

# Сучасні погляди на етіологію, патогенез, клінічні особливості та лікування хворих на розацеа та періоральний дерматит

Брібеш Мохамед Рідха

*Запорізький державний медичний університет*

Проблему підвищення ефективності методів комплексного лікування та терапії, - як загальної, так і зовнішньої, - хворих на розацеа та періоральний дерматит розглянуто з урахуванням ускладнюючих інфекційних факторів, мікробного пейзажу шкіри, стану вегетативної нервової системи, психологічного статусу та якості життя. У дослідженнях *in vivo* та *in vitro* доведено ефективність лікування 3-відсотковою празиквантеловою маззю. Запропоновано комплексну диференційовану терапію досліджуваних хворих з використанням нового екстемпорального місцевого препарату з празиквантелом.

**Ключові слова:** розацеа, періоральний дерматит, празиквантел, лікування.

**П**роблема розацеа та періорального дерматиту залишається актуальною в дерматології та косметології. Питома вага цих дерматозів складає 5-10 % від усіх дерматологічних хворих [1, 8-10]. Практично щодня у роботі дерматовенеролога в умовах дерматологічного прийому зустрічаються пацієнти, що страждають на розацеа та періоральний дерматит [3, 6].

Ці дерматози, уражаючи переважно шкіру обличчя, викликають відчутний психологічний дискомфорт у хворих, насамперед через косметичний дефект [10, 13]. Торпідність перебігу, недостатньо позитивні зміни на краще під час лікування, часті загострення після нетривалих ремісій, пригнічений настрій, супутні захворювання – усе це позначається на працездатності пацієнтів [14, 16]. З'ясуванню етіології та патогенезу, а також проблемі підвищення ефективності лікування розацеа і періорального дерматиту присвячені роботи як вітчизняних, так і іноземних дослідників. Незважаючи на те, що сьогодні вивчені деякі патогенетичні фактори цих хвороб [3, 7, 11, 15], досі недостатньо з'ясовані окремі ланки механізмів розвитку дерматозів.

Протягом останніх років для оцінки стану вегетативної нервової системи (ВНС) широко застосовується аналіз варіабельності серцевого ритму (ВСР) за допомогою кардіолабу, що відкриває великі можливості для оцінки коливань тону ВНС та відіграє значну роль у патогенезі розацеа і періорального дерматиту [2, 4, 5]. Однак, дотепер недостатньо даних щодо дослідження статусу ВНС у хворих на розацеа і періоральний дерматит.

З урахуванням того, що організм людини колонізований різноманітними мікробними агентами і на шкірі зустрічаються грампозитивні бактерії, дріжджеподібні гриби, рідше – транзитрна мікробіота, а під дією певних факторів (ослаблення захисних сил організму, хронічні захворювання, прийом певних груп лікарських препаратів) на шкірі змінюється мікробний пейзаж, виникає необхідність більш детального вивчення толерантності мікробіоти шкіри та її ролі у розвитку розацеа та періорального дерматиту [16], ускладнених інфекційними агентами.

Не менш важливим є також підвищення ефективності профілактичних і лікувальних заходів у відношенні цих захворювань, бо терапія розацеа і періорального дерматиту все ще залишається недостатньо ефективною. Застосування нових, не використаних досі препаратів дозволило б розширити арсенал місцевих етіотропних засобів.

Таким чином, актуальність цієї проблеми визначає мету і завдання дослідження.

**Мета дослідження** – підвищення ефективності методів комплексного лікування, як загальної, так і зовнішньої терапії хворих на розацеа та періоральний дерматит з урахуванням ускладнюючих інфекційних факторів (демодікоз, маласезіоз), мікробного пейзажу шкіри, стану ВНС.

**Завдання дослідження.** Досягнення поставленої мети передбачає вирішення наступних задач:

- провести аналіз особливостей клінічних проявів та перебігу розацеа та періорального

дерматиту, ускладнених різними інфекційними факторами, особливо мікст-інфекціями шкіри;

- дослідити у динаміці склад мікробного пейзажу як ураженої, так і неуразеної шкіри при розацеа та періоральному дерматиті, особливо – при ускладнених формах дерматозу;

- на підставі дослідження спектральних показників варіабельності серцевого ритму та анкетування хворих, вивчити до і після терапії стан ВНС, психологічного статусу та якість життя при розацеа та періоральному дерматиті, ускладнених інфекціями;

- провести біофармацевтичні, фармакологічні та клініко-експериментальні дослідження по вивченню нового медикаментозного місцевого екстемпорального препарату – празиквантелу та оцінити його клініко-терапевтичну ефективність;

- на основі наукового зіставного аналізу клінічних особливостей, перебігу й ускладнюючих інфекційних факторів, даних лабораторних показників у кожного хворого на розацеа та періоральний дерматит, встановити різні рівні клініко-лабораторних порушень і розподілити хворих у клініко-терапевтичні групи;

- у залежності від виділених груп розробити диференційовані показання і методику комплексного лікування хворих на розацеа та періоральний дерматит, ускладнених демодикозом та маласезіозом, з використанням етіотропних та патогенетичних препаратів, нових зовнішніх засобів, а також з'ясувати механізми впливу розробленого нового методу лікування на клініку, перебіг дерматозів та лабораторні показники; вивчити найближчі та віддалені клініко-лабораторні результати лікування.

**Методи дослідження.** Для розв'язання визначених задач були використані такі методи дослідження:

- клінічні;
- загальнолабораторні;
- електрофізіологічні;
- мікроскопічні та культуральні;
- біофармацевтичні та фармакологічні;
- статистичні.

