

Применение ботулинического токсина типа А у пациентов с эритематозно-телеангиэктатическим подтипом розацеа

О. А. Егорова, врач-косметолог

ЛРКЦ «Юдино» — ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» Минздрава России, с. Юдино, Московская область

Use of botulinum toxin type A in patients with erythematous-telangiectatic rosacea

O. A. Egorova

Yudino — Russian Scientific Centre for Medical Rehabilitation and Balneology, Yudino, Moscow Region, Russia

Резюме

В статье описаны актуальные данные по этиологии розацеа и клиническим формам заболевания. Дано патогенетическое обоснование целесообразности применения ботулинического токсина типа А (БТА) при эритематозно-телеангиэктатическом подтипе розацеа. Проведено исследование с участием 30 пациентов с ЭТПР по лечению проявлений данного дерматоза с помощью инъекций БТА в мезотехнике. В результате установлена положительная роль применения БТА при ЭТПР на основании применения визуальной аналоговой шкалы (VAS), а также получены данные о распределении триггерных факторов и сопутствующих патологиях. Сделаны выводы об эффективности метода ботулинотерапии при розацеа и целесообразности проведения дальнейших исследований для оптимизации дозы и кратности введения ботулинического токсина типа А для более выраженного и стойкого результата.

Ключевые слова: розацеа, эритемо-телеангиэктатический, этиология, патогенез, исследование, ботулинический токсин типа А, триггерный фактор, терапия.

Summary

The article describes relevant data on the etiology of rosacea and the clinical forms of the disease. A pathogenetic substantiation of the feasibility of using botulinum toxin type A (BTA) with an erythematous-telangiectatic subtype of rosacea is given. A study was conducted involving 30 patients with ETR to treat the manifestations of this dermatosis using BTA injections in mesotechnics. As a result, we established a positive role for the use of BTA in ETP based on the use of a visual analogue scale (VAS), and also obtained data on the distribution of trigger factors and associated pathologies. We came to conclusions about the effectiveness of the botulinum toxin method for rosacea and the feasibility of further studies to optimize the dose and frequency of administration of type A botulinum toxin for a more pronounced and lasting result.

Key words: rosacea, erythema-telangiectatic, etiology, pathogenesis, research, botulinum toxin type A, trigger factor, therapy.

Насыщенная этиопатогенетическая картина розацеа дает объяснение многообразию способов лечения заболевания. Базовая терапия назначается в зависимости от стадии и клинической формы дерматоза, но не всегда дает хорошие результаты. На протяжении многих лет исследуются новые препараты, методы лечения и их комбинации для достижения значимого клинического улучшения в борьбе с розацеа. Данная тема очень актуальна, так как локализация дерматоза на лице существенно снижает качество жизни пациентов, влечет за собой расстройство психики (социофобию) вплоть до депрессий.

Розацеа представляет собой хроническое воспалительное заболевание преимущественно кожи лица полиэтиологической, неинфекционной природы, которое характеризуется развитием на начальной стадии эритемы и телеангиэктазий с дальнейшим прогрессированием

(появлением папул, пустул, поражением глаз, формированием ринофимы) [1]. Особенностью патогенеза является изменение тонуса поверхностных артериальных сосудов кожи. Причиной ангионевроза, как проявление вегетососудистой дистонии, являются действия как экзогенных, так и эндогенных факторов. Под их влиянием происходит повышение проницаемости сосудистой стенки, барьерные функции эпидермиса ухудшаются, что приводит к появлению хорошей среды для развития воспаления. Происходит расширение поверхностных сосудов и застой в них крови, приводящее к изменению эндотелия, далее через поврежденную сосудистую стенку в периваскулярное пространство проникают медиаторы воспаления, провоцируя образование папул и пустул [2]. При отсутствии своевременного лечения процесс усугубляется разрастанием соединительной ткани, что приводит к грубым дефектам лица, при котором показаны

деструктивные методы лечения. Очень часто в патологический процесс вовлекаются глаза. Выделяют четыре подтипа розацеа: 1) эритематозно-телеангиэктатический, 2) папуло-пустулезный, 3) фиматозный, 4) офтальморозацеа. Важно отметить, что в клинической практике у пациентов с розацеа отмечается сочетание клинических проявлений, характерное для разных подтипов, так называемое перекрывание синдромов [3, 4].

