

УДК 616.53-002.282-03

## НОВЫЕ ПОДХОДЫ В ТЕРАПИИ ACNE ROSACEA

*М.К. Балтабаев, А.Т. Шакирова, А.М. Балтабаев*

Проведено клиническое наблюдение за больными различными клиническими формами розацеа, получавшими патогенетический метод лечения L-аргинином и препаратами урсодезоксихолевой кислоты, подтвержденного лабораторными методами исследований. Включение L-аргинина и урсодезоксихолевой кислоты в комплексную терапию розовых угрей способствовало как нормализации печеночных тестов и фракций липидов периферической крови, так и регрессу кожных высыпаний.

*Ключевые слова:* розовые угри; урсодезоксихолевая кислота; L-аргинин; печеночные тесты; липиды.

---

## NEW APPROACHES IN THE TREATMENT OF ACNE ROSACEA

*M.K. Baltabaev, A.T. Shakirova, A.M. Baltabaev*

The article shows clinical observation for patients suffered from different clinical forms of acne rosacea that using a pathogenetic method of the treatment by L-arginin and ursodeoxycholic acid confirmed with laboratory methods of researches. Including L-arginin and Ursodeoxycholic acid in complex therapy of pink acnes led to improvement of balance of liver enzymes and lipid fractions in peripheric blood, and retrogress of dermal rashes.

*Keywords:* acne rosacea; ursodeoxycholic acid; L-arginine; liver enzymes; lipid fractions.

**Актуальность.** Терапия розовых угрей является одной из актуальных проблем практической дерматологии в связи с большой распространенностью этого дерматоза среди населения. Заболеваемость розовыми угрями составляет 2–5 % и может достигать 10 % [1–4]. Дерматоз часто встречается у лиц наиболее трудоспособного возраста (30–40 лет) и достигает своего пика в 50–60 лет, угнетая психику больных. Согласно клинической классификации Е.И. Рыжковой [5] различают 4 основные формы розацеа – эритематозную, папулезную, пустулезную и инфильтративно-продуктивную формы болезни.

Большое значение придается нарушениям функционального состояния желудочно-кишечного тракта [6–10]. Ряд авторов выявили при розацеа клинические и гистологические признаки гастрита [11], патологию слизистой оболочки тощей кишки [12], имеются сообщения о наличии у больных розацеа язвенного колита [13]. Обсуждается роль *Helicobacter pylori* как этиологического фактора хронического активного гастрита типа В в патогенезе розацеа [12]. Выявлена корреляция между розацеа и патологией гепатобилиарной системы [9, 12, 14, 15]. У больных розовыми угрями выявлены нарушения липидного обмена, изменения качественного состава плазмы, нарушения в системе перекисного окисления и антиоксидантной системы [9]. Накопление промежуточных метаболитов

служит показателем степени эндогенной интоксикации организма больных [14].

Терапия розацеа в настоящее время основывается на выявленных отдельных изменениях в патогенезе болезни, которые в большинстве случаев носят фрагментарный характер. Несмотря на это, применение антибиотиков чаще тетрациклинового ряда, производных метронидазола, и при тяжелых формах течения кожного процесса – ретиноидов, включены в международные клинические протоколы как общепринятые стандарты терапии розацеа. До сих пор отсутствует единое мнение по механизму терапевтического действия вышеуказанных препаратов.

В настоящее время большое внимание в медицинской практике уделяется обладающим лечебным действием аминокислотам. Одной из важнейших является аргинин – предшественник орнитина, цитрулина, глутамина, глутатиона, гамма-аминомасляной кислоты и других соединений. Он является условно незаменимой аминокислотой, ее недостаток ведет к быстрому развитию патологических процессов [15, 16].

В биосистемах аргинин играет важную роль в синтезе ряда анаболических гормонов, полиаминов и оксида азота [17, 18].

Дефицит аргинина в питании замедляет рост организма [15]. Аргинин укрепляет иммунную

систему, увеличивая активность Т-клеточного иммунитета (усиливает продукцию интерлейкина-2, лимфоцитов и их рецепторную активность), устраняя иммунодефицитные состояния [18]. Аргинин усиливает пролиферацию Т-лимфоцитов [18, 19]. Он повышает концентрацию инсулина и инсулиноподобного фактора роста в плазме крови, улучшает азотистый баланс у раковых больных [19].

Анализ литературных данных и собственных клинических исследований свидетельствует о наличии у больных розовыми угрями частой функциональной и органической патологии гепатобилиарной системы, что послужило основанием для дополнительного использования нами в комплексной терапии производных урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) с целью коррекции вышеуказанных изменений [20–22].

