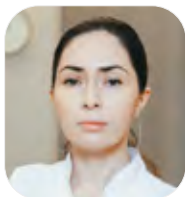




КОШЕЛЬ Марина Владимировна
К.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии с курсом ДПО СтГМУ, врач-дерматовенеролог, косметолог ООО «МК-клиник», Ставрополь



МЕРКУШЕВА Марина Александровна
Ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии с курсом ДПО СтГМУ, врач-дерматовенеролог, косметолог ООО «МК-клиник», Ставрополь



КАЗЬМИНА Инна Борисовна
Ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии с курсом ДПО СтГМУ, врач-дерматовенеролог, косметолог ООО «МК-клиник», Ставрополь



СОТНИКОВА Анна Юрьевна
Ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии с курсом ДПО СтГМУ, врач-дерматовенеролог, косметолог ООО «МК-клиник», Ставрополь

Эффективность сочетанных методик применения препарата на основе азелаиновой кислоты и фотодинамической терапии в протоколах лечения больных розацеа

АБСТРАКТ. Розацеа — хронический дерматоз, характеризующийся поражением кожи лица в виде эритемы и папуло-пустулезных элементов. Терапия больных с данной патологией всегда должна быть комплексной и основываться на коррекции прежде всего образа жизни, ограничении внешних триггерных факторов, подборе правильного домашнего ухода с обязательным использованием SPF-защиты и, безусловно, применении протоколов медикаментозного лечения в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями (ФКР). В представленном материале рассказывается о современных принципах терапии розацеа и приводятся данные исследования эффективности и безопасности сочетанного применения 15% геля азелаиновой кислоты (Скинорен®) и фотодинамической терапии (HELEO4™) у пациентов с розацеа эритематозно-телеангиэктатического подтипа.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: розацеа, азелаиновая кислота, фотодинамическая терапия

Розацеа — хронический дерматоз, характеризующийся поражением кожи лица в виде эритемы и папуло-пустулезных элементов.

Данный дерматоз обусловлен ангионеврозом, который локализуется преимущественно в зоне иннервации тройничного нерва и может быть спровоцирован различными причинами: сосудистыми нарушениями, изменениями в соединительной ткани дермы, микроорганизмами, дисфункцией пищеварительного тракта, иммунными нарушениями, изменениями сально-волосяного аппарата, оксидативным стрессом, климатическими факторами, психовегетативными расстройками.

Основные подтипы розацеа:

- подтип I — эритематозно-телеангиэктатический;
- подтип II — папуло-пустулезный;
- подтип III — фиматозный;
- подтип IV — глазной.

В развитии розацеа важную роль играют следующие факторы: конституциональная ангиопатия, гормональный дисбаланс, эмоциональные стрессы, воздействие химических агентов.

Гистологические изменения при розацеа характеризуются наличием расширенных кровеносных сосудов без неоваскуляризации, фибробластов и туч-

ных клеток и, как следствие, синтезом хемокинов и факторов роста. Длительная дилатация микроциркуляторного русла приводит к локальному повышению трофики тканей и присоединению вторичной инфекции. Активация жизнедеятельности и повышение количества клещей рода *Demodex* не является обязательным фактором, подтверждающим диагноз розацеа, но выступает частым сопутствующим симптомом. Дерматоз нередко ассоциирован с патологией также и других органов и систем: пищеварительной, эндокринной, иммунной, психовегетативными расстройствами, изменением микробиоты кожи, сально-волосного аппарата и соединительной ткани дермы. Стоит напомнить также о наличии генетической предрасположенности к развитию розацеа более чем у половины больных.

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ РОЗАЦЕА

Терапия больных с данной патологией всегда должна быть комплексной и основываться на коррекции прежде всего образа жизни, ограничении внешних триггерных факторов, подборе правильного домашнего ухода с обязательным использованием SPF-защиты и, безусловно, применении протоколов медикаментозного лечения в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями (ФКР).

Наряду с системной и наружной медикаментозной терапией (антибактериальные, препараты группы 5-нитромидазолов, системные ретиноиды, ангиостабилизирующие средства, метронидазол, азелаиновая кислота, топические ингибиторы кальциневрина, бензоилпероксид) в ФКР предусмотрены немедикаментозные методы лечения.

Наружная терапия применяется при всех типах розацеа, кроме гипертрофического, при котором более эффективными являются хирургическое лечение и системные ретиноиды.

При эритематозно-телеангиэктатическом подтипе применяют медикаментозную и аппаратную терапию.

Терапевтическое ведение пациентов с хроническим дерматозом основывается на этиопатогенетических процессах, поэтому рассмотрим патогенез с точки зрения нарушения физиологических особенностей кожи. В первую очередь следует обратить внимание на кислотную мантию Маркиони. Ее достаточно богатый состав (молочная, лимонная, урканлиновая, свободные жирные кислоты и т.д.) обусловлен постоянной работой сальных и потовых желез. Именно эта биохимическая смесь веществ поддерживает иммунитет кожи и ее относительно постоянный кислый pH (5,3–5,6).

