24. Robati R.M., Moeineddin F., Almasi-Nasrabadi M. The Risk of Skin Necrosis Following Hyaluronic Acid Filler Injection in Patients with a History of Cosmetic Rhinoplasty. Aesthetic surgery journal. 2018; 38 (8), 883–888. https://doi.org/10.1093/asj/sjy005

Статья поступила / Received 23.03.22
Получена после рецензирования / Revised 31.03.22
Принята в печать / Accepted 04.04.22

Сведения об авторах

Иконникова Евгения Владимировна, *доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии[1]. E-mail: evikonnikova@bk.ru. ORCID: 0000–0002–8813–9132*

Мантурова Наталья Евгеньевна, *д.м.н., проф., зав. кафедрой пластической и реконструктивной хирургии, косметологии и клеточных технологий[2]. ORCID: 0000–0003–4281–1947*

Голанова Ольга Александровна, *врач-косметолог[3]. ORCID: 0000–0002–1770–0439*

[1]ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва
[2]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
[3]ООО «Делайт – Ланцетъ» (клиника «Ланцетъ – Центр»), Москва

Автор для переписки: *Иконникова Евгения Владимировна. E-mail: evikonnikova@bk.ru*

About authors

Ikonnikova Evgenia V., *associate professor at Dept of Dermatology and Cosmetology[1]. E-mail: evikonnikova@bk.ru. ORCID: 0000–0002–8813–9132*

Manturova Natalya E., *DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Plastic and Reconstructive Surgery, Cosmetology and Cellular Technologies[2]. ORCID: 0000–0003–4281–1947*

Golanova Olga A., *cosmetologist[3]. ORCID: 0000–0002–1770–0439*

[1]Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia
[2]Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

[3]'Lancet – Centre' Clinic, Moscow, Russia

Corresponding author: *Ikonnikova Evgenia V. E-mail: evikonnikova@bk.ru*

Для цитирования: Иконникова Е.В., Мантурова Н.Е., Голанова О.А. Принципы терапии сосудистой окклюзии в области лица, спровоцированной введением гидроксиапатита кальция. *Медицинский алфавит.* 2022; (8): 100–103. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-100-103.

For citation: Ikonnikova E.V., Manturova N.E., Golanova O.A. Principles of therapy of vascular occlusion in facial area provoked by introduction of calcium hydroxyapatite. *Medical alphabet.* 2022; (8): 100–103. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-100-103.

DOI: 10.33667/2078-5631-2022-8-103-106

Ботулинотерапия в лечении больных розацеа

Е.Д. Вербовая, А.Л. Родина

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

РЕЗЮМЕ

В статье рассмотрены эпидемиология, патоморфологическая картина, триггерные факторы развития розацеа, особенности ботулинотерапии при этом заболевании. Представлены клинические примеры.

Цель статьи. *Рассмотреть патогенез розацеа, исследовать механизм с помощью которого ботулинический токсин улучшает состояние кожи при розацеа.*

Материал и методы. *В статье представлены клинические примеры применения ботулинотерапии в лечении больных розацеа.*

Результаты. *Результаты клинических примеров показывают, что внутрикожные инъекции ботулотоксина безопасны и эффективны и приводят к уменьшению эритемы при розацеа.*

Выводы. *Ботулинотерапия может выступать альтернативным методом терапии у пациентов с рефрактерной к стандартным методам лечения стойкой эритемой. Эффект после ботулинотерапии сохраняется в течении 2–4 месяцев. Необходимы дальнейшие исследования эффективности и безопасности данной методики у пациентов с различными подтипами розацеа, в том числе при сочетании подтипов.*

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *розацеа, ботулинотерапия, ботулинический токсин.*

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Botulinum therapy in treatment of patients with rosacea

E.D. Verbovaya, A.L. Rodina

Central State Medical Academy, Moscow, Russia

SUMMARY

The article deals epidemiology, pathomorphological picture, trigger factors of development, peculiarities of treatment with the use of botulinum therapy for rosacea. A clinical case is presented.

