

# Эффективность комбинированного применения низких доз изотретиноина и фототерапии у пациентов с различными подтипами розацеа

Ю. И. Матушевская, к.м.н., гл. врач<sup>1</sup>

Е. В. Агафонова, к.м.н., дерматовенеролог отделения дерматовенерологии<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Поликлиническое отделение ГБУЗ Московской области «Люберецкий кожно-венерологический диспансер», г. Люберцы

<sup>2</sup>ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента России, Москва

## Efficacy of combined use of low-dose isotretinoin and phototherapy in patients with different subtypes of rosacea

Yu. I. Matushevskaya, E. V. Agafonova

Lyubertsy Dermatovenerologic Dispensary, Lyubertsy; United Hospital and Polyclinic of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow; Russia

### Резюме

**Материал и методы.** Под наблюдением в амбулаторных условиях находилось 73 пациента с различными подтипами розацеа. Для изучения эффективности комбинированного метода лечения все пациенты, в зависимости от применяемой терапии, методом простой рандомизации были разделены на две группы, внутри групп – на три подгруппы в зависимости от подтипа розацеа. Пациенты группы 1 получали монотерапию изотретиноином в дозе 8 мг в сутки в режиме ежедневного приема в течение 3 месяцев, затем в режиме через день – еще 3 месяца. Пациенты группы 2 получали комбинированную терапию изотретиноином в сочетании с фотолечением широкополосным некогерентным светом (длина волны 440–950 нм) раз в 2 недели курсом 4–6 процедур. Пациенты всех групп использовали специализированную дерматологическую косметику на протяжении всего периода исследования. **Результаты исследования.** Разработанный комбинированный метод, вне зависимости от подтипа розацеа, обладает более высокой эффективностью по сравнению с монотерапией изотретиноином: при ЭТПР суммарный индекс ДИШС снизился на 91,2%; при ПППР – на 89,6%; при сочетании подтипов – на 93,8% против 41,6, 53,4 и 54,0% в группе 1 соответственно. **Вывод.** Разработанный комбинированный метод способствует более выраженному повышению качества жизни по сравнению с монотерапией: индекс ДИЖ в группе 2 при ЭТПР снизился на 70,5%, при ПППР – на 88,5%, при сочетании подтипов – на 95%, в то время как в группе 1 – на 36,3, 72,4 и 73,8% соответственно.

**Ключевые слова:** розацеа, эритематозно-телеангиэктатический подтип, папулопустулезный подтип, изотретиноин, широкополосной некогерентный свет.

### Summary

**Material and methods.** 73 patients with different subtypes of rosacea were under observation on an outpatient basis. To study the effectiveness of the combined method of treatment, all patients, depending on the therapy used by the method of simple randomization, were divided into 2 groups, within the groups into 3 subgroups, depending on the subtype of rosacea. Patients of the 1st group received monotherapy with isotretinoin at a dose of 8 mg per day in a daily regimen for three months, then in a regimen every other day for another 3 months. Patients in group 2 received combined therapy with isotretinoin in combination with phototherapy with broadband incoherent light (wavelength 440–950 nm) once every two weeks, a course of 4–6 procedures. Patients of all groups used specialized dermatological cosmetics throughout the study period. **Research results.** The developed combined method, regardless of the subtype of rosacea, is more effective than monotherapy with isotretinoin: with ETPR, the total DISHS index decreased by 91.2%; with PPPR by 89.6%; with a combination of subtypes by 93.8% versus 41.6%, 53.4% and 54.0% in group 1, respectively. **Conclusion.** The developed combined method contributes to a more pronounced improvement in the quality of life compared to monotherapy: the DIK index in group 2 with ETPR decreased by 70.5%, with PPPR by 88.5%, with a combination of subtypes by 95.0%, while in 1 group by 36.3%, 72.4% and 73.8%, respectively.

**Key words:** rosacea, erythematous-telangiectatic subtype, papulopustular subtype, isotretinoin, broadband incoherent light.

## Актуальность исследования

Розацеа – хронический воспалительный дерматоз, характеризующийся центрофациальной эритемой, в ряде случаев воспалительными элементами папулами и пустулами, фиматозными изменениями и глазными симптомами [1]. Распространенность розацеа составляет до 10% населения в странах Западной Европы [2]. В России, по данным исследования RISE, заболеваемость отмечается в пределах 5% [2].

