика наблюдалась в 3 группе (комбинированное лечение) – снижение средних значений индекса составило 58,5%, в то время как в 1 группе показатель снизился на 43,6%, во 2 группе – на 38,9%, в 4 группе – на 32,9%. Через 2 месяца показатель ДИШС редуцировал на 86,5%, 83,6%, 96,1%, 76,4% в 1, 2, 3 и 4 группах соответственно (табл. 2).

Таким образом, включение в терапевтический комплекс методов фототерапии позволяет повысить эффективность лечения и значительно ускорить снижение интенсивности клинических проявлений розацеа. Следует отметить, что метронидазол хорошо сочетался с физиотерапевтическими методами и не требовал отмены препарата в дни проведения процедур.

Анализ результатов ЛДФ позволил определить, что у больных с розацеа до начала терапии наблюдалось увеличение притока крови к мелким сосудам и снижение сосудистого резерва, с замедлением кровотока. Сложившиеся условия приводят к повышению давления в микроциркуляторном русле с протеканием плазмы крови и выходом иммунокомпетентных клеток в межклеточное пространство. Сравнение результатов проведения ЛДФ продемонстрировало повышение эффективности терапии при сочетанном применении геля Метрогил® и различных методов физиотерапевтического воздействия. (табл. 3).

Во всех группах отмечалась положительная динамика показателей объема притока крови (М), коэффициента модуляции (σ). Также результаты инструментального исследования показали, что применение IPL и Nd: YAG в значительной степени влияли на основные показатели микроциркуляции, способствуя их нормализации: снижение притока крови к очагам поражения на коже лица и значительное повышение оттока, за счет увеличения сократительной способности сосудистой стенки.

Клинические примеры

Пациентка В., 39 лет. Розацеа диагностирована 7 лет назад и характеризовалась стойкой эритемой в центральной части лица с короткими периодами появления папуло-пустулезных высыпаний. Последнее обострение в течение 1,5 лет. Ранее проводимая терапия: топические ретиноиды, системное применение доксициклина – эффективность средняя. Сопутствующая соматическая патология: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ДПК), инфекция *H. Pylori*. Проведение эрадикационной терапии не повлияло на течение розацеа.

Таблица 2
Динамика индекса ДИШС (баллы) до и после лечения у пациентов 1–4 групп

ДИШС	До лечения	1 месяц наблюдения	2 месяца наблюдения
1 группа	18,65 [17,08; 20,52]	10,52* [9,35; 11,81]	2,52** [1,35; 3,81]
2 группа	17,91 [16,12; 18,49]	10,93* [9,37; 11,36]	2,94** [2,37; 3,36]
3 группа	18,58 [17,41; 19,41]	7,72* [6,42; 9,02]	0,72** [0,42; 1,02]
4 группа	18,41 [17,21; 18,53]	12,35 [11,22; 13,53]	4,35** [3,22; 5,53]

Примечание: использован критерий Манна-Уитни для непараметрических величин. * – различия достоверны по сравнению с показателями до начала терапии при $p < 0,05$; ** – различия достоверны по сравнению с показателями до начала терапии при $p < 0,001$.

Объективно: явления стойкой эритемы в центральной части лица, телеангиэктазии, множественные папулезные и единичные пустулезные элементы.

Проводимая терапия: сочетанное применение фото- и лазеротерапии: 4 процедуры, с интервалом в 14 дней; гель Метрогил® на область всей кожи лица 2 раза в день в течение 8-ми недель. Параметры фототерапии (IPL): плотность потока лазерного излучения: 18 Дж/см²; длительность импульса 18мс; частота подачи импульса: 1,5 гц; количество импульсов: до 300 импульсов на всю площадь кожи лица, кроме кожи век и губ. Количество проходов – 1 до появления слабой гиперемии. Сразу после снятия медиа – геля проводилась лазеротерапия неодимовым (1064nm) лазерным излучением в субмиллисекундном режиме излучения. Параметры лазеротерапии: плотность потока лазерного излучения: 13 Дж/см²; длительность импульса: 0,3мс; частота подачи импульса: 10гц; количество импульсов: до 10000 импульсов на всю площадь кожи лица, кроме кожи век. Количество проходов 3–5 до появления слабой гиперемии.

