

На правах рукописи

Обгольц Ирина Александровна

**КЛИНИЧЕСКИЕ, ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ РОЗАЦЕА, АССОЦИИРОВАННОЙ С КАНДИДОЗНОЙ
ИНФЕКЦИЕЙ**

14.00.11 – кожные и венерические болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2009

Работа выполнена в Новосибирском государственном медицинском университете Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Немчанинова Ольга Борисовна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Зуев Андрей Викторович

доктор медицинских наук, профессор Юцковский Александр Дмитриевич

Ведущая организация: Иркутский государственный медицинский университет
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

Защита диссертации состоится «___» _____ 2009 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета ДМ 208.062.06 при Новосибирском государственном медицинском университете Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию (630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского государственного медицинского университета Росздрава

Автореферат разослан «___» _____ 2009 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Т. Б. Решетникова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Розацеа – это распространенное и нередко тяжело протекающее заболевание, преимущественно кожи лица, характеризующееся стадийным течением. Среди дерматологических диагнозов это заболевание составляет около 5 % и стоит на седьмом месте по частоте среди кожной патологии. По данным американских исследователей этому дерматозу подвержено до 10 % населения США (Kristi A. et al., 2009).

В основе патогенеза розацеа лежит изменение тонуса поверхностных сосудов кожи, обусловленного действием разнообразных экзогенных и эндогенных факторов.

Этиологические моменты, провоцирующие начало заболевания и влияющие на развитие розацеа, многочисленны. Среди них выделяют алиментарные: алкоголь, горячие напитки, острые и пряные блюда (Корсунская И. М. и др., 2005); физические, а именно инсоляция и изменение температурных режимов (Быстрицкая Е. А. и др., 2006). Ряд авторов связывают возникновение розацеа с эндокринной патологией (Корсунская И. М. и др., 2005; Скрипкин Ю. К. и др., 2005), патологией иммунной системы (Черкасова М. В. и др., 1999; Butterwick K. L., 2006), заболеваниями желудочно-кишечного тракта, связанными с *Helicobacter pylori* (Карлова В. В. и др., 2005; Черняк А. Я. и др., 2005; Kogan B. G. et al., 2003), наличием клеща *Demodex folliculorum* (Быстрицкая Е. А. и др., 2006; Kogan B. G., 2003). Наряду с вышеперечисленными факторами, большую патогенетическую роль играют психоэмоциональные расстройства и стрессы (Захарова Е. Е., Силина Л. В., 2007).

Внедрение в дерматологическую практику топических стероидов и их широкое, часто бесконтрольное, применение для лечения дерматозов лица способствует как развитию розацеа, так и извращению клинической картины с формированием местной стероидной зависимости (Потекаев Н. Н., Демидова Л. М., 2004).

Лечение данного состояния представляет значительные трудности. Традиционно для терапии розацеа используются антигистаминные средства, имеются указания на применение антибиотиков и препаратов, назначаемых пациентам с угревой болезнью. Ряд авторов считает, что наиболее эффективным препаратом является метронидазол (Олисова О. Ю., Громова С. А., 2003; Akamatsu H. et al., 1990). Нет единства и в вопросе назначения местной терапии. Имеются рекомендации по применению для терапии акарицидных средств, топических ретиноидов (Jansen T., 2002), препаратов метронидазола (Вислобоков А. В., 2003; Filip S., 2009), азелаиновой кислоты (Jansen T., 2004). В то же время, ряд авторов заявляют о необходимости полной отмены средств, используемых для ухода за кожей лица, и любой местной терапии. Однако, даже учитывая все этиологические факторы, не уделяется должного внимания длительному использованию местных кортикостероидных средств и осложнениям, которые могут быть последствием этого длительного использования. Как следствие, у таких пациентов либо не отмечается эффекта от лечения, либо он незначителен, что позволяет думать о том, что существуют этиологические аспекты, которые пока еще не учитываются.

Таким образом, несмотря на большое количество научных публикаций о розацеа, вопрос об этиологии и патогенезе этого заболевания, а также рациональной терапии до сих пор остается нерешенным. Разработка более эффективных способов лечения и профилактики данного заболевания имеет не только медицинское, но и социальное значение, так как больные, сохраняя трудоспособность, фактически вынуждены достаточно долго находиться на лечении. Кроме того, длительное существование высыпаний на коже лица, особенно у молодых женщин, приводит к вторичным, подчас серьезным, невротическим расстройствам, следствием которых являются снижение трудоспособности, замкнутость, нежелание находиться в коллективе, семье и т. д. (Олисова О. Ю., Громова С. А., 2003).

Цель работы. Оптимизация терапии больных розацеа с учетом оценки уровня колонизации кожи лица дрожжеподобными грибами рода *Candida* и выраженности психоэмоциональных нарушений.

