

Современное состояние проблем розацеа

К. Р. Аюрова, skinderma@rambler.ru

Л. А. Юсупова, ORCID: 0000-0001-8937-2158, eLibrary SPIN: 5743-6872, yuluizadoc@hotmail.com

Казанская государственная медицинская академия – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, Россия, Казань, ул. Толстого, 4 А

Резюме. Розацеа – хроническое воспалительное заболевание с распространностью от 0,5% до 18%. Розацеа чаще встречается у лиц северного и западноевропейского происхождения, реже в других этнических группах. По некоторым данным, около 4% пациентов с розацеа имеют африканское, латиноамериканское или азиатское происхождение. Женщин встречается в среднем на треть больше, чем мужчин. Розацеа обычно возникает у пациентов в возрасте 30–50 лет, однако может встречаться у детей с семейным анамнезом розацеа, сохраняясь и прогрессируя во взрослом возрасте. Розацеа протекает хронически, может развиваться в разных формах – от эритемы и телеангиектазии до ринофимы, а также вызывать поражение глаз. Классификация розацеа включает четыре подтипа и вариант гранулематозной розацеа. Неблагоприятными триггерными факторами розацеа являются эндокринологические, фармакологические, иммунологические, инфекционные, климатические, термические и алиментарные. Кожа с проявлениями розацеа наиболее чувствительна к перепадам температуры, особенно к жаре. Клинические триггерные факторы, которые способствуют вспышкам розацеа или прогрессированию заболевания, связаны с усиленным стрессом эндоплазматического ретикулума, что указывает на врожденный дефект у пациентов, предрасположенных к розацеа, к повышенному стрессу эндоплазматического ретикулума и патологиям, связанных с ним. В патогенезе розацеа участвуют многочисленные факторы, такие как нарушение барьерной функции эпидермиса, воспаление, опосредованное кателицидиновым antimикробным пептидом, нарушения сосудистой реактивности, усиление врожденного иммунитета, нейрогенное воспаление, ангиогенез, фиброз и гиперколонизация клещами демодекса. Розацеа требует междисциплинарного подхода, состоящего из адекватных общих мер, местной и/или системной терапии, физиотерапевтических методов для целенаправленного лечения различных симптомов. Выбор метода лечения зависит в первую очередь от тяжести заболевания и варьирует от избегания факторов, способных спровоцировать обострение заболевания, до применения хирургического вмешательства с целью коррекции гипертрофированных мягких тканей носа (ринофимы). Предотвращение факторов, провоцирующих розацеа, и надлежащий уход за кожей (солнцезащитные кремы и увлажняющие средства) являются важными этапами лечения и профилактики пациентов розацеа.

Ключевые слова: розацеа, этиопатогенез, неблагоприятные факторы риска, клиника, терапия.

Для цитирования: Аюрова К. Р., Юсупова Л. А. Современное состояние проблемы розацеа // Лечащий Врач. 2022; 5-6 (25): 30-33.
DOI: 10.51793/OS.2022.25.6.005

The current state of the rosacea problem

Kamila V. Ayupova, skinderma@rambler.ru

Luiza A. Yusupova, ORCID: 0000-0001-8937-2158, eLibrary SPIN: 5743-6872, yuluizadoc@hotmail.com

Kazan State Medical Academy – branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 A Tolstoi str., Kazan, 420012, Russia

Abstract. Rosacea is a chronic inflammatory disease with a prevalence of 0.5% to 18%. Rosacea is more common in people of northern and Western European origin, less common in other ethnic groups. According to some data, about 4% of rosacea patients are of African, Latin American or Asian origin. Women are found on average a third more than men. Rosacea usually manifests in patients aged 30–50 years. However, it can occur in childhood with a family history of rosacea, persist and progress into adulthood. Rosacea is chronic, can develop from erythema, telangiectasia to rhinophyma, and also cause eye damage. The classification of rosacea includes four subtypes and a variant of granulomatous rosacea. Adverse trigger factors of rosacea are endocrinological, pharmacological, immunological, infectious, climatic, thermal and alimentary factors. Skin with rosacea is most sensitive to temperature changes, especially to heat. Clinical trigger factors that contribute to rosacea outbreaks or disease progression are associated with increased stress of the endoplasmic reticulum, which indicates a birth defect predisposed rosacea patients to increased stress of the endoplasmic reticulum and pathologies associated with it. Numerous factors are involved in the pathogenesis of rosacea, such as impaired barrier function of the epidermis, inflammation mediated by cathelicidin antimicrobial peptide, vascular reactivity disorders, increased innate immunity, neurogenic inflammation,

angiogenesis, fibrosis and hypercolonization of demodex mites. Rosacea requires an interdisciplinary approach consisting of adequate general measures, local and/or systemic therapy, physical methods for the targeted treatment of various symptoms. The choice of treatment method depends primarily on the severity of the disease and varies from avoiding factors that can provoke an exacerbation of the disease to the use of surgical intervention to correct hypertrophied soft tissues of the nose (rhinophymes). Prevention of factors provoking rosacea and proper skin care such as sunscreens and moisturizers are important steps in the treatment and prevention of rosacea patients.

