

Системная терапия у больных с тяжелым течением розацеа

Е.А. Бахлыкова¹, Н.Н. Филимонкова², С.Л. Матусевич¹

¹ ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России
625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54

² ГБУЗ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии»
620076, г. Екатеринбург, ул. Щербакова, д. 8

Розацеа представляет собой полиэтиологическое заболевание со сложным патогенезом, вследствие чего проблемой является выбор терапевтической тактики, особенно при тяжелом течении заболевания. В результате собственного исследования выяснилось, что препарат изотретиноин при розацеа способен оказать положительный результат даже при отсутствии эффекта от системной антибиотикотерапии.

Цель. Изучить эффект и переносимость системного изотретиноина при тяжелом течении розацеа, резистентном к антибиотикотерапии.

Материал и методы. Под наблюдением и лечением находились 16 пациентов с тяжелым течением розацеа, из них 14 имели папуло-пустулезный и 2 — фиматозный подтип. Степень тяжести заболевания оценивалась по методу четырехбалльной шкалы, предложенной В.П. Адашкевичем, и составляла в среднем 18,6 балла. Все пациенты имели длительное ($3 \pm 1,2$ года) течение, применяли системную антибактериальную терапию (кларитромицин, орнидазол) с недостаточным эффектом. Всем больным ($n = 16$) проводилась терапия препаратом изотретиноин (*Акнекутан*). Суточная доза рассчитывалась на массу тела, первоначальная доза составляла 0,2—0,3 мг/кг с последующим снижением дозы. Наружно пациенты получали в начале лечения клиндамицина фосфат гель 1% 5—7 дней, затем метронидазол в виде 1% крема (*Розамет*) 1—2 раза в день. Продолжительность лечения составляла от 3 до 5 месяцев.

Результаты. После проведенной терапии препаратом *Акнекутан* ремиссия или значительное улучшение были достигнуты в 87,5% случаев. Степень тяжести заболевания снизилась и составила в среднем 6,5 балла, то есть в 2,8 раза.

Заключение. Препарат *Акнекутан* показал высокий терапевтический эффект при тяжелом течении розацеа, поэтому его можно рекомендовать пациентам с резистентностью к традиционной терапии. В качестве наружной терапии и поддерживающего лечения пациентам могут быть рекомендованы крем метронидазол 1% (*Розамет*), а также адекватный уход за кожей, фотопротективные средства.

Ключевые слова: **розацеа, папуло-пустулезный подтип, тяжелое течение, изотретиноин, Акнекутан.**

Контактная информация: elbah@yandex.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2016; (4): 68—74.

Systemic therapy in patients with severe rosacea

E.A. Bakhlykova¹, N.N. Filimonkova², S.L. Matusevich¹

¹ Tyumen state medical University of Ministry of health of Russia
Odesskaya str., 54, Tyumen, 625023, Russia

² Ural research Institute of Dermatovenereology and immunopathology
Shherbakova str., 8, Ekaterinburg, 620076, Russia

Rosacea is a poli-etiological disease with a complex pathogenesis, resulting in the problem is the selection of therapeutic tactics, especially in severe disease. The result of the study revealed that the isotretinoin treatment for rosacea had a positive result, even in the absence of the effect of previous systemic antibiotic therapy.

Aim of the study. To study the effect and tolerability of systemic isotretinoin treatment for severe rosacea that is resistant to antibiotic therapy.

Materials and methods. Under the supervision and treatment were 16 patients with severe course of rosacea, 14 of them had pustules and papules and 2 — fimatodes subtype. The severity was estimated by the method a 4-point scale proposed by V.P. Adaskevich, and was in average 18.6 points. All patients had a duration of 3 ± 1.2 years for systemic antibacterial therapy (clarithromycin, Ornidazole) with insufficient effect in the past. All patients ($n = 16$) was conducted therapy with isotretinoin (using Aknekutan). Daily dose was calculated on body weight, the initial dose was 0.2—0.3 mg/kg, with subsequent dose reduction. Topically patients received clindamycin phosphate gel 1% treatment (5—7 days), then metronidazole 1% cream (Rosamet) 1—2 times a day. The duration of therapy ranged from 3 to 5 months.

