

# Сравнительная оценка эффективности различных методов терапии розацеа

Ю.Н. Перламутров, В.Ш. Сайдалиева, К.Б. Ольховская

## A comparative appraisal of the efficacy of different rosacea treatment methods

YU.N. PERLAMUTROV, V.SH. SAIDALIYEVA, K.B. OLKHOVSKAYA

об авторах:

Ю.Н. Перламутров — заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Московского государственного медико-стоматологического университета (МГМСУ), г. Москва, д.м.н., профессор  
 В.Ш. Сайдалиева — главный врач, врач-дерматовенеролог, «Твоя клиника»  
 К.Б. Ольховская — доцент кафедры кожных и венерических болезней МГМСУ, г. Москва, к.м.н.

Проведена сравнительная оценка эффективности различных методов терапии папулопустулезного подтипа розацеа: системное использование метронидазола, доксициклина гидрохлорида и изотретиноина у 98 больных. Оценка эффективности проводимой терапии проводилась на основании динамики показателей диагностической шкалы оценки розацеа.

Показана наибольшая эффективность применения ретиноида, что выразилось в достоверно более интенсивном снижении показателей диагностической шкалы оценки розацеа с высоким удельным весом формирования ремиссии.

Вывод: изотретиноин обладает наибольшей противовоспалительной активностью при лечении больных папулопустулезным подтипом розацеа.

Ключевые слова: **папулопустулезный подтип розацеа, клиническая картина, метронидазол, доксициклина гидрохлорид, изотретиноин, клиническая эффективность, ремиссия.**

There was a comparative appraisal of the efficacy of different papulopustular rosacea treatment methods: systemic administration of metronidazole, doxycycline hydrochloride and isotretinoin.

The therapy efficacy was appraised based on the dynamics of the indices on the rosacea diagnostics scale in 98 patients suffering from papulopustular rosacea.

Retinoid proved to be of maximum efficacy, which was confirmed by a more intense decrease in the indices on the rosacea diagnostics scale with a high share of remission patients.

Conclusion: Isotretinoin has the maximum anti-inflammatory efficacy for treating patients with papulopustular rosacea.

Key words: **papulopustular rosacea, clinical picture, metronidazole, doxycycline hydrochloride, isotretinoin, clinical efficacy, remission.**

■ Проблемы этиологии, патогенеза и лечения больных розацеа приобретают все большее значение в современной дерматологии, несмотря на длительную историю изучения патоморфогенеза данного заболевания. За последние годы отмечается рост заболеваемости розацеа до 5% среди других дерматозов. Особенностью заболевания является локализация процесса преимущественно в центральной части лица, что негативно влияет на психоэмоциональный статус человека [1].

По существующим на сегодняшний день представлениям, розацеа представляет собой полиэтиологичный дерматоз, с участием в его развитии многих универсальных патологических реакций [2—4].

В патогенезе розацеа преобладают сосудистые нарушения, в развитии которых имеют значение различные медиаторы, в том числе вазоактивные пептиды [5]. У больных розацеа обнаружены изменения калликреин-кининовой системы плазмы крови в виде ее активации [6, 7], при этом интенсивность актива-

ции коррелирует со степенью выраженности клинических проявлений дерматоза. Брадикинины действуют на сосудистое русло, способствуя расширению мелких артериальных сосудов и прекапиллярных сфинктеров, при этом вены и посткапиллярные сфинктеры остаются интактными или дилатируются [8]. Избыточное образование кининов приводит к нарушению микроциркуляции, проницаемости, что в свою очередь вызывает появление стойкой гиперемии и отека [9].

Повышение в коже уровня медиаторов воспаления и свободных радикалов, а также сенсibiliзирующее и токсическое воздействие продуктов жизнедеятельности условно-патогенной биоты кожи и желудочно-кишечного тракта (*Demodex folliculorum*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus oleronius*, *Malassezia spp.*, *Helicobacter pylori*) способствуют Т-клеточной пролиферации и формированию воспалительных элементов — папул, пустул, единичных узлов. В дальнейшем торпидно протекающий воспалительный процесс способствует эластозу кожи и лимфоцитарной инфильтрации, а также гиперплазии соединительной ткани и сальных желез, что обуславливает возникновение фиматозных изменений кожи (ринофима, гнатофима, отофима) [9—11].

Выбор тактики лечения розацеа зависит от клинической формы заболевания, тяжести, длительности течения, переносимости препаратов, наличия сопутствующей соматической патологии, возраста, пола, психоэмоциональных особенностей пациента [12, 13].