Keywords: rosacea, etiopathogenesis, adverse risk factors, clinic, therapy.

For citation: Ayupova K. R., Yusupova L. A. The current state of the rosacea problem // Lechaschi Vrach. 2022; 5-6 (25): 30-33.

DOI: 10.51793/OS.2022.25.6.005

Rозацеа является наиболее распространенным хроническим воспалительным дерматозом, развивающимся под влиянием генетических и средовых факторов, характеризующимся выраженным поражением центральной части лица с преходящей или персистирующей эритемой, воспалительными папулами, пустулами, телеангиэкзазиями и гиперплазией соединительной ткани [1, 2]. Распространенность заболеваемости во всем мире достигает 18%, особенно в популяциях с преобладающим кельтским типом, как, например, в Ирландии [3]. Женщины и мужчины страдают в равной степени. В то же время имеются данные о том, что женщины страдают этим заболеванием чаще, чем мужчины, однако у последних в большей степени наблюдаются фиматозные изменения, особенно ринофима [4, 5]. В более молодом возрасте часто первыми признаками заболевания являются гиперемия и эритема, а телеангиэкзазии в качестве начальных очагов розацеа наблюдаются в более старшем возрасте [6]. У ряда пациентов розацеа усиливается инвазией демодекса, эрадикация которого облегчает симптомы розацеа, вероятно, предотвращая образование провоспалительных цитокинов [7]. Нередко может осложниться вторичной инфекцией. Пиодермия считается самым часто встречающимся дерматозом среди всех кожных болезней [8]. При центрально-лицевой локализации розацеа часто встречающимся тяжелые психосоциальные симптомы, включая снижение самооценки и проблемы в общении. Недавние эпидемиологические исследования подтверждают эти клинические наблюдения и свидетельствуют о значительном психологическом бремени и снижении качества жизни пациентов с розацеа [9, 10].

Факторы, участвующие в патофизиологии розацеа, включают повышенную активность сальных желез на лице, а также нарушения нервной и сосудистой реакции на раздражители. Многочисленные триггеры (ультрафиолетовые лучи, жара, острые пищи и алкоголь) инициируют или усугубляют клинические проявления розацеа [7]. Светлокожие люди кельтского или североевропейского происхождения генетически предрасположены к розацеа. У пациентов с генетической предрасположенностью имеется рецептор, опосредующий неоваскулярную регуляцию. При воздействии триггеров происходит высвобождение нейропептидов, что приводит к рекрутированию провоспалительных клеток в кожу с развитием гиперемии и отека [7].

Розацеа может быть инициирована или усугублена различными эндогенными и экзогенными триггерными факторами, включая жару, сильный холод, ультрафиолетовое

облучение. Развивается гелиодермический статус, который включает все варианты изменений кожи, связанных с инсоляцией (клинические, гистологические и функциональные проявления хронического облучения кожи) [4, 11]. Нередко к неблагоприятным факторам относится сухость кожи, сопровождающаяся гиперчувствительностью и повышенной раздражительностью к воздействию экзогенных факторов [12]. В целом на индивидуальные клинические проявления розацеа влияют особая триггерная конstellация и восприимчивость пациента.

Классификация розацеа учитывает важность каждого проявления заболевания и позволяет дифференцировать основные и вторичные симптомы. Фиматозные изменения и стойкая центрально-лицевая эритема признаны единственными диагностическими признаками розацеа, тогда как покраснение, телеангиэкзазии и воспалительные папулы/пустулы считаются основными симптомами и только в сочетании заставляют предполагать диагноз розацеа. Жгучая боль, отек и сухость определяются как вторичные признаки розацеа. Кожа при этой патологии характеризуется дисрегуляцией воспалительных, сосудистых, лимфатических, железистых и фиброзных процессов, что отражает многофакторный патогенез кожного заболевания [4]. Сухость кожи визуализируется у женщин, сопровождаясь повышенной чувствительностью к внешним воздействиям, постоянным присутствием нестойкой эритемы и других проявлений розацеа [13].