Задачи исследования:

1. Определить характер клинического течения розацеа и факторы, влияющие на него.
2. Оценить уровень колонизации кожи лица грибами рода *Candida* у пациентов с розацеа и определить их видоспецифичность.
3. Исследовать и детализировать особенности психического статуса у пациентов с розацеа.
4. Провести сравнительную оценку динамики клинического течения розацеа и психического статуса у больных данным дерматозом на фоне традиционной терапии, а также в сочетании с системным противокандидозным лечением и в комплексе с анксиолитиком небензодиазепинового ряда.

Научная новизна. Показано, что на фоне длительного приема наружной кортикостероидной терапии у больных розацеа создаются условия для повышения степени колонизации кожи лица грибами рода *Candida*, усиливаются их адгезивные свойства, что приводит к непрерывно рецидивирующему, упорному и не поддающемуся традиционной терапии течению дерматоза.

Доказано, что системная антифунгальная терапия при повышенном уровне колонизации кожи лица грибами рода *Candida* у больных розацеа не вызывает обострения дерматоза, у 76,7 % пациентов приводит к уменьшению сроков базисной терапии и позволяет увеличить продолжительность периода ремиссии более 6 месяцев у 46,7 % пациентов.

Впервые проведена детализация психологических особенностей больных, страдающих розацеа. Установлены факторы, больше всего снижающие дерматологическое качество жизни, у 88,9 % опрошенных пациентов выявлены признаки патологической тревоги.

Доказано, что психокоррекция анксиолитиком в сочетании с базисной терапией этого дерматоза приводит к нормализации психического статуса, а также сопровождается положительной клинической динамикой кожного процесса в виде более быстрого регресса воспалительных проявлений и субъективной симптоматики у 93,3 % пациентов и сокращает длительность терапии в 1,6 раза.

Практическая значимость работы. На основании обнаружения грибов рода *Candida* при микробиологическом исследовании чешуек кожи лица больных розацеа разработан новый комплексный метод терапии, заключающийся в сочетанном применении базисного лечения дерматоза в комбинации с системным антимикотиком.

Определены характерные психоэмоциональные особенности у пациентов с розацеа, возникающие при хроническом течении дерматоза, что позволило рекомендовать ввести оценку психического статуса в алгоритм обследования больных розацеа для определения показаний к применению анксиолитика в комплексной терапии данного дерматоза.

Сравнительная оценка клинической эффективности традиционных методов лечения розацеа с комплексным назначением системного антимикотика флуконазола и анксиолитика Афобазола показала, что комплексный метод обеспечивает более быстрый регресс клинической картины, увеличивает период ремиссии свыше 6 месяцев в 60 % случаев, снижает дерматологический индекс качества жизни ниже 6 баллов у 87 %, балл психической тревоги – на 57 %, балл соматической тревоги – на 64 %, а общий балл тревоги – на 58 %.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в практическую деятельность Муниципального кожно-венерологического диспансера № 1 г. Новосибирска, а также используются в учебном процессе на кафедре дерматовенерологии лечебного факультета Новосибирского государственного медицинского университета.

Положения, выносимые на защиту:

1. Розацеа чаще встречается у женщин, у мужчин заболевание в большинстве случаев протекает в пустулезной форме. Наиболее часто дебют заболевания или его обострение связаны с комплексным воздействием факторов экзогенного и эндогенного характера, среди которых преобладают солнечная радиация, стресс, а также хронические соматические заболевания, алкоголь и условия труда.

2. На фоне нерационального лечения розацеа наружными кортикостероидными средствами повышается способность грибов рода *Candida* приобретать патогенные свойства, развивается транзиторная колонизация кожи лица, что, в свою очередь, провоцирует упорное рецидивирующее течение дерматоза.

3. Дезадаптивные расстройства, развивающиеся при длительном течении розацеа, приводят к снижению дерматологического качества жизни больных и формированию у них тревожного и/или депрессивного синдромов.

4. Комбинация базисной терапии розацеа с системным антимикотиком позволяет снизить уровень обсемененности кожи лица грибами рода *Candida*, поддерживающий воспалительный процесс, что приводит к сокращению сроков лечения.

5. Включение в данную комбинацию анксиолитика небензодиазепинового ряда способствует снижению дерматологического индекса качества жизни и уменьшению уровня тревоги, что повышает клиническую эффективность терапии розацеа и увеличивает продолжительность ремиссии.

Апробация материалов работы. Основные положения диссертации были представлены на Сибирской межрегиональной научно-практической конференции «Дерматовенерология Сибири. Наука и практика» (Новосибирск, 2008, 2009), ежегодной конкурс-конференции молодых ученых и студентов «Авиценна» (Новосибирск, 2008), заседании Областного научно-практического общества дерматовенерологов (Новосибирск, 2009).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 1 – в ведущем рецензируемом научном журнале, рекомендованном ВАК Минобрнауки РФ.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 97 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов, методов, результатов собственного исследования и их обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Содержит 1 таблицу, иллюстрирована 17 рисунками. Список литературы включает 171 источник (91 отечественных и 80 иностранных авторов).

Личный вклад автора. Все материалы, представленные в диссертации, получены, обработаны и проанализированы лично автором.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Новосибирского государственного медицинского университета Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию.