Препараты УДХК улучшают экскреторную функцию печени путем воздействия на процессы эмульгирования жиров, усиливают перистальтику кишечника, а также обладают иммунокорригирующими свойствами [20]. Положительный эффект данный препарат дает при лечении хронических гепатитов и гепатозов печени [20].

Цель исследования – провести оценку эффективности препаратов – урсодезоксихолевой кислоты и L-аргинина в комплексной терапии различных клинических форм розовых угрей [23].

**Материал и методы исследований.** До начала патогенетического лечения L-аргинином и урсодезоксихолевой кислотой в комплексной терапии пациенты заполняли форму информированного согласия на добровольное участие в исследовании с уведомлением о препаратах, длительности курса лечения и возможных побочных явлениях проводимой терапии.

Дизайн исследования – открытое сравнительное исследование продолжительностью 70 недель, в котором приняли участие 56 больных различными формами розацеа. Все пациенты разделены на две группы по 40 и 16 человек, соответствующих друг другу по показателям степени тяжести заболевания, полу и возрасту.

Пациенты в первой группе получали комплексное лечение с применением L-аргинина и урсодезоксихолевой кислоты (47). Больные второй группы использовали антибактериальную и терапию с включением препаратов нитроимидазольного ряда. Наружно пациенты обеих групп получали антибактериальные мази и специальную гамму “Розельян” дерматологической лаборатории “Урьяж” (Франция). Мужчин было 18, женщин – 38. Их возраст составлял 26–64 года. Давность заболевания составила от 2–3 до 10 и более лет. Оценка тяжести течения розацеа проводилась

согласно стандартным клиническим формам с применением шкалы диагностической оценки розацеа (ШДОР) и стандартной 4-балльной шкалы (от нуля до трех баллов) [23].

Эритематозно-телеангиэктатическая форма розацеа наблюдалась у 27 человек, папуло-пустулезная – у 24, у двоих диагностирован синдром Морбигана. Трое пациентов-мужчин страдали ринофимой. Следует отметить, что поздние формы розацеа регистрировались чаще у мужчин.

Больные обследованы на наличие гастродуоденальной патологии. Проводилась ультразвуковая эхография гепатобилиарной системы, исследование биохимических параметров: уровень концентрации в периферической крови аминотрансфераз: АЛТ, АСТ, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), липидных фракций – общий холестерин, триглицериды, липопротеиды высокой и низкой плотности, сахар крови, общий белок с альбумином и тимоловая проба. Больным проводилась следующая комплексная терапия: антибиотики в сочетании с метронидазолом, L-аргинин, урсодезоксихолевая кислота. Биохимические параметры 15 здоровых добровольцев послужили группой контроля (таблица 1).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи компьютерной программы STATISTICA for Windows. Для установления достоверности различий между группами использовался критерий Стьюдента. При сравнении вариационных рядов учитывались достоверные различия ( $p < 0,05$ ).

**Результаты и их обсуждение.** Среди сопутствующих заболеваний были отмечены хронический гастрит у 9 (16,1 %) больных, хронический гепатит у 45 (80,4 %) больных, явления жирового гепатоза печени констатированы у 13 (23,2 %) пациентов. Наличие хронического пиелонефрита у 9 (16,1 %) больных.

При оценке тяжести течения патологического кожного процесса по шкале ШДОР отмечено преобладание количества больных, страдавших умеренной степенью тяжести течения розацеа – 42 (75 %), у которых средний балл составил  $10,4 \pm 1,8$ . Легкая степень тяжести (5,9  $\pm$  0,56) зарегистрирована у 8 (14,3 %) человек, и тяжелое течение наблюдалось у 6 (10,7 %) больных – индекс ШДОР составил  $15,7 \pm 1,4$ .

Биохимическое исследование периферической крови позволило выявить следующие изменения: уровень аминотрансфераз печени у больных розацеа был достоверно отличным по сравнению с показателями здоровых лиц ( $p_1 < 0,01$  и  $p_2 < 0,001$ ) (таблица 2). Уровни содержания ГГТ и ЩФ также были повышены по сравнению с анало-

Таблица 1 – Биохимические параметры здоровых лиц (n = 15)

Общий билирубин	АЛТ	АСТ	ГГТ	ЩФ	Сахар крови	Общий белок	Холестерин	ЛПВП	ЛПНП	ТГ	Альбу-мин	Тимоло-вая проба
8,2±0,6	17,3±1,9	11,8±1,1	21,65±1,72	55,75±2,19	4,37±0,14	74,0±0,98	3,81±0,2	1,14±0,073	2,16±0,16	1,02±0,09	43,4±1,1	1,6±0,2

