



Мохамед Ридха Брибеш

## Новые взгляды на роль микрофлоры при розацеа

Запорожский государственный медицинский университет

**Ключевые слова:** розацеа, *Staphylococcus epidermidis*, *Malassezia*.

Целью нашего исследования было определение количества бактерий и грибов, выделенных из пустул и с поверхности кожи пациентов с розацеа. Обследованы 14 пациентов с розацеа и 14 практически здоровых добровольцев (контрольная группа). Установлено, что рост *Malassezia* был в 2 раза выше у больных розацеа, чем в контрольной группе. Полученные результаты подтверждают патогенность данного микроорганизма. Выделение чистой культуры *Staphylococcus epidermidis* у больных розацеа убедительно объясняет вовлечение этого микроорганизма в механизм патогенеза папулезно-пустулезной формы розацеа.

### Нові погляди на роль мікрофлори при розацеа

Мохамед Рідха Брібеш

Мета нашого дослідження полягала у визначенні кількості бактерій і грибів, виділених з пустул і поверхні шкіри пацієнтів з розацеа. Обстежено 14 пацієнтів з розацеа і 14 практично здорових добровольців (контрольна група). Встановлено, що ріст *Malassezia* був удвічі більшим у хворих на розацеа, ніж у контрольній групі. Отриманий результат підтверджує патогенність цього мікроорганізму. Виділення чистої культури *Staphylococcus epidermidis* у хворих на розацеа переконливо пояснює залучення цього мікроорганізму в механізм патогенезу папульозно-пустульозної форми розацеа.

**Ключові слова:** розацеа, *Staphylococcus epidermidis*, *Malassezia*.

### New views on the role of microflora in rosacea

Mohamed Ridha Bribesh

The aim of our study was to determine the number of bacteria and yeasts isolated from pustules and from the skin of patients with rosacea, we examined 14 patients with rosacea and 14 healthy volunteers (as control group). The growth of *Malassezia* was 2 times higher in patients with rosacea than in the control group, this results confirms the pathogenicity of this microorganism. Isolation of pure cultures of *Staphylococcus epidermidis* in patients with rosacea convincingly explains the involvement of the microorganism into the mechanism of pathogenesis of papulopustular rosacea.

**Key words:** rosacea, *Staphylococcus epidermidis*, *Malassezia*.

Розацеа – хронический кожный дерматоз, который может протекать в виде эритематозно-телеангиэктатической, папулезно-пустулезной, фиматозной формы и офтальморозацеа [2]. Этиология розацеа до настоящего времени не установлена. Большинство авторов придерживаются мнения о мультифакторной природе этого заболевания, при этом инфекционным факторам отводится главное место. Роль инфекционных агентов в развитии розацеа убедительно демонстрируется связью некоторых клинико-патогенетических проявлений розацеа с наличием клеща рода *Demodex*. Поиск инфекционной причины и исследование роли инфекционных агентов в развитии розацеа продолжается до настоящего времени.

Возможные бактериальные причины розацеа рассмотрел R. Marks [3], который обнаружил отсутствие каких-либо специфических патогенных организмов. При этом выделены комменсальные микроорганизмы, но им не было уделено особое внимание. С тех пор определена патогенная роль многих сапрофитов, в том числе *Propionibacterium acnes* [4], *Staphylococcus (S.) lugdunensis* [5] и *S. epidermidis* [6]. Известно, что некоторые бактерии, включая *S. epidermidis*, при небольших колебаниях температуры ведут себя по-разному [8]. При розацеа увеличен приток крови в области лица [7], что приводит к клиническому повышению местной температуры [8]. Увеличение температуры кожи и стойкая

эритема лица могут стать необходимыми стимулами для превращения комменсальных бактерий в патогенные.

Помимо клещей, как этиопатогенетические факторы развития розацеа исследовали дрожжеподобные грибы рода *Malassezia*, что также позволило в определенной мере расширить и уточнить понимание этой болезни. Можно считать, что исследования роли липофильных дрожжеподобных грибов в развитии проявлений розацеа не менее актуальны и могут представлять определенный практический и научный интерес. Значение исследований влияния различных инфекционных агентов на клинико-патоморфологические проявления розацеа трудно переоценить. Однако отмечено отсутствие исследований влияния наиболее распространенной на коже лица микрофлоры – дрожжеподобных грибов рода *Malassezia* и стафилококков, в частности, *Staphylococcus Epidermidis*.

