

## К вопросу об истории и комплексном лечении розацеа

Д.м.н., проф. Д.В. ЗАСЛАВСКИЙ<sup>1</sup>, к.м.н., доц. Ю.С. ЕГОРОВА<sup>1</sup>, к.м.н., доц. О.В. ОЛОВЯНИШНИКОВ<sup>1</sup>, врач Н.С. ВОЛКОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Государственная педиатрическая медицинская академия, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>Ленинградский областной КВД

### On the history and combined therapy of rosacea

D.V. ZASLAVSKY, YU.S. EGOROVA, O.V. OLOVYANISHNIKOV, N.S. VOLKOVA

State Pediatric Medical Academy, Sankt-Peterburg; Leningrad Regional Dermatovenerological Dispensary

*Ключевые слова: розацеа, история, клинические формы, лечение.*

*Key words: rosacea, history, clinical forms, treatment.*

В живописных произведениях великих живописцев эпохи Возрождения (см. рисунок), а также в творчестве римских поэтов есть свидетельства того, что в те времена красные носы у людей были достаточно известны, о чем свидетельствует следующая эпиграмма:

*Pompilio est nasus cubitis tres longus et unum/Latus, et hunc murus cingit utergut triplex/Absunt et turres, Bacchus guas condidit ipse/Et minio tinctas usgue rubere dedit.*

«У Помпилия нос длиной в три локтя и в один локоть шириной/ И две тройные стены обрамляют его/ Есть и башни, которые сам Вакх построил/ И окрасил их вдоль красной киноварью» (*перевод А.С. Смирновой*).

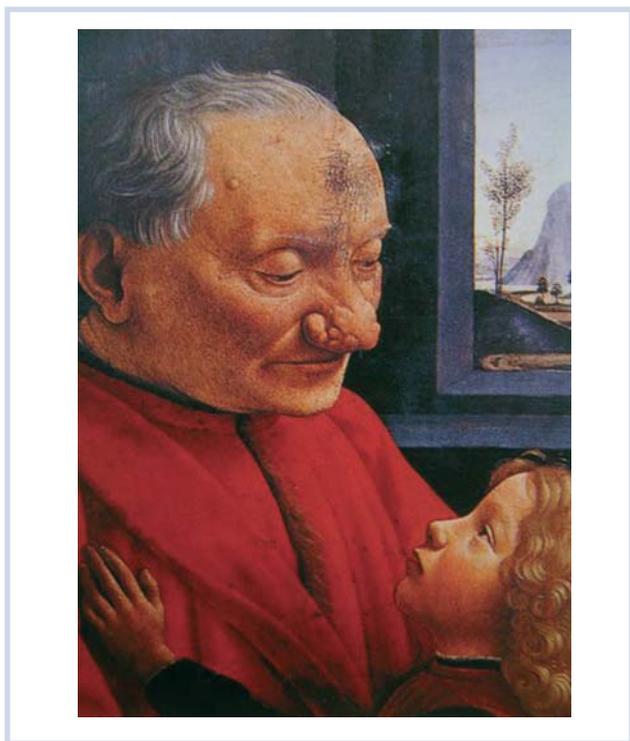
В подобных случаях Gue de Chauliac советовал кровопускание из лобной вены, применение пиявок к ноздрям и «нарывных средств» [1]. N. Florentinus различал 3 степени этого страдания: первая состоит в простой красноте лица, вторая — в высыпаниях пустул, а при третьей образуются язвы [1].

По мнению Ambrosinus Pare, gutta rosacea бывает с пустулами и без пустул. Senertus рассказывает об одном господине, который дал отрезать часть своего носа, мешавшего ему по своей величине при чтении [1]. Авиценна называл розацеа Badschenan, из которого позднее сделали Abedsamen [1]. Wilhelm von Saliceto называл красный нос Buzicagua (от saqua, Cahors, бордосское вино и buza — бочка, следовательно — винная бочка) или aura cervina (от aura —

avera, вьючная лошадь и cervina — cella vinaria), следовательно — вьючная лошадь для бурдюков [1].

