

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ РОЗАЦЕА

Наджар Рашид А.Р., Мустафина Г.Р., Хисматуллина З.Р.

*Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, e-mail: najjar.rasheed@mail.ru*

В статье представлен литературный обзор относительно этиопатогенеза и современных способов лечения розацеа. В работе рассматриваются классификация, распространенность данного заболевания в популяции, его удельный вес относительно других кожных заболеваний, а также современные подходы к лечению розацеа. Приведено мнение ученых относительно того, что розацеа – достаточно распространенная патология в мире. Основы ее патофизиологии, а также огромное количество клинических проявлений также делают это заболевание предметом обсуждения специалистов во всем мире, вызывая множество споров. Однако все исследователи сходятся во мнении, что развитию розацеа способствуют множество экзогенных и эндогенных факторов, это позволяет сделать выводы о полиэтиологической природе данного заболевания. Показана связь заболевания с нарушением функции желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной системы, с действием микроорганизмов, с заболеваниями нервной и эндокринной систем, также отмечается связь с генетическим фактором. Отдельное внимание в статье уделяется современным способам лечения розацеа. Описывается применение в лечении розацеа таких современных препаратов, как топические ингибиторы кальневрина: 1%-ный крем «Элидел» и 0,03%-ная мазь «Протопик». Проблема розацеа была и остается достаточно актуальной, и обоснование этого мы приводим в нашей статье.

Ключевые слова: розацеа, основы этиопатогенеза, терапия розацеа, классификация, дерматология, обзор литературы.

## MODERN ASPECTS OF ETIOPATHOGENESIS AND TREATMENT OF ROSACEA

Najjar Rasheed A.R., Mustafina G.R., Hismatullina Z.R.

*Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: najjar.rasheed@mail.ru*

The article presents a literary review of the etiopathogenesis and modern methods of treatment of rosacea. The article discusses the classification, prevalence of this disease in the population, its specific weight relative to other skin diseases, as well as modern approaches to the treatment of rosacea. The opinion of scientists is given that rosacea is a fairly common pathology in the world, the basics of its pathophysiology, as well as a huge number of clinical manifestations also make this disease the subject of discussion by specialists around the world, causing a lot of controversy. However, all researchers agree that many exogenous and endogenous factors contribute to the development of rosacea, which allows us to draw conclusions about the polyetiological nature of this disease. The connection of the disease with the dysfunction of the gastrointestinal tract, hepatobiliary system, with the action of microorganisms, with diseases of the nervous and endocrine systems is described, and the connection with genetic factors is also noted. A significant role is assigned to the development of vascular disease. Special attention in the article is paid to modern methods of treatment of rosacea. The use of such modern drugs as topical calcineurin inhibitors in the treatment of rosacea is described: 1% elidel cream and 0.03% protopic ointment. The problem of rosacea has been and remains quite relevant and we will give a justification for this in our article.

Keywords: Rosacea, fundamentals of etiopathogenesis, rosacea therapy, classification, dermatology, literature review.

Розацеа – это заболевание, которое характеризуется хроническим течением с периодическими рецидивами, в основе его развития лежит полиэтиологический компонент. В течении розацеа можно выделить несколько стадий, каждая из которых характеризуется определенными клиническими проявлениями, такими как эритема, телеангиоэктазии, пустулезно-папулезные проявления, поражение глаз и развитие ринофимы. Чаще всего розацеа диагностируется у лиц старше 35 лет.

Относительно уровня всех дерматозов в популяции розацеа встречается примерно в 5% случаев, а в общей популяции заболеваемость достигает 10%. Если говорить о России, то в

нашей стране на долю розацеа приходится около 6% диагнозов дерматологии. Заболевание является крайне распространенным, к примеру в Великобритании на 100 тыс. населения 170 больных розацеа. В исследовании RISE (Rosacea International Study on Epidemiology) в 2019 г. были получены уточненные данные о Германии и России: распространенность розацеа в Германии составила 13,2%, в России – 6%.

Следует выделить, что наиболее часто болезнь встречается у европейцев, которые живут в Швеции, Дании. Монголоидная и негроидная раса чаще болеют гранулематозным типом розацеа.