Purpose of the article. *Consider the pathogenesis of rosacea, investigate the molecular mechanism by which botulinum toxin improves the condition in rosacea.*

Material and methods. *The article presents clinical examples of botulinum therapy in the treatment of patients with rosacea. The epidemiology, pathomorphological picture, developmental trigger factors, diagnostic features and approaches to the treatment of rosacea in modern conditions are considered.*

Results. *Case study results show that intradermal botulinum toxin injections are safe and effective in reducing erythema and flushing in rosacea.*

Conclusions. *Botulinum therapy – may be an alternative therapy for patients with refractory to standard treatment of persistent erythema. The effect after botulinum therapy lasts for 2–4 months. Further research is needed on the efficacy and safety of this technique in patients with different subtypes of rosacea, including those with a combination of subtypes.*

KEY WORDS: *rosacea, botox, mechanism of action, botulinum therapy, botulinum toxin.*

CONFLICT OF INTEREST. *The authors declare no conflict of interest.*

Введение

Одной из актуальных проблем современной дерматологии является розацеа – хронический воспалительный дерматоз мультифакторной природы с преимущественной локализацией на лице, в основе развития которого преобладают ангионевроз и иммунные нарушения.

Розацеа проявляется развитием эритемы, пустул, телеангиэктазий, папул, поражением глаз, век, отеками, жжением, ощущением покалывания, сухостью, а также формированием ринофимы, гнойничками или сочетанием этих симптомов. Локализация дерматоза на лице существенно снижает качество жизни пациентов, влечет за собой психосоматические расстройства вплоть до депрессивных состояний, дезадаптирует больных в социальном плане.

Этиология и распространенность

Этиология розацеа связана с тучными клетками и противомикробным пептидом кателицидином LL-37. Розацеа подвержены лица всех рас, но чаще розацеа – светлокожие представители женского пола. Наблюдается преимущественно у лиц старше 30 лет, пик заболеваемости приходится на возраст 40–60 лет. На частоту возникновения розацеа оказывают влияние гендерные признаки, соотношение больных розацеа у мужчин и женщин составляет 1,5–2,0 : 1,0. Возможно, что такая гендерная особенность связана с тем, что мужчины реже обращаются за помощью к специалистам. Считается, что дерматозу чаще подвержены пациенты с первым и вторым фототипами кожи, однако заболевание может встречаться при любом фототипе кожи [1]. Приливы при розацеа вызывают различные факторы, такие как алкоголь, жара, физические упражнения или острая пища, что подтверждает роль нейрогенного воспаления в развитии данного заболевания. Особенностью патогенеза является изменение тонуса поверхностных артериальных сосудов кожи.

Патоморфологическая картина

В патогенезе розацеа выделяют несколько компонентов: нейрогенный компонент; сосудистый компонент; дисрегуляция врожденного и адаптивного иммунитета; микробиом кожи.

Главная роль в патогенезе розацеа отводится ангионеврозу с преимущественным поражением сосудов лица как проявление вегетососудистой дистонии. Типичные для заболевания поражения центральной части лица объясняются замедлением кровотока и венозным застоем в области оттока лицевых угловых вен, характерных для розацеа [2].

Высыпания, локализующиеся над неактивной мускулатурой лица, приводят к формированию отека ткани, который не дренируется сокращением мышц. Длительный отек в сочетании с венозным застоем и тканевой гипоксией обусловливает гиперплазию соединительной ткани и сальных желез, что приводит к развитию фиматозных изменений. Появлению розацеа способствуют генетически обусловленное расположение терминальных сосудов при первом и втором фототипах кожи по Фицпатрику и повышенная сосудистая реактивность. Розацеа – многофакторная патология, в формировании которой принимает участие множество механизмов. Среди них – врожденные аномалии иммунной системы и нарушение нервно-сосудистой регуляции, которые считаются основными в патофизиологии розацеа.

Важно отметить, что розацеа входит в группу психодерматологических расстройств, в генезе которых психогенные факторы играют основную роль. Психоэмоциональные факторы (эмоциональный стресс) способствуют понижению выработки эндорфинов и нарушению работы калликреин-кининовой системы, регулирующей тонус сосудов. Клинические проявления розацеа негативно сказываются на психическом здоровье пациентов [3].

Триггерные факторы развития розацеа

Различные пусковые факторы, такие как колонизация демодекса, конституциональная ангиопатия, микробные стимулы, ультрафиолетовое излучение, тепло и стресс, нарушения гормонального равновесия, воздействие химических агентов влияют на развитие или ухудшение розацеа. Сосудистые изменения и нейромодуляторы, которые в результате приводят к воспалению, вазодилатации и ангиогенезу, также составляют сложную сеть розацеа.

Приливы при розацеа вызывают различные факторы, такие как алкоголь, горячая и холодная температуры, физические упражнения или острая пища (специи), что подтверждает роль нейрогенного воспаления в развитии заболевания. Выделяются вазоактивные пептиды, такие как вещество Р, кальцитонин – ген-связанный пептид (CGRP), что вызывает эритему, боль и отек.

