

<https://doi.org/10.25208/vdv1310>



## Механизмы патогенеза розацеа. Фенотипический подход к терапевтической тактике

© Дрождина М.Б.\*, Бобро В.А.

Кировский государственный медицинский университет  
610027, Россия, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112

Розацеа — широко распространенное по всему миру заболевание, затрагивающее 5,5% человеческой популяции и сопровождающееся значительным ухудшением качества жизни пациента. В настоящее время существуют две классификации розацеа, первая из которых основана на подходе, выделяющем эритематозно-телеангиэктатический, папуло-пустулезный, фиматозный и офтальмологический подтипы, либо на индивидуальном анализе представленного фенотипа розацеа. Появились новые данные по патофизиологии розацеа, которые показывают, что генетические факторы и компоненты окружающей среды могут вызывать инициирование и обострение розацеа из-за нарушения регуляции врожденной и адаптивной иммунной системы. Помимо этого, триггерные факторы могут напрямую взаимодействовать с кожной нервной системой и с помощью нейроваскулярных и нейроиммунных активных нейропептидов приводить к проявлению розацеа. Основными механизмами патогенеза розацеа в настоящее время являются: активация иммунной системы, нарушения нейро-иммунной регуляции, генетическая предрасположенность. Выявленные новые патогенетические механизмы розацеа дают возможность продолжения диагностического поиска и терапевтических подходов с персонализацией тактики ведения применительно к каждому пациенту в зависимости от превалирования клинических особенностей течения заболевания. Необходимо оценить достоинства и недостатки подходов к классификации розацеа, основанных на выделении подтипов и фенотипов, и выбрать оптимальный из них. В статье приводятся доводы и аргументы по данной проблематике, а также предлагается оценить необходимость перехода к новой классификации с целью улучшения результативности терапии и повышения качества жизни пациентов с учетом многообразия механизмов патогенеза и клинических проявлений данного заболевания.

**Ключевые слова:** подтипы и фенотипы розацеа, механизмы патогенеза, изотретиноин, метронидазол

**Конфликт интересов:** М.Б. Дрождина получала гонорары и являлась консультантом/лектором/участником мероприятий, клинических исследований, спонсируемых ООО «ЯДРАН», «Новартис» (Novartis), «Пфайзер» (Pfizer), «Янссен» (Janssen), «Берингер Ингельхайм» (Boehringer Ingelheim). В.А. Бобро получала гонорары и являлась лектором/участником мероприятий, клинических исследований, спонсируемых ООО «ЯДРАН», «Новартис» (Novartis), «Пфайзер» (Pfizer), «Берингер Ингельхайм» (Boehringer Ingelheim).

**Источник финансирования:** работа поддержана Фармацевтической компанией ООО «ЯДРАН».

**Для цитирования:** Дрождина М.Б., Бобро В.А. Механизмы патогенеза розацеа. Фенотипический подход к терапевтической тактике. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(5):90–97.  
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1310>



# Mechanisms of rosacea pathogenesis. A phenotypic approach to therapeutic tactics

© Marianna B. Drozhdina\*, Varvara A. Bobro

Kirov State Medical University  
K. Marks str., 112, 610027, Kirov, Russia

Rosacea is a widespread disease worldwide, affecting 5.5% of the human population and accompanied by a significant deterioration in the patient's quality of life. Currently, there are two classifications of rosacea, the first of which is based on a subtype approach (erythematous-telangiectatic, papulo-pustular, phimatous and ophthalmological subtypes), or on an individual analysis of the presented phenotype of rosacea. New data on the pathophysiology of rosacea have emerged, which show that genetic factors and environmental components can cause the initiation and exacerbation of rosacea due to a violation of the regulation of the innate and adaptive immune system. In addition, trigger factors can directly interact with the cutaneous nervous system and, with the help of neurovascular and neuroimmune active neuropeptides, lead to the manifestation of rosacea foci. The main mechanisms of rosacea pathogenesis are currently: activation of the immune system, disorders of neuro-immune regulation, genetic predisposition. New pathogenetic mechanisms of rosacea make it possible to continue the diagnostic search and therapeutic approaches with the personalization of management tactics for each patient, depending on the prevalence of clinical features of the course of the disease. It is necessary to evaluate the advantages and disadvantages of subtypical and phenotypic approaches to rosacea classification and choose the most optimal one. The article presents arguments on this issue, and also suggests assessing the need to switch to a new classification in order to improve the effectiveness of therapy and improve the quality of life of patients.

**Keywords:** subtypes and phenotypes of rosacea, mechanisms of pathogenesis, isotretinoin, metronidazole

**Conflict of interest:** M.B. Drozhdina received fees and was a consultant /lecturer /participant in events, clinical trials sponsored by LLC "JADRAN", "Novartis" (Novartis), "Pfizer" (Pfizer), "Janssen" (Janssen), "Boehringer Ingelheim" (Boehringer Ingelheim). V.A. Bobro received fees and was a lecturer /participant in events, clinical trials sponsored by LLC "JADRAN", "Novartis" (Novartis), "Pfizer" (Pfizer), "Boehringer Ingelheim" (Boehringer Ingelheim).