Під спостереженням знаходилось 124 хворих, серед них:

- 84 хворих на розацеа (53 чоловіки і 31 жінка віком від 25 до 78 років; середній вік –  $41,7 \pm 16,3$  року);

- 40 хворих на періоральний дерматит (6 чоловіків та 34 жінки віком від 19 до 51 років; середній вік –  $31,4 \pm 8,6$  року).

Тривалість захворювання у переважної біль-

шості хворих складала:

- від 5 до 10 років – у 26 (31 %) хворих на розацеа;

- від 6 місяців до одного року – у 18 (45 %) хворих на періоральний дерматит.

Вперше встановлено діагноз:

- розацеа – у 21 хворого (25 %);

- періоральний дерматит – у 17 (42,5 %) хворих.

За ступенем тяжкості перебігу дерматозу, досліджувані хворі, у відповідності з показниками індексу тяжкості, розподілилися таким чином:

- серед хворих на розацеа:

1) з середнім ступенем тяжкості перебігу дерматозу була переважна кількість – 61 (72,6 %) хворих (середній бал за шкалою діагностичної оцінки розацеа склав  $9,6 \pm 1,2$ );

2) з легким ступенем було 12 (14,3 %) хворих (за шкалою діагностичної оцінки розацеа –  $6,1 \pm 0,9$ );

3) з тяжким ступенем було 11 (13,1 %) хворих (за шкалою діагностичної оцінки розацеа –  $16,8 \pm 2,3$ );

- серед хворих на періоральний дерматит:

1) з середнім ступенем тяжкості перебігу дерматозу була переважна кількість – 19 (47,5 %) хворих (індекс тяжкості періорального дерматиту –  $4,6 \pm 1,2$ );

2) з легким ступенем було 6 (15 %) хворих (індекс тяжкості періорального дерматиту –  $1,9 \pm 0,5$ );

3) з тяжким ступенем було 14 (35 %) хворих (індекс тяжкості періорального дерматиту –  $7,2 \pm 1,8$ ).

Різні форми розацеа розподілилися поміж хворими таким чином:

- еритематозно-телеангіектатична форма розацеа була у 46 (54,8 %) хворих;

- папуло-пустульозна форма – у 21 (25 %);

- офтальмо-розацеа – у 10 (11,9 %);

- фіматозна форма – у 5 (5,9 %);

- форма розацеаподібного туберкуліду Левандовського – у двох (2,4 %) хворих.

Слід звернути увагу, що тільки особи чоловічої статі – 5 (5,9 %) хворих страждали на фіматозну форму розацеа.

Основні фактори загострення носили індивідуальний характер:

- негативний вплив інсоляції відзначили 27 % хворих (15 жінок і 8 чоловіків);

- зміну температур – 54 % (37 жінок і 17 чоловіків);

- алкогольні напої – 79 % (43 жінки і 24 чоловіка);

- стрес – 75 % (21 жінка і 41 чоловік);
- лікарські препарати – 84 % (52 жінки і 19 чоловіків);
- косметичні засоби – 51 % (39 жінок і четверо чоловіків);

Невідомі причини загострення були у 46 хворих (34 жінки і 12 чоловіків). Найчастіше періоральний дерматит розвивався на фоні таких провокуючих факторів, як тривале використання:

- косметичних і гігієнічних засобів;
- кортикостероїдних кремів;
- мазей, що містять фтор.

Серед цих 46 хворих у 19 (47,5 %) екзогенним чинником провокування загострення став вплив кортикостероїдних препаратів, 11 (27,5 %) хворих пов'язували виникнення періорального дерматиту з використанням косметичних засобів, 5 (12,5 %) хворих – з гігієнічними засобами, і у 5 (12,5 %) хворих причина загострення невідома.

Серед супутніх захворювань, у 52 (61,9 %) хворих на розацеа і 23 (57,5 %) – на періоральний дерматит відзначені скарги, які можуть свідчити про різноманітні порушення функціонального стану органів травлення. У 39 (46,4%) хворих на розацеа і 16 (42,5%) – на періоральний дерматит виявлені ознаки ендокринопатій (порушення функції щитоподібної залози, підшлункової залози, ожиріння та ін.). Отже, в більшості випадків хвороби розвивались на фоні супутніх хронічних захворювань, порушень дієти та гігієни; найчастіше зустрічались хронічний гастрит та порушення функції щитоподібної залози.

З 124 обстежених хворих у 100 з них встановлено маласезіоз шкіри, що обумовлений *M. furfur*, *M. pachidermatis*, *M. globosa*, *M. obtusa* та проявлявся у вигляді:

- пітиріазу волосистої частини голови;
- керозу Дар'є;
- комедонів;
- гнійного фолікуліту;
- різнокольорового лишая;
- себорейного дерматиту.

За нашими даними, згідно з результатами проведених мікроскопічних досліджень, кліщі *Demodex* були виявлені:

- у 77 (91 %) з 84 хворих на розацеа;
- у 26 (65 %) з 40 хворих на періоральний дерматит, –

при чому серед цих 77 хворих на розацеа у 69 (82 %) з них та серед 26 хворих на періоральний дерматит у 21 (52 %) з них кліщі були виявлені у кількості більше 5 особин на 1 см<sup>2</sup>.