Розацеа подвержены лица всех рас, но чаще светлокотоеже представители женского пола в возрасте от 25 до 65 лет. Возможно, что такая гендерная особенность связана с тем, что мужчины реже обращаются за помощью к специалистам.

Несмотря на то что к сегодняшнему дню традиционная терапия розацеа обладает весьма обширным арсеналом препаратов и методик, универсального и высокоэффективного метода терапии нет.

Таблица 1
Методы терапии розацеа с высокой доказательной базой (А–В) эффективности [13]

Метод терапии	Подтип I ЭТПР	Подтип II ПППР	Подтип III ФИМ
Фотозащита	+	+	+
Специализированная косметика по уходу за кожей при розацеа	+	+	+
Бримонидина тартрат	+	+	–
Ивермиктин	–	+	–
Метронидазол	–	+	–
Азелаиновая кислота	–	+	–
Системные антибактериальные препараты	–	+	+
Низкие дозы изотретиноина	–	+	+
Лазеротерапия	+	+	+
Некогерентное интенсивное световое излучение (IPL)	+	+	+
Микротоковая терапия	+	+	+
Хирургическое лечение, дермабразия, электрокоагуляция	–	–	+
Криотерапия	+	–	+

Интересным становится тот факт, что применение ботулинического токсина типа А (БТА) оказывает весьма положительное воздействие на симптомы дерматоза [5]. Использование указанного токсина в общей мировой медицинской практике насчитывает несколько десятилетий официально более чем по 16 показаниям, еще около 100 нозологий, в том числе дерматологических, находятся в разработке для внедрения ботулинотерапии для их коррекции [6].

Помимо способности прерывать передачу нервного импульса в ацетилхолиновых синапсах, БТА влияет и на другие механизмы межклеточного взаимодействия. Установлено, что белковая молекула угнетает высвобождение медиаторов нейrogenного воспаления, а также положительно влияет на процессы заживления ран как за счет противовоспалительного действия, так и за счет влияния на активность фибробластов и стимуляцию ангиогенеза. Отмечено, что ботулинический токсин типа А способен влиять на экзокринные железы, что широко применяется в дерматологической практике [6, 7]. Касаемо применения БТА для купирования проявления розацеа, следует отметить, что масштабных исследований по этому поводу не проводилось, а наличие отдельных сообщений о благоприятном воздействии

ботулинотерапии на симптоматику данного дерматоза подчеркивает целесообразность исследований в заданном направлении.

Использование ботулинического токсина типа А имеет патогенетическое обоснование. Установлено, что вегетативные нарушения при розацеа способствуют повышению чувствительности холинергических рецепторов, приводящих к высвобождению медиаторов воспаления, провоцирующих развитие розацеа [8]. Ацетилхолин, вырабатываемый нервными окончаниями парасимпатических волокон, влияет на органы, стимулируя М- и Н-холинорецепторы, расположенные в протоках слюнных желез и эндотелии сосудов. Их избыточная стимуляция приводит к следующим последствиям: усилению миграции кератиноцитов, приводящей к фолликулярной окклюзии; повышению активности слюнных желез; выделению нейропептида (субстанции Р), вызывающего эндотелийзависимую вазодилатацию; выделению важных медиаторов воспаления; выделению оксида азота (эндотелиальный фактор релаксации, участвующий в расширении сосудов).

Ботулинический токсин типа А способен блокировать пресинаптический выброс ацетилхолина из нервной терминали перифери-

ческого холинергического синапса, этот момент и послужил основанием для его использования в дерматологии, в том числе и для лечения розацеа. БТА способен воздействовать на парасимпатическую нервную систему, ингибировать секреторную активность потовых и слюнных желез, стимулировать обновление кератиноцитов, способствовать высвобождению ацетилхолина, что в дальнейшем уменьшает выраженность фолликулярной окклюзии, а также ингибирует высвобождение эндотелием оксида азота — эндотелиального фактора релаксации, влияющего на расширение сосудов кожи. Противовоспалительное действие (уменьшение эритемы) БТА обусловлено блокировкой негативных эффектов медиаторов воспаления [7, 9].

