

<https://doi.org/10.25208/vdv1401>



Фенотипический подход к терапии розацеа. Тактика ведения одного пациента

© Дрождина М. Б., Бобро В. А.

Кировский ГМУ, Киров, Россия

Розацеа — хронический воспалительный дерматоз преимущественно центрофациальной области, имеющий гендерные и возрастные корреляции. В настоящее время накапливается все больше данных об анализе фенотипов розацеа, ведутся научные дискуссии о целесообразности перехода с классификации, основанной на выделении подтипов розацеа, на фенотипическую для обоснования индивидуализированных подходов к терапии. Фенотипическая классификация опирается на проявления розацеа и отличает диагностические признаки от основных и второстепенных симптомов. Так, фиматозные изменения и персистирующая центрально-лицевая эритема являются единственными диагностическими признаками (критериями) розацеа, а эритема, телеангиэктазии и воспалительные папулы/пустулы — основными симптомами и только в сочетании могут свидетельствовать о диагнозе розацеа. Вторичными признаками розацеа считаются приливы, жжение, боль, отек и ощущение сухости. В основе симптомов розацеа лежат различные патофизиологические механизмы, поэтому терапия в большинстве случаев должна состоять из комбинации топических средств с системными препаратами или физиотерапией. В статье представлен клинический случай розацеа, основанный на фенотипическом подходе к терапии.

Ключевые слова: розацеа; фенотипическая классификация; генетическая детерминированность; изотретиноин; Lidose; метронидазол

Конфликт интересов: М. Б. Дрождина получала гонорары консультанта/спикера/участника мероприятий, спонсируемых компанией «ЯДРАН» (Jadran).

В. А. Бобро получала гонорары консультанта/участника мероприятий, спонсируемых компанией «ЯДРАН» (Jadran).

Источник финансирования: рукопись подготовлена при финансовой поддержке ООО «ЯДРАН» (Jadran).

Согласие пациента: пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме (в журнале «Вестник дерматологии и венерологии»).

Для цитирования: Дрождина М. Б., Бобро В. А. Фенотипический подход к терапии розацеа. Тактика ведения одного пациента. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(3):69–78. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1401>



Demonstration of a clinical case based on the phenotypic approach of rosacea therapy

© Marianna B. Drozhdina, Varvara A. Bobro

Kirov State Medical University, Kirov, Russia

Rosacea is a chronic inflammatory disease of the skin mainly of the central facial region, having gender and age correlations. Currently, more and more data is accumulating on the analysis of rosacea phenotypes, scientific discussions are underway on the feasibility of switching from subtype classification to phenotypic classification to justify individualized approaches to therapy. The phenotypic classification is based on the manifestations of rosacea and distinguishes diagnostic signs from the main and secondary symptoms. Thus, phymatous changes and persistent central facial erythema are the only diagnostic signs (criteria) of rosacea, and erythema, telangiectasia and inflammatory papules/pustules are the main symptoms and only in combination can indicate the diagnosis of rosacea. Secondary signs of rosacea are hot flashes, burning, pain, swelling and a feeling of dryness. The symptoms of rosacea are based on various pathophysiological mechanisms, so therapy in most cases will consist of a combination of topical agents with systemic drugs or physiotherapy. The article presents a clinical case of rosacea based on a phenotypic approach to therapy.

Keywords: rosacea; phenotypic classification; genetic determination; isotretinoin; Lidose; metronidazole

Conflict of interest: Marianna B. Drozhdina received fees and appeared as an consult/speaker/partaker in medical enents sponsored by Jadran.

Varvara A. Bobro received fees and appeared as an consult/partaker in medical enents sponsored by Jadran.

Source of funding: the work was done with the financial support of Jadran.

Patient consent: the patient voluntarily signed an informed consent to the publication of personal medical information in an impersonal form (in the journal "Vestnik Dermatologii i Venerologii").

For citation: Drozhdina MB, Bobro VA. Demonstration of a clinical case based on the phenotypic approach of rosacea therapy. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2023;99(3):69–78. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1401>



