



РОЗАЦЕА- ЛЕЧЕНИЯ В СИСТЕМНЫХ РЕТИНОИДОВ

Мирвасидов М.М.

Алиев А.Ш.

кафедра “дерматовенерологии и косметологии” Ташкентская
медицинская академия

Ключевые слова : Розацеа, лечение, изотретиноин, «Изона».

Абстракт. Розацеа – хронический воспалительный дерматоз, характеризующийся поражением кожи лица в виде эритемы и папулопустулезных элементов, фим и поражения глаз. Розацеа представляет собой ангионевроз, локализующийся преимущественно в зоне иннервации тройничного нерва и обусловленный различными причинами, которые можно объединить в следующие группы: сосудистые нарушения; изменения в соединительной ткани дермы; микроорганизмы; дисфункция пищеварительного тракта; иммунные нарушения; изменения сально-волосяного аппарата; оксидативный стресс; климатические факторы; психовегетативные расстройства.

В развитии розацеа определенную роль играют такие факторы, как конституциональная ангиопатия; эмоциональные стрессы; нарушения гормонального равновесия; воздействие химических агентов. К триггерным факторам относят инсоляцию, стрессы, влияние метеорологических и производственных условий, связанных с длительным воздействием высоких и, реже, низких температур (работа на открытом воздухе, в т.н. горячих цехах, профессиональное занятие зимними видами спорта), а также диету с



употреблением большого количества горячей пищи и напитков, экстрактивных, тонизирующих веществ и специй, злоупотребление алкоголем [1, 6-10].

В последние годы большое внимание уделяется роли кателицидинов в развитии розацеа. Кателицидины – семейство многофункциональных белков, которые обеспечивают защиту первой линии в коже против инфекционных агентов, влияя на местные воспалительные реакции и ангиогенез путем непосредственного воздействия на эндотелиоциты и иммунитет. У больных розацеа в коже лица в 10 раз повышен уровень кателицидинов и в 10 000 раз в роговом слое повышен уровень протеаз, которые активируют кателицидины [1-4].

Lacey и соавт. (2007) была выделена бактерия (*Bacillus oleronius*) из клеща рода *Demodex*, которая, воздействуя на пептиды, стимулирует воспалительные реакции у больных папулопустулезной розацеа [11]. В патогенезе пустулезной и глазной розацеа имеет этиологическое значение эпидермальный стафилококк, что, возможно, связано с реализацией его патогенных свойств из-за повышения температуры лица вследствие расширения сосудов [12, 13]. Обсуждается также взаимосвязь розацеа с *Helicobacter pylori* [14-19].

Наиболее распространенной является следующая клиническая классификация, включающая типичные формы заболевания:

Эритематозная. Основным признаком начальных проявлений является гиперемия, в ряде случаев в виде вспышек (приливов).

Сосудистая. Результат более позднего появления телеангиэктазий и отека (рис. 1).

Папуло-пустулезная форма. На фоне воспалительной эритемы появляются папулы, асептические фолликулярные и нефолликулярные пустулы (. 2, 3, 4, 5).

Гипертрофическая форма (ринофима, «слоновость лица»)



1-рис. Больная В., 38 лет, папуло-пустулезная форма. До и после 2 месяца лечения в системных ретиноидов.



2-рис. Больная Д., 35 года, папуло-пустулезная форма



Рис. 3. Больной А., 38 года, папуло-пустулезная форма



Рис. 4. Больная Г., 42 лет, Стероидная Розацеа

Основные подходы к лечению:



- элиминация возможных провоцирующих факторов;
- щадящая очистка и гидратация кожи;
- наружная терапия кожи, включающая топические формы метронидазола, азелаиновой кислоты, перметрина, клиндамицина, Ивермектина, ингибиторы кальциневрина и др.;
- системная терапия:
 - антибиотики тетрациклического ряда (в последнее время предпочтительным является продолжительное лечение низкими дозами);
 - изотретиноин:
 - в классических дозах как при акне;
 - длительное время в маленьких дозах;
 - метронидазол.

При этом системные ретиноиды рекомендуются даже при атипичной отечной форме заболевания [10].

Следует отметить, что степень выраженности побочных эффектов при приеме изотретиноина имеет дозозависимый характер; препарат относится к плохо растворимым соединениям, что определяет его низкую биодоступность. Усвоемость во время еды — до 40 %, натощак — 25 %. При этом метаболизм изотретиноина крайне вариабелен, что определяет необходимость индивидуального подбора дозы для каждого пациента [4].