Эритема (как транзиторная, так и стойкая) и телеангиэктазии свойственны не только пациентам с розацеа, отмечено много других состояний, при которых наблюдаются данные явления. Сюда можно отнести менопаузальный период, гипертермию, эмоциональные перегрузки, применение некоторых лекарств (вазодилаторы, нитроглицерин, блокаторы кальциевых каналов, морфий, опиаты, холинергические препараты), а также прием алкоголя, некоторых продуктов, а также забо-



Рисунок 1. Распределение пациентов с розацеа по провоцирующему фактору.

левания, такие как карциноидный синдром, феохромоцитома, мастоцитоз, медуллярный рак щитовидной железы, карцинома почки [10, 11]. Группой ученых из Ирана были проведены клинические исследования по применению ботулинического токсина типа А для лечения эритематозно-телеангиэктатических состояний лица у пациентов не только с розацеа, но и с некоторыми вышеперечисленными состояниями. Доктора использовали дозу 30 единиц БТА на каждого пациента. В ходе их работы было получено очевидное улучшение симптоматики [12].

Основные направления терапии включают устранение провоцирующих факторов, обеспечение адекватного ежедневного ухода за кожей, фотозащиту, медикаментозную терапию, аппаратные методы лечения. Ниже, в табл. 1, представлены методы терапии розацеа с высокой доказательной базой (А–В) эффективности, ввиду чего являются приоритетными в выборе стандартного лечения.

Стоит отметить, что среди всех подтипов розацеа наиболее часто встречается I тип — эритематозно-телеангиэктатический (ЭТПР), характеризующийся приливами и постоянным покраснением центральной части лица, наличием телеангиэктазий разной степени выраженности. ЭТПР выявляется в четыре раза чаще чем папуло-пустулезный, зачастую пациенты обращаются к специалистам, имея симптоматику именно ЭТПР, не дожидаясь дальнейшего усугубления болезни [14].

Цель исследования: отразить наличие триггерных факторов и сопутствующих патологий при розацеа в процентном соотношении, дать оценку эффективности и переносимости применения ботулинического токсина типа А в лечении пациентов с эритематозно-телеангиэктатическим подтипом розацеа.

Материалы и методы

Под нашим амбулаторным наблюдением в лечебно-реабилитационном клиническом центре «Юдино» — филиале ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» Минздрава России находилось 30 пациентов с эритематозно-телеангиэктатическим подтипом розацеа.

Критерии отбора пациентов для исследования: возраст старше 18 лет; женский пол; установленный диагноз «розацеа, эритематозно-телеангиэктатический подтип».

Возраст пациенток: от 25 до 60 лет. Давность заболевания: от 2 до 13 лет (в среднем 5,8 года). Для наблюдения мы намеренно выбирали пациентов женского пола, так как для них более присуща данная патология, нежели для мужского (примерное соотношение 4:1), а также проявления розацеа в виде эритемы и телеангиэктазий больше беспокоят женскую половину.

Из анамнеза пациентов, участвующих в исследовании, установили триггерные факторы, способствующие усилению кожных проявлений

при розацеа: тепловые воздействия (сауна, солярий, избыточная инсоляция) у 23 (76,7%), нарушения диеты у 27 (90,0%), стрессовые факторы у 13 пациентов (43,3%). Из этого следует, что в провоцировании розацеа участвуют несколько триггеров. Кроме этого, у больных были отмечены следующие сопутствующие патологии: заболевания желудочно-кишечного тракта у 17 (56,7%), нарушения менструального цикла (в том числе менопауза) у 11 (36,7%), неврологические расстройства (микроинсульты в анамнезе, депрессии) у 5 (16,7%), заболевания эндокринной системы у 4 (13,3%), заболевания сердечно-сосудистой системы у 4 (13,3%), комбинация нескольких вышеперечисленных патологий у 2 пациентов (6,7%). Визуальная картина триггерных факторов обострения розацеа отражена на рис. 1.

Исходя из вышеупомянутой информации, стоит отметить необходимость соблюдения стандартных рекомендаций при выборе терапии розацеа, а именно — по возможности исключать негативное влияние триггерных факторов, компенсировать сопутствующие патологии.

У всех пациентов, участвующих в исследовании, выявлена розацеа эритематозно-телеангиэктатического подтипа, диагноз выставлялся на основании клинико-анамнестических данных с учетом основных и второстепенных диагностических критериев [3, 15]. Для определения степени тяжести мы использовали модифицированную визуальную аналоговую шкалу (VAS) [16]. По 5-балльной системе оценивали степень выраженности эритемы и телеангиэктазий, каждый симптом по отдельности, где: 0 — отсутствие поражений; 1 — практическое отсутствие поражений; 2 — легкая степень поражений; 3 — умеренная степень поражений; 4 — тяжелые поражения и 5 — очень тяжелые поражения.