■ Стандартизированные критерии диагностики и классификации розацеа, основанные в настоящее время на выделении подтипов заболевания, позволяют осуществить постановку диагноза на основании любого из следующих основных признаков: центрофациальная, непреходящая эритема, папулы/пустулы, эритематозные бляшки или телеангиэктазии. Вторичные признаки включают жжение/покалывание, сухость, отек, фиматозные изменения и глазные проявления. В соответствии с классификацией подтипов розацеа выделяют эритемато-телеангиэктатический, папуло-пустулезный, фиматозный, глазной и гранулематозный варианты заболевания. Несмотря на несомненные достоинства данной классификации, которые в первую очередь касаются возможности систематизировать имеющуюся симптоматику розацеа, имеется и ряд недостатков, влекущих за собой определенные ограничения в дальнейшей терапевтической тактике. К таким недостаткам относится например то, что некоторые первичные признаки являются неспецифичными. Это касается приливов, папуло-пустулезных элементов, телеангиэктазий. В классификации на основе подтипов выделяют эритемато-телеангиэктатический (включает стойкую центральную эритему лица с телеангиэктазиями или без них) и папуло-пустулезный (включает стойкую центрофациальную эритему, на фоне которой представлены папулы и/или пустулы) подтипы. Таким образом, оба подтипа имеют стойкую центрофациальную эритему как общий признак. Данная классификация не учитывает пациентов с единственным диагностическим критерием и отсутствием других, определяющих конкретный подтип. Например, сложно классифицировать пациента только с персистирующей центрофациальной эритемой, но без телеангиэктазий. Кроме того, каждый признак может различаться по индивидуальной степени тяжести.

В последнее время все больше и больше экспертных групп по всему миру рекомендуют отказаться от подхода в классификации розацеа, основанного на выделении подтипов заболевания. Международный консенсус по розацеа (ROSCO), обновленное руководство Американского национального экспертного общественного комитета по розацеа (NRSEC) в 2017 г. рекомендовали согласованные диагностические критерии и подходы к диагностике и терапии данного заболевания, основанные на фенотипе [1, 2]. В руководстве Американского национального экспертного комитета по розацеа выделяют 2 диагностических фенотипа — стойкую эритему лица и фимы, а также большие фенотипы и вторичные фенотипы. При этом диагноз устанавливается при наличии 1 диагностического или 2 больших фенотипов. В классификации ROSCO рассматривают первичные и вторичные симптомы заболевания [2, 3].

Фенотипический подход к ведению пациента с розацеа предполагает и тщательный анализ генетической составляющей. В настоящее время эти исследования не являются рутинными, однако регулярно обновляющаяся база получаемых данных о генетической детерминированности тех или иных симптомов розацеа дает потенциальную возможность расширить качество оказываемой помощи пациентам, прогнозировать развитие тех или иных симптомов заболевания. В проведенном в 2016 г. А. Egeberg и соавт. популяционном исследовании было выявлено, что розацеа имеет об-

щие локусы генетического риска с различными аутоиммунными заболеваниями, такими как рассеянный склероз, сахарный диабет 1-го типа, глютеновая непереносимость и ревматоидный полиартрит. Это наблюдение подчеркивает важность тщательной оценки риска для отдельного пациента с розацеа с риском развития других аутоиммунных заболеваний, чтобы можно было осуществить профилактику и оградить пациента от воздействия всего комплекса триггерных факторов, способных спровоцировать дебют не только розацеа, но и других системных заболеваний [7]. В последние десятилетия расширяется база данных о связи антигенов гистосовместимости системы HLA с возникновением ряда заболеваний, в том числе дерматозов и генетически детерминированной чувствительности к ряду инфекций [8–10]. Небезынтересным представляется получить корреляцию тех или иных проявлений розацеа и доказать генетическую детерминированность ряда симптомов с целью последующего прогнозирования развития заболевания у конкретных пациентов.

На основании вышеописанной информации приводим пример клинического наблюдения за пациенткой, сочетающей фенотип персистирующей центрофациальной эритемы с телеангиэктазиями и папуло-пустулезных проявлений розацеа.

Большая М., 34 года. Обратилась с жалобами на появление множественных высыпаний в области средней 1/3 лица, с частичным переходом на лоб, ощущение «приливов» при нахождении в душных помещениях, приеме горячей пищи, при воздействии ультрафиолетового облучения, ухудшение качества жизни.

Заболела 8 месяцев назад, когда впервые появилось постоянно присутствующее покраснение в средней 1/3 лица, отек, ощущение покалывания, дебют которых ни с чем не связала. Обратилась к дерматологу, установлен диагноз, который пациентка не запомнила, документацию не предоставила. Местно был назначен препарат, содержащий в своем составе адапален и бензоилпероксид, 1 раз в сутки 3 месяца, клинические проявления заболевания усугубились присоединением гнойничков и жжения. Самостоятельно применяла крем с мометазоном, клиническая картина ненадолго разрешилась, но спустя неделю появилась вновь и распространилась со средней 1/3 лица на лоб, покраснение приняло постоянный характер. Пациентке был назначен препарат, сочетающий в своем составе амоксициллин и клавулановую кислоту, — без стойкого эффекта, затем — доксициклин в течение 10 дней. Ремиссия после приема доксициклина длилась в течение 1 месяца, после чего пациентка отметила рецидив заболевания. Пациентка обследована у гастроэнтеролога, произведена фиброгастродуоденоскопия, не выявившая какой-либо патологии.

