

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

М.Л. Арипова, С.А. Хардикова

Розацеа

Томск
Издательство СибГМУ
2016

УДК 616.53-002.282
ББК Р608.1
А 811

А 811 Арипова М.Л., Хардикова С. А. Розацеа. –
Томск: Изд-во СибГМУ, 2016. – 122 с.

ISBN 978-5-98591-111-4

В монографии собраны и изложены данные об эпидемиологии патогенезе, диагностике розацеа и описаны клинические проявления. Рассмотрены традиционные и новые подходы в терапии розацеа.

Предназначена для врачей-дерматовенерологов, косметологов и всех специалистов – медиков, интересующихся проблемой розацеа.

УДК 616.53-002.282
ББК Р608.1

Рецензенты:

Р.М. Абдрахманов – заведующий кафедрой дерматовенерологии ГБОУ ВПО КГМУ, д-р мед. наук, проф., член-корр. Академии наук Республики Татарстан.

О.Б. Немчинова – заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии ГБОУ ВПО НГМУ Минздрава России, д-р мед. наук, профессор.

ISBN 978-5-98591-111-4

© М.Л. Арипова, С.А. Хардикова, 2016 г.
© Издательство СибГМУ, 2016 г.

ПРЕДИСЛОВИЕ

Розацеа – хронически рецидивирующее заболевание с преимущественным поражением кожи лица. В большинстве случаев дебют заболевания отмечается в трудоспособном, активном возрасте, что, несомненно, оказывает неблагоприятное влияние на социальную жизнь. Причинные факторы развития, патогенез и терапия розацеа до сих пор вызывают дискуссии в научном мире. Однако в последние годы сделаны значительные шаги в понимании механизмов развития розацеа. Рассматриваются новые точки приложения для терапии.

В настоящей работе предпринята попытка представить современные данные об эпидемиологии, этиологии, классификации, патогенезе и терапии розацеа, а также рассмотрены вопросы диагностики и дифференциальной диагностики. Приведены результаты собственных исследований течения розацеа в Западной Сибири – эпидемиологическом очаге описторхозной инвазии.

Авторы выражают благодарность сотрудникам кожно-венерической клиники Сибирского государственного медицинского университета за помощь в сборе материала для проведения исследования.

Авторами логично допускается, что какая-либо часть материала не вошла в данное издание, исследования по данной теме продолжаются. Все предложения и замечания читателей будут приниматься нами с благодарностью.

ВВЕДЕНИЕ

«Розацеа – в высшей степени печальное, психологически изнурительное заболевание, длящееся всю жизнь»

Альберт Клигман, 2003

Розацеа, от латинского *rosaceus* – розовая, сделанная из роз (розовые угри, *acne rosacea*, *gutta rosacea*, *superose*, *teleangiectasias faciei*). До настоящего времени существуют многочисленные определения розацеа.

Розацеа – хроническое, рецидивирующее заболевание с преимущественным поражением кожи лица, полиэтиологической природы, характеризующееся стадийным течением [3].

Розацеа хорошо известна как хроническое кожное расстройство, в основном с отеком центра лица (щеки, подбородок, нос и лоб), часто характеризуется ремиссией и обострениями [29].

Розацеа – хронический дерматоз, характеризующийся поражением кожи лица в виде эритемы и папулопустулёзных элементов [4].

Многочисленные определения данной патологии, по-видимому, связаны с неясными этиологическими и патофизиологическими механизмами развития.

Цель данного издания – обобщить информацию о розацеа, дополнив литературные данные результатами собственных исследований, которые, возможно, будут полезны для применения в повседневной практике врача-дерматовенеролога.

Исследования проводились на кафедре дерматовенерологии и косметологии и в клинике кожных и венерических болезней СибГМУ в 2012-2015 гг.