Заболевания фациальной локализации являются актуальной проблемой современной медицинской науки из-за выраженного отрицательного

влияния на качество жизни. Для большинства пациентов с розацеа характерно снижение качества жизни с разной степенью нарушений психоэмоционального статуса, а также депрессивно-тревожные тенденции [3]. Большинство пациентов отмечают чувство неуверенности, снижение настроения, эмоциональную лабильность, подавленность, плаксивость, раздражительность, «избегающее» поведение, сложности в межличностном общении [4].

Основными факторами в развитии дерматоза являются генетически детерминированные сосудистые из-

менения и иммунная реактивность кожи. У пациентов с розацеа имеются аномальные уровни различных протеинов, которые под действием экзогенных и эндогенных триггерных факторов активируют провоспалительные механизмы и вызывают сосудистые реакции [5]. При розацеа отмечается повышение активности клеточных образ-распознающих рецепторов (PRRs), толл-подобных рецепторов типа 2 (TLR2), сверхпродукция калликреина сериновых протеаз (KLK54), аномальные формы кателицидина (LL-37). Цитокины и хемокины, связанные с этими протеазами, в том

Таблица 1  
Динамика индекса ДИШС (в баллах) до и после лечения в 1-й группе

| Клинический признак                                                 | Подгруппа 1А<br>До лечения / после лечения | Подгруппа 1В<br>До лечения / после лечения | Подгруппа 1С<br>До лечения / после лечения |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Эритема                                                             | 3,510,29 / 1,190,13*                       | 2,890,18 / 0,990,09*                       | 3,010,19 / 1,010,12*                       |
| Динамика (%)                                                        | 66,1%                                      | 65,7%                                      | 66,3%                                      |
| Папулы                                                              | –                                          | 3,390,25 / 0,870,07*                       | 3,670,3 / 1,020,13*72                      |
| Динамика (%)                                                        |                                            | 74,3%                                      | 72,2%                                      |
| Пустулы                                                             | –                                          | 3,410,27 / 0,350,06*                       | 3,120,26 / 0,190,05*                       |
| Динамика (%)                                                        |                                            | 89,7%                                      | 93,9%                                      |
| Телеангиоэктазии                                                    | 3,050,25 / 3,010,23                        | 2,990,21 / 2,890,19                        | 2,650,22 / 2,62                            |
| Динамика (%)                                                        | 1,3%                                       | 3,3%                                       | 1,1%                                       |
| Симптом вспыхивания                                                 | 3,780,29 / 2,8125*                         | 3,010,21** / 2,010,19*                     | 2,990,19** / 2,03                          |
| Динамика (%)                                                        | 25,6%                                      | 33,2%                                      | 32,1%                                      |
| Жжение, зуд, покалывание, гиперчувствительность кожи, сухость, отек | 3,450,23 / 1,66*                           | 2,180,17** / 1,210,12*                     | 1,890,09** / 1,140,08*                     |
| Динамика (%)                                                        | 51,8%                                      | 44,4%                                      | 39,6%                                      |
| Суммарный индекс ДИШС                                               | 14,87 ± 1,14 / 8,67 ± 0,73                 | 17,87 ± 1,18** / 8,32 ± 0,83               | 17,43 ± 1,17** / 8,01 ± 0,81               |
| Динамика (%)                                                        | 41,6%                                      | 53,4%                                      | 54%                                        |

Примечание: подгруппа 1А – ЭТПР; подгруппа 1В – ПППР; подгруппа 1С – ЭТПР + ПППР; \* – сравнение с показателем до лечения при  $p < 0,01$ ; \*\* – сравнение между подгруппами при  $p < 0,01$ .

числе цитокины и хемокины семейства ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1, участвуют в патогенезе розацеа. Повышенная активность нейрососудистых рецепторов (например, TRPV) и высвобождение нейромедиаторов приводят в свою очередь к сосудистым изменениям. Активация и вовлечение иммунной системы были продемонстрированы при всех кожных подтипах розацеа, включая ЭТПР, который ранее считался обусловленным исключительно сосудистой дилатацией [2, 5].