Основы патофизиологии, а также огромное количество клинических проявлений делают это заболевание предметом обсуждения специалистов во всем мире, вызывая множество споров.

Однако все исследователи сходятся во мнении, что развитию розацеа способствуют множество экзогенных и эндогенных факторов, это позволяет сделать выводы о полиэтиологической природе данного заболевания.

Целями исследования являются изучение понятия, классификации и основ этиопатогенеза розацеа, а также анализ современных подходов к лечению данного заболевания.

### **Материал и методы исследования**

В соответствии с целью нашей работы мы провели тщательный анализ современной литературы, как отечественной, так и зарубежной. Были изучены публикации в современных научных журналах за последние 10 лет.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Этиопатогенез розацеа является предметом изучения многих ученых в области медицины. По этой проблеме опубликовано большое количество научных работ. Несмотря на их большое количество, они довольно часто не соответствуют современным теориям развития розацеа, а основываются лишь на единичных наблюдениях.

Однако то, что именно нарушения в работе ЖКТ и эндокринной системы лежат в основе этиопатогенеза развития розацеа, остается единым в работах авторов. Также говорится о значительной роли экзогенного воздействия как одного из факторов развития заболевания.

Экзогенные факторы, такие как алкоголь, употребление горячей пищи, избыток пряностей, вызывают стимуляцию слизистой оболочки желудка, тем самым усиливают кровоток в сосудах лица. P. Sobyе считает, что избыток мяса в рационе может приводить к развитию ринофимы. Но, как известно, розацеа одинаково часто встречается как у людей, имеющих в рационе мясные продукты, так и у вегетарианцев, это ставит под сомнение его теорию. Также данный автор придерживается теории, что злоупотребление кофеином играет

свою роль в патогенетическом звене развития розацеа, однако эта теория также не нашла подтверждения [1]. И, хотя обе эти теории не получили научного обоснования в медицинской среде, тем не менее, врачи рекомендуют исключать из пищи продукты, которые могут способствовать развитию эритемы.

Также к экзогенным факторам развития розацеа можно отнести солнечное излучение, высокие и низкие температуры. Так, в работе Ю.В. Алексеева говорится о том, что высокое содержание порфиринов в сальном секрете кожи лица приводит к фотодинамическому поражению кожи. По мнению других авторов, актинический кератоз как одно из проявлений розацеа развивается под воздействием хронической инсоляции. В исследовании К. Brodgem описывается, что у 39% пациентов с розацеа наблюдались признаки светочувствительности [2].

Инфекционный генез развития заболевания рассматривается в связи с формированием пустулезных элементов, а также наблюдаемым эффектом от применения антибиотикотерапии. Несмотря на это, множество исследований показало, что пустулы содержат в себе стерильную жидкость, никаких микроорганизмов обнаружено не было. В некоторых случаях розацеа развивается как осложнение бактериальных инфекций, например инфекции полости рта.

Основой этиологии, согласно множеству современных исследований, остается наличие клещей рода *Demodex folliculorum*. Это предположение находит подтверждение в том, что препараты акарицидного действия (метронидазол) являются эффективными и дают быстрый терапевтический эффект. В некоторых случаях даже возможно обнаружение специфических антител к демодексу [3, 4].

Нарушения в работе ЖКТ и гепатобилиарной системы являются весьма значимыми в звене патогенеза розацеа. Это подтверждается работами зарубежного автора S. Diamantis. Подробно изучив анамнез, проведя клинико-гистологическое исследование, автор пришел к выводу, что примерно 37% пациентов с розацеа страдают гастритом, который был подтвержден гистологически. Кроме того, наблюдались нарушения в строении стенки тощей кишки. Другие исследования дали информацию о том, что у 60% больных розацеа патология ЖКТ была ассоциирована с заселением *Helicobacter pylori* и его активным ростом.

Исследования в области изучения розацеа не прекращаются. Так, одним выводом стало то, что установлена взаимосвязь патологии печени и нарушения ее функции с развитием розацеа. Использование функциональных проб дало обоснование этой теории, так как наблюдался феномен нарушения обмена веществ в печени, также происходили изменения белкового состава плазмы [5, 6, 7].

По мнению одного из авторов, уровень фибриногена плазмы остается неизменным.