Все это требовало создания новой лекарственной формы, которая увеличивала бы биодоступность, уменьшала изменчивость метаболизма, снижала вероятность развития побочных эффектов.



Цель исследования — изучить терапевтическую эффективность «Изона» у пациентов с розацеа.

Как и при вульгарных акне, учитывая возможность развития побочных эффектов, всем больным разъясняли пути минимизации их возникновения, особое внимание уделяли профилактике тератогенного эффекта. Женщинам детородного возраста разъясняли необходимость предотвращения беременности за две недели до назначения препарата, на протяжении всего курса лечения и в течение двух месяцев после его окончания, на что больные давали письменное согласие.

Пациентов ставили в известность о необходимости проведения биохимического исследования крови (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, триглицериды, холестерин), его повторения через месяц лечения и в последующем каждые три месяца. Также предупреждали, что на период лечения «Изона» следует отказаться от ношения контактных линз, меньше работать за компьютером, при выраженной сухости глаз использовать жидкость типа «искусственная слеза». Кроме того, больных информировали о возможности кратковременного обострения заболевания на второй неделе терапии с последующим регрессом симптоматики. Объясняли, что рекомендованная доза «Изона» принимается однократно или дважды в сутки вместе с пищей для более эффективного усвоения препарата при исключении алкоголя, ограничении продуктов, богатых витамином А (или провитамином), таких как морковь, печень, яйца. Пациенты не должны были излишне употреблять жирные продукты, применять поливитамины и пищевые добавки, подвергаться инсоляции и УФ-терапии (при необходимости следовало использовать солнцезащитный крем с высоким значением защитного фактора). Больных предупреждали о том, что в период лечения и в течение 30 дней после окончания терапии они не могут являться донорами. В связи с возможностью ухудшения ночного зрения пациенту не следовало водить транспортные средства и выполнять опасные работы в



темное время суток. Необходимо также напомнить, что противопоказано сочетание изотретиноина с антибиотиками тетрациклического ряда из-за опасности развития внутричерепной гипертензии.

Всем больным проводили комплексное обследование, включающее клинический анализ крови, мочи, биохимические исследования крови (содержание глюкозы, общего билирубина, АСТ, АЛТ, триглицеридов, бета-липопротеидов, мочевины, мочевой кислоты), определение уровня половых гормонов, тест на беременность перед началом лечения, ежемесячно в процессе приема препарата и спустя 5 недель после окончания терапии. При необходимости пациентов консультировали специалисты смежных специальностей.

Под наблюдением находились 20 пациентов с розацеа в возрасте от 33 до 58 лет. Из них у 14 установлена папуло-пустулезная форма, у 3 — инфильтративная. Мужчин в исследовании было 5, женщин — 15. По длительности заболевания больные распределились следующим образом: от 3 до 5 лет — 7, от 5 до 10 лет — 9, более 10 лет — 4. В результате обследования были выявлены сопутствующие заболевания: сахарный диабет II типа — у 3 пациентов, заболевания пищеварительного канала — у 15, гипертоническая болезнь — у 8, варикозный симптомокомплекс — у 1, а также у 12 больных был обнаружен клещ *Demodex folliculorum*.

Клинически папуло-пустулезная форма розацеа характеризовалась поражением кожи лица, особенно щек, у 3 пациентов в патологический процесс были вовлечены лицо, грудь, шея. На фоне застойной эритемы различной интенсивности отмечались инфильтрация, телеангиэкзазии (у 9 пациентов выраженные), множество папуло-пустулёзных элементов округлых очертаний, полусферической формы, со слабоконтурированными границами. У 9 пациентов в области подбородка, лба и особенно щек образовались выраженные сливные папуло-пустулёзные элементы.



При инфильтративной форме на застойно-гиперемированном отечном фоне определялись воспалительные узлы, инфильтраты. Обращало на себя внимание обилие стойко расширенных сосудов. У 3 пациенток процесс локализовался преимущественно в области щек и лба, у мужчины — в области лба и носа.

Всем больным в комплексной терапии назначали препарат «Изона». Для каждого пациента на курс лечения индивидуально была подобрана доза препарата. Суточная доза составляла 0,2—0,5 мг/кг, которую снижали после 2—4 месяцев с последующим переходом на поддерживающую терапию.