Results. After the course of therapy using Aknekutan remission or significant improvement was achieved in 87.5% of cases. The severity of the disease fell to 6.5 points, i.e. 2.8 times.

Conclusion. Aknekutan showed a high therapeutic effect in severe rosacea, so it can be recommended to patients with resistance to conventional therapy. As external therapy, and supportive treatment patients are recommended — cream metronidazole 1% (Rosamet) and adequate skin care, photoprotective creams.

Key words: rosacea, papules-pustules subtype, severe, isotretinoin, Aknekutan.

■ Розацеа представляет собой воспалительный дерматоз, возникающий преимущественно на коже лица вследствие нарушений нейроваскулярной регуляции и изменений иммунной системы [1]. Заболевание встречается достаточно часто. По данным исследований, распространенность розацеа составила до 12,3% в Германии и 5% в России. Женщины болеют чаще мужчин в соотношении 3:1, средний возраст заболевших около 40 лет, интересен тот факт, что 47,5% испытуемых не применяли абсолютно никакой терапии розацеа и лишь 23,7% получали системные препараты. Более трети пациентов с розацеа (35% в Германии, 43% в России) сообщали о негативном влиянии заболевания на качество жизни [2].

Воспаление при розацеа обусловлено патологическими реакциями врожденного иммунитета. Так, у больных повышена экспрессия TLR2 (Toll-like receptors), возможно, они активируются хитином клещей *Demodex*, бактерией *Bacillus oleronius* [3]. TLR2 вызывают синтез кателицидина, калликриина, MMPs (матриксных металлопротеаз), активных форм кислорода, цитокинов и хемокинов, в результате происходят дегенерация коллагена, клеточная инфильтрация и воспаление [4, 5]. Действительно, у пациентов с розацеа в коже выявлено повышение уровня антимикробного пептида кателицидина LL-37, при взаимодействии которого с эндотелием происходит хемотаксис иммунных клеток в очаг воспаления, стимулируется ангиогенез, модулируется экспрессия VEGF (фактора роста эндотелия сосудов), в результате повышаются пролиферация эндотелиальных клеток, проницаемость сосудов, что ведет к развитию розацеа [5—7]. У больных розацеа имеется генетически детерминированное нарушение реакций симпатической нервной системы, нейроваскулярной регуляции, адоренорецепторов сосудов кожи, усиливающееся при действии триггерных факторов. Провоцирующими моментами являются УФО, воздействие жары и холода, алкоголь, психоэмоциональные расстройства. Нейроиммунные реакции инициируются нейромедиаторами, выделяемыми окончаниями чувствительных нервов, а также секретлируемыми клеточными и гуморальными факторами защиты. В результате выработки иммунореактивов, нейропептидов, приводящих к развитию нейрогенного воспаления, формируются вазодилатация, отек, инфильтрация дермы, а впоследствии и фиброзные изменения [8, 9]. Некоторые авторы отдают главную роль в развитии розацеа патологии желудочно-кишечного тракта и наличию *Helicobacter pylori* [10, 11].

К клиническим разновидностям розацеа относятся эритемато-телеангиэктатический, папуло-пустулезный, фиматозный, окулярный подтипы и гранулематозный вариант [9, 12]. При папуло-пустулезном подтипе тяжелое течение заболевания характеризуется множеством островоспалительных папул и пу-

стул на фоне выраженной эритемы и телеангиэктазий, также возникает чувство жжения и покалывания кожи лица. При фиматозном подтипе, тяжелом течении наблюдаются выраженная эритема, увеличение размера носа за счет значительного разрастания тканей носа [13].

