

Новиков К.А.^{1,2}, Тамразова О.Б.², Баграмова Г.Э.², Савенков В.В.³

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СУБМИЛЛИСЕКУНДНОГО НЕОДИМОВОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ 1064 НМ И 1% КРЕМА С ИВЕРМЕКТИНОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАПУЛОПУСТУЛЕЗНОЙ ФОРМЫ РОЗАЦЕА

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, 121099, Москва;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Москва, Россия;

³ГБУЗ Москвы «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения Москвы», 123104, Москва, Россия

При розацеа изначально на фоне стойкого расширения сосудистая стенка теряет эластичность, сквозь нее протопевает плазма крови. Наблюдается нарушение микроциркуляции, приводящее к отеку тканей. Данный процесс вызывает изменение биоты кожи лица – неконтролируемый рост количества клещей *Demodex*, который является одним из этиопатогенетических факторов перехода телеангиэктатической формы розацеа в папулопустулезную. Для медикаментозной терапии, направленной на подавление избыточной активности клеща *Demodex* и его неконтролируемого роста, в нашем исследовании выбран крем 1% ивермектин, в качестве средства физиотерапевтического воздействия – субмиллисекундный неодимовый лазер 1064 нм. При воздействии данного типа лазерного излучения на кожу отмечено умеренное повышение температуры в дерме (до 41–42°C), приводящее к устранению отечности, разрешению воспалительного процесса, санации пустул и поэтапной реструктуризации коллагеновых волокон, предотвращению развития фиброзного процесса.

Ключевые слова: лазеротерапия; розацеа; субмиллисекундный неодимовый лазер 1064 нм; сосудистые поражения кожи; ангионевроз.

Для цитирования: Новиков К.А., Тамразова О.Б., Баграмова Г.Э., Савенков В.В. Клинический опыт применения субмиллисекундного неодимового лазерного излучения 1064 нм и 1% крема с ивермектином для лечения папулопустулезной формы розацеа. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2018; 17(2): 82-85. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1681-3456-2018-17-2-82-85>.

Для корреспонденции: Тамразова Ольга Борисовна, д-р мед. наук, проф. кафедры дерматовенерологии факультета повышения квалификации медицинских работников ГАОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Москва. E-mail: anait_tamrazova@mail.ru

Novikov K.A.^{1,2}, Tamrazova O.B.², Bagramova G.E.², Savenkov V.V.³

CLINICAL EXPERIENCE OF USING SUBMILISECOND ND:YAG-LASER RADIATION 1064 NM AND CREAM WITH 1% OF IVERMEKTIN FOR TREATMENT OF PAPULOPUSTULAR FORM OF ROSACEA

¹ Federal state budgetary institution “National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 121099, Moscow, Russia;

²Federal state autonomous educational institute of higher education “Peoples’ Friendship University of Russia”, 117198, Moscow, Russia;

³State budgetary healthcare institution of Moscow “Moscow scientific-practical center of dermatovenereology and cosmetology” of the Department of healthcare of Moscow”, 123104, Moscow, Russia

Rosacea is a polyethiological disease at the base of it progress is pathologically changed innervation of vessels of the skin of face – angioneurosis and it undergoes several stages of development. Initially, against the background of permanent extension, the vascular wall loses elasticity and the blood plasma penetrates it. Microcirculation disorders lead to hypostasis of tissues. This process leads to change of a biota of the face skin – to the uncontrollable growth of number of a *Demodex* tick, which is one of the ethyopathogenetics factor of promotion from erythemoteleangiectatic form to papulopustular. Etiological reasonable approach for therapy of papulopustular rosacea is a combination of external and physiotherapeutic methods of therapy. As medicamentous therapy for suppression of excess activity of a *Demodex* tick and its uncontrollable growth in our research we have taken the cream with 1% of Ivermektin. As a physiotherapeutic influence – the submilisecond Nd:YAG-laser radiation (1064 nm). This radiation influences at expanded vessels, sanifies

pustules, moderate temperature increase in a derma to 41–42°C, leads to elimination of puffiness and stage-by-stage restructuring of collagen fibers.

Key words: *laser therapy; Rosacea; submilisecond Nd:YAG 1064 nm laser; vascular damages of skin; angioneurosis.*

For citation: Novikov K.A., Tamrazova O.B., Bagramova G.E., Savenkov V.V. Clinical experience of using submilisecond ND:YAG-laser radiation 1064 nm and cream with 1% of ivermectin for treatment of papulopustular form of rosacea. *Fizioterapiya, Bal'neologiya i Reabilitatsiya (Russian Journal of the Physical Therapy, Balneotherapy and Rehabilitation)*. 2018; 17(2): 82-85. (In Russ.).
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1681-3456-2018-17-2-82-85>.