**Source of funding:** the work is supported by the Pharmaceutical company LLC "JADRAN".

**For citation:** Drozhdina MB, Bobro VA. Mechanisms of rosacea pathogenesis. A phenotypic approach to therapeutic tactics. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2022;98(5):90–97. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1310>



■ Розацеа — хроническое воспалительное заболевание преимущественно кожи лица, чаще встречающееся у женщин старше 30 лет с 1–2-м фототипом и генетической предрасположенностью. Клинические проявления заболевания напрямую зависят от патологических изменений, в основе которых лежит нарушение нейроваскулярной регуляции. Триггерные факторы являются важными элементами в патогенезе розацеа, провоцируют вазодилатацию и неангиогенез — первопричину объективной и субъективной симптоматики.

Распространенность розацеа по оценкам ряда экспертов в 2018 г. составила 5,5% взрослого населения Земли с преимущественным вовлечением белокожих пациентов [1–3]. Несмотря на то что розацеа преобладает у женщин, наиболее тяжелая разновидность данного заболевания — ринофима, намного выше у мужчин, особенно в возрасте после 40 лет, с соотношением мужчин и женщин от 5:1 до 30:1 [1, 3, 4].

Механизмы патогенеза розацеа остаются до конца не выясненными и считаются мультифакториальными, включают сочетание нервно-сосудистой дисрегуляции и врожденных иммунных ответов. Принято считать, что эритематозно-телеангиэктатический подтип розацеа тесно связан с нейроваскулярным воспалительным ответом, в то время как при папуло-пустулезном подтипе, помимо нейроваскулярного воспаления, наблюдаются аномальные врожденные и адаптивные иммунные реакции [3]. Повышенное присутствие тучных клеток в очаге отмечается при всех формах розацеа и проявляется появлением уплотнения и инфильтрации, особенно при папуло-пустулезных формах заболевания. Сложный механизм патогенеза розацеа лежит в основе полиморфизма клинических проявлений, что затрудняет выбор оптимальной терапии. В этой связи возникли предпосылки обсудить подходы к классификации заболевания и предложить новые возможности назначения терапевтических схем.

Долгое время считалось, что, дебютировав с пре-розацеа в виде кратковременных приливов, процесс прогрессирует и последовательно переходит в гиперемическую и папуло-пустулезную форму розацеа, а в случае генетической детерминированности процесс может завершиться формированием фимы. За последние годы накопилось достаточно сообщений о различных вариантах дебюта и развития патологического процесса при данном заболевании. В зависимости от типа кожи, расовой принадлежности, особенностей врожденного и адаптивного иммунитета клиническая картина заболевания у разных пациентов развивается по неповторяющимся сценариям, зачастую демонстрируя отсутствие стадийности патологического процесса. Эти данные позволили предложить фенотипический подход к терапевтической тактике ведения пациентов с розацеа, который в отличие от подхода, основанного на выделении подтипов, позволяет индивидуализировать лечение для каждого конкретного пациента.

Доказано, что при розацеа активируется деятельность *Demodex folliculorum*. *Bacillus oleronius*, содержащаяся в пищеварительном тракте демодекса, активирует toll-like рецепторы 2-го типа, которые совместно с кателицидинами обуславливают повышение активности сериновых протеиназ: калликреин-5 и калликреин-7 (KLK-5 и KLK-7), тем самым вызывая запуск вос-

палительного процесса [5, 6]. Кателицидин LL-37 играет одну из ключевых ролей при розацеа.

Активация нейтрофилов, вызванная присутствием инфекционного фактора (*B. oleronius*), приводит к секреции провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) и IL-8, которые помимо воспалительной реакции также индуцируют дальнейшую миграцию нейтрофилов, тем самым замыкая порочный круг патогенеза [7, 8]. Нейтрофилы также секретируют матриксную металлопротеиназу-9 и кателицидин, которые разрушают коллаген и действуют как противомикробные средства [9]. Последующие эффекты врожденной иммунной защиты приводят к воспалению и дегенерации тканей в непосредственной близости от сальных желез, запускаются многочисленные факторы неангиогенеза, активируются соответствующие рецепторы, что приводит к общему состоянию аномальной реактивности сосудов. Активация врожденной иммунной защиты приводит к воспалению и дегенерации тканей. В частности, увеличивается экспрессия фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), рецепторов VEGF, маркеров активации лимфатического эндотелия D2-40 и CD31, обеспечивающих стимуляцию пролиферации эндотелиальных клеток кровеносных и лимфатических сосудов [10, 11].

Необходимо отметить и значение повышенного уровня окислительного стресса, а также дисбаланса между свободными радикалами и антиоксидантами в крови у пациентов с розацеа. Эти процессы с течением времени могут вызвать воспаление и повреждение, потенциально делая организм более восприимчивым к широкому спектру системных заболеваний, включая сердечно-сосудистые, нейродегенеративные и желудочно-кишечные заболевания, ассоциация которых с розацеа была выявлена ранее [12–14].