Из анамнеза: наследственность по кожным заболеваниям не отягощена. Работа не связана с воздействием профессиональных вредностей (веб-дизайнер). Привычные интоксикации отрицает. Аллергологический анамнез без особенностей.

Локальный статус: патологический процесс хронический, в стадии обострения, симметричный, преимущественно расположен в средней 1/3 лица с переходом на лоб и виски, представлен множественными, сливающимися папуло-пустулезными элементами, до 0,5 см в диаметре, расположенными на гиперемированной основе, местами склонными к слиянию. В очагах присут-

ствуют единичные телеангиэктазии, застойная эритема. На коже надбровной и височных областей — менее многочисленные, не склонные к слиянию гиперемированные папуло-пустулезные элементы до 0,3 см в диаметре, незначительно выступающие над окружающими тканями, умеренно болезненные при пальпации, с незначительным гнойным отделяемым (рис. 1). В области очагов комедоны не выявляются, симптомы «дамского каблук», Бенье–Мещерского — отрицательные. Инфильтрация отсутствует. Кожный покров туловища, конечностей свободен от высыпаний. Дермографизм красный.

Подчелюстные лимфоузлы не увеличены, эластичные, умеренно-болезненные, не спаяны с кожей, подкожно-жировой клетчаткой, между собой, кожа над ними не изменена.

Оценка основных показателей жизнедеятельности и лабораторных показателей не выявила клинически значимых изменений. При проведении типирования антигенов гистосовместимости HLA I и II классов были выявлены следующие корреляции: HLA A02,19; B08,17; DRB1 11,13; DQB1 0301, 0602-8; DQA1 0103, 0501. В настоящее время установлено, что HLA-комплекс обуславливает генетическую предрасположенность к ряду заболеваний или, наоборот, связан с устойчивостью к определенным заболеваниям, широкое применение получает направление «HLA и болезни» [11–13]. В дан-

ном случае у пациентки были исследованы антигены HLA с целью выявления генетической предрасположенности к заболеванию, прогнозирования форм его развития и вероятности появления у последующих поколений, включая особенности клинического течения (в том числе и тяжелых форм заболевания).

Основываясь на данных анамнеза и клинической картины, пациентке был поставлен диагноз: L71. Розацеа. Проведенная дифференциальная диагностика исключила такие диагнозы, как акне (отсутствие избыточного салоотделения, комедонов, присутствие телеангиэктазий и характерной субъективной симптоматики, первоначально появившаяся эритема), дискоидная красная волчанка (отсутствие признаков фолликулярного гиперкератоза, атрофии, отрицательные патогномоничные симптомы: «дамского каблук» и Бенье–Мещерского), фотодерматоз (отсутствие поражения других участков кожного покрова, процесс не разрешался в осенне-зимнее время), себорейный дерматит (отсутствие эритемато-сквамозных элементов на в/ч головы, в складках, на груди и межлопаточной области), лимфоцитарная инфильтрация Джесснера–Каноффа (отсутствие преимущественной локализации в скуловых областях, превалирование пустулезных элементов, а не застойных отечных пятен, присутствие телеангиэктазий), розацеаподобный дерматит (дебют заболевания до начала применения мометазона фуората).



а



б

Рис. 1. Пациентка М. Розацеа: множественные, сливающиеся папуло-пустулезные элементы на фоне эритемы в средней трети лица с переходом на лоб и виски. Вид спереди (а), вид сбоку (б)

Fig. 1. Patient M. Rosacea: multiple, merging papulo-pustular elements on the background of erythema in the middle third of the face with a transition to the forehead and temples. Front view (a), side view (b)

Учитывая характерные клинические проявления (наличие персистирующей centroфациальной эритемы, симметричных воспалительных папул и пустул, телеангиэктазий в средней 1/3 лица, приливы при воздействии провоцирующих факторов), длительный характер патологического процесса, тяжелую степень розацеа (множество папуло-пустулезных элементов, наличие инфильтрированных бляшек), отсутствие стойкого эффекта от проведенной ранее терапии, имеются показания к назначению системной антибиотикотерапии с последующим переходом на изотретиноин (предпочтительно формула LIDOSE), топической поддержкой препаратом на основе метронидазола.

