

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РОЗАЦЕА

Соколова А.В. (1), Фимочкина Г.Р. (2)

1. Государственное бюджетное учреждение Свердловской области «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии», Екатеринбург, Россия.
2. ООО «Джизэф Медицинские Технологии», Екатеринбург, Россия.

Аннотация

Розацеа – хронический воспалительный дерматоз, характеризующийся поражением сально-фолликулярной системы, в основном кожи лица, с проявлениями в виде эритемы, папуло-пустулёзных высыпаний и различных поствоспалительных дефектов. Разнообразие клинических симптомов объясняет эффективность комбинированных методик в терапии заболевания. Цель исследования – сравнить эффективность и безопасность применения ботулинотерапии и лазерной терапии в сочетании с топической для лечения розацеа с сосудистым и воспалительным компонентом при эритематозно-телеангиэктатическом и папуло-пустулёзном подтипах. В зависимости от терапии пациенты с сочетанием указанных подтипов розацеа были распределены на группы: 1-я группа (15 пациентов) получала процедуры ботулинотерапии и топическую терапию азелаиновой кислотой и ивермектином, 2-я группа (15 пациентов) – процедуры импульсного лазера на красителях 595 нм и идентичную топическую терапию. В первый и последний визит клиническая оценка проводилась с помощью фотодокументирования, а успех терапии оценивался по дерматологическому индексу шкалы симптомов. Степень тяжести клинических проявлений у наблюдаемых больных оценивалась в баллах по шкале (до лечения – базовый уровень – и через 12 недель терапии) от 0 до 15 баллов. По данным индекса шкалы, наибольшая эффективность в купировании сосудистого компонента и воспаления была обнаружена во 2-й группе (70,2 %), в 1 группе (61,4%). По результатам исследования, согласно динамике индекса шкалы в отношении воспалительного компонента отмечались лучшие результаты в 1-й группе исследования (90,9 %) и несколько ниже во 2-й группе – 69,2 %. В отношении сосудистого компонента 1-я группа показала наилучшие результаты – 66,7 %. Комбинированное применение ивермектина, азелаиновой кислоты, импульсного лазера на красителе 595 нм и ботулинотерапии хорошо переносится пациентами, не вызывает сухости и шелушения. Выводы. Комбинированное применение импульсного лазера на красителе 595 нм, ботулинотерапии и топической терапии азелаиновой кислотой и ивермектином является высокоэффективным и безопасным.

Ключевые слова: розацеа, подтипы розацеа, папуло-пустулёзный подтип, эритематозно-телеангиэктатический подтип, азелаиновая кислота, ивермектин, импульсный лазер на красителях, ботулинотерапия.

EFFICACY OF COMBINED METHODS IN THE TREATMENT OF ROSACEA

Sokolova A.V. (1), Fimochkina G.R. (2)

1. State Budgetary Institution of the Sverdlovsk Region "Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology", Ekaterinburg, Russia.
2. LLC "JF Medical Technologies", Ekaterinburg, Russia.

Annotation

Rosacea is a chronic inflammatory dermatosis characterized by damage to the sebaceous follicular system, mainly the skin of the face, with manifestations in the form of erythema, papulo-pustular rashes and various post-inflammatory defects. The variety of clinical symptoms explains the effectiveness of combined techniques in the treatment of the disease. The aim of the study was to compare the efficacy and safety of botulinum therapy and laser therapy in combination with topical for the treatment of rosacea with vascular and inflammatory components in erythematous telangiectatic and papulo-pustular subtypes. Depending on the therapy, patients with a combination of these rosacea substitutions were divided into groups: group 1 (15 patients) received botulinum therapy procedures and topical azelaic acid and ivermectin therapy, group 2 (15 patients) received 595 nm pulsed dye laser procedures and identical topical therapy. During the first and last visits, clinical assessment was carried out using photographic documentation, and the success of therapy was assessed by the dermatological index of the symptom scale. The severity of clinical manifestations in the observed patients was assessed in points on a scale (before treatment – the baseline level – and after 12 weeks of therapy) from 0 to 15 points. According to the scale index, the greatest effectiveness in relieving the vascular component and inflammation was found in group 2 (70.2%), in group 1 (61.4%). According to the results of the study, according to the dynamics of the scale index in relation to the inflammatory component, the best results were observed in the 1st group of the study (90.9%) and slightly lower in the 2nd group – 69.2%. With regard to the vascular component, group 1 showed the best results - 66.7%. The combined use of ivermectin, azelaic acid, a pulsed laser on a 595 nm dye and botulinum therapy is well tolerated by patients, does not cause dryness and peeling. Conclusions. The combined use of a pulsed 595 nm dye laser, botulinum therapy and topical therapy with azelaic acid and ivermectin is highly effective and safe.