У результаті, можна зробити висновок, що

на сучасному етапі демодикоз та маласезіоз шкіри залишаються провідними ускладнюючими факторами у перебігу патологічного процесу при розацеа і періоральному дерматиті; це співпадає з даними наукової літератури останніх років. При аналізі клінічних проявів дерматозу у досліджуваних хворих на розацеа, поєднану з маласезіозом і демодикозом, привернула на себе увагу відсутність (у групі 84 хворих, випадково відібраних для дослідження) хворих з першою стадією розацеа (еритематозно-телеангіектатичною). Анамнез про перші прояви розацеа та їх розвиток у 84 досліджуваних показав відсутність у них у минулому проявів першої стадії і продромального періоду припливів. Особливістю перебігу розацеа, поєднаної з маласезіозом і демодикозом, у хворих основної досліджуваної групи було також те, що ремісії у них наступали тільки внаслідок проведення комплексного лікування. Звертало на себе увагу й те, що у жодного з досліджуваних хворих на розацеа, поєднаної з маласезіозом і демодикозом, повної ремісії в анамнезі не відзначалося (проти 30 % у групі порівняння). Тривалість ремісій у хворих основної досліджуваної групи була значно меншою (у середньому 1-3 місяці), у той час як у пацієнтів групи порівняння вона складала у середньому 4-8 місяців.

Мікробіоценоз шкіри у вивчених нами 124 обстежених і 14 здорових осіб контрольної групи характеризувався таким чином.

У посівах біопроб шкіри обличчя хворих на розацеа переважала інтенсивність росту  $10^5$ - $10^7$  КУО/см<sup>2</sup>, досягаючи  $10^9$  КУО/см<sup>2</sup> ( $40,1 \pm 1,7$  % та  $17,8 \pm 2,1$  %, відповідно). У мікробний пейзаж увійшло 290 штамів збудників з 13 родів та 34 видів. Аеробні види домінували, склавши  $84,6 \pm 1,8$  % (251 штамп); серед них:

- основними представниками були дріжджеподібні гриби –  $54,4 \pm 3,2$  % (162 штами, 8 видів, 2 роду);
- кокової флори було в 2,1 разу менше ( $24,8 \pm 4,4$  %);
- грамнегативних паличок – у 9,4 разу менше ( $5,6 \pm 5,2$  %).

Анаеробів було  $15,2 \pm 1,8$  % та виявлялись *P. acnes* ( $9,5 \pm 1,3$  %).

Максимальне висівання збудників відмічалось у вигляді мікробних асоціацій, у яких обов'язково виявлялись *M. furfur*, *S. albicans*, *S. epidermidis* та *P. acnes*. Результати посівів з пустул 14 хворих з папуло-пустульозною розацеа показали, що у 9 з них (64 %) виросла чиста

культура *S. epidermidis*, а у 5 (36 %) – виросла або змішана культура, або спостерігалася відсутність росту. Визначено значне збільшення ймовірності знаходження чистих культур *S. epidermidis* у пустулах, ніж у матеріалі, взятому з навколишньої шкіри ( $p = 0,004$ ), порівняно з групою контролю.

Згідно з отриманими даними, можна зробити висновок, що *S. epidermidis*, імовірно, є невід'ємною частиною патологічного процесу при папуло-пустульозній формі розацеа.

У посівах біопроб шкіри обличчя хворих на періоральний дерматит переважала інтенсивність росту  $10^5$ - $10^7$  КУО/см<sup>2</sup>, досягаючи  $10^9$  КУО/см<sup>2</sup> ( $36,4 \pm 2,5$  % та  $12,9 \pm 1,9$  % відповідно). Аеробні види домінували, склавши  $76,4 \pm 4,3$  %; серед них:

- основними представниками були дріжджеподібні гриби –  $54,4 \pm 3,2$  %;

- кокової флори було в 2,1 разу менше ( $24,8 \pm 4,4$  %);

- грамнегативних паличок – у 9,4 разу менше ( $5,6 \pm 5,2$  %);

Анаеробів було  $15,2 \pm 1,8$  % та виявлялись *Fusobacterium spp.* ( $8,1 \pm 1,4$  %).

У 14 (35 %) хворих з тяжким ступенем періорального дерматиту звернула на себе увагу частота виявлення бактерій роду *Fusobacterium spp.* ( $8,1 \pm 1,4$  %). У результаті проведених досліджень можна зробити висновок щодо присутності каузального зв'язку між наявністю *Fusobacterium spp.* і виникненням тяжкої форми періорального дерматиту із супутнім маласезіозом і демодикозом.

Аналізуючи стан вегетативної регуляції серцевої діяльності, встановили значні порушення часових та частотних показників варіабельності серцевого ритму:

- у 84 хворих на розацеа; серед них:

1) у 22 (26,2 %) обстежених хворих із супутнім маласезіозом і демодикозом;

2) у 62 (73,8 %) – без супутнього маласезіозу і демодикозу;

- у 40 хворих на періоральний дерматит; серед них:

1) у 13 (32,5 %) обстежених хворих із супутнім маласезіозом і демодикозом;

2) у 27 (67,5 %) – без супутнього маласезіозу і демодикозу.

При аналізі показників варіабельності серцевого ритму, зокрема SDNN, визначено, що середні значення в усіх хворих на розацеа та періоральний дерматит були достовірно нижчі

( $37,2 \pm 1,7$  мс<sup>2</sup> і  $35,1 \pm 1,5$  мс<sup>2</sup>, відповідно), у порівнянні з групою контролю  $50,19 \pm 2,1$  мс<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ).