Пациентка получила следующую терапию: доксицилин по 100 мг/сут, в течение 21 дня. По окончании приема доксицилина — системный изотретиноин LIDOSE из расчета 0,6 мг/кг/сут. Продолжительность лечения составила 6 месяцев, курсовая доза — 8640 мг. В целях контроля безопасности проводимой терапии производился мониторинг основных лабораторных показателей, которые регламентированы инструкцией по применению препарата изотретиноин LIDOSE. В качестве сопутствующей местной терапии в соответствии с клиническими рекомендациями РОДВК при терапии папуло-пустулезных проявлений розацеа от легкой до умеренной степени тяжести рекомендован метронидазол, который у данной пациентки был использован

в составе 1% крема (Розамет) 2 раза в сутки на протяжении всего курса терапии доксициклином и изотретиноином LIDOSE. В последующем был осуществлен переход на поддерживающую терапию 1% кремом метронидазола (Розамет) 1 раз в сутки 3 раза в неделю в течение 3 месяцев в качестве поддерживающей терапии для профилактики рецидивов заболевания. Назначение комбинированной терапии пациентам с торпидными формами розацеа одобрено консенсусным соглашением ROSCO в отношении умеренных и тяжелых проявлений данного заболевания. Для купирования побочных эффектов в виде ксероза кожи на фоне приема системной терапии пациентка наносила ежедневно крем с эктоином (Перфэктоин), а для предотвращения синдрома «сухого глаза» применяла глазные капли, содержащие в своем составе гиалуронат натрия.

Для профилактики приливов и устранения покраснения лица во время значимых для пациентки событий был назначен топический бримонидин по мере необходимости.

По окончании курса препарата изотретиноин LIDOSE пациентке для устранения гиперемии и телеангиэктазий было назначено 6 процедур PDL (импульсного лазера на красителе) с интервалом между процедурами в 14 дней.

Динамика клинических изменений и результат терапии представлены на рис. 2, 3. По окончании курса



а



б

Рис. 2. Пациентка М. Розацеа, 4-й месяц терапии. Значительное побледнение высыпаний, регресс большей части папуло-пустул, уплощение сохраняющихся папул. Вид спереди (а) и сбоку (б)

Fig. 2. Patient M. Rosacea, 4th month of therapy. Significant paling of rashes, regression of most of the papulo-pustules, flattening of the remaining papules. Front view (a) and side view (b)



Рис. 3. Пациентка М. Розацеа, 6-й месяц терапии. Значительное побледнение высыпаний, уплощение папул. Вид справа (а), спереди (б), слева (в)
 Fig. 3. Patient M. Rosacea, 6th month of therapy. Significant paling of rashes, flattening of papules. View from the right (a), front (b), left (v)



Рис. 4. Пациентка М. спустя 12 месяцев после терапии розацеа. Зудящие узелковые высыпания в области надбровных дуг (а, б) и в периорбитальной области (в)
 Fig. 4. Patient M., 12 months after rosacea therapy. Itchy nodular rashes in the region of the brow arches (a, б) and in the periorbital region (v)

лечения пациентка отметила полный регресс высыпаний, стойкую ремиссию на протяжении 12 месяцев.

Спустя 12 месяцев пациентка обратилась повторно с появившейся иной клинической картиной дерматоза фациальной локализации. Пациентка предъявляла жалобы на зудящие узелковые высыпания в периорбитальной области и в области надбровных дуг (рис. 4). Самостоятельно принимала антигистаминные препараты, мембраностабилизаторы, энтеросорбенты, местно — крем с мометазоном. Эффект практически отсутствовал. В ходе осмотра обращала на себя внимание избыточная мышечная масса, появившаяся у пациентки за последний год. Пациентка пояснила, что готовилась к соревнованиям по бодибилдингу, активно занималась

спортом и принимала биологически активные добавки и лекарственные препараты. Тщательный анализ принимаемых препаратов выявил следующее: пациентка ежедневно принимала витамин D3 — суммарная доза 11 300 МЕ/сут (рекомендованные дозировки для спортсменов 5000–10 000 МЕ/сут), йод — суммарная доза 475 мкг/сут (рекомендованные дозы 150–300 мкг/сут), L-тироксин — суточный прием 50 мкг (усиливает биодоступность йода), омега-3 — суммарная суточная дозировка 4000 мг (препарат противопоказан при передозировке витамина D3), витамин С — суммарная доза 250 мг/сут (рекомендованные дозы до 150–200 мг/сут).