До начала исследования пациенты получали стандартную терапию: местная азелаиновая кислота, местный метронидазол, криотерапия, некоторые применяли противовос-

палительную дозу доксициклина и другие препараты, используемые при ЭТПР [17]. Эффект от лечения был положительным, но незначительным, пациенты продолжали предъявлять жалобы на покраснение лица. Испытуемым было назначено: минимизация воздействия триггерных факторов; диета; ежедневный уход за лицом с использованием специализированных средств для чувствительной кожи, способных восстанавливать барьерные функции (Сетафил, зарегистрированный на территории РФ), а также защита от солнца с SPF-фактором; была проведена процедура онаботулотоксина типа А в мезотехнике.

Мезотехника представляет собой внутрикожное (поверхностное) введение ботулинического токсина типа А малыми дозами, часто в большое количество точек. На основании собственных наблюдений, а также опираясь на опыт применения БТА для лечения розацеа иностранными коллегами, была разработана схема применения онаботулотоксина типа А для коррекции эритематозно-телеангиэктатического подтипа дерматоза в данном исследовании [18, 19]. Препарат онаботулотоксина типа А, разведенный до 10 ЕД в 1 мл, в дозе 30 ЕД на пациента (3 мл готового препарата), вводится внутрикожно под углом 75 градусов каждые 0,5 см², 0,05 ЕД на вкол в пораженные участки лица (как правило центральные) после предварительной аппликационной анестезии, однократно. Примерная схема инъекций отображена на рис. 2, но может отличаться у разных пациентов в связи с особенностями локализации эритемы и телеангиэктазий.

Важно отметить технику введения: она должна быть максимально поверхностной, до побеления тканей

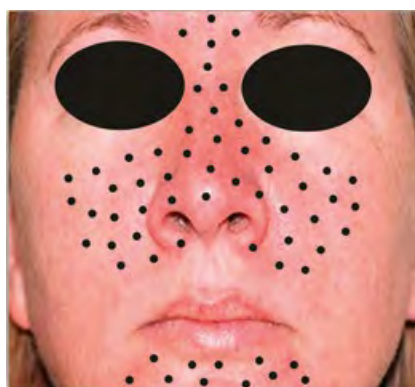


Рисунок 2. Примерная схема инъекций БТА. ■ — 0,5 ЕД (0,05 мл) БТА.

и просачивания микродоз препарата через поры, чтобы минимизировать риск затрагивания мимической мускулатуры.

Эффективность используемого метода оценивалась до лечения, через 2 недели, 1, 3, 5 месяцев после инъецирования токсина при помощи шкалы VAS, как указано выше. Учет побочных явлений и реакций проводили по 4-балльной шкале: 1 — отсутствие побочных реакций; 2 — побочные реакции, не требующие медицинского вмешательства; 3 — побочные реакции, требующие назначения препара-

тов для их устранения; 4 — сильные побочные реакции, исключающие повторное использование данного метода.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования нами отмечено положительное действие метода на симптоматику заболевания у 28 из 30 пациентов (93,3%), проявления эритемы и телеангиэктазий начали уменьшаться уже через 7 дней после проведенной процедуры. Таким образом, средний балл при оценке эритемы у исследуемых пациентов до проведенной процедуры составил 4,6; средний балл при оценке телеангиэктазий — 3,3. Дальнейшая оценка эффективности лечения описана в табл. 2.

На графике (рис. 3) можно увидеть визуальную картину выраженности симптомов в динамике (баллы по шкале VAS) после применения ботулинического токсина типа А в лечении эритематозно-телеангиэктатического подтипа розацеа.