Также большую роль в патогенезе розацеа отводят антимикробным протеинам, которые синтези-

руются иммунными клетками: макрофагами, нейтрофилами, тучными клетками. Одним из основных является кателицидин. В результате его протеолитического гидролиза появляется пептид LL-37. Пептид LL-37 способствует активации воспаления, опосредованного NLRP3, в макрофагах. Это приводит к внутриклеточному процессингу и созреванию активной формы интерлейкинов 1 и 18. При перманентном физиологически нормальном показателе pH антимикробные протеины остаются стабильными, а следовательно, основной линией терапии дерматоза является нормализация гомеостаза кожи, в частности стабилизация физиологических цифр pH, и снижение активности провоспалительных агентов.

Исходя из знаний о патогенетических процессах, наиболее часто в лечении больных розацеа применяют топические препараты на основе азелаиновой кислоты (АК). Как конечный продукт окисления линолевой кислоты, она синтезируется физиологическим путем в коже здорового человека. АК обладает разнообразными клиническими эффектами. Ее применение способствует не только нормализации и стабилизации pH кожи, но и снижению активности 5-альфа-редуктазы, что приводит к местному антиандрогенному действию, а следовательно, снижению концентрации дигидротестостерона в себоцитах и восстановлению процессов кератинизации и синтеза себума. Кроме этого, АК снижает продукцию нейтрофилами реактивных форм кислорода путем усиления экспрессии гена *p53* в себоцитах, что способствует их гибели. Антиоксидантный эффект АК основан на уменьшении синтеза гидроксильных и супероксидных радикалов и снижении воспаления. Пролонгированное применение АК улучшает дифференцировку эпидермиоцитов, а также обладает депигментирующим действием при наличии поствоспалительной пигментации.

Еще одним дополнительным методом терапии больных розацеа является фотодинамическая терапия. Ее терапевтическое действие основано на селективной деструкции патологических клеток. Вследствие накопления фотосенсибилизатора в поврежденных клетках и активации его под влиянием света определенной длины волны достигаются необходимые клинические эффекты.

На данный момент известно большое количество фотосенсибилизаторов подобного действия. Одним из самых эффективных и распространенных, с комплексным воздействием в практической медицине является чистый хлорин е6. Для его получения используют спирулину (*Spirulina platensis*) после специальной химической переработки «живых» водорослей. В сравнении с порфиринами, наиболее известными фотосенсибилизаторами, хлорин интенсивнее абсорбирует в красном спектре света. На

сегодняшний день хлорин еб применяется в форме трисмеглуминовой соли хлорина еб.

После нанесения фотосенсибилизатора на кожу начинается накопление производных хлорина еб на мембранах патологических клеточных структур. При воздействии на данные клетки светом в интервале длин волн (630 ± 5 нм), соответствующих спектру поглощения производных хлорина еб, происходят стимуляция клеточных и гуморальных структур иммунной системы человека, повышение синтеза пероксидантов (синглетный кислород, NO и т.п.), которые, в свою очередь, инициируют комплекс биохимических реакций, подавляющих развитие и возникновение патологических процессов. Благодаря этому нормализуется крово- и лимфообращение, улучшаются реологические свойства крови, происходит стимуляция синтеза АТФ, в результате чего достигаются противовоспалительный, регенеративный, обезболивающий, противоотечный, десенсибилизирующий и иммуномодулирующий эффекты.

СОЧЕТАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ РОЗАЦЕА ЭРИТЕМАТОЗНО-ТЕЛЕАНГИЭКТАТИЧЕСКОГО ПОДТИПА С ПОМОЩЬЮ АЗЕЛАИНОВОЙ КИСЛОТЫ (ОРИГИНАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ СКИНОРЕН®) И ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ: СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Поскольку процент заболеваемости розацеа выше у женщин в возрасте 30–50 лет, а обращаемость к врачу-дерматовенерологу достаточно низкая, то первичным звеном в постановке диагноза зачастую становится врач-косметолог. Нам удалось провести сравнительное проспективное открытое исследование в достаточно большой группе пациентов с розацеа эритематозно-телеангиэктатического подтипа с применением геля с 15% содержанием азелаиновой кислоты (оригинальный препарат Скинорен®) и фотодинамической терапии (HELEO4™).

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность сочетанного применения 15% геля азелаиновой кислоты (Скинорен®) и фотодинамической терапии (HELEO4™) у пациентов с розацеа эритематозно-телеангиэктатического подтипа.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе филиала кафедры дерматовенерологии и косметологии с курсом ДПО Ставропольского государственного медицинского университета клиники «АМК-клиник» (амбулаторный прием).

Под наблюдением находились 47 пациенток в возрасте от 32 до 65 лет (средний возраст $39,4 \pm 7,3$ года) с розацеа эритематозно-телеангиэктатического подтипа легкой степени тяжести. Средний возраст манифестации заболевания составил $33,1 \pm 3,8$ года. Диагноз устанавливался на основании осмотра, данных анамнеза и клинических проявлений болезни. Определение тяжести заболевания проводилось с помощью шкалы диагностической оценки розацеа (ШДОР): распространенность поражений (%), объективные и субъективные критерии (минимальное количество баллов составляет 0, максимальное — 21).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ SPSS 17.0 for Windows. При проверке статистических данных критический уровень значимости был равен 0,05 (p — достигнутый уровень значимости).

Пациенты были разделены на 2 группы: опытная и контрольная. Пациенты опытной группы (ОГ), 22 женщины, получали 15% гель азелаиновой кислоты (Скинорен®) на кожу лица 2 раза в сутки (утром и вечером) и курс фотодинамической терапии (HELEO4™) 1 раз в 10 дней 8 процедур.

Пациентам контрольной группы (КГ), 25 женщинам, проводилась монотерапия 15% гелем азелаиновой кислоты (Скинорен®) на кожу лица 2 раза в сутки (утром и вечером).

Изучение динамики терапии клинических проявлений с помощью ШДОР было проведено до начала терапии и по ее завершении и включало:

- качественную оценку эритемы (0 — ощутимой нет, 1 — легкая, 2 — умеренно выраженная, 3 — тяжелая);
- определение количества папул и пустул (0 — менее 10, 1 — от 11 до 20, 2 — от 21 до 30, 3 — более 30);
- наличие телеангиэктазий (0 — отсутствуют, 1 — менее 10% лица, 2 — от 11 до 30%, 3 — более 30%).

Также оценивали второстепенные признаки:

- сухость кожи и наличие шелушения (0 — отсутствует, 1 — слабая, 2 — умеренная с незначительным шелушением, 3 — сильная с выраженным шелушением);
- субъективные ощущения (чувство жжения и покалывания кожи, наличие отека лица) (0 — отсутствует, 1 — слабое, 2 — умеренное, 3 — сильное).
- выраженность симптомов офтальморозацеа (0 — отсутствует, 1 — незначительная гиперемия (блефарит), 2 — конъюнктивит, 3 — кератит, язва роговицы).

Описание и обоснование терапии

15% гель азелаиновой кислоты (Скинорен®) назначался по схеме 2 раза в сутки (утром и вече-

ТАБЛИЦА. Критерии оценки эффективности лечения больных розацеа

КРИТЕРИЙ	ДИНАМИКА СИМПТОМОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ
Клиническое излечение	Отсутствие эритемы или минимальная остаточная эритема
Значительное улучшение	Легкая эритема в центральной части лица
Улучшение	Слабая или умеренная гиперемия в центральной части лица
Слабое улучшение	Умеренная эритема лица
Отсутствие эффекта	Умеренная или выраженная эритема по всему лицу, увеличение количества телеангиэктазий



РИС. 1. Пациентка с розацеа эритематозно-телеангиэктатического подтипа легкой степени тяжести до и после сочетанной терапии с применением фотодинамического метода и 15% геля азелаиновой кислоты



РИС. 2. Пациентка с розацеа эритематозно-телеангиэктатического подтипа легкой степени тяжести до и после сочетанной терапии с применением фотодинамического метода и 15% геля азелаиновой кислоты

ром). Через месяц после начала применения препарата назначался курс фотодинамической терапии (HELIO4™) 1 раз в 10 дней 8 процедур с последующим непрерывным использованием 15% геля азелаиновой кислоты еще в течение 2 мес.

Выбор препарата Скинорен® (15% геля азелаиновой кислоты) был обусловлен рядом его преимуществ: оригинальный препарат, крайне низкая доля нежелательных явлений после даже длительного применения, а выраженность побочных явлений практически исключена при правильном использовании средства, разрешен к применению у беременных женщин и в период лактации, не имеет сезонных ограничений к применению, нормализует процесс кератинизации, помимо противовоспалительного, антибактериального, себорегулирующего действия, также обладает депигментирующим эффектом, что является важным моментом в борьбе с розацеа.

Результаты исследования

Максимальная сумма баллов оценки тяжести розацеа до начала исследования составляла 7, минимальная — 3. Сумма от 1 до 7 баллов соответствует легкой степени тяжести розацеа (именно данная группа пациентов была сформирована для нашего исследования), 8–14 — средней, 15–21 — тяжелой. Средний балл составил $4,33 \pm 0,34$.

По завершении терапии в ОГ средний балл по шкале ШДОР составил 0,8 (с минимальным значением 0 баллов и максимальным — 2 балла), что на 38,5% ($p < 0,05$) превышает показатели в КГ — 1,3 (с минимальным значением 1 и максимальным — 3 балла).

У пациентов ОГ в 67,3% случаев отмечался полный регресс клинической симптоматики (см. **таблицу**). У 82,1% пациентов в ОГ наступила длительная ремиссия (**рис. 1, 2**).

ВЫВОД

Таким образом, проведенное сравнительное проспективное открытое исследование лечения больных розацеа эритематозно-телеангиэктатического подтипа легкой степени тяжести путем сочетанной методики применения 15% геля азелаиновой кислоты (Скинорен®) с фотодинамической терапией (HELIO4™) показало преимущества перед монотерапией. Исследование применения комбинации медикаментозной и аппаратной методик обнаружило не только более быстрые и стабильные результаты терапии больных розацеа эритематозно-телеангиэктатического подтипа легкой степени тяжести, но и нормализацию гомеостаза, а также пролонгацию периода ремиссии.