В классификации розацеа, помимо подтипов, целесообразно выделять стойкие клинические признаки, которые присутствуют с различной степенью выраженности, постоянно и периодически возникающие симптомы, а также их степень тяжести. Эти параметры крайне важны при выборе тактики ведения пациентов в плане достижения конечной цели и длительного контроля над заболеванием.

Розацеа относится к хроническим заболеваниям, поэтому основными целями терапии являются уменьшение выраженности или полное купирование симптомов и долгосрочный контроль над заболеванием. В последние годы приоритетным стало использование комбинированных и сочетанных методов, действие которых по эффектам дополняет друг друга.

### Материал и методы исследования

Под наблюдением в амбулаторных условиях находилось 73 пациента с диагнозом «розацеа», клинически диагностированным эритематозно-телеангиэктатическим, папуло-пустулезным и сочетанием подтипов. Среди пациентов преобладали женщины – 49 (67,1 %) и 24 (32,9 %) мужчины, средний возраст пациента составлял  $49,2 \pm 3,5$  года. Длительность заболевания варьировала от года до 10 лет и в среднем составила  $5,1 \pm 2,4$  года. Для изучения эффективности комбинированного метода лечения все пациенты, в зависимости от применяемой терапии методом простой рандомизации, были разделены на две группы. В каждой группе, в зависимости от клинического подтипа розацеа, пациенты разделялись на подгруппы: А – эритематозно-телеангиэктатический подтип (ЭТПР), В – папуло-пустулезный подтип (ПППР) и С – сочетание данных подтипов (ЭТПР + ПППР). Группа 1 состояла из 34 пациентов: с ЭТПР – 10, с ПППР – 12, с ЭТПР + ПППР – 12. Все пациенты данной группы получали монотерапию изотретиноином в дозе 8 мг в сутки в режиме ежедневного приема в течение 3 месяцев, затем в режиме через день – еще 3 месяца. Группа 2 состояла из 39 пациентов: с ЭТПР – 9, с ПППР – 15, с ЭТПР +

ПППР – 15. Пациенты получали комбинированную терапию изотретиноином по вышеописанной методике в сочетании с фотолечением широкополосным некогерентным светом (длина волны 440–950 нм) раз в 2 недели курсом 4–6 процедур. Пациенты всех групп использовали специализированную дерматологическую косметику на протяжении всего периода исследования.

Фототерапия широкополосным некогерентным светом (длина волны 440–950 нм) проводилась в группе 2. Для проведения процедур использовалась система Harmony XL AFT VP 540 (рег. номер медицинского изделия ФСЗ 2008/03484). В течение исследования параметры воздействия не подвергались изменению и были следующими для лечения воспалительной эритемы: фильтр отсечки – 540 нм, флюенс 10–12 Дж/см<sup>2</sup>, импульс 12 мс, размер пятна составлял 6,4 см<sup>2</sup>; для лечения телеангиэктазий в зависимости от диаметра сосуда – флюенс 15–19 Дж/см<sup>2</sup>, импульс 12–15 мс. Количество проходов – 1–3 до появления слабовыраженной эритемы.

В ходе исследования дерматологический статус оценивался с учетом индекса GSS (global severity score) и ДИШС (дерматологический индекс шкалы симптомов). Для сравнительного анализа влияния различных ме-