Хотя в литературе и отсутствуют убедительные данные о побочных эффектах принимаемых пациенткой



Рис. 5. Пациентка М. спустя 14 дней топической терапии такролимусом 0,1% и отказа от принимаемых ранее внутрь лекарственных препаратов и БАДов. Отсутствие регресса высыпаний, распространение процесса на щеки, кожу крыльев носа, периоральную область. Вид справа (а), спереди (б), слева (в)
 Fig. 5. Patient M. after 14 days of topical therapy with tacrolimus 0.1% and refusal of previously ingested medications, vitamins and dietary supplements. The absence of regression of rashes, the spread of the process on the cheeks, the skin of the wings of the nose, the perioral area. View from the right (a), front (b), left (c)



Рис. 6. Пациентка М. спустя 1 месяц топической терапии такролимусом 0,1% и отказа от принимаемых ранее внутрь лекарственных препаратов и БАДов. Полный регресс высыпаний
 Fig. 6. Patient M. after 1 month of topical therapy with tacrolimus 0.1% and refusal of previously ingested medications and dietary supplements. Complete regression of rashes

биоактивных добавок, витаминов и лекарственных препаратов в виде формирования зудящих узелковых высыпаний фациальной локализации, в данном случае сочетание применения вышеуказанных препаратов могло спровоцировать кожную реакцию на лице. Пациентке была рекомендована полная отмена приема биологически активных добавок, микроэлементов и прочих лекарственных препаратов. В течение 14 дней пациентка не принимала лекарственные препараты и биологически активные добавки, местно использовала мазь с такролимусом 0,1% и увлажняющий нейтральный крем. Спустя 14 дней на повторном приеме у пациентки отсутствовал регресс высыпаний, наблюдалось распространение процесса на щеки, крылья носа, периоральную область (рис. 5). Было принято решение наблюдать пациентку еще 14 дней с продолжающейся местной терапией такролимусом. Через месяц после отмены вышеуказанных препаратов пациентка явилась на повторную консультацию с полным регрессом высыпаний без применения каких-либо системных препаратов (рис. 6). В течение 14 месяцев после последней консультации у пациентки сохраняется ремиссия, повторные высыпания не появлялись.

Обсуждение

Лечение розацеа остается сложной задачей, особенно при наличии многих симптомов заболевания у одного пациента. Терапевтическая тактика, ограниченная рамками классификации на основе выделения подтипов заболевания, затрудняет получение должного результата в ряде случаев. Комбинированная терапия розацеа является ключом к успеху проводимого лечения этого полисимптоматического заболевания. Направленная на конкретные особенности, особенно у пациентов с тяжелыми проявлениями розацеа или множественными признаками, она необходима для достижения эффективного результата. В этом, без-

условно, заключаются преимущества фенотипического подхода к классификации розацеа, когда у одного пациента, на основании индивидуальной симптоматики, мы можем применить методики, регламентированные для устранения тех или иных проявлений розацеа в соответствии с принципами доказательной медицины.

У данной пациентки, благодаря фенотипическому подходу, удалось совместить регламенты лечения эритемато-телеангиэктатического и папуло-пустулезного подтипов ввиду сочетанной симптоматики у конкретно взятого больного. Так, при постановке диагноза папуло-пустулезного подтипа розацеа действующие клинические рекомендации регламентируют назначение местной терапии, дополненной в тяжелых случаях системной терапией доксициклином или изотретиноином. Однако у данной пациентки были выявлены также телеангиэктазии, требующие дополнительного назначения лазерных технологий, не предусмотренных регламентом ведения пациента с папуло-пустулезным подтипом розацеа. Интерес представленного клинического случая заключается еще и в том, что грамотный собранный анамнез и взвешиваемый подход к терапевтической тактике зачастую не требуют назначения системных препаратов, а позволяют добиться достойных результатов, лишь исключив воздействие тех или иных провоцирующих факторов, как это произошло при повторном обращении пациентки после 12-месячной ремиссии заболевания.