Терапия розацеа может представлять трудности для специалистов, вызывать неудовлетворенность пациентов вследствие остро протекающего воспаления, рецидивирующего течения. Особенно сложным является лечение тяжелой формы заболевания. Традиционная антибиотикотерапия, ангиостабилизирующие средства, коррекция гормонального фона у женщин дают положительный, но часто временный эффект. Специалисты испытывают сложности перед выбором наружной терапии розацеа. Эффективность изотретиноина при розацеа основана на противовоспалительном, антиоксидантном, антиангиогенном, антифибротическом и иммулотропном действии препарата [14]. Установлено, что изотретиноин уменьшает уровень скваленэстеразы, модулирует экспрессию кератина и регулирует уровень продукции энзима MMPs (матриксные металлопротеазы), участвующих в патогенезе розацеа и приводящих к деградации волокон, поддерживающих кровеносные сосуды и вызывающих тем самым атонию и ломкость сосудов [15]. Изотретиноин снижает экспрессию TLR2, тем самым подавляет воспаление, иммунные и сосудистые нарушения [16]. Таким образом, использование изотретиноина представляет собой эффективный метод лечения розацеа, позволяющий добиться положительного результата в лечении даже при тяжелом течении заболевания. Приводим результаты собственных исследований.

Цель исследования. Изучить эффект действия изотретиноина и его переносимость при тяжелом течении папуло-пустулезного и фиматозного подтипов розацеа, резистентных к антибиотикотерапии.

Материал и методы

Под наблюдением и лечением находились 16 пациентов с тяжелым течением розацеа. Степень тяжести оценивалась по методу 4-балльной шкалы, основанной на клинических проявлениях (наличие папул и пустул, эритемы, телеангиэктазий, сухости кожи, ощущение жжения или покалывания, отека лица, наличие офтальморозацеа), предложенной В.П. Адашкевичем [17]. Каждый показатель оценивался от 0 (отсутствие симптома) до 3 (резко выраженный симптом) баллов. Максимальное количество, указывающее на тяжелое течение розацеа, составляет 21 балл, полную ремиссию — 0 баллов. Легкая степень тяжести составляет от 0—7, средняя — 8—14, тяжелая 15—21 балл. Группа пациентов, находившихся под наблюдением, имела по шкале В.П. Адашкевича от 15 до 21 балла, в среднем $18,6 \pm 1,3$ балла. Из них папуло-пустулезный под-

тип был диагностирован у 14 пациентов и у 2 — фиматозный подтип. Возраст пациентов составлял от 34 до 52 лет, средний возраст $45 \pm 3,4$ года, по гендерному признаку разделение было следующее — женщин 10 (62,5%) и мужчин 6 (37,5%), фиматозный подтип был установлен только у мужчин. Все пациенты имели длительное ($3 \pm 1,2$ года) течение, ранее применяли системную антибактериальную терапию в виде курсов (кларитромицин 14 дней, орнидазол 10 дней) с недостаточным эффектом. Большинство пациентов не имели информации о принципах очищения, увлажнения кожи, защиты от факторов внешней среды, применяли щелочное мыло для умывания, часто вообще никогда не использовали косметические средства для ухода за кожей лица. Среднестатистический пациент с розацеа представляет собой светлокую женщину около 40 лет с нарушением гормонального фона организма, испытывающую эмоциональный стресс.

Всем больным ($n = 16$) проводилась терапия препаратом *Акнекутан*. Суточная доза рассчитывалась на массу тела, первоначальная доза составляла 0,2—0,3 мг/кг с последующим снижением дозы по достижении положительного результата, в среднем через 1—1,5 месяца от начала лечения. Наружно пациенты получали в начале лечения клиндамицина фосфат гель 1% 5—7 дней, затем метронидазол в виде 1% крема (*Розамет*) 1—2 раза в день, фотопротективные средства. Продолжительность лечения составляла от 3 до 5 месяцев. Отмена препарата проводилась по достижении благоприятного клинического эффекта, расцениваемого как улучшение или ремиссия. Курсовая доза *Акнекутана* составляла 39—45 мг/кг массы тела (табл. 1). До назначения *Акнекутана* пациенты проходили обязательное обследование — биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, общий билирубин, холестерин, щелочная фосфатаза, креатинин), а также общеклинический анализ крови и мочи, в дальнейшем 1 раз месяц в плане контроля. Пациентам рекомендо-

валась косметика из серии для чувствительной кожи, склонной к покраснению, компаний *La Roche-Posay*, *URIAGE*, *NOREVA*, *DADO SENS*.