Таблица 2 – Биохимические показатели у больных розовыми угрями до патогенетического лечения (n = 56)

Общий билирубин	АЛТ	АСТ	ГГТ	ЩФ	Сахар крови	Общий белок	Холестерин	ЛПВП	ЛПНП	ТГ	Альбу-мин	Тимоло-вая проба
13,25±1,25	24,35±1,36	21,88±1,63	29,49±2,22	126,96±1,92	4,55±0,11	71,23±2,16	4,40±0,17	1,30±0,05	2,38±0,1	1,25±0,19	43,79±2,34	2,82±0,24
p>0,5 p₁<0,01	p<0,001 p₁<0,01	p<0,001 p₁<0,001	p<0,02 p₁<0,002	p<0,001 p₁<0,001	p>0,5 p₁>0,5	p>0,5 p₁>0,5	p>0,5 p₁<0,05	p>0,5 p₁>0,1	p>0,5 p₁>0,5	p>0,5 p₁>0,5	p>0,5 p₁>0,5	p>0,5 p₁<0,001

Примечание. Здесь и в таблицах 3, 4: p – статистические различия показателей до лечения с аналогичными данными после лечения; p₁ – статистические различия показателей до лечения с аналогичными данными здоровых лиц; p₂ – статистические различия показателей после лечения с аналогичными данными здоровых лиц.

Таблица 3 – Биохимические показатели у больных основной группой розовыми угрями после лечения (n = 36)

Общий билирубин	АЛТ	АСТ	ГГТ	ЩФ	Сахар крови	Общий белок	Холестерин	ЛПВП	ЛПНП	ТГ	Альбу-мин	Тимоло-вая проба
11,87±1,34	13,42±1,60	14,30±0,69	23,51±0,96	77,84±1,67	4,38±0,49	72,35±1,45	4,57±0,49	1,23±0,20	2,25±0,17	1,04±0,28	41,6±1,78	2,67±0,38
p>0,5 p₂<0,01	p₂>0,2	p₂>0,1	p₂>0,5	p₂<0,001	p₂>0,5	p₂>0,5	p₂>0,2	p₂<0,05	p₂>0,5	p₂>0,5	p₂>0,5	p₂<0,02

Таблица 4 – Биохимические показатели у больных группой сравнения розовыми угрями после лечения (n = 11)

Общий билирубин	АЛТ	АСТ	ГГТ	ЩФ	Сахар крови	Общий белок	Холестерин	ЛПВП	ЛПНП	ТГ	Альбу-мин	Тимоло-вая проба
12,54±1,27	16,42±1,71	14,50±0,36	25,53±0,99	83,24±1,45	4,77±0,28	76,44±1,33	4,05±0,11	1,15±0,22	2,76±0,14	1,11±0,35	45,7±1,68	2,59±0,40
p>0,5 p₂<0,01	p<0,01 p₂>0,5	p<0,05 p₂<0,05	p>0,2 p₂>0,1	p<0,001 p₂<0,001	p>0,5 p₂>0,5	p>0,1 p₂>0,2	p>0,2 p₂>0,2	p>0,5 p₂>0,5	p<0,05 p₂<0,02	p>0,5 p₂>0,5	p>0,5 p₂>0,5	p>0,5 p₂<0,05

гичными данными здорового контроля ( $p_1 < 0,02$  и  $p_1 < 0,001$ ). Липидный спектр сывороток крови больных до лечения был достоверно незначимым по сравнению с данными здоровых лиц кроме увеличения концентрации холестерина у больных до начала лечения ( $p_1 < 0,05$ ).

Комплексная терапия L-аргинином и урсодезоксихолевой кислотой была эффективной у всех пролеченных больных розацеа. Больным в начале терапии назначался курс антибиотикотерапии с учетом выделенной микрофлоры, преимущественно препараты тетрациклинового ряда. В тяжелых случаях больным назначался цефтриаксон в фармакологически приемлемых дозах. Совместно применялся метронидазол 0,75–1,0 г в сутки на протяжении 10–15 дней одного курса лечения. L-аргинин назначался перорально по 500 мг 2 раза в сутки на протяжении 10 дней. При тяжелых формах препарат вводился парентерально с дальнейшим переходом на пероральную форму. Начиная с первого дня лечения больным назначалась урсодезоксихолевая кислота из расчета 10–15 мг на кг веса больного в сутки на протяжении 15 дней. Препараты переносились хорошо без побочных явлений. Только у двух пациентов наблюдалось учащение дефекации за счет холеретического эффекта урсодезоксихолевой кислоты. Курс лечения в среднем составлял 15–25 дней. Значительное клиническое улучшение после первого курса лечения наблюдалось у 32 (80 %) больных. Улучшение было отмечено у 6 (15 %) и без изменений – у 2 (5 %) пациентов.