Было высказано предположение, что активация транзиторного рецепторного потенциала ваниллоида (TRPV) и транзиторного рецепторного потенциала анкирина (TRPA) на периферических сенсорных нейронах триггерами розацеа стимулирует высвобождение вазоактивных нейропептидов, которые вызывают обострения розацеа. В дополнение к сосудистой гиперреактивности дисрегуляция врожденной иммунной системы из-за аномальных уровней кателицидинов также, по-видимому, играет центральную роль в патогенезе розацеа. Кателицидины представляют собой антимикробные пептиды в коже человека, которые защищают от инфекций, вызванных различными микробами. В дополнение к их прямой антимикробной активности они также стимулируют и регулируют иммунный ответ хозяина с помощью нескольких механизмов, включая ангиогенез, экспрессию белков внеклеточного матрикса и хемотаксис лейкоцитов.

Кателицидин человека первоначально секретируется в виде биологически неактивного пробелка, называемого катионным противомикробным белком 18 (CAP18). Сериновые протеазы, такие как калликреин – родственная пептидаза 5 (KLK5), расщепляют CAP18 с образованием активных пептидов в эпидермисе. Аномально повышенная активность KLK5 вызывает повышенную экспрессию кателицидина LL-37 – молекулы, которая, как было показано, вызывает воспаление кожи, подобное розацеа, на мышиной модели. Интересно, что малые дозы доксициклина, доказавшего свою эффективность в терапии розацеа, ингибируют матриксные металлопротеиназы (ММП), что впоследствии блокирует активность (КЛК), предотвращая образование активных кателицидиновых пептидов в эпидермисе. Так, кателицидин LL-37 играет основную роль в патогенезе розацеа [4].

Лечение розацеа

Наполненная иопатогенетическая картина розацеа дает объяснение многообразию способов лечения заболевания. Базовая терапия назначается в зависимости от стадии и клинической формы, 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 [5].

Системная терапия: доксициклин (миноциклин), изотретиноин (низкие дозы).

Топическая терапия: ивермектин, бримонидин, азелаиновая кислота, ингибиторы кальциневрина, метронидазол.

Физиотерапия: криотерапия, микротоки, лазеротерапия, фототерапия, ботулинотерапия.

Ботулинотерапия в лечении больных розацеа

Ботулинотерапия – это введение с помощью микроинъекций препаратов на основе ботулотоксина.

Ботулинический токсин (нейропротеин) представляет собой нейротоксин, выделяемый анаэробным грамположительным спорообразующим микроорганизмом *Clostridium botulinum*. Основной механизм его действия – блокада высвобождения медиатора ацетилхолина, с помощью которого происходит передача нервных импульсов мышечным волокнам.

В медицине ботулинический токсин официально применяется для лечения различных неврологических состояний уже очень давно, первое официальное признание его как лекарственного средства произошло более 30 лет назад. Примерно столько же ботулотоксин используется и в эстетической медицине с целью расслабления мимических мышц лица. В настоящее время появился и активно изучается новый метод для лечения розацеа – ботулинотерапия. Применение ботулотоксина оказывает весьма положительное воздействие на симптомы дерматоза [6]. Использование ботулотоксина в общей мировой медицинской практике насчитывает несколько десятилетий официально более чем по 16 показаниям, еще около 100 нозологий, в том числе дерматологических, изучаются для определения показаний. Ботулинический токсин способен прерывать передачу нервного импульса в ацетилхолиновых синапсах, а также влиять на другие механизмы межклеточного взаимодействия. Отмечено, что ботулинический токсин способен влиять на экзокринные железы, что широко применяется в дерматологической практике.

Эффекты ботулотоксина при розацеа

Ботулотоксин способен воздействовать на парасимпатическую нервную систему, ингибировать секреторную активность потовых и сальных 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) ботулотоксина обусловлено блокировкой негативных эффектов медиаторов воспаления [7].

Механизм действия ботулотоксина

Как только нейротоксин воздействует на нервное окончание, происходит следующее.

1. Связывание с аксоном и проникновение в его цитоплазму. Тяжелая цепь нейротоксина селективно связывается с клеточной мембраной нервного окончания. После связывания токсин поглощается путем активного эндоцитоза и попадает внутрь пресинаптического окончания. Внутри эндоцитозных пузырьков дисульфидная связь в молекуле токсина разрывается, легкая цепь выходит в цитоплазму и расщепляет один из транспортных белков (SNAP25, VAMP или синтаксин), блокируя высвобождение ацетилхолина в синаптическую щель. Протеазная активность легкой цепи зависит от ионов Zn^{2+}. Процесс внедрения токсина в нервное окончание и блокады пресинаптической мембраны занимает 1–3 суток, поэтому клинический эффект начинает проявляться не сразу, а через несколько дней после инъекции.

