

из практики

## СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ РОЗАЦЕА

**Н. Теплюк**, доктор медицинских наук, профессор,

**В. Шурубей**

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

**E-mail:** jecy@rambler.ru

*Освещены современные методы терапии разных клинических форм розацеа (общее и местное лечение, физиотерапия).*

**Ключевые слова:** розацеа, местное лечение, такролимус.

**Р**озацеа — хроническое рецидивирующее заболевание, поражающее, как правило, кожу лица, имеющее полиэтиологическую природу и характеризующееся стадийным течением [6]. Несмотря на множество методов терапии розацеа, она не всегда оказывается эффективной, в связи с чем продолжается поиск ее новых методов.

Терапия розацеа предусматривает следование общим рекомендациям, воздействие на сопутствующую патологию, применение системных лекарственных препаратов местного действия.

Для успешного лечения розацеа требуется устранить провоцирующие факторы. В связи с важной ролью в патогенезе розацеа ультрафиолетового (УФ) излучения пациентам следует избегать инсоляции, носить шляпы с широкими полями, пользоваться эффективными солнцезащитными средствами, содержащими УФА- и УФВ-фильтры, и не рекомендуется работать в условиях повышенных температур или их резкого колебания, что провоцирует прогрессирование заболевания и его упорное течение, а также способствует возникновению телеангиэктазий.

Важную роль в развитии клинических проявлений розацеа играет клещ *Demodex folliculorum*, который, вызывая поражения кожи лица, может способствовать и поражению глаз [8].

Из-за патогенетической связи розацеа с заболеваниями внутренних органов необходимо лечить сопутствующую патологию: заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), эндокринные нарушения. Отмечена взаимосвязь розацеа с инфекцией *Helicobacter pylori*, что подтверждается эффективностью эрадикационной терапии [4].

Больным следует придерживаться диеты с исключением горячей, острой, копченой пищи, алкоголя. Из-за важной роли в патогенезе заболевания эндокринных нарушений, женщинам с розацеа показано наблюдение у гинеколога-эндокринолога и по показаниям — назначение препаратов заместительной гормональной терапии (ЗГТ). ЗГТ в комплексном лечении таких пациенток в период индуцированной или физиологической менопаузы способствует регрессу клинических проявлений, нормализации функциональных параметров салоотделения, гидратации кожи, микроциркуляции [5].

### СИСТЕМНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

*Системный метронидазол (СМ)* продемонстрировал высокую эффективность в лечении розацеа, применяется на

всех стадиях заболевания, оказывает антибактериальное (в отношении грамотрицательных анаэробных палочек) и антипаразитарное действие (в том числе – в отношении *D. folliculorum*), усиливает защитные и регенераторные функции желудка и кишечника, подавляет функциональную активность нейтрофилов и снижает продукцию последними медиаторов воспаления [6]. Длительность лечения СИ – 4–6 нед в суточной дозе 1,0–1,5 г. Во время лечения препаратом возможны побочные эффекты: тошнота, рвота, сухость и горечь во рту, головная боль, аллергические реакции, в редких случаях – эпилептиформные припадки, энцефалопатия и сенсорная нейропатия [12].

*Антибактериальные препараты* назначают преимущественно на пустулезной стадии розацеа. Наиболее эффективны антибиотики тетрациклинового ряда (тетрациклин, доксициклин, миноциклин). Помимо бактериостатического, тетрациклины оказывают противовоспалительное и ангиопротекторное действие, что обуславливает их использование при розацеа. Они снижают образование реактивных форм кислорода нейтрофилами, ингибируют протеолиз, осуществляемый при посредстве матричных протеиназ. Доксициклин имеет преимущества перед другими тетрациклинами – меньше раздражает слизистую желудка и кишечника, обладает высокой биодоступностью, хорошей переносимостью; при его использовании минимален риск развития побочных эффектов (дисбактериоз, кандидоз). Он применяется сначала в дозе 200 мг/сут, затем – 100 мг/сут. В последние годы в США для лечения розацеа используют низкие дозы доксициклина (40 мг/сут) [9]. Показано, что в этой дозе препарат оказывает противовоспалительное, а не антибактериальное действие; при этом снижается риск развития бактериальной резистентности и других побочных эффектов системной антибактериальной терапии. Эффективность лечения повышается при его одновременном использовании с препаратами местного действия. Клинический эффект достигается через 3–4 нед, общая длительность лечения тетрациклинами – 6–12 нед. Тетрациклины очень эффективны у больных офтальморозацеа в комплексе с офтальмологическим лечением. Из побочных эффектов отмечаются нарушения деятельности ЖКТ, аллергические реакции, фотосенсибилизация.