Статистический анализ данных проводился с помощью пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2007 и Statistica 6.0 для Windows. Исследование являлось неконтролируемым, так как использование других методов лечения (ранее проводилась терапия согласно Федеральным клиническим рекомендациям РОДВК по ведению больных розацеа от 2015 г. [13]) расценивалось как терапия первоначального этапа.

Результаты

Результаты проводимого лечения оценивались через 4—5 месяцев терапии. Основаниями для отмены препарата были уменьшение выраженности эритемы, отечности сформировавшихся бляшек, количества папул и пустул, их регрессирование, отсутствие появления новых элементов. Так как пустулезные элементы не были глубокими, происходило их постепенное уплощение без формирования вторичных рубцов. У 2 пациентов с фиматозным подтипом регрессировали папуло-пустулезные элементы на коже лица и носа, отечность уменьшилась, кожные поры в области носа сузились, бугристость рельефа кожи носа сгладилась. У большинства пациентов сохранялась легкая эритема лица, телеангиэктазии.

После применения препарата *Акнекутан* ремиссия или значительное улучшение были достигнуты у 14 пациентов, то есть в 87,5% случаев. У 2 пациентов с папуло-пустулезным подтипом сохранялись воспалительные элементы, пустул не наблюдалось, периодически появлялись новые элементы, состояние врачом и пациентами было расценено как улучшение (рис. 1).

Степень тяжести заболевания пациентов в группе по шкале В.П. Адаскевича снизилась с $18,6 \pm 1,3$ по среднеарифметическому значению и составила $6,5 \pm 0,8$ балла, то есть в 2,8 раза (рис. 2).

Таблица 1 Общая характеристика пациентов, методика проводимой терапии

Показатель	Пациенты с розацеа ($n = 16$)
Возраст, годы	$45 \pm 3,4$
Тяжесть заболевания, абс. (%)	
тяжелая	16 (100)
средняя степень тяжести в баллах	$18,6 \pm 1,3$
папуло-пустулезный подтип, абс. (%)	14 (87,5)
фиматозный подтип, абс. (%)	2 (12,5)
Начальная суточная доза <i>Акнекутана</i> , мг/кг	0,2—0,3
Курсовая доза <i>Акнекутана</i> , мг/кг	39—45



В результате терапии у всех больных наблюдались побочные эффекты в виде сухости кожи и слизистых, хейлита, но они были прогнозируемыми и купировались нанесением увлажняющих средств. Ни у одного пациента не регистрировались носовые кровотечения, ретиноидный дерматит, диспепсия, головная боль, депрессия. Изменения в биохимическом анализе крови носили транзиторный характер, были зарегистрированы у 2 пациентов (наблюдалось повышение общего и прямого билирубина до 28 ммоль/л) и нормализовались через 1 месяц после окончания лечения (табл. 2).

Отдаленный катамнез пациентов показал более легкую степень течения розацеа, пациенты периоди-

чески отмечали появление эритемы после провоцирующих факторов (рис. 3).

Обсуждение

При розацеа имеется сложный, до конца не изученный механизм возникновения и течения заболевания, поэтому отсутствуют гарантированно эффективные методы, которые бы приводили к клиническому выздоровлению или длительной ремиссии [8]. При тяжелых формах дерматоза, при отсутствии эффекта от традиционной терапии рекомендуется системный синтетический ретиноид — изотретиноин. В то же время дерматологи редко используют этот метод те-

Таблица 2

Зарегистрированные нежелательные явления в результате терапии пациентов с тяжелой степенью розацеа *Акнекутаном*, абс. (%)

Побочный эффект	Количество пациентов (n = 16)
Хейлит	16 (100)
Эритема, вызванная действием препарата	0
Сухость кожи	16 (100)
Сухость слизистой носа	2 (12,5)
Сухость конъюнктивы	0
Головная боль	0
Диспепсия	0
Носовые кровотечения	0
Клинически значимое увеличение содержания ферментов печени	2 (12,5)
Клинически значимое увеличение уровня липидов крови	0