Учитывая международные рекомендации по лечению розацеа, производные метронидазола, антибиотики и ретиноиды остаются «золотым стандартом» в терапии данного дерматоза, однако до настоящего времени не существует единого мнения о выраженности противовоспалительной активности этих препаратов.

Цель исследования: проведение сравнительной оценки эффективности различных методов терапии папулопустулезного подтипа розацеа: системное использование метронидазола, доксициклина гидрохлорида и изотретиноина.

## Материал и методы

Под наблюдением находились 98 пациентов с папулопустулезным подтипом розацеа. Группу сравнения составили 32 здоровых добровольца. Все больные предъявляли жалобы на высыпания и чувство «приливов» к коже лица, причем 39 (39,80%) человек отмечали периодическую эритему, остальные (60,20%) — стойкую. Кроме того, 68 (69,39%) больных отмечали сухость кожи лица.

Возраст обследуемых колебался от 25 до 49 лет. Большинство больных папулопустулезным подтипом розацеа составили женщины — 75 (76,53%), из них 65 находились в возрасте от 31 года до 45 лет (средний возраст 39,7 ± 5,4 года). Мужчины составили поч-

ти четверть выборки — 23 (23,47%), при этом основная масса больных мужского пола (17 человек) были в возрасте старше 46 лет, средний возраст 47,3 ± 2,1 года, что достоверно больше, чем у женщин; ( $p < 0,05$ ).

Основные факторы, провоцирующие обострения, носили индивидуальный характер. Отрицательное воздействие инсоляции было отмечено 19 женщинами и 5 мужчинами (24,49%); смена климата вызвала обострение у 11 (11,22%) женщин; употребление пряных пищевых продуктов — у одной женщины (1,02%), алкогольных напитков — у 15 женщин и 3 мужчин (18,37%); стресс — у 5 (5,10%) женщин; прием лекарственных препаратов — у 8 (8,16%) женщин; использование косметических средств — у 9 (9,18%) женщин; 15 мужчин и 7 женщин (22,45%) не могли определить причину обострения (рис. 1).

Все больные папулопустулезным подтипом розацеа предъявляли жалобы на высыпания и сопровождающие их субъективные симптомы. Чаще всего пациенты отмечали ощущение жара и чувство стягивания кожи, реже — зуд и жжение (рис. 2).

Анализ симптомов у наблюдавшихся пациентов выявил преобладание жалоб на ощущение жара и «приливов» в области кожи лица — у 59 (60,2%) больных и чувство стягивания кожи — у 67 (68,37%). Примечательно, что субъективные симптомы отсутствовали у 11 (11,22%) пациентов, и все они были мужского пола. Таким образом, зуд и жжение не является характерным для розацеа, а основные симптомы вызваны сосудистой реакцией и повышенной чувствительностью кожи лица.

В процессе исследования применялась шкала диагностической оценки розацеа (ШДОР) [14] до лечения, через каждые 4 нед. от начала лечения в течение 4 мес. Эта шкала включает качественную оценку выраженности эритемы: 0 — ощутимой эритемы нет; 1 — слабая (легкая); 2 — умеренно выраженная; 3 — тяжелая (сильная); определение количества папул и пустул: 0 — менее 10; 1 — от 11 до 20; 2 — от 21 до 30; 3 — более 30; наличие телеангиэктазий: 0 — отсутствуют; 1 — занимают менее 10% лица; 2 — от 11 до 30%; 3 — более 30%. Также оценивали второстепенные признаки: сухость кожи и наличие шелушения: 0 — сухость отсутствует; 1 — слабая; 2 — умеренная, с незначительным шелушением; 3 — сильная, с выраженным шелушением; субъективных ощущений (чувство жжения и покалывания кожи); наличие отека лица: 0 — отсутствует; 1 — слабый; 2 — умеренный; 3 — сильный; выраженность симптомов офтальморозацеа: 0 — отсутствует; 1 — нерезко выраженная гиперемия; 2 — конъюнктивит; 3 — кератит, язва роговицы, другие выраженные изменения.

