

# О взаимосвязи розацеа и патологии щитовидной железы

Краснощёких А.А.

кафедра дерматовенерологии и косметологии ФИПО  
ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО

14 октября 2020 г.

# **Розáцеа** (от лат. *acne rosacea* — розовые угри) —

хроническое рецидивирующее заболевание кожи лица, характеризующееся гиперемией, расширением мелких и поверхностных сосудов кожи лица, образованием папул, пустул, отеком, телеангиэктазиями.

# Факторы, способствующие развитию розацеа

Розацеа представляет собой ангионевроз, локализующийся преимущественно в зоне иннервации тройничного нерва и обусловленный различными причинами, которые можно объединить в следующие группы:

- сосудистые нарушения;
- изменения в соединительной ткани дермы;
- микроорганизмы;

*бактерия (Bacillus oleronius) выделенная из клеща рода Demodex*

- дисфункция пищеварительного тракта;

*Helicobacter pylori*

- иммунные нарушения;

*Кателицидины*

- изменения сально-волосяного аппарата;
- оксидативный стресс;
- климатические факторы;
- психовегетативные расстройства.

В развитии розацеа определенную роль играют такие факторы, как:

- ✓ конституциональная ангиопатия;
- ✓ эмоциональные стрессы;
- ✓ нарушения гормонального равновесия;
- ✓ воздействие химических агентов.

К триггерным факторам относят:

- инсоляцию,
- стрессы,
- влияние метеорологических и производственных условий, связанных с длительным воздействием высоких и, реже, низких температур (работа на открытом воздухе, в т.н. горячих цехах, профессиональное занятие зимними видами спорта),
- употреблением большого количества горячей пищи и напитков, экстрактивных, тонизирующих веществ и специй,
- злоупотребление алкоголем

Установлена связь между розацеа и высоким уровнем аутоантител к щитовидной железе, пролактина и СРБ, что свидетельствует о важности иммунно-эндокринных взаимодействий [1].

**Table I.** RR, attributed risk, and NNH for comorbidities associated with rosacea per 10,000 person-years

Study	End point	Exposure	RR	95% CI	AR per 10,000 patient-years	NNH
1 <sup>1</sup>	Thyroid cancer	Rosacea	1.60	1.07-2.36	1.41	7080
1 <sup>1</sup>	BCC	Rosacea	1.50	1.35-1.67	16.46	607
2 <sup>2</sup>	Glioma	Mild rosacea	1.43	1.18-1.73	1.44	6963
2 <sup>2</sup>	Glioma	Severe rosacea	1.44	1.14-1.82	1.47	6805
2 <sup>2</sup>	Glioma	Ocular rosacea	1.55	1.14-2.11	1.84	5444
3 <sup>3</sup>	Hepatic cancer	Rosacea	1.42	1.06-1.90	0.46	21,645
3 <sup>3</sup>	Breast cancer	Rosacea	1.25	1.15-1.36	6.23	1606
3 <sup>3</sup>	Nonmelanoma skin cancer	Rosacea	1.36	1.26-1.47	4.32	2315

AR, Attributable risk; BCC, basal cell carcinoma; CI, confidence interval; NNH, number needed to harm; RR, relative risk.

Риск развития рака щитовидной железы занимает 1-е место среди злокачественных образований, ассоциированных с розацеа. На 2-м месте - базальноклеточная карцинома, далее - глиома, рак печени, рак груди и немеланомный рак кожи [2].

По данным анализа тенденций поисковых запросов Google были установлены значительные корреляции между гипотиреозом и индексом объема поиска (ИОП) розацеа ( $R = 0,752$ ;  $p < 0,001$ ) в Великобритании, а также депрессией и ИОП розацеа в США ( $R = 0,481$ ;  $p < 0,001$ ), деменцией и ИОП розацеа в Великобритании ( $R = 0,774$ ;  $p = 0,011$ ) [3].

1. Berksoy Hayta S, Guner R, Cam S, Akyol M. ROSACEA IS ASSOCIATED WITH THYROID AUTOIMMUNITY: A CASE CONTROL STUDY. *Acta Endocrinol (Bucharest)*. 2018;14(2):248-251. doi:10.4183/aeb.2018.248
2. Tjahjono LA, Cline A, Huang WW, Fleischer AB Jr, Feldman SR. Rosacea: Relative risk versus absolute risk of malignant comorbidities. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Aug;81(2):623-624. doi: 10.1016/j.jaad.2019.01.013. Epub 2019 Jan 14. PMID: 30654083.
3. Marchitto MC, Chien AL. Rosacea and Associated Comorbidities: A Google Search Trends Analysis. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2020 Jul;13(7):36-40. Epub 2020 Jul 1. PMID: 32983335; PMCID: PMC7492017.