Исследование выполнено на кафедре дерматовенерологии лечебного факультета Новосибирского государственного медицинского университета на базе муниципального кожно-венерологического диспансера № 1 г. Новосибирска за период 2006 – 2009 гг. Основой данной работы явился клинический и лабораторный материал, полученный от 108 больных розацеа в возрасте от 30 до 60 лет и 100 здоровых доноров.

В соответствии с целями работы, пациенты были разделены на следующие группы:

– I группа из 20 человек – больные розацеа, без колонизации грибами рода *Candida* кожи лица, получавшие только базисную терапию;

– II группа из 88 человек – больные розацеа, с колонизацией грибами рода *Candida* кожи лица, которая, в свою очередь, методом случайной выборки была разделена на: группу IIA – из 28 человек, которым проводилась только традиционная терапия розацеа; группу IIB – из 30 человек, у которых

традиционная терапия розацеа сочеталась с противокандидозным лечением флуконазолом; группу IIВ – из 30 человек, получавших в комплексе с традиционной и противокандидозной терапией анксиолитик небензодиазепинового ряда Афобазол для коррекции психосоматического статуса.

– III группа из 100 человек – практически здоровые люди (контрольная группа).

Критерии включения: возраст от 30 до 60 лет, пациенты с папулезной и пустулезной стадиями розацеа, лечение системными антимикотиками не ранее, чем за 18 месяцев до включения в исследование.

Критерии исключения: пациенты с тяжелыми сопутствующими соматическими заболеваниями в стадии обострения; беременные и лактирующие женщины; инфекционные заболевания, наркомания, алкоголизм; пациенты с эритематозной и пролиферативной стадиями розацеа, а также больные, получавшие системную антимикотическую терапию, и пациенты с отрицательным результатом проростковой пробы.

Пациентам во всех группах было назначено базисное лечение, включавшее метронидазол курсами по 16-дневной схеме с перерывами в 10 дней в суммарной курсовой дозе 10 г, ангипротекторы, антигистаминные и десенсибилизирующие препараты, гепатопротекторы, витамины. Во IIВ группе пациентов дополнительно назначалась противокандидозная терапия флуконазолом по 50 мг/сутки перорально в течение 2 недель. Пациентам IIВ группы одновременно с базисным лечением и противокандидозной терапией назначался анксиолитик небензодиазепинового ряда Афобазол по 1 таблетке (10 мг) 3 раза в день утром, днем и вечером, после еды. Длительность терапии составила 28 дней.

Всем пациентам определялись биохимические показатели сыворотки крови: содержание общего белка в периферической крови, уровень глюкозы плазмы крови, определение связанного и свободного билирубина, определение

концентрации аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) в сыворотке крови, определение тимоловой пробы.

Анализ течения дерматоза проводился на основании полученных при сборе анамнеза данных о продолжительности заболевания, причинах, способствовавших его началу, сезонности и частоте обострений, факторах, провоцирующих обострение и изменения в динамике течения процесса, а также длительности настоящего обострения, эффективности предыдущих курсов терапии, использование в анамнезе местных кортикостероидных препаратов.

Клиническая картина оценивалась на момент госпитализации пациента. Учитывались: локализация высыпаний и вовлечение в патологический процесс кожи лица и шеи; площадь поражения; характер высыпаний.

Бактериоскопическая диагностика. Для выявления грибов рода *Candida* всем 108 пациентам до лечения и на 44-й день терапии проводилась микроскопическая диагностика чешуек кожи с очагов патологического процесса на лице. Грибы исследовались в неокрашенных препаратах с добавлением 10 – процентного раствора КОН.

Бактериологическая диагностика микоза. Исследование проводилось до и после терапии на 44-й день. Чешуйки кожи лица переносили в пробирку на декстрозный агар Сабуро. Посевы инкубировали в термостате при температуре 28 – 37 °С до 5 дней. Для уменьшения временных затрат при идентификации *Candida albicans* (*C. albicans*) использовался метод предварительной идентификации возбудителя.

Определение «Дерматологического индекса качества жизни». С целью изучения психологических особенностей пациентов с розацеа исходно и на фоне лечения применялся Дерматологический индекс качества жизни (далее по тексту – ДИКЖ) (Кочергин Н. Г., 2001). Измерение качества жизни предполагает оценку больным своего благополучия в физическом, психическом, социальном и экономическом отношениях.

Цель анкетирования – выявить влияние заболевания пациента на его жизнь в течение прошедшей недели. Анкета заполняется за 1 – 3 мин, содержит

десять вопросов, отражающих наиболее общие аспекты изменения качества жизни при кожных заболеваниях.

Каждый вопрос анкеты предполагает один из четырех вариантов ответов: "нет", "немного", "умеренно", "очень сильно", оцениваемых в баллах: 0, 1, 2, 3, соответственно. Анкета оценивает качество жизни больных по шести основным параметрам: симптомы/самочувствие (1, 2), ежедневная активность (3, 4), досуг (5, 6), работа/учеба (7), личные отношения (8, 9), лечение (10).