Таблица 3
Показатели ЛДФ до и после терапии (2 месяца) в группах исследования

Показатель ЛДФ (ye)	Группа 1 (n=21) До / После	Группа 2 (n=24) До / После	Группа 3 (n=22) До / После	Группа 4 (n=20) До / После	Значение p^* , попарные сравнения
М	18,62* [15,77; 24,45] / 12,9 [11,41; 13,65]	19,01 [14,55; 21,97] / 13,97 [11,02; 16,07]	18,65* [17,08; 20,52] / 11,52 [10,35; 12,81]	19,31* [15,44; 22,89] / 11,52 [10,35; 12,81]	$p_{1-2}=1$ $p_{1-3}=1$ $p_{2-3}=1$ $p_{1-4}=1$ $p_{2-4}=1$ $p_{3-4}=1$
σ	1,76 [1,3; 2,14] / 2,37 [1,75; 3,03]	1,72 [1,44; 2,51] / 1,81 [1,29; 2,51]	1,21 [1,12; 1,4] / 1,93 [1,37; 2,36]	1,38 [1,2; 1,74] / 1,92 [1,37; 2,36]	$p_{1-2}=1$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-4}=0,105$ $p_{2-4}=0,039$ $p_{3-4}=0,925$
A/H	0,11* [0,08; 0,43] / 0,56 [0,25; 0,97]	0,73 [0,29; 1,01] / 0,43 [0,12; 0,74]	0,11 [0,08; 0,47] / 0,12 [0,08; 0,63]	0,11 [0,08; 0,45] / 0,12 [0,08; 0,63]	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=1$ $p_{2-3}=0,001$ $p_{1-4}=1$ $p_{2-4}=0,001$ $p_{3-4}=1$
A/M	0,81* [0,68; 0,93] / 0,91 [0,83; 1,34]	0,98 [0,9; 1,6] / 0,89 [0,74; 1,07]	0,9 [0,69; 0,93] / 0,78 [0,48; 0,89]	0,86 [0,69; 0,95] / 0,78 [0,48; 0,89]	$p_{1-2}=0,029$ $p_{1-3}=1$ $p_{2-3}=0,055$ $p_{1-4}=1$ $p_{2-4}=0,059$ $p_{3-4}=1$

Примечание: использован критерий Данна с поправкой Бонферрони. * – различия достоверны по сравнению с показателями до начала терапии при $p < 0,05$



Рисунок 1 а. Пациентка В до лечения

Рисунок 1 б. Пациентка В через 2 месяца проведения сочетанной терапии (Метрогил гель® и фото- и лазеротерапия (3 группа))

Нанесение солнцезащитного средства SPF 50. На фоне терапии у пациентки наблюдалась выраженная положительная динамика (рис. 1 а и б).

Пациентка К, 43 года. Розацеа диагностирована 5 лет назад. Обострения носят сезонный характер (осенне-весенний период года). Последний рецидив отмечается в течение 2-х лет без периодов ремиссии. Ранее проводимая терапия: системное применение доксициклина, мазь Ям – средняя эффективность.

Сопутствующие заболевания: вирусный гепатит «В» – ремиссия, гипотиреоз, медикаментозно компенсированный.

Объективно: на коже лица стойкая эритема, множественные папулы и пустулы, единичные телеангиэктазии, выраженная сухость кожи.

Проводимая терапия: сочетанное применение фото- и лазеротерапии в комбинации с гелем Метрогил® по методике, описанной в предыдущем клиническом случае (рис. 2 а и б).

Пациентка М., 55 лет. Розацеа диагностирована 16 лет назад, персистирующее течение, последние 6 лет без периодов ремиссии.