#### Цель работы

Определение количества бактерий и грибов, выделенных из пустул и с поверхности кожи пациентов с розацеа, сравнение его с количеством представителей такой же микрофлоры у здоровых людей и выяснение потенциальной значимости указанной микрофлоры в развитии болезни.

#### Пациенты и методы исследования

Обследованы 14 пациентов с розацеа и 14 практически здоровых добровольцев (контрольная группа) в возраст-

те от 19 до 64 лет (средний возраст – 46 лет). В каждую группу вошли 10 (72%) женщин и 4 (28%) мужчин. Все больные дали информированное согласие на участие в исследовании. Диагноз устанавливали согласно критериям в классификации национального общества розацеа США [2]. Из исследования исключены лица, имеющие любые другие дерматозы с локализацией высыпаний на лице (атопический дерматит, псориаз, себорейный дерматит). Критерии включения больных в исследование: наличие стойкой эритемы, телеангиэктазий и как минимум одной пустулы, расположенной в области лица. За 14 дней до проведения лабораторного исследования на грибы и бактерии у больных исключали применение системных препаратов и местных средств (гигиенических и косметических), обладающих противогрибковой или антибактериальной активностью.

Диагноз сопутствующего малассезиоза кожи исследуемым больным устанавливали на основании [1] наличия характерных клинических проявлений малассезиоза кожи, микроскопического обнаружения в чешуйках пораженной кожи и в гное пустул клеток дрожжеподобных грибов, а также результатов качественного родоспецифичного посева на среду Сабуро под слой оливкового масла и количественного культурального исследования.

Поскольку известно, что в очагах острого воспаления и экзематизации грибы у больных микозами обнаруживают редко, при наличии островоспалительных явлений экзематизации перед проведением лабораторных исследований больные получали индифферентную местную и общую терапию (антигистаминные средства и др.). Спустя несколько дней после разрешения указанных явлений воспаления проводили исследование на грибы рода *Malassezia* [1]. Диагностически значимым считали обнаружение у больных достаточно большого (не менее  $8 \times 10^3$ ) числа КОЕ на  $\text{см}^2$  (в контроле у здоровых и при малассезионосительстве – не более  $5 \times 10^5$  на  $\text{см}^2$ ). Для исследования пациентов с розацеа культуры взяты из двух мест. Первое – из пустул, расположенных на щеках; кожу обрабатывали 70° спиртом, гнойнички вскрывали стерильным скальпелем, содержимое пустул для транспортировки в лабораторию экструировано в стерильные пробирки, содержащие агар-гель. Второе место, из которого брали материал, – в 2 см от пустул на той же щеке, где брали материал в первом случае, без предварительной обработки кожи.

В лаборатории материал культивировали в аэробных и анаэробных условиях при температуре +37–38°С в течение 48–72 часов. Посевы в контрольной группе взяты из центральной части щеки без предварительной обработки кожи. После инкубации стандартные микробиологические тесты использованы для определения наличия бактериальных организмов и дифференцирования стафилококков, микрококков и связанных с ними родов. Для подтверждения роста коагулазо-отрицательных стафилококков использован видовой идентификационный тест с использованием комплекта идентификации

стафилококка (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Франция). После завершения видового определения бактерий проводили стандартизированные тесты чувствительности к антибиотикам.

Полученные данные обработаны статистически с использованием точного критерия Фишера.

### Результаты и их обсуждение

Результаты посевов из пустул 14 пациентов с розацеа показали, что у 9 из них (64%) выросла чистая культура *S. epidermidis*, у 5 (36%) выросла либо смешанная культура, либо отмечено отсутствие роста. Посевы, взятые из окружающей непустулезной кожи пациентов с розацеа, показали, что во всех 14 посевах (100%) отмечен либо смешанный рост, либо отсутствие какого-либо роста. Исследование на грибы показало, что у 11 (78%) больных  $8 \times 10^5$  КОЕ на  $\text{см}^2$ , у 3 (22%) – не более  $5 \times 10^5$  КОЕ на  $\text{см}^2$ . Определено значительное увеличение вероятности нахождения чистых культур *S. epidermidis* в пустулах, чем в материале, взятом с окружающей кожи ( $P = 0,0004$ ), по сравнению с группой контроля.