# Патогенез

Сосудистый вегетоневроз, с развитием персистирующей эритемы, телеангиэктазий

## Эндокринная патология

В серии экспериментальных работ установлено, что NO-синтезирующая способность и чувствительность к NO связаны с состоянием щитовидной железы [1-3].

Гипертиреоидное состояние связано с увеличенной способностью образования NO, но сниженной способностью реагировать на NO, по сравнению с гипотиреоидным состоянием.

Способность образовывать NO, оцениваемая по активности NOS, прежде всего принадлежит сосудистому эндотелию. Способность реагировать на воздействие NO, оцениваемая по стимулированной донорами NO концентрации цГМФ, принадлежит сосудистой гладкомышечной ткани.

Эти данные указывают, что функциональное состояние щитовидной железы оказывает влияние не только на эндотелиальный, но и на гладкомышечный слой сосудистой стенки.

1. Бондарь Т.Н. ТИРЕОИДНЫЙ СТАТУС ОРГАНИЗМА И ОКСИД АЗОТА // Annals of Mechnikov Institute, - 2008. - № 3, с. 8- 12
2. McAllister R.M., Albarracin I., Price1 E.M., et al. Thyroid status and nitric oxide in rat arterial vessels //J. Endocrinol.-2005.-V. 185.-P. 111–119.
3. Quesada A., Sainz J., Wangensteen R., et al. Nitric oxide synthase activity in hyperthyroid and hypothyroid rats //Eur. J. Endocrinol.- 2002.-V. 147.-P. 117–122.

# Патогенез

- **Ключевую роль в патогенезе розацеа играет воспалительный процесс**
- Воспаление инициируется при участии **TLR2** (Toll-like receptor, Толл-подобные рецепторы) кератиноцитов.
- Эти трансмембранные структуры могут активироваться физическими факторами (УФО, высокими низкими температурами), рядом антигенов (хитиновой оболочкой *Demodex folliculorum*), нейропептидами при стрессе (нейроиммунными механизмами)
- Дальнейшее развитие воспаления обусловлено секрецией кератиноцитами **воспалительных протеаз** (матричные металлопротеиназы, калликреинкиназы) и **антимикробных пептидов** (альфа-, бета-дефензины и кателицидин LL-37)
- **В настоящее время именно кателицидину LL-37 отводится значимая роль в развитии розацеа** – антимикробному полипептиду, состоящий из 37 аминокислот
- Его уровень в пораженной коже значительно повышен при всех субтипах розацеа.

# Классификация

Выделяют 4 основных подтипа (субтипа) розацеа (соответствующих эритематозной, папулопустулезной, гипертрофической стадиям и офтальморозацеа в прежних классификациях) и один вариант – гранулематозную розацеа.

Подтипы розацеа:

- подтип I – эритемато-телеангиэктатический;
- подтип II – папуло-пустулезный;
- подтип III – фиматозный;
- подтип IV – глазной.



## *Эритемато-телеангиэктатический подтип розацеа*

- Возникновение транзиторной, усиливающейся приливами, а затем превращающейся в стойкую, эритемой, локализирующуюся преимущественно на щеках и боковых поверхностях носа (центрофациальная эритема).
- Цвет эритемы варьирует от ярко-розового до синюшно-красного в зависимости от продолжительности болезни.
- Телеангиэктазии различного диаметра на фоне эритемы и отечность кожи.



## *Папулопустулезный подтип розацеа*

- Эритема, локализуемая преимущественно на щеках и боковых поверхностях носа (центрофациальная эритема) различной степени выраженности
- Цвет эритемы варьирует от ярко-розового до синюшно-красного в зависимости от продолжительности болезни.
- Телеангиэктазии различного диаметра на фоне эритемы.
- Перифолликулярные папулы ярко-красной окраски на фоне эритема.
- Отдельные папулы могут быть увенчаны небольшой округлой пустулой.
- Редко: папулы сливаются в бляшки.
- Возможен стойкий отек по месту распространенной эритемы (чаще встречается у мужчин).



*Фиматозный, или гипертрофический, подтип розацеа*

- Расширенные устья сально-волосяного аппарата;
- Утолщение ткани и неравномерная бугристость (от умеренной до значительной) поверхности кожи носа (ринофима), лба (метафима), подбородка (гнатофима), ушных раковин (отофима), реже – век (блефарофима).
- Телеангиэктазии разного диаметра на фоне очагов поражения.
- Эритема лица различной степени выраженности.



## *Окулярный подтип, или офтальморозацеа.*

- Сухость глаз
- Конъюнктивальная и перикорнеальная инъекции.
- Конъюнктивальные телеангиэктазии.
- Телеангиэктазии по ресничному краю века.
- Эритема, отек век.
- Беловатый налет в углах глаз.
- Рецидивирующий гордеолум, халязион.
- Рецидивирующий мейбومیит.
- Осложнения (редко): кератит, склерит, ирит, идиодоклит.