For correspondence: *Tamrazova Olga Borisovna*, MD, PhD, DSc, Prof., Department of dermatovenereology, Faculty of advanced training of medical workers, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow. E-mail: anait_tamrazova@mail.ru

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 09 March 2017

Accepted 29 March 2017

Розацеа – хроническое, рецидивирующее заболевание кожи лица, имеющее полиэтиологическую природу и характеризующееся стадийностью течения, в основе которого лежат ангионевротические нарушения [1, 2].

Розацеа широко распространена у европеоидов – лиц со светлой кожей, частота заболевания в целом варьирует от 2,7 до 10% населения [3]. Характерным клиническим проявлением всех типов розацеа является поражение исключительно кожи лица, изредка шеи и передней поверхности грудной клетки. Розацеа чаще проявляется у женщин в возрасте 30–50 лет [4].

Этиология розацеа до конца не выяснена, но можно предположить, что отличительными чертами всех подтипов данной патологии являются ангионевроз (с преимущественным преобладанием реакций вазодилатации) и наличие хронического воспаления в коже [2].

Существенную роль в развитии розацеа играет наследственный фактор. Нередко отмечается генетическая предрасположенность к дисфункции вегетативной нервной системы и, как следствие, формирование ангионевроза.

Патофизиологические механизмы, приводящие к развитию данной патологии, сложны, включают взаимодействия в коже между различными клетками и молекулами.

Недавние исследования позволяют предполагать, что розацеа развивается в результате последовательных aberrаций во врожденном иммунитете. Метеофакторы (ультрафиолетовое излучение, тепло, холод), психоэмоциональный стресс, глюкокортикоиды, острая пища, очаги хронической инфекции генерируют и вызывают образование активных форм кислорода, дисбаланс различных матричных металлопротеиназ, активацию Toll-подобных рецепторов (TLR) и антимикробных реакций и повышение уровня нейропептидов. Исследования показали, что дексаметазон и кортизол в сочетании с интерлейкином-1α и фактором некроза опухоли-α синергично повышают экспрессию TLR2 в кератиноцитах. Эти факторы модулируют экспрессию важных медиаторов иммунной системы, таких как цитокины и хемокины [5]. В недавних исследованиях выделена центральная роль TLR2 в патофизиологии розацеа [6]. Авторы отмечают, что пораженные участки кожи больных розацеа характеризуются измененной экспрессией TLR2, а это повы-

шает восприимчивость к стимулам врожденного иммунитета [7]. При розацеа активация TLR2 приводит к аномально высокому уровню антимикробного пептида кателицидина, который через индукцию CXCL8 индуцирует ангиогенез. Индукция CXCL8 и катионного кателицидина LL-37 в кератиноцитах рассматривается в качестве механизма скопления нейтрофилов и, как следствие, образования пустул [8].

К редким причинам развития розацеа относят такие тяжелые заболевания, как карциноид (карцинома щитовидной железы, карцинома поджелудочной железы, карцинома почки), феохромоцитомы, мастоцитоз, анафилаксия, психические нарушения, неврологические заболевания (болезнь Паркинсона, мигрень, эпилепсия), ятрогении. Еще реже розацеа развивается на фоне саркоида, интоксикации мышьяком, митрального стеноза и т.д. [9].

Суммируя вышесказанное, можно отметить, что основными патофизиологическими механизмами развития розацеа являются измененная патологическая иннервация сосудистой стенки, дисфункция эндотелия, формирование разрывов и микротромбоза в капиллярах кожи.

В последнее время большое значение в патогенезе папулопустулезной розацеа (ППР) исследователи уделяют клещу *Demodex*. *Demodex folliculorum* и *Demodex brevis* – потенциальные триггеры воспаления при розацеа. Экспериментальным путем установлено, что колонизация клещами кожи у больных значительно выше, чем у здоровых лиц [10]. Плотность клеща *Demodex* при телеангиэктатической розацеа и ППР в 5–7 раз выше в сравнении с его плотностью при неизменной коже. Хитин и протеины клеща стимулируют TLR2 и калликреин, что доказывает существенную роль *Demodex* в поддержании воспалительного процесса. Доказана линейная зависимость степени колонизации кожи клещом у больных и уровнем металлопротеиназы-9. При движении *Demodex* вызывает повреждение кожного барьера – микроабразии, что, вероятно, приводит к стимуляции TLR2 и ответным иммунным реакциям, клинически проявляющимся папулами и пустулами. При проникновении клеща из фолликула в дерму вследствие его разрушения развиваются гранулематозные реакции – гранулематозная розацеа.

