

# КОМПЛЕКСНА ТЕРАПІЯ ТА РЕАБІЛІТАЦІЯ ХВОРИХ НА РОЗАЦЕА

Т.В. Святенко<sup>1</sup>, О.Г. Харитоновна<sup>2</sup>, О.А. Старостина<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ДЗ «Дніпропетровська медична академія»

<sup>2</sup>Дніпропетровська державна косметологічна лікарня

<sup>3</sup>Медичний центр ПП «Леномед»

**Резюме.** Робота присвячена питанням підвищення ефективності комплексної диференційованої терапії хворих на розацеа, на підставі поглибленого дослідження клініко-анамнестичних особливостей, імуноморфогенезу дерматозу в динаміці лікування із застосуванням інгібіторів фактора росту ендотелію судин (VEGF). Обстежено 110 чоловіків на еритематозну і папуло-пустульозну стадії розацеа. Було визначено особливості клініко-морфологічної та імунно-гістохімічної картини захворювання в залежності від віку пацієнта, типу шкіри, клінічної стадії. Запропоновано новий комплекс патогенетичної терапії розацеа в залежності від клінічної форми захворювання, була доведена його ефективність порівняно з традиційними терапевтичними методами.

**Ключові слова:** розацеа, VEGF, імунно-гістохімічні дані.

## ВСТУП

Незважаючи на різноманітність патогенетичнообґрунтованих методик терапії розацеа, лікування цього патологічного стану залишається недостатньо ефективним як в Україні, так і багатьох зарубіжних країнах [1,2]. Інтерес до проблеми лікування та реабілітації хворих на розацеа останнім часом помітно посилюється, що зумовлено не тільки зростанням захворюваності серед осіб працездатного віку, але і підвищенням вимог до зовнішнього виду, як фактору, що грає важливу роль в особистому і професійному успіху в соціумі. У результаті хронічного персистуючого перебігу запального процесу на шкірі обличчя формуються стійкі дефекти, що спотворюють зовнішність, торпідні до більшості методів зовнішньої терапії та косметичної корекції [3].

Метою роботи було підвищення ефективності лікування та реабілітаційних заходів хворих на розацеа шляхом розробки комплексної диференційованої терапії на підставі визначення клініко-анамнестичних особливостей перебігу та імуноморфогенезу дерматозу.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під спостереженням перебували 110 хворих на розацеа чоловіків, віком від 18 до 73 років, які знаходилися на лікуванні у Дніпропетровській державній косметологічній лікарні у період з 2008 до 2013 рр. Матеріалом для морфологічного дослідження були біоптати шкіри з ділянок ураження при письмовому узгодженні пацієнтів та з дозволу локального етичного комітету. Виконано

ристано біопсійний матеріал 11 діагностованих випадків папуло-пустульозної форми і 12 випадків еритематозної форми розацеа у чоловіків у віці від 32 до 64 років. Після виконання рутинного патогістологічного дослідження зрізи товщиною 4-6 мкм наносили на спеціальні адгезивні предметні скла Super Frost Plus для проведення імуногістохімічного дослідження (ІГХ) з використанням спектра антитіл, який включав маркери CD4+, CD1a+, CD68+, CD34+,  $\alpha$ -SMA, CD105+, CD138+, MMP-1, MMP-9, VEGF, S100, антиапоптозичний маркер Bcl-2, Ki-67, які ідентифікують ядерний антиген, присутній у більшості проліферативних клітин.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням ліцензійних програм Microsoft Excel 2003 і Statistica v6.1 (Statsoft Inc. США).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Із загальної кількості хворих більшість становили чоловіки у віці до 50 років (70,9 %). Середній вік – (42,5 $\pm$ 1,3) року. Тривалість захворювання варіювала від кількох місяців до 16 років і в середньому складала (5,6 $\pm$ 0,4) року. Майже половина хворих (44,6 %) страждали на розацеа 5 років і більше, із них 17,3 % – понад 10 років.