Astruc также различал 3 вида этой болезни: первый обнаруживается простой краснотой кожи, второй сопровождается растяжением вен и называется варикозным, а третий, характеризующийся образованием чешуек на поверхности — «чешуйчатым» [1]. Ф. Гебра в 1876 г. считал, что acne rosacea состоит не в экссудативном процессе, а в новообразовании сосудов и соединительной ткани. Он был убежден, что воспаление сальных желез и самой кожи составляет только случайное, хотя и часто встречающееся осложнение болезни. Он наблюдал пациентов, у которых верхушка обезображенного носа удлинялась до губы и подбородка, не увеличивалась одновременно в ширину и напоминала сосулькообразный мясной нарост индийского петуха (meleagris gallopavo), в других случаях наблюдались носы величиною в два мужских кулака (Pfund-Nase). Ф. Гебра красочно описывал клиническую картину этого заболевания: «Это уже не просто нарисовано кистью, а вырезано резцом; это уже не живопись, а пластика, уродующая нос, который под влиянием извращенного творчества принимает вид груши» [1].

Ж. Дарье в 1928 г. указывал, что заболевание обусловлено двумя различными состояниями, которые могут сочетаться: острая гиперемия лица, наступающая вспышками — эритроз лица, следовательно, первичное сосудистое расстройство кожи. В других случаях оно развивается как результат забо-



Старик с внуком. Д. Гирландайо (1490 г., Лувр).

Проявления розацеа в форме ринофимы (от греч. *rhinos* — нос и *phyma* — шишка).

левания эпидермиса, которое Ж. Дарье называл «kerose», сопровождаясь себореей: это *rosacea seborrhoeica*. Клинически Ж. Дарье это описывал так: «Извивающиеся и ветвящиеся мелкие вены пересекают носогубную складку, бороздят крылья носа, покрывают нос, щеки, виски, лоб и подбородок переплетающимися веточками, как корни дерева. При резко выраженном керозис кожа припухает, утолщается в целом, а некоторые гипертрофированные сальные железы выступают в виде выпуклостей. Этому виду соответствует термин «*seperose*» [2].

Унна писал, что фолликулиты при *rosacea* отличаются отсутствием черных угрей, поверхностным расположением, своей локализацией и возрастом больного [2]. А. Полотебнов заметил отличие от *lupus vulgaris* — ярко красный цвет и отсутствие характерных серебристых рубчиков, которых при *rosacea* не бывает [3]. Vazin и Hillarriet наблюдали *acne rosacea* на *scrotum* и *vulva* [3].

С.Т. Павлов рекомендовал лечение в зависимости от степени раздражения воспаленных участков. «Если раздражение сильное, его нужно успокоить индифферентными мазями или пудрами, а потом приступить к энергичному лечению» [4]. Согласно описанию жития Девы Марии, после открытия ее гроба в нем вместо тела обнаружили букет алых роз. Следовательно, условно можно считать Богородицу покровительницей больных розацеа [5].

Розацеа, от латинского *rosaceus* — розовая, сделанная из роз (розовые угри, *acne rosacea*, *gutta rosacea*, *superose*, *teleangiectasias faciei*) — хроническое заболевание кожи лица невыясненной этиологии, возможно, с доминирующим значением ангионевроза венозной системы [6] и патологии желудочно-кишечного тракта с колонизацией *Helicobacter pylori* [7—11], характеризующееся прогрессирующим течением, покраснением, стойкой эритемой центральной части лица, существующей более 3 мес, телеангиэктазиями, появлением папул, пустул, узлов. Пациенты жалуются на сухость кожи, жжение и покалывание в области эритемы. В тяжелых случаях появляются шишковидная гипертрофия, гиперплазия сальных желез и соединительной ткани [12—14].

Розацеа относится к дерматозам среднего возраста, первые признаки заболевания могут отмечаться в 25—35 лет, достигая максимальной выраженности к 40—50 годам. Традиционно считается, что заболевание чаще возникает у женщин (возможно, это обусловлено более частой их обращаемостью за медицинской помощью по сравнению с мужчинами). Однако в нашей практике были выявлены случаи сочетания розацеа и вульгарных угрей при эндокринных дисфункциях в детском возрасте с одинаковой частотой у мальчиков и девочек. Вопросы единой мировой классификации розацеа в настоящее время дискутируются [6, 15].

Лечение розацеа представляет собой сложную задачу и должно быть комплексным и ежедневным с учетом вероятной причины, патогенеза и симптоматики заболевания и возможностей по уходу за кожей [16—18]. В настоящее время кортикостероиды не рекомендуются для использования в местной терапии розацеа, поскольку длительное применение кортикостероидных мазей, особенно фторированных, приводит к трансформации дерматоза в стероидную форму [15, 19]. В связи с этим целью настоящего исследования явилась разработка патогенетической терапии у больных с розацеа.

## Материал и методы

Под стационарным наблюдением находились 33 пациента: 25 (75,8%) женщин и 8 (24,2%) мужчин. Средний возраст пациентов составил у женщин 50,7 года, у мужчин — 46,6 года. По возрастам число больных изменялось следующим образом: 20—30 лет — 5 (15,2%), 31—40 лет — 7 (21,2%), 41—50 лет — 7 (21,2%), 51—60 лет — 4 (12,2%), старше 60 лет — 10 (30,3%). Давность заболевания: впервые выявлено — у 2 (6%), до года — у 12 (36,4%), до 5 лет — у 14 (42,4%), более 5 лет — у 5 (15,2%) больных. Продолжительность обострения составила до недели — 16,6%, до 2 нед — 16,6%, 1 мес — 22,2%, более 1 мес — 44,4%. У 12,4% пациентов анамнез отягощен по

одному из родителей; у 49,6% подобных указаний нет.

У 7 (21,2%) больных отмечены провоцирующие факторы (по мере убывания): горячая и острая пища, алкоголь, стресс, поездка на север, инсоляция. До поступления в стационар лечение получали 24 (72,2%) больных, не лечились 7 (21,2%), нет указания у 2 (6,1%).

До госпитализации получали следующее лечение: только местное — 12,5% больных (элоком — 2 пациента, локоид — 1), общую (антигистаминные препараты, трихопол, антибиотики (доксациклин) и наружную (адвантан, метрогил гель, элоком, розамет, цинковая паста) терапию в различных сочетаниях — 58,3%. У 29,1% больных лечение не указано. При поступлении в стационар жалобы на зуд и жжение предъявляли 22 (66,6%) пациента. Средняя продолжительность пребывания в стационаре 17 дней (минимальная — 9, максимальная — 26).

Различали следующие клинические формы розацеа: *эритематозная форма* — у одного (3%) пациента, *папуло-пустулезная* — у 11 (33,3%), *розацеа-диатез* — у 5 (15,1%), *пустулезно-узловатая* — у 8 (24,2%). *Демодекоз* — у 6 пациентов, плюс 3 случая как сопутствующая патология (18,2%), *ринофима* клинически присутствовала у 2 (6%).

Известно, что *D. folliculorum* (греч. demos — сало, dex — червяк, железница угревая) лишь косвенно участвует в формировании розацеа, является комменсалом, поэтому диагноз *демодекоз* является дискутабельным. В 1930 г. Auers предложил еще одну форму *демодекоза* в виде розацеа-подобного дерматита [7, 10, 20—23]. Несмотря на то что в литературе встречаются 2 варианта написания «демодекоз» и «демодекоз», в настоящее время в связи с тенденцией перехода на международные стандарты транслитерации (а не транскрипции) профессиональных терминов наиболее приемлемым вариантом, на наш взгляд, является «демодекоз».

До поступления в стационар в 2 случаях розацеа осложнилась стероидным дерматитом; в 2 случаях отмечался конъюнктивит и у 5 больных — наличие множественных телеангиэктазий. У 14 (42,4%) больных были указания на сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь, желчнокаменная болезнь, хронический гастрит, хронический панкреатит, дискинезия желчевыводящих протоков); заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, аритмия) — у 10 (30,3%). Эндокринная патология (сахарный диабет 1-го и 2-го типов, заболевания щитовидной железы) были отмечены у 3 (9,1%) больных. Гинекологические заболевания — оперированная и неоперированная миома — у 2 (8%), нарушение менструального цикла — у 2 (8%), удаление маточных труб, яичников или матки у 2 (8%). Лечение розацеа производилось дифференци-

рованно в зависимости от клинической формы заболевания.

#### *Эритематозная форма:*

Орнидазол (тиберал) по 500 мг 2 раза в день 10 дней, местная сосудосуживающая терапия — холодные примочки настоя ромашки по 30 мин, меняя по мере согревания марлю, 8 раз в день; ротационный массаж кубиками льда с настоем череды 2 раза в день — утром и вечером; метронидазол 1% крем утром и вечером, отмена декоративной косметики, фторированных зубных паст, жевательных резинок.

*Пустулезно-узловатая форма:* 10 мл 10% раствора кальция глюконата внутримышечно в течение 8 дней; 10 мл 30% раствора натрия тиосульфата внутривенно, на курс 10 инъекций; метронидазол 0,25 г 3 раза в день внутрь 7 дней, затем 0,25 г 2 раза в день 7 дней; телфаст 0,12 г внутрь раз в день в течение 7 дней; 100 мл 0,5% раствора метронидазола внутривенно 2 раза в день, на курс 10 инъекций; наружно — утром 20% эмульсия бензилбензоата, днем жидкая пудра с димексидом, вечером цинковая паста, криотерапия, метронидазол 1% крем утром и вечером.

*Розацеа-диатез:* 10 мл 10% раствора глюконата кальция внутримышечно на курс 10 инъекций; 1 мл раствора витамина В<sub>6</sub> подкожно, на курс 10 инъекций; 2 мл 5% раствора витамина С подкожно, на курс 10 инъекций; 100 мл 0,5% раствора метронидазола внутривенно 2 раза в день, на курс 10 инъекций; эриус 1 таблетка раз в день, на курс 14 таблеток; наружно — ихтиоловая паста + жидкая пудра с димексидом, метронидазол 1% крем утром и вечером.

*Папуло-пустулезная форма:* доксициклин внутрь 0,1 г 2 раза в день 15 дней; метронидазол 0,5 г 3 раза в день внутрь 7 дней; 10 мл 30% раствора натрия тиосульфата внутривенно, на курс 14 инъекций; 2 мл 30% раствора линкомицина гидрохлорида 2 раза в день внутримышечно в течение 18 дней; 1 мл экстракта алоэ внутримышечно, на курс 10 инъекций; наружно — ихтиоловая паста, метронидазол 1% крем утром и вечером.

*Демодекоз:* 10 мл 30% раствора натрия тиосульфата внутривенно, на курс 10 инъекций; 10 мл 10% раствора кальция глюконат внутримышечно, на курс 10 инъекций; витамин В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> подкожно на курс по 10 инъекций; доксициклин внутрь 0,1 г 2 раза в день в течение 7 дней; метронидазол 0,5 г 3 раза в день внутрь в течение 14 дней; наружно — эмульсия бензил бензоата 20% + крем Унны 1:1, метронидазол 1% крем утром и вечером.

*Ринофима:* доксициклин 0,1 г 2 раза в день внутрь в течение 7 дней, трентал 1 таблетка 3 раза в день внутрь; 2 мл 5% раствора витамина С подкожно, на курс 10 инъекций; 1 мл витамина В<sub>6</sub> подкожно, на курс 10 инъекций; 100 мл 0,5% раствора метронидазола внутривенно, на курс 5 инъекций; наружно — жидкая пудра с димексидом, ихтиоловая мазь, метронидазол 1% крем утром и вечером.

**Таблица. Результаты комплексного лечения больных с различными клиническими формами розацеа**

Клиническая форма	Число больных	Значительное улучшение	Незначительное улучшение
Эритематозная	1	1	
Пустулезно-узловатая	8	6	2
Папуло-пустулезная	11	9	2
Розацеа-диатез	5	5	
Демодекоз	6	5	1
Ринофима	2		2
Итого	33	78,8%	21,2%

Известно, что эффективность тетрациклиновых антибиотиков не зависит от частоты применения и дозы препарата и, возможно, не связана с их противомикробным действием. Имеются данные, что *Demodex* spp. выживает при высоких концентрациях метронидазола. Пациентам во время лечения наружно наносили 1% крем метронидазола тонким слоем 2 раза в день. Метронидазол, производное нитроимидазола, является препаратом выбора в лечении трихомониаза, амебиоза и лямблиоза, давно зарекомендовал себя как эффективное средство в терапии розацеа. Нет единого мнения о механизме действия препарата. До сих пор неясно, какое из его фармакодинамических свойств играет ведущую роль в достижении клинического эффекта при лечении розацеа. Установлено, что метронидазол усиливает защитные и регенераторные функции слизистой оболочки желудка и кишечника и оказывает выраженный противоотечный эффект. Препарат оказывает бактериостатическое действие на грамотрицательные анаэробные палочки, а также антипаразитарное — на *D. folliculorum*. Существует точка зрения, что метронидазол, воздействуя на вегетативную нервную систему и стимулируя ее адренергические структуры, уменьшает застойные явления, эритему и даже телеангиэктатические изменения. Эффективность препарата при розацеа объясняют его влиянием на клеточно-опосредованный иммунитет. Установлено, что метронидазол в синергизме с пальмитолеи-

новой кислотой, содержащейся в коже человека, подавляет функциональную активность нейтрофилов, тем самым снижая продукцию последними медиаторов воспаления [21–30].

Терапевтический эффект оценивали на основании динамики исчезновения клинических симптомов. Переносимость препарата было удовлетворительной. У некоторых больных отмечались слабый зуд, небольшое жжение, усиление эритемы. Возможно, это был «синдром отмены», так как женщины нередко до лечения тайно от врача проводят местное гормональное лечение. После 5–10-го дня нанесения препарата эти явления исчезали. На 14-й день лечения отмечали значительное улучшение: исчезновение зуда, значительное уменьшение гиперемии, разрешение большего количества папул и пустул. Ухудшения и отсутствия динамики не было отмечено ни у одного пациента (см. таблицу).

Таким образом, многообразие и сложность патогенетических факторов розацеа предполагают дифференцированный подход к лечению ее различных клинических форм. Применение 1% крема метронидазола в комплексной терапии розацеа говорит об удобстве и эффективности его применения и возможности назначения его врачами дерматологами. Одним из препаратов на основе 1% метронидазола является *розамет* в форме крема на гидрофильной основе компании «Ядран» с оптимальным соотношением глубины воздействия, эффективности, цены и качества.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гебра Ф. Руководство к изучению болезней кожи. Под ред. А. Полотебнова. Ст-Петербург: издание О.И. Бакста 1876; 781.
2. Дарье Ж. Основы дерматологии. Л 1930; 1055.
3. Поспелов А.И. Руководство к изучению кожных болезней. М 1905; 653.
4. Павлов С.Т. Записки по кожным болезням и сифилису. М: Издательство Л.Д. Френкель. 1924; 380.
5. Монахов С.А. Часослов. М: Искусство и образование. 2008; 88.
6. Рыжкова Е.И. Клинико-морфологические особенности, патогенез и лечение розацеа: Дис. ...д-ра мед. наук. М 1976; 216.
7. Русак Ю.Э., Черняк А.Я., Солоница Л.П. и др. *Helicobacter pylori* у больных розацеа. Вестн дерматол венерол 2002; 1: 34–35.
8. Aroni K., Tsagrioni E., Lasaris A. C. et al. Rosacea: a clinicopathological approach. *Dermatology* 2004; 3: 173–174.
9. Diaz C., O'Callaghan C.J., Khan A., Ilchyshyn A. Rosacea: a cutaneous marker of *Helicobacter pylori* infection? Result of a pilot study. *Acta Derm Veneriol* 2003; 4: 282–286.
10. Forton F., Cermaux M.A., Brasseur T. et al. Demodicosis and rosacea: epidemiology and significance in daily dermatologic practice. *J Am Acad Dermatol* 2005; 1: 74–87.