Оценка терапевтической эффективности по шкале ШДОР показала достоверное уменьшение баллов, которые составили у вышеуказанных пациентов  $1,2 \pm 0,04$  после трехмесячного патогенетического лечения.

У 16 больных группы сравнения значительное клиническое улучшение отмечено у 8 (50 %), улучшение – у 6 (37,5 %) и без изменений – у 2 (12,5 %) пациентов. Показатель индекса ШДОР у этих пациентов составил в среднем  $3,2 \pm 0,5$  балла, что статистически отлично по сравнению с основной группой больных ( $p < 0,02$ ).

Проведение комплексной патогенетической терапии у больных с различными клиническими формами розацеа с применением L-аргинина и урсодезоксихолевой кислоты способствовало уменьшению воспалительных изменений в области лица и проявлялось рассасыванием папул, исчезновением пустулезных элементов и уменьшением воспалительной инфильтрации. Отмечено исчезновение зуда и боли в очагах поражений. Улучшение кожного процесса у больных основной группы розацеа сопровождалось уменьшением гиперемии и отека тканей лица. У всех больных в процессе лечения

отмечалось снижение себореи проблемных участков кожи. Клиническое наблюдение показало, что регресс высыпаний отмечался примерно в течение 15–20 дней (в среднем  $17,4 \pm 0,67$  дня) с момента начала терапии. Повторный курс лечения назначался спустя 20–25 дней после проведения первого. В среднем для полного клинического выздоровления больных требовалось 2–4 курса патогенетической терапии с интервалами 1,5–2 месяца.

После проведенного курса лечения биохимические параметры исследованы у 36 больных розацеа, получавших основной курс лечения (таблица 3). Положительная динамика лабораторных данных отмечена у всех наблюдаемых больных, что сопровождалось снижением уровня трансаминаз печени до нормальных величин и достоверным понижением уровня холестерина и липопротеидов низкой плотности, сопровождающегося не только улучшением кожной динамики процесса, но и психоэмоционального статуса больных. У 11 больных группы сравнения, получавших традиционную патогенетическую терапию, но без включения аргинина и урсодезоксихолевой кислоты, биохимические показатели в основном статистически с данными основной группы после лечения не различались (таблица 4).

Использование предлагаемого способа позволило получить клиническое излечение у 89,5 % больных, значительное улучшение в 96 % случаев. Последующие профилактические курсы проводились по 10–15 дней. Срок давности наблюдений составил 1,5–2 года. При этом рецидивы заболевания наблюдались у 12 (21,4 %) больных, которым повторно назначалась вышеуказанная терапия с положительным эффектом.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о функциональном участии гепатобилиарной системы в развитии системного патологического процесса у больных розацеа. В подтверждение этому служит положительный клинический эффект применения L-аргинина и урсодезоксихолевой кислоты, полученный у больных розовыми угрями.

Вышеуказанный способ не требовал высоких материальных затрат, прост при воспроизведении, высокоэффективен, не имел побочных явлений, характерных для других методов лечения розацеа.

#### Выводы

1. L-аргинин и урсодезоксихолевая кислота являются эффективными препаратами в комплексной терапии акне розацеа, особенно в терапии тяжелых ее клинических форм. Препараты показаны в качестве дополнительного метода лечения, как не обладающие побочными явлениями.

2. Оптимальная доза L-аргинина – 500 мг дважды в сутки, урсодезоксихолевая кислота – 10–

15 мг/кг/сут. веса больного. В последующем для каждого больного осуществляется индивидуальный подбор дозы препарата.

3. Для достижения значительного клинического эффекта в терапии розацеа требуется в среднем 2–4 курса патогенетической терапии L-аргинином и урсодезоксихолевой кислотой в комплексе с другими лекарственными средствами.

4. Терапия L-аргинином и урсодезоксихолевой кислотой может применяться также при тяжелых проявлениях акне розацеа, не требуя существенных материальных затрат, и может проводиться как в стационарных, так и в амбулаторных условиях.