Если рассматривать розацеа как заболевание иммунной системы, в первой стадии происходит повышение уровня пептида LL-37, что приводит к воспалению кожи и созданию благоприятных условий для размножения клеща. Во второй стадии, спустя месяцы или годы, когда повреждения эпидермиса клещом или его пенетрация в дерму становятся выраженными, стимулируются иммунные реакции, приводящие к формированию папул и пустул. В связи с этим многие исследователи рекомендуют проводить сочетанную терапию противовоспалительными и акарицидными средствами [11].

Единой классификации розацеа в настоящее время нет. Наиболее распространена классификация, включающая 4 подтипа розацеа: телеангиэктатическую (или эритемотелеангиэктатическую) розацеа (ETR, подтип I, RI), папулопустулезную розацеа (PPR, подтип II, PII) и фимозную розацеа (подтип III, RIII). Также встречается офтальморозацеа – подтип IV [12].

Подтип I характеризуется наличием гиперемии и эритемы кожи лица. Дополнительные признаки: отеки, зуд и жжение, ощущение «приливов» жара. Подтип II – стойкая эритема, папулы и пустулы. Подтип III – формирование фиброзного процесса в толще дермы, утолщение кожи, появление плотных узлов, гиперплазированных сальных желез. Области поражения при фимозной розацеа – подбородок, лоб, щеки, уши и нос. Офтальморозацеа определена как подтип IV.

Терапия должна подбираться адекватно, согласно стадии течения заболевания. В телеангиэктатической стадии рекомендовано избегать провоцирующих факторов, таких как УФ-излучение, воздействие высоких температур, компенсировать существующие гормональные нарушения, придерживаться диеты и т.д. Большую роль играет надлежащий уход за кожей лица – применение увлажняющих и питательных кремов. Для снижения выраженности проявлений заболевания используются β -блокаторы и агонисты α_2 -рецепторов, которые уменьшают эритему и отечность, сдерживают прогрессирование заболевания [13].

В стадии ППР распространенной схемой лечения является сочетание акарицидных и противовоспалительных препаратов. Широко применяются крем азелаиновая кислота – 15% крем, метронидазол – 0,75% гель и ивермектин – 1% крем. Высокую эффективность и безопасность именно в отношении редукции воспалительных элементов продемонстрировал крем, содержащий 1% ивермектина [14].

Ринофима с наибольшим успехом корректируется методом механической дермабразии, аблятивным фракционным лазерным излучением, но практически не поддается консервативному лечению. В течение 20 лет наблюдения за пациентами рецидивы заболевания после механической дермабразии наблюдались крайне редко. Рецидивы представляли собой единичные случаи, носившие очаговый характер и никогда не переходившие в распространенную форму. Клинически оперированная кожа выглядела как здоровая, отмечались лишь легкое осветление и натяжение кожных покровов [15].

Физиотерапевтические методы лечения розацеа могут применяться как в составе комплексного лечения, так и в качестве монотерапии. Наиболее часто у больных розацеа применяют широкополосный импульсный свет, импульсный лазер на красителях, калий-титанил-фосфатный лазер, микротоки, ультразвунофорез, криотерапию, газожидкостный пилинг и т.п. Все эти методы имеют свои возможности и ограничения. Микротоки, ультразвунофорез, криотерапия и газожидкостный пилинг стимулируют метаболические процессы в коже, но не позволяют достигать деструкции расширенных сосудов, не препятствуют этиологическим механизмам развития патологического процесса, не разрушают зоны гиперплазии соединительной ткани, и клинические результаты нередко остаются неубедительными. Интенсивный пульсовый свет и импульсный лазер на красителях эффективно коагулируют расширенные сосуды, но проникают в кожу на незначительную глубину, что ограничивает их терапевтическое воздействие при розацеа.