При зверненні усі хворі скаржилися на почервоніння, висипку у ділянках обличчя різної розповсюдженості та інтенсивності, відмічали відчуття жару, свербіння, печії у вогнищах висипань. У більшості випадків (102 пацієнти – 92,7 %) такі скарги були постійними або тимчасовими. За даними анамнезу встановлено, що у 34,5 % хворих тригерним фактором виступило різке емоційне перенавантаження та стреси, у 14,5 % – сонячний опік, у 12,7 % – переохолодження; 2,7 % хворих зв'язали виникнення розацеа із початком гіпертонічної хвороби, 17,3 % – із гіпертермічними впливами (відвідування бані або сауни), 70,9 % після прийому гарячої або гострої їжі, 80,9 % – після вживання алкоголю (особливо червоного вина), 32,7 % – після використання косметичних

засобів і процедур (гоління, масаж, пілінги); 58,2 % зауважили загострення розацеа після роботи за комп'ютером протягом 3 та більше годин. Найчастіше (60,9 % випадків) загострення мали сезонний характер та виникали восени і навесні після надмірної інсоляції. В середньому на загострення процесу мали вплив (5,45 $\pm$ 0,19) фактора, в тому числі на 4-9 факторів вказали 88 (80,0 %) пацієнтів, і тільки 2 хворих (група до 40 років) назвали 1-2 фактори. При цьому виявлена пряма кореляція кількості факторів ризику з віком пацієнтів –  $r=0,42$  ( $p<0,001$ ). Середня кількість тригерних факторів дорівнює 4,53 $\pm$ 0,22 серед чоловіків у віці до 40 років проти (6,09 $\pm$ 0,25) серед пацієнтів у віці старше 40 років ( $t=4,47$ ;  $p<0,001$ ). Тобто виникнення чи загострення розацеа провокується комбінованою дією різних, але односпрямованих провокуючих чинників, кількість яких зростає з віком пацієнтів.

За клінічними стадіями розацеа всі хворі розподілилися наступним чином. Стадія I (помірна еритема, невелика кількість телеангіоектазій, відсутність папул, пустул, вузлів, бляшок, ринофіми) відзначалась у 50 (45,5 %) хворих, стадія II (персистуюча еритема, безліч телеангіоектазій, наявність папул, пустул) – у 48 (43,6 %) хворих, стадія III (стійка еритема, численні телеангіоектазії, наявність папул, пустул, рідше – вузлів, бляшок, ринофіми) – 12 (10,9 %) хворих. Для подальшого аналізу всі хворі з I стадією розацеа склали групу хворих на еритематозну форму захворювання (50 чоловіків), а хворі з II і III стадією – групу хворих на папуло-пустульозну та інфільтративно-продуктивну форми захворювання (60 осіб). Результати дослідження вірогідно свідчать на користь того, що розацеа є стадійною хворобою, яка має прогресуючий перебіг, де важкість проявів наростає поступово та здебільшого повільно. При цьому клінічні прояви хвороби знаходяться у взаємозалежності та взаємообумовленості з даними віку (рис. 1, а), давності хвороби (рис. 1, б) й повинні враховуватися при розробці комплексного лікування.

