

## 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  $\chi^2$  (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 разной: 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 эзофагогастродуоденоскопическое 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 *Hp* 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 *Hp*<sup>+</sup> 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 *Hp*).

### 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 *Hp*.
3. В схему лечения пациентов с ППР, ассоциированной с *Hp*, 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 (kriticheskiy analiz). *Klinicheskaja medicina* [Klinical medicine]. 2006;4:63-67. (Russian).
3. Bardahchjan JeA, Lomov SJu, Harlanova NG, Kamneva NV. Rol Helicobacter pylori pri razvitii jekstragastroduodenalnih zaboljevanij. *Jekspierimentalnaja i klinicheskaja 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 venericheskikh boleznej* [Russian Journal of skin and venereal diseases]. 2010;1:54-57. (Russian).
6. Ilna IV, Sanakoeva JeG, Masjukova SA. Sovremennyj vzgljad na patogenez rozacea. *Jekspierimentalnaja i klinicheskaja 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.