В 1994 г. J. Gajardo опубликовал статью о серии случаев применения изотретиноина при тяжелой форме розацеа в течение 3–6 месяцев с быстрой ремиссией папул и пустул, улучшением офтальморозацеа, небольшим количеством побочных эффектов и сохранением результатов в среднем 14,8 месяца [14]. В 2010 г. немецкое многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование под руководством профессора Н. Gollnick, включающее 573 пациента с папуло-пустулезной и фиматозной розацеа, сравнило различные дозы изотретиноина (0,5; 0,7; 1 мг/кг/сут) с доксициклином 100 мг/сут в течение 14 дней, а затем 50 мг/сут и плацебо. Было замечено, что изотретиноин 0,5 мг/кг/сут был более эффективным, чем плацебо, и был таким же или даже более эффективным, чем доксициклин, с меньшим количеством побочных эффектов, чем при более высоких дозах. Чтобы лучше контролировать рецидивы, исследователи предложили схему лечения изотретиноином 10–20 мг/сут в течение 4–6 месяцев с последующей поддерживающей терапией непрерывными микродозами (0,03–0,17 мг/кг/сут — в среднем: 0,07 мг/кг/сут) на срок до 33 месяцев, что, по мнению авторов, является лучшим вариантом, чем несколько циклов антибиотикотерапии [15]. В другом исследовании использовались промежуточные дозы, т.е. начальная суточная доза 20 мг/день в течение 4 месяцев с быстрым уменьшением эритемы и воспалительных поражений и последующим медленным и прогрессивным снижением дозы в течение 6 месяцев до 20 мг/нед, с частотой рецидивов 45% при последующем наблюдении через 11 месяцев [16].

Таким образом, нет однозначно директивных схем ведения пациента с розацеа с использованием изотретиноина. Дозировка препарата и методика применения составляются на основании клиники, степени тяжести процесса и анамнестических данных. В данном случае была выбрана методика применения изотретиноина в средней дозировке с поддерживающей наружной терапией метро-

нидазолом для минимизации рисков побочных эффектов, возможностью скорейшей реализации фертильных функций (пациентка планировала беременность по окончании курса изотретиноина) и с целью профилактики рецидивов розацеа. В этой связи стойкая ремиссия в течение 12 месяцев после окончания терапии является показателем хорошего результата проведенного лечения.

Предпочтение в выборе препарата изотретиноин LIDOSE у пациентки было обусловлено повышенной биодоступностью изотретиноина в данном препарате благодаря использованию запатентованной технологии LIDOSE, в результате чего рекомендованный диапазон суточных и курсовых доз при лечении данным препаратом меньше на 20% относительно изотретиноина в обычной форме выпуска, с полным сохранением терапевтической эффективности и потенциальным улучшением переносимости лечения [17, 18]. Именно поэтому этой форме препарата так часто отдается предпочтение при назначении изотретиноина для терапии тяжелых, рецидивирующих и торпидных к ранее проводимому лечению форм акне (например, при фульминантных, конглобатных и инверсных формах) [19–21].

Метронидазол — противомикробное средство, широко применяемое в терапии многих заболеваний, в том числе розацеа. Эффективность наружной терапии пациентов с розацеа метронидазолом характеризуется уровнем достоверности доказательств I [22]. Он принадлежит к классу антибиотиков, называемых нитроимидазолами, используется для лечения анаэробных и протозойных инфекций. Метронидазол хорошо проникает внутрь бактерий, нарушая синтез белка, препятствует репликации ДНК.

Метронидазол уменьшает воспаление кожи, в результате клинически наблюдается уменьшение гиперемии, отека и пустул [23]. Препарат обладает антиоксидативным действием, помогая защищать кожу от окислительного стресса и последующего повреждения. Окислительный стресс возникает, когда активные формы кислорода вырабатываются в коже вследствие воспаления. Помимо вышеописанных эффектов, метронидазол, снижая окислительный стресс, оказывает омолаживающее действие на кожу [12, 24].

По данным К. Pelle, наличие в клинических проявлениях розацеа эритемы, папул и пустул обуславливает необходимость тщательного подбора топической терапии ввиду повышенной чувствительности кожи таких пациентов. Автор рекомендует использовать метронидазол для местного применения с последующим нанесением фотозащитных средств в утреннее время [25]. Назначение пациентке сопутствующей местной терапии в виде препарата метронидазола (1% крем Розамет) было уместным в связи с присутствием эритемы и папуло-пустулезных элементов, позволило ускорить эффект системной терапии, предотвратить реакцию обострения, которая нередко сопровождает начало лечения изотретиноином, а также облегчить субъективную симптоматику.

Британская ассоциация дерматологов (BAD-2021) рекомендует топическое нанесение метронидазола в качестве одного из препаратов первой линии при розацеа наряду с азелаиновой кислотой или ивермектином [2].

Национальный институт здравоохранения и переносимости опыта США (NICE) рекомендует использовать метронидазол местного действия при терапии розацеа от легкой до умеренной степени у беременных или матерей, осуществляющих грудное вскармливание [2].