Исходя из данных, можно сделать вывод о благоприятном воздействии испытуемого метода на симптома-

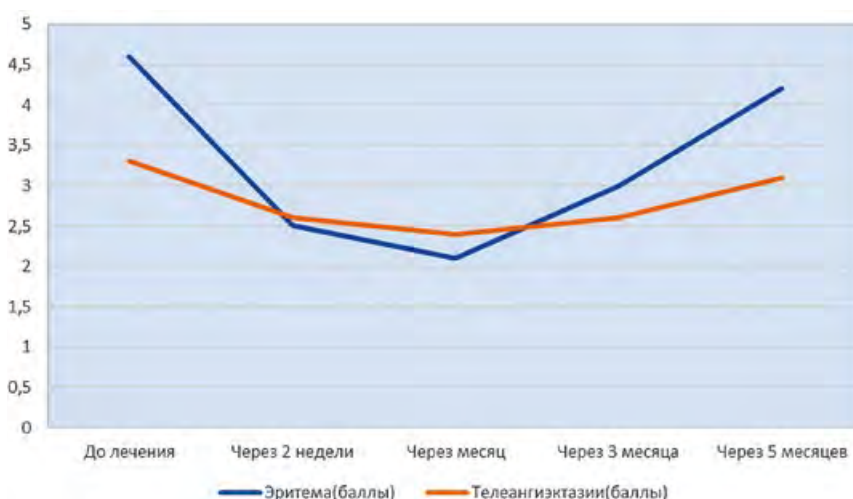


Рисунок 3. Динамика симптомов при ЭТПР после применения ботулинического токсина типа А.

Таблица 2
Оценка выраженности и эффективности клинических проявлений ЭТПР после ботулинотерапии во временном интервале

	До лечения (баллы)	Через 2 недели (баллы)	Через месяц (баллы)	Через 3 месяца (баллы)	Через 5 месяцев (баллы)
Эритема	4,6	2,5	2,1	3,0	4,2
Телеангиэктазии	3,3	2,6	2,4	2,6	3,1
Эффективность		Э — 45,7% Т — 21,0%	Э — 54% Т — 27,0%	Э — 34,8% Т — 21,0%	Э — 8,7% Т — 6,0%

тику ЭТПР. Клинический эффект развивается в течение нескольких недель, с пиком подавления нежелательных явлений, таких как эритема и телеангиэктазии, 1 месяц. Период до 3 месяцев с момента процедуры является клинически компенсированным, в этот период пациенты отмечают удовлетворенность от проведенного лечения, далее происходит постепенное возвращение кожных проявлений, однако к моменту последнего осмотра (5 месяцев после ботулинотерапии) отмечается незначительная, но положительная динамика в сравнении с исходной картиной. Что касается развития побочных реакций, следует отметить, что в целом инъекции БТА переносятся хорошо, с минимумом дискомфорта. Среди нежелательных явлений были зарегистрированы следующие: болезненность во время проведения процедуры, головная боль, парестезии в зоне инъектирования, временное обострение заболевания (усиление эритемы в ответ на механическое раздражение). По 4-балльной шкале 2 балла (побочные реакции, не требующие медицинского вмешательства) получили 8 пациентов; все остальные, 22 человека, жалоб на нежелательные явления не предъявляли и получили 1 балл (отсутствие побочных реакций). Таким образом, можно говорить о хорошей переносимости и безопасности использования выбранной дозы БТА при розацеа. По итогам наблюдения, от момента лечения испытуемым методом до последней оценки результатов, все пациенты удовлетворены терапией, они отметили сокращение числа приливов, уменьшение выраженности эритемы, в отдельных случаях вплоть до ее регрессии, сокращение площади телеангиэктазий. Кроме этого, наблюдались улучшение текстуры кожи, сокращение морщин, выравнивание рельефа кожи лица, что, безусловно, повышает качество жизни пациентов. Минусом можно отметить краткосрочный эффект.

Из вышесказанного следует, что применение ботулинического токсина типа А является безопасным и эффективным для лечения эритематозно-те-

леангиэктатического подтипа розацеа, данный метод можно рекомендовать для терапии данной патологии. Также необходимо минимизировать воздействие триггерных факторов как провоцирующий агент розацеа, компенсировать сопутствующие патологии для того, чтобы создать благоприятный фон для последующей терапии.