Key words: rosacea, subtypes of rosacea, papulopustular subtype, erythematotelangiectatic subtype, azelaic acid, ivermectin, pulsed dye laser, botulinum therapy.

Введение

Розацеа считается одним из дерматологических заболеваний, которые входят в группу акнеформных дерматозов. Наиболее часто встречающиеся заболевания, которые объединяются под названием акнеформные дерматозы, это заболевания с характерным поражением сально-фолликулярного аппарата кожи лица и проявлениями в виде эритемы, папуло-пустулёзных высыпаний и различных поствоспалительных дефектов [1]. Поскольку диагноз розацеа в основном основывается на клиническом суждении, большое число пациентов особенно с лёгкой формой заболевания, могут оставаться недиагностированными. Данные исследований о заболеваемости розацеа варьируются от 5 до 20 % населения (по сведениям разных авторов, в том числе при анализе посещаемости медицинских учреждений косметологического профиля [2]). От заболевания страдают взрослые в возрасте от 30 до 50 лет, женщины в четыре раза чаще, чем мужчины [3].

Розацеа подразделяется на различные подтипы в зависимости от клинических проявлений [4]. Помимо подтипов, в клиническом течении розацеа целесообразно различать стойкие клинические признаки, которые присутствуют с различной степенью выраженности постоянно (эритема, телеангиэктазии, фиматозные изменения), и рецидивирующие симптомы (эритема, папулы, пустулы). Классификация розацеа в соответствии с конкретными фенотипами чрезвычайно необходима при выборе тактики ведения пациентов в плане достижения конечной цели и долгосрочного контроля над заболеванием [5].

В настоящее время известно, что в основе появления клинических симптомов розацеа лежит стимуляция специфических рецепторов, чувствительных к триггерам. Эти рецепторы по-разному вовлечены в патологический процесс, что может объяснять наличие уникальных триггеров у определённых пациентов. Таким образом, патофизиологические пути развития воспалительного процесса, а также различные фенотипы розацеа могут варьироваться в зависимости от индивидуальной активности этих рецепторов. Основными рецепторами, вовлечёнными в этиологию розацеа, являются TLR2 (toll-like receptor 2), NOD-подобный рецептор NALP3 и несколько рецепторов TRP-каналов (transient receptor potential channels). TLR2 является компонентом врождённого иммунитета, он экспрессируется на плазматической мембране кератиноцитов, макрофагов и тучных клеток в ответ на патогенные внеклеточные молекулы и повреждения (например, бактериальные липопротеины, ультрафиолетовое излучение). NALP3 (цитоплазматический белок, NOD-подобный рецептор семейства NALP), внутриклеточный аналог TLR2, находящийся в цитоплазме клеток, таких как макрофаги, кератиноциты, экспрессируется в ответ на травму, опасность и внутриклеточные стрессы

(например, повышенный уровень аденозинтрифосфата в клетке), а также является компонентом комплекса IL-1 β и участвует в активации процесса воспаления. Активация TRP-ваниллоидных рецепторов (TRPV)1-4 и TRP-анкириновых (TRPA)1 происходит в клетках нервной системы, кератиноцитах и иммунных клетках в ответ на термические, химические и механические раздражители [6].

В последние годы большое внимание уделяется разработке комбинированных методик в лечении кожных заболеваний, обеспечивающих возможность воздействовать на несколько патогенетических звеньев заболевания. Учитывая хронический характер течения, все методы терапии воздействуют либо на эритематозный сосудистый, либо воспалительный компонент розацеа. Сочетание методик расширяет терапевтические возможности влияния на разные звенья патогенеза розацеа и позволяет добиваться лучших клинических результатов.

Выбор терапии определяется признаками и симптомами, присутствующими у конкретного пациента. Хотя большинство методов лечения направлены на уменьшение признаков воспаления, при розацеа следует избегать применения местных стероидов, поскольку это может привести к обострению или индукции периорального дерматита, подобного розацеа [7]. Часто в процессе лечения требуется направленное воздействие на капилляры кожи лазерным излучением или путём применения наружных средств. Фимозные изменения розацеа приводят к необратимым изменениям кожи, которые при показаниях требуют хирургического вмешательства [6].

При отсутствии лечения эритема лица может иметь серьёзные психологические и социальные последствия. Более того, пациенты с розацеа более склонны к депрессии, имеют социальные фобии и в целом обладают более высоким восприятием своего заболевания. В настоящее время разрабатывается всё более широкий ряд немедикаментозных подходов. Лазерные технологии используются для лечения сосудистых и воспалительных проявлений розацеа и телеангиэктазий, в том числе резистентных к другим методам лечения. Важным преимуществом аппаратного лечения розацеа является то, что терапевтический эффект обычно наблюдается после меньшего количества процедур, что контрастирует с необходимостью ежедневного лечения в течение длительного периода времени местными или пероральными препаратами. Как только достигается конечная точка приемлемого терапевтического эффекта аппаратными методиками, результаты обычно сохраняются в течение ряда лет [8; 9]. Для лечения телеангиэктазий, а также эритемы лица используют 585 и 595 длины волн, мишенью для которых является оксигемоглобин. Медикаментозная терапия часто сочетается с аппаратными методами для повышения терапевтической эффективности.

По данным многих международных работ, клинических рекомендаций и нашего опыта применения, наиболее эффективными препаратами для лечения ЭТПР и ПППР являются

азелаиновая кислота 15 % и ивермектин 1%; применение ботулотоксина типа А (БТА) оказывает положительное влияние на выраженность дерматологических симптомов [10]. Помимо способности блокировать передачу нервных импульсов в ацетилхолиновых синапсах, БТА влияет и на другие механизмы межклеточного взаимодействия. Доказано, что эта белковая молекула угнетает высвобождение медиаторов нейрогенного воспаления, а также оказывает положительное влияние на процессы заживления ран за счёт противовоспалительного действия и за счёт влияния на активность фибробластов и стимуляцию ангиогенеза. Ботулотоксин типа А способен воздействовать на экзокринные железы, что обуславливает его широкое применение в дерматологической практике [11; 12].

В литературе мало сравнительной информации об эффективности комбинированной терапии двух подтипов розацеа — эритематозно-телеангиэктатического и папуло-пустулёзного. В связи с этим было бы интересно изучить комбинацию фармакологической терапии, лазерных и инъекционных методов в отношении сосудистого и воспалительного компонентов заболевания. Целесообразность сочетания топических препаратов, инъекционной терапии и лазерного воздействия у пациентов с различными подтипами розацеа, а также их комбинации при различной степени выраженности симптомов является актуальной задачей для исследования, сравнения и разработки новых патогенетически обоснованных комплексных подходов к лечению данной группы пациентов.

Цель исследования

Сравнить эффективность и безопасность комбинированных методов лечения эритематозно-телеангиэктатического и папуло-пустулёзного подтипов розацеа, а также их сочетания, включающих топическую терапию, импульсный лазер на красителе 595 нм, инъекции ботулинического токсина типа А для повышения эффективности терапии.

Материалы и методы

Мы наблюдали за 30 пациентами с установленным диагнозом розацеа эритематозно-телеангиэктатического (ЭТПР) и папуло-пустулёзного (ПППР) подтипов лёгкой и средней степени тяжести, а также с их сочетанием. Среди пациентов преобладали женщины (97,67 %). Возрастные категории оценивались в соответствии с возрастной классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2016): 18-44 года — молодой возраст, 45-59 лет — средний возраст. Возраст пациентов в исследовании от 18 до 59 лет. Показатели возраста во всех группах соответствуют молодому возрасту. Средняя длительность заболевания более шести лет.

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от выбора комбинации методов лечения:

- группа № 1 (15 человек) получала процедуры ботулинотерапии инкоботулотоксином с топической терапией азелаиновой кислотой в комбинации с ивермектином на протяжении 12 недель.

Курс лечения группы № 1 составлял 12 недель, начинался с ежедневного нанесения 15 % геля азелаиновой кислоты на кожу лица один раз в день утром. Вечером использовался ивермектин 1 % крем. Во второй визит через четыре недели проводилось динамическое наблюдение. В третий визит, через восемь недель после начала лечения, пациентам инъецирован инкоботулотоксин типа А. В первый и четвёртый визит оценивалась эффективность терапии по шкале дерматологического индекса шкалы симптомов (ДИШС), а также клиническая картина, в том числе при помощи фотодокументирования.

- группа № 2 (15 человек) получала процедуры импульсного лазера на красителе (ИЛК) 595 нм в комбинации с топической терапией азелаиновой кислотой и ивермектином.

Курс лечения группы № 2 начинался с ежедневного нанесения 15 % геля азелаиновой кислоты на кожу лица, один раз в день, утром. Вечером также использовался ивермектин 1 % крем. В первый визит вместе с назначением топической терапии проводилась процедура лазерного лечения. Всего за весь период наблюдения было проведено три процедуры ИЛК 595 нм. Процедуры проводились один раз в 28-30 дней. Общая продолжительность курса составила 12 недель.

Кожные проявления розацеа на момент начала лечения были схожи в обеих группах пациентов: у большинства участников исследования была диагностирована лёгкая и средняя степень тяжести розацеа с наличием воспалительных компонентов (папулы, единичные пустулы) и умеренной эритемы.

Оценка терапии проводилась в первый и последний визит путём клинической оценки с фотодокументированием, а также по данным динамики клинических показателей ДИШС. ДИШС оценивался следующим образом: воспалительный компонент от 0 (признак отсутствует) до 3 баллов (признак сильно выражен) и сосудистый компонент от 0 (признак отсутствует) до 3 баллов (признак сильно выражен), и суммарный балл ДИШС — от 0 до 15 баллов. Результаты оценивались через 12 недель терапии.

В обеих группах назначался домашний уход из серии дерматологической косметики для пациентов с чувствительной кожей.

Результаты

Динамика индекса ДИШС в баллах до и после лечения в обеих группах представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Динамика индекса ДИШС (баллы) до и после лечения

| Клинический признак | Группа 1 | | | | Группа 2 | | | |
|---------------------|----------|----------|--------------|---------|-----------|-----------|--------------|---------|
| | До | После | Динамика (%) | p | До | После | Динамика (%) | p |
| Эритема | 1,9±0,5 | 0,8±0,6 | 57,8 | 0,00043 | 2,0±0,4 | 0,7±0,6 | 65 | 0,00072 |
| Папулы/пустулы | 1,1±0,3 | 0,1±0,4 | 90,9 | 0,00092 | 1,3±0,6 | 0,4±0,6 | 69,2 | 0,00339 |
| Телеангиэктазии | 1,4±0,6 | 1,1±0,8 | 21,4 | 0,17357 | 1,5±0,5 | 0,5±0,5 | 66,7 | 0,00090 |
| Сухость | 0,9±0,7 | 0,07±0,3 | 92,2 | 0,00352 | 0,8±0,8 | 0,07±0,3 | 91,25 | 0,01154 |
| Шелушение | 0,3±0,6 | 0,07±0,3 | 76,7 | 0,07186 | 0,06±0,03 | 0,01±0,01 | 83,3 | 1,00000 |

В 1-й группе удовлетворительные результаты были получены в отношении признаков воспаления (папулы, пустулы) 90,9 %, что в 1,3 раза больше, чем во 2-ой группе 69,2 % соответственно. Однако в отношении отдельных телеангиэктазий и сосудистого рисунка сочетание воздействия импульсного лазера на красителе и топического лечения было значительно более эффективно – у 66,7 % пациентов, что более чем в три раза больше по сравнению с 21,4% в 1-й группе. Сосуды после терапии у большинства пациентов не визуализировались. При оценке показателя – сухость на фоне проводимого лечения зарегистрировано отсутствие данного побочного эффекта, характерного для монотерапии ивермектином и азелаиновой кислотой. Показана редукция ДИШС по сухости на 92,2 % в 1-й группе и 91,25 % во 2-ой группе. Судя по динамике индекса ДИШС в группах № 1 и № 2 наблюдался сопоставимый эффект в отношении эритемы, что можно объяснить дополнительным противовоспалительным действием ИЛК 595 нм и терапии ботулотоксином.

Динамика суммарного индекса ДИШС до и после лечения с применением комбинированных методов представлена в таблице № 2.

Таблица 2 – Динамика суммарного индекса ДИШС до лечения и через 12 недель терапии

| Показатель | До лечения | После лечения | Уменьшение индекса | p |
|-----------------|------------|---------------|--------------------|---------|
| ДИШС группа № 1 | 5,7 ± 1,7 | 2,2 ± 1,2 | 61,4 % | 0,00061 |

| | | | | |
|--------------------|-----------|-----------|--------|---------|
| ДИШС группа № 2 | 5,7 ± 1,3 | 1,7 ± 1,2 | 70,2 % | 0,00067 |
|--------------------|-----------|-----------|--------|---------|

Суммарный индекс ДИШС у пациентов группы № 1 составил $5,7 \pm 1,7$ до лечения и $2,2 \pm 1,2$ после 12 недель терапии (редукция ДИШС на 61,4 %), $p < 0,05$. Суммарный индекс ДИШС у пациентов группы № 2 составил $5,7 \pm 1,3$ до лечения и $1,7 \pm 1,2$ после 12 недель терапии (редукция ДИШС на 70,2 %), $p < 0,05$.