В рамках исследования проведено комплексное клинко-лабораторное обследование 144 пациентов, из которых 1-ю группу составили 80 человек с розацеа без описторхоза, 2-ю группу – 64 больных с розацеа в сочетании с хроническим описторхозом. Группа контроля включала 20 здоровых людей.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
ДИКЖ	– дерматологический индекс качества жизни
Ед/л	– единица на литр
ИФА	– иммуноферментный анализ
мм/л	– микромоль на литр
УЗИ	– ультразвуковое исследование
УФ-А	– ультрафиолет А, длинноволновой диапазон
УФ-В	– ультрафиолет В, средневолновой диапазон
ФЭГДС	– фиброэзофагогастродуоденоскопия
пг/мл	– пикограмм на миллилитр
ШДОР	– шкала диагностической оценки розацеа
HADS	– госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale)
IL6	– интерлейкин 6
TNFα	– фактор некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor alfa)

Глава 1

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ РОЗАЦЕА

Эпидемиология

Розацеа является довольно часто встречающейся патологией и в структуре дерматологических диагнозов составляет от 5–10% до 20% [1;3].

В США в 2012 г. зарегистрировано 14 млн больных розацеа, а в 2014 г. этот показатель составил 16 млн. [145]. По данным Abram et al. (2010), в мире 45 миллионов людей старше 30 лет страдают данной патологией.

Розацеа встречается у всех рас, но преимущественно у людей со светлой кожей. Первый и второй фототип по Фицпатрику (Кельтский тип кожи), в возрасте 30-60 лет [23; 39; 48]. Пик заболеваемости розацеа обычно отмечается к 40 годам.

Одни авторы утверждают, что женщины болеют чаще мужчин, однако тяжелые формы гиперплазии сальных желёз и соединительной ткани встречаются преимущественно у мужчин [1; 39; 45]. Другие авторы связывают это с тем, что женщины чаще на более ранних стадиях обращаются за медицинской помощью [48; 62]. Редкие формы розацеа, такие как болезнь Морбигана, встречаются чаще у мужчин, а фульминантный розацеа отмечается у молодых женщин. То, что фимы у женщин встречаются реже предположительно связано с гормональными влияниями, при этом чаще возникает glandулярный тип розацеа (избыточная пористость кожи с гиперплазией сальных желез) [122].

Крупные исследования не выявили гендерных различий у пациентов с розацеа. Немецкими учеными при скрининге 91 000 случаев болезней кожи была выявлена розацеа у 2,4% мужчин и 2,1% женщин [70].

Ирландский обзор по встречаемости папулопустулезной розацеа выявил встречаемость данного подтипа среди мужчин в 56% и среди женщин в 44% случаев [109].

Встречаемость других форм розацеа в популяции различна. Офтальмологическая розацеа – поражение глаз у 20% пациентов возникает до появления кожного процесса, а у 50% после появления кожного процесса. По некоторым данным поражение глаз встречается чаще у детей [115], хотя розацеа поражает детей в редких случаях. Д.В. Заславский и соавт. упоминают о поражении кожи детей. Исследователи чаще в своей практике встречали случаи сочетания розацеа и вульгарных угрей при эндокринных дисфункциях в детском возрасте с одинаковой частотой у мальчиков и девочек [16]. На сегодняшний день исследований по частоте встречаемости розацеа среди детей не проводилось.

Частоту встречаемости розацеа среди мужчин и женщин делят на 3 периода: ранее 35 лет затрагивает оба пола; от 36 до 50 лет преобладают женщины; старше 50 лет одинаково часто у обоих полов.

Историческая справка

На протяжении многих лет красный цвет лица становился препятствием в социальных взаимоотношениях и способствовал плохой репутации в обществе. Так как данное состояние свидетельствовало о злоупотреблении алкоголем или эмоциональной нестабильности человека. Например, первое описание вазомоторной реакции в виде покраснения лица упоминается в Книге Бытия. Чарльз Брим пытался применить принципы богослова Раши к изучению Ветхого Завета и описал реакцию в истории встречи Иосифа с братом Виньямином после перерыва в 22 года. «Когда Иосиф впервые увидел брата, он пытался скрыть реакцию и покраснел, его эмоции вызвали чувство жара и слезы. Иосиф удалился и плакал»

Описание розацеа в литературе приводится французским хирургом XIV века Guy de Chauliac (Гюй де Шолиак) как «goutta rose» (розовая капля, позже было переименовано «pustule de vin» (прыщи от вина), связывалось оно с чрезмерным употреблением спиртных напитков. Авиценна называл розацеа «badschenan» из которого позднее сделали «abedsamen» [16]. Розацеа не новое заболевание, о чем свидетельствует тот факт, что даже в ранней литературе и живописи можно найти отражение ее клиники: У. Шекспир – «Генрих V»; кар-

