

РОЛЬ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ В КЛИНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ ХЕЛИКОБАКТЕР-АССОЦИИРОВАННЫХ ФОРМ РОЗАЦЕА

Е. С. Ярмолик (yarmolikes@mail.ru), Д. Ф. Хворик (chvorik@mail.ru),
УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

Введение. Ряд современных исследователей сообщают об ассоциации розацеа с хроническими воспалительными заболеваниями желудка и кишечника, ассоциированными с повышенным заселением гастроинтестинального тракта бактериями *Helicobacter pylori*.

Цель исследования – повышение эффективности лечения розацеа посредством проведения дифференцированной терапии с учетом инфицированности *Helicobacter pylori*.

Материалы и методы. Нами обследованы 128 пациентов с папуло-пустулезной формой розацеа. В зависимости от получаемой терапии все пациенты были разделены на 2 группы: в 1-й группе (n=64) получали эрадикационную схему терапии, во 2-й группе (n=64) – метронидазол.

Результаты. В статье представлены результаты клинической эффективности эрадикационной терапии пациентов с розацеа, ассоциированной с хеликобактерной инфекцией, по сравнению с традиционной терапией. Использование предложенного метода лечения способствовало повышению эффективности и снижению частоты рецидивов (7,2% против 43,9%, $p < 0,001$) по сравнению с традиционными методиками.

Заключение. Из 128 обследованных пациентов заболевания ЖКТ выявлены в 91% случаев. В схему лечения пациентов с папуло-пустулезной формой розацеа, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, рекомендуется включать эрадикационную терапию.

Ключевые слова: розацеа, папуло-пустулезная форма, *Helicobacter pylori*, эрадикация

Для цитирования: Ярмолик, Е. С. Роль эрадикационной терапии в клиническом течении хеликобактер-ассоциированных форм розацеа / Е. С. Ярмолик, Д. Ф. Хворик // Гепатология и Гастроэнтерология. 2019. Т. 3, № 1. С. 77-80. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2019-3-1-77-80>

THE ROLE OF ERADICATION THERAPY IN CLINICAL COURSE OF HELICOBACTER-ASSOCIATED ROSACEA

E. S. Yarmolik, D. F. Khvoryk

Educational Institution «Grodno State Medical University», Grodno, Belarus

Background. There have been found some associations between rosacea and chronic inflammatory diseases of the stomach and intestines related to an increased colonization of the gastrointestinal tract with *Helicobacter pylori*.

Objective. The aim of the study was to increase the effectiveness of rosacea treatment using differential therapy considering infection with *Helicobacter pylori*.

Materials and methods. We examined 128 patients with papulo-pustular rosacea. Depending on the therapy all patients were divided into 2 groups: group 1 (n=64) – was given eradication treatment, group 2 (n=64) – metronidazole.

Results. The article presents the results of clinical effectiveness of eradication therapy in patients with rosacea associated with *Helicobacter pylori* infection as compared to conventional therapy. The application of the suggested method of treatment increases the effectiveness and reduces the frequency of relapses (7.2% vs. 43.9%, $p < 0.001$) as compared to conventional methods.

Conclusion. Among 128 examined patients, gastrointestinal diseases were detected in 91% of cases. It is recommended to include eradication therapy in the treatment regimen for patients with *Helicobacter pylori*-associated papulo-pustular rosacea.

Keywords: rosacea, papulo-pustular subtype, phototherapy, *Helicobacter p*

For citation: Yarmolik ES, Khvoryk DF. The role of eradication therapy in clinical features of helicobacter-associated rosacea. *Hepatology and Gastroenterology*. 2019;3(1):77-80. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2019-3-1-77-80>

Введение

Революционным событием в 1983 г. стало сообщение австралийских ученых В. Marshal и I. Warren об этиологической роли *Helicobacter pylori* (Hр) в патологии хронического гастрита и язвенной болезни. Это открытие позволило выйти на разработку новых, более эффективных этио-патогенетических методов лечения и профилактики данных заболеваний [1]. Hр – самая распространенная бактериальная инфекция у