Сопутствующие заболевания: Эссенциальная (первичная) гипертензия, стадия II, метаболический синдром.

Объективно: стойкая центрофациальная эритема, единичные телеангиэктазии на коже щек и носа, множественные папулезные и единичные пустулезные элементы, выраженная сухость кожи лица, крупнопластинчатое шелушение.

Проводимая терапия сочетанное применение фото- и лазеротерапии в комбинации с гелем Метрогил® по методике, описанной в первом клиническом случае (рис. 3 а и б).

Обсуждение

Розацеа – дерматоз мультифакториального генеза с генетической предрасположенностью, обусловленной полиморфизмом ВРТК3 [16], и активацией сигналов в молекулах МНС класса II. Генетическую составляющую данного заболевания подтверждает развитие клинических признаков розацеа при синдроме Габера (аутосомно-доминантный генодерматоз) [17]. Развитию и рецидивам розацеа способствует воздействие экспозом-факторов и сопутствующая соматическая патология. В последние годы ученые существенно продвинулись в изучении патофизиологии заболевания, однако, до сих пор оно относится к дерматозам с неясным патогенезом. Известно, что воспаление при розацеа обусловлено экспрессией цитокинов (TNF- α , IL-1 и IL-6), увеличением активности антимикробных пептидов (LL-37), повышенной продукцией кератиноцитами тол-подобных рецепторов (TLR 2 и TLR 4) и активацией механизмов адаптивного иммунитета (Th1/Th17-поляризованных иммунных клеток, моноцитов, макрофагов, мастоцитов и нейтрофилов), которые продуцируют активные формы кислорода (АФК), повреждающие сосудистую стенку. Развитие патологического неоангиогенеза обуславливает формирование эритемы и телеангиэктазий, а действие цитокинов и клеточная инфильтрация – клинические проявления воспаления (папулы, пустулы, жжение, покалывание). При употреблении в пищу пациентами с розацеа специй, алкоголя в условиях, характеризующихся перепадами температур происходит высвобождение вазоактивных нейропептидов (полипептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза (PACAP), вещество Р (SP), а также пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP)), что приводит

к активации нервных окончаний, вазодилатации и воспалительной реакции через экспрессию и миграцию в зону воспаления тучных клеток, макрофагов, нейтрофилов и Т-клеток [18, 19].

Многофакторный патогенез розацеа определяет необходимость разработки методов терапии, которые направлены не только на устранение симптомов дерматоза, преимущественно при применении топической терапии, но и на подавление воспаления в глубоких слоях дермы и устранения последствий неоангиогенеза, что безусловно приведет к продлению сроков ремиссии и снижению повышенной «чувствительности» кожи больных.

Первые клинические применения препаратов на основе метронидазола в терапии розацеа носили эмпирический характер, однако, в результате проведенных исследований показали его выраженную противовоспалительную активность при наружном применении у больных с легкой и средней степенью тяжести течения ПППР (уровень доказательности A1). Важно отметить, что несмотря на повышенную «чувствительность» кожи лица у данной категории пациентов, отмечена хорошая переносимость метронидазола в форме геля 1%. Метрогил® гель (метронидазол 1%) рекомендован для применения при папуло-пустулезном подтипе розацеа с ожидаемым максимальным клиническим эффектом в течение 6 недель лечения, который проявляется не только устранением папул и пустул, а также и снижением выраженности эритемы и телеангиэктазий [20, 21].

Внедрение аппаратных технологий еще 10 лет назад являлось дополнительным и вспомогательным методом лечения дерматозов и, преимущественно, активно применялись с целью коррекции косметических дефектов кожи. В настоящее время использование интенсивного импульсного света (IPL) является методом лечения эритемато-телеангиэктатического подтипа розацеа с уровнем доказательности А, а применение импульсного лазера на красителе (PDL) и неодимового лазера с длиной волны 1064 нм рекомендовано как при лечении больных с ЭТР, так и при ПППР (уровень доказательности В) [22–24].