Лежащие в основе розацеа нейрокутанные механизмы, отражающие реакцию на изменение температуры, физическую нагрузку, УФ-излучение, острую пищу и алкоголь, могут быть опосредованы активацией рецепторов анкиринового и ваниллоидного подсемейств переходного рецепторного потенциала (TRP). Специфические подсемейства рецепторов могут реагировать на различные внешние триггеры, приводящие к высвобождению вазоактивных нейропептидов (вещество P, пептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза, пептид, родственные гену кальцитонина).

Наиболее распространенные триггеры розацеа, пути их активации и режим терапии представлены в табл. 1.

Генетическая детерминированность клинических проявлений розацеа подтверждается отягощенным семейным анамнезом пациентов. Кроме того, в последние годы было проведено несколько полногеномных ассоциативных исследований, предлагающих locus генетического риска для розацеа [16, 17]. В одном из американских исследований у лиц европейского происхождения были выявлены однонуклеотидные полиморфизмы в генах *BTNL2* и *DRA*. Оба гена связаны с основным комплексом гистосовместимости приобретенной иммунной системы, что указывает на центральную роль нарушений регуляции иммунной системы в патогенезе розацеа [18]. Другое исследование обнаружило полиморфизм нулевой мутации в гене *GST*, который кодирует фермент, участвующий в окислительном стрессе клетки [19]. В описании клинического

случая пациента с гранулематозной розацеа исследователи выявили полиморфизм в гене *NOD2/CARD15* [20]. Белок *NOD2/CARD15* функционирует как белок рекрутирования каспаз и связан с функцией рецепторов врожденной иммунной системы, таких как TLR-2, и связанными с ними последующими воспалительными процессами. Интересно, что недавнее популяционное исследование «случай — контроль» показало, что розацеа имеет общие локусы генетического риска с различными аутоиммунными заболеваниями, такими как рассеянный склероз, сахарный диабет 1-го типа, целиакия и ревматоидный артрит. Это наблюдение подчеркивает важность тщательной оценки риска для каждого отдельного пациента с розацеа и риском развития аутоиммунного заболевания [21].

В 2002 г. была впервые опубликована классификация розацеа на основе подхода в зависимости от подтипа, выделившая эритематозно-телеангиэктатическую, папуло-пустулезную, фиматозную и глазную розацеа [22]. Данная классификация позволила систематизировать диагностику розацеа и предоставила критерии для терапевтической тактики в каждом подтипе. Внедрение данной классификации в повседневную медицинскую практику позволило улучшить медицинскую помощь пациентам с розацеа во всем мире [23]. В 2017 г. была опубликована обновленная классификация розацеа, в которой подчеркивается более ориентированный на пациента фенотипический подход. В обновленной классификации были учтены новые аспекты патофизиологии розацеа, что дало возможность назначать терапию конкретному пациенту с розацеа на основе его индивидуальной симптоматики. Ввиду ограниченности подхода, основанного на подтипах розацеа, международный консенсус по розацеа (ROSCO) рекомендовал перейти при классификации, диагностике и лечении данного заболевания к фенотипическому подходу, объединяющему последние опубликованные данные с клиническим экспертным мнением [24]. В настоящее время рекомендации уточняются, расширяются и постепенно внедряются в повседневную практику.

Фенотипический подход во многом обеспечивает индивидуализацию и оптимизирует результаты терапии розацеа, так как лечение, основанное на выявлении признаков, а не подтипов, может улучшить конечный результат лечения пациента, воздействуя на те аспекты, которые беспокоят его больше всего. Кроме того, учитывая то, что ряд признаков и симптомов розацеа могут пересекаться между подтипами, и тот факт, что ни одно лечение не устраняет полностью все признаки розацеа, вполне вероятно, что потребуются несколько курсов лечения для устранения спектра признаков у отдельного пациента.

Для разработки клинических рекомендаций высокого уровня убедительности, как правило, используются данные клинических исследований, основанных на большой выборке пациентов. В такие исследования набирают больных, отвечающих критериям включения на основе подтипов розацеа, и оценивают результаты проведенного исследования в соответствии с этими подтипами. В результате терапевтический эффект достигается не всегда, поскольку не может быть устранен весь спектр присутствующих признаков. Кроме того, в этом случае редкие формы розацеа (фимы, офтальморозацеа), как правило, не оцениваются, или пациенты с данными клиническими проявлениями не включаются в исследование.