человека. По данным Циммермана С. Я. (2007), практически каждый второй в мире инфицирован данной бактерией, в странах СНГ инфицированность Hр в популяции достигает 70-80% [2]. К настоящему моменту накоплено большое количество научно обоснованных данных, свидетельствующих о том, что эта инфекция, как и любая другая, обладает не только местными, но и системными эффектами, вызывая соответствующие реакции со стороны некоторых орга-

нов и систем [3, 4]. При этом, если роль инфицирования *Hp* в патологии гастродуоденальной зоны изучена достаточно полно, то патогенез заболеваний внежелудочной локализации, в том числе и розацеа, до конца не ясен. Возможными механизмами повреждающего действия *Hp* на организм являются: 1) активация воспалительного процесса с продукцией цитокинов, эйкозаноидов и других медиаторов; 2) молекулярная мимикрия между антигенами бактерии и компонентами тканей макроорганизма с дальнейшим их повреждением; 3) взаимодействие с тучными клетками с последующей секрецией биологически активных веществ; 4) развитие аллергических реакций; 5) снижение барьерной функции кишечника, приводящее к поступлению токсических продуктов, аллергенов в кровь; 6) поглощение макро- и микроэлементов [3, 4].

Гипотезы, касающиеся патогенеза розацеа, многочисленны, противоречивы и порой носят взаимоисключающий характер. При этом на современном этапе в развитии заболевания обсуждается комплексное воздействие экзогенных и эндогенных факторов. Мультифакториальность этиопатогенеза дерматоза объясняет большое количество методов и средств лечения, которые не всегда дают положительный результат, стойкий эффект, часто плохо переносятся пациентами из-за множества побочных реакций, а иногда и утяжеляют процесс, делая его торпидным к дальнейшей терапии [5,6,7, 8]. Ряд современных исследователей сообщают об ассоциации розацеа с хроническими воспалительными заболеваниями желудка и кишечника, ассоциированными с повышенным заселением гастроинтестинального тракта бактериями *Hp* [3, 4]. В настоящее время в диагностике *Hp* используют инвазивные и неинвазивные методы. Инвазивные методы основаны на прицельной биопсии слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки с последующим морфологическим исследованием биоптатов. Среди неинвазивных методов диагностики наибольшее предпочтение отдается уреазному дыхательному тесту, который позволяет при технически простом проведении процедуры быстро выявить инфекцию (чувствительность 90-95%, специфичность 90-98%). В случае выявления хеликобактерной инфекции у пациентов с розацеа необходимо проведение эрадикационной терапии. При этом бесконтрольное и зачастую необоснованное использование антибактериальных препаратов для лечения папуло-пустулезных форм розацеа (ППР) и неадекватная антихеликобактерная терапия приводят к формированию резистентности, что сокращает и без того малое количество антибиотиков, которые могут быть использованы для лечения розацеа, ассоциированных с *Hp*. В настоящее время самый высокий уровень резистентности *Hp* регистрируется к производным нитроимидазола,

которые чаще всего используются для лечения розацеа. На сегодняшний день актуальной задачей является разработка дифференцированных подходов к терапии разных форм розацеа, в том числе направленных на эрадикацию *Hp*, с учетом современных данных о патогенезе дерматоза.

Цель исследования – повышение эффективности лечения ППР посредством проведения дифференцированной терапии с учетом инфицированности *Hp*.

Материалы и методы

Нами были обследованы 128 пациентов с ППР в возрасте от 18 до 68 лет (средний возраст составил $40,1 \pm 0,99$ года). Критериями включения пациентов в исследование были: информированное согласие пациента на медицинское вмешательство и соблюдение указаний врача относительно назначенной терапии; женский пол; возраст старше 18 лет; ППР (L71); отсутствие сопутствующих заболеваний в фазе обострения, требующих постоянной медикаментозной терапии; отрицательный тест на беременность.