2. Расщепление одного из белков, необходимых для выброса ацетилхолина в синаптическую щель. Место, в котором происходит передача импульса с нервного волокна на мышечное, называется нервно-мышечным соединением (синапсом). Сигнал передается с помощью сигнальной молекулы – ацетилхолина, который высвобождается из синаптических пузырьков, запасаемых в нервных окончаниях. На конце двигательного аксона имеются ряд транспортных белков, которые принимают участие в связывании синаптических пузырьков с пресинаптической мембраной и высвобождении ацетилхолина в пресинаптическую щель. Эти белки – SNAP25, VAMP и синтаксин, формирующие временный комплекс (SNARE), необходимый для Ca^{2+}-зависимого экзоцитоза. Ботулотоксины типа A и E расщепляют белок SNAP25. Ботулотоксины типа B, D, F и G расщепляют белок VAMP. Ботулотоксин типа C1 расщепляет синтаксин и SNAP25. Как только один из белков комплекса SNARE поврежден, нервное волокно утрачивает способность высвобождать ацетилхолин.

3. Постепенное восстановление иннервации за счет формирования новых нервных окончаний и синтеза новых белков взамен поврежденных. Поскольку ацетилхолин больше не высвобождается, на мышечное волокно не подается нервный импульс, и оно перестает сокращаться. Однако со временем начинают развиваться новые нервные окончания, которые устанавливают новые контакты с мышцами (и потовыми железами). Кроме того, поврежденные белки со временем заменяются вновь синтезированными, и «старые» окончания частично восстанавливают свою активность. Через несколько месяцев паралитическое миорелаксирующее действие ботулотоксина проходит [8, 9].

Методика введения ботулинического токсина

- Ботулинический токсин вводится внутрикожно в проекции эритемы.
- Токсин предварительно разводится до 25% (в четыре раза).
- Препарат вводится в пораженную область с интервалом 1 см через шприц калибра 30 объемом 1 мл.
- Количество точек введения и единиц препарата зависят от площади поражения.

Фото предоставлено д.м.н. Круглovой Л. С.

Рисунок 1. Пациентка А., 49 лет. Диагноз: розацеа, эритематозно-телеангиэктатический подтип, тяжелая степень тяжести. Фото до и после процедуры.

Рисунок 2. Пациент М., 35лет. Диагноз: розацеа, эритематозно-телеангиэктатический подтип, средняя степень тяжести. Фото до и после процедуры.

Клинический пример 1

Пациентка *А.*, 49 лет. Обратилась с жалобами на стойкую лицевую эритему, отсутствие долгосрочного эффекта после лазеротерапии и широкополосной фототерапии, неэффективность такролимуса, синдром «рикошета» при применении бримонидина. Болеет в течение 5 лет. Диагноз: розацеа, эритематозно-телеангиэктатический подтип, тяжелая степень тяжести.

В участок эритемы в области щек проводилась внутрикожная инъекция ботулиническим токсином (Dysport®; IPSEN, Франция), предварительно разведенным до 25%. Всего 30 единиц, распределенных в 40 точках (0,75 Ед в 0,02 мл на точку инъекции), вводилось в пораженную область с интервалом в 1 см шприцом калибра 30 объемом 1 мл. Через месяц наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения площади поражения на 75%. Длительность эффекта достигала 4 месяцев.

Клинический пример 2

Пациент *М.*, 35 лет. Диагноз: розацеа, эритематозно-телеангиэктатический подтип, средняя степень тяжести. Пациенту проведена ботулинотерапия по вышеописанной методике. Наблюдается значительное улучшение по сравнению с начальными проявлениями.

Выводы

Результаты клинических примеров показывают, что внутрикожные инъекции ботулотоксина безопасны и эффективны для уменьшения эритемы и гиперемии при розацеа. Ботулинотерапия может выступать альтернативным методом терапии у пациентов с рефрактерной к стандартным методам лечения стойкой эритемой. Эффект после ботулинотерапии сохраняется в течении 2–4 месяцев. Необходимы дальнейшие исследования эффективности и безопасности данной методики у пациентов с различными подтипами розацеа, в том числе при сочетании подтипов.