тина Д. Гирландайо в Лувре «Старик с внуком» (рис. 1) [117]. Возрастные этапы и стадийность течения розацеа можно наблюдать на автопортрете Рембрандта, где в 34 года он изображен с яркой эритемой (рис. 2), в 53 года – с папулопустулезным проявлением розацеа (рис. 3) и в 63 года – с незначительными фиматозными изменениями (рис. 4) [146]. Описание ринофимы встречается в произведении Ю. Тынянова «Восковая персона»: «Нос его был багровый, бугристый, цвета бордо, как губка или голландский туф, которым обделан фонтан. Нос был как у тритона, потому что от водки и от большого искусства граф Расстрелий сильно дышал».

Также можно встретить попытки классификации и различные методы лечения розацеа. Например, N. Florentinus различал 3 степени этого страдания: первая состоит в простой красноте лица, вторая – в высыпаниях пустул, а при третьей образуются язвы [16]. По мнению Ambrosinus Pare, *gutta rosacea* бывает с пустулами и без пустул. D. Senertus рассказывает об одном господине, который дал отрезать часть своего носа, величина которого мешала ему при чтении [16]. Gue de Chauliac советовал больным с розацеа кровопускание из лобной вены, применение пиявок к ноздрям и «нарывныу средства».



Рис. 1. Старик с внуком (Д. Гирландайо, 1490)



Рис. 2. Автопортрет (Рембранд Харменс ван Рейн, 1640)



Рис. 3. Автопортрет (Рембранд Харменс ван Рейн, 1659)



Рис. 4. Автопортрет (Рембранд Харменс ван Рейн, 1669)

Современный термин «розацеа» предложил в 1812 г. Thomas Bateman. Гебра в 1876 г. считал, что в основе развития асне rosacea лежат новообразования сосудов и соединительной ткани. Он был убежден, что воспаление сальных желез и самой кожи является случайным, хотя и часто встречающимся осложнением болезни.

Словами Ф. Гебры ринофима описана так: «Это уже не просто нарисовано кистью, а вырезано резцом; это уже не живопись, а пластика, уродующая нос, который под влиянием извращенного творчества принимает вид груши» [9].

Ж. Дарье в 1928 г. клинически описывал розацеа: «Извивающиеся и ветвящиеся мелкие вены пересекают носогубную складку, бороздят крылья носа, покрывают нос, щеки, виски, лоб и подбородок переплетающимися веточками, как корни дерева. При резко выраженном kerosis кожа припухает, утолщается в целом, а некоторые гипертрофированные сальные железы выступают в виде выпуклостей. Этому виду соответствует термин «couperose» [10].

Впервые П.Г. Унна заметил отличие розацеа и акне в том, что фолликулиты при rosacea отличаются отсутствием черных угрей, по-

верхностным расположением, своей локализацией, и их характер зависит от возраста больного [16]. А. Полотебнов дифференцировал розацеа от *lupus vulgaris* — ярко красный цвет и отсутствие характерных серебристых рубчиков, которых при розацеа не бывает [16].

Согласно описанию жития Девы Марии, после открытия ее гроба в нем вместо тела обнаружили букет алых роз. Следовательно, условно можно считать Богородицу покровительницей больных розацеа [25].

Этиопатогенетические аспекты развития розацеа

Экзогенные факторы

За последние десять лет в научном мире в понимании патогенеза розацеа сделаны важные шаги. Изучены генетические аспекты болезни, иммунные, молекулярные механизмы развития воспаления и точки приложения для терапии, разработаны физиотерапевтические и аппаратные методы лечения, даны рекомендации по соблюдению режима и ухода за кожей при розацеа.

Несмотря на обилие работ отечественных и зарубежных исследователей, этиология розацеа неизвестна, а патогенетические механизмы развития до конца не ясны. Существующие теории дополняются все новыми данными, при этом более ранние теории не потеряли актуальности.