Рис. 3. Динамика кожного процесса в ходе лечения у пациентки С. 44 лет с розацеа: а — до лечения *Акнекутаном*, после безуспешной антибиотикотерапии; б — через 1 мес. лечения *Акнекутаном* в дозе 24 мг/сут (0,3 мг/кг); в — через 4 мес. лечения, кумулятивная курсовая доза *Акнекутана* 34 мг/кг

рапии, хотя его назначение подкреплено федеральными клиническими рекомендациями [13]. Имеются данные о назначении изотретиноина при фульминантной розацеа, хотя существование такой формы в настоящее время дискутируется [18]. Назначение антибиотикотерапии снижает воспалительный компонент, но может оказать только временный результат, сопровождаться побочными эффектами в виде гастроинтестинальных расстройств, фоточувствительности, генитального кандидоза и пр. *Акнекутан* назначался пациентам с розацеа с тяжелым течением заболевания, получавшим ранее лечение антибактериальными препаратами. Благодаря противовоспалительным, ангиопротективным, иммуномодулирующим фармакологическим эффектам препарата удалось получить желаемый результат у пациентов с тяжелой формой розацеа. Так как суточная доза *Акнекутана* была ниже среднетерапевтической, побочные эффекты не были существенными, не требовали отмены препарата и снижения его суточной дозы, что обеспечивало высокую безопасность его длительного применения. Наружная терапия антибактериальными препаратами (метронидазолом в виде 1% крема *Розамет*), фотопротективными средствами, а также адекватный уход дополнительно способствуют улучшению состояния кожи. Назначение наружных антибактериальных средств снижает обсемененность транзиторной факультативной микрофлорой поверхности кожи пациентов с розацеа, участвующей и поддерживающей воспалительный патологический процесс. Повышение уровня TLR, антимикробных пептидов в коже больных розацеа подтверждает взаимосвязь микробиоты кожи и острой воспалительной реакции при розацеа [19]. Так как пациенты с розацеа часто не проводят уход за кожей или проводят

его неправильно, большое значение имеет обучение пациента правильному уходу за кожей лица.

Выводы

1. У пациентов с тяжелым течением розацеа может встречаться развитие резистентности к традиционной антибактериальной терапии.
2. Препарат изотретиноин (*Акнекутан*) благодаря выраженному противовоспалительному действию оказывает терапевтический эффект при розацеа.
3. В результате его применения ремиссия или значительное улучшение были достигнуты у 87,5% пациентов, находившихся под наблюдением.
4. Побочные эффекты при приеме *Акнекутана* были невыраженными в связи с низкой дозировкой препарата, корректировались увлажняющими средствами.
5. Препарат *Акнекутан* можно рекомендовать пациентам с тяжелым течением розацеа.

Заключение

Использование препарата *Акнекутан* у пациентов с тяжелым течением папуло-пустулезного и фиматозного подтипов розацеа приводит к выраженному положительному клиническому эффекту, способствует формированию длительной ремиссии. Препарат назначался пациентам при недостаточной эффективности системной и наружной антибиотикотерапии. *Акнекутан* показал высокий терапевтический потенциал, поэтому его можно рекомендовать пациентам с резистентной к традиционной терапии формам розацеа. Для продления ремиссии пациентам следует избегать провоцирующих факторов и тщательно проводить уход за лицом, использовать лечебную косметику для чувствительной кожи и регулярно применять фотопротективные средства в дневное время. ■