Таблица 2  
Динамика индекса ДИШС (в баллах) до и после лечения во 2-й группе

| Клинический признак                                                 | Подгруппа 2А<br>До лечения / после лечения | Подгруппа 2В<br>До лечения / после лечения | Подгруппа 2С<br>До лечения / после лечения |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Эритема                                                             | 3,49 ± 0,27 / 0,18 ± 0,06*                 | 2,87 ± 0,19 / 0,09 ± 0,01*                 | 3,03 ± 0,22 / 0,08 ± 0,01*                 |
| Динамика (%)                                                        | 94,8%                                      | 96,8%                                      | 97,3%                                      |
| Папулы                                                              | –                                          | 3,54 ± 0,21 / 0,07 ± 0,01*                 | 3,71 ± 0,29 / 0,05 ± 0,01*                 |
| Динамика (%)                                                        |                                            | 98%                                        | 98,6%                                      |
| Пустулы                                                             | –                                          | 3,66 ± 0,28 / 0,08 ± 0,02*                 | 3,17 ± 0,24 / 0,07 ± 0,02*                 |
| Динамика (%)                                                        |                                            | 97,8%                                      | 97,7%                                      |
| Телеангиэктазии                                                     | 3,12 ± 0,28 / 0,65 ± 0,08*                 | 2,76 ± 0,17 / 0,57 ± 0,08*                 | 2,58 ± 0,2** / 0,22 ± 0,01*                |
| Динамика (%)                                                        | 79,1%                                      | 79,3%                                      | 91,4%                                      |
| Симптом вспыхивания                                                 | 3,65 ± 0,27 / 1,0109*                      | 2,99 ± 0,21 / 0,99 ± 0,09*                 | 3,01 ± 0,22 / 0,62 ± 0,02*                 |
| Динамика (%)                                                        | 72,3%                                      | 66,8%                                      | 79,4%                                      |
| Жжение, зуд, покалывание, гиперчувствительность кожи, сухость, отек | 3,33 ± 0,21 / 0,06 ± 0,02*                 | 2,01 ± 0,15** / 0,05 ± 0,02*               | 1,87 ± 0,08** / 0,02 ± 0,01*               |
| Динамика (%)                                                        | 98,1%                                      | 97,5%                                      | 98,9%                                      |
| Суммарный индекс ДИШС                                               | 13,59 ± 1,13 / 1,19 ± 0,12                 | 17,89 ± 1,18 / 1,85 ± 0,16                 | 17,37 ± 1,17 / 1,06 ± 0,14                 |
| Динамика (%)                                                        | 91,2%                                      | 89,6%                                      | 93,8%                                      |

Примечание: подгруппа 2А – ЭТПР, подгруппа 2В – ПППР, подгруппа 2С – ЭТПР + ПППР; \* – сравнение с показателем до лечения при  $p < 0,01$ ; \*\* – сравнение между подгруппами при  $p < 0,01$ .

тодик на качество жизни использовался высоковалидный индекс качества жизни (ДИКЖ).

Для анализа и оформления статистических данных полученного материала использовался персональный компьютер с применением программы Statistica 6.0.

### Результаты исследования

В результате анализа динамики дерматологического индекса ДИШС была выявлена эффективность во всех группах исследования, однако выраженная в различной степени как в группах исследования, так и в подгруппах (табл. 1, 2).

В подгруппе 1А у пациентов с ЭТПР отмечалось умеренное улучшение эритемы на 66,1 %, в меньшей степени, но также положительная динамика на 51,8 % отмечалась в отношении таких симптомов, как жжение, зуд, гиперчувствительность кожи, сухость. В меньшей степени, но достоверно значимо (на 25,6 %) тенденция к улучшению наблюдалась по симптому «вспыхивания». Практически не было динамики (1,3 %) в отношении телеангиэктазий.

В подгруппе 1В (ПППР) достоверно значимая положительная динамика наблюдалась практически в отношении всех симптомов. Так, улучшение

эритемы было отмечено на 66,7 %, папулы уменьшились на 74,3 %, пустулы – на 89,7 %. В меньшей степени, как и в подгруппе 1А, положительной динамике подвергались симптомы, связанные с повышенной чувствительностью кожи (на 44,4 %). Аналогичный результат по динамике показателей симптома «вспыхивания» (33,2 %). В отношении телеангиэктазий отмечалась самая незначительная положительная динамика (на 3,3 %), как и в подгруппе А.

У пациентов с сочетанием подтипов розацеа (подгруппа 1С) наблюдалась аналогичная динамика показателей ДИШС с папуло-пустулезным подтипом. Так, максимальный положительный результат отмечался в отношении папуло-пустулезных высыпаний (улучшение на 72,2 и 93,9 %). Эритема уменьшилась на 66,3 %, субъективные ощущения жжения, покалывания уменьшились на 39,6 %. Положительная динамика в отношении симптома «вспыхивания» составила 32,1 % и практически без динамики была степень выраженности телеангиэктазий (1,1 %).