Сравнение результатов посевов со щек больных розацеа с контрольной группой показало, что у 10 пациентов с розацеа (72%) отмечен смешанный рост, у 4 (18%) больных роста не было. В контрольной группе у 11 обследованных (79%) имел место смешанный рост, а у 3 (21%) роста не было. Исследование на грибы показало, что у 6 больных розацеа (43%) показатель составил  $8 \times 10^5$  КОЕ на  $\text{см}^2$ , у 8 (57%) – не более  $5 \times 10^5$  КОЕ на  $\text{см}^2$ . В контрольной группе *S. epidermidis* не дал роста ни в одном случае. Посевы с непустулезной кожи показали наличие типичной комменсальной флоры: микрококки, дифтероиды, стафилококки и *Propionibacterium*. Статистически значимые различия в любом из этих результатов не отмечены.

Исследование на чувствительность к антибиотикам выполнено в 9 случаях, когда в чистой культуре обнаруживали *S. epidermidis*. Во всех случаях (100%) установлена чувствительность к цефалексину, гентамицину и офлоксацину, в 8 (89%) – к эритромицину и тетрациклину, в 1 случае (11%) – к пенициллину.

Проведенное исследование отличается от других рассмотрением возможной роли бактерий и грибов в патогенезе розацеа. Установлено, что рост *Malassezia* был в 2 раза выше у больных розацеа, чем в контрольной группе. Полученный результат подтверждает патогенность данного микроорганизма, особенно если учитывать положительную динамику при назначении местной [9] или системной противогрибковой [10] терапии при розацеа. Продемонстрировано высокое, статистически значимое ( $p = 0,0004$ ) увеличение чистого роста бактерий из пустулы, а именно *S. epidermidis* (как правило, рассматривается как сапрофит), по сравнению с ростом бактерий на поверхности кожи, прилегающей к той же пустуле. Следует отметить, что чистый рост любой другой бактерии не обнаружен. Этот результат позволяет

предположить, что *S. epidermidis* является неотъемлемой частью патологического процесса при папуло-пустулезной форме розацеа.

M.V. Dahl и др. [8] также находили *S. epidermidis* в содержимом пустул у 4 больных розацеа. Но, несмотря на полученные результаты, сообщений о возможной роли этой бактерии в развитии данного дерматоза и проведении дальнейших исследований в этом направлении не было. Однако авторы отметили, что бактерии *S. epidermidis*, полученные в культуре от больных розацеа, секретируют различные белки при культивировании в разных температурах.

В последнее время зарегистрированы случаи менингита, вызванные *S. epidermidis* (у 48-летней женщины с субарахноидальным кровоизлиянием [11] и 46-летней женщины в периоде после операции по поводу резекции плоскоклеточной опухоли левого мостомозжечкового угла) [12]. Эти сообщения подтверждают патогенность *S. epidermidis*, однако не удается полностью верифицировать постулаты Коха, предназначенные для оценки патогенности бактерий:

- Микроорганизм должен всегда обнаруживаться при данной болезни;
- Микроорганизм изолируется при данной болезни в чистой культуре;
- При заражении чистой культурой микроорганизма здоровый человек заболевает;
- Микроорганизм должен быть повторно изолирован от экспериментально зараженного человека.

По аналогии со стрептококковой инфекцией, кото-

рая вызывает обострение каплевидного псориаза, *S. epidermidis* может просто вызвать каскад воспалительных реакций при розацеа. Это исследование показало, что *S. epidermidis* может сыграть определенную роль в развитии папуло-пустулезной формы розацеа, поэтому изучение чувствительности антибиотиков к этому микроорганизму очень важно для оценки эффективности разных антибактериальных средств.