В данном исследовании было проведено наблюдение за 87 больными с ПППР в некоторых случаях

в сочетании с ЭТР. Включение достаточно большого количества пациентов в исследование позволило провести сравнительный анализ различного сочетания аппаратных

методов лечения с наружной терапией с использованием геля, содержащего 1% метронидазол. Помимо классического клинического обследования пациентов с определением индекса



Рисунок 2 а. Пациентка К до лечения



Рисунок 2 б. Пациентка К через 2 месяца проведения сочетанной терапии (Метрогил® гель и фото- и лазеротерапия (3 группа)



Рисунок 3 а. Пациентка М до лечения



Рисунок 3 б. Пациентка М через 2 месяца проведения сочетанной терапии (Метрогил® гель и фото- и лазеротерапия (3 группа)

ДИШС, объективность результатов исследования повысила инструментальная оценка состояния микроциркуляторного русла кожи лица в динамике с использованием лазерной доплеровской флуометрии (ЛДФ).

Результаты данного исследования показали, что использование геля с метронидазолом способствует выраженному снижению активности розacea у большинства пациентов в течение 2-х месяцев его применения, а сочетанное использование фото- и лазеротерапии значительно и достоверно ускоряет устранение папуло-пустулезных элементов, что было обусловлено снижением притока крови к очагу воспаления и увеличению кровотока, то есть нормализации процессов микроциркуляции. Значимыми характеристиками использованных терапевтических методик являлись хорошая переносимость лечения при ускорении достижения желаемого клинического эффекта.

Выводы

1. Применение инструментальных методов обследования пациентов с папуло-пустулезным подтипом розacea, в том числе при сочетании с эритемато-телеангиэктатическим подтипом заболевания позволило установить характерные отклонения дисрегуляции сосудов кожи лица.
2. Сочетанное применение фото- и лазеротерапии с топическим использованием геля метронидазол 1% (препарат Метрогил® гель) способствует повышению эффективности терапии розacea, сокращению сроков наступления клинического эффекта.
3. Применение современных аппаратных технологий при лечении розacea способствует восстановлению регионального кровотока в области воздействия с последующей нормализацией обменных процессов и снижением выраженности воспалительных проявлений и эритемы.
4. Благоприятный профиль безопасности разработанных методов сочетанной терапии позволяют рекомендовать раннее применение фото- и лазеротерапии в период активной фазы лечения розacea.

Список литературы / References

1. Агафонова Е.В., Круглова Л.С., Авагумян М.А. Генетические маркеры розacea. Вестник новых медицинских технологий. 2018; 25 (4): 137–145. Agafonova E.V., Kruglova L.S., Avagumyan M.A. Genetic markers of rosacea. Bulletin of new medical technologies. 2018; 25 (4): 137–145. (In Russ.).