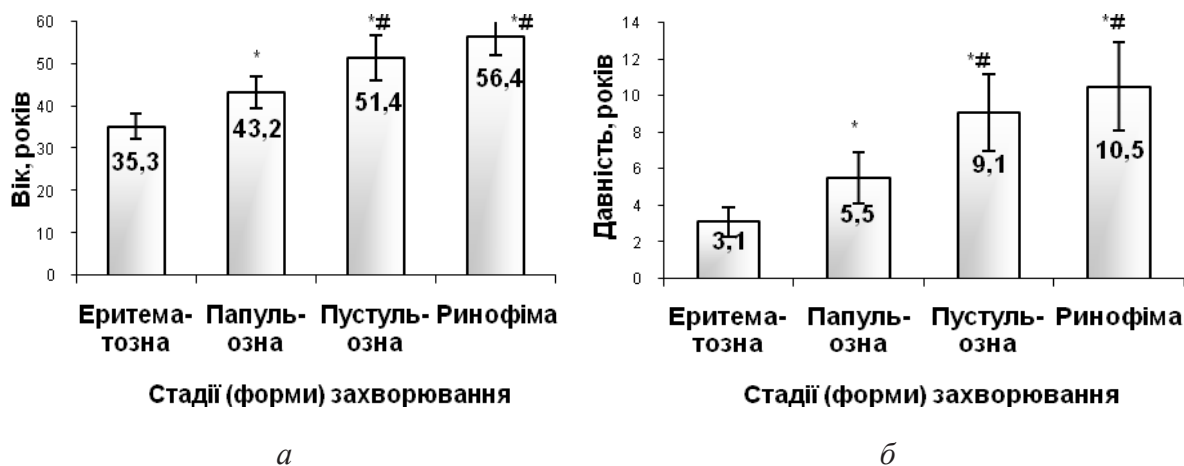


Рисунок 1. Залежність стадії захворювання від віку хворих (а) і давності хвороби (б) (М, 95 % CI): \* (#) –  $p < 0,05$  порівняно з еритематозною (з папульозною стадією)

Розробка методу зовнішнього лікування розацеа, що враховує тип шкіри пацієнта, та запровадження в практику схеми реабілітації косметичних дефектів шкіри обличчя із застосуванням препаратів, що нормалізують рівень VEGF потребувало попереднього проведення патоморфологічного та імуногістохімічного (ІГХ) дослідження шкіри хворих.

Виявлено, що клітинами, позитивними на VEGF, при всіх клінічних формах розацеа були епітеліоцити потових та сальних залоз, гладком'язові та ендотеліальні клітини судин, окремі фібробласти дерми та мононуклеарні клітини. Останні були більш активними щодо синтезу цього рецептору в клітинах запального інфільтрату при прогресуванні захворювання, проте їх кількість майже не зростала при інфільтративно-продуктивній стадії захворювання.

За результатами ІГХ дослідження виявлено наявність достовірних відмінностей ( $p < 0,05$ ) між інтенсивністю ІГХ забарвлення клітин CD4+, CD1a+, CD68+,  $\alpha$ -SMA, CD105+, Ki-67+ у біоптатах хворих на різні клінічні форми розацеа. Відносно ІГХ маркерів CD34+, MMP-1+, MMP-9+, S100 встановлена тенденція до підвищення їх експресії у хворих на папуло-пустульозну форму розацеа порівняно з еритематозною формою ( $p < 0,10$ ). Показники інтенсивності

забарвлення CD138+ і VEGF+ в обох групах були порівняними ( $p > 0,30$ ). Відзначено, що у хворих на папуло-пустульозну форму розацеа проліферативна активність клітин епідермісу (Ki-67) була вдвічі вище, ніж у хворих на еритематозну форму ( $p < 0,001$ ). При цьому при обох клінічних формах дерматозу проліферативна активність клітин суттєво ( $p < 0,001$ ) відрізнялася від нормальних показників, які за даними наукової літератури дорівнюють ( $4,30 \pm 0,42$ ) на 100 клітин базального шару.

За результатами проведених спостережень, усі хворі на розацеа були рандомізовані на дві клініко-терапевтичні групи: основну – 70 (63,6 %) хворих, які отримували терапію за запропонованою схемою. Контрольну групу склали 40 чоловіків (36,4 %), які отримували традиційну комплексну терапію. Обидві групи не розрізнялись між собою за віком хворих ( $p > 0,70$ ) і давністю захворювання ( $p > 0,40$ ). Враховуючи встановлену тісну залежність клінічних проявів, перебігу захворювання, характеру патоморфологічних та імуногістохімічних змін від клінічної форми розацеа, в основній і контрольній групах були виділені підгрупи хворих на еритематозну (1-а і 2-а група) і папуло-пустульозну (3-я і 4-а група) форми розацеа.