Список литературы / References

1. *Гоукроджер Дэвид Дж., Арден-Джонс Майкл Р. Дерматология. Иллюстрированное руководство. Москва: Издательство ГЭОТАР-Медиа, 2021. С. 320. Goukroger David J., Arden-Jones Michael R. Dermatology. Illustrated guide. Moscow: GEOTAR-Media Publishing House, 2021. P. 320.*
2. *Egorova O. A. Use of botulinum toxin type A in patients with erythematous-telangiectatic rosacea. Medical alphabet. 2019; 2 (26): 100–104. (In Russ.) https://doi.org/10.33667/2078–5631–2019–2–26(401)-100–104*
3. *Кубанова Н. Е., Мантурова Ю. А., Галлямова. Руководство по косметологии. Москва: Издательство АНО Изд. дом «Науч. обозрение», 2020. С. 728. Kubanova N. E., Manturova Yu.A., Galliamova. Guide to cosmetology. Moscow: ANO Publishing House 'Scientific review', 2020, p. 728.*
4. *Круглова Л. С., Стенько А. Г., Грязева Н. В. Акне и розацеа. Клинические проявления, диагностика и лечение. Москва: Издательство ГЭОТАР-Медиа, 2021. С. 208. Kruglova L. S., Stenko A. G., Gryazeva N. V. Acne and rosacea. Clinical manifestations, diagnosis and treatment. Moscow: GEOTAR-Media Publishing House, 2021. P. 208.*
5. *Матушевская Е. В. Акне и розацеа. Матушевская Е. В., Свирщевская Е. В. Акне и розацеа. Москва: Издательство ГЭОТАР-Медиа, 2020. С. 120. (Серия «Библиотека врача-специалиста»). Matushevskaya E. V. Acne and rosacea. Matushevskaya E. V., Svirshchevskaya E. V. Acne and rosacea. Moscow: GEOTAR-Media Publishing House, 2020. P. 120. (Series 'Library of a specialist doctor').*
6. *Carruthers J., Fournier N., Kerscher M., Ruiz-Avila J. Trindade de Almeida A. R., Kaeuper G. The convergence of medicine and neurotoxins: a focus on botulinum toxin type A and its application in aesthetic medicine a global, evidence-based botulinum toxin consensus education initiative: part II: incorporating botulinum toxin into aesthetic clinical practice. Dermatol Surg. 2018; 39 (3 Pt 2): 510–525.*
7. *Zhang D. Z., Liu X. Y., Xiao W. L., Xu Y. X. Botulinum toxin type A and the prevention of hypertrophic scars on the maxillofacial area and neck: a meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One. 2016; 11 (3): e0151627.*
8. *Choi J. E., Werbel T., Wang Z., Wu C. C., Yaksh T. L., Di Nardo A. Botulinum toxin blocks mast cells and prevents rosacea like inflammation. J Dermatol Sci 2019; 93 (1): 58–64.*
9. *Capek P., Dickerson T. J. Sensing the deadliest toxin: technologies for botulinum neurotoxin detection. Toxins (Basel) 2010; 2 (1): 24–53.*

Статья поступила / Received 24.03.22
Получена после рецензирования / Revised 30.03.22
Принята в печать / Accepted 07.04.22

Сведения об авторах

Вербовая Елена Дмитриевна, *ординатор I года кафедры дерматовенерологии и косметологии. E-mail: verbovaya.lena@gmail.com. ORCID: 0000–0002–1446–4450*

Родина Александра Леонидовна, *ординатор II года кафедры дерматовенерологии и косметологии. E-mail: al.rodina@bk.ru ORCID: 0000–0002–3429–6693*

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской федерации, Москва

Автор для переписки. *Родина Александра Леонидовна. E-mail: al.rodina@bk.ru*

About authors

Verbovaya Elena D., *1st year resident of Dept of Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: verbovaya.lena@gmail.com. ORCID: 0000–0002–1446–4450*

Rodina Alexandra L., *2nd year resident of Dept of Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: al.rodina@bk.ru. ORCID: 0000–0002–3429–6693*

Central State Medical Academy, Moscow, Russia

Corresponding author. *Rodina Alexandra L. E-mail: al.rodina@bk.ru*

Для цитирования: Вербовая Е. Д., Родина А. Л. Ботулинотерапия в лечении больных розацеа. *Медицинский алфавит.* 2022; (8): 103–106. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-103-106.

For citation: Verbovaya E. D., Rodina A. L. Botulinum therapy in the treatment of patients with rosacea. *Medical alphabet.* 2022; (8): 103–106. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-103-106.