В настоящее время предполагают, что различные субтипы розацеа отличаются по этиологии и патогенезу [146]. Несомненным является появление клинических признаков розацеа под влиянием триггерных факторов [91]. К триггерным факторам относят: экстремальные температуры, инсоляцию, алиментарные факторы (горячая и холодная пища, алкоголь, острая пища), стрессы, физическая нагрузка, лекарственные препараты и даже менопауза [73]. Повышенное содержание в секрете сальных желез порфиринов у больных розацеа предполагает негативное действие УФ лучей, инсоляции.

Клинические проявления сопровождаются не только объективными изменениями, помимо этого субъективно розацеа сопровождается приливами, чувством жара, зудом и жжением, вызывая большой дискомфорт.

При исследовании 98 больных с розацеа В.Ш. Сайдалиева (2012 г.) основными триггерными факторами отмечает отрицательное воздействие инсоляции у 24,49% пациентов, смену климата у 11,22%,

пряные пищевые продукты вызывали обострение у 1,02%, алкогольные напитки у 18,37%, стресс у 5,1%, лекарственные препараты у 8,16%, косметические средства у 9,18% пациентов. Также выявлено преобладание жалоб на ощущение жара и «приливов» кожи лица у 60,2% больных и чувство стягивания кожи – у 68,37%, субъективные симптомы отсутствовали у 11,22% пациентов. На основании полученных данных, автор делает вывод, что зуд и жжение не являются характерными для розацеа, а основные симптомы вызваны сосудистой реакцией и повышенной чувствительностью кожи лица [42].

Другие авторы на основании изучения 80 случаев розацеа отмечают, что 58 (72,5%) больных не смогли указать на провоцирующий фактор [37]. Связь между началом розацеа и психоэмоциональным напряжением отметили 10,0%, в 3,75% случаях проявления заболевания начались после перенесенной герпетической инфекции и у 2,5% – на фоне лечения атопического дерматита кортикостероидными мазями. Другими провоцирующими факторами у 6,25% больных был контакт с химикатами и применение косметических средств, у 1,25% – инсоляция, у 1,25% – обострение хронического панкреатита, у 2,5% признаки розацеа развились во время беременности и в послеродовом периоде [37].

А.Т. Шакирова (2012) при наблюдении 30 больных, страдающих различными формами розацеа среди триггерных факторов развития описывает: нарушения функций пищеварительного тракта – 18 пациентов с гастритами, холециститами, дискинезиями желчевыводящих путей (60 %), полиэндокринопатии – 7 больных (23 %), инсоляции – 3 больных (10 %), нерациональное использование кортикостероидных мазей – 2 пациента (7 %), прием горячих напитков и алкоголя вызывал приступы эритемы на лице у 20 больных (66 %) [62].

Н.С. Слесаренко в своей работе на основании изучения анамнеза у 110 больных с розацеа провоцирующими факторами указала климатические явления (солнце, холод, ветер) – 10 больных, наличие обсемененности слизистой желудка *Helicobacter pylori* – 48 больных, обнаружение клеща *Demodex spp* – 40 больных. У остальных 12 больных не удалось выявить предполагаемый провоцирующий фактор [51].

Наблюдение 1066 пациентов (Cohen A.F. и соавт.) выявило частоту встречаемости триггерных факторов (табл.1) [77].

Таблица 1

ТРИГГЕРНЫЙ ФАКТОР	ПАЦИЕНТЫ, ПОРАЖЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЕМ, %
Воздействие солнца	81
Эмоциональный стресс	79
Жаркая погода	75
Ветер	57
Повышенная физическая нагрузка	56
Употребление алкоголя	52
Горячие ванны	51
Холодная погода	46
Острая пища	45
Влажность	44
Духота	41
Определенные средства по уходу за кожей	41
Горячие напитки	36
Определенные косметические продукты	27
Медикаменты	15
Состояние здоровья	15
Определенные фрукты	13
Маринованное мясо	10
Определенные овощи	9
Молочные продукты	8

В результате собственных исследований 144 пациента с розацеа нами выявлено, что климатические условия оказывали влияние и на сезонность появления розацеа, и на его рецидивы. Обострение отмечалось преимущественно в холодное время года. Так, зимой 34%, весной 31,9%, осенью 22,9% пациентов отмечали обострение, а летом всего лишь 11,1% пациентов.