2. Агафонова Е.В., Круглова Л.С., Софинская Г.В. Розacea: актуальные вопросы терапии с применением физических факторов. Физиотерапевт. 2018; 4: 23–33. Agafonova E.V., Kruglova L.S., Sofinskaya G.V. Rosacea: current issues of therapy using physical factors. Physiotherapist. 2018; 4: 23–33 (In Russ.).
3. Weinkle AP, Doktor J, Emer J. Update on the management of rosacea. Plast Surg Nurs 2015; 35: 184–202.
4. Акне и розacea. Под редакцией Кругловой Л.С. ГЭОТАР-Медиа. 2021. 207 с. Acne and rosacea. Edited by L.S. Kruglova. GEOTAR-Media. 2021. 207 s. (In Russ.).
5. Steinfeld M. New insights into rosacea pathophysiology. J Am Acad Dermatol 2013; 69: 15–26.
6. Schwab V.D., Sulk, M., Seeliger S., Nowak P., Aubert, J., Mess C., Steinhoff M. Neurovascular and Neuroimmune Aspects in the Pathophysiology of Rosacea. The Journal of Investigative Dermatology. Symposium Proceedings / the Society for Investigative Dermatology, Inc. [and] European Society for Dermatological Research 2011; 15 (1): 34–54.
7. Reinholz N., Tietle K. rosacea S1 Guideline. JDDG J. Rosacea: Molecular Mechanisms and Management of a Chronic Cutaneous Inflammatory Condition Int J Mol Sci. 2016 Sep; 17 (9): 1562.
8. Woo Y.R., Lim J.H., Cho D.H., Park H.J. Rosacea: molecular mechanisms and management of a chronic cutaneous inflammatory condition. Int J Mol Sci. 2016; 17 (9): 1562. https://doi.org/10.3390/ijms17091562
9. Егорова О.А., Агафонова Е.В., Круглова Л.С. Коморбидность при розacea. Госпитальная медицина: наука и практика. 2018; 1 (1): 23–29. Egorova O.A., Agafonova E.V., Kruglova L.S. Comorbidity in rosacea. Hospital medicine: science and practice. 2018; 1 (1): 23–29. (In Russ.).
10. Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б., Айвазова Т.В. Современный взгляд на этиопатогенез розacea, роль диеты и микробиома кишечника в течение заболевания (дерматовенерология. Косметология). 2022; 8 (2): 99–110. https://doi.org/10.34883/PL.2022.8.2.001 Perlamutrov Yu.N., Olkhovskaya K.B., Aivazova T.V. Modern view on the etiopathogenesis of rosacea, the role of diet and intestinal microbiome in the course of the disease (Dermatovenereology. Cosmetology). 2022; 8 (2): 99–110. (In Russ.). https://doi.org/10.34883/PL.2022.8.2.001
11. Dahl M.V., Katz H.L., Krueger G.G., et al. Topical metronidazole maintains remissions of rosacea. Arch Dermatol. 1998; 134 (6): 679–83. https://doi.org/10.1001/archderm.134.6.679
12. Koçak M., Yağlı S., Vahapoğlu G., Ekişli M. Permethrin 5% cream versus metronidazole 0.75% gel for the treatment of papulopustular rosacea. A randomized double-blind placebo-controlled study. Dermatology. 2002; 205 (3): 265–270. https://doi.org/10.1159/000065849
13. Elewski B., Draeas Z., Dreno B., Jansen T., Layton A., Picardo M. Rosacea-global diversity and optimized outcome: proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2011; 25: 188–200.
14. Орлова Е.Н., Круглова Л.С., Котенко К.В. Лазеротерапия и ультразвуковая терапия в лечении больных розacea. (Электронный журнал вестник новых медицинских технологий). ISSN 2075-4094-2014. 2–83 Orlova E.N., Kruglova L.S., Kotenko K.V. Laser therapy and ultrasound therapy in the treatment of patients with rosacea. (Electronic journal Bulletin of New Medical Technologies). (In Russ.). ISSN 2075-4094-2014. 2–83
15. Круглова Л.С., Шаршунова А.А., Софинская Г.В. Применение ND: YAG лазера (1064 нм) у пациентов с эритемато-телеангиэктатическим подтипом розacea. Физиотерапевт. 2017; 2: 60–67. Kruglova L.S., Sharshunova A.A., Sofinskaya G.V. Use of ND: YAG laser (1064 nm) in patients with erythematotelangiectatic subtype of rosacea. Physiotherapist. 2017; 2: 60–67. (In Russ.).
16. Caruth B.P., Meyer D.R., Wladis E.J. et al. Extreme eyelid lymphedema associated with rosacea (Morbihan Disease): case series, literature review, and therapeutic considerations. Ophthalm Plast Reconstr Surg 2017; 33 (3 Suppl 1): 34–53.
17. Aljoudi S.B., Tallab M., Al Hawsawi K. (February 13, 2023) Haber's Syndrome: A Case Report. Cureus 15 (2): e34906. DOI 10.7759/cureus.34906
18. Del Rosso JQ. Advances in understanding and managing rosacea: part 1: connecting the dots between pathophysiological mechanisms and common clinical features of rosacea with emphasis on vascular changes and facial erythema. J Clin Aesthet Dermatol 2012; 5: 16–25.
19. Steinhoff M., Schmelz M., Schaubert J. Facial erythema of rosacea – aetiology, different pathophysiological and treatment options. Acta Derm Venereol 2016; 96: 579–586.
20. Taleb A., Ortonne J.P., Ruzicka T. et al. Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. Br J Dermatol 2015; 172: 1103–1110.
21. Anzenberger F., Czernielewski J., Conrad C., Feldmeyer L., Yawalkar N., Häusermann P., Cozzio A., Mainetti C., Goldblum D., Lächli S., Imhof L., Brand C., Laffitte E., Navarini A.A. Swiss S1 guideline for the treatment of rosacea. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 Nov; 31 (11): 1775–1791. doi: 10.1111/jdv.14349. Epub 2017 Aug 21. PMID: 28833645.
22. Kassir R., Kolluru A., Kassir M. Intense pulsed light for the treatment of rosacea and telangiectasias. J Cosmetic Laser Therapy 2011; 13: 216–222.
23. Круглова Л.С., Котенко К.В., Корчажкина Н.Б., Турбовская С.Н. Физиотерапия в дерматологии. Москва. ГЭОТАР. 2016. 304 с. Kruglova L.S., Kotenko K.V., Korchazhkina N.B., Turbovskaia S.N. Physiotherapy in dermatology. Moscow. GEOTAR. 2016. 304 p. (In Russ.).
24. Потехаев Н.Н., Круглова Л.С. Лазер в дерматологии и косметологии. Москва. МДВ. 2018. 280 с. Potekhaev N.N., Kruglova L.S. Laser in dermatology and cosmetology. Moscow. MDV. 2018. 280 p. (In Russ.).