Одним из современных направлений в терапии розацеа является лазеротерапия длинноимпульсным неодимовым лазерным излучением 1064 нм. Лазерное излучение Nd:YAG 1064 нм проникает в кожу вплоть до сосочкового слоя дермы, оказывает выраженное противовоспалительное, санирующее действие, повреждает расширенные сосуды, окруженные воспалительным инфильтратом, что выражается в нивелировании субъективных ощущений у пациента, таких как чувство жара, зуда, жжения. Данный тип лазерного излучения слабо поглощается гемоглобином крови, но в то же время у него есть «свои» хромофоры – ткани, сорбенты, а именно вода, коллагеновые волокна, структуры бактериальной стенки. Наблюдается также эффект локального повышения температуры обработанного участка до 41–42 °С, иммуномодулирующее и противовоспалительное действие. В результате лазеротерапии достигается ряд эффектов: разрешение воспалительного процесса, устранение пустул, исчезновение диффузной гиперемии и отечности, субъективных ощущений, восстановление местного иммунитета. Благодаря умеренному и безболезненному локальному повышению температуры стимулируется неколлагенез, восстановление линейного расположения волокон коллагена – атравматичное лечение и профилактика формирования гиперплазии соединительной ткани.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 5 пациенток в возрасте 33–57 лет (средний возраст 45 лет) с диагнозом ППР. Пациентки предъявляли жалобы на жжение, стягивание кожи, дискомфорт, усиливающиеся при психоэмоциональном напряжении, приеме острой, горячей пищи, контакте с горячим или холодным воздухом. Поражение в основном было локализовано на щеках и подбородке, представлено папулами и пустулами на эритематозном фоне и умеренной отечностью в зоне поражения.

Пациентки получали комбинированную терапию, состоящую из ежедневного нанесения 1% крема, со-

держашего ивермектин, и еженедельной лазеротерапии субмиллисекундным неодимовым лазерным излучением 1064 нм в течение 4 нед. Параметры лазерного излучения: пятно 5 мм, плотность излучения 13–15 Дж/см², 8000 импульсов на каждый сеанс, 1 сеанс лазеротерапии в неделю, всего 4 сеанса. В процессе лазеротерапии пациент ощущает комфортное тепло без чувства болезненности и дискомфорта.

Результаты

Через 2 нед отмечена редукция или полное исчезновение папул и пустул, снижение выраженности эритемы, отека. Пациенты сообщали об исчезновении или уменьшении дискомфорта, жжения, стягивания. В конце курса лазеротерапии не наблюдалось формирования дисхромии, рубцовых изменений кожи, участков гиперестезии.

Клинический пример. Пациентка 33 лет с диагнозом ППР, болев 4 года. Терапия глюкокортикоидными средствами: кремом, кремом с азелаиновой кислотой, метронидазол-кремом без заметного клинического эффекта. Повышения титра IgG к *H. pylori* в сыворотке крови не выявлено.

Лечение проводили по приведенной выше схеме. Результат оценивали через 1 нед после 4-го сеанса лазеротерапии (рис. 1 и 2; см. 2-ю страницу обложки).

Выводы

Комбинированная терапия ППР, предусматривающая применение 1% крема, содержащего ивермектин, в сочетании с субмиллисекундным неодимовым лазерным излучением 1064 нм дает хорошие клинические результаты. Крем с 1% ивермектина подавляет активность клеща, уменьшает антигенную нагрузку, а следовательно, и опосредованную аутоиммунную реакцию со стороны макроорганизма. Все это приводит к быстрому исчезновению папул и пустул, предотвращает появление новых.

В результате лазеротерапии достигается разрешение воспалительного процесса, устранение пустул (благодаря санирующему действию лазерного луча), исчезновение диффузной красноты и отека, субъективных ощущений, восстановление местного иммунитета. Умеренное и безболезненное локальное повышение температуры стимулирует неоколлагенез, восстанавливает линейное расположение волокон коллагена.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кубанова А.А. (ред.) *Клинические рекомендации. Дерматовенерология*. М.; 2010: 203.
2. Круглова Л.С., Котенко К.В., Корчажкина Н.Б., Турбовская С.Н. *Физиотерапия в дерматологии*. М.; 2016.
3. McAleer M.A., Fitzpatrick P., Powell F.C. Papulopustular rosacea: prevalence and relationship to photodamage. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010; 63: 33–9.
4. Steinhoff M., Buddenkotte J., Aubert J., Sulk M., Novak P., Schwab V.D. et al. Clinical, cellular, and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea. *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.* 2011; 15(1): 2–11.

5. Gerber P.A., Buhren B.A., Steinhoff M., Homey B. Rosacea: the cytokine and chemokine network. *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.*; 2011; 15(1): 40–7.
6. Woo Y.R., Lim J.H., Cho D.H., Park H.J. Rosacea: molecular mechanisms and management of a chronic cutaneous inflammatory condition. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17(9): E1562.
7. Yamasaki K., Kanada K., Macleod D.T., Borkowski A.W., Morizane C., Nakatsuji T. et al. TLR2 expression is increased in rosacea and stimulates enhanced serine protease production by keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.* 2011; 131(3): 688–97.
8. Zhang J., Xu X., Rao N.V., Argyle B., McCoard L., Rusho W.J. et al. Novel sulfated polysaccharides disrupt cathelicidins, inhibit rage and reduce cutaneous inflammation in a mouse model of rosacea. *PLoS One.* 2011; 6(2): e16658.
9. Самцов А.В. Акне и акнеформные дерматозы. М.; 2014: 193.
15. Виссарионов В.А. (ред.) *Эстетические недостатки кожи. Коррекция методом дермабразии*. М.; 2009: 100–8.

REFERENCES

1. Kubanova A.A. (ed.) *Clinical recommendations. Dermatovenerology [Klinicheskie rekomendatsii. Dermatovenerologiya]*. Moscow; 2010: 203. (in Russian)
2. Kруглова L.S., Kотенко K.V., Kорчажкина N.B., Турбовская S.N. *Physiotherapy in Dermatology [Fizioterapiya v dermatologii]*. Moscow; 2016. (in Russian)
3. McAleer M.A., Fitzpatrick P., Powell F.C. Papulopustular rosacea: prevalence and relationship to photodamage. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010; 63: 33–9.
4. Steinhoff M., Buddenkotte J., Aubert J., Sulk M., Novak P., Schwab V.D. et al. Clinical, cellular, and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea. *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.* 2011; 15(1): 2–11.
5. Gerber P.A., Buhren B.A., Steinhoff M., Homey B. Rosacea: the cytokine and chemokine network. *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.*; 2011; 15(1): 40–7.
6. Woo Y.R., Lim J.H., Cho D.H., Park H.J. Rosacea: molecular mechanisms and management of a chronic cutaneous inflammatory condition. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17(9): E1562.
7. Yamasaki K., Kanada K., Macleod D.T., Borkowski A.W., Morizane C., Nakatsuji T. et al. TLR2 expression is increased in rosacea and stimulates enhanced serine protease production by keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.* 2011; 131(3): 688–97.
8. Zhang J., Xu X., Rao N.V., Argyle B., McCoard L., Rusho W.J. et al. Novel sulfated polysaccharides disrupt cathelicidins, inhibit rage and reduce cutaneous inflammation in a mouse model of rosacea. *PLoS One.* 2011; 6(2): e16658.
9. Samtsov A.V. *Acne and acneiform dermatoses [Akne i akneformnye dermatosy]*. Moscow; 2014: 193. (in Russian)
10. Sattler E.C., Maier T., Hoffman V.S., Hegyi J., Ruzicka T., Berking C. Noninvasive *in vivo* detection and quantification of Demodex mites by confocal laser scanning microscopy. *Br. J. Dermatol.* 2012; 167: 1042–7.
11. Forton F. Papulopustular rosacea, skin immunity and Demodex: pityriasis folliculorum as a missing link. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2012; 26(1): 19–28.
12. Gerber P.A., Buhren B.A., Steinhoff M., Homey B. Rosacea: the cytokine and chemokine network. *J. Invest. Dermatol.* 2011; 15(1): 40–7.
13. Abokwidir M., Feldman S.R. Rosacea Management. *Skin Appendage Disord.* 2016; 2(1–2): 26–34.
14. Siddiqui K., Gold L.S., Gill J. The efficacy, safety, and tolerability of ivermectin compared with current topical treatments for the inflammatory lesions of rosacea: a network meta-analysis. *SpringerPlus.* 2016; (5): 1151.
15. Vissarionov V.A. (ed.) *Aesthetic skin imperfections. Dermabrasion correction [Esteticheskie nedostatki kozhi. Korrektsiya metodom dermabrazii]*. Moscow; 2009: 100–8. (in Russian)

Поступила 09.03.2017

Принята в печать 29.03.2017

К ст. К. А. Новикова и соавт.



Рис. 1. Розацеа до лечения.



Рис. 2. Картина через 1 нед после 4-го сеанса лазеротерапии.