Литература

- Steinhoff M., Buddenkotte J., Aubert J. et al. Clinical, cellular, and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2011; 15 (1): 2—11.
- Tan J., Schöfer H., Araviiskaia E. et al. Prevalence of rosacea in the general population of Germany and Russia — The RISE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Mar; 30 (3): 428—34.
- Lacey N., Delaney S., Kavanagh K. et al. Mite related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. *Br J Dermatol* 2007; 157: 474—481.
- Yamasaki K., Schaubert J., Coda A. et al. Kallikrein-mediated proteolysis regulates the antimicrobial effects of cathelicidins in skin. *FASEB J* 2006; 20: 2068—2080.
- Steinhoff M., Schaubert J., Leyden J. J. New insights into rosacea pathophysiology: a review of recent findings. *J Am Acad Dermatol Elsevier* 2013; 69: 15—26.
- Yamasaki K., Gallo R. L. Rosacea as a disease of cathelicidins and skin innate immunity. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2011; 15 (1): 12—15.
- Khayrutdinov V.R. Rozatsea: sovremennye predstavleniya o patogenezе, klinicheskoy kartine i lechenii. *Effektivnaya farmakoterapiya* 2014; (3): 32—37. [Хайрутдинов В.Р. Розацеа: современные представления о патогенезе, клинической картине и лечении. *Эффективная фармакотерапия*. 2014; 3: 32—37.]
- Kubanova A.A., Machackova Y.B. Rosacea: diagnosis, treatment. *Vestn dermatol venereol* 2015; (4): 27—35. [Кубанова А.А., Махачкова Ю.Б. Розацеа: диагностика, лечение. *Вестн дерматол венерол* 2015; (4): 27—35.]
- Samtsov A.V. Acne i acneformnyye dermatosy. M: 2014. [Самцов А.В. Акне и акнеформные дерматозы. М: 2014.]
- Boixeda de Miquel D., Vazquez Romero M., Vazquez Sequeiros E. et al. Effect of Helicobacter pylori eradication therapy in rosacea patients. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98: 501—509.
- Rusak J.E., Chernyak A.Y., Solonytsia L.P. et al. Helicobacter pylori in patients with rosacea. *Vestn dermatol venereol* 2002; (1): 34—35. [Русак Ю.Э., Черняк А.Я., Солоница Л.П. и др. Helicobacter pylori у больных розацеа. *Вестн дерматол венерол* 2002; (1): 34—35.]
- Wilkin J., Dahl M., Detmar M. et al. Standardized classification system of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 584—587.
- Araviiskaya E.R., Samtsov A.V. Federal clinical practice guidelines for the management of patients with rosacea. *RODVK, M*; 2015. [Аравийская Е.Р., Самцов А.В. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных розацеа. *РОДVK, М*; 2015.]
- Thielitz A., Gollnick H. Rosacea. Systemic therapy with retinoids. *Hautarzt* 2011; 62: 820—7.
- Park H., James Q. Del Rosso. Use of Oral Isotretinoin in the Management of Rosacea. *J Clin Aesthetic Derm* 2011; 9: 54—61.
- Dispenza M., Wolpert E., Gilliland L. et al. Systemic Isotretinoin Therapy Normalizes Exaggerated TLR-2-Mediated Innate Immune Responses in Acne Patients. *J Invest Dermatol* 2012 Apr 19.
- Adaskevich V.P. Diagnosticheskie indeksy v dermatologii. M: Isdatel'stvo Panfilova 2014. [Адаскевич В.П. Диагностические индексы в дерматологии. М: Изд-во Панфилова 2014.]
- Kondratieva Y. S., Kokina O. A., Eroshenko N.V., Titkova K. V. Experience of application isotretinoin with rosacea fulminans (a clinical case). *Clinical dermatology* 2015; (5): 91—96. [Кондратьева Ю.С., Кокина О.А., Ерошенко Н.В., Титкова К.В. Опыт применения изотретиноина при rosacea fulminans (клинический случай). *Клин дерматол венерол* 2015; (5): 91—96.]
- Yamasaki K., Kanada K., Macleod D. T. et al. TLR2 expression is increased in rosacea and stimulates enhanced serine protease production by keratinocytes. *J Invest Dermatol. The Society for Investigative Dermatology Inc* 2011; 131 (3): 688—697.

об авторах:

Е.А. Бахлыкова — к.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России
 Н.Н. Филимонкова — д.м.н., доцент ГБУЗ СО УрНИИДВИИ, Екатеринбург
 С.Л. Матусевич — д.м.н., зав. кафедрой кожных и венерических болезней с курсом косметологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье