

# Эффективность низких доз изотретиноина при лечении больных папулопустулезным подтипом розацеа

👁 В.Ш. Сайдалиева

“Твоя клиника”, г. Москва

Клиническое разнообразие симптомов и многофакторность генеза розацеа определяют проведение комплексных лечебных мероприятий, способствующих уменьшению общей и местной интоксикации, воспаления, а также нормализации тонуса сосудов кожи лица. Применение низких доз изотретиноина способствует выраженной клинической эффективности проводимой терапии и минимизации побочных эффектов.

*Ключевые слова:* розацеа, папулопустулезный подтип, изотретиноин, антирадикальная активность, противовоспалительная активность, клиническая эффективность, клиническая безопасность.

## Актуальность

Проблема диагностики и лечения розацеа заслуживает пристального внимания клиницистов и экспериментаторов. Во всем мире это заболевание кожи лица является наиболее распространенной дерматологической патологией зрелого возраста: в России на розацеа приходится около 5% всех дерматологических диагнозов, в США — 8–9%, в Скандинавских странах и в Германии — 7–10%. Основной эпидемиологической характеристикой является дебют дерматоза в возрасте от 30 до 40 лет с достижением выраженной клинической картины в возрасте от 40 до 50 лет. Розацеа встречается у представителей всех рас, но преимущественно регистрируется у светлокожих женщин (60%), а фиматозные поражения кожи — только у мужчин [1–5].

Из-за преимущественной локализации высыпаний на коже лица и развития косметических дефектов заболевание розацеа способствует возникновению психологических, социальных и профессиональных

проблем. Согласно данным исследования, проведенного Национальным обществом розацеа США, у 70% пациентов с розацеа наблюдается снижение уверенности в себе и самоуважения, а 41% пациентов стараются избегать общественных контактов или хотят прервать социальные отношения из-за наличия высыпаний. Пациенты, у которых развиваются тяжелые проявления дерматоза, отмечают, что розацеа отрицательно сказывается на их профессиональной деятельности [6].

По современным представлениям розацеа — полиэтиологический дерматоз, в патогенезе которого участвуют различные универсальные патологические реакции. Основным этиологическим фактором, обуславливающим возникновение розацеа, является генетическая предрасположенность, которая приводит к лимфатической васкулопатии. Реализации генетической перестройки способствуют различные экзогенные и эндогенные триггеры: инсоляция, стресс, прием лекарственных препаратов (антагонистов кальция, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента,

*Контактная информация:* Сайдалиева Виктория Шамильевна, 7699460@mail.ru

витамина D<sub>3</sub>), употребление алкоголя и пряных продуктов, патология желудочно-кишечного тракта, вегетососудистая дистония [7, 8].

Одним из основных патофизиологических механизмов повреждающего действия фотодинамических реакций в коже является активация свободнорадикального окисления липидов [9]. Ключевая роль в этом отводится нарушению процессов перекисидации липидов, которые изменяют структуру и функциональную активность клеточных и субклеточных мембран, что может приводить к выходу протеолитических ферментов в цитоплазму клеток и кровяное русло. Это вызывает нарушение пролиферации лимфоидных клеток, способствуя запуску иммунопатологических механизмов [10]. Однако не все пациенты с розацеа ассоциируют свое состояние с воздействием ультрафиолета, некоторые отмечают положительное воздействие солнца на течение дерматоза [11].

При рассмотрении особенностей иммунного ответа у больных розацеа были обнаружены генетически обусловленные сдвиги, проявляющиеся выработкой цитокинов и антимикробных белков (кателицидина) в ответ на воздействие ультрафиолетового облучения [12–14]. В ряде исследований было установлено, что появлению первых сосудистых реакций при розацеа способствуют медиаторы воспаления (гистамин и простагландины) и активаторы ангиогенеза (фактор роста эндотелия сосудов и оксид азота (NO)). В последнее время наибольшее внимание уделяется роли процессов, приводящих к вазодилатации [15, 16].

Таким образом, полиэтиологический характер розацеа диктует необходимость проведения комплексных лечебных мероприятий, направленных на нормализацию работы сосудов кожи, уменьшение оксидативного стресса и воспалительной реакции.

**Целью** настоящего исследования являлось определение эффективности низких доз изотретиноина при комплексной терапии папулопустулезного подтипа розацеа.

## Материал и методы

Под наблюдением находился 41 пациент (6 мужчин и 35 женщин) в возрасте от 25 до 49 лет со стажем заболевания от 4 до 12 лет. Все пациенты предъявляли жалобы на ощущение жара и приливов крови к лицу. Клиническая картина соответствовала папулопустулезному подтипу розацеа: наблюдалось центрорасположенное расположение папул и пустул на фоне эритемы; телеангиэктазии выявлены у 23 человек, у 17 человек воспалительные элементы имели склонность к группировке.

Среди пациентов, включенных в исследование, преобладали лица со средней степенью тяжести розацеа (средний балл по шкале дерматологической оценки розацеа (ШДОР)  $9,8 \pm 1,3$ ) — 30 человек (73,17%); у 7 пациентов (17,07%) была легкая степень тяжести розацеа ( $6,5 \pm 1,2$  балла по ШДОР) и у 4 (9,76%) — тяжелая ( $16,4 \pm 2,1$  балла по ШДОР) [17]. Частота обострений при легкой степени тяжести розацеа составила  $6,7 \pm 2,1$  раза/год, при средней —  $7,3 \pm 2,5$  раза/год, при тяжелой —  $5,9 \pm 1,3$  раза/год. Таким образом, формирование клинических ремиссий и обострений не зависело от степени тяжести розацеа.

При подсчете ранговой корреляции взаимосвязи между возрастом и стажем розацеа и тяжестью проявлений не установлено. Наиболее тяжелое течение заболевания наблюдалось у пациентов в возрастных группах от 41 до 45 лет (средние значения показателя ШДОР  $12,9 \pm 1,1$  балла) и от 46 до 49 лет (средние значения показателя ШДОР  $11,2 \pm 1,7$  балла), а также при стаже заболевания от 4 до 7 лет ( $11,5 \pm 1,7$  балла по ШДОР). При исследовании зависимости тяжести течения розацеа от пола обнаружено, что у мужчин показатель ШДОР был достоверно выше, чем у женщин ( $p < 0,05$ ).

Всем больным наряду с традиционной наружной терапией (гель с азелаиновой кислотой и 0,75% крем метронидазол) был назначен препарат из группы синтетических ароматических ретиноидов — изотре-

Динамика показателей антиоксидантного статуса у пациентов, включенных в исследование

Биохимический показатель	Период исследования	$M \pm m$
Общая антиокислительная активность, мЭкв	До лечения	$31,43 \pm 1,20$
	После лечения	$38,06 \pm 15,47$
Каталаза, мкат/л	До лечения	$24,35 \pm 5,86$
	После лечения	$25,01 \pm 7,02$
Супероксид-дисмутаза, нг/мл	До лечения	$135,46 \pm 3,90$
	После лечения	$102,24 \pm 31,25$
Трансферрин, г/л	До лечения	$3,46 \pm 0,59$
	После лечения	$2,47 \pm 0,18$
Малоновый диальдегид, мкмоль/мл	До лечения	$4,39 \pm 0,26$
	После лечения	$2,03 \pm 0,02^*$

\*  $p < 0,05$  по отношению к показателю до лечения.

тиноин по 10 мг/сут в течение 4 нед. Отдаленные результаты оценивали через 4 мес после окончания терапии.

Неоднократно доказано, что применение изотретиноина для лечения пациентов с розацеа способствует уменьшению активности и устранению всех симптомов заболевания. Согласно данным исследований, изотретиноин подавляет пролиферативные процессы, сосудистые реакции и хемотаксис лейкоцитов, что позволяет использовать этот препарат при лечении не только акне, но и розацеа, а другие формы ретиноидов — при экземе и псориазе. В свою очередь, было определено профилактическое действие ретиноида в отношении формирования фиматозных изменений [18, 19].

### Результаты

Через 1 мес после лечения было зарегистрировано достоверное снижение показателя ШДОР с  $9,6 \pm 1,9$  до  $1,1 \pm 0,02$  балла ( $p < 0,001$ ), что проявлялось полным разрешением папул и пустул, уменьшением эритемы (более чем на 70%) и снижением выраженности телеангиэктазий. Необходимо отметить, что динамика показателя ШДОР продолжалась и после отмены изотретиноина на фоне применения только наружной

терапии, что привело к клинической ремиссии через 4 мес наблюдения в 46,41% случаев. Важно отметить, что при проведении комплексной терапии с использованием изотретиноина результаты лечения не зависели от возраста пациентов, а суммарное относительное снижение показателя ШДОР составило  $86,6 \pm 11,96\%$ .

Переносимость лечения с использованием низких доз изотретиноина была хорошей, так как нежелательные явления при приеме ретиноида имеют дозозависимый характер. Побочные реакции отмечены только у 7 пациентов (17,07%) в виде ретинового дерматита (преимущественно хейлит и шелушение в области кожи щек), который разрешился через 10–14 дней от начала приема препарата, не требовал отмены изотретиноина и не сопровождался изменениями биохимических показателей.

Для определения влияния изотретиноина на антиоксидантный статус всем пациентам до и после лечения (через 4 нед) проводилась оценка динамики показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы (таблица).

Результаты анализа динамики основных биохимических маркеров антиоксидантной системы свидетельствовали об антирадикальной активности изотретиноина, что выражалось в относительном повышении общей антиокислительной активности (с  $31,43 \pm 1,20$  до  $38,06 \pm 15,47$  мЭкв) и достоверном уменьшении количества основного продукта окисления — малонового диальдегида (с  $4,39 \pm 0,26$  до  $2,03 \pm 0,02$  мкмоль/мл;  $p < 0,05$ ).

Эндотелий интимы сосудов выполняет барьерную, секреторную, гемостатическую, вазотоническую функцию, играет важную роль в процессах воспаления и ремоделирования сосудистой стенки. Эндотелиальную дисфункцию можно определить как неадекватное (увеличенное или сниженное) образование в эндотелии различных биологически активных веществ. Наиболее вероятным звеном в эндотелии, подвергающимся повреждению при перечисленных нару-

шениях, является система синтеза важного эндотелиального фактора — NO. Многие клетки осуществляют свою функцию через продукцию NO. Например, макрофаги ингибируют пролиферацию лимфоцитов с помощью NO-зависимого механизма. Оксид азота оказывает разнообразные гомеостатические воздействия — как активатор растворимой гуанилатциклазы, стимулятор нейронов, нейротрансмиттер периферической нервной системы, регулятор сокращения гладкой мускулатуры и сосудистого эндотелия. Кроме того, NO участвует в формировании обонятельной памяти, синаптических связей и их ремоделировании. Одним из главных условий ангиогенеза является повышение проницаемости эндотелия, что связывают преимущественно с действием NO. Повышение проницаемости сосудов необходимо для выхода белков плазмы крови, и в первую очередь фибриногена, что приводит к образованию фибриновой основы для последующей миграции эндотелиоцитов. Оксид азота отвечает за вазодилаторный эффект релаксирующего фактора, выделяемого эндотелием. Нестабильность NO делает непригодными стандартные методы его определения. Большая часть NO окисляется в нитрит ( $\text{NO}_2$ ) и нитрат ( $\text{NO}_3$ ) — для определения уровня метаболитов используется реакция Грисса [20, 21].

В ходе исследования впервые в России был проведен анализ влияния изотретиноина на уровень метаболитов NO в сыворотке крови. Через 4 нед лечения средний уровень метаболитов NO в сыворотке крови снизился с  $59,51 \pm 6,02$  до  $41,47 \pm 1,20$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ) и приблизился к нормальным показателям, что способствовало выраженно-

му уменьшению основного клинического признака дерматоза — эритемы. Необходимо отметить, что снижение уровня метаболитов NO прямо коррелировало с уменьшением количества малонового диальдегида ( $r = 0,34$ ,  $p < 0,05$ ).

Противовоспалительную активность изотретиноина оценивали на основании динамики уровня интерлейкина- $1\beta$  и интерлейкина-6 в сыворотке крови. Как известно, именно эти провоспалительные цитокины играют ключевую роль в развитии воспалительной реакции при розацеа [22].

В результате лечения уровень интерлейкина- $1\beta$  достоверно снизился и через 4 мес наблюдения практически не изменился: до лечения —  $17,4 \pm 9,6$  пг/мл, после лечения —  $4,6 \pm 1,5$  пг/мл, через 4 мес —  $5,1 \pm 4,6$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). Уровень интерлейкина-6 снижался аналогичным образом:  $99,4 \pm 23,3$ ;  $21,6 \pm 3,5$  и  $19,1 \pm 3,5$  пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, на фоне комплексной терапии с использованием изотретиноина у пациентов с папулопустулезным подтипом розацеа наблюдалась положительная динамика уровня цитокинов, метаболитов NO и показателей антиоксидантного статуса. Все значения приблизились к нормальным, что проявлялось выраженным уменьшением симптомов заболевания и наступлением ремиссии у подавляющего большинства пациентов при минимальном количестве побочных реакций.

*Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте [www.atmosphere-ph.ru](http://www.atmosphere-ph.ru)*

### Efficacy of Low-Dose Isotretinoin in Patients with Papulopustular Rosacea

V.Sh. Saydalieva

The variety of signs and multifactorial origin of rosacea require complex treatment options. They reduce systemic and local intoxication, inflammation and improve vascular tone of face skin. Low-dose isotretinoin has marked clinical efficacy and minimal side effects.

*Key words:* papulopustular rosacea, isotretinoin, antiradical activity, anti-inflammatory activity, clinical efficacy, clinical safety.