

Комплексная терапия розацеа препаратами азелаиновой кислоты

В.В. Гладко, С.А. Масюкова, И.В. Ильина, Э.Г. Санакоева, Е.В. Горбакова, С.С. Землякова

ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет пищевых производств»
125080, г. Москва, Волоколамское ш., д. 11

Приведены современные данные литературы о патогенезе и терапии розацеа. Представлены результаты исследований по изучению эффективности применения у больных розацеа азелаиновой кислоты. На основании данных мировой практики представлен патогенетически обоснованный алгоритм терапии розацеа.

Ключевые слова: **розацеа, топическая терапия, азелаиновая кислота, Азелик.**

Контактная информация: il.inna2012@yandex.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2016; (6): 73—78.

The complex therapy of acne rosacea with azelaic acid preparations

V.V. Gladko, S.A. Masyukova, I.V. Ilina, E.G. Sanakoyeva, E.V. Gorbakova, S.S. Zemlyakova

Moscow State University of Food Production
Volokolamsk str., 11, Moscow, 125080, Russia

The present literature data on pathogenesis and treatment of acne rosacea are reported in the article. Research results on effectiveness of therapy with azelaic acid at patients with acne rosacea are presented. The nosotropically based standard of acne rosacea therapy is accepted in virtue of the world practice data.

Key words: **acne rosacea, topical therapy, azelanic acid, Azelic.**

Corresponding author: il.inna2012@yandex.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2016; 6: 73—78.

■ Розацеа — хронический дерматоз, характеризующийся поражением кожи лица в виде эритемы и папуло-пустулезных элементов [1, 2]. Основными первичными клиническими признаками являются переходящая эритема, телеангиэктазии, розового цвета папулы, пустулы. Они располагаются в характерных топографических зонах: лоб, щеки, нос и подбородок, что и облегчает проведение дифференциальной диагностики с другими дерматозами. Вторичные клинические признаки у большинства пациентов представлены жжением, зудом и стойкой отечностью лица, особенно в периорбитальной зоне, периферической эритемой и поражением глаз (блефарит и/или конъюнктивит и др.). Давно отмечено, что при розацеа, в отличие от акне, фолликулярный аппарат первично не поражается [2, 3, 5]. Тем не менее у ряда пациентов не только при папуло-пустулезном подтипе, но и при эритематозно-телеангиэктатическом подтипе розацеа методом дерматоскопии выявляются открытые комедоны вне Т-зоны (см. рисунок), что нередко требует проведения дифференциальной диагностики между двумя заболеваниями с различным патогенезом [18].

В структуре дерматологической патологии розацеа составляет от 2 до 10% [3—5]. Среди больных преобладают женщины (больше в 2,3 раза, чем мужчин), у которых нередко розацеа является причиной различных психоэмоциональных расстройств. У 1/4 пациентов дерматоз впервые диагностируется в возрасте 30—40 лет и старше.

В настоящее время многими исследователями розацеа рассматривается как ангионевроз кожи лица. Подтипы розацеа (I—IV) различаются по патогенезу, а также известным триггерным (экзо- и эн-

догенным) факторам [6—8]. Основными причинами развития розацеа являются:

- сосудистые нарушения;
- иммунные нарушения и воспаление;
- психовегетативные расстройства;
- изменения в соединительной ткани дермы;
- климатические факторы (тепло, холод, ветер и др.);
- дисфункция пищеварительного тракта;
- нарушения гормонального равновесия;
- оксидативный стресс;
- конституциональная ангиопатия и генетическая предрасположенность;
- микроорганизмы;
- изменения сально-волосяного аппарата;
- себорея;
- работа за компьютерным монитором.

Имеются многочисленные аргументы в пользу ведущей роли врожденного иммунитета в патогенезе розацеа за счет толл-рецепторов (TLRs) — главных компонентов распознавания патогенов. Защитные свойства врожденной системы иммунитета реализуются через острую воспалительную реакцию, сопряженную с активацией сосудистого эндотелия и клеток-фагоцитов (преимущественно нейтрофилов) в месте повреждения. Запуск врожденной иммунной системы приводит к контролируемому увеличению количества цитокинов и антимикробных молекул в коже. У больных розацеа взаимосвязь множества различных триггерных факторов и врожденного иммунитета осуществляется на фоне аномального количества антимикробного пептида кателицидина (LL-37/hCAP-18) и его активатора калликреина 5 (KLK 5) в коже [9]. Кателицидин как рецептор хемотаксиса использует рецептор форми-



а



б

Рисунок Больная Р., 29 лет. Розацеа, подтип I, средняя степень тяжести

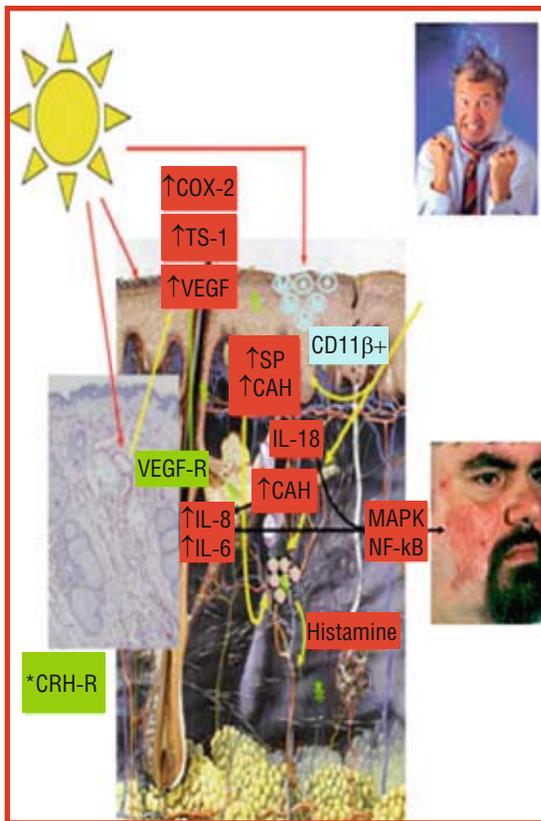
ловых пептидов 1-го типа (FRPL1), который экспрессируется эндотелиальными клетками, моноцитами, нейтрофилами, CD4 Т-клетками. Активация FRPL1 приводит к G-белок-опосредованному сигнальному каскаду. Внутри клеток сигнал воспаления обрабатывается несколькими важными сигнальными путями, например, таким как опосредованный митоген-активированной протеинкиназой (МАРК) ядерный фактор каппа-В (NF-κВ). Фосфорилирование МАРК р38 приводит к активации NF-κВ. Активированный NF-κВ высвобождается из ингибирующего субблока IκВ. Высвобожденный NF-κВ может проникать в клеточное ядро, стимулируя в нем экспрессию генов провоспалительных цитокинов, что ведет не только к хемотаксису лейкоцитов, но и к повышению адгезии, фагоцитоза, высвобождению активных форм кислорода (АФК), оксида азота, увеличению количества цитокинов, матриксных металлопротеиназ (ММР). УФ-облучение производит АФК, которые также вызывают сосудистые и дермальные повреждения через активацию ММР [10—15].

Важное место в патофизиологии розацеа (схема 1) отводится сосудистому эндотелиальному фак-

тору роста, экспрессия которого в очагах поражения выше (88,9%) по сравнению с нормальной кожей (55,6%) [16].

Кожа представляет собой интегральное нервно-рецепторное поле, обладающее свойством специфической органной предрасположенности к реакции на стресс, в том числе за счет обнаруженного в ней нейропептида — субстанции Р. Субстанция Р кроме прочих эффектов, оказывает сосудорасширяющее действие, увеличивает капиллярную проницаемость. В качестве других причин возникновения «приливов» у больных розацеа отмечается повышение содержания эндорфинов, брадикининов и ряда других медиаторных веществ [17]. Активированные эндотелиоциты сосудов способны вырабатывать интерлейкин-1, который, в свою очередь, является мощным провоспалительным цитокином, способным к запуску однотипного каскада иммунных реакций с образованием папул и пустул, в частности при папуло-пустулезном (II подтипе) розацеа.

По совокупности клинических, патоморфологических, морфофункциональных данных патогенез розацеа можно представить следующим образом: вслед-



ВЗАИМОДЕЙСТВУЮЩИЕ ФАКТОРЫ		УЧАСТНИКИ ВОСПАЛЕНИЯ
Триггерные факторы	УФ-излучение*. Стресс**	<ul style="list-style-type: none"> • Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) • Кортикотропин-рилизинг-фактор (CHR) • IL-8, IL-6, IL-18 • Универсальный ядерный транскрипционный фактор каппа-би (NF-κB)
Генетически обусловленные факторы	Кателицидин. Калликреин 5	
Факторы врожденного иммунитета	Антимикробные пептиды (кателицидин). Толл-рецепторы	

* Участие УФ-излучения, осуществляемое через воздействие на рецепторы к VEGF (VEGF-R), выражается в увеличении экспрессии VEGF, эндогенного ингибитора развития кровеносных сосудов тромбоспондина-1 (TS-1), циклооксигеназы 2 (COX-2) и проявляется как активническая лимфатическая васкулопатия.

** Стресс через воздействие на рецепторы кортикотропин-рилизинг-фактора (CRH-R) приводит к увеличению содержания гормонов стресса, субстанции Р (SP), играющей роль как в физиологии боли, так и в увеличении проницаемости кровеносных сосудов и дегрануляции тучных клеток, и др.

Схема 1 Патофизиология розацеа [13]

ствии нарушения иннервации сосудов, рефлекторного спазма артериол и понижения тонуса вен возникает функциональная недостаточность периферического кровообращения, приводящая к нарушению трофики эпидермиса и дермы, что вызывает дистрофические поражения коллагеновых волокон и сально-волосяных фолликулов с ответной воспалительной реакцией [2].

В настоящее время лечение розацеа базируется на основе доказательной медицины. Системными препаратами при папуло-пустулезной розацеа (II подтип) являются антибактериальные препараты и ретиноиды. В алгоритм лечения входят и наружные препараты [8] (схема 2).

Дискутабельными остаются вопросы о выборе тактики лечения и применении других патогенетических методов, в частности физиотерапии [1, 7, 8, 18—22].

Гипотеза об участии АФК в патофизиологии розацеа обсуждается в качестве объяснения действия и всех других лекарственных средств, используемых в терапии розацеа. Известно, что АФК в нейтрофилах ингибируются тетрациклинами, азелаиновой кислотой, метронидазолом и ретиноидами [17].

Азелаиновая кислота при розацеа обладает патогенетически обоснованным механизмом действия [23, 24]. Это действие обусловлено ее химической формулой. Азелаиновая кислота ($C_9H_{16}O_4$) относится к натуральным дикарбоновым кислотам. Являясь конкурент-

ным ингибитором различных кислородвосстанавливающих ферментов, азелаиновая кислота обладает способностью торможения биосинтеза клеточных белков, проявляет антиоксидантную активность, избирательно проникая в активированные воспаленные и неопластические клетки.

Основные механизмы действия азелаиновой кислоты в настоящее время хорошо изучены.

1. Противовоспалительное и антиоксидантное действие связано с уменьшением метаболизма нейтрофилов и снижением выработки ими свободно-радикальных форм кислорода, что прерывает цепь драматических событий, вызывающих повреждение межклеточного матрикса и дальнейшее развитие симптомов воспаления при розацеа [25].

2. Антимикробное действие связано с влиянием на микробиом кожи, подавлением чрезмерного роста бактерий, снижением их выживаемости, что уменьшает нагрузку на систему врожденного иммунитета.

3. Антитирозиназное действие обусловлено торможением уровня тирозиназы, что способствует клинически значимому снижению гиперпигментации.

В литературе имеются данные о противогрибковой активности азелаиновой кислоты в концентрации 1% *in vitro* по отношению к *Pityrosporum ovale*, *Candida albicans* и на штаммы *Staph. aureus*, резистентные к антибиотикам. При том, что к самой кислоте рези-

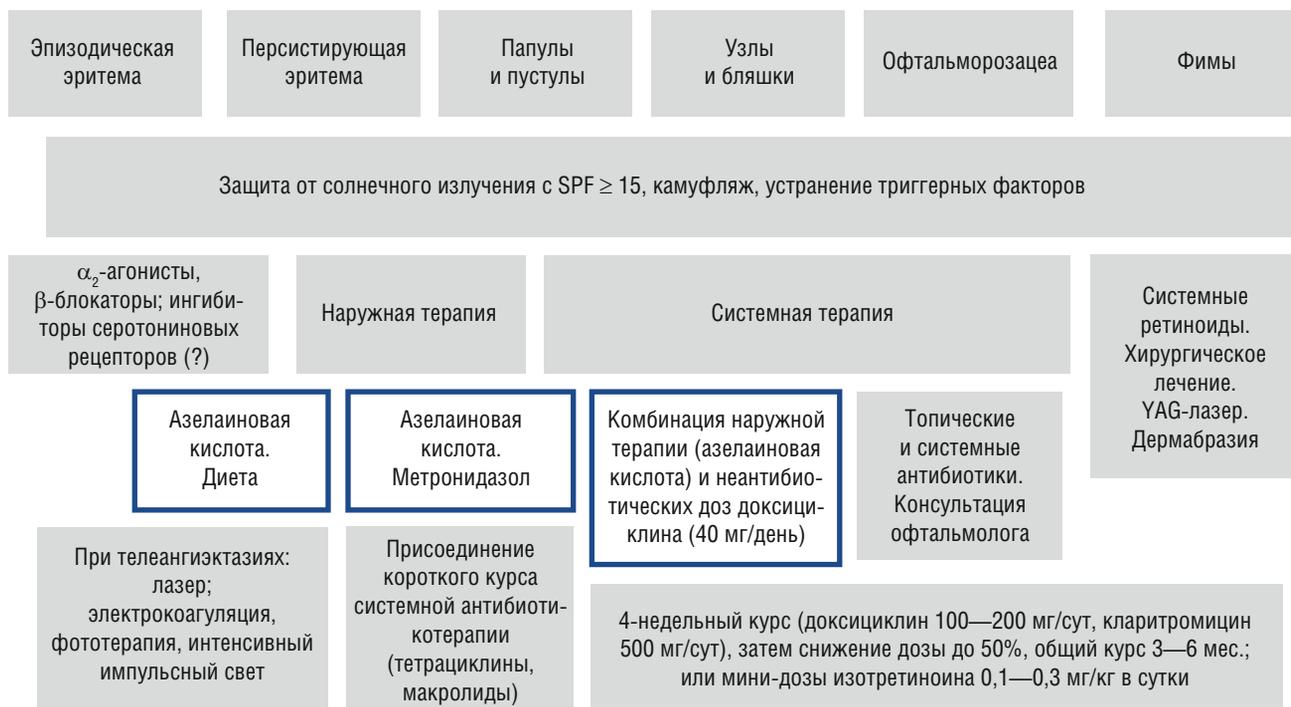


Схема 2 Алгоритм лечения розацеа (Международной экспертной группой по исследованию розацеа в 2011 г. был разработан патогенетически обоснованный алгоритм лечения на основе доказательной медицины [7])

стентность у микроорганизмов не формируется даже при длительном сублетальном воздействии [26].

В исследовании А. А. Дубровиной (2009) [27] локальные препараты азелаиновой кислоты назначались до и после лазеротерапии в зависимости от тяжести розацеа. Лазеротерапия проводилась лазерным аппаратом на парах меди, где лечение акне и розацеа выполнялось на желтой длине волны 578 нм, мощность 0,7—0,8 Вт, время экспозиции 0,2 с. После однократной процедуры 15% гель азелаиновой кислоты назначался в течение 2 мес. — 2 раза в день. В результате проведенной комплексной терапии во всех группах пациентов был получен стойкий положительный эффект.

И. В. Ильиной (2011) [28] был разработан комбинированный метод лечения больных с I и II подтипами розацеа, включающий гель азелаиновой кислоты 15% и низкие дозы изотретиноина, светодиодное излучение красного диапазона и крем, содержащий $\omega 3$ и $\omega 6$ жирные кислоты, который позволил добиться длительной клинической ремиссии и снизить частоту побочных эффектов. Базисная терапия включала применение 15% геля азелаиновой кислоты. Препарат назначали 2 раза в день тонким слоем на очищенную кожу в течение 16 нед.

Режим и диету пациентам с розацеа рекомендовано назначать индивидуально с максимально возможным исключением или уменьшением воздействия выявленных триггерных факторов [1, 2, 8, 29].

На фоне воспаления у больных розацеа обычно формируется симптомокомплекс чувствительной кожи, которая требует необходимого и соответствующего ухода. Для ухода за кожей пациентам рекомендованы специально разработанные линии косметических продуктов. Однако азелаиновая кислота сама по себе обладает высокой поверхностной активностью и, уменьшая поверхностное натяжение, способствует увлажнению кожи [30].

Поскольку розацеа встречается у лиц трудоспособного возраста, локализация высыпаний на лице нередко приводит к социальной дезадаптации и психологическим расстройствам. Азелаиновая кислота, кроме прочего, тормозит рост аномальных меланоцитов, тем самым устраняет гиперпигментацию. Депигментирующее действие обусловлено ингибированием тирозиназы — ключевого фермента меланогенеза, нейтрализацией АФК, секретируемых нейтрофилами, угнетением активности меланоцитов (ингибирует НАДФ-Д — никотинамидадениндинуклеотидфосфатдиафорузу). По эффективности депигментации азелаиновая кислота не уступает 4% гидрохиноновому крему [31].

В рамках программы импортозамещения для практикующих врачей будет интересен препарат российского производства — 15% гель азелаиновой кислоты Азелик. Входящий в состав геля Азелик сквалан восстанавливает барьерные свойства кожи и улучшает переносимость препарата. Являясь эмоментом, сквалан не обладает комедогенными свойствами. Микрокапли сквалана заполняют пространства между чешуйками рогового слоя эпидермиса, устраняют чувство стянутости, смягчают и глубоко увлажняют кожу. Гель Азелик следует наносить тонким слоем на предварительно тщательно вымытую водой или очищенную мягким очищающим косметическим средством и высушенную кожу лица 2 раза в сутки и слегка втирать. Приблизительно 2,5 см геля достаточно для обработки всей поверхности лица. Следует регулярно применять препарат в течение всего курса лечения [30].

Вывод

Применение азелаиновой кислоты в комплексной терапии розацеа способствует достижению клинической ремиссии и повышает качество жизни пациентов. ■

Литература

1. Araviiskaia E.R.; Samtsov A.V. https://cdnimg.rg.ru/pril/37/98/44/5125_18.gif Federal guidelines for the management of patients with rosacea. Russian Society of dermatologists and cosmetologists. 2015. [Аравийская Е.Р., Самцов А.В. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных розацеа. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. 2015.]
2. Samtsov A.V. https://cdnimg.rg.ru/pril/37/98/44/5125_18.gif Acne and akneiformnye dermatoses. M.: FARMTEK; 2014. [Самцов А.В. Акне и акнеформные дерматозы. М.: ФАРМТЕК; 2014.]
3. Adaskevich V.P. Acne: vulgar and pink. M.: Medical book. Nizhny Novgorod: Publishing NSMA; 2005. [Адашкевич В.П. Акне: вульгарные и розовые. М.: Медицинская книга. Нижний Новгород: Издательство НГМА; 2005.]
4. Rebora A. The management of rosacea. American Journal of Clinical Dermatology 2002; 3: 489—496.
5. Rodionov A.N. Dermatology. Complete guide for physicians. St. Petersburg: Science and Technology; 2012. [Родионов А.Н. Дерматовенерология. Полное руководство для врачей. СПб: Наука и техника 2012.]
6. Wilkin J., Dahl M., Detmar M. et al. Standard grading system for rosacea: report of the national rosacea society expert committee on the classification and staging of rosacea. J Amer Acad Dermatol 2004; 50: 907—912.
7. Elewski B.E., Draelos Z., Dréno B., Jansen T., Layton A., Picardo M. Rosacea — global diversity and optimized outcome: proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011; 25: 188—200.
8. Yamasaki K., Gallo R.L. The molecular pathology of rosacea. J Dermatol Science 2009; 55: 77—81.

9. Yamasaki K. et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nature Medicine* 2007; 13: 975—980.
10. Schaubert J., Gallo R. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 13—18.
11. Goma A.H. et al. Lymphangiogenesis and angiogenesis in non-phymatous rosacea. *J Cutan Pathol* 2007; 34: 748—753.
12. François D. La rosacee, de la clinique au traitement. Editions MED'COM; 2005.
13. Christos C. et al. Pathogenesis and treatment of acne and rosacea. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2014.
14. Biochemistry. Textbook for Universities / Ed. ES Severin. Moscow: GEOTAR Media; 2003. [Биохимия. Учебник для вузов. Под ред. Е.С. Северина. М: Гэотар-Медиа 2003.]
15. Marks R. Rosacea: hopeless hypothesis, marvelous myths and dermal disorganization. In: Marks R., Plewig G. et al. Acne and related disorders. London: Martin Dunitz 1989; 293.
16. Lacey N., Delaney S., Kavanagh K., Powell F.C. Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. *Bri J Dermatol* 2007; 157: 474—81.
17. Akhtyamov S.N., Butov Y.S. Practical dermatocosmetology. M: Medicine; 2003. [Ахтямов С.Н., Бутов Ю.С. Практическая дерматокосметология. М: Медицина 2003.]
18. Kubanova A.A., Makhakova Yu.B. Rosacea: diagnostics and treatment. *Vestn dermatol venerol* 2015; (4): 27—35. [Кубанова А.А., Махакова Ю.Б. Розацеа: диагностика и лечение. *Вестн дерматол венерол* 2015; (4): 27—35.]
19. Hofer T. Continuous 'microdose' isotretinoin in adult recalcitrant rosacea. *Clin Exper Dermatol* 2004; 29: 204—205.
20. Nelson A.M., Gilliland K.L., Zhaoyuan C., Thiboutot D.M. 13 — cis retinoic acid induces apoptosis and cell cycle arrest in human SEB — 1 Sebocytes. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 2178—2189.
21. Bostanci O., Borelli C., Schaller M. Treatment of extrafacial rosacea with low-dose isotretinoin. *Acta dermatovenerologica* 2010; 90: 409—410.
22. Thiboutot D., Thieroff-Ekerdt R., Graupe K. Efficacy and safety of azelaic acid (15%) gel as a new treatment for papulopustular rosacea: results from two vehicle-controlled, randomized phase III studies. *J Amer Acad Dermatol* 2003; 48: 836—845.
23. Goldberg D.J., Berlin A. Acne and rosacea: epidemiology, diagnosis and treatment. International Standard Book Number 13. MANSON PUBLISHING; 2012.
24. Nally J.B., Berson D.S. Topical therapies for rosacea. *Journal of Drugs in Dermatology* 2006; 5: 23—26.
25. Khairutdinov V.R. Rosacea: modern aspects of pathogenesis, clinical features and treatment. *Efektivnaya farmakoterapiya. Dermatovenerol dermatokosmetol* 2014; (2): 19. [Хайрутдинов В.Р. Розацеа: современные представления о патогенезе, клинической картине и лечении. *Эффективная фармакотерапия. Дерматовенерол и дерматокосметол* 2014; (2): 19.]
26. Jansen T., Plewig G., Kligman A.M. Akne und Rosazea. Springer, Berlin, Heidelberg; 2000.
27. Klyuchareva C.V., Dubrovina A.A., Selivanova O.D. Selective methods of therapy of an acne, rosacea, hyperpigmentation. // I International forum of medicine and beauty 2008; 145—147. [Ключарева С.В., Дубровина А.А., Селиванова О.Д. Селективные методы терапии акне, розацеа, гиперпигментации // *Матер, науч. трудов I международного форума медицины и красоты* 2008; 145—147.]
28. Iliina I.V. Pathogenetic treatment of rosacea / I.V. Iliina, S.A. Masyukova, E.G. Sanakoeva // Modern problems of a dermatovenerology, immunology and medical cosmetology. Moscow. 2011; 2: 50—56. [Ильина И.В. Патогенетическое лечение розацеа / И.В. Ильина, С.А. Масыкова, Э.Г. Санакоева // *Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии*. Москва. 2011; 2: 50—56.]
29. Lobodina E.S., Skudayev V.I. Influence of polar and nonpolar molecular parts on the surface activity of organic acids in aqueous solutions. *Vestnik Permskogo natsionalnogo issledovatel'skogo politekhnicheskogo universiteta. Khimicheskaya tekhnologiya i biotekhnologiya* 2009; 9: 239—242. [Лободина Е.С., Скудаев В.И. Влияние полярной и неполярной частей молекул на поверхностную активность органических кислот в водных растворах. *Вестник Пермского национального исследовательского политехнического университета. Химическая технология и биотехнология* 2009; 9: 239—242.]
30. Kakita L.S., Lowe N.J. Azelaic acid and glycolic acid combination therapy for facial hyperpigmentation in darkerskinned patients: a clinical comparison with hydroquinone. *Clinical Therapeutics* 1998; 20: 960—970.
31. Matushevskaya E.V., Svirshchinskaya E.V. Azelaic acid in the practice of dermatologist and cosmetologist. *Clin Dermatol Venereol* 2014; 5: 11—17. [Матушевская Е.В., Свирищевская Е.В. Азелаиновая кислота в практике врача-дерматолога и косметолога. *Клин дерматол венерол* 2014; 5: 11—17.]

об авторах:

- В.В. Гладько** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кожных и венерических болезней с курсом косметологии Института медико-социальных технологий ФГБОУ ВПО «МГУПП», Москва
- С.А. Масыкова** — д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии Института медико-социальных технологий ФГБОУ ВПО «МГУПП», Москва
- И.В. Ильина** — к.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии Института медико-социальных технологий ФГБОУ ВПО «МГУПП», Москва
- Э.Г. Санакоева** — к.м.н., преподаватель кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии Института медико-социальных технологий ФГБОУ ВПО «МГУПП», Москва
- Е.В. Горбакова** — преподаватель кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии Института медико-социальных технологий ФГБОУ ВПО «МГУПП», Москва
- С.С. Землякова** — к.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии Института медико-социальных технологий ФГБОУ ВПО «МГУПП», Москва

Конфликт интересов

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