11. *Kuipers E.J.* Helicobacter pylori and the risk and management of associated diseases: gastritis, ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 71–88.
12. *Курдина М.И., Потеекаев Н.Н., Потеекаев С.Н., Львов А.Н.* Современные представления о патогенезе розацеа. *Вестн дерматол венерол* 1998; 2: 16–21.
13. *Crawford G.H., Pelle M.T., James W.D.* Rosacea: Etiology, pathogenesis, and subtype classification. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51 (3): 327–341.
14. *Gladis B.* Rhinophyma. *Dermatol Nurs* 2003; 1: 66.
15. *Litt J.Z.* Steroid-induced rosacea. *Am Fam Physician* 1993; 1: 67–71.
16. *Молочков В.А.* (ред.). Новые лекарственные препараты в практике дерматовенерологии. Мат науч практ конф ММА им И.М. Сеченова. 20–21 ноября 2001. М 2001: 64–65.
17. *Сницаренко О.В.* Вазоактивные полипептиды при розацеа. *Вестн дерматол венерол* 1989 9: 42–44.
18. *Szljachic A.* The link between Helicobacter pylori and rosacea. *J Eur Ac Dermat Veneriol* 2002; 4: 328–333.
19. *Plewig G., Kligman A.M.* Acne und Rosacea. Berlin: Springer 1994.
20. *Акилов О.Е.* Клиническая оценка взаимосвязи нарушения иммунной системы и особенности HLA-гистiotипа у больных демодекозом кожи: Автореф. дис... канд. мед. наук. М 2002.
21. *Потеекаев Н.Н.* Современные представления об этиологии, клинике и терапии розацеа. *Косметика и мед* 2001; 6: 15–21.
22. *Потеекаев Н.Н.* Розацеа. М—Ст-Петербург: Бином—Невский диалект 2002.
23. *Потеекаев Н.Н.* Акне и розацеа. М: Бином 2007; 216.
24. *Бабаянц Р.С., Ильинская А.В., Громова С.А. и др.* Метронидазол в терапии розацеа и периорального дерматита. *Вестн дерматол* 1983; 1: 13–17.
25. *Висококов А.В.* Опыт лечения розацеа и периорального дерматита. *Рос журн кож вен бол* 2003; 1: 75–76.
26. *Довжанский С.И., Трашкина И.Т., Яксанова Э.М.* К патогенезу и терапии розацеа и периорального дерматита. *Вестн дерматол* 1980; 4: 38–40.
27. *Самцов А.В., Стаценко А.В., Плахов В.Н. и др.* Розамет в комплексной терапии розацеа. *Дерматология* 2002; 1: 23–24.
28. *Шахнес И.Е., Крепкер Я.Б.* Опыт лечения розацеа и периорального дерматита трихополом. *Вестн дерматол* 1985; 3: 55–57.
29. *Lowe N.J.* Use of topical metronidazole in moderate to severe rosacea. *Adv Ther* 2003; 4: 177–190.
30. *Wolf J.E. Jr.* The role of topical metronidazole in the treatment of rosacea. *Cutis* 2004; 1: 19–28.