Диагноз (L71 – розацеа) выставлялся согласно данным анамнеза, клинических и лабораторных критериев. В зависимости от получаемой терапии все пациенты с ППР были разделены на 2 группы: в 1-й группе ($n=64$) получали эрадикационную схему терапии при выявлении хеликобактерной инфекции, во 2-й группе ($n=64$) – метронидазол. Всем пациентам проводилось стандартное общеклиническое обследование, исследование на *D.folliculorum*, УЗИ органов брюшной полости, ЭГДС. Статистические методы обработки результатов исследования выполняли с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.0. Полученные результаты исследований проверялись на нормальность распределения с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Лиллиефорса. В случаях нормального распределения для сравнения двух групп по количественному признаку использовали *t*-критерий Стьюдента, а в случае отличного от нормального – *U*-критерий Манна-Уитни для независимых групп и критерий Вилкоксона – для зависимых групп. Статистическую значимость различий между качественными признаками оценивали при помощи критерия χ^2 (хи-квадрат).

Результаты и обсуждение

Возраст пациентов с ППР варьировал от 18 до 68 лет и в среднем составил $40,1 \pm 0,99$ года. Длительность заболевания – от 1 месяца до 10 лет и в среднем составила $44,5 \pm 2,5$ месяца. При оценке субъективных ощущений установлено, что у пациентов с ППР отмечались: в 61,0% случаев – зуд кожи, в 45,3% – жжение в области высыпаний, в 33,6% – приливы жара, в 28,9% случаев – стягивание кожи, в 21,1% – болезнен-

ность в области высыпаний. В 10,9% случаев субъективные ощущения отсутствовали.

У всех обследуемых пациентов клиническая картина характеризовалась наличием папул и пустул на фоне стойкой эритемы, а также телеангиэктазий. Распространенность эритемы была разная: у 123 (96,1%) пациентов она занимала область щек, у 115 (89,8%) – подбородок, у 99 (77,3%) – лоб, у 37 (28,9%) – нос, у 16 (12,5%) – периоральную область, у 3 (2,3%) – веки, у 1 (0,8%) – шею. На фоне эритемы визуально и дерматоскопически верифицировалась сеть древовидно разветвленных сосудов. Множественные папулезные и пустулезные элементы у 83 (67,5%) пациентов располагались на коже щек, у 39 (30,5%) – на коже подбородка, у 24 (18,6%) – лба, у 23 (18,0%) – носа, у 3 (2,3%) – периорально. Размер папул и пустул варьировал от 1 до 4 мм в диаметре.

У обследуемых пациентов наиболее часто встречались следующие сопутствующие заболевания: вегетососудистая дистония у 37 (28,9±4,0%), хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у 91 (71,1±4,0%), заболевания мочевыделительной системы у 21 (16,4±3,3%), заболевания сердечно-сосудистой системы у 67 (52,3±4,4%), нарушения менструального цикла и гинекологические заболевания у 46 (36,0±4,2%).

Из всех пациентов, обследованных на наличие *D.folliculorum*, сапрофит выявлен у 77 (60,2±4,3%). Следует отметить, что у 18 пациентов с продолжительностью патологического процесса менее года *D. folliculorum* не обнаруживался, в то время как при длительности заболевания от 1 до 5 лет частота обнаружения демодекса составила 14,1±3,9%, а при длительности заболевания более 5 лет – еще больше (40,6±8,5%; $p < 0,01$).

Для подтверждения роли патологии ЖКТ в патогенезе розацеа всем пациентам выполнено эзофагогастроуденоскопическое исследование (ЭГДС), ультразвуковое исследование (УЗИ). В результате у большинства обследованных выявлена патология со стороны ЖКТ (91% пациентов). При анализе частоты выявленных заболеваний органов ЖКТ у обследуемых пациентов с розацеа установлено, что наибольшее число пациентов страдали хроническим гастродуоденитом – 64,8%, из них в сочетании с деформацией луковицы 12-перстной кишки – 6,0%, с недостаточностью кардиального отдела желудка – 7,2%, полипом желудка – 3,3%, эзофагитом – 4,8%, хроническим панкреатитом – 9,6%. Эрозивный гастродуоденит зарегистрирован у 11,7% пациентов, хронический холецистит – у 14,5%. Таким образом, в результате проведенного клинического обследования 128 пациентов с ППР можно отметить, что преобладающее чис-

ло составили лица трудоспособного возраста с клиническими проявлениями гастродуоденита (64,8%).