Длительность терапии при розацеа составляла: у 7 пациентов — 2 месяца, у 7 — 4 месяца, у 6 — непрерывный прием «Изона» в течение 4 месяцев с дальнейшим снижением дозы препарата, кратности его приема и переходом на поддерживающую дозу 8 мг 1 раз в неделю.

Комплексная терапия с назначением «Изона» уже в конце первого месяца приводила к значительному разрешению папуло-пустулезных элементов, уменьшению гиперемии, инфильтрации. На втором месяце лечения новые воспалительные элементы сыпи не появлялись, практически разрешилась инфильтрация, умеренная гиперемия, телеангиэкзазии сохранялись лишь в 6 случаях, а к концу второго месяца терапии у 8 пациентов наступила полная клиническая ремиссия (рис. 7). В дальнейшем они получали лишь поддерживающую наружную терапию.

Выводы

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о том, что изотретиноин является эффективным препаратом для лечения розацеа, особенно папуло-пустулезной формы. «Изона» имеет ряд преимуществ: позволяет снизить однократную и курсовую дозу изотретиноина на 20 %; повышает биодоступность



препарата; его усвоемость меньше зависит от приема пищи; меньшая вариабельность метаболизма позволяет достичь прогнозируемого эффекта.

Список литературы

1. Tan J; ROSCO coauthors. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea by effacement of subtypes: reply from the author. *Br J Dermatol.* 2017
2. Tan J., Schofer H., Araviiskaia E., Audibert F, Kerrouche N, Berg M; Prevalence of rosacea in the general population of Germany and Russia – the RISE study. *JEADV*, 2016 Mar;30(3):428-34.
3. Elewsky B, Draelos Z, Dreno B. Rosacea – global diversity and optimized outcome: proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group. *JEADV* 2011;25:188-200.
4. Crawford GH, Pelle MT, James WD. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. *J Am Acad Dermatol.* 2004 Sep;51(3):327-41.
5. Powell FC. Rosacea. *N Engl J Med* 2005; 352: 793–803. 2 Baldwin HE. Systemic therapy for rosacea. *Skin Therapy Lett* 2007; 12: 1–5, 9.
6. Garnis-Jones S. Psychological aspects of rosacea. *J Cutan Med Surg* 1998; 2 (Suppl. 4): 4–9.
7. Berg M, Liden S. An epidemiological study of rosacea. *Acta Derm Venereol* 1989; 69: 419–423.
8. Самцов А.В. Акне и акнеiformные дерматозы. Монография – М.: ООО «ЮТКОМ», 2009. – 208 с.: ил.
9. Powell F.C, Rosacea. *N. Engel J. Med.* 2005; 352: 793-803



10. Руководство по дерматокосметологии / Под ред. Аравийской Е.Р.и Соколовского Е.В.. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант:», 2008. – 632 с.
11. Lacey N, Delaney S, Kavanagh K et al. Mite related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. *Br J Dermatol* 2007;157: 474-481.
12. Frank S et al. Regulation of VEGF expression in cultured keratinocytes. Implications for normal and impaired wound healing. *J. Biol. Chem.* 1995; 270: 12607 – 12613
13. Gomaa A, Yaar M, Eyada M et al. Lymphangiogenesis and angiogenesis in non-phymatosis rosacea. *J Cutan Pathol* 2007;34:748-753.
14. Whitfeld M, Gunasingam N, Leow L et al. Staphylococcus epidermidis: a possible role in the pustules of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:49-59.
15. Moran A.P. Pathogenic properties of Helicobacter pylori. *Scan.J. Gastroenterol.* -1996;. 31; 215; 22-31.
16. Wolf R. Acne rosacea and Helicobacter pylori betrothed .*Int.J.Dermatol.* 1996;35;4:; 302 – 303.
17. Rebora A., Drago F., Parodi A. May Helicobacter pylori be important for dermatologist. *Dermatology* 1995; 191; 6 - 8.
18. Diaz C., Ocallaghan C.J., Khan A., Ilchyshyn A. Rosacea: a cutaneous marker of Helicobacter pylori infection? Result of a pilot study. *Acta Derm. Venerol.* 2003; 4: 282 – 286
19. Bamford J. Rosacea: current thoughts on origin. *Semin Cutan Med Surg* 2001;20:199-206. Zuber T. *Rosacea.Prim Care* 2000;27:309-318.



20. Wilkin J., Dahl M., Detmar M., Drake L. et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2002 Apr;46(4):584-7.
21. Webster G, Schaller M, Tan J, Jackson JM, Kerrouche N, Schäfer G. Defining treatment success in rosacea as “clear” may provide multiple patient benefit: results of pooled analysis. *Journal of Dermatological Treatment*, 2017;28 (5):469-474.
22. van Zuuren EJ, Graber MA, Hollis S et al. Interventions for rosacea Cochrane Database Syst Rev 2005; Jul 20: CD003262.
23. Del Rosso JQ, Gallo RL, Tanghetti E, Webster G, Thiboutot D. An evaluation of potential correlations between pathophysiologic mechanisms, clinical manifestations, and management of rosacea. *Cutis.* 2013 Mar;91(3 Suppl):1-8
24. Sneddon I. A clinical trial of tetracycline in rosacea. *Br J Dermatol* 1966; 78: 649–653.
25. Thiboutot D. Efficacy and safety of subantimicrobial-dose doxycycline for the treatment of rosacea *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005; 52: 3-P 17.
26. Saihan EM, Burton JL. A double-blind trial of metronidazole versus oxytetracycline therapy for rosacea. *Br J Dermatol* 1980; **102**: 443–445.
27. Pye RJ, Burton JL. Treatment of rosacea by metronidazole. *Lancet* 1976; **1**: 1211–1212.
28. Rademaker M. Isotretinoin: dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us? *Australas J Dermatol.* 2013 Aug;54(3):157-62.
29. Gollnick H, Blume-Peytavi U, Szabó EL, Meyer KG et al. Systemic isotretinoin in the treatment of rosacea - doxycycline- and placebo-controlled, randomized clinical study. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010 Jul;8(7):505-15.



30. Hofer T. Continuous ‘microdose’ isotretinoin in adult recalcitrant rosacea. Clin Exp Dermatol 2004; 29: 204–205.
31. Gollnick H. Optimal Isotretinoin Dosing for Rosacea, 18th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology, Berlin 2009.
32. Gollnick H.P., Bettoli V., Lambert J., Araviiskaia E., et al. Aconsensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016 Sep;30(9):1480-90.
33. Панкина Е.С. Нарушения микроциркуляции кожи лица при розацеа и методы их коррекции. Автореф канд дис СПб,2008, 20 с.
34. Stein L, Kircik L, Fowler J, Tan J, Draelos Z, Fleischer A, Appell M, Steinhoff M, Lynde C, Liu H, Jacovella J. Efficacy and safety of ivermectin 1% cream in treatment of papulopustular rosacea: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies. JDD, 2014;13(3):316-323.
35. Ventre E, Rozières A, Lenief V, Albert F, Rossio P, Laoubi L, Dombrowicz D, Staels B, Ulmann L, Julia V, Vial E, Jomard A, Hacini-Rachinel F, Nicolas JF, Vocanson M. Topical ivermectin improves allergic skin inflammation. Allergy. 2017 Aug;72(8):1212-1221.
36. Taieb A, Ortonne JP, Ruzicka T, Roszkiewicz J, Berth-Jones J, Peirone MH, Jacovella J; Ivermectin Phase III study group. Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0·75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. Br J Dermatol. 2015 Apr;172(4):1103-10.
37. Taieb A, Khemis A, Ruzicka T, Barańska-Rybak W, Berth-Jones J, Schäuber J, Briantais P, Jacovella J, Passeron T; Ivermectin Phase III Study Group. Maintenance of remission following successful treatment of papulopustular rosacea with ivermectin 1% cream vs. metronidazole 0.75% cream: 36-week extension of the



ATTRACT randomized study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016 May;30(5):829-36.

38. Fowler J, Jarratt M, Moore A, Meadows K, Pollack A, Steinhoff M, Liu Y, Leoni M; Brimonidine Phase II Study Group. Once-daily topical brimonidine tartrate gel 0·5% is a novel treatment for moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two multicentre, randomized and vehicle-controlled studies. Br J Dermatol. 2012 Mar;166(3):633-41.

39. Fowler J Jr, Jackson M, Moore A, Jarratt M, Jones T, Meadows K, Steinhoff M, Rudisill D, Leoni M. Efficacy and safety of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two randomized, double-blind, and vehicle-controlled pivotal studies. J Drugs Dermatol. 2013 Jun 1;12(6):650-6.

40. Moore A, Kempers S, Murakawa G, Weiss J, Tauscher A, Swinyer L, Liu H, Leoni M. Long-term safety and efficacy of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of a 1-year open-label study. J Drugs Dermatol. 2014 Jan;13(1):56-61.