При розацеа могут применяться и другие антибиотики, в частности макролиды (эритромицин, азитромицин и кларитромицин); показано, что они столь же эффективны, как и тетрациклины. Эритромицин в дозе 250–1000 мг/сут эффективен в лечении папуло-пустулезной формы розацеа, однако часто нарушает работу ЖКТ. Макролиды II поколения (азитромицин и кларитромицин) лучше переносятся, способствуют достижению клинического эффекта за меньшее время, чем тетрациклины (около 10 нед) [12].

*Системный изотретиноин (СИ)* – системный ретиноид, который изначально использовался для лечения тяжелых форм угревой болезни. Затем им стали лечить тяжелые формы розацеа – конглобатную и фульминантную, назначая в дозе 0,5–1,0 мг/кг. Уменьшая размеры сальных желез и снижая продукцию кожного сала, СИ оказывает и противовоспалительное действие. Кроме того, препарат способствует уменьшению размеров ринофимы на начальных стадиях фиброзных изменений. Показано, что в случаях рефрактерной папуло-пустулезной формы розацеа могут применяться низкие дозы СИ (10–20 мг/сут). Наиболее эффективен в лечении папуло-пустулезной розацеа СИ в суточной дозе 0,3 мг/кг. Общая длительность лече-

ния –  $\geq 3$ –4 мес. Длительное лечение низкими дозами СИ направлено на профилактику обострений после отмены препарата [14]. Наиболее частый побочный эффект – выраженная сухость кожных покровов и слизистых оболочек. Женщин, получающих лечение СИ, предупреждают о необходимости надежной контрацепции из-за высокого риска тератогенности [14].

При фульминантной розацеа эффективно комбинированное лечение: СИ (0,2–0,5 мг/кг/сут в течение 3–4 мес) в сочетании с системными глюкокортикоидами (преднизолон – 1 мг/кг/сут в течение 1–2 нед с последующим снижением дозы в течение 2–3 нед) [11]. В настоящее время СИ – основное средство лечения розацеа в Европе и США, а с началом применения малых доз – и в России.

### МЕСТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Местное лечение играет важную роль в терапии розацеа и представляет собой многоэтапный процесс, предусматривающий применение как косметических средств, так и лечебных препаратов.

Особое место при ведении больных розацеа занимает индивидуальный подбор средств, очищающих и увлажняющих кожу, что нелегко, так как многие компоненты косметических средств могут усиливать клинические проявления заболевания. Очищающие средства должны удалять с кожи загрязнения, избыток кожного сала, патогенные бактерии, но не нарушать состав водно-липидной мантии кожи и ее нормальную микрофлору. Наиболее эффективно очищают кожу больных розацеа синтетические детергенты и очищающие средства без липидов с нейтральным значением pH, которые не вызывают раздражения или сухости кожи. Поскольку определенные компоненты увлажняющих средств способны вызывать раздражение, в начале лечения между очищением кожи и нанесением увлажняющего средства следует делать интервал до 30 мин (его длительность зависит от чувствительности кожи). Средства лечебной косметики могут использоваться в комплексе с медикаментозными средствами местного действия, а при легкой степени тяжести заболевания – в режиме монотерапии.

При эритематозной стадии розацеа следующим этапом лечения являются холодные примочки из растворов антисептиков (хлоргексидина, фурацилина), чая, настоя ромашки, шалфея. Помимо сосудосуживающего, примочки оказывают противовоспалительное и антимикробное действие. В домашних условиях рекомендуется также криомассаж лица кубиками льда [6]. И только после так называемого подготовительного этапа следует приступать к применению лекарственных препаратов местного действия.

*Топический метранидазол (ТМ)* – один из основных препаратов местного действия, применяющихся при розацеа; его эффективность доказана в двойных слепых рандомизированных клинических исследованиях [10]. Благодаря противовоспалительному действию препарата снижается активность нейтрофилов, выработка ими медиаторов воспаления; он оказывает также избирательное антибактериальное и антипротозойное действие. Кроме того, при розацеа ТМ уменьшает выраженность застойных явлений и эритемы, воздействуя на адренергические структуры вегетативной нервной системы. Для лечения розацеа препарат применяется в форме 0,75 и 1% геля или крема. Обычно ТМ хорошо переносится пациентами, побочные эффекты минимальны. ТМ наносят также на кожу век для лечения блефаритов при розацеа.