ДИКЖ измерялся в следующих значениях: значительное снижение – 21 – 30 баллов; снижен – 11 – 20 баллов; умеренно снижен – 6 – 10 баллов; незначительные изменения – 2 – 5 баллов; без изменений – 0 – 1 балл. Максимальный балл (30) соответствует наиболее тяжелому поражению качества жизни.

Оценка уровня тревоги. Для определения степени тяжести тревожного синдрома у пациентов с розацеа исходно и на фоне лечения (через 4 и 6 недель) проводилась оценка уровня тревоги по шкале Гамильтона (HARS).

Время оценки по шкале определяется как «сейчас» или «в течение последней недели». Значение баллов по всем 14 пунктам ранжируется от 0 до 4. Суммарный балл принимает значения в интервале от 0 до 56. По семи пунктам измеряется соматическая тревога, по другим семи – психическая. Оба фактора могут измеряться отдельной суммой баллов.

Методика измерения уровня депрессии. Опросник содержит 20 вопросов. Каждый вопрос анкеты предполагает один из четырех вариантов ответов: "никогда или изредка", "иногда", "часто", "почти всегда или постоянно", оцениваемых в баллах: 1, 2, 3 и 4, соответственно. Максимальный балл равен 80 и соответствует крайне выраженной депрессии.

Математические и статистические методы обработки материала. Данные, полученные в результате исследований, подверглись статистической обработке с использованием программ Microsoft Office 2003 и профессионального пакета Statistica 6.0 for Windows и Exel 7.0 for Windows. Проводилась оценка рядов наблюдений на тип распределения с уровнем

значимости 95 %. Нормально распределяемые показатели приводились в их среднем значении со средней квадратичной ошибкой: $M \pm m$. Сравнение рядов наблюдений проводилось с использованием t -критерия Стьюдента при условии нормального распределения исследуемых признаков, при этом за уровень значимости принималось значение $p < 0,05$. Межгрупповое сравнение значений показателей проводилось с использованием графического метода. Графические иллюстрации построены с помощью компьютерных программ Microsoft Office 2003 и Statistica 6.0 for Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Розацеа у женщин встречалась в 3,5 раза чаще, чем у мужчин. Это, по-видимому, связано с тем, что розацеа может возникнуть на фоне нарушения гормонального равновесия организма женщины, а также на фоне большей эмоциональной лабильности (Потекаев Н. Н., Демидова Л. М., 2004). Среди обследованных больных преобладали пациенты с пустулезной формой дерматоза, количество которых в 1,6 раза превышало число пациентов с папулезной формой. Заболевание характеризовалось практически непрерывным течением, с кратковременными ремиссиями, которые возникали после применения местных кортикостероидных препаратов. Внедрение в дерматологическую практику топических кортикостероидных препаратов и их широкое, часто бесконтрольное применение для лечения дерматозов лица способствует как развитию розацеа, так и извращению клинической картины с формированием местной стероидной зависимости. Предрасполагающим фактором к этому является поверхностное расположение обширной сети артериальных сосудов, что повышает относительную доступность активного вещества (Потекаев Н. Н., Демидова Л. М., 2004).

Среди комплекса факторов, вызвавших дебют и/или обострение розацеа, 44,4 % больных отмечало влияние солнечной радиации, о влиянии стресса говорили 27,8 %. Кроме того, с одинаковой частотой в 22,2 % случаев больные называли влияние хронических соматических заболеваний, курение,

употребление алкоголя, а также условия труда. Реже упоминались нарушение диеты (17 %), наступление климактерического периода (11 %) и употребление лекарственных препаратов (5,6 %), что можно связать с тем, что эти факторы оказывают нейрорефлекторное расширяющее действие на сосуды кожи лица, приводят к их стойкому расширению, застою крови, разрушению соединительной ткани дермы (Новицкая Н. Н., Якубович А. И., 2007).

Анализ сопутствующей патологии показал, что заболевания ЖКТ в анамнезе имели 88,9 % пациентов, признаки метаболического синдрома имели место у 61,1 %, у 55,6 % женщин отмечен отягощенный гинекологический анамнез, варикозный симптомокомплекс – у 27,7 % больных, наличие другой дерматологической патологии в анамнезе или в стадии ремиссии – у 16,7 %. По-видимому, сопутствующие заболевания могут расцениваться как неблагоприятный для течения розацеа фон. Так, например, по данным исследований, выявляется четкая взаимосвязь между нарастанием кожных проявлений, обострениями заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (Черняк А. Я. и др., 2005) и заселением его *Helicobacter pylori* (Скрипкин Ю. К. и др., 2005).

Результаты микроскопического исследования чешуек кожи лица у пациентов I группы (n = 28) исходно, до начала лечения, оказались отрицательными. У больных II группы (n = 90) были обнаружены почкующийся псевдомицелий и множество бластоконидий, что позволяет рассматривать эти данные как проявление вирулентности грибов рода *Candida* и увеличения степени их адгезии, так как первым и обязательным этапом развития кандидоза является адгезия *C. albicans* на эпителиоцитах (Свиридов М. А. и др., 2007). В контрольной группы у 18 % доноров были выявлены единичные клетки почкующегося мицелия, без клинических проявлений кандидоза гладкой кожи, что может быть связано либо с ложноположительными результатами исследования, либо с постоянной колонизацией кожи лица грибами рода *Candida*.