Адаптивная иммунная система наряду с врожденной может играть центральную роль в патофизиологии розацеа. В инфильтрате циркулируют CD4+ лимфоциты, превалируют Т-хелперы 1-го и 17-го типа [14].

Генетические признаки, лежащие в основе розацеа, выражаются в семейном анамнезе. Несколько общегеномных ассоциативных исследований предлагают генетические локусы риска развития розацеа. В одной из этих работ, включавшей лиц европейского происхождения, выявлены однонуклеотидные полиморфизмы в генах бутирофилиноподобного 2 (BTNL2) и человеческого лейкоцитарного антигена (DRA). Оба гена связаны с основным комплексом гистосовместимости приобретенного иммунитета, что указывает на центральную роль дисрегуляций иммунной системы в патогенезе розацеа. В другом исследовании обнаружен нулевой мутационный полиморфизм в гене глутатион S-трансферазы (GST), который кодирует фермент, участвующий в клеточном окислительном стрессе. В клиническом исследовании пациента с грануломатозной розацеа зафиксирован полиморфизм в гене белка 2, содер-

жащего домен олигомеризации, связывающий нуклеотиды (NOD2), который функционирует как белок рекрутирования каспазы (CARD15) и связан с функцией рецепторов врожденного иммунитета, таких как толл-подобные рецепторы 2 (TLR2), и последующими воспалительными процессами. Недавнее популяционное исследование показало, что розацеа имеет общие генетические локусы риска с различными аутоиммунными заболеваниями (рассеянный склероз, сахарный диабет 1 типа, целиакия и ревматоидный артрит). Это наблюдение подчеркивает важность тщательной оценки риска для отдельного пациента с розацеа, подверженного опасности развития аутоиммунного расстройства [4, 15].

Розацеа диагностируется на основании сооответствующего анамнеза и физического обследования, а также наличия симптомов со стороны центральной части лица (нестойкая эритема лица, телеангиэкзазии или папулы/пустулы) [16].

Розацеа следует дифференцировать от вульгарных акне у взрослых, себорейного, контактного и фотодерматита. Следует также отличать ее от эксфолиативного дерматита, при котором эритематозная кожа повсеместно утолщена. Эритродермия может возникать спонтанно или развиваться в течение нескольких месяцев. Быстрое развитие эксфолиативного дерматита в качестве более вероятной причины может требовать более активной лекарственной терапии [17]. Менее распространенные заболевания, с которыми нужно проводить дифференциальную диагностику, включают системную красную волчанку, атопический дерматит, фолликулит, бромодермию и мастоцитоз.

Последующее соблюдение рекомендаций по адекватному нераздражающему уходу за кожей может в значительной степени предотвратить обострение розацеа и улучшить качество жизни пациента. Рекомендации по уходу за кожей состоят главным образом в избегании триггерных факторов (включая управление стрессом), использовании солнцезащитного крема (с фактором защиты от солнца 30+), применении увлажняющих средств для сухой кожи и сушащих – для жирной, а также нежном очищении всего лица. Пациентам следует избегать вяжущих и тонизирующих средств, сенсорных стимуляторов и потенциально раздражающих ингредиентов [5, 18].

Поскольку симптомы розацеа развиваются из различных патофизиологических причин, терапевтический режим в большинстве случаев будет состоять из комбинаций топических препаратов с системной или физиотерапией или из того и другого [19, 20].

При эритематозной розацеа некоторые виды лазерной терапии могут быть использованы, но их следует избегать у пациентов, чувствительных к боли. Применение бета-блокаторов, таких как карведилол или модуляторы адренергических рецепторов (например, бримонидин), может облегчить симптомы. При наличии боли может быть полезна анальгетическая терапия.

Существует лишь несколько вариантов лечения телеангиэкзазии, среди которых наиболее часто используются физическая лазерная терапия и внутрисосудистые инъекции Этоксисклерола (0,5-1%).

Пациенты с папулами легкой и средней степени тяжести получают местное лечение ивермектином (1%), метронидазолом (1%), азелаиновой кислотой (15%) или сульфасетамидом натрия. Терапия с использованием местного эритромицина (2%), изотретиноина, клиндамицина, перметрина, доксициклина, миноциклина и перорального эритромицина также показала хорошие результаты. Комбинированная терапия часто помогает продлить периоды без симптомов. В тяжелых или рефрактерных к терапии случаях может проводиться системное лечение метронидазолом, кларитромицином и азитромицином. При обнаружении демодекса перметрин или крем ивермектина и пероральный ивермектин могут улучшить терапевтический результат [21].

Фиматозная розацеа, как правило, трудно поддается лечению. Наилучшие результаты достигаются при его раннем начале. Пероральный изотретиноин может быть эффективен в уменьшении объема носа на ранних стадиях заболевания; однако после прекращения приема препарата вероятен рецидив, а муцинозные и фиброзные изменения не реагируют на прием ретинолов. Хирургические методы, включая лазерную или световую терапию (импульсный красящий лазер, интенсивный импульсный свет, лазер на углекислом газе), электрохирургию, дермабразию, тангенциальное иссечение, электроскальпель, петлевую каутеризацию, эффективны в коррекции или минимизации физиологических изменений и могут повысить качество жизни пациентов. Криотерапия оказывает противовоспалительное, сосудосуживающее, антидемодекозное действие и показана пациентам независимо от стадии заболевания [22, 23].

Более 50% пациентов с кожной розацеа имеют глазные симптомы, которые могут включать слезотечение, ощущение инородного тела, зуд, светобоязнь и помутнение зрения. Офтальмологическая консультация рекомендуется в связи с возможными осложнениями: язвы роговицы, склерит, эписклерит, ирит, персистирующий гордеолум (ячмень) и халазион. С легкими симптомами можно справиться с помощью искусственных слез, теплых компрессов и очищения ресниц детским шампунем. Длительное потребление омега-3 жирных кислот может нормализовать дисфункцию мейбомиевой железы. Местные офтальмологические капли циклоспорина демонстрируют статистически значимое улучшение общих признаков и симптомов по сравнению с искусственными слезами. Местные метронидазол и эритромицин могут быть полезны для купирования симптомов со стороны век. Пациентам можно рекомендовать системную терапию с использованием тетрациклинов или азитромицина [5, 24].

Таким образом, розацеа является распространенным хроническим заболеванием кожи лица. Достижения последних лет меняют понимание розацеа как с точки зрения патофизиологии, так и с точки зрения клинического подхода к терапии, позволяя применять новые препараты, которые улучшают результаты лечения пациентов и снижают заболеваемость. Комбинированная терапия может обеспечить удовлетворительные результаты при лечении пациентов с розацеа, а систематические профилактиче-

ские мероприятия позволяют достичь стойкой ремисии и улучшить качество жизни больных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. *Blount B. U., Pelletier A. L.* Rosacea: A common but often overlooked condition // *Am Pham is a Doctor.* 2002; 66 (3): 435-440.
2. *Powell F. C.* Clinical practice. Rosacea // *N Engl J Med.* 2005; 352 (8): 793-803.
3. *Tan J., Berg M.* Rosacea: the current state of epidemiology // *J Am Acad Dermatol.* 2013; 69 (6 Suppl 1): 27–35. 10.1016/j.jaad.2013.04.043.
4. *Buddenkotte J., Steinhoff M.* Recent advances in the understanding and management of rosacea // *F1000Res.* 2018; 7: F1000 Rev-1885. DOI: 10.12688/f1000research.16537.
5. *Oge' L. K., Muncie H. B., Phillips-Savoy A. R.* Rosacea: Diagnosis and treatment // *Am Pham Doctor.* 2015; 92 (3): 187-196.
6. *Powell F. C.* Clinical practice // *Rosacea.* 2005; 352 (8): 793-803. 10.1056/NEJMcp042829.
7. *Casas C., Paul C., Lahfa M.* Quantitative assessment of Demodex folliculorum by PCR in rosacea and its connection with the activation of innate skin immunity // *Exp Dermatol.* 2012; 21 (12): 906-910. 10.1111/exd.12030.
8. *Yusupova L. A.* Level sL-selectin in blood serum of patients with schizophrenia comorbidity pyoderma // *European Journal of Natural History.* 2013; 3: 19-20. <https://world-science.ru/en/article/view?id=33122>.
9. *Egeberg A., Hansen P. R., Gislason G. H.* Rosacea patients have an increased risk of depression and anxiety disorders: A Danish nationwide cohort study // *Dermatology.* 2016; 232 (2): 208-213. 10.1159/000444082.
10. *Bewley A., Fowler J., Schöfer H.* Erythema rosacea worsens the quality of life associated with health: Results of a meta-analysis // *Dermatol Ter (Heidelb).* 2016; 6 (2): 237-247. 10.1007/s13555-016-0106-9.
11. *Юсупова Л. А.* Современный взгляд на проблему старения кожи // *Лечащий Врач.* 2017; 6: 75. <https://www.lvrach.ru/2017/06/15436750>.
[*Yusupova L. A.* A modern view on the problem of skin aging // *The Lechaschi Vrach Journal.* 2017; 6: 75. <https://www.lvrach.ru/2017/06/15436750>.]
12. *Buh T., Sulk M., Nowak P.* The molecular and morphological characteristics of the inflammatory infiltrate in Rosacea Reveal the activation of the Th1/Th17 pathways // *J Invest Dermatol.* 2015; 135 (9): 2198-2208. 10.1038/jid.2015.141.
13. *Юсупова Л. А., Мингазетдинова Н. И.* Современное состояние проблемы сухой кожи // *Лечащий Врач.* 2014; 5: 41. <https://www.lvrach.ru/2014/05/15435953>.
[*Yusupova L. A., Mingazetdinova N. I.* The current state of the problem of dry skin // *The Lechaschi Vrach Journal* 2014; 5: 41. <https://www.lvrach.ru/2014/05/15435953>.]
14. *Kelhälä H. L., Palatsi R., Fyhrquist N.* The IL-17/Th17 pathway is activated in acne // *PLoS One.* 2014; 9 (8): e105238. 10.1371/journal.pone.0105238.
15. *Chang A. L. S., Raber I., Xu J.* Assessment of the genetic basis of rosacea by genome-wide associative research // *J Invest Dermatol.* 2015; 135 (6): 1548-1555. 10.1038/jid.2015.53.
16. *Wilkin J., Dahl M., Detmar M.* Standard classification of rosacea: Report of the expert committee of the National Rosacea Society on the classification and staging of rosacea // *J Am Acad Dermatol.* 2002; 46 (4): 584-587.
17. *Юсупова Л. А.* Современное состояние проблемы эксфолиативного дерматита // *Лечащий Врач.* 2019; 11: 6-8. <https://www.lvrach.ru/2019/11/15437424>.
- [*Yusupova L. A.* The current state of the problem of exfoliative dermatitis // *The Lechaschi Vrach Journal.* 2019; 11: 6-8. <https://www.lvrach.ru/2019/11/15437424>.]
18. *Del Rosso J. Q.* The role of skin care and maintaining proper barrier function in the treatment of rosacea // *Cosmetic Dermatol.* 2007; 20 (8): 485-490.
19. *Schaller M., Almeida L. M., Bewley A.* Updating Rosacea Treatment: Recommendations of the Global ROSacea Consensus Expert Group (ROSCO) // *Br J Dermatol.* 2017; 176 (2): 465-471.
20. *Reinholz M., Ruzicka T., Steinhoff M.* The pathogenesis and clinical picture of rosacea as the key to symptom-oriented therapy // *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016; 14 (6): 4-15. 10.1111/ddg.13139.
21. *Schaller M., Schöfer H., Homey B.* Current state: Systemic treatment of rosacea // *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016; 14 (6): 29-37. 10.1111/ddg.13141.
22. *Tanghetti E., Del Rosso J. Q., Thiboutot D.* Consensus recommendations of the American Society of Acne and Rosacea for the treatment of rosacea, part 4: report on the state of physical modalities and devices // *Kutis.* 2014; 93 (2): 71-76.
23. *Del Rosso J. Q., Thiboutot D., Gallo R.* Consensus recommendations of the American Society of Acne and Rosacea for the treatment of rosacea, part 3: report on the state of systemic therapy // *Kutis.* 2014; 93 (1): 18-28.
24. *Olts M., Chek J.* Rosacea and its ocular manifestations // *Optometry.* 2011; 82 (2): 92-103.

Сведения об авторах:

Аюпова Камила Равилевна, соискатель кафедры дерматовенерологии и косметологии Казанской государственной медицинской академии – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, Россия, Казань, ул. Толстого, 4 А; skinderma@rambler.ru

Юсупова Луиза Афгатовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии Казанской государственной медицинской академии – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, Россия, Казань, ул. Толстого, 4 А; yuluizadoc@hotmail.com

Information about the authors:

Kamila V. Ayupova, PhD student of the Department of Dermatovenerology and Cosmetology at the Kazan State Medical Academy – branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 A Tolstoi str., Kazan, 420012, Russia; skinderma@rambler.ru

Luiza A. Yusupova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenerology and Cosmetology at the Kazan State Medical Academy – branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 A Tolstoi str., Kazan, 420012, Russia; yuluizadoc@hotmail.com

Поступила/Received 06.03.2022

Принята в печать/Accepted 25.03.2022