Следующим этапом нашего исследования стало изучение роли *Hp* в патогенезе розацеа. При морфологическом исследовании биоптатов желудка, полученных при проведении ЭГДС, у 101 (78,9%) пациента установлено инфицирование *Hp*.

В зависимости от методов терапии все пациенты с ППР были разделены нами на 2 группы, по 64 человека в каждой. Группы пациентов соответствовали друг другу по возрасту и степени тяжести клинических проявлений дерматоза. Пациентам обеих групп проводилось местное лечение, включающее аппликации топических средств азелаиновой кислоты (20% крем у пациентов с тонкой, сухой кожей/15% гель у пациентов с толстой кожей, склонной к жирности). В первой группе ($n=64$) у 79,7% пациентов были выявлены заболевания ЖКТ, ассоциированные с *Hp*. У пациентов данной группы для исследования эффекта эрадикационной терапии на клинические проявления розацеа использовали четырнадцатидневную трехкомпонентную схему терапии с добавлением висмута (ингибитор протонной помпы (омепразол 20 мг 2 раза в сутки) + кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки) + амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки) + висмута дицитрат (120 мг 4 раза в сутки)). Переносимость лечения была хорошей, побочных явлений не отмечалось.

Во 2-й группе пациентов ($n=64$) у 78,1% выявлено наличие заболеваний ЖКТ, ассоциированных с *Hp*. Пациенты 2-й группы в качестве системной терапии получали метронидазол по 250 мг 3 раза в сутки в течение месяца, что является стандартной схемой терапии розацеа в практике дерматовенерологов. Сравнимые группы пациентов по основным клиническим показателям до лечения значимо не различались.

Ближайшие результаты клинической эффективности терапии ППР оценивались на основании динамики кожных проявлений до терапии и через месяц после ее завершения. При этом учитывались разные исходы заболевания: клиническая ремиссия (полное разрешение высыпаний), значительное улучшение (разрешение высыпаний более чем на 75%), улучшение (регресс элементов менее чем на 50%), без эффекта (отсутствие положительной динамики). Для оценки отдаленных результатов лечения учитывалось число впервые возникших обострений за 12 месяцев наблюдения. Для изучения длительности ремиссии контрольный осмотр проводился у пациентов всех групп через 6 и 12 месяцев после окончания лечения. Лечение считалось эффективным при клинической ремиссии и значительном улучшении.

В 1-й группе после курса проведенной эрадикационной терапии клиническое выздоровление было отмечено у 28 (43,7%) пациентов, значительное улучшение – у 23 (35,9%), улучшение – у 10 (15,6%). Критерием эффективности эрадикационной терапии являлось ЭГДС через 4 недели после окончания лечения. По результатам проведенного обследования выявлено, что эрадикация Нр наступила у 55 (85,9%) пациентов. Таким образом, правомерен вывод, что примененная эрадикационная схема, включающая ингибитор протонной помпы, кларитромицин, амоксициллин и висмута дицитрат, оказалась высокоэффективной в терапии пациентов с ППР. Во 2-й группе со стандартным лечением метронидазолом клиническое выздоровление наблюдалось у 12 (18,7%), значительное улучшение – у 17 (26,6%), улучшение – у 25 (39,1%) пациентов.

Таким образом, у пациентов 1-й группы клиническая ремиссия при проведении эрадикационной терапии достигнута в 43,7% случаев, что было достоверно выше аналогичного показателя у пациентов, получавших стандартную терапию метронидазолом ($\varphi=0,45$; $p<0,001$). При проведении стандартной терапии у пациентов 2-й группы значительное улучшение отмечалось лишь у 26,6%, что достоверно ниже по сравнению с группой, получавшей эрадикационную терапию (35,9%) ($\varphi=0,48$; $p<0,001$).