У обследованных пациентов с папулезной и пустулезной формами розацеа повышенная колонизация грибами рода *Candida* встречалась в 4,5 раз чаще, чем у практически здоровых лиц. Это можно объяснить тем, что на фоне хронического воспалительного процесса, использования местной кортикостероидной терапии увеличивается частота колонизации кожи лица грибами рода *Candida*. Использование наружных кортикостероидных средств зачастую приводит к ослаблению местной иммунологической резистентности. Клинически локальная иммуносупрессия чаще проявляется присоединением или активацией местной инфекции, как бактериальной, так и грибковой (Сергеев Ю. В., 2006).

Пациентам во всех группах для получения культуры грибов рода *Candida* проводилась бактериологическая диагностика до и после терапии. У пациентов I группы как исходно, так и спустя 7 дней после окончания лечения не было обнаружено роста культуры грибов рода *Candida* на питательных средах.

У пациентов II группы при посеве чешуек кожи до начала лечения был выделен обильный рост грибов рода *Candida* spp., превышающий допустимые значения, что в совокупности с положительными результатами бактериоскопии позволяет рассматривать эти данные как повышенную колонизацию кожи лица грибами рода *Candida*.

По результатам культуральной диагностики в III группе рост грибов рода *Candida* был скудный и не превышал допустимых значений. Это можно объяснить тем, что на коже лица имеется скопление сальных желез, при этом наиболее высокая липазная активность характерна именно для дрожжей рода *Candida*. Вполне вероятно, что с этим фактом связана наибольшая частота встречаемости дрожжей *Candida* на коже человека (Звягинцева И. С., Питрюк И. А., 1976).

При определении видоспецифичности грибов рода *Candida* с помощью проростковой пробы у пациентов II группы положительный результат был получен в 100 % случаев.

По данным результатов исследования значительные изменения индекса качества жизни (ДИКЖ – 21 – 30 баллов) были у 5,6 % больных, у 44,4 % пациентов ДИКЖ составлял 11 – 20 баллов, у 33,3 % показатели ДИКЖ были в пределах 6 – 10 баллов, незначительные изменения ДИКЖ были выявлены у 11,1 % пациентов, и лишь у 5,6 % – ДИКЖ составлял 0 – 1. Эти изменения объясняются тем, что длительное изнуряющее течение дерматоза с многочисленными рецидивами приводит, как правило, к чрезмерному напряжению реактивных сил организма, к возникновению физических и психологических нарушений.

При детальном анализе ответов пациентов было установлено, что в 66,7 % случаев субъективные ощущения снижают качество жизни, в 61,1 % – оказывается влияние на социальную активность, в 55,6 % – вынужденность каким-либо образом менять свою ежедневную активность, в 44,4 % больных беспокоят сексуальные трудности. Меньше всего пациентов беспокоят вопросы, связанные с лечением (22,2 %).

С помощью шкалы депрессии Зунге были получены данные о том, что у 38,9 % пациентов имелись признаки легкой депрессии, у 16,7 % больных преобладали симптомы депрессии средней степени тяжести, а у 44,4 % – признаки депрессии вовсе отсутствовали. Это, скорее всего, связано с личными психологическими реакциями пациентов на происходящие события в их жизни и на само заболевание. Уровень депрессии, при котором требуется консультация психотерапевта или назначение антидепрессантов, не был зарегистрирован ни у одного обследуемого пациента.

Оценка по шкале тревоги Гамильтона показала наличие симптомов тревоги у 38,9 % опрошенных пациентов, у 50,0 % – было выявлено тревожное состояние, у остальных больных (11,1 %) тревожное состояние отсутствовало. Это сопровождалось снижением настроения, плаксивостью, раздражительностью, нарушением сна в сочетании с идеями физического недостатка неприятного для окружающих. Такое состояние было у лиц с длительным, особо упорным течением заболевания.

У 6 пациентов (30 %) в I группе исследования на фоне традиционной терапии после двух курсов метронидазола воспалительные явления на коже лица регрессировали практически полностью. Сохранялась лишь эритема бледно-розового цвета, пигментация на фоне бывших высыпаний и множественные телеангиэктазии. У остальных 70 % больных на 44-й день после начала терапии имела место положительная клиническая динамика: эритема побледнела, интенсивность инфильтрации уменьшилась, папулы осели и побледнели, пустулы регрессировали полностью. Однако сохранялись субъективные ощущения в виде зуда слабой интенсивности. После третьего курса метронидазола высыпания у этих больных регрессировали полностью, оставив после себя гиперпигментированные пятна и телеангиэктазии.

У пациентов ПА группы, которые получали только традиционную терапию, клинический регресс проходил медленнее. На момент осмотра (44-й день) пустулы подсыхали, папулы уплощались, но, несмотря на это, появлялись новые элементы, эритема оставалась яркой, с достаточно выраженной инфильтрацией и четкими границами. Всем больным этой группы требовалось продолжение терапии, в связи с чем назначался третий курс метронидазола. Клиническая картина после окончания третьего курса метронидазола улучшилась, но элементы до конца не регрессировали: эритема приобретала светло-розовый цвет с синюшным оттенком, на этом фоне виднелись оседающие папулы и единичные мелкие пустулы.

Клинические проявления у пациентов ПБ группы регрессировали быстрее, чем у пациентов ПА группы: на 44-й день терапии эритема становилась бледно-розового цвета с островками нормально окрашенной кожи без явлений инфильтрации, пустулы регрессировали полностью, папулы стали более плоскими и побледнели. После оценки клинической картины заболевания на 44-й день от начала лечения только 7 (23,3 %) больным требовалось проведение третьего курса метронидазола, после чего высыпания регрессировали полностью. Это может быть связано с отсутствием коррекции повышенной обсемененности *C. albicans*, приводящей к рецидиву заболевания.

У пациентов IIБ группы продолжительность ремиссии до 3 месяцев составила 10,0 %, от 4 до 6 месяцев – 43,3 %. Длительность ремиссии от 6 до 12 месяцев отмечалась у 46,7 % пациентов, а ремиссия свыше 12 месяцев не была зарегистрирована ни у одного больного.

Динамика клинического течения розацеа во IIВ группе была сопоставима с таковой в группе IIБ. Хотелось бы отметить, что всего 2 (6,7 %) пациентам группы IIВ назначался третий курс метронидазола, после проведения которого высыпания регрессировали полностью. Это может означать, что под действием системного антимикотика уменьшилась степень колонизации кожи лица сапрофитной флорой с выраженными агрессивными свойствами, которая поддерживает воспалительный процесс в области высыпаний. У пациентов IIВ группы длительность ремиссии до 3 месяцев отмечалась лишь в 6,7 % случаев (2 человека), от 4 до 6 месяцев – у 33,3 %. У 53,3 % продолжительность ремиссии составила от 6 до 12 месяцев, а у 6,7 % превысила 12 месяцев.

ДИКЖ у пациентов групп I, IIА и IIБ, определявшийся на 28-й и 44-й дни от начала терапии, изменился незначительно: снижение ДИКЖ наблюдалось у 30,7 %, умеренное снижение ДИКЖ было выявлено у 46,2 %, незначительное изменение ДИКЖ было отмечено у 15,4 % пациентов и без изменений – у 7,7 %. Таким образом, у пациентов в I, IIА и IIБ группах фона на 28-ой и 44-ый дни терапии жалобы и симптомы не отличались от таковых до начала лечения. Эти пациенты оставались недовольны своим внешним видом, низкой эффективностью терапии, по-прежнему сохранялась замкнутость в общении, особенно с лицами противоположного пола.

В группе IIВ при оценке ДИКЖ на 28-й день лечения анксиолитиком Афобазолом показатели изменились следующим образом: у 56,7 % пациентов не было изменений индекса качества жизни, у 30,0 % больных были выявлены незначительные изменения ДИКЖ и у 13,3 % пациентов по данным тестирования отмечено умеренное снижение качества жизни. На 44-й день от начала лечения показатели ДИКЖ изменились незначительно: у 60,0 % больных изменения качества жизни отмечено не было, у 33,3 % – наблюдались

незначительные изменения этого индекса, а умеренное снижение показателей ДИКЖ было отмечено только у 6,7 % пациентов. Это можно объяснить изменением субъективного отношения пациентов к своему заболеванию, снижением боязни обострений, а также уверенностью больных в эффективности терапии.

Оценка шкалы тревоги Гамильтона у пациентов I, IIА и IIБ групп на 28-й день от начала традиционной терапии показала, что произошло незначительное снижение показателей. Наличие симптомов тревоги было выявлено у 53,4 % опрошенных пациентов, в состоянии тревоги находились 31,2 % человек, отсутствие тревожного состояния было выявлено у 15,4 %. Балл психической тревоги сократился лишь на 21,0 %, балл соматической тревоги – на 19,2 %, а общий балл к 44-му дню снизился на 17,4 %. На основании этих данных можно заключить, что без проведения адекватной коррекции психоэмоциональных расстройств сложно добиться стойкой ремиссии заболевания.

У пациентов IIВ группы на 28-й день на фоне лечения анксиолитиком небензодиазепинового ряда Афобазолом значительно изменились показатели шкалы тревоги Гамильтона : балл психической тревоги сократился на 56,6 %, балл соматической тревоги – на 64,1 %, а общий балл за 4 недели терапии снизился на 57,7 %, что, по-видимому, связано с тем, что анксиолитический эффект Афобазола является комплексным и проявляется в редукции психических и соматических симптомов тревоги в сочетании с легким психостимулирующим эффектом. При тестировании пациентов на 44-й день терапии не было выявлено достоверного снижения результатов этого опросника относительно тестирования этих пациентов на 28-й день лечения. В процентном соотношении показатели уровня тревоги Гамильтона изменились следующим образом: пациенты с отсутствием тревожного состояния составили 43,3 %, наличие симптомов тревоги было выявлено у 56,7 %, ни у одного пациента не было состояния тревоги. Это связано с тем, что анксиолитик Афобазол восстанавливает нарушенную эндогенную регуляцию связывания

лиганда бензодиазепинового рецептора, предотвращает падение бензодиазепиновой рецепции в нейрональных мембранах и, как следствие, восстанавливает естественные противотревожные механизмы.

Анализ динамики шкалы депрессии Зунге при тестировании пациентов во всех группах после проведенной терапии показал, что проявления депрессивной симптоматики в процессе лечения постепенно регрессировали, что, по-видимому, объясняется тем, что эти проявления носили реактивный характер.

Мониторинг биохимических параметров крови не показал значимых отклонений от физиологической нормы в течение всего курса лечения во всех группах. Это свидетельствует о том, что базисная терапия в комплексе с системным антимикотиком и анксиолитиком не оказывает отрицательного влияния на биохимические показатели периферической крови.

Таким образом, клиническое течение розацеа, ассоциированной с повышенной колонизацией кожи лица дрожжеподобными грибами рода *Candida*, приводит к активации деструктивных и воспалительных процессов кожи лица, ведет к утяжелению клинической картины, удлинению сроков лечения, а также к уменьшению длительности ремиссии дерматоза. Длительное течение розацеа приводит к снижению качества жизни, развитию тревожно-депрессивных расстройств. Эти факты указывают на необходимость коррекции как повышенной колонизации кожи лица грибами рода *Candida*, так и психоэмоциональных особенностей пациентов.

Полученные в ходе исследования данные позволили разработать алгоритм ведения пациентов с длительным рецидивирующим течением розацеа (рисунок 1).

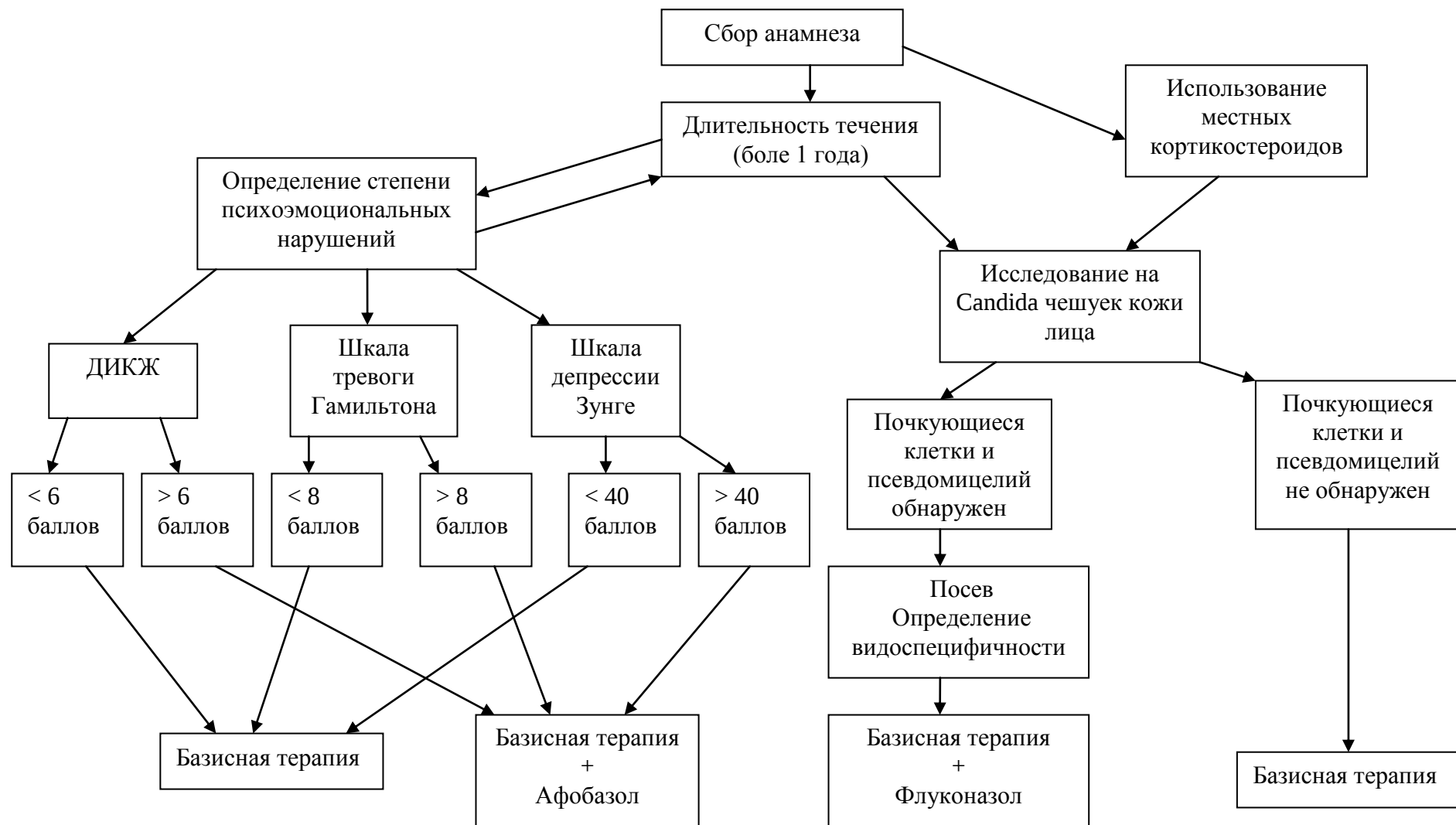


Рисунок 1. Алгоритм ведения пациентов с длительным рецидивирующим течением розацеа.

ВЫВОДЫ

1. У женщин розацеа наблюдалась в 3,5 раза чаще, с равной встречаемостью папулезной и пустулезной стадий (47,2 % и 52,8 % соответственно). У мужчин преобладала пустулезная стадия дерматоза (91,7 %). Заболевание характеризовалось практически непрерывным течением, с кратковременными ремиссиями, которые возникали после нерационального применения местных кортикостероидных препаратов.

2. Среди комплекса факторов, провоцировавших дебют или обострение розацеа, 44,4 % больных отмечали влияние солнечной радиации, 27,8 % – стресс, по 22,2 % пришлось на обострение заболеваний желудочно-кишечного тракта, курение, употребление алкоголя, условия труда. Реже упоминались нарушение диеты (16,7 %), наступление климактерического периода (11,1 %) и употребление лекарственных препаратов (5,6 %).

3. Данные микроскопической и культуральной диагностики указывали на повышенную колонизацию кожи лица у больных с розацеа грибами рода *Candida* в 81,5 % случаев, из них в 90,7 % случаев за счет *C.albicans*.

4. Исследования психоэмоциональных особенностей выявили повышение дерматологического индекса качества жизни выше 6 баллов у 77,7 % пациентов, наличие компонента тревоги – у 88,9 % больных, а у 50,0 % – симптомов депрессии, преимущественно легкой степени.

5. Использование системного антимикотика флуконазола позволило у 76,7 % пациентов ограничиться двумя курсами метронидазола, достигнуть ремиссии более 6 месяцев у 46,7 % пациентов, но значимо не вызывало коррекции психического статуса. Включение в комплексную терапию анксиолитика «Афобазол» сократило длительность терапии в 1,6 раза, в 60 % случаев удлинило ремиссию более 6 месяцев, снизило дерматологический индекс качества жизни ниже 6 баллов у 86,7 %, балл психической тревоги – на 56,6 %, балл соматической тревоги – на 64,1 %, а общий балл тревоги – на 57,7 %.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При длительном, рецидивирующем течении розацеа, а также на фоне использования местных кортикостероидных препаратов рекомендуется провести микроскопическое и культуральное исследования для определения уровня колонизации кожи лица грибами рода *Candida*.

При длительном течении розацеа рекомендуется провести опрос пациентов по шкале депрессии Зунге и шкале тревоги Гамильтона и определить ДИКЖ для оценки степени и характера психоэмоциональных нарушений у пациентов.

В комплексном лечении больных розацеа рекомендуется использовать системный антимикотик флуконазол и анксиолитик Афобазол с учетом предложенного алгоритма.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Обголец И. А. Дифференцированный подход к лечению розацеа / И. А. Обголец, О. Б. Немчанинова // Клиническая дерматология и венерология. – 2009. – № 3. – С. 38-40.
2. Обголец И. А. Психоэмоциональное состояние пациентов с розацеа: особенности и возможности коррекции / И. А. Обголец, О. Б. Немчанинова // Сибирский журнал дерматологии и венерологии. – 2008. – № 9. – С. 10-12.
3. Обголец И. А. Влияние грибов рода *Candida* на клиническое течение и подходы к лечению розацеа / И. А. Обголец, О. Б. Немчанинова // Сибирский журнал дерматологии и венерологии. – 2009. – № 10 (I). – С. 24-26.
4. Обголец И. А. Современные аспекты этиопатогенеза розацеа / И. А. Обголец, О. Б. Немчанинова // Актуальные вопросы врачебной косметологии : науч.-практ. конф. врачей. – Иркутск, 2007. – С. 98-104.
5. Обголец И. А. Психосоматические расстройства пациентов с розацеа / И. А. Обголец // Авиценна-2008 : ежегодная конкурс-конференция студентов и молодых ученых. – 2008. – С. 106.

6. Обгольц И. А. Опыт применения Афобазола в комплексной терапии розацеа / И. А. Обгольц // Авиценна-2008 : ежегодная конкурс-конференция студентов и молодых ученых. – 2008. – С. 107.

7. Обгольц И. А. Опыт лечения торпидных форм розацеа / И. А. Обгольц // Авиценна-2009 : ежегодная конкурс-конференция студентов и молодых ученых. – 2009. – С. 84-85.