## Рекомендации по терапии эритемато-телеагиэктатического подтипа розацеа

ФОРМЫ	Китай, 2016	ROSCO, 2017	Швейцария, 2017	Канада, 2016
<b>Транзиторная эритема</b>	<p><b>Топические:</b> охлаждающие спреи и компрессы; бримонидин как альтернатива</p> <p><b>Системные:</b> нет</p>	<p><b>Топические:</b> α-адренергетики,</p> <p><b>Системные:</b> β-блокаторы</p>	<p><b>Топические:</b> бримонидин, интенсивный импульсный свет (IPL), лазерный пульсирующий свет, Nd:YAG-лазер, азелаиновая кислота (АК), метронидазол, такролимус, пимекролимус.</p> <p><b>Системные:</b> карведилол</p>	<p><b>Топические:</b> АК, бримонидин, метронидазол. При неэффективности в течение 8-12 недель комбинировать с IPL-лазером.</p> <p><b>Системные:</b> доксициклин</p>
<b>Стойкая эритема</b>	<p><b>Топические:</b> АК, такролимус, пимекролимус</p> <p><b>Системные:</b> гидроксихлорохин + низкая доза доксициклина; макролиды, карведилол как альтернатива</p>	<p><b>Топические:</b> бримонидин, интенсивный импульсный свет (IPL), лазерный пульсирующий свет</p> <p><b>Системные:</b> нет</p>		
<b>Телеангиэктазии</b>	<p><b>Топические:</b> IPL, лазерный пульсирующий свет, Nd:YAG-лазер</p>	<p><b>Топические:</b> электродеструкция, IPL-лазер</p>	<p><b>Топические:</b> IPL, лазерный пульсирующий свет, Nd:YAG-лазер</p>	Нет

## Рекомендации по терапии папуло-пустулезной розацеа

Китай, 2016	ROSCO, 2017	Швейцария, 2017	Канада, 2016
<p><b>Топические:</b> метронидазол, АК, альтернатива бензоилпероксид (БП), лосьон с серой, эритромицин, 克林дамицин, ивермектин</p> <p><b>Системные:</b> доксициклин; альтернатива изотретиноин, метронидазол, тинидазол</p>	<p><b>Топические:</b> : АК, ивермектин, метронидазол. <b>Системные:</b> доксициклин.</p> <p><i>При тяжелых формах</i> <b>Топические:</b> ивермектин <b>Системные:</b> доксициклин, изотретиноин</p>	<p><b>Топические:</b> АК, ивермектин, метронидазол, БП/克林дамицин, эритромицин, пимекролимус, ретиноиды, перметрин, IPL, лазерный пульсирующий свет, неодимовый-алюмо- иттриевый лазер.</p> <p><b>Системные:</b> низкая доза доксициклина, стандартная доза доксициклина/тетрацикли на, изотретиноин, ампициллин, азитромицин, ивермектин, метронидазол, цинк сульфата</p>	<p><b>Топические:</b> ивермектин, метронидазол, АК.</p> <p><b>Системные:</b> доксициклин или тетрациклин, при неэффективности в течение 8-12 недели низкая доза изотретиноина</p>

1. Juliandri, J, Wang, X, Liu, Z, Zhang, J, Xu, Y, Yuan, C. Global rosacea treatment guidelines and expert consensus points: The differences. *J Cosmet Dermatol.* 2019; 18: 960– 965. <https://doi.org/10.1111/jocd.12903>

2. Акне и розацеа / Е. В. Матушевская, Е. В. Свирщевская. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 128 с. : ил. — (Серия «Библиотека врача-специалиста»). — DOI: 10.33029/9704-5243-1-ACN-2019-1-120.

## Рекомендации по терапии фиматозной розацеа

Китай, 2016	ROSCO, 2017	Швейцария, 2017	Канада, 2016
СО 2 или лазер или хирургическая коррекция	Без воспаления: физиотерапия	<b>Топические:</b> хирургия, блефаропластика, лазер	<b>Топические:</b> ретиноевая кислота
Системный изотретиноин	При воспалении: доксициклин и изотретиноин	<b>Системные:</b> низкая доза доксициклина, стандартная доза доксициклина/тетрациклина, изотретиноин	<b>Системные:</b> доксициклин или тетрациклин, при неэффективности изотретиноин, лазерная терапия