Это дало возможность прийти к выводу, что функция печени по синтезу белков не нарушается и не меняется, так как фибриноген определяется его синтезом.

Исходя из этого можно определить, что часть ученых современной медицины не приемлет теории развития розацеа как результата нарушения функции желудочно-кишечного тракта и патологии функции печени.

На протяжении многих лет в основе этиопатогенеза развития розацеа лежала теория о влиянии психовегетативных нарушений [8].

Данная теория нашла подтверждение при проведении теста Рошаха, который позволил выявить такие нарушения, как неврастения, депрессия. Это послужило причиной проведения целенаправленных исследований, которые, в свою очередь, полностью опровергли эту теорию. Связь розацеа с психическими факторами найдена не была, вероятнее всего, подразумевалось негативное влияние косметологического дефекта на психику пациента.

Неврологические нарушения, которые чаще всего были итогом травмы при розацеа, проявлялись чаще с одной стороны. При розацеа высыпания носят однотипный характер. Сегменты иннервации лица обычно делятся линиями Лайера. Так, при розацеа высыпания чаще всего локализуются в области второго и третьего ареалов сегментов иннервации лица. Иннервация этой области следует через средние ядра тройничного нерва в продолговатый мозг, а ядра вагуса, которые находятся рядом, могут опосредованно приводить к повышению кровотока в коже лица, чаще всего при раздражении слизистой ЖКТ [9, 10].

Именно неактивная мускулатура чаще всего служит местом высыпаний при розацеа. Если провести электронную микроскопию, то можно обнаружить различные аномалии сосудов микроциркуляторного русла. Считается, что дилатация сосудов связана с развитием актинического эластаза, что ведет к вторичному вовлечению в патологический процесс сосудистого компонента.

Рассмотрев работу G. Korffe, в которой анализируется реакция сосудов у пациентов с розацеа и у здоровых пациентов на разные температурные условия, мы не обнаружили изменения реакции сосудистого русла ни в покое, ни после того, как на участки воздействовали теплом и холодом. Также уровень адреналина и норадреналина остается неизменным [11,12].

В современной дерматовенерологии имеются данные, согласно которым определенную роль в патогенезе развития розацеа играет патология иммунной системы, у больных можно наблюдать большое количество нарушений в звеньях иммунитета – в клеточном и гуморальном. По некоторым данным, описанным в научных статьях, большой эффект отмечен при применении иммуномодулирующих средств.

Нельзя не сказать о наследственном факторе развития розацеа. Часто эта болезнь преследует несколько поколений в семье, обуславливая генетическую теорию происхождения.

В 2019 г. были проведены исследования в геномных ассоциациях в нескольких странах, которые исследовали генетические локусы как риск развития розацеа.

Исследования американских ученых были проведены среди лиц европейского происхождения, у которых наблюдались изменения структуры определенных генов (BTNL2, антиген-DRA лейкоцитов человека). Эти гены выполняют важную функцию в регуляции деятельности иммунной системы, и нарушение их структуры ведет к дисрегуляции иммунной системы как одного из звеньев патогенеза розацеа [13, 14].

На начальном этапе развития розацеа под влиянием триггеров происходит активация некоторых эффекторов, таких как TLSP, TRPV1, KLK5, в клетках организма различного происхождения, этот процесс идет благодаря активации каналов и специфических рецепторов клеток. Итогом всех этих взаимодействий является развитие воспаления и его основных признаков, таких как отек, боль, ангиогенез, фиброз и вазодилатация. Все эти факторы оказывают влияние на развитие розацеа.

Еще одна научная работа была посвящена полиморфизму мутаций в гене GST, который выполнял функцию кодирования фермента, отвечающего за окислительный стресс в клетках.

В исследовании немецких ученых отмечено, что пациенты с гранулематозной формой розацеа имеют полиморфизм в гене NOD2 / CARD15. Белок NOD2 / CARD15 функционирует в качестве белка рекрутирования каспазы, он взаимосвязан с рецепторами врожденной иммунной системы, в частности с TLR-2, и в дальнейшем оказывает влияние на воспалительные процессы [10].

Разберем современный подход к лечению розацеа. Эта проблема была и остается довольно актуальной во всем мире. Ей посвящены множество статей, монографий, изданий, но, несмотря на это, вопрос относительно того, как лечить розацеа, по сей день остается открытым.

Являясь хроническим рецидивирующим заболеванием, розацеа не поддается полному излечению, однако врачи всего мира ставят перед собой цель добиться максимально стойкой ремиссии и иметь контроль над обострениями [15].

Патогенетический компонент терапии занимает центральное место в лечении розацеа.

Проведя анализ большого количества литературных источников, мы не смогли найти развернутую классификацию и единых рекомендаций по лечению данного заболевания. Многие авторы основываются на том, что терапия должна проводиться с опорой на стадийность заболевания, носить комплексный характер.

Стандарты лечения, принятые в нашей стране, значительно отличаются от европейских. В Российском стандарте лечение проводится 4 основными группами препаратов: антимикробными средствами (метронидазолом), антибиотиками (тетрациклинового ряда), противопротозойными средствами, другими лекарственными препаратами для лечения кожных болезней [16].

Основным препаратом, используемым в терапии розацеа, является метронидазол. Его эффективность остается достаточно высокой, если сравнивать его с плацебо. Крайне редко можно наблюдать осложнения, связанные с применением метронидазола, к ним относятся сухость кожи, зуд [17].

Современная фарминдустрия не стоит на месте и развивается в геометрической прогрессии. Все чаще мы можем наблюдать развитие устойчивости к антибиотикам различных микроорганизмов, в частности к препаратам тетрациклинового ряда и имидазолам. Во многом причиной устойчивости является их бесконтрольное применение со стороны пациента. Это ведет к тому, что в медицине происходит поиск новых форм препаратов и способов терапии розацеа. Активное применение на современном этапе получили синтетические ретиноиды. Они оказывают достаточно быстрый и эффективный терапевтический эффект, который достигается за счет влияния на процесс кератинизации в клетках сальных желез.

Множество клинических исследований, которые ежегодно проводятся по всему миру, значительно расширяют возможности терапии розацеа. В современной клинической медицине появились такие направления терапии розацеа, как противоэритематозное и противовоспалительное. Как уже известно, розацеа является полисиндромным заболеванием и требует особого подхода в лечении, основным принципом которого является комплексность.

Каждый год появляются новые препараты для лечения разнообразных болезней человека, в том числе и розацеа. Одними из таких препаратов являются топические ингибиторы кальциневрина – 1%-ный крем «Элидел» и 0,03%-ная мазь «Протопик».

Под действием этих препаратов происходит угнетение продукции и высвобождение цитокинов из Т-лимфоцитов и тучных клеток, также подавляется кальциневрин путем угнетения местных иммунных и воспалительных реакций.

В частности, показано, что 1%-ный крем «Пимекролимус» в комплексной терапии больных розацеа позволил достичь клинической ремиссии и значительного улучшения у 79% пациентов, способствовал увеличению периода ремиссии, это привело к значительному улучшению качества жизни людей [18, 19].

Также одним из современных препаратов, зарекомендовавших себя в терапии розацеа, является азелаиновая кислота. Данная кислота способствует улучшению процессов

кератинизации в сальной железе, оказывает противовоспалительное действие, а также антимикробный эффект. Препаратом на основе этой кислоты, который используется в терапии розацеа, является мазь «Азелик». «Азелик» оказывает одновременное воздействие на различные звенья патогенеза, тормозя дальнейший процесс развития заболевания. Под действием «Азелика» идет активации провоспалительных медиаторов и цитокинов, тем самым блокируется действие свободных радикалов, приводящих к воспалению.

Профилактические мероприятия, проводимые в отношении розацеа, включают в себя назначение фотопротекторных средств с UVA/UVB-защитой SPF (Sun Protection Factor, солнцезащитный фактор) > 30 (диоксид титана, оксид цинка, защитные силиконы: диметикон, циклометикон). Использование фотопротекторов снижает синтез витамина D, секрецию антимикробных пептидов, в первую очередь кателицидина LL-37, и предотвращает развитие воспаления в коже.

### **Заключение**

Розацеа остается достаточно распространенным заболеванием в практической дерматологии. Анализ литературы, научных статей, книжных изданий не смог нам дать ясного понимания этиопатогенеза развития данного заболевания. Существует множество теорий относительно данной проблемы, которые находят отражение в работах десятков авторов. Однако можно утверждать, что все авторы едины лишь в том, что вопрос о том, что же все-таки лежит в основе патогенеза розацеа, остается без ответа.

То же касается и терапии розацеа. По сей день нет мировых стандартов фармакотерапии заболевания. Рекомендации по лечению розацеа носят комплексный характер, лечение производится согласно стадиям развития, а также осуществляется лечение сопутствующей патологии.

Основными вопросами, на которые так и не найден ответ, остаются следующие: какие триггеры развития заболевания являются основными? Какие медиаторы воспаления играют большую роль в развитии болезни? Что лежит в основе этиопатогенеза? Какие меры необходимо принимать для улучшения диагностики и профилактики розацеа во всем мире?

Остается ясным, что ответ на эти вопросы помогут дать только тщательные исследования, в частности трансляционные.

### **Список литературы**

1. Sobyе P., Chosidow O., Cribier B. Epidemiology of rosacea. *Dermatol Venereol.* 2019. № 4. P. 179-183.
2. Леонтьева Е.Р., Воробьев Е.В., Соколов Г.Н., Курганов А.В., Панина Е.С. Основы этиопатогенеза розацеа // *Клиническая дерматология и венерология.* 2018. № 3. С. 69-73.

3. Бутов Ю.С., Скрипкин Ю.К., Иванов О.Л. // Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАРМедиа. 2013. 896 с.
4. Дел Россо Д. Розацеа кожи: патогенез, клинические проявления, современные рекомендации по тактике ведения пациентов // Вестник дерматологии и венерологии. 2016. № 2. С. 21-31.
5. Никитина И.В. Современные аспекты терапии розацеа: дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2017. 123 с.
6. Коган Б.Г., Горголь В.Т. Диагностика демодекоза // Косметология. Сексопатология. 2018. № 1. С. 86- 87.
7. Лаптева А.М., Данилов С.И., Пирятинская В.А. Современные представления о патогенезе и лечении розацеа // Клиническая дерматология и венерология. 2013. № 2. С. 29-34.
8. Манн М.В. Руководство по дерматологии. Практическое руководство / Пер. с англ. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. 2013. 352 с.
9. Миронов А.В., Молочков А.В. Метронидазол в наружном лечении розацеа // Клиническая дерматология и венерология. 2010. № 2. С. 82-84.
10. Елистратова Л.Л. Особенности микрофлоры кожи лица при периоральном дерматите, сочетанного с демодекозом // Современные проблемы науки и образования. 2013. № 1. [Электронный ресурс] URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=7629> (дата обращения: 21.01.2022).
11. Олисова О.Ю. Роль фактора роста сосудистого эндотелия в патогенезе розацеа и его медикаментозная коррекция // Клиническая дерматология и венерология. 2012. № 1. С. 49-55.
12. Пашинян А.Г. Терапия больных различными клиническими формами розацеа // Вестник дерматологии и венерологии. 2019. № 6. С. 83-85.
13. Потеев Н.Н. Розацеа (этиология, клиника, терапия). М.: Издательство БИНОМ, 2011. 144 с.
14. Рыжкова Е.И. Клинико-морфологические особенности, патогенез и лечение розацеа: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва, 1976. 28 с.
15. Chosidow O. Epidemiology of rosacea. *Dermatol Venereol.* 2019. № 13. P. 179-183.
16. Crawford G.H. Rosacea: Etiology, pathogenesis and subtype classification. *J. Am Acad Dermatol.* 2014. Vol. 51. № 3. P. 327-341.
17. Diamantis S. Rosacea clinical presentation and pathophysiology. *J. Drugs Dermatol.* 2016. Vol. 5. P. 8-12.

18. Gravina A.G. Helicobacter pylori infection but not small intestinal bacterial overgrowth may play a pathogenic role in rosacea. United European Gastroenterology Journal. 2015. Vol. 3. P. 17-24.
19. Nasir A. A man with changes on nose. Journal of American Academy Dermatology (JAAD). 2017. Vol. 57. Is. 3. P. 551- 554.