Хворі 1-ї основної групи лікувалися за запропонованою схемою: флєбодиа 600 по

1 таблетці двічі на день, протягом 1 місяця. Приймаючи до уваги дані про важливу роль порушень вегетативної іннервації судин у патогенезі розацеа, хворим призначався сульпірид, який регулює стан вегетативної нервової системи, внутрішньо у дозі по 100 мг двічі на день (вранці та в обід), протягом 4 тижнів. Місцево застосовано 15 % гель азелаїнової кислоти на ніч, 8 тижнів. Крім того як засіб, що пригнічує VEGF, застосовувався 1 % крем пімекролімус – перші 8 тижнів 1 раз на добу, вранці, з 9 до 16 тиждень – двічі на день.

Хворим 3-ї основної групи призначалось наступне лікування. Перорально застосовано доксициклін у дозі 100 мг двічі на добу протягом 2 тижнів, сульпірид 100 мг 2 рази на день (вранці та в обід), протягом 4 тижнів. Місцево – комбінований засіб у формі гелю, у складі якого знаходиться адапален із кліндаміцином фосфатом, 2 рази на добу протягом 4 тижнів, з 5-го по 8 тиждень – на ніч, 1 раз на добу. Також з 5-го тижня в комплексну терапію додавався 1 % крем пімекролімус – перші 4 тижні (5-8) – вранці, далі – 2 рази на добу до 16 тижня.

Як відомо, виразний позитивний терапевтичний вплив на міцний промоутер ангіогенезу VEGF має препарат адеметіонін, який призначається внутрішньо. Враховуючи патогенетичну роль VEGF при розвитку всіх форм розацеа, запропоновано включення цього препарату у комплексну терапію хворих 1-ї та 3-ї груп спостереження у дозі 400 мг (1 таблетка) 1 раз на добу протягом 4 тижнів.

Усі хворі під час лікування отримували настанови щодо догляду за шкірою. Як відомо, з практичного досвіду, хворі на розацеа скаржаться на труднощі під час відбору засобів для догляду за шкірою саме за рахунок того, що такі засоби подразнюють шкіру та збільшують відчуття дискомфорту. Тому, деякі хворі вказували на те, що протягом тривалого часу не мають можливості підібрати засіб, який би задовольняв їх потребу. Нами було рекомендовано засто-

сування міцелярної води Bioderma Sensibio H<sub>2</sub>O, яка розроблена спеціально для щоденного догляду за чутливою шкірою. Засіб містить міцели, які ефективно очищують шкіру та підтримують її рівновагу. Засіб не містить ароматизаторів, спирту та феноксіетанол. Міцелярна вода наносилась на ватний тампон та використовувалась для ретельного очищення обличчя та шкіри навколо очей. Bioderma Sensibio H<sub>2</sub>O рекомендували використовувати щоденно вранці та ввечері.

Для догляду за шкірою обличчя після закінчення лікування ми пропонували нашим хворим використовувати Sensibio AR/AR BB крем 1 раз на день на очищену шкіру. Цей засіб було обрано завдяки його властивостям: укріплює бар'єрну функцію шкіри, зволожує, реструктурує, позбавляє відчуття дискомфорту та печії, зменшує почервоніння, маскує дефекти за допомогою оптичних частинок, захищає від УФ-променів. Крім того, інноваційна текстура Sensibio AR BB крему адаптується при контакті зі шкірою та дозволяє шкірі дихати.

При необхідності, хворим у залежності від типу саловиділення, рекомендували використовувати 1 раз на день Sensibio Forte/Light. У період інсоляції хворі застосовували специфічний фото захист Fotoderm AR.

Треба відмітити, що 8 хворих мали в анамнезі тимчасові загострення себореїного дерматиту у зимовий період. Тому цим хворих пропонували на період з листопада по березень щорічно застосовувати у якості профілактичного засобу на себореїні ділянки крем Sensibio DS.

Крім того, наші хворі мали можливість зручного застосовування у домашніх умовах заспокійливої маски Bioderma Sensibio Mask Soothing Mask.

При співставленні клінічних результатів лікування в основній і контрольній групах хворих на різні форми розацеа отримані достовірні відмінності: для еритематозної форми  $p < 0,01$ ; для папуло-пустульозної –  $p \leq 0,05$ .