Обострение и возникновение розацеа в холодные периоды можно объяснить особенностями климатических условий региона. Климат Томской области характеризуется холодной зимой и относительно теплым влажным летом и сопровождается значительными перепадами температуры, как в течение года, так и в течение суток.

Все перечисленные факторы способствуют запуску каскада патофизиологических реакций с возникновением хронического воспалительного процесса [67].

Роль иммунной системы

По последним данным, ключевая роль в развитии воспалительного процесса при розацеа отводится дисрегуляции иммунного ответа

(иммунной детекции) [67;142]. У больных с розацеа отмечается гиперактивный иммунный ответ на различные воздействия. У пациентов с розацеа повышенный уровень IL1 α как в пораженной, так и в непораженной коже [46].

Важную роль в иммунном ответе играют толл-подобные рецепторы (TLR). Известно 13 толл-подобных рецепторов млекопитающих, обозначаемых аббревиатурами от TLR1 до TLR13, которые связывают различные лиганды и продуцируются в организме различными типами клеток. Дексаметазон и кортизол с IL1 α и ФНО α повышают экспрессию TLR2 в кератиноцитах. По-видимому, это может объяснить механизм стероидных розацеа.

Триггерные факторы вызывают изменения, способствующие связыванию лигандов с толл-подобными рецепторами 2 типа (TLR2) и активацию кателецидинового пути. При розацеа отмечается повышенная экспрессия TLR2 на пораженной коже, повышен уровень антимикробного пептида кателицина (LL-37) и его активатора калликреина-5 и калликреин 7 (химотрипсиновый фермент рогового слоя) [41]. Калликреин-5 при розацеа экспрессирован во всех слоях эпидермиса, а у здоровых – только в верхних слоях.

Дальнейшее развитие воспаления обусловлено секрецией кератиноцитами воспалительных протеаз (матриксные металлопротеиназы, калликреинкиназы) и антимикробных пептидов (альфа-, бетадефензины и кателицидин LL-37). Наиболее изучена роль матриксной металлопротеиназы 9 (желатиназа В) в патогенезе розацеа. Её высокая концентрация связана с образованием гранул [100].

Антимикробные пептиды – это класс низкомолекулярных протеинов, которые относятся к наиболее древним механизмам иммунной системы. Кателецидины являются семейством антимикробных пептидов, обнаруженных в коже. В настоящее время именно кателицидину LL-37 отводится значимая роль в развитии розацеа. Этот антимикробный полипептид, состоящий из 37 аминокислот, относится к семейству калликреин-кина. В исследованиях выявлено, что LL-37 *in vitro* разрушает мембраны бактерий, оболочки вирусов и оказывает противогрибковое действие. В норме кожа вырабатывает небольшое количество кателицидина, который взаимодействует с клеточными рецепторами и усиливает воспалительную реакцию.

Его уровень в пораженной коже значительно повышен при всех субтипах розацеа. Кателицидин LL-37, найденный у пациентов с розацеа, качественно также отличается от аналогичного у клинически

здоровых людей. У больных розацеа доминируют длинные и атипичные формы LL 37, тогда как у здоровой более короткой формы. Продукция LL-37 усиливается под влиянием УФО (за счет синтеза витамина D), высоких и низких температур, инфекционных агентов [58]. Внутрикожные инъекции LL-37 вызывают у экспериментальных животных развитие изменений, клинически схожих с розацеа [124].

При этом изолированное повышение активности сериновых протеаз, кателицидина не вызывает клинически выраженных воспалительных изменений на коже [24].

Gallo R. по поводу каллекреина и кателицидина при розацеа выразился так: «Похоже, что сочетание этих двух веществ в ненормально высоких уровнях – двойной удар для пациентов с розацеа» [145].

Эффективность применения антибактериальных препаратов тетрациклинового ряда у больных розацеа, действие которых направлено не только на микробный агент, но и на снижение количества антимикробных пептидов, объясняет данный механизм.