## Результаты исследования

Клинические проявления у больных, вошедших в исследование, соответствовали папулопустулез-

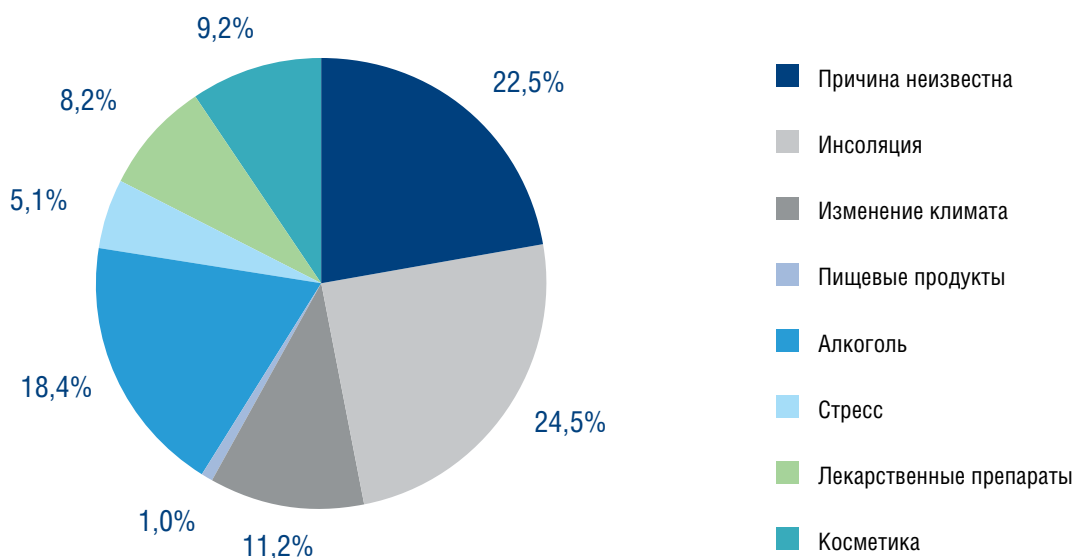


Рис. 1. Факторы, способствующие обострению розацеа

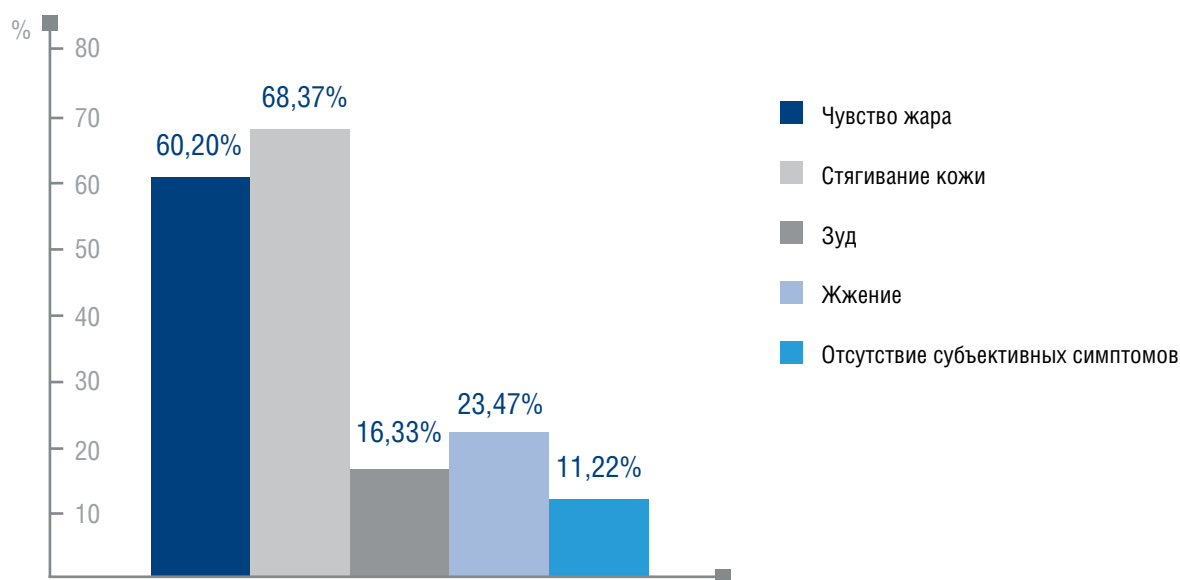


Рис. 2. Субъективные симптомы у больных папулопустулезным подтипом розацеа

ному подтипу розацеа и характеризовались центрофациальной эритемой от розового до застойно-синюшного цвета, телеагизтациями, папулами и пустулами. Высыпания располагались преимущественно в центральной части лица, у 18 (18,37%) больных — в основном на коже подбородка, у 23 (23,47%) — на коже лба. Папулы и пустулы группировались у 12 (12,24%) пациентов, а их количество и выраженность эритемы определяли тяжесть заболевания (рис. 3).