При вивченні індексу *LF/LH* було виявлено, що в усіх досліджуваних з розацеа, у порівнянні з групою контролю, відзначено статистично достовірне підвищення ( $p < 0,01$ ) індексу *LF/LH*, що відбиває співвідношення симпатичних і парасимпатичних впливів на ВНС найбільш виразно на тлі супутнього маласезіозу і демодикозу у порівнянні з неускладненими формами дерматозу:  $2,31 \pm 0,06$  та  $2,06 \pm 0,04$ , відповідно ( $p < 0,01$ ). Таку ж тенденцію ( $p < 0,01$ ) було встановлено серед хворих на періоральний дерматит:  $2,24 \pm 0,05$  та  $2,08 \pm 0,04$ , відповідно.

Індекс (*LF/HF*) приймав такі значення:

- у хворих на розацеа:

1) менше 0,6 – у 26 (30,9 %) хворих (ваготоніки);

2) від 0,6 до 1,9 – у 14 (16,7 %) хворих (нормотоніки);

3) більше 1,9 – у 44 (52,4%) хворих (симпатотоніки);

- у хворих на періоральний дерматит:

1) менше 0,6 – у 11 (27,5 %) хворих (ваготоніки);

2) від 0,6 до 1,9 – у 8 (20 %) хворих (нормотоніки);

3) більше 1,9 – у 21 (52,5 %) хворих (симпатотоніки).

Також ми вивчали середні значення показника *HF* у всіх хворих на розацеа та періоральний дерматит, які були достовірно нижчі ( $417 \pm 97$  мс<sup>2</sup> та  $535,1 \pm 104$  мс<sup>2</sup>, відповідно) у порівнянні з групою контролю –  $788,3 \pm 136$  мс<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ), що свідчило про зміни парасимпатичної регуляції.

Виявлено зворотний кореляційний зв'язок між наявністю у досліджуваних хворих:

- маласезіозу і демодикозу та SDNN:

1)  $r = 0,29$  при розацеа;

2)  $r = 0,27$  при періоральному дерматиті;

- маласезіозу і демодикозу та VLF:

1)  $r = 0,28$  при розацеа;

2)  $r = 0,26$  при періоральному дерматиті.

Таким чином, нами було виявлено залежність між параметрами ВСП та наявністю у досліджуваних хворих маласезіозу та демодикозу як ускладнюючих чинників. У результаті проведених досліджень можна зробити висновок, що дана кореляція свідчить про більш тяжкий перебіг дерматозу при приєднанні ускладнюючих факторів, на що слід звертати увагу при виборі комплексної терапії у цих хворих.

Встановлено у обстежених нами хворих різ-

ні розлади психологічного статусу:

- «легкого» ступеня:
  - 1) у 7 з 22 (32 %) хворих на розацеа;
  - 2) у трьох з 13 (23 %) хворих на періоральний дерматит;
- «середнього» ступеня:
  - 1) у 12 з 22 (54 %) хворих на розацеа;
  - 2) у 6 з 13 (20 %) хворих на періоральний дерматит;
- «тяжкого» ступеня:
  - 1) у 4 з 22 (14 %) хворих на розацеа;
  - 2) у 4 з 13 (31 %) хворих на періоральний дерматит.

Було виявлено в усіх обстежених хворих порушення якості життя, які оцінювалися за допомогою індексу якості життя; так:

- у хворих на розацеа виявлено розлади якості життя:

- 1) «легкого» ступеня – у 20 (23,8 %) хворих;
- 2) «середнього» – у 47 (55,9 %);
- 3) «тяжкого» – у 17 (20,3 %) хворих;

середній бал складав  $15,8 \pm 2,6$ ;

- у хворих на періоральний дерматит виявлено розлади якості життя:

- 1) «легкого» ступеня – у 11 (27,5 %) хворих;
- 2) «середнього» – у 22 (55,0 %);
- 3) «тяжкого» – у 7 (17,5 %) хворих;

середній бал складав  $14,3 \pm 1,9$ .

Отже, за нашими даними, пацієнти з розацеа та періоральним дерматитом відчують значні психологічні розлади і порушення самооцінки, що призводять до зниження якості життя.

У методиці та технології виготовлення мазі з празиквантелом використовували гідрофільні та гідрофільно-ліпофільні основи. Найбільшу активність мав пропис № 5:

- празиквантел – 3,0;
- твін 80 – 2,0;
- олія соняшникова – 15,0;
- моногліцериди дистильовані – 4,0;
- емульгатор № 1 – 7,5;
- вода очищена – до 100,0.

Результати лабораторного дослідження методом дифузії в агарі показали, що мазь із 3-відсотковим празиквантелом мала протимікробну дію проти всіх тест-штамів мікроорганізмів у вигляді індукцій зон затримки росту у діапазоні від 6 до 17 мм.

Перед застосуванням мазі з празиквантелом у комплексній терапії, ми оцінювали її дію в якості монотерапії (просте сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження) у до-

бровольців; дослідження включало 46 хворих на розацеа. До лікування 93 % усіх пацієнтів в обох групах були класифіковані як такі, що мають легку або помірну за тяжкістю проявів форму розацеа за шкалою діагностичної оцінки розацеа (тільки менше 10 % мали мінімальну оцінку). За 12 тижнів у пацієнтів, що мали рейтинг, за шкалою діагностичної оцінки розацеа, виражених чи мінімальних проявів розацеа, спостерігався позитивний ефект ( $p < 0,001$ ):

- у 82 % серед тих, хто застосовував мазь із празиквантелом;

- у 22 % серед тих, хто застосовував плацебо.