В настоящее время ни одно исследование не ответило на вопрос о необходимой кратности нанесения метронидазола при розацеа. По мнению А. В. Самцова, Е. Р. Аравийской и ряда других авторов, кратность топического нанесения данного препарата должен определять врач, исходя из оценки остроты воспалительного процесса и количества элементов [12, 24].

Препарат метронидазола в форме 1% крема (Розамет) был назначен в данном случае, т. к. содержит в своем составе должную концентрацию метронидазола и обладает комфортностью в применении. Наш опыт работы с этой лекарственной формой говорит о ее предпочтительности для пациентов в сравнении с формой геля. Препарат удобен в нанесении, не оставляет ощущения пленки на коже, хорошо переносится.

Начиная с 80-х гг. XX в. и по настоящее время была собрана убедительная доказательная база по применению метронидазола в качестве тонического средства в терапии розацеа, проведено более 20 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, доказавших эффективность и безопасность метронидазола в терапии эритематозно-телеангиэктатического и папулопустулезного подтипов розацеа [24, 26, 27].

Стоит заострить внимание на недопустимости назначенной топической терапии мометазона фурао-том при розацеа ввиду неизбежного формирования розацеаподобного дерматита и синдрома отмены глюкокортикостероида при топическом применении, как это произошло у нашей пациентки.

Кроме того, предшествующая местная терапия комбинированным препаратом на основе бензоилпероксида и адалапена в данном случае не была показана, т. к. в соответствии с инструкцией препарат предназначен для лечения угревой сыпи с комедонами, папулами и пустулами.

Лечение розацеа остается в настоящее время сложной задачей, требующей учета множества факторов. Новые данные о механизмах патогенеза заболевания, фенотипический подход к классификации розацеа, накапливающаяся доказательная база по наиболее изученным лекарственным препаратам могут сделать выбор лечения более рациональным и обоснованным, с учетом конкретных проявлений у каждого пациента, что обеспечивает персонализированный терапевтический подход в каждом случае. ■

Литература/References

1. Tan J, Almeida LM, 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
2. Gallo RL, Granstein RD, Kang S, Mannis M, Steinhoff M, Tan J, et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(1):148–155. doi: 10.1016/j.jaad.2017.08.037
3. Schaller M, Almeida LM, Bewley A, Cribier B, Dlova NC, Kautz G, et al. Rosacea treatment update: recommendations from the global ROSacea COnsensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol.* 2017;176(2):465–471. doi: 10.1111/bjd.15173
4. 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
5. 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
6. van Steensel MA, Badeloe S, Winnepenninckx V, Vreeburg M, Steijnen PM, van Geel M. 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
7. Egeberg A, Hansen PR, Gislasen GH, Thyssen JP. Clustering of autoimmune diseases in patients with rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(4):667–672.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2015.11.004
8. Рябова В. В., Кошкин С. В., Зайцева Г. А., Евсеева А. Л. Характер распределения антигенов HLA II класса у пациентов со средне-тяжелыми и тяжелыми формами акне. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2018;94(2):33–40 [Rjabova VV, Koshkin SV, Zajceva GA, Evseeva AL. Distribution of HLA class II antigens in patients with moderate-severe and severe forms of acne. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2018;94(2):33–40 (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2018-94-2-33-40
9. Захур И. И., Кошкин С. В., Бобро В. А. Варианты распределения антигенов HLA II класса у пациентов с красным плоским лишаем. *Клиническая дерматология и венерология.* 2021;20(2):40–43 [Zakhur II, Koshkin SV, Bobro VA. Variants of HLA class II antigens distribution in patients with lichen planus. *Klinicheskaja dermatologija i venerologija.* 2021;20(2):40–43. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma20212002140
10. Дрожжина М. Б. Клинико-иммуногенетическая характеристика больных с замедленной серонегативацией после лечения сифилитической инфекции: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. М.; 2009. [Drozhzhina MB. Kliniko-immunogeneticheskaja harakteristika bol'nyh s zamedlennoj seronegativaciej posle lechenija sifiliticheskoj infekcii: avtoreferat dissertacii na soiskanie uchenoj stepeni kandidata medicinskih nauk. (Clinical and immunogenetic characteristics of patients with delayed seronegativation after treatment of syphilitic infection: abstract of dissertation for the degree of candidate of medical sciences.) Moscow; 2009. (In Russ.)]
11. Сергеева И. Г., Криницына Ю. М. Тактика ведения пациентов с тяжелым розацеа. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2016;(5):72–78 [Sergeeva IG, Krinicyna JuM. Tactics of management of patients with severe rosacea. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2016;(5):72–78. (In Russ.)]
12. Дрожжина 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 [Drozhzhina 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/vdv12
13. Зарецкая Ю. М., Леднев Ю. А. HLA 50 лет: 1958–2008: монография. М.: Триада; 2008. 152 с. [Zareckaja JuM, Lednev JuA. HLA 50 let: 1958–2008: monografija. (HLA 50 years: 1958–2008: monography.) Moscow: Triada; 2008. 152 p. (In Russ.)]
14. Gajardo J. Rosácea severa tratada con isotretinoína oral. *Rev Med Chil.* 1994;122(2):177–179 [Gajardo J. Severe rosacea treated with oral isotretinoin. *Rev Med Chil.* 1994;122(2):177–179. (In Spanish)]