**Азелаиновая кислота (АК).** По данным исследований, АК — природная насыщенная дикарбоновая кислота — по эффективности сравнима с ТМ или даже превосходит его [10]. Механизм действия АК на звенья патогенеза розацеа до конца не изучен. По данным литературы, АК подавляет образование реактивных форм кислорода в системе нейтрофилов. Препарат оказывает умеренное цитостатическое действие, подавляя синтез клеточных белков, что проявляется нормализацией процессов кератинизации в сально-волосяных фолликулах, антимикробным действием. АК не оказывает действия на телеангиэктазии; при ее нанесении возможны легкое покраснение и жжение, поэтому ее применяют преимущественно на папуло-пустулезной стадии заболевания. АК выпускается в форме 15% геля или 20% крема. В нашей стране зарегистрированной лекарственной формой АК для лечения розацеа является 15% гель.

**Адапален** — агонист рецепторов АК, использующийся в лечении вульгарных угрей. Препарат наиболее эффективен на папуло-пустулезной стадии розацеа [12]. Гель Адапален обычно не вызывает побочных эффектов.

**Такролимус (ТК)** — первый представитель нового класса лекарственных средств — ингибиторов кальциневрина, обладающий огромным потенциалом в лечении дерматозов. Это — эффективная и безопасная альтернатива топическим глюкокортикоидам, при длительном применении ТК не вызывает атрофии кожи. Изначально препарат применялся системно в качестве иммуносупрессанта у пациентов, перенесших трансплантацию органов [1]. Формы ТК для местного применения — 0,1 и 0,03% мазь. Сегодня в России препарат зарегистрирован как средство, показанное только при атопическом дерматите. Однако в зарубежной литературе имеются немногочисленные сообщения о его эффективности при других воспалительных заболеваниях кожи, в частности при розацеа [15]. Показано, что ТК способствует значительному уменьшению эритемы, не оказывая существенного влияния на течение заболевания на папуло-пустулезной стадии розацеа. Положительный эффект отмечался при лечении стероидной розацеа мазью ТК с одновременным применением системных антибиотиков тетрациклинового ряда [13]. Известно, что препарат оказывает иммуномодулирующее действие: ингибирует активацию Т-лимфоцитов, выделение цитокинов, однако для определения патогенетических механизмов его эффективности при розацеа требуются дальнейшие исследования [1].

**Пимекролимус (ПМ)** — производное макролактама аскомицина. Как и ТК, он относится к группе ингибиторов кальциневрина. ПМ специфично связывается с цитозольным рецептором макрофилином-12 Т-лимфоцитов и ингибирует кальцийзависимую фосфатазу — кальциневрин, в результате чего подавляет активацию Т-лимфоцитов, блокируя транскрипцию и выработку в Т-хелперах 1-го и 2-го типов ранних цитокинов. В частности, в наномолярных концентрациях он ингибирует синтез провоспалительных цитокинов — интерлейкина (ИЛ)-2 и интерферона- $\gamma$  (ИФН $\gamma$ ), а также ИЛ4, ИЛ5, ИЛ10, фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора в Т-клетках человека. ПМ не влияет на кератиноциты, фибробласты и эндотелиальные клетки, выпускается в форме 1% крема.

При лечении розацеа 1% кремом ПМ у больных снижаются уровни в сыворотке крови фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и цитокинов — (ФНО $\alpha$ ), ИЛ1 $\beta$  и ИФН1 $\gamma$ , улучшается морфологическая структура кожи. Препарат является

эффективным, безопасным и патогенетически обоснованным средством местного лечения розацеа, способствующим достижению длительной ремиссии, и может применяться в качестве альтернативы при неэффективности других средств местного действия [3].

### ФИЗИОТЕРАПИЯ

Основными методами физиотерапевтического лечения розацеа являются криотерапия, лазерная терапия, широкополосное интенсивное импульсное излучение (IPL — *intensive pulse lights*). Широко используется криомассаж лица жидким азотом, который, способствуя сужению сосудов и оказывая противовоспалительное действие, кроме того, уничтожает *D. folliculorum*. Для лечения персистирующей эритемы и деструкции телеангиэктазий применяют неодимовый лазер. IPL обеспечивает устранение микроциркуляторных нарушений путем фотодеструкции расширенных патологических сосудов и создает благоприятные условия для проявления противовоспалительного и трофико-регенерирующего эффектов [2]. IPL воздействует на специфические мишени (хромофоры) кожи: гемоглобин патологических сосудистых образований, меланин пигментных образований, вызывая их разрушение.