Стоит отметить, что в литературе встречаются различные методики применения БТА для лечения розацеа — как с более низкими дозами токсина (15–20 ЕД), так и более высокими (75 ЕД), различным разведением токсина, однократным введением препарата и курсовым лечением (до трех сессий) с промежутком несколько недель [20]. Несмотря на различие методик, во всех исследованиях отмечается достижение клинического эффекта. Высокие дозы и применение токсина в несколько этапов дают в отдельных случаях более быстрый ответ и стойкий результат, но могут хуже переноситься пациентами, так как с повышением дозы препарата, как правило, растет число побочных действий, а неоднократное введение препарата сложнее воспринимается пациентами и более затратно в финансовом отношении. Из этого следует необходимость дальнейшего исследования методики применения ботулинического токсина в лечении розацеа для оптимизации дозы и кратности введения ради достижения выраженного и максимального стойкого результата.

Список литературы

1. Chauhan N., Ellis D. A. Rosacea: pathophysiology and management principles // *Facial Plast. Surg. Clin. North Am.* 2013. Vol. 21. N 1. P. 127–136.
2. Steinhoff M., Schmelz M., Schaubert J. Facial erythema of rosacea — aetiology, different pathophysiologies and Treatment Options. *Acta Derm Venereol* 2015 Dec 30.
3. Wilkin J., Dahl M., Detmar M., Drake L., Feinstein A., Odom R. (2002) Standard classification of rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 46 (4): 584–7.
4. Tan J, et al. *Br J Dermatol* 2013; 169 (3): 555–62.
5. Yuraitis M., Jacob C.I. Botulinum toxin for the treatment of facial flushing. *Dermatol Surg* 2004; 30 (1): 102–104.
6. Durham P.L., Cady R. Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion from trigeminal nerve cells by botulinum toxin type A: Implications for migraine therapy. *Headache* 2004; 44: 35–42.

7. Bansal C., Omlin K. J., Hayes C. M., et al. Novel cutaneous uses for botulinum toxin type A. *J Cosmet Dermatol* 2006; 5: 268–272.
8. Мимов А. В. Комбинированное применение импульсного лазерного излучения и ультразвукового воздействия в лечении больных розацеа. Автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук, 2013.
9. Yosipovitch G., Reis J., Tur E., et al. Sweat secretion, stratum corneum hydration, small nerve function and pruritus in patients with advanced chronic renal failure. *Br J Dermatol* 1995; 133: 561.
10. Izikson L., English JC, Zirwas MJ. The flushing patient: Differential diagnosis, workup, and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 193–208.
11. Friedman BS, Germano P., Milette J, Metcalfe DD. A clinicopathologic study of ten patients with recurrent unexplained flushing. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 53–60.
12. Eshghi G., Khezrian L., Alirezai P. Botulinum Toxin A in Treatment of Facial Flushing. *Acta Med Iran* 2016 Jul; 54 (7): 454–7.
13. Круглова А. С., Мурашкин Н. Н., Стенько А. Г., Агафонова Е. В. Рекомендации по применению ивермектина и бримонидина тартрата при различных подтипах розацеа. Москва, 2018.
14. Del Rosso J. Q., Gallo R. L., Tangheiti E. et al. An evaluation of potential correlation between pathophysiologic mechanisms, clinical manifestations, and management of rosacea. *Cutis* 2013; 91 (suppl 3): 1–8.
15. Schwab V. D., Sulk M., Seeliger S. (2011) Neurovascular and Neuroimmune Aspects in the Pathophysiology of Rosacea. *J Invest Dermatol Symp Proc.* Vol. 15, No 1, pp. 53–62.
16. Scott J, Huskisson EC. Graphic representation of pain. *Pain* 1976; 2 (2): 175–184.
17. Потекаев Н. Н. Розацеа. М.-СПб: ЗАЩ «Издательство БИНОМ», «Невский диалект», 2000. 144 с.
18. Yuraitis M., Jacob C.I. Botulinum toxin for the treatment of facial flushing. *Dermatol Surg* 2004; 30 (1): 102–104.
19. Bharti J, Sonthalia S, Jakhar D. Mesotherapy with botulinum toxin for the treatment of refractory vascular and papulopustular rosacea. *May* 19, 2018.
20. Ferraro G, Altieri A, Grella E, D'Andrea F. Botulinum toxin: 28 patients affected by FREY's syndrome treated with intradermal injections. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2005; 115: 344–345.

Для цитирования. Егорова О. А. Применение ботулинического токсина типа А у пациентов с эритематозно-телеангиэктатическим подтипом розацеа // Медицинский алфавит. Серия «Дерматология». — 2019. — Т. 2. — 26 (401). — С. 100–104.