Среди больных преобладали пациенты со средней степенью тяжести заболевания — 73 (74,49%), у которых средний балл по ШДОР составил  $9,8 \pm 1,3$ . Легкая степень тяжести (ШДОР —  $6,5 \pm 1,2$ ) зарегистрирована у 14 (14,29%) испытуемых, тяжелая папулопустулезная розацеа (ШДОР —  $16,4 \pm 2,1$ ) — у 11 (11,22%).

Частота обострений в год при легкой степени тяжести составила  $6,7 \pm 2,1$ , при средней степени тяжести  $7,3 \pm 2,5$ , при тяжелой степени —  $5,9 \pm 1,3$ . Таким образом, формирование клинических ремиссий и обостре-



**Рис. 3. Распределение больных папулопустулезным подтипом розацеа**

ний не зависело от степени тяжести розацеа, а среди пациентов с папулопустулезным подтипом дерматоза преобладают больные со средней степенью тяжести.

В ходе исследования был проведен анализ зависимости индекса ШДОР от пола и возраста пациентов (табл. 1).

При подсчете ранговой корреляции не было установлено взаимосвязи возраста и длительности заболевания с тяжестью проявлений розацеа. Наиболее тяжелое течение было констатировано у больных в возрасте от 41 года до 45 лет (ШДОР  $12,9 \pm 1,1$ ), и 46—49 лет (ШДОР  $11,2 \pm 1,7$ ), при длительности заболевания от 4 до 7 лет (ШДОР  $11,5 \pm 1,7$ ). При исследовании зависимости тяжести течения розацеа от пола обнаружено, что у больных мужского пола ШДОР достоверно превышал значения индекса у женщин ( $p < 0,05$ ).

В зависимости от проводимой терапии все больные с папулопустулезным подтипом розацеа были разделены на три группы: 1-я группа — 27 пациентов (6 мужчин и 21 женщина), получавших традиционную наружную терапию (очищение кожи специальными средствами, комбинация геля с азелаиновой кислотой и 0,75% крема метронидазол) в сочетании с приемом метронидазола внутрь по 250 мг 2 раза в день; 2-я группа — 30 пациентов (11 мужчин и 19 женщин), которым помимо вышеуказанной наружной терапии был назначен доксициклина гидрохлорид по 100 мг в сутки перорально; 3-я группа — 41 больной (6 мужчин и 35 женщин), которым в комплексе с наружной терапией был назначен синтетический ароматический ретиноид — изотретиноин по 10 мг в сутки.

Курс терапии для достоверности исследования во всех группах составил 4 нед. с дальнейшим проведением только наружного лечения в течение 3 мес.

Клиническая оценка эффективности лечения розацеа выявила, что после курса терапии у всех больных отмечалась достоверная положительная динамика клинических симптомов, в разной степени выраженная в зависимости от метода терапии (табл. 2).

**ТАБЛИЦА № 1**

**Зависимость индекса ШДОР от возраста и пола больных папулопустулезным подтипом розацеа**

Фактор	Возраст, годы	Число больных	ШДОР
	25—30	4	$10,3 \pm 2,15$
	31—35	12	$9,6 \pm 1,8$
	36—40	39	$10,5 \pm 0,9$
	41—45	20	$12,9 \pm 1,1$
	46—49	23	$11,2 \pm 1,7$
Стаж заболеваемости, годы	1—3	22	$9,6 \pm 0,8$
	4—7	45	$11,5 \pm 1,7$
	8—11	31	$10,3 \pm 2,09$
Пол	мужской	23	$14,3 \pm 1,1^*$
	женский	75	$7,5 \pm 1,96$

Примечание. \*  $p < 0,05$ .

ТАБЛИЦА 2

## Сравнительные показатели динамики ШДОР в результате лечения

Сроки терапии	1-я группа (n = 27)	2-я группа (n = 30)	3-я группа (n = 41)
До лечения	10,1 ± 1,1	9,7 ± 0,9	9,6 ± 1,9
Через 1 мес.	3,5 ± 0,6*	2,1 ± 0,2*	1,1 ± 0,02*
Через 2 мес.	3,7 ± 0,5	1,9 ± 0,3	0,9 ± 0,02
Через 3 мес.	3,9 ± 0,9	1,8 ± 0,7	0,4 ± 0,01
Через 4 мес.	4,1 ± 1,0	1,9 ± 0,9	0,6 ± 0,02

Примечание. \*  $p < 0,001$ .

В результате терапии наилучший результат был получен в группе больных, получавших изотретиноин, и только при этом методе лечения выраженная положительная динамика клинических симптомов розацеа сохранялась через 3 и 4 мес. после окончания применения системного препарата, на фоне местной терапии. Однако в первых двух группах также было зарегистрировано достоверное снижение средних значений ШДОР через месяц после начала терапии, но использование ароматического ретиноида (изотретиноина) способствовало более выраженному клиническому эффекту.

При оценке соотношения больных по степени тяжести течения розацеа также были получены достоверные различия между группами, при этом после ле-

чения заболевания средней и тяжелой степени не наблюдались (рис. 4).

Анализ данных дерматологического обследования после лечения показал, что наибольшее количество больных с зарегистрированной клинической ремиссией — 26 (63,41%) было в 3-й группе, где в качестве системного препарата использовался изотретиноин. В 1-й и 2-й группах количество пациентов с ремиссией было достоверно меньше: 13 (43,33%) и 9 (33,33%) соответственно ( $p < 0,05$ ).

Следует отметить, что в группах больных были представители разных возрастных категорий (табл. 3).

В результате терапии в 1-й группе больных относительное снижение индекса ШДОР было обратно пропорционально возрасту пациентов ( $r = -0,83$ ;

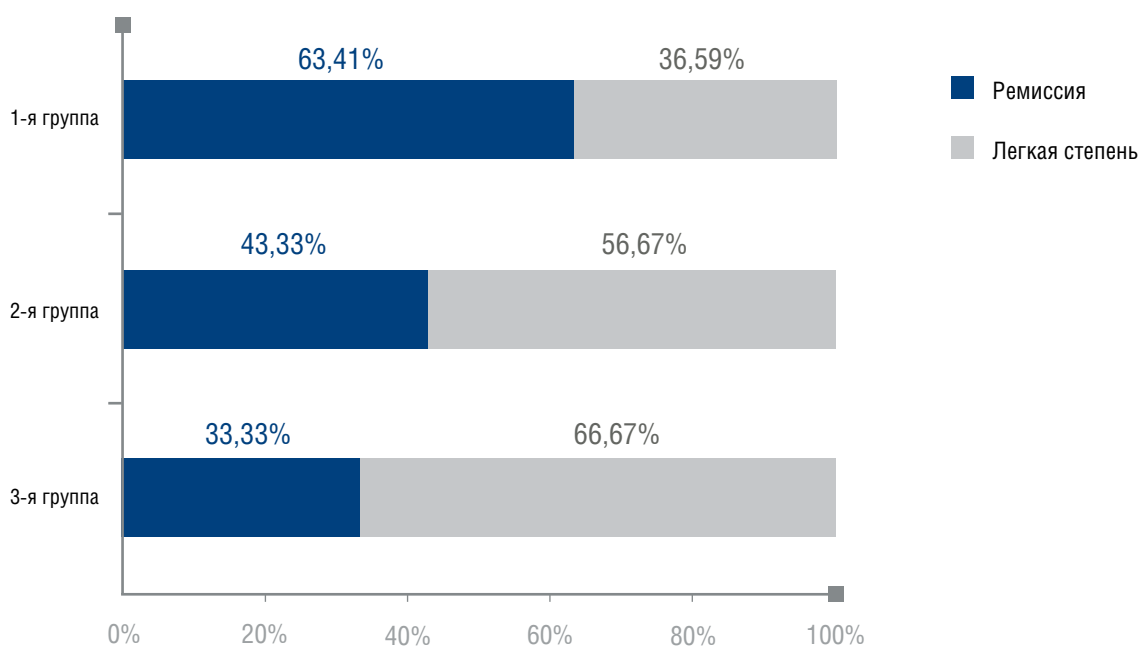


Рис. 4. Соотношение больных по тяжести течения розацеа в результате терапии

ТАБЛИЦА 3

## Динамика индекса ШДОР в зависимости от возраста пациентов и проводимой терапии

Группа	Возраст пациентов, годы	Число больных	Относительное снижение, % ШДОР
1-я	25—30	2	91,5 ± 9,6*
	31—35	5	84,2 ± 12,4*
	36—40	12	74,1 ± 10,1
	41—45	3	61,5 ± 4,6
	46—49	5	64,3 ± 12,3
	Всего	27	75,1 ± 9,8
2-я	25—30	1	94,3 ± 7,3*
	31—35	4	85,4 ± 9,1*
	36—40	10	76,3 ± 11,2
	41—45	6	78,5 ± 10,1
	46—49	9	76,7 ± 9,7
	Всего	30	82,24 ± 9,48
3-я	25—30	1	97,3 ± 12,6
	31—35	3	91,2 ± 11,3
	36—40	17	89,4 ± 5,7
	41—45	11	88,0 ± 16,1
	46—49	9	91,1 ± 14,1
	Всего	41	91,4 ± 11,96

Примечание. \*  $p < 0,005$ .