## Рекомендации по терапии окулярной розацеа

Китай, 2016	ROSCO, 2017	Швейцария, 2017	Канада, 2016
<b>Топические:</b> метронидазол, эритромицин, такролимус, искусственная слеза	<b>Топические:</b> гигиена век	<b>Топические:</b> искусственная слеза, циклоспорин глазные капли, физиотерапия, азитромицин или тетрациклин глазные капли, блефаропластика	<b>Топические:</b> искусственная слеза, циклоспорин глазные капли
<b>Системные:</b> доксициклин; альтернатива метронидазол или азитромицин.	<b>Системные:</b> омега-3 жирные кислоты + доксициклин или циклоспорин. <b>Системные:</b> доксициклин, глюкокортикоиды	<b>Системные:</b> низкая доза доксициклина, доксициклин/тетрациклин, азитромицин,	<b>Системные:</b> доксициклин или тетрациклин

Juliandri, J, Wang, X, Liu, Z, Zhang, J, Xu, Y, Yuan, C. Global rosacea treatment guidelines and expert consensus points: The differences. *J Cosmet Dermatol.* 2019; 18: 960– 965. <https://doi.org/10.1111/jocd.12903>

На сегодняшний день имеется обновленная информация:

### Консенсус ROSCO 2019

- Ограничение использования *топических альфа-адренергетиков* и *пероральных бета-блокаторов* из-за недостаточного количества доказательности в поддержку их использования для лечения транзиторной эритемы. Допустимо использовать в определенных ситуациях.
- Топические альфа-адренергетики, интенсивный импульсный свет (IPL) и сосудистые лазеры (например, импульсный лазер на красителях и 532-нм калий-титанил-фосфатный (КТФ) лазер) были добавлены в качестве вариантов лечения стойкой центрофациальной эритемы.

### Проект федеральных клинических рекомендаций по ведению розацеа (РФ) 2020 г.

В проект клинических рекомендаций к наружной терапии добавили *ивермектин*, крем 1% для лечения папуло-пустулезного подтипа розацеа

**Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств 1)**

И *бримонидина тартрат*, гель 0,5%, для лечения стойкой эритемы лица при розацеа.

**Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств 1)**

1. Schaller, M., Almeida, L., Bewley, A., Cribier, B., Del Rosso, J., Dlova, N., Gallo, R., Granstein, R., Kautz, G., Mannis, M., Micali, G., Oon, H., Rajagopalan, M., Steinhoff, M., Tangheiti, E., Thiboutot, D., Troielli, P., Webster, G., Zierhut, M., van Zuuren, E. and Tan, J. (2020), Recommendations for rosacea diagnosis, classification and management: update from the global ROSacea CONsensus 2019 panel. Br J Dermatol, 182: 1269-1276. doi:[10.1111/bjd.18420](https://doi.org/10.1111/bjd.18420)



- **Ботулинтотоксин**: инъекции ботулотоксина могут быть эффективной и практически безопасной терапией для пациентов с рефрактерной эритемой и может рассматриваться как разумное дополнение к терапевтическим вариантам, особенно, если другие методы лечения не принесли успеха.

- По данным рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого пилотного исследования SplitFace у пациентов с розацеа и эритемой лица в котором проводилась оценка изменений физиологии кожи и безопасности после внутрикожные инъекции ботулотоксина: А (БТА) было установлено, что внутрикожные инъекции БТА уменьшают эритему у пациентов с розацеа [1].
- По результатам другого пилотного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования Инкоботулотоксин А может быть безопасным и эффективным средством для уменьшения тяжести симптомов розацеа и повышения удовлетворенности пациентов [2].



1. Kim MJ, Kim JH, Cheon HI, Hur MS, Han SH, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Assessment of Skin Physiology Change and Safety After Intradermal Injections With Botulinum Toxin: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Split-Face Pilot Study in Rosacea Patients With Facial Erythema. *Dermatol Surg.* 2019 Sep;45(9):1155-1162. doi: 10.1097/DSS.0000000000001819. PMID: 30730346.
2. Dayan SH, Ashourian N, Cho K. A Pilot, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of IncobotulinumtoxinA Injections in the Treatment of Rosacea. *J Drugs Dermatol.* 2017 Jun 1;16(6):549-554. PMID: 28686772.

# Аппаратная терапия розацеа

- **Эритемато-телеангиэктатический подтип розацеа**

- ✓ Импульсная фототерапия (IPL)
- ✓ Импульсный лазер на красителях (PDL)
- ✓ Калий-титанил-фосфатный лазер (КТР, 532 нм)
- ✓ Неодимовый лазер (Nd:YAG, 1064 нм)

- **Папулопустулезный подтип розацеа**

- ✓ IPL
- ✓ Nd:YAG, 1064 нм

- **Фиматозный подтип розацеа**

- ✓ Углекислотный лазер (10600 нм)
- ✓ Эрбиевый лазер (Er:YAG)

- 2. Микротоковая терапия .
- 3. Криотерапия.

Благодарю за внимание