Прослеживается связь фенотипов розацеа с гистологической картиной заболевания. Персистирующая центрофациальная эритема не имеет характерных гистологических признаков: в верхних слоях дермы отмечаются дилатированные капилляры и вены причудливой формы, слабая лимфоцитарная инфильтрация, умеренно выраженный отек. При превалировании папул и пустул отмечается выраженная воспалительная инфильтрация с большим количеством плазматических клеток, нейтрофилов и в некоторых случаях эозинофилов, обнаруживаются множественные фолликулярные пустулы, характерный признак — солнечный эластоз. При сформировавшихся фимах гистологически определяются гиперплазия салльных желез и фиброз, могут

Таблица 1. Распространенные триггеры розацеа, пути их активации и текущий режим терапии по Joerg Buddenkotte, 2018 [15]  
Table 1. Common rosacea triggers, their activation pathways and current therapy regimen according to Joerg Buddenkotte, 2018 [15]

Путь активации	Пусковой механизм	Терапевтическая тактика
Инфламасома (NALP3)	Воздействие солнца, ветер, тяжелые упражнения, употребление алкоголя, эмоциональный стресс, средства по уходу за кожей и косметика (формальдегид), лекарства и микроорганизмы	Устранить воздействие, противовоспалительная терапия, антибиотики
TLR-2	Воздействие солнца, эмоциональный стресс, алкоголь, упражнения, микроорганизмы/микробиом кишечника, местные препараты	Устранить воздействие, солнцезащитный крем с SPF 30+, бримонидин
TRPV1	Эмоциональный стресс, жара / жаркая погода / горячий пар, упражнения, алкоголь и острая пища (капсаицин)	Устранить воздействие, бримонидин
TRPV2	Высокая температура	Устранить воздействие
TRPV4	Воздействие солнца / ультрафиолетовое излучение, влажность и осмотические изменения	Устранить воздействие, солнцезащитный крем SPF30+
TRPA1	Холодная погода, чесночное/горчичное масло (острота), средства по уходу за кожей и косметика (формальдегид)	Устранить воздействие, бримонидин
PAR2	Протеиназы и микроорганизмы	Противовоспалительная терапия и антибиотики

наблюдаться эпидермальные кисты, воспалительный инфильтрат, расположенный вокруг гипертрофированных фолликулов, представлен преимущественно лимфоцитами и нейтрофилами [24, 25].

Разнообразие механизмов патогенеза розацеа определяет разнообразие клинических проявлений данного заболевания. В этой связи неоднократно предпринимались попытки классифицировать розацеа, однако трудности в данном вопросе имеют место и сегодня.

В соответствии с классификацией, основанной на подтипах розацеа, выделяют основные, большие и малые критерии, на основании которых ставится диагноз. Основные критерии:

1. Персистирующая центрофациальная эритема.
2. Фимы.

Большие критерии:

1. Транзиторная фациальная эритема.
2. Воспалительные папулы/пустулы.
3. Телеангиэктазии.
4. Офтальморозацеа.

Малые критерии:

1. Повышенная чувствительность.
2. Жжение/покалывание.
3. Отек.
4. Сухость кожи.

Диагноз розацеа требует наличия не менее одного признака из перечня основных критериев и нескольких больших критериев. Малые критерии используются в качестве дополнительных диагностических признаков.

Обновленные данные о патогенезе розацеа, а также исследования, направленные на изучение каждого признака, а не подтипа, были систематизированы в виде предложений по терапевтической тактике в зависимости от фенотипа пациента, что выглядит весьма логично. Предпочтительность фенотипического подхода к терапии розацеа была предложена в 2019 г. в виде согласованного дерматологами и офтальмологами документа международной группы экспертов ROSacea

COnsensus (ROSCO), основанного на Кокрейновском обзоре 2015 г. по терапии розацеа [26–28]. Разработанный алгоритм лечения кожных проявлений розацеа на основе фенотипа представлен в табл. 2.

Комиссия ROSCO сошлась во мнении, что несколько кожных проявлений розацеа можно лечить более чем одним препаратом одновременно. Был достигнут консенсус в отношении того, что в случае неэффективности лечения первой линии врачи должны либо рассмотреть альтернативный вариант первой линии, как показано в табл. 2, либо добавить дополнительный препарат первой линии [23]. Кроме того, было достигнуто соглашение в отношении того, что умеренные и тяжелые проявления основных и больших признаков (персистирующая и транзиторная центрофациальная эритема, фимы, воспалительные папулы/пустулы, телеангиэктазии, офтальморозацеа) требуют комбинированных методов лечения, которые могут включать в себя общий уход за кожей или физические методы, а также фармацевтические препараты. Исключение составляли телеангиэктазии, в отношении которых мнения разделились по поводу использования монотерапии или комбинированной терапии при любой степени тяжести. Мнения также разделились и по поводу того, следует ли лечить легкие проявления розацеа монотерапией или комбинированной терапией [25, 29, 30].

В зависимости от индивидуальной симптоматики, представленной у конкретного больного, возможно одновременное назначение различных препаратов для купирования тех или иных проявлений розацеа. Так, например, у пациента, имеющего папуло-пустулезные проявления, одновременно не исключено возможное присутствие эритемы. В этой связи целесообразно одновременное назначение одного из препаратов местного применения: метронидазол, азелаиновая кислота, ивермектин для успешной терапии папул и пустул, а также бримонидина, IPL или PDL для коррекции эритемы. При ярко выраженном воспалении, склонности к образованию фим рассматривается применение изотретиноина или доксициклина.