$p < 0,05$ ). Наилучшие результаты терапии при проведении стандартного лечения были у пациентов в возрасте от 25 до 35 лет. Наихудший клинический эффект отмечен у больных в возрасте от 41 года до 45 лет. Во 2-й группе также была констатирована обратная достоверная корреляционная связь между возрастом и эффективностью терапии ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,05$ ). Наибольшее снижение средних значений индекса ШДОР в этой группе произошло у пациентов относительно молодого возраста (25—35 лет). В 3-й группе больных при проведении комплексной терапии с использованием изотретиноина не было зарегистрировано зависимости результатов лечения от возраста пациентов. Суммарное относительное снижение индекса ШДОР было более выражено (86,6 ± 11,96%) в сравнении с 1-й и 2-й группами (75,1 ± 9,8 и 82,24 ± 9,48%).

Переносимость лечения в трех группах больных была различной. Так, в 1-й группе побочные явления (тошнота, металлический привкус во рту, головокружение и боли в эпигастрии) были зарегистрированы у 24 (88,89%) пациентов. У 7 испытуемых отмечалась

головная боль на протяжении всего курса терапии. Во 2-й группе в результате приема доксициклина гидрохлорида нежелательные побочные явления отмечались у 21 (70%) человека и характеризовались диареей, болью в животе, слабыми аллергическими реакциями (у 3), которые не потребовали отмены препарата. В 3-й группе пациентов, принимавших 10 мг изотретиноина в течение 1 мес., побочные реакции в виде ретинового дерматита лица, чаще всего протекавшего с развитием хейлита и шелушения в области кожи щек, отмечались только у 7 (17,07%) пациентов. Ретиноидный дерматит разрешился через 10—14 дней от начала приема ретиноида и не требовал отмены препарата. Колебания показателей биохимического анализа крови у больных 3-й группы на фоне терапии не выходили за пределы референсных значений, что объяснялось низкой суточной дозировкой изотретиноина.

### Заключение

Таким образом, в результате терапии у больных розацеа было констатировано достоверное и стойкое

снижение индекса ШДОР в группе получавших комплексное лечение с назначением изотретиноина независимо от возраста. Напротив, в группах пациентов, получавших комплексное лечение с назначением ме-

тронидазола или доксицилина гидрохлорида, зарегистрирована клиническая ремиссия у меньшего числа больных и результаты терапии зависели от возраста пациентов. ■

## Литература

1. Потекаев Н.Н. Розацеа. С.-Петербург: Невский диалект; 2000.
2. Адаскевич В.П. Акне вульгарные и розовые. Н. Новгород: Медицинская книга, 2003.
3. Barco D., Alomar A. Rosacea. *Actas Dermosifiliogr* 2008; (99): 244—256.
4. Berg M., Liden S. An epidemiological study of rosacea. *Acta Derm Venereol* 1989; 69 (5): 419—423.
5. Курдина М.И., Потекаев Н.Н., Самгин М.А. Розацеа (учебное пособие). М., 1999; 24.
6. Bikovski J.B., Goldman M.P. Rosacea: where are we now? *J Drugs Dermatol* 2004; (3): 251—261.
7. Dahl M.V. Pathogenesis of rosacea. *Adv Dermatol* 2001; (17): 29—45.
8. Plevig G., Kligman A.M. *Acne and rosacea*. 3rd, Berlin, Germany: Springer Verlag. 2000; 460.
9. Powell F.C. Rosacea. *N Engl J Med* 2005; 352: 793—803.
10. Курдина М.И. Розацеа (этиология, патогенез, клиника, лечение). *Эстетическая медицина*, 2005; (3): 55—57.
11. Bonamigo R.R., Leite C.S., Wagner M. Rosacea and *Helicobacter pylori*: interference if systemic antibiotic in study of possible association. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; (14): 424—425.
12. Rebora A. Management of rosacea. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3 (7): 489—496.
13. Zuber T.J. Rosacea. *Prim Care*. 2000; (27): 309—318.
14. Адаскевич В.П. Диагностические индексы в дерматологии. Н. Новгород: Медицинская книга, 2004: 118—120.