Таким образом, максимальная положительная динамика наблюдалась у пациентов в отношении воспалительных проявлений заболевания и в меньшей степени в отношении

сосудистых изменений. Поэтому наименьшая удовлетворенность лечением наблюдалась в подгруппе 1А, то есть у пациентов с ЭТПР.

В подгруппе 2А отмечалось уменьшение эритемы на 94,8 %, телеангиэктазий – на 79,1 %, симптома вспыхивания – на 72,3 %, субъективных ощущений в виде повышенной чувствительности кожи – на 98,1 %. Подобная положительная динамика наблюдалась и в подгруппе 2В. Полный регресс отмечался у таких клинических проявлений, как эритемы (на 96,8 %), папулы (на 98 %), пустулы (на 97,8 %), гиперреактивность кожи (на 97,5 %). В меньшей степени положительной динамике подверглись такие симптомы, как телеангиэктазии (на 79,3 %) и симптом «вспыхивания» (на 66,8 %).

Наиболее выраженный положительный результат был отмечен в подгруппе 2С. По всем симптомам после лечения баллы ДИШС достигли минимальных значений. Как и в подгруппе 2В, наблюдался полный регресс таких симптомов, как эритема (на 97,3 %), папулы (на 98,6 %), пустулы (на 97,7 %), телеангиэктазии (на 91,4 %), субъективные симптомы повышенной чувствительности кожи (на 98,9 %). Симптом «вспыхивания» в данной подгруппе также регрессировал на 79,4 %.

Таким образом, анализируя динамику суммарного индекса ДИШС по группам, на фоне проводимого лечения наблюдалось снижение показателей в обеих группах, однако наиболее выраженное снижение отмечалось в подгруппах 2А, 2В и 2С, что также свидетельствует о большей эффективности комбинированного метода лечения в сравнении с монотерапией изотретиноином.

В подгруппах 1А, 1В и 1С до лечения ДИКЖ составил соответственно  $14,6 \pm 1,3$ ;  $15,6 \pm 1,4$  и  $20,3 \pm 1,6$  балла. На фоне проведенной монотерапии показатели ДИКЖ выражено снизились и составили  $9,3 \pm 0,9$ ;  $4,3 \pm 0,3$ ;  $5,3 \pm 0,4$  балла соответственно по подгруппам (при  $p < 0,05$ ; сравнение с показателями до лечения). Таким образом, индекс ДИКЖ в подгруппе 1А снизился на 36,3%, в подгруппе 1В наблюдалось более выраженное снижение индекса на 72,4% и в подгруппе 1С – на 73,8%. В группе 2 ДИКЖ составил: в подгруппе 2А –  $14,6 \pm 1,3$ ; в подгруппе 2В –  $18,3 \pm 1,5$  и в подгруппе 2С –  $24,2 \pm 1,7$  балла. После терапии индекс достоверно значимо редуцировал (при  $p < 0,05$ ; сравнение с показателями до лечения) и составил: в подгруппе 2А –  $4,3 \pm 0,4$ ; в подгруппе 2В –  $2,1 \pm 0,2$  и в подгруппе 2С –  $1,2 \pm 0,1$  балла. Таким образом, индекс ДИКЖ в подгруппе 2А снизился на 70,5%. При сопоставлении с результатами подгруппы 1В в подгруппе 2В наблюдалось более выраженное снижение индекса на 88,5%. Еще более выраженное снижение ДИКЖ отмечалось в подгруппе 2С – 95,0%.

Индекс GSS оценивался согласно динамике показателей индекса дерматологического статуса ДИШС и качества жизни ДИКЖ. Выражался GSS в виде количества пациентов (в процентах), у которых был достигнут определенный эффект от проведенной терапии.

В соответствие с динамикой индекса дерматологического статуса и качества жизни эффективность оценивалась следующим образом:

- снижение 100–90% – клиническая ремиссия;
- снижение 89–70% – значительное улучшение;

- снижение 69–50% – улучшение;
- снижение 49–25% – незначительное улучшение.