Из других физиотерапевтических методов могут применяться микротоковая терапия (МТ) и электрокоагуляция (ЭК). МТ — метод, в основе которого лежит воздействие на организм слабым импульсным электрическим током. При ЭК в результате воздействия токов высокой частоты происходит разрушение телеангиэктазий, папулезных и пустулезных элементов. МТ и ЭК на эритематозной стадии розацеа приводит к уменьшению эритемы и отека, на папулезной и пустулезной стадиях — к уменьшению количества и яркости высыпаний, инфильтрации [7].

У больных с тяжелыми формами розацеа (фульминантная, конглобатная) эффективен дискретный плазмаферез, который может применяться как в режиме монотерапии, так и в сочетании с системным лечением антибиотиками, как правило — тетрациклинового ряда.

При ринофиме возможно использование механической дермоабразии, воздействия лазерами с высокой интенсивностью излучения (эрбиевый и CO<sub>2</sub>), электрохирургического лечения.

Таким образом, лечение розацеа — длительное и многоэтапное; оно зависит от формы, тяжести и распространенности заболевания.

### Литература

1. Бакулев А.Л. Такролимус: 10 лет успешного применения в клинической практике // Вестн. дерматол. и венерол. — 2010; 6: 23–37.
2. Галкина О.А. Опыт лечения розацеа с помощью широкополосного импульсного излучения // Современные проблемы дерматовенерол., иммунол. и врач. косметол. — 2006; 1: 73–4.
3. Додина М.И. Клинические, иммунологические и морфологические взаимосвязи у больных розацеа на фоне лечения пимекролимусом. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2011.
4. Иконникова Н.А. Комплексная патогенетическая терапия розацеа с учетом данных микробиологического исследования и ультраструктуры кожи. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
5. Моргулис Ю.А. Гормональная заместительная терапия в лечении себорейного дерматита, розацеа и преждевременного выпадения волос у женщин в периоде менопаузы. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2010.
6. Потекаев Н.Н. Акне и розацеа / М., 2007.
7. Потекаев Н.Н. Перспективы использования микротоковой терапии в лечении розацеа // Эксперим. и клин. дерматокосметол. — 2005; 4: 38–9.

8. Czepita D., Kuźna-Grygiel W., Czepita M. et al. Demodex folliculorum and Demodex brevis as a cause of chronic marginal blepharitis // Ann. Acad. Med. Stetin. – 2007; 53 (1): 63–7; disc. 67.

9. Del Rosso J. Effectiveness and safety of doxycycline 40 mg (30-mg immediate-release and 10-mg delayed-release beads) once daily as add-on therapy to existing topical regimens for the treatment of papulopustular rosacea: results from a community-based trial // Cutis. – 2010; 86 (Suppl. 5): 16–25.

10. Elewski B., Fleischer A. Jr., Pariser D. A comparison of 15% azelaic acid gel and 0.75% metronidazole gel in the topical treatment of papulopustular rosacea: results of a randomized trial // Arch. Dermatol. – 2003; 139 (11): 1444–50.

11. Jansen T., Plewig G., Kligman A. Diagnosis and treatment of rosacea fulminans // Dermatology. – 1993; 188: 193–6.

12. Korting H., Schöllmann C. Current topical and systemic approaches to treatment of rosacea // J. Eur. Acad. Dermatol. – 2009; 23: 876–82.

13. Pabby A., An K., Laws R. Combination therapy of tetracycline and tacrolimus resulting in rapid resolution of steroid-induced periorcular rosacea // Cutis. – 2003; 72 (2): 141–2.

14. Park H., Del Rosso J. Use of Oral Isotretinoin in the Management of Rosacea // J. Clin. Aesthet. Dermatol. – 2011; 4 (9): 54–61.

15. Woo D., James W. Topical tacrolimus: a review of its uses in dermatology // Dermatitis. – 2005; 16 (1): 6–21.

---

## **CURRENT APPROACH TO THERAPY FOR ROSACEA**

*Professor **N. Teplyuk**, MD; **V. Shurubei***

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*

*The paper covers current therapeutic modalities for different clinical forms of rosacea (systemic and local treatment, physiotherapy).*

**Key words:** rosacea, local treatment, tacrolimus.