Після лікування по запропонованій схемі при еритематозній формі спостерігалось значне скорочення чисельності інфільтратів, зменшення кількості CD4+ клітин в них та зменшення кількості Т-хелперів, що були розташовані поодинокі. Зменшення діаметру судин дерми, що спостерігалось після лікування, частково пов'язане зі зменшенням VEGF+ клітин, особливо в складі інфільтратів та дермальних фіброblastів. Встановлено достовірне зменшення проліферативної активності клітин епідермісу, оціненої за кількістю Ki-67, з (11,41±1,10) % до (7,02±1,91) % (p<0,05). Водночас, ми не виявили змін в кількості Vcl-2+ клітин, а S-100+ клітини були менш чисельними в дермі та парафолікулярних ділянках. При застосуванні стандартної схеми лікування у хворих на еритематозну форму розацеа виразність позитивних змін щодо Т-хелперів була меншою, як й динаміка зменшення інфільтратів. Кількість імунних клітин іншого типу майже не змінювалась. Кількість VEGF+, Ki-67+, Vcl-2+ та S-100+ клітин змінювалась не суттєво. Зокрема, відсоток Ki-67+ клітин зменшився з (11,41±1,10) % до (10,01±1,02) % (p>0,05).

Таким чином, при використанні нової схеми лікування спостерігається більш виразна динаміка ІГХ показників при еритематозній формі. Вплив лікування на імунну ланку був підтверджений істотним, відносно контролю, зменшенням кількості CD4+ клітин, а також змінами в чисельності CD1a+, CD138+, CD68+ та Ki-67+ клітин. Вплив лікування на судинний компонент підтверджений зменшенням щільності судин паралельно із зниженням експресії VEGF. Контрольна група продемонструвала відсутність цього ефекту. Після лікування за запропонованою схемою папуло-пустульозної формирозацеа було досягнуто істотно кращого результату по відношенню до імунної ланки, а саме Т-хелперів та макрофагів, при порівнянні з контролем. Проліферативна активність клітин епідермісу (Ki-67) знизилась з (23,42±1,87) % до (9,04±1,12) % (p<0,001).

Аналіз віддалених результатів лікування хворих на розацеа (через рік) показав, що у хворих 1-ї і 3-ї груп, які лікувались за запропонованими методиками, рецидиви виникали в 2-2,7 разу рідше, ніж у контрольних групах (p<0,05).

Аналізуючи скарги хворих та дані об'єктивного дослідження локального статусу, можна стверджувати, що ступінь важкості загострення, площа ураження також відрізнялась у хворих 1-ї, 3-ї та 2-ї, 4-ї груп. Крім того, наявні симптоми після призначеного лікування усувались значно скоріше та потребували більш короткого курсу терапії хворим 1-ї, 3-ї груп у порівнянні з хворими 2-ї та 4-ї групи.

Треба відмітити, що переносимість терапії була задовільною. Нами не зареєстровано системних побічних дій. Дослідження сечі, клінічні та біохімічні аналізи крові, які проводилися хворим у процесі моніторингу, не виявили будь-яких відхилень від нормальних або початкових показників. Однак було зафіксовано скарги на подразнюючий ефект на початку (3-7 дні) застосування гелю на основі 15 % азелаїнової кислоти у 5 пацієнтів (16,7 %) з 1-ї групи та 4 пацієнтів (20,0 %) з 2-ї групи (p>0,70 між групами). Окремо слід засвідчити надзвичайно високу прихильність хворих до проведеної терапії, що можна пояснити високою вмотивованістю хворих на кінцевий результат на тлі тривалої та складної анамнестичної історії хвороби.