Таблица 2. Средства терапии розацеа с учетом клинических проявлений и их выраженности, в соответствии с консенсусом ROSacea COnsensus [23]  
Table 2. Means of rosacea therapy, taking into account clinical manifestations and their severity, in accordance with the ROSacea COnsensus [23]

Транзиторная эритема	Стойкая эритема	Воспалительные папулы/пустулы			Телеангиэктазии	Фимы	
		Легкая форма	Среднетяжелая форма	Тяжелая форма		Клинически воспаленные	Клинически невоспаленные
α-адренергические средства (местно)	Бримонидин (местно)	Азелаиновая кислота (местно)	Азелаиновая кислота (местно)	Ивермектин (местно)	Электродиссекция	Доксициклин (перорально)	Физические модальности
	IPL — интенсивная световая терапия	Ивермектин (местно)	Ивермектин (местно)	Доксициклин (перорально)			
Бета-блокаторы (перорально)	PDL — импульсный лазер на красителях	Метронидазол (местно)	Метронидазол (местно)	Изотретиноин (перорально)	Лазеры	Изотретиноин (перорально)	
		Доксициклин (перорально)	Доксициклин (перорально)				



Бримонидин — высокоселективный агонист альфа-2-адренергических рецепторов, показал хорошую результативность в терапии эритемы при розацеа. Его эффект связан с вазоконстрикцией гладких мышц, окружающих сосуды поверхностных и глубоких дермальных сосудистых сплетений.

Азелаиновая кислота, применяемая в виде местной терапии в форме 15% геля, используется в терапии папулезных и пустулезных проявлений розацеа. Эффект препарата связан со снижением экспрессии KLK5, TLR2 и кателицидина, а также с антибактериальным действием, основанным на ингибировании синтеза белков *S. epidermidis* и *C. acnes*.

Ивермектин, применяемый в форме 1% крема, также используется в терапии папуло-пустулезных проявлений розацеа. Являясь противопаразитарным препаратом, вызывает гибель *D. folliculorum*, а также оказывает противовоспалительное действие путем подавления выработки цитокинов, индуцированной липополисахаридами.

Терапия препаратами метронидазола для местного применения является рекомендованным вариантом лечения при превалировании папуло-пустулезной клинической картины заболевания при легком и среднетяжелом вариантах течения, при которых может использоваться в качестве монотерапии, а также как компонент комбинированной терапии при тяжелой форме розацеа. Возможно использование метронидазола в качестве поддерживающей топической терапии розацеа сроком на 1–2 месяца.

Начиная с 1980-х гг. и по настоящее время была собрана убедительная доказательная база по применению метронидазола местного действия в терапии розацеа. Было проведено более 20 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, доказавших эффективность и безопасность метронидазола в терапии эритематозно-телеангиэктатического и папуло-пустулезного подтипов розацеа [31]. В России в соответствии с клиническими рекомендациями РОДВК при терапии папуло-пустулезного подтипа розацеа от легкой до умеренной степени тяжести рекомендован 1% метронидазол в виде мази или крема для местного нанесения. В Российской Федерации препарат метронидазола для местного применения доступен в виде 1% крема Розамет, получил в РФ широкое распространение и подтвердил свою высокую эффективность в клинических исследованиях данной категории пациентов [32, 33]. Розамет 1% крем уменьшает воспаление кожи, в результате клинически наблюдается уменьшение гиперемии, отека и пустул. Препарат обладает антиоксидативным действием, помогая защищать кожу от окислительного стресса и последующего повреждения. Окислительный стресс имеет важное значение в патогенезе розацеа: он возникает, когда активные формы кислорода вырабатываются в коже вследствие воспаления.

Пациентам со средне-тяжелыми и тяжелыми проявлениями папуло-пустулезных высыпаний, при атипичных локализациях розацеа и распространенном патологическом процессе в настоящее время рекомендуется применение доксициклина, терапевтическая эффективность которого в данном случае связана с противовоспалительными свойствами, ингибированием выработки провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-17, ФНО- $\alpha$ ) и металлопротеиназ, снижением активности фосфолипазы A2 [34].

Изотретиноин обладает противовоспалительными, антиоксидантными, антифибротическими и ангиогенными свойствами. При его применении снижается экспрессия toll-подобных рецепторов 2-го типа, что также способствует подавлению воспалительной реакции и в некоторой степени снижает кровотоки на лице. При своевременном начале терапии изотретиноином минимизируются риски формирования рубцовых изменений при разрешении пустулезных элементов.

Изотретиноин имеет высокую степень рекомендаций при пустулезной розацеа средней и тяжелой степени, а также при неэффективном лечении антибиотиками [31, 35–37]. Глобальная проблема антибиотикорезистентности, о которой в настоящее время ведется междисциплинарная дискуссия по всему миру, создает новые предпосылки для ограничения применения антибиотиков в лечении ряда воспалительных процессов, терапию которых можно с успехом осуществить и другими группами препаратов, ограничив риски дальнейшей неэффективности антибиотиков для лечения более серьезных и угрожающих жизни пациента состояний. В отчетах Центра по контролю за распространением заболеваний США сообщается, что ежегодно причиной около 23 000 летальных случаев являются устойчивые к антибиотикам бактерии [36–38]. В этой связи необходимо рассмотреть возможность предпочтительного назначения изотретиноина для лечения ряда нозологий и их разновидностей, к которым можно отнести среднетяжелые и тяжелые формы акне и среднетяжелые папуло-пустулезные проявления розацеа.

В настоящее время активно применяются различные формы изотретиноина. Практикующие врачи стараются обеспечить максимально эффективное соотношение результативности с минимумом побочных эффектов для пациента. В этой связи многие врачи по всему миру отдают предпочтение препарату с использованием уникальной технологии изотретиноин LIDOSE. Технология LIDOSE позволяет снизить дозировку изотретиноина на 20%, не меняя биодоступность.

Консенсусное мнение по поддерживающей терапии розацеа зависит от метода лечения и желания пациента продолжать терапию. Следует использовать минимальное лечение для предотвращения развития рецидива заболевания [25].

Накопленные новые данные по патофизиологии розацеа, широкий спектр симптоматики данного заболевания, многочисленные варианты сочетания симптомов, частое развитие рецидивов диктуют необходимость разработки интегрированной стратегии для обеспечения широкого перехода к фенотипическому подходу по ведению пациента с розацеа. По данным J. Tap и соавт., в настоящее время несколько зарубежных рабочих групп по разработке рекомендаций ведения пациентов с розацеа придерживаются более ориентированного на пациента фенотипического подхода, основанного на комбинировании индивидуальных признаков и симптомов [39]. В случае разработки новых практических рекомендаций и перехода от подтипного к фенотипическому подходу ведения пациента с розацеа мы сможем достичь улучшения результативности терапии и в значительной степени прогнозируемо повысить качество жизни пациентов. ■

## Литература/References

1. Tan J, Berg M. Rosacea: current state of epidemiology. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(6 Suppl 1):27–35. doi: 10.1016/j.jaad.2013.04.043
2. Hampton PJ, Berth-Jones J, Duarte Williamson CE, Hay R, Leslie TA, Porter I, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with rosacea 2021. *Br J Dermatol.* 2021;185(4):725–735. doi: 10.1111/bjd.20485
3. Zhang J, Jiang P, Sheng L, Liu Y, Liu Y, Li M, et al. A Novel Mechanism of Carvedilol Efficacy for Rosacea Treatment: Toll-Like Receptor 2 Inhibition in Macrophages. *Front Immunol.* 2021;12:609615. doi: 10.3389/fimmu.2021.609615
4. Tüzün Y, Wolf R, Kutlubay Z, Karakuş O, Engin B. Rosacea and rhinophyma. *Clin Dermatol.* 2014;32(1):35–46. doi: 10.1016/j.clinidematol.2013.05.024
5. Walter S, Krueger S, Ho J, Reddy KK. Unilateral rhinophyma: report of a case and review. *Plast Aesthet Res.* 2017;4:49–53. doi:10.20517/2347-9264.2017.08
6. Little SC, Stucker FJ, Compton A, Park SS. Nuances in the management of rhinophyma. *Facial Plast Surg.* 2012;28(2):231–237. doi: 10.1055/s-0032-1309304
7. McMahon F, Banville N, Bergin DA, Smedman C, Paulie S, Reeves E, et al. Activation of neutrophils via IP3 pathway following exposure to Demodex-associated bacterial proteins. *Inflammation.* 2016;39(1):425–433. doi: 10.1007/s10753-015-0264-4
8. Jarmuda S, McMahon F, Żaba R, O'Reilly N, Jakubowicz O, Holland A, et al. Correlation between serum reactivity to Demodex-associated Bacillus oleronius proteins, and altered sebum levels and Demodex populations in erythematotelangiectatic rosacea patients. *J Med Microbiol.* 2014;63(Pt 2):258–262. doi: 10.1099/jmm.0.065136-0
9. O'Reilly N, Bergin D, Reeves EP, McElvaney NG, Kavanagh K. Demodex-associated bacterial proteins induce neutrophil activation. *Br J Dermatol.* 2011;166(4):753–760. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10746.x
10. Goma AHA, Yaar M, Eyada MMK, Bhawan J. Lymphangiogenesis and angiogenesis in non-phymatous rosacea. *J of Cutan Pathol.* 2007;34(10):748–753. doi: 10.1111/j.1600-0560.2006.00695.x
11. Smith JR, Lanier VB, Braziel RM, Falkenhagen KM, White C, Rosenbaum JT. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in rosacea. *Br J Ophthalmol.* 2007;91(2):226–229. doi: 10.1136/bjo.2006.101121
12. Sener S, Akbas A, Kilinc F, Baran P, Aktas A. Thiol/disulfide homeostasis as a marker of oxidative stress in rosacea: a controlled spectrophotometric study. *Cutans Ocul Toxicol.* 2019;38(1):55–58. doi: 10.1080/15569527.2018.1517124
13. Gur TF, Erdemir AV, Gurel MS, Kocyigit A, Guler EM, Erdil D. The investigation of the relationships of Demodex density with inflammatory response and oxidative stress in rosacea. *Arch Dermatol Res.* 2018;310(9):759–767. doi: 10.1007/s00403-018-1857-1
14. Sulk M, Seeliger S, Aubert J, Schwab VD, Cevikbas F, Rivier M, et al. Distribution and expression of non-neuronal transient receptor potential (TRPV) ion channels in rosacea. *J Invest Dermatol.* 2012;132(4):1253–1262. doi: 10.1038/jid.2011.424
15. Buddenkotte J, Steinhoff M. Recent advances in understanding and managing rosacea. *F1000Res.* 2018;7:F1000 Faculty Rev-1885. doi: 10.12688/f1000research.16537.1
16. Рябова В.В., Кошкин С.В., Зайцева Г.А., Евсеева А.Л. Характер распределения антигенов HLA I класса у пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами акне. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2017;3:75–78. [Ryabova VV, Koshkin SV, Zaitseva GA, Evseeva AL. Characteristics of the distribution of class I HLA antigens in patients with moderate and severe forms of acne. *Immunopathology, allergology, infectology.* 2017;3:75–78. (In Russ.).] doi: 10.14427/jipai.2017.3.75
17. Chang ALS, Raber I, Xu J, Li R, Spitale R, Chen J, et al. Assessment of the genetic basis of rosacea by genome-wide association study. *J Invest Dermatol.* 2015;135(6):1548–1555. doi: 10.1038/jid.2015.53
18. Aponte JL, Chiano MN, Yerges-Armstrong LM, Hinds DA, Tian C, Gupta A, et al. Assessment of rosacea symptom severity by genome-wide association study and expression analysis highlights immuno-inflammatory and skin pigmentation genes. *Hum Mol Genet.* 2018;27(15):2762–2772. doi: 10.1093/hmg/ddy184
19. Woo YR, Lim JH, Cho DH, Park HJ. Rosacea: Molecular Mechanisms and Management of a Chronic Cutaneous Inflammatory Condition. *Int J Mol Sci.* 2016;17(9):1562. doi: 10.3390/ijms17091562
20. Steensel MA van, Badeloe S, Winnepenninckx V, Vreeburg M, Steijlen PM, Geel M van. Granulomatous rosacea and Crohn's disease in a patient homozygous for the Crohn-associated NOD2/CARD15 polymorphism R702W. *Exp Dermatol.* 2008;17(12):1057–1058. doi: 10.1111/j.1600-0625.2008.00753.x
21. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Clustering of autoimmune diseases in patients with rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(4):667–672. doi: 10.1016/j.jaad.2015.11.004
22. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Feinstein A, Odom R, et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46(4):584–587. doi: 10.1067/mjd.2002.120625
23. Tan J, Almeida LMC, Bewley A, Cribier B, Dlova NC, Gallo R, et al. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: recommendations from the global ROSacea COnsensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol.* 2017;176(2):431–438. doi: 10.1111/bjd.15122
24. Cribier B. Rosacea under the microscope: characteristic histological findings. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2013;27(11):1336–1343. doi: 10.1111/jdv.1212
25. Дрождина М.Б., Бобро В.А. Ринофима: тактика ведения пациента. Краткий обзор литературы и описание клинического случая. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(1):64–71. [Drozhdina MB, Bobro VA. Rhinophyma: patient management. A brief review of the literature and a description of the clinical case. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2022;98(1):64–71. (In Russ.).] doi: 10.25208/vdv1226
26. Challer M, Almeida LMC, Bewley A, Cribier B, Del Rosso J, Dlova NC, et al. Recommendations for rosacea diagnosis, classification and management: update from the global ROSacea COnsensus 2019 panel. *Br J Dermatol.* 2020;182(5):1269–1276. doi: 10.1111/bjd.18420
27. Дрождина М.Б. Фульминантные акне. Современное решение проблемы. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(4):79–86. [Drozhdina MB. Fulminant acne. Modern solution to the problem. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2019;95(4):79–86. (In Russ.).] doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-4-79-86
28. Дрождина М.Б., Бобро В.А. Подрывающий фолликулит Гоффмана — состояние проблемы, подходы к терапии, демонстрация клинических случаев. Вестник дерматологии и венерологии. 2020;96(2):35–43. [Drozhdina MB, Bobro VA. Hoffman's recalcitrant dissecting folliculitis — state of the problem, approach to therapy, demonstration of clinical cases. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2020;96(2):35–43. (In Russ.).] doi: 10.25208/vdv1139
29. Дрождина М.Б. Применение Акнекутана для лечения фульминантных акне. Консилиум. Дерматовенерология. 2019;2(171):25. [Drozhdina MB. The usage of Aknekutan for the treatment of fulminant acne. *Consultation. Dermatovenerology.* 2019;2(171):25. (In Russ.).]

30. Del Rosso JQ, Tanghetti E, Webster G, Stein Gold L, Thiboutot D, Gallo RL. Update on the Management of Rosacea from the American Acne & Rosacea Society (AARS). *J Clin Aesthet Dermatol.* 2019;12(6):17–24.

31. Дрождина М.Б. Болезнь Морбигана. Современный обзор литературы. Описание редкого клинического случая. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2020;15(1):15–21. [Drozhkina MB. Morbihan disease. A modern review of the literature. Description of a rare clinical case. *Medical news of North Caucasus.* 2020;15(1):129–133. (In Russ.)]. doi: 10.14300/mnnc.2020.15033

32. Самцов А.В., Аравийская Е.Р. Акне и розацеа. Монография. М.: Фармтек; 2021. С. 400. [Samtsov AV, Araviiskaya EA. Akne i rozacea. Monografiya (Acne and rosacea. Monography). Moscow: Farmtec; 2021. P. 400. (In Russ.)]

33. Троянова С.Ю., Корсунская И.М., Соркина И.Л., Соболев В.В. Обоснование эффективности метронидазола в терапии розацеа. Клиническая дерматология и венерология. 2017;16(5):45–48. [Trojanova SYu, Korsunskaya IM, Sorkina IL, Sobolev VV. Justification of the efficacy of metronidazole in the treatment of rosacea. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya.* 2017;16(5):45–48. (In Russ.)]. doi: 10.17116/klinderma201716545-4834

34. Navarro-Triviño FJ, Pérez-López I, Ruiz-Villaverde R. Doxycycline, an antibiotic or an anti-inflammatory agent? The most common uses in dermatology. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2020;11(7):561–566. doi: 10.1016/j.ad.2019.12.006

35. Евсеева А.Л., Рябова В.В., Кошкин С.В. Клинический случай папуло-пустулезной розацеа. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(3):73–79. [Evseeva AL, Ryabova VV, Koshkin SV. A clinical case of papulo-pustular rosacea. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2021;97(3):73–79. (In Russ.)]. doi: 10.25208/vdv1228

36. Самцов А.В., Горбунов Ю.Г. Изотретиноин в лечении розацеа. Вестник дерматологии и венерологии. 2012;88(4):102–104. [Samtsov AV, Gorbunov YuV. Isotretinoin in the treatment rosacea. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2012;88(4):102–104. (In Russ.)]. doi:10.25208/vdv715

37. Дрождина М.Б., Колевых Е.П., Трубникова М.А., Кражева П.А. Возрастные корреляции вульгарных акне. Сравнительное исследование микробиома и экспосом акне у студентов Кировского ГМУ. Анализ результатов терапии применительно к показателям качества жизни. Вестник дерматологии и венерологии. 2020;96(4):32–42. [Drozhkina MB, Kolevtykh EP, Trubnikova MA, Kryazheva PA. Age correlations of acne vulgaris. Comparative study of microbiome and acne exposom at students of Kirov state medical university. Analysis of the results of therapy applicable to indicators of quality of life. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2020;96(4):32–42. (In Russ.)]. doi: 10.25208/vdv1143-2020-96-4-32-4240

38. Canavan TN, Chen E, Elewski BE. Optimizing Non-Antibiotic Treatments for Patients with Acne: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2016;6(4):555–578. doi: 10.1007/s13555-016-0138-1

39. Tan J, Berg M, Gallo RL, Del Rosso JQ. Applying the phenotype approach for rosacea to practice and research. *Br J Dermatol.* 2018;179(3):741–746. doi:10.1111/bjd.16815

**Участие авторов:** все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн статьи, сбор и обработка материала, написание текста — М.Б. Дрождина; сбор и обработка материала, написание текста — В.А. Бобро.

**Authors' participation:** all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. Concept and design, collection and processing of material, writing — Marianna B. Drozhkina; collection and processing of material, writing — Varvara A. Bobro.

## Информация об авторах

\*Дрождина Марианна Борисовна — к.м.н., доцент; адрес: Россия, 610027, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7689-8350>; eLibrary SPIN: 6938-4768; e-mail: drozhkina@yandex.ru

Бобро Варвара Андреевна — аспирант; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2306-1423>; eLibrary SPIN: 2534-4480; e-mail: bobro.va@inbox.ru

## Information about the authors

\*Marianna B. Drozhkina — MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor; address: 112 K. Marx street, 610027, Kirov, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7689-8350>; eLibrary SPIN: 6938-4768; e-mail: drozhkina@yandex.ru

Varvara A. Bobro — aspirant; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2306-1423>; eLibrary SPIN: 2534-4480; e-mail: bobro.va@inbox.ru

Статья поступила в редакцию: 23.02.2022

Принята к публикации: 04.10.2022

Дата публикации: 15.10.2022

Submitted: 23.02.2022

Accepted: 04.10.2022

Published: 15.10.2022