По завершенні клінічного спостереження, група, що користувалася маззю з празиквантелом, продемонструвала статистично більше знижену клінічну оцінку еритеми порівняно з групою плацебо ( $p < 0,001$ ); зменшення вираженості еритеми, за клінічною оцінкою еритеми, спостерігалось:

- у 41,9% серед тих, хто застосовував мазь із празиквантелом;

- у 18,2 % серед тих, хто застосовував плацебо.

Середній вихідний бал по індексу якості життя склав:

- 15,8 у тих, хто застосовував мазь із празиквантелом;

- 14,6 у тих, хто застосовував плацебо.

Середній вихідний бал по індексу якості життя по завершенню дослідження склав:

- 4,1 у тих, хто застосовував мазь із празиквантелом;

- 7,9 у тих, хто застосовував плацебо.

Доведено відсутність алергізуючих і місцево-подразнювальних властивостей у 3-відсотковій мазі з празиквантелом. Результати цього дослідження корелюють з ефективністю празиквантелу *in vitro* і дають можливість для включення цього препарату в комплексне лікування хворих на розацеа і періоральний дерматит.

Проведений порівняльний аналіз кожного конкретного хворого на розацеа і періоральний дерматит з супутніми інфекційними ускладненнями щодо:

- супутніх і перенесених захворювань;

- клінічних особливостей та перебігу цих дерматозів;

- стану психологічного статусу;

- даних мікробіоценозу шкіри обличчя;

- варіабельності серцевого ритму, -

дозволив розподілити їх у дві клініко-терапевтичні групи, які статистично значимо відрізнялися між собою за отриманими показниками:

- перша група включала 50 хворих (37 - на розацеа і 13 - на періоральний дерматит) із супутніми маласезіозом та демодикозом шкіри обличчя, аналіз в яких показав мало виражені порушення психологічного статусу, ВСР та мікробіоценозу шкіри обличчя;

- друга група включала 34 хворих (23 - на розацеа і 11 - на періоральний дерматит) із супутніми маласезіозом та демодикозом шкіри обличчя, аналіз в яких показав більш виражені порушення психологічного статусу, ВСР та мікробіоценозу шкіри обличчя.

У відповідності з виділеними нами групами, була розроблена оригінальна методика комплексної терапії хворих на розацеа і періоральний дерматит із супутнім маласезіозом та демодикозом шкіри з використанням нового екстемпорального місцевого препарату з празіквантелом.

Перед початком терапії нами проводився ретельний збір анамнезу, виявлення провокуючих факторів, всебічне обстеження хворих у виділених групах. Звертали увагу на попереднє лікування і переносність лікарських засобів. Вибір препаратів і методів ґрунтувався на необхідності впливати на різні ланки патогенезу розацеа і періорального дерматиту. Серед лікарських засобів, що нами призначались при лікуванні хворих на розацеа і періоральний дерматит, можна виділити:

- етіотропні засоби (антимікотики та антибактеріальні);
- вітаміни;
- анксиолітики;
- імуномодулятори;
- гіпосенсибілізатори.

**Хворим першої клініко-терапевтичної групи** рекомендували прийом ітраконазолу (Спорагалу) – по 100 мг двічі на добу після їжі, протягом 14 днів, а потім препарат призначали у вигляді пульс-терапії - по 200 мг двічі на добу, протягом 7 днів, потім інтервал 3 тижні; під час інтервалу рекомендували прийом азитроміцину – по 500 мг 1 раз на добу через день, N 6-8. Хворим після закінчення прийому азитроміцину призначали:

- доксициклін – по 50 мг 1 раз на добу, протягом 1- 1,5 місяця;
- Атаракс – по 2 табл. на ніч, 1-1,5 місяця;
- аскорбінову кислоту – до 2,0 г на добу, 1-1,5 місяця.

Також призначали Урсофалк у добовій дозі 10-15 мг / кг маси тіла, 2-4 місяці. З метою імуномодуляції рекомендували прийом тіотриазоліну – по 2,0 мл 2,5-відсоткового розчину внутрішньом'язово на протязі 10 днів, а потім по

1 табл. 2 рази на добу – 20 днів. Потім рекомендували прийом субаліну: вміст флакона розчиняли в 1-2 чайних ложках кип'яченої охолодженої води і приймали всередину за 30 хв. до їжі, запиваючи водою, двічі на день, протягом 20 днів.

Зовнішня терапія полягала у втиранні 1-відсоткової пасти «Сульсена» у вологу шкіру волосистої частини голови, обличчя, шиї та верхньої половини тулуба на 10-12 годин, а потім змивали водою з милом (Dove) - перші 7 днів щодня, потім 7 днів через день, а надалі 2 рази на тиждень, протягом 1- 2 місяців. Одночасно наносили мазь з празіквантелом на ділянки ураження на обличчі, 2 рази на добу – 1 місяць.

**Хворим другої клініко-терапевтичної групи** рекомендували прийом ітраконазолу (Спорагалу) - по 100 мг двічі на день після їжі, протягом 14 днів, а потім препарат двічі призначали у вигляді пульс-терапії - по 200 мг 2 рази на добу, потім інтервал 3 тижні; під час інтервалу двічі призначали азитроміцин - по 500 мг 1 раз на добу через день, N 8-10. Також хворим послідовно призначали:

- доксициклін – по 50 мг 1 раз на добу, протягом 2-2,5 місяця;
- аскорбінову кислоту – до 3,0 г на добу до двох місяців;
- Урсофальк – по 250 мг 1 раз на добу, протягом 4-6 місяців.

Тіотриазолін призначали по 2,0 мл 2,5-відсоткового розчину внутрішньом'язово протягом 15-20 днів, а потім по 1 табл. 3 рази на день – до 20 днів. Також призначали Ліастен внутрішньом'язово – по 2,0 мл 5 ін'єкцій з інтервалом 5-7 діб. За показаннями призначали Міасер – по ¼ табл. один раз на добу, протягом 1,5-2 місяця. Лікування супутнього демодикозу полягало в призначенні метранідазолу всередину в добовій дозі 1000 - 1500 мг у 3-4 прийоми (від 4 до 8 тижнів).

Зовнішня терапія полягала у втиранні 1-2-відсоткової пасти «Сульсена» у вологу шкіру волосистої частини голови, обличчя, шиї та верхньої частини тулуба на 10-12 годин, а потім змивали водою з милом (Dove) – перші 10-12 днів щодня, потім 10 днів – через день, а надалі 2 рази на тиждень, протягом 2-3 місяців. Одночасно наносили мазь з празіквантелом на ділянки ураження на обличчі – 2 рази на добу, протягом 1-2 місяців та 0,05-відсотковий розчин оксиметазоліну «Риназолін» у вигляді примочок – 1 раз на добу протягом 14 днів, з переходом на лікарські форми у вигляді 0,1-відсоткового гелю «Галазо-

лін» – один раз на добу протягом 6 тижнів.

У результаті застосування запропонованої терапії, клініко-лабораторна стабілізація і початок регресу проявів дерматозів наступали:

- у хворих першої групи (без маласезіозу та демодикозу) – у середньому на 10-14-й день лікування;

- у хворих другої групи (з маласезіозом та демодикозом) – на 12-16-й день лікування і пізніше (що обумовлено більш тяжким перебігом інфекційного процесу).

Сприятливий косметичний ефект відзначався на 22-24-й день лікування, після чого хворих переводили на амбулаторне лікування. Загальна тривалість лікування у досліджених хворих не перевищувала термінів, рекомендованих нормативами МОЗ України. Після проведеного лікування відзначалось усунення дисбалансу мікробного пейзажу шкіри хворих на розацеа та періоральний дерматит. Значно зменшувались чи взагалі не виявлялись мікробні асоціації патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів: *M. furfur*, *S. epidermidis*, *C. albicans* та ін. Непатогенні піококи та деякі види дріжджеподібних грибів відзначались після проведеного лікування з такою ж частотою, як і у здорових осіб.

З наведених даних (Рис. 1) видно, що найбільш ефективним, – виходячи з динаміки клінічної картини хворих на розацеа і періоральний дерматит, – є застосування запропонованої нами терапії. Починаючи з другого тижня лікування, відмічались кращі показники зі статистично значущою ( $p < 0,01$ ) різницею у порівнянні з

традиційно пролікованими хворими:

- за шкалою діагностичної оцінки розацеа (ШДОР) – 12,8 / 10,3;

- за індексом тяжкості періорального дерматиту (ІТПОД) – 4,4 / 3,2), –

що свідчить про істотне зменшення кількості папул, пустул, вираженості еритеми в загальній картині клінічних проявів розацеа та періорального дерматиту.

У хворих на розацеа і періоральний дерматит, які проліковані рекомендованими нами препаратами, спостерігалось статистично значуще ( $p < 0,05$ ) зниження значень індексу ДІЯЖ і відповідне покращення якості життя хворих. Так, рівень індексу ДІЯЖ зменшився

- у хворих на розацеа – з  $15,8 \pm 2,8$  до  $4,6 \pm 1,2$ ;

- у хворих на періоральний дерматит – з  $11,4 \pm 2,1$  до  $3,8 \pm 0,9$ ;

У хворих, які проліковані традиційно, зміни індексу ДІЯЖ були статистично не достовірні ( $p > 0,05$ ).

Максимальний термін спостереження за хворими – 2,5 року. У жодного з 50 хворих, пролікованих традиційно, не спостерігалось ремісії тривалістю понад 8 місяців. Звичайна тривалість ремісії розацеа і періорального дерматиту у хворих, яких лікували традиційно, без урахування маласезіозу та демодикозу, складала не більше 2,5 місяця. У хворих, які лікувались за запропонованою нами методикою, зазвичай тривалість ремісії була 8-14 місяців, а у 18 % цих хворих тривалість ремісії складала понад 14 місяців.

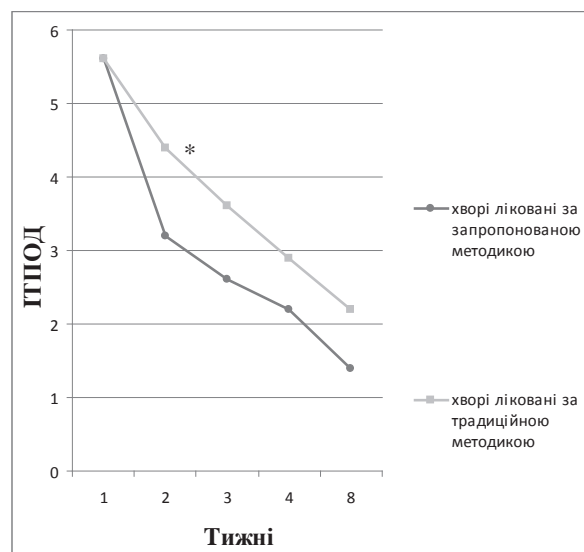
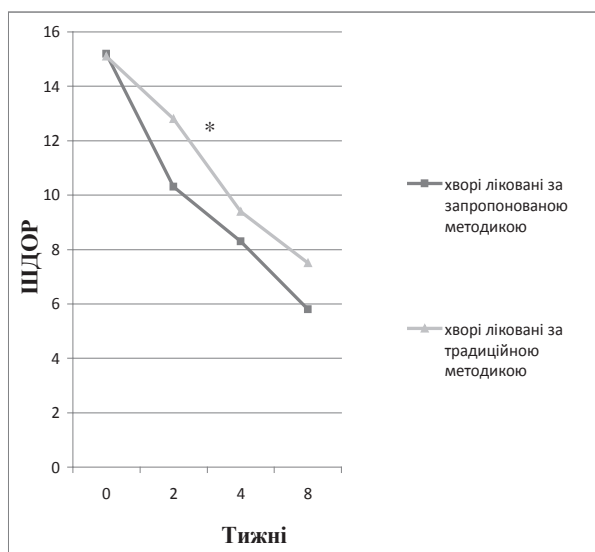


Рисунок 1 – Динаміка показників за ШДОР та ІТПОД протягом клінічних спостережень у залежності від методики лікування.

ПРИМІТКА: \* – різниця вірогідна у порівнянні із хворими, лікованими за традиційною методикою ( $p < 0,01$ ).

## Висновки

У статті наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової і практичної задачі щодо підвищення ефективності лікування хворих на розацеа і періоральний дерматит у поєднанні з маласезіозом та демодикозом шкіри шляхом вивчення взаємозв'язку та взаємозалежності клінічних особливостей перебігу, механізмів розвитку цих дерматозів та розробки на цій основі алгоритмів показань та підходів до диференційованої терапії і профілактики рецидивів.

1. При клініко-лабораторному обстеженні з 124 хворих (84 хворих на розацеа, 40 – на періоральний дерматит, серед яких 80 - переважно з середнім ступенем тяжкості), серед них 87 жінок та 37 чоловіків у віці від 22 до 78 років, у 100 виявили маласезіоз шкіри і у 90 – демодикоз з особливостями клінічних проявів і перебігу: перебіг був безперервно-рецидивуючим і прогресивно-прогресуючим, з відсутністю спонтанних чи повних ремісій. Вивчення мікробіоценозу шкіри показало інтенсивну мікробну колонізацію, збільшення таксономічних груп, видове різноманіття, чисельність штамів з мікробною асоціацією домінантних видів – *M. furfur*, *C. albicans*, а також *S. epidermidis*.

2. Встановлені розлади психологічного статусу «легкого» ступеня у 31 % хворих на розацеа і 23 % - на періоральний дерматит, «середнього» – у 54 % і 20 %, відповідно, і «тяжкого» – у 14 % і 31 %, особливо при фіматозній формі дерматозу; низькі показники вегетативної регуляції серцевого ритму; розлади якості життя «легкого» ступеня у 31 хворого, «середнього» – у 69 хворих і «тяжкого» – у 24, які були більш виразними у обстежених хворих з супутнім маласезіозом і демодикозом.

3. Розроблена технологія виготовлення 3-відсоткової мазі з празіквантелом на емульсійній основі з пропіленгліколем, яка має антибактеріальну і фунгіцидну дію, практичну нешкідливість, характеризується біофармацевтичною та мікробіологічною стабільністю, відсутністю у неї алергізуючих та місцевих подразнювальних якостей; при простому сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні доказана ефективність мазі з празіквантелом у лікуванні ускладнених форм розацеа.

4. Кластерний аналіз клінічних проявів, пе-

ребігу, змін лабораторних показників у кожного хворого на розацеа і періоральний дерматит з супутнім маласезіозом і демодикозом виявив різні рівні порушень, що дозволило розподілити досліджуваних хворих у дві клініко-терапевтичні групи: перша – 50 хворих з легкою та середньою формами клінічної тяжкості, без явищ проліферації і пустулізації, з поверхневими незапальними формами маласезіозу, з незначними змінами показників вегетативної регуляції серцевої діяльності, психологічного статусу, якості життя та біоценозу (асоціація *Candida* і маласезій, коків і *P. acnes*); друга – 34 хворих з середніми і тяжкими формами, при наявності пустул, кіст, індуративних проявів маласезіозу (різнобарвний лишай, камедони, екзематид Дар'є), суттєвими порушеннями вегетативної регуляції серцевої діяльності, психологічного статусу, якості життя, мікробіоценозу (комбінація *M. furfur*, *P. acnes*, *C. albicans*).

5. Враховуючи різні рівні клініко-лабораторних порушень, рекомендувалась комплексна диференційована терапія: перша клініко-терапевтична група (50 хворих) – спора гал; доксициклін (у субантибактеріальних дозах); азитроміцин; урсофальк; вітамін С; ата рак; імунокоректори: тіотриазалін, субалін; зовнішньо – мазь з празіквантелом, сульсенова паста; друга група (30 хворих) – спорагал; доксициклін; азитроміцин; урсофальк; вітамін С; м'ясо у більш подовжених термінах і дозах; імуномодулятори – тіотриазолін, ліастен; зовнішньо – мазь з празіквантелом, сульсенова паста, ріназолін розчин або галазолін гель.