## ВИСНОВКИ

Таким чином, застосування запропонованих методик лікування є ефективним, безпечним, має позитивну фармакоекономіку та дозволяє досягти стійкої довготривалої ремісії у 62,5 % хворих на еритематозну форму розацеа та 80,6 % хворих на папуло-пустульозну форму розацеа. Нам вважається перспективним продовжити дослідження з метою розробки детальної схеми реабілітації хворих у період ремісії розацеа.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Акне и розацеа / Н. Н. Потекаев, Е. Р. Аравийская, Е. В. Соколовский [и др.]; под ред. Н. Н. Потекаева. – М.: БИНОМ, 2007. – 213 С.
2. Treatment of rosacea./ A. Parodi, F. Drago, S. Paolino [et al.] // Ann. Dermatol. Venereol. – 2011. Vol. 138, Suppl. 3. – S. 211 - 214.
3. Webster G. F. Rosacea: pathogenesis and therapy./G. F. Webster // G. Ital. Dermatol. Venereol. – 2011. – Vol. 146, N 3. – P. 235 - 241.

### КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С РОЗАЦЕА

**Святенко Т.В.<sup>1</sup>,  
Харитоновна Е.Г.<sup>2</sup>,  
Старостина О.А.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>ДУ «Днепропетровская  
медицинская академия»

<sup>2</sup>Днепропетровская государственная  
косметологическая лечебница

<sup>3</sup>Медицинский центр ЧП «Леномед»

**Резюме.** Работа посвящена вопросам повышения эффективности комплексной дифференцированной терапии больных розацеа, на основании углубленного исследования клинико-anamnestических особенностей, иммуноморфогенеза дерматоза в динамике лечения с применением ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Обследованы 110 мужчин с эритематозной и папуло-пустулезной стадиями розацеа. Были определены особенности клинико-морфологической и иммуногистохимической картины заболевания в зависимости от возраста пациента, типа кожи, клинической стадии. Предложен новый комплекс

## REFERENCES

1. Akneirozacea / N. N. Potekaev, E. R. Araviiskaya, E. V. Sokolovskii [idr.]; podred. N. N. Potekaeva. – M.:BINOM, 2007. – 213 S.
2. Treatment of rosacea./ A. Parodi, F. Drago, S. Paolino [et al.] // Ann. Dermatol. Venereol. – 2011. Vol. 138, Suppl. 3. – S. 211 - 214.
3. Webster G. F. Rosacea: pathogenesis and therapy./G. F. Webster // G. Ital. Dermatol. Venereol. – 2011. – Vol. 146, N 3. – P. 235 - 241.

### COMPLEX THERAPY AND REHABILITATION OF PATIENTS WITH ROSACEA

**Sviatenko T.V.<sup>1</sup>,  
Kharytonova O.G.<sup>2</sup>,  
Starostina O.A.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>SI “Dnipropetrovsk medical Academy”

<sup>2</sup>Dnepropetrovsk state  
cosmetology hospital

<sup>3</sup>Medicine the center for  
Private Enterprise “Lenomed”

**Abstract.** The thesis is devoted to the issues of increasing efficiency of treatment of patients with rosacea based on a profound investigation of clinical-anamnesic peculiarities, immune morphogenesis of dermatosis in dynamics of treatment, using VEGF. There were examined 110 adult male patients with erythematous and papula-pustular forms of rosacea. There were defined peculiarities of clinical-morphologic and immune-histochemical markers of the disease in dependence with patients' age, type of the skin, clinical stage. A new complex pathogenetic therapy of rosacea, depending on clinical form of the disease was proposed, its effi-

---

*патогенетической терапии розацеа, в зависимости от клинической формы заболевания, была доказана его эффективность по сравнению с традиционными терапевтическими методами.*

*cacy in comparison with traditional therapeutic methods was proved.*

---

**Key words:** *rosacea, VEGF, immune-histochemical findings.*

---

**Ключевые слова:** *розацеа, VEGF, иммуногистохимические данные.*

**Об авторах:**

Святенко Татьяна Викторовна – доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры кожных и венерических болезней ГУ «Днепропетровская медицинская академия», [tsvyat@rambler.ru](mailto:tsvyat@rambler.ru)

Харитоновна Елена Гавриловна – врач дерматовенеролог Днепропетровской государственной косметологической лечебницы, к.т. 050-593-64-65

Старостина Ольга Анатольевна – врач дерматовенеролог Медицинского центра ИП «Леномед», к.т. 050-320-56-23