Таким образом, совокупная оценка эффективности комбинированных методов показала наибольший положительный эффект в группе № 2 – сочетание ИЛК 595 нм и топической терапии – 70,8 %, и несколько ниже в группе № 1 – комбинированная терапия топическими средствами и ботулинотерапия – 61,4 %, ($p < 0,05$).

Обсуждение

1. Все пациенты переносили лечение удовлетворительно: незначительное жжение, болезненность во время процедуры, головная боль, лёгкий зуд купировались в первые сутки, что соответствует критериям нормальной постпроцедурной реакции, а также свидетельствует о возможности комбинированного применения азелаиновой кислоты, ивермектина в сочетании с ботулинотерапией инкоботулотоксином и ИЛК 595 нм.

2. Комбинированная терапия ИЛК 595 нм на фоне лечения ивермектином и азелаиновой кислотой показала большую эффективность при сочетании подтипов ЭТПР и ПППР лёгкой и средней степени тяжести с преобладанием в клинической картине сосудистого компонента (телеангиэктазии, эритема).

3. При сочетании подтипов ЭТПР и ПППР лёгкой и средней степени тяжести с преобладанием воспалительного компонента (папулы, пустулы) отмечалось значительное улучшение при терапии инкоботулотоксином типа А в комбинации с топическими средствами.

4. Комбинированное применение ивермектина, азелаиновой кислоты, ИЛК 595 нм и ботулинотерапии не вызывает сухости у пациентов с ЭТПР и ПППР.

Заключение

Комбинированные методы лечения эффективны при терапии розацеа в отношении как сосудистого, так и воспалительного компонентов, воздействуя на разные звенья патогенеза, улучшают качество кожи пациентов с розацеа, поэтому представляют собой перспективный подход в лечении пациентов с ЭТПР и ПППР.

Список источников

1. Farshchian M., Daveluy S. Rosacea. StatPearls Publishing. 2023. [Электронный ресурс] URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557574/> (дата обращения: 15.12.2023).

2. Митрошина В.П., Мустафина Г.Р., Халиков А.А., Кузнецов К.О. Современные аспекты патофизиологии и лечения розацеа // Современные проблемы науки и образования. 2022. № 4. [Электронный ресурс] URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31997> (дата обращения: 15.12.2023).
3. Nasir A., Khachemoune A. A man with changes on nose. *Journal of American Academy Dermatology (JAAD)*. 2007. Vol. 57. Is. 3. P. 551-554.
4. 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. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016. Vol. 30. Is. 3. P. 428-434.
5. Chen W., Plewig G. Human demodicosis: revisit and a proposed classification. *Br J Dermatol*. 2014. Vol. 170. Is. 6. P. 1219-1225.
6. Круглова Л.С. Акне и розацеа. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 207 с.
7. Del Rosso J.Q. Adjunctive skin care in the management of rosacea: cleansers, moisturizers, and photoprotectants. *Cutis*. 2005. Vol. 75. Is. 3. P. 17-21.
8. Gether L., Overgaard L.K., Egeberg A., Thyssen J.P. Incidence and prevalence of rosacea: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Dermatol*. 2018. Vol. 179. Is. 2. P. 282-289.
9. Матушевская Ю. И. Новые аспекты патогенеза розацеа // Эффективная фармакотерапия. 2022. № 18. С. 52-58.
10. Thiboutot D., Anderson R., Cook-Bolden F., Draelos Z., Gallo R.L., Granstein R.D., Kang S., Macsai M., Gold L.S., Tan J. Standard management options for rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2020. Vol. 82. Is. 6. P. 1501-1510.
11. Егорова О.А. Применение ботулинического токсина типа А у пациентов с эритематозно-телеангиэктатическим подтипом розацеа // Медицинский алфавит. 2019. № 26. С. 100-104.
12. Bansal C., Omlin K.J., Hayes C.M., Rohrer T.E. Novel cutaneous uses for botulinum toxin type A. *J Cosmet Dermatol*. 2006. Vol. 5. Is. 3. P. 268-272.