#### Литература

1. Старченко М.Е. О дифференциальной диагностике розовых угрей / М.Е. Старченко, Н.В. Демченкова, Е.Н. Данилова // Вестник дерматологии и венерологии. 1998. № 5. С. 57–58.
2. Berg M., Liden S. An epidemiological study of rosacea. Acta dermatol (Stockh.). 1989; 69:5:419–423.
3. Schaefer I., Rustenbach S.J., Zimmer L., Augustin M. Prevalence of skin diseases in a cohort of 48,665 employees in Germany // Dermatology (Basel). 2008; 217:169–72. doi: 10.1159/000136656.
4. Abram K., Silm H., Oona M. Prevalence of rosacea in an Estonian working population using a standard classification // Acta Derm Venereol. 2010; 90:269–73. doi: 10.2340/00015555-0856.
5. Рыжкова Е.И. Клинико-морфологические особенности, патогенез и лечение розацеа: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е.И. Рыжкова. М., 1976. 17 с.
6. Usher B. Gastroscopic observation in rosacea // Arch. Dermatol. Syphil. 1941; 44:251–255.
7. Глухенький Б.Т. Функциональное состояние печени у больных розацеа по данным радионуклидных исследований / Б.Т. Глухенький, Е.А. Чопик, О.В. Сницаренко // Вестник дерматологии. 1986. № 7. С. 38–40.
8. Funk C.F. Rosacea und Leberfunktionsprüfung. Eine neuralpathologische Studie zur polygenetischen Problematik der Rosacea // Arch. Dermatol. Syphil. 1950; 191:146–155.
9. Кобцева О.В. Эффективность применения фосфолива в комплексной терапии больных розацеа / О.В. Кобцева, Н.Г. Филиппенко, Е.В. Письменная и др. // Курский научно-практический вестник “Человек и его здоровье”. 2011. № 1. С. 41–44.
10. Полях Я.А. Роль патологии желудочно-кишечного тракта в патогенезе розацеа // Журнал дерматовенерологии и косметологии им. М.О. Торсуева. 2011. Т. 24. № 1–2. С. 103–107.
11. Абрагамович Л.Е. Состояние гастродуоденальной и гепатобилиарной систем у больных розацеа, аллерго- и системными дерматозами / Л.Е. Абрагамович, А.У. Лаврик. Львов, 1990. С. 61–62.
12. Кудрина М.И. Современные представления о патогенезе розацеа / М.И. Кудрина, Н.Н. Потекаев, С.Н. Потекаев и др. // Вестник дерматологии и венерологии. 1998. № 2. С. 16–21.
13. Sigl I., Bauerdorf R. Granulematous rosacea associated with ulcerative colitis: 2 case reports // Z. Hautkr. 1989; 64:6:499–502.
14. Лалаева А.М. Современные представления о патогенезе и лечении розацеа / А.М. Лалаева, С.И. Данилов, В.А. Пирятинская и др. // Клиническая дерматология и венерология. 2003. № 2. С. 29–34.
15. Daly J.M., Lieberman M.D., Goldfine J. et al. Enteral nutrition with supplemental arginine, RNA, and omega-3 fatty acids in patients after operation: immunologic, metabolic and clinical outcome // Surgery. 1992. 112. P. 56–67.
16. Darmaun D., Matthews D.E., Bier D.M. Glutamine and glutamate kinetics in humans // Am. J. Physiol. 1977. P. 117–126.
17. Ванин А.Ф. Оксид азота в биологии: история, состояние и перспективы исследований / А.Ф. Ванин // Биохимия. 1998. № 7. С. 867–869.
18. Ванин А.Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях / А.Ф. Ванин // Вестник РАМН. 2000. № 4. С. 3–5.
19. Гоженко А.И. Оксид азота и иммунная система организма / А.И. Гоженко, И.В. Николаевская, С.Т. Котюжинская и др. // Мед. химия. 2001. № 3. С. 5–9.
20. Буеверов А.О. Место урсодезоксихолевой кислоты в лечении алкогольной болезни печени / А.О. Буеверов // Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2004. № 1. С. 15–20.
21. Надинская М.Ю. Исследование применения урсодезоксихолевой кислоты в гепатологии с позиции медицины, основанной на научных доказательствах / М.Ю. Надинская // Consilium medicum 2003; 6: 318–322.
22. Балтабаев М.К. Опыт применения урсодезоксихолевой кислоты в комплексной терапии больных атопическим дерматитом / М.К. Балтабаев, Д.А. Садыкова, А.А. Койбагарова // Вестник дерматологии и венерологии. 2011. № 3. С. 56–63.
23. Балтабаев М.К. Способ лечения розовых угрей. Патент на изобретение № 1759 от 31.07.2015 г. Интеллектуалдык менчик (Интеллектуальная собственность). Официальный бюллетень / М.К. Балтабаев, А.Т. Шакирова. Бишкек, 2015. № 7.
24. Адаскевич В.П. Диагностические индексы в дерматологии / В.П. Адаскевич М.: Изд-во Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014. 352 с.