А.П. Музыченко при изучении иммунного статуса с определением основных показателей клеточного и гуморального иммунитета у 104 пациентов с розацеа выявила достоверное увеличение общего пула Т-лимфоцитов (CD3+) в абсолютных значениях у пациентов с розацеа по сравнению со здоровыми лицами. У всех пациентов наблюдалось достоверное увеличение иммунорегуляторного индекса за счет повышения уровня Т-хелперов (CD4+) и снижения Т-супрессоров (CD8+). При оценке показателей гуморального иммунитета у большинства больных имело место достоверное повышение продукции основных классов иммуноглобулинов – IgG, IgA, IgM в сыворотке крови. В системе комплемента достоверные отклонения выявлены при постановке его титра. При этом уровень циркулирующих иммунных комплексов был выше по сравнению с контролем, что может вызывать активацию комплемента и поддерживать воспалительный процесс. В системе фагоцитоза отмечалось повышение фагоцитарной активности нейтрофилов [26].

Однако имеются данные (А. В. Самцов, 2014), что у больных с различными формами розацеа установлены нормальные показатели клеточного иммунитета [45].

В патогенезе розацеа не исключается роль нейроиммунного воспаления [131]. Исследования класса специфических рецепторных каналов виниллоидного семейства (TRPV) расширили понятия о роли чувствительных нервных окончаний в развитии воспаления и боли у

больных с розацеа [80]. Известно шесть рецепторов специфических рецепторных каналов виниллоидного семейства: четыре неселективных (TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4) и два высокоселективных кальциевых (TRPV5, TRPV6). Данные рецепторы активируются триггерными факторами, идентичными с розацеа. TRPV1 экспрессируется на нервных клетках и активируется капсаицином (острая пища), теплом ($>42^{\circ}\text{C}$), воспалением. TRPV2 найден на нервных волокнах С типа, на кератиноцитах, макрофагах играет роль в иммунном ответе, воспалении, ноцицепции, тепловой чувствительности. TRPV3 участвует в дифференцировке кератиноцитов и термочувствительности. TRPV4 располагается также на кератиноцитах и эндотелиальных клетках, при активации способствует вазодилатации.

Sulk M. с соавторами провёл сравнительный анализ экспрессии TRPV-рецепторов в биоптатах кожи больных розацеа, системной красной волчанкой и здоровых людей методом иммуногистохимии, морфометрии и полимеразно цепной реакции (ПЦР). Было выявлено, что TRPV2, TRPV3 и экспрессия гена TRPV1 повышены при эритематотелангиэктатической форме розацеа. Папулопустулёзная форма сопровождалась высокой иммунореактивностью к TRPV2, TRPV4 и экспрессией гена TRPV2. При фиме отмечались TRPV2, TRPV4 и повышенная экспрессия гена TRPV1, TRPV3 [81]. Эти данные свидетельствуют в пользу того, что различные подтипы розацеа имеют разный патогенез.

Steinhoff M. в биоптатах кожи обнаружил повышенную плотность TRPV1 и нервных волокон по сравнению со здоровой кожей.

Полученные данные могут стать перспективным объектом в разработке новых средств терапии розацеа.

Сосудистые факторы

Реакция приливов, в основном сопровождающая больных розацеа легла в основу сосудистой теории патогенеза. Wilkin J.K. объясняет реакцию приливов больных розацеа тепловой стимуляцией полости рта, что в свою очередь усиливает теплообмен между внутренней яремной веной и общей сонной артерией, стимулируя гипоталамус и терморегуляционный рефлекс, который вызывает вазодилатацию [1]. Автором экспериментально было выявлено, что жидкость выше 60°C способна вызвать приливы.

Возникновение расширения кровеносных сосудов на лице Tur et al. связывают с повышенным уровнем кожного кровотока и много-

численным, близким расположением сосудов на лице [90]. В пользу сосудистой теории свидетельствует высокая экспрессия VEGF и маркера эндотелия сосудов CD31 в пораженных участках кожи больных розацеа. Фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF) стимулирует ангиогенез и повышает сосудистую проницаемость с выходом в ткани провоспалительных факторов, усугубляя воспаление. По последним данным, активация VEGF происходит кателицидином [146].

Высокий уровень D2-40 (моноклональное антитело) – маркер лимфатических сосудов в пораженной коже больных розацеа продемонстрирован при различной длительности болезни.

Исследователи David J. Goldberg и Alexander L. Berlin предполагают лимфангиогенез как ранний патологический процесс при розацеа [91].