15. Gollnick H, Blume-Peytavi U, Szabó EL, Meyer KG, Hauptmann P, Popp G, et al. Systemic isotretinoin in the treatment of rosacea — doxycycline- and placebo-controlled, randomized clinical study. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010;8(7):505–515. doi: 10.1111/j.1610-0387.2010.07345.x

16. Hofer T. Continuous 'microdose' isotretinoin in adult recalcitrant rosacea. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29(2):204–205. doi: 10.1111/j.1365-2230.2004.01472.x

17. Tan J, Knezevic S. Improving bioavailability with a novel isotretinoin formulation (isotretinoin-Lidose). *Skin Therapy Lett.* 2013;18(6):1–3.

18. Webster GF, Leyden JJ, Gross JA. Comparative pharmacokinetic profiles of a novel isotretinoin formulation (isotretinoin Lidose) and the innovator isotretinoin formulation: a randomized, 4-treatment, crossover study. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(5):762–767. doi: 10.1016/j.jaad.2013.05.036

19. Дрождина М.Б. Фульминантные акне. Современное решение проблемы. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(4):79–86 [Drozhkina 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

20. 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 [Drozhkina 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

21. Дрождина М.Б. Применение Акнекутана для лечения фульминантных акне. Консилиум. Дерматовенерология. 2019;2(171):25

[Drozhkina MB. The usage of Aknekutan for the treatment of fulminant acne. Consultation. *Dermatovenerologija.* 2019;2(171):25. (In Russ.)]

22. Schaller 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

23. Заславский Д.В., Егорова Ю.С., Оловянишников О.В., Волкова Н.С. К вопросу об истории и комплексном лечении розацеа. Клиническая дерматология и венерология. 2009;7(3):80–84 [Zaslavskij DV, Egorova JuS, Olovjanishnikov OV, Volkova NS. On the history and combined therapy of rosacea. *Klinicheskaja dermatologija i venerologija.* 2009;7(3):80–84. (In Russ.)]

24. Самцов А.В., Аравийская Е.Р. Акне и розацеа: монография. М.: Фармтек; 2021. 400 с. [Samcov AV, Aravjiskaja ER. Akne i rozacea: monografija. (Acne and rosacea: monography.) Moscow: Farmtec; 2021. 400 p. (In Russ.)]

25. Pelle MT, Crawford GH, James WD. Rosacea. II. Therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(4):499–512. doi: 10.1016/j.jaad.2004.03.033

26. Молочков А.В., Овсянникова Г.В. Метронидазол в наружном лечении розацеа. Клиническая дерматология и венерология. 2010;8(2):82–84 [Molochkov AV, Ovsjannikova GV. Metronidazole in the treatment of rosacea. *Klinicheskaja dermatologija i venerologija.* 2010;8(2):82–84. (In Russ.)]

27. Дрождина М.Б., Бобро В.А. Механизмы патогенеза розацеа. Фенотипический подход к терапевтической тактике. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(5):90–97 [Drozhkina MB, Bobro VA. Mechanisms of rosacea pathogenesis. A phenotypic approach to therapeutic tactics. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2022;98(5):90–97. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1310

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

Authors' participation: all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Concept and design of the study — Marianna B. Drozhkina; collection and processing of material — Marianna B. Drozhkina, Varvara A. Bobro. Text writing — Marianna B. Drozhkina; editing — Varvara A. Bobro.

Информация об авторах

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

Бобро Варвара Андреевна — аспирант; ORCID: <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.), Assistant Professor; address: 112 K. Marx street, 610027 Kirov, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7689-8350>; eLibrary SPIN: 6938-4768; e-mail: drozhkina@yandex.ru

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

Статья поступила в редакцию: 01.11.2022

Принята к публикации: 14.04.2023

Дата публикации онлайн: 20.06.2023

Submitted: 01.11.2022

Accepted: 14.04.2023

Published online: 20.06.2023