6. Розроблені та впроваджені алгоритми лікування при відсутності ускладнень та небажаних ефектів дозволили одержати, на відміну від хворих, які лікувались традиційно (20 хворих з маласезіозом та демодикозом і 20 хворих – без мікозу та демодикозу) – дієта, вітаміни групи В, доксициклін, імунал, вітамін С, метронідазол, зовнішньо - метрогіл-гель, виразний терапевтичний ефект на 12-16-й день лікування, а косметичний – на 22-24-й день, отримати сприятливі зміни лабораторних показників, збільшити тривалість ремісій (8-14 місяців), запобігти прогресуванню хвороби, зменшити число рецидивів, покращити якість життя.



## ЛІТЕРАТУРА

1. Адашкевич В. П. Акне вульгарные и розовые / В. П. Адашкевич. – М.: Мед. книга. – НГМА, 2003. – 160 с.
2. Вислобоков А. В. Опыт лечения розацеа и периорального дерматита / А. В. Вислобоков // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2003. – № 1. – С. 75-76.
3. Розацеа: новые подходы к старым проблемам / Е. Н. Волкова, Н. К. Осипова, Ю. А. Родина, А. А. Григорьева // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2010. – № 2. – С. 33-39.
4. Дерматовенерология: Нац. руковод. / Под ред. Ю. К. Скрипкина, Ю. С. Бутова, О. Л. Иванова. – М.: ГЭТАР Медиа, 2011. – 1119 с.
5. Клименко А. В. Сучасна терапія при різних клінічних формах вугрової хвороби (акне) і акнеподібних дерматозах (розацеа, демодикоз) та раціональні діагностичні й лікувальні заходи з підвищення її ефективності / А. В. Клименко, В. І. Степаненко // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2008. – № 3. – С. 46-57.
6. Коган Б. Г. Современные подходы в комплексном лечении пациентов с демодикозом и розовыми угрями / Б. Г. Коган // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2010. – № 4. – С. 55-61.
7. Степаненко В. І. Комплексна етапна терапія хворих на акне та акнеподібні дерматози (розацеа, демодикоз) / В. І. Степаненко, А. В. Клименко // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2009. – № 3. – С. 50-61.
8. Федотов В. П. Дерматовенерология / В. П. Федотов, А. Д. Дюдюн, В. І. Степаненко – Дніпропетровськ-Київ. – 2008. – 600 с.
9. Berg M. An epidemiological study of rosacea / M. Berg, S. Liden // Acta Dermatol. Venereol. – 1989. – Vol. 69. – P. 419-423.
10. Buechner S. A. Rosacea: an update / S. A. Buechner // Karger Journal Dermatology. – 2005. – Vol. 210. – P. 100-108.
11. Chang B. P. Rosacea: an update on medical therapies / B. P. Chang // Skin Therapy Lett. – 2014. – Vol. 3. – P. 1-4.
12. Chosidow O. Epidemiology of rosacea: updated data / O. Chosidow, B. Cribier // Ann. Dermatol. Venerol. – 2011. – Vol. 138. – P. 179-183.
13. Crawford G. H. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification / G. H. Crawford, M. T. Pelle, W. D. James // J. Am. Acad. Dermatol. – 2004. – Vol. 51. – P. 327-341.
14. Culp B. Rosacea: a review / B. Culp, N. Scheinfeld. // J. Pharm. and Therap. – 2009. – Vol. 34. – P. 38-45.
15. Del Rosso J. Q. 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. Q. Del Rosso // J. Clinical and Aesthetic Dermatol. – 2012. – Vol. 5. – P. 16-25.
16. Hafeez Z. H. Perioral dermatitis: an update / Z. H. Hafeez // Int. J. Dermatol. – 2003 – Vol. 42. – P. 514-157.

## СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ЭТИОЛОГИЮ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РОЗАЦЕА И ПЕРИОРАЛЬНЫМ ДЕРМАТИТОМ

Брибеш Мохамед Ридха

Запорожский государственный медицинский университет

Проблема повышения эффективности методов комплексного лечения и терапии, – как общей, так и наружной, – больных розацеа и периоральным дерматитом рассмотрена с учетом осложняющих инфекционных факторов, микробного пейзажа кожи, состояния вегетативной нервной системы, психологического статуса и качество жизни. В исследованиях *in vivo* и *in vitro* доказана эффективность лечения 3-процентной празиквантеловой мазью. Предложена комплексная дифференцированную терапию исследуемых больных с использованием нового экстенпорального местного препарата с празиквантелом.

**Ключевые слова:** розацеа, периоральный дерматит, празиквантел, лечение.

Брибеш Мохамед Ридха – аспирант кафедры дерматовенерологии и косметологии с циклом эстетической медицины ФПО Запорожского государственного медицинского университета.

69063, г. Запорожье, ул. Кирова, 67, кафедра дерматовенерологии и косметологии с циклом эстетической медицины ФПО.

E-mail: [ridha.bribech@gmail.com](mailto:ridha.bribech@gmail.com)

## CURRENT VIEWS INTO THE ETIOLOGY, PATHOGENESIS, CLINICAL FEATURES AND TREATMENT OF ROSACEA AND PERIORAL DERMATITIS

Bribeche Mohamed Ridha

Zaporizhzhya State Medical University

The problem of increasing the effectiveness of integrated treatment and both general and topical therapy of patients with rosacea and perioral dermatitis has been handled taking into account the complicating infectious factors, microbial landscape of the skin, the autonomic nervous system state, psychological status and quality of life. In the studies *in vivo* and *in vitro* the effectiveness of 3 % praziquantel ointment has been demonstrated. The complex differentiated therapy of the patients under study with a new local extemporaneous preparation comprising praziquantel has been suggested.

**Keywords:** rosacea, perioral dermatitis, praziquantel, treatment.