Слесаренко Н. А. и соавторы (2012) обследовали цитокиновый профиль, фактор роста фибробластов (ФРФ) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) у 110 больных различными формами розацеа.

VEGF – мультифункциональный цитокин, который по паракриновому типу участвует в физиологическом и патологическом неоангиогенезе за счет стимуляции пролиферации эндотелиальных клеток и образования новых сосудов.

ФРФ – стимулятор роста соединительно-тканых структур, синергист VEGF. У больных розацеа показатели содержания в крови почти всех цитокинов провоспалительного и противовоспалительного профилей повышены – IL1 β ;IL6;IL8;IL17;IL10;IL18. Автор связывает это с хронизацией воспаления и формированием иммунного ответа по смешанному типу. Одновременно с изменением цитокинового профиля в сыворотке крови нарушается активность процессов ангиогенеза, о чем свидетельствует увеличение содержания факторов активации ангиогенеза (VEGF и ФРФ), причем по мере нарастания тяжести процесса их содержание увеличивается.

У пациентов с розацеа доказаны расширенная капиллярная сеть и аномалии их эндотелия. Аномалии представлены утолщением эндотелия, разрывом базальной мембраны и недостаточно плотным сочленением клеток эндотелиального слоя [24].

Исследователи из Бостонского университета во главе с доктором М. Уааг обнаружили, что воздействие ультрафиолетового (УФ) излучения в солнечном свете стимулирует производство VEGF. Они отметили, что у лиц с более темной кожей VEGF распространяется на верхних слоях кожи и не влияет на кровеносные сосуды. У светлоко-

жих людей УФ-лучи могут индуцировать синтез VEGF в более глубоких слоях кожи, который может привести к созданию видимых кровеносных сосудов [145].

R. Gallo и его коллеги из Калифорнийского университета в Сан-Диего обнаружили, что облучение УФ спектра В, который увеличивает VEGF, индуцирует образование новых кровеносных сосудов у мышей. По их мнению, имеется связь между врожденной иммунной системой и УФ облучением [142].

Perrigouard C. и соавторы (2013) исследовали и сравнили биопсии кожи лица у больных розацеа и системной красной волчанкой. Авторы обнаружили, что розацеа характеризуется большими, расширенными, извилистыми капиллярами и более многочисленными, чем при системной красной волчанке.

Данные свидетельствуют о значительной роли сосудистой системы в развитии воспаления при розацеа. При этом запуску воспаления способствуют многочисленные экзогенные, эндогенные факторы, приводящие к функциональным и органическим изменением сосудов лица.

Роль вазоактивных пептидов

Реакцию приливов также способны вызывать вазоактивные пептиды желудочно-кишечного тракта (VIP, пентагастрин) и медиаторные вещества - эндорфины, брадикинин, серотонин, гистамин и субстанция Р.

О.В. Сницаренко выявила активацию калликреин-кининовой системы и усиление кининогенеза у всех больных розацеа [53]. О патогенетическом значении вазоактивных пептидов говорит клиническая схожесть розацеа и кожных проявлений карциноидного синдрома. Карциноидный синдром возникает при развитии опухоли из нейроэндокринных клеток, в 85% случаях поражает ЖКТ и сопровождается выбросом кининов, в частности субстанции Р и сопровождается поражением кожи лица в виде розацеа [35]. Пациенты при карциноидном синдроме жалуются на чувство приливов, эритемы. При данном синдроме триптофан, попадающий с пищей, превращается в серотонин тканью карциноида. Помимо розацеа у пациентов с карциноидным синдромом развиваются пеллагроидные поражения кожи (ксероз, гиперкератоз кожи, хейлит, глоссит) связанные с недостатком триптофана.

Преимущественное поражение кожи лица связано с повышенной чувствительностью брадикининовых рецепторов данной области [35]. Авторы рассматривают брадикинины основным виновником развития приливов при менопаузе у женщин.

Поражения кожи похожие на розацеа сопровождается мастоцитоз. Мастоцитоз - это группа заболеваний, обусловленных накоплением и пролиферацией тучных клеток. При мастоцитозе происходит дегрануляция тучных клеток, в результате чего высвобождаются различные химические медиаторы, которые накапливаются в секреторных гранулах; одновременно происходит синтез мембранных липидных метаболитов и воспