

## Новые подходы к терапии розацеа

Обголец И. А., Немчанинова О. Б.  
Новосибирский государственный  
медицинский университет

Обголец Ирина Александровна  
Новосибирск, ул. Тимирязева, д. 66  
Тел.: 8 (913) 456 3969  
E-mail: obgoltsira@mail.ru

The new  
approaches  
to the therapy  
of rosacea

Obgolts I.A.,  
Nemchaninova O.B.

В статье представлены сведения об этиологии и патогенезе розацеа, а также освещены результаты лечения розацеа, ассоциированной с грибами рода *Candida*. Приведены возможности психофармакотерапии психоэмоциональных расстройств у пациентов с розацеа.

**Ключевые слова:** розацеа; флуконазол; психосоматические расстройства; терапия; Афобазол.

The data about etiology and pathogenesis of rosacea and results of treatment of rosacea associated with *Candida* are presented. The possibilities of psychopharmacotherapy for psychoemotional frustration of patients with rosacea are resulted.

**Keywords:** rosacea; fluconazole; psychosomatic disorders; therapy; Afobazol.

Розацеа — хроническое, рецидивирующее заболевание, поражающее, как правило, преимущественно кожу лица, имеющее полиэтиологическую природу и характеризующееся стадийным течением [1]. Актуальность решения вопросов этиологии, патогенеза и лечения розацеа определяется высоким удельным весом этого дерматоза в структуре заболеваний кожи.

Согласно современным представлениям, в патогенезе розацеа основополагающая роль принадлежит изменению тонуса поверхностных артериальных сосудов кожи в зоне иннервации тройничного нерва, обусловленному воздействием экзогенных и эндогенных факторов.

Провоцирующими факторами издавна считали алиментарные факторы (алкоголь, горячие напитки, острые и пряные блюда). Считается, что расширение кровеносных сосудов развивается в ответ на рефлекторное действие этих факторов на слизистую желудка, а также на высвобождение катехоламинов из энтероэндокринных клеток под действием алкоголя [2].

К экзогенным причинам развития розацеа относятся физические факторы, а именно инсоляция и изменение температурных режимов. Солнечное излучение активизирует эндогенные фотосенсибилизаторы порфирины, которые содержатся

в повышенном количестве в секрете сальных желез у больных розацеа. При таком пути развития заболевания отмечаются деструктивные изменения со стороны дермы, а именно актинический эластоз [3].

Ряд авторов связывают возникновение розацеа с эндокринной патологией, среди которой превалируют нарушения функции щитовидной железы, яичников и гипофиза. Описано возникновение и экзacerbация заболевания во время беременности, климакса, перед менструацией [4].

В настоящее время литературные данные позволяют говорить о патогенетическом значении нарушений иммунной системы при розацеа. Доказано, что у больных этим дерматозом повышено содержание всех трех классов иммуноглобулинов: А, М, G, причем у пациентов с эритематозной стадией розацеа выявлено повышение уровня Ig А и снижение количества В-лимфоцитов. У больных с папулезной стадией снижен относительный показатель CD8<sup>+</sup>. При папулезной и пустулезной стадии отмечается снижение В-лимфоцитов, CD4<sup>+</sup>, но содержание Ig А, М повышено [5; 6].

В патогенезе розацеа значимую роль занимает патология системы гемостаза. У таких больных увеличен процент агрегации тромбоцитов на АДФ и отсутствует их дезагрегация. Отмечается изменение показателей тромбоэластограммы, уменьшение протромбинового индекса, снижение фибринолитической активности крови [6].

Среди эндогенных факторов, провоцирующих возникновение розацеа, рассматривается патология



желудочно-кишечного тракта. У большинства больных розацеа выявляется гастрит, зачастую наблюдаются патологические изменения слизистой оболочки тощей кишки, а также колиты, включая язвенный. При данных патологиях желудочно-кишечного тракта происходит повышенная продукция вазодилататоров. Наиболее часто в высоких концентрациях выявляется простагландин E2, который обладает способностью вызывать «приливы» [7]. В последнее время значительное внимание уделяется «заселению» желудочно-кишечного тракта *Helicobacter pylori*, которые относят к классу спиральных и изогнутых неспорообразующих бактерий. Считается, что эти бактерии стимулируют выработку вазоактивных пептидов, способствующих развитию реакции «приливов». Кроме того, длительное нахождение *H. pylori* в организме пациента повышает риск развития хронического хеликобактерного гастрита, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, что, в свою очередь, способствует возникновению розацеа [8].

Определенное внимание в литературе уделяется внимание и такому инфекционному агенту, как *Demodex folliculorum*. В сально-волосяном фолликуле клещ располагается так, что хвостовая его часть находится в устье фолликула, а жевательный и двигательный аппарат — в верхнем отрезке выводного протока сальной железы. При демодекозе создаются благоприятные условия для дебюта и прогрессирования розацеа за счет того, что *Demodex folliculorum* вызывает механическое разрушение хелицерами эпителиальных клеток, выстилающих фолликул, а также инициирует образование в дерме гранулем и воспалительных лимфогистиоцитарных инфильтратов [1].

Кроме этого, наряду с вышеперечисленными факторами большую патогенетическую роль в развитии розацеа играют психоэмоциональные расстройства и стрессы. Высокий уровень заболеваемости хроническими дерматозами на нынешнем этапе развития цивилизации объясняется стремительным темпом жизни общества, увеличением эмоциональной нагрузки, в результате чего нередко возникают «ножницы» между возможностями организма человека и условиями жизни [9]. На базе дезадаптационных расстройств при хронических дерматозах, особенно с затяжным течением, развиваются невротические реакции и синдромы, которые утяжеляют течение дерматоза и ухудшают качество жизни больного [10].

Организм человека колонизирован различными микробными сообществами. На коже встречаются грамположительные бактерии, дрожжеподобные грибы, реже — транзитная микрофлора. При действии определенных факторов: ослаблении защитных сил организма, хронических заболеваниях, приеме определенных групп лекарственных препаратов — на коже возрастает количество сапрофитных микроорганизмов.

Внедрение в дерматологическую практику топических кортикостероидных препаратов и их широкое, часто бесконтрольное применение для лечения дерматозов лица способствует как развитию розацеа, так и извращению клинической картины с формированием местной стероидной зависимости [11]. Больной в этой ситуации оказывается «заложником» местных кортикостероидных средств, то есть на фоне приема этих препаратов клинический процесс регрессирует, а после отмены этих лекарственных средств возможен не только рецидив заболевания, но и присоединение дрожжевой инфекции к основному процессу за счет местного локального иммунодефицита [12].

Лечение розацеа представляет собой сложную задачу и должно быть комплексным с учетом вероятных этиологических факторов, патогенеза и симптоматики заболевания. В связи с этим, целью данного исследования являлась оптимизация терапии больных розацеа с учетом оценки степени колонизации кожи лица дрожжеподобными грибами рода *Candida* и выраженности психоэмоциональных нарушений.

## Материал и методы исследования

Исследования выполнены на базе кафедры дерматовенерологии и косметологии НГМУ и муниципального кожно-венерологического диспансера № 1 Новосибирска за период 2006 – 2009 гг. Основой данной работы являлся клинический и лабораторный материал, полученный у 108 больных розацеа, из них 84 женщины и 24 мужчины, в возрасте от 30 до 60 лет. Длительность заболевания розацеа варьировала от 1 года до 10 лет и в среднем составляла  $3 \pm 0,74$  года.

Среди обследованных пациентов у 42 (38,9%) была диагностирована папулезная стадия, а у 66 (61,1%) — пустулезная стадия розацеа.



Большинство пациентов раньше неоднократно проходили курс терапии кортикостероидными препаратами, что в дальнейшем осложнило у них клиническую картину заболевания.

При поступлении, до начала лечения, всем пациентам проводилась микроскопическая и культуральная диагностика для оценки степени колонизации кожи лица грибами рода *Candida*. Диагноз кандидоза был верифицирован во всех случаях на основании стандартных критериев: выявление почкующихся дрожжевых клеток и псевдомицелия при микроскопии, рост колоний *Candida spp.* при культуральном исследовании. Кожные чешуйки засеивали на агар Сабуро с последующим учетом числа выросших дрожжевых колоний. Идентификацию *C. albicans* проводили с помощью экспресс-теста на образование ростковых трубок.

Все пациенты проходили тестирование для определения психоэмоциональных нарушений. Оценка исходного состояния и динамику уровня тревожности осуществляли до начала терапии и на 28-й и 44-й дни лечения с помощью шкалы тревоги Гамильтона HARS-14 (M. Hamilton, 1959). Оценку эффективности терапии также проводили с помощью дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ, адаптированная в русской версии проф. Кочергиным Н. Г.).

Данные, полученные в результате исследований, подвергались статистической обработке с использованием программ *Microsoft Office 2003* и профессионального пакета *Statistica 6.0 for Windows* и *Exel 7.0 for Windows*. Проводилась оценка рядов наблюдений на тип распределения с уровнем значимости 95%. Нормально распределяемые показатели приводились в их среднем значении со средней квадратичной ошибкой:  $M \pm m$ . Сравнение рядов наблюдений проводилось с использованием *t*-критерия Стьюдента при условии нормального распределения исследуемых признаков, при этом за уровень значимости принималось значение  $p < 0,05$ . Межгрупповое сравнение значений показателей проводилось с использованием графического метода.

## Результаты исследования и их обсуждение

По результатам обследования, в соответствии с целями работы, пациенты были разделены на следующие группы:

I группа из 20 человек — больные розацеа без колонизации грибами рода *Candida* кожи лица, получавшие только базисную терапию;

II группа из 88 человек — больные розацеа с колонизацией грибами рода *Candida* кожи лица, которая, в свою очередь, была разделена на три группы:

группу IА из 28 человек, которым проводилась только традиционная терапия розацеа;

группу IБ из 30 человек, у которых традиционная терапия розацеа сочеталась с противокандидозным лечением флуконазолом;

группу IВ из 30 человек, получавших в комплексе с традиционной и противокандидозной терапией анксиолитик небензодиазепинового ряда Афобазол для коррекции психосоматического статуса.

Пациентам во всех группах было назначено базисное лечение, включавшее метронидазол курсами по 16-ти дневной схеме с перерывами в 10 дней в суммарной курсовой дозе 10 г, ангиопротекторы, антигистаминные и десенсибилизирующие препараты, гепатопротекторы, витамины.

В группе IБ пациентам дополнительно назначалась системная противокандидозная терапия флуконазолом по 50 мг/сутки перорально в течение 2 недель. Выбор системного варианта применения флуконазола был обусловлен несколькими причинами. Во-первых, известно, что использование любых наружных средств для лечения или ухода за кожей при розацеа часто провоцирует обострение воспалительного процесса. Во-вторых, применение флуконазола снижало риск манифестации клинических проявлений кандидоза кожи и слизистых оболочек на фоне системной антибактериальной терапии метронидазолом.

Пациентам группы IВ одновременно с базисным лечением и системной противокандидозной терапией назначался анксиолитик небензодиазепинового ряда Афобазол по 1 таблетке (10 мг) 3 раза в день — утром, днем и вечером, после еды. Длительность терапии составила 28 дней.

В I группе пациентов на фоне традиционной терапии после двух курсов метронидазола у 6 (30%) пациентов воспалительные явления на коже лица регрессировали практически полностью. Сохранились



лишь эритема бледно-розового цвета, пигментация на фоне бывших высыпаний и множественные телеангиэктазии. У остальных 70% больных на 44-й день после начала терапии имела место положительная клиническая динамика: эритема побледнела, интенсивность инфильтрации уменьшилась, папулы осели и побледнели, пустулы регрессировали полностью. Однако у пациентов сохранялись субъективные ощущения в виде зуда слабой интенсивности, а объективно — умеренные признаки воспалительного процесса. После назначения третьего курса метронидазола все высыпания у этих больных регрессировали полностью, оставив после себя гиперпигментированные пятна и телеангиэктазии.