Статья поступила / Received 31.03.2025

Получена после рецензирования / Revised 05.05.2025

Принята в печать / Accepted 23.05.2025

Сведения об авторах

Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии, ректор¹. E-mail: kruglovals@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5044-5265
Ольховская Кира Брониславовна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии¹. E-mail: olhovskaya_kira@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4920-5288
Новиков Кирилл Александрович, к.м.н., врач-дерматовенеролог, косметолог, физиотерапевт². ORCID: 0000-0002-8127-8113
Терентьева Лада Владимировна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии имени академика Ю.К. Скрипкина³. E-mail: t.lada@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-8562-1778

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»

Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

²ООО «Центр лазерной дерматокосметологии и здоровья Доклазер»

³ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Ольховская Кира Брониславовна.
E-mail: olhovskaya_kira@mail.ru

About authors

Kruglova Larisa S., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Dermatovenereology and Cosmetology, rector¹. E-mail: kruglovals@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5044-5265
Olkhovskaya Kira B., PhD Med, associate professor at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology¹. E-mail: olhovskaya_kira@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4920-5288
Novikov Kirill A., PhD Med, dermatovenereologist, cosmetologist, physiotherapist². ORCID: 0000-0002-8127-8113
Terentyeva Lada V., PhD Med, associate professor at Dept of Dermatovenereology named after academician Yu.K. Skripkin³. E-mail: t.lada@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-8562-1778

¹Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

²LLC "Center for Laser Dermatocosmetology and Health Doklaser", Moscow, Russia

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Corresponding author: Olkhovskaya Kira B. E-mail: olhovskaya_kira@mail.ru

Для цитирования: Круглова Л.С., Ольховская К.Б., Новиков К.А., Терентьева Л.В. Розacea: возможности комбинированного применения геля метронидазола и фототерапии. Медицинский алфавит. 2025; (8): 14–20. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-8-14-20

For citation: Kruglova L.S., Olkhovskaya K.B., Novikov K.A., Terentyeva L.V. Rosacea: Possibilities of Combined Use of Metronidazole Gel and Phototherapy. Medical alphabet. 2025; (8): 14–20. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-8-14-20