При сравнительном анализе результатов лечения пациентов с розацеа с Нр+ при использовании эрадикационной терапии и метронидазолом следует отметить, что у пациентов после проведенной эрадикационной терапии был статистически значимо более высоким процент выздоровления с полным регрессом клинических проявлений. Возможно, полученный результат можно объяснить бактериостатическим и бактериоцидным действием компонентов эрадикационной схемы терапии на микроорганизмы пустул. Однако до сих пор роль бактерий в этиопатогенезе пустулезных форм розацеа до конца

не изучена. Ряд исследователей, проводя неоднократные бактериологические исследования пустулезных элементов, не смогли доказать этиологическую роль бактерий в возникновении и сохранении гнойничковых высыпаний при розацеа [9].

Продолжительность ремиссии – ключевой критерий эффективности лечебно-профилактических мероприятий. Для оценки отдаленных результатов лечения учитывалось число впервые возникших обострений за 12 месяцев проспективного наблюдения. Для изучения длительности ремиссии контрольный осмотр проводился у пациентов всех групп через 6 и 12 месяцев после окончания лечения.

Согласно нашим данным, после проведения эрадикационного лечения достигнутый клинический эффект сохранялся в течение года у подавляющего большинства пациентов. Частота развития рецидивов у пациентов после проведения эрадикационной терапии диагностировалась достоверно реже, чем у лиц, получавших традиционное лечение, и составила в 1-й группе 7,2%, во 2-й – 43,9% ($p<0,001$).

Исходя из полученных результатов, следует, что пациентам с ППР в комплекс стандартного обследования целесообразно включать методы диагностики хеликобактерной инфекции, а в комплекс лечебных мероприятий – эрадикационную терапию (при выявлении Нр).

Выводы

1. Средний возраст пациентов с ППР составил 40 лет при средней длительности заболевания 44 месяца. Частота выявления D. – 77%.
2. Из 128 обследованных пациентов с ППР заболевания ЖКТ выявлены в 91% случаев. В 78,9% случаев заболевания ЖКТ ассоциированы с инфекцией Нр.
3. В схему лечения пациентов с ППР, ассоциированной с Нр, рекомендуется включать эрадикационную терапию.

References

1. Tsyrukunov AV, Savickiy SE, Kuzniatsov AY, Tsyrukunov VM. Helikobakternaja infekcija (helikobakterioz). Grodno: GrGMU; 2007. 52 p. (Russian).
2. Cimmerman JS. Helicobacter pylori-infekcija: vnezheludochnye jeffekty i zaboljevanija (kritičeskij analiz). *Kliničeskaja medicina* [Klinical medicine]. 2006;4:63-67. (Russian).
3. Bardahčjan JeA, Lomov SJu, Harlanova NG, Kamneva NV. Rol Helicobacter pylori pri razvitii jekstragastroduodenalnih zaboljevanij. *Jekspierimentalnaja i kliničeskaja gastrojenterologija* [Experimental clinical gastroenterology]. 2005;3:20-27. (Russian).
4. Szlachcic A. The link between Helicobacter pylori infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002;16(4):328-333.
5. Bitkina OA, Nikulin NK. Jetiologija i patogenez rozacea. Voprosy differencialnogo diagnoza i terapii. *Rossijskij zhurnal kozhnyh i veneričeskijh boleznej* [Russian Journal of skin and venereal diseases]. 2010;1:54-57. (Russian).
6. Ilina IV, Sanakoeva JeG, Masjukova SA. Sovremennij vzgljad na patogenez rozacea. *Jekspierimentalnaja i kliničeskaja dermatokosmetologija* [Experimental and clinical dermatology and cosmetology]. 2011;1:18-20. (Russian).
7. Elewski V, Fleischer A, Pariser D. A comparison of 15% azelaic acid gel and 0.75% metronidazole gel in the topical treatment of papulopustular rosacea. *Arch. Dermatol*. 2003;139(11):1444-1450.
8. Barańska-Rybak W, Kowalska-Oleędzka E. New indications for topical ivermectin 1% cream: a case series study. *Postepy Dermatol Alergol*. 2019;36(1):58-62. doi: 10.5114/ada.2019.82825.
9. Whitfeld M, Gunasingam N, Leow LJ, Shirato K, Preda V. Staphylococcus epidermidis: a possible role in the pustules of rosacea. *J. Am Acad Dermatol*. 2011;64(1):49-52.