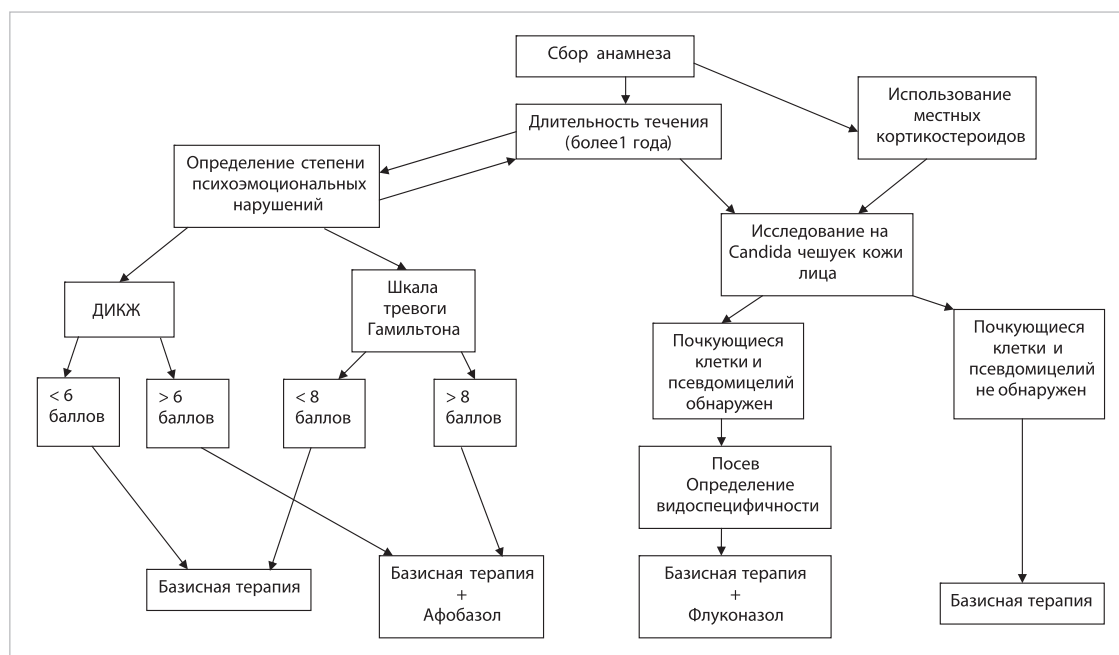
У пациентов в группе ПА, которые получали только традиционную терапию, клинический регресс проходил медленнее: на 44-й день терапии пустулы подсыхали, папулы уплощались, но, несмотря на это, подсыпали новые элементы, эритема оставалась яркой, с достаточно выраженной инфильтрацией и четкими границами. Всем больным этой группы требовалось продолжение терапии, в связи с чем назначался третий курс метронидазола. Клиническая картина после окончания третьего курса метронидазола улучшилась, но элементы до конца не регрессировали: эритема приобретала светло-розовый цвет с синюшным оттенком, на этом фоне виднелись оседающие папулы и единичные мелкие пустулы.

Клинические проявления у пациентов ПБ группы регрессировали быстрее, чем у пациентов ПА группы: на 44-й день терапии эритема становилась бледно-розового цвета с островками нормально окрашенной кожи без явлений инфильтрации, пустулы регрессировали полностью, оставив после себя гиперпигментированные пятна, папулы осели и побледнели, появления свежих элементов отмечено не было. После оценки клинической картины заболевания на 44-й день от начала лечения только 7 (23,3%) больным требовалось назначение третьего курса метронидазола, после окончания которого высыпания у этих больных регрессировали полностью.

Динамика клинического течения розацеа у пациентов ПВ группы в общем по срокам и особенностям регресса патологического процесса была сопоставима с динамикой в группе ПБ. В данной группе пациентов третий курс метронидазола назначался всего 2 (6,7%) больным, после проведения которого высыпания регрессировали полностью.

При оценке психоэмоционального фона в группах I, ПА и ПБ на 28-й и 44-й дни терапии жалобы и симптомы не отличались от таковых до начала лечения. ДИКЖ у пациентов групп I, ПА и ПБ, определявшийся на 28-й и 44-й дни от начала терапии, изменился незначительно: снижение ДИКЖ наблюдалось у 30,7% больных, умеренное снижение ДИКЖ

Алгоритм ведения пациентов с длительным рецидивирующим течением розацеа





было выявлено у 46,2%, незначительное изменение ДИКЖ было отмечено у 15,4% пациентов и без изменений дерматологического качества жизни — у 7,7%. У этих пациентов оставалось недовольство своим внешним видом, низкой эффективностью терапии, по-прежнему сохранялась замкнутость в общении, особенно с лицами противоположного пола. Оценка состояния по шкале тревоги Гамильтона у пациентов этих групп на 28-й и 44-й дни от начала традиционной терапии показала, что произошло незначительное снижение показателей по сравнению с исходными данными. Балл психической тревоги сократился лишь на 21,0%, балл соматической тревоги уменьшился на 19,2%, а общий балл к 44-му дню снизился на 17,4%.

По результатам оценки состояния с помощью ДИКЖ у пациентов ПВ группы на фоне системной терапии Афобазолом показатели на 28-й и 44-й дни достоверно улучшились, значительные изменения дерматологического качества жизни отмечены у 60,0% больных, незначительные изменения этого индекса наблюдались у 33,3%, а умеренное снижение показателей ДИКЖ было отмечено только у 6,7% пациентов, что можно объяснить изменением субъективного отношения пациентов к своему заболеванию, снижением заикленности и боязни обострений, а также уверенностью больных в эффективности терапии.

При оценке состояния пациентов ПВ группы по шкале тревоги Гамильтона на фоне лечения анксиолитиком небензодиазепиновой ряда Афобазолом отмечено значительное изменение показателей: балл психической тревоги сократился на 56,6%, балл соматической тревоги уменьшился на 64,1%, а общий балл за 4 недели терапии снизился на 57,7% от исходного уровня.

Таким образом, многообразие и сложность этиопатогенетических механизмов в развитии розацеа предполагает дифференцированный подход к лечению различных клинических форм этого дерматоза. Результаты исследования свидетельствуют о целесообразности проведения больным с розацеа оценки колонизации кожи лица грибами рода *Candida* и выраженности психоэмоциональных нарушений, что позволит определить показания к назначению противокандидозной и психокорректирующей терапии. Назначение системной терапии флуконазолом позволяет добиться более быстрого регресса клинических проявлений заболевания в случае присоединения кандидозной инфекции, а применение Афобазола приводит к достоверному снижению выраженности тревожных расстройств и нормализации психоэмоционального фона пациентов. Полученные в ходе исследования данные позволили разработать алгоритм ведения пациентов с длительным рецидивирующим течением розацеа (см. рис.).

## Литература

1. Потеев Н.Н. Акне и розацеа. — М. — Ст-СПб.: Бином-пресс, 2007.
2. Корсунская И.М., Тамразова О.Б., Бигвава С.С. Гель «Скинорен» в терапии розацеа // Рос. журн. кож. и вен. бол. — 2005. — № 3. — С. 37–40.
3. Новоселов В.С., Новоселов А.В., Богадельникова А.Е. Место фотопротекторов в дерматологической практике // Consilium medicum. — 2008. — № 1. — С. 9–12.
4. Курдина М.И. Розацеа (Часть I. Этиология, патогенез, клиника) // Эстетич. мед. — 2004. — Т. 3, № 4. — С. 366–372.
5. Скрипкин Ю.К., Хамаганова И.В., Иконникова Н.А. Розамет (метронидазол) 1%-ный крем в комплексной терапии розацеа // Вестн. дерматол. и венерол. — 2005. — № 3. — С. 55–56.
6. Черкасова М.В., Сергеев Ю.В., Лобанова Е.В. и др. Состояние системы гемостаза и показателей иммунитета у больных розацеа // Вестн. дерматол. и венерол. — 1999. — № 6. — С. 28–30.
7. Шугина Е.А., Потеев Н.Н., Озерова Р.В. Вильпрафен в терапии розацеа // Вестн. дерматол. и венерол. — 2001. — № 2. — С. 52–53.
8. Черняк А.Я., Русак Ю.Э., Медведева И.В. Особенности клиники и лечения розацеа, ассоциированной с хеликобактерной инфекцией // Сиб. журн. дерматол. и венерол. — 2005. — № 6. — С. 14–17.
9. Довжанский С.И. Качество жизни — показатель состояния больных хроническими дерматозами // Вестн. дерматол. и венерол. — 2001. — № 3. — С. 12–13.
10. Сухарев А.В., Назаров Р.Н. Медико-психологическая коррекция в условиях дерматологического стационара // Рос. журн. кож. и вен. бол. — 2006. — № 4. — С. 25–27.
11. Потеев Н.Н., Демидова Л.М. О причинах сосудистых изменений при розацеа и методах профилактики этого заболевания // Клини. дерматол. и венерол. — 2004. — № 4. — С. 82–84.
12. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. — М.: Бином-пресс, 2003.