Как известно, температура кожи лица у больных розацеа повышена [7]. Температура кожи щек пациентов с эритематозно-телеангиэктатической формой розацеа в среднем составляет 32,7°C при температуре окружающей среды от 21°C до 23°C [13]. После провокации (употребление горячих или спиртных напитков) температура лица увеличивается на 2–3°C, примерно до 34–35°C [14]. Вполне вероятно, что в результате долгой стойкой эритемы и развития изменений кожных сосудов, увеличивается приток крови к области лица, пораженной розацеа [7,13].

#### Выводы

На основе приведенных фактов и учитывая, что появление пустулы не предшествует эритематозным изменениям при розацеа, считаем, что увеличение васкуляризации и температуры кожи может представлять собой важный шаг в стимулировании сапрофитного *S. epidermidis*, ведущего себя как патогенный микроорганизм. Выделение чистой культуры *S. epidermidis* убедительно объясняет вовлечение данного микроорганизма в механизм патогенеза папулезно-пустулезной формы розацеа.

#### Список литературы

1. Горбунцов В.В. Комплексна диагностика малассезиоза кожи / Горбунцов В.В. // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2002. – №1–2 (5). – С. 6–9.
2. Wilkin J. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea / Wilkin J, Dahl M., Detmar M., Drake L., Feinstein A., Odom R., Powell F. // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2002. – Vol. 46 (4). – P. 584–587.
3. Marks R. Concepts in the pathogenesis of rosacea / Marks R. // Br J Dermatol. – 1968. – Vol. 80. – P. 170–177.
4. Bojar R.A. Acne and Propionibacterium acnes / Bojar R.A., Holland K.T. // Clin Dermatol. – 2004. – Vol. 22. – P. 375–379.
5. Vandenesch F. Endocarditis due to Staphylococcus lugdunensis: report of 11 cases and review / Vandenesch F., Etienne J., Reverdy M.E., Eukyn S.J. // Clin Infect Dis. – 1993. – Vol. 17. – P. 871–876.
6. Huebner J. Coagulase-negative staphylococci: role as pathogens. / Huebner J., Goldmann D.A. // Annu Rev Med. – 1999. – Vol. 50. – P. 223–236.
7. Sibenge S. Rosacea: a study of clinical patterns, blood flow, and the role of Demodex folliculorum / Sibenge S., Gawkrödger D.J. // J Am Acad Dermatol. – 1992. – Vol. 26. – P. 590–593.
8. Dahl M.V. Temperature regulates bacterial protein production: possible role in rosacea / Dahl M.V., Ross A.J., Schlievert P.M. // J Am Acad Dermatol. – 2004. – Vol. 50. – P. 266–272.
9. Serdar Z.A. Efficacy of 1% terbinafine cream in comparison with 0.75% metronidazole gel for the treatment of papulopustular rosacea / Serdar Z.A., Yaşar Ş. // Cutan Ocul Toxicol. – 2011. – Vol. 30 (2). – P. 124–128.
10. Remling R. Short term itraconazole therapy is highly effective in severe cases of perioral dermatitis and rosacea / Remling R., Schnopp C., Weigl L., Abeck D. – Geneva: JEADV, 2000. – 53 p.
11. Watanabe S. Treatment with linezolid in a neonate with meningitis caused by methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis/ Watanabe S., Tanaka A., Ono T. // Eur J Pediatr. – 2013. – [Epub ahead of print].
12. Vena A. Daptomycin plus trimethoprim/sulfamethoxazole combination therapy in post-neurosurgical meningitis caused by linezolid-resistant Staphylococcus epidermidis/ Vena A., Falcone M. // Diagn Microbiol Infect Dis. – 2013. – [Epub ahead of print].
13. Wilkin J.K. Oral thermal-induced flushing in erythematotelangiectatic rosacea / Wilkin J.K. // J Invest Dermatol. – 1981. – Vol. 76. – P. 15–18.
14. Parodi A. Flushing in rosacea: an experimental approach / Parodi A., Guarrera M., Reboora A. // Arch Dermatol Res. – 1980. – Vol. 269. – P. 269–273.

#### Сведения об авторе:

Брибеш М.Р., очный аспирант каф. дерматовенерологии и косметологии с циклом эстетической медицины ФПО ЗГМУ.

Надійшла в редакцію 27.03.2013 р.