В соответствии с динамикой дерматологического индекса шкалы симптомов и качества жизни терапевтический эффект (GSS) в 1 группе составил: в подгруппе 1А у 40% ( $n = 4$ ) больных отмечался незначительный клинический эффект, у 30% ( $n = 3$ ) наблюдалось улучшение, 30% ( $n = 3$ ) достигли значительного улучшения. В подгруппе 1В у 25,0% ( $n = 3$ ) больных наблюдалось значительное улучшение, у 33,5% ( $n = 4$ ) больных отмечалось улучшение, у 4 (33,5%) пациентов – незначительное улучшение, и 1 (8%) пациент достиг клинической ремиссии. В подгруппе 1С была более выражена положительная динамика: у 45% ( $n = 5$ ) наблюдалось значительное клиническое улучшение, у 3 (25%) больных также отмечалось улучшение, но в меньшей степени, также у 3 (25%) пациентов отмечалось незначительное улучшение, и 1 (8%) пациент достиг клинической ремиссии. В подгруппе 2А у 5 (55,5%) пациентов была достигнута клиническая ремиссия, у 2 (22,5%) отмечалось значительное улучшение, и у 2 (22,5%) – улучшение. В подгруппе 2В в 12 (80%) случаях была диагностирована клиническая ремиссия, у 2 (13%) пациентов выявлено значительное улучшение и у 1 (7%) также достигнуто улучшение, но в меньшей степени. В подгруппе 2С наблюдалась еще более выраженная положительная динамика индекса GSS. Так, у 12 (80%) пациентов была достигнута клиническая ремиссия, и у 3 (20%) – значительное улучшение.

Таким образом, при сравнении результатов терапии в группе 1 у 11 (32,5%) пациентов отмечался незначительный терапевтический эффект от проведенной терапии, у 11 (32,5%) – значительный эффект преимущественно за счет пациентов с ПППР и сочетанием подтипов, у 10 (29%) пациентов наблюдалось улучшение, и у 2 (6%) была достигнута клиническая ремиссия также за счет пациентов с ПППР

и сочетанием подтипов. В то время как в группе 2 преобладало количество пациентов с достигнутой клинической ремиссией – 29 человек, что составляет 74% от общего количества пациентов в группе. У 7 (18%) больных наблюдалось значительное улучшение, и у 3 (8%) пациентов также отмечалось улучшение. Таким образом, в группе 2 у всех пациентов наблюдалась выраженная положительная динамика от проведенной терапии, что достоверно доказывает эффективность комбинированного метода лечения, включающего применение низких доз изотретиноина и широкополосный некогерентный свет.

## Выводы

1. Разработанный комбинированный метод, вне зависимости от подтипа розацеа, обладает более высокой эффективностью по сравнению с монотерапией изотретиноином: при ЭТПР суммарный индекс ДИШС снизился на 91,2%; при ПППР – на 89,6%; при сочетании подтипов – на 93,8% против 41,6, 53,4 и 54,0% в группе 1 соответственно.
2. Разработанный комбинированный метод способствует более выраженному повышению качества жизни по сравнению с монотерапией: индекс ДИКЖ в группе 2 при ЭТПР снизился на 70,5%, при ПППР – на 88,5%, при сочетании подтипов – на 95,0%, в то время как в группе 1 – на 36,3, 72,4 и 73,8% соответственно.

## Список литературы

1. Агафонова Е. В., Круглова Л. С., Софинская Г. В. Розацеа: актуальные вопросы терапии с применением физических факторов. Физиотерапевт. – 2018. – № 4. – С. 23–33.
2. Tan J, Almeida L, Bewley A, et al. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: recommendations from the global ROSacea Consensus (ROSCO) panel. Br J Dermatol. 2017; 176: 431–438.
3. Del Rosso JQ, Hiboutot D, Gallo R, Webster G, Tangheff E, Eichenfield LF, Stein-Gold L, Berson D, Zaenglein A. Consensus recommendations from the American Acne & Rosacea Society on the management of rosacea, part 3: a status report on systemic therapies. Cutis. 2014; 93: 134–38.
4. Su D, Drummond PD. Blushing propensity and psychological distress in people with rosacea. Clin Psychol Psychother. 2012; 19: 488–495.
5. Two AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea: Part I: introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. J Am Acad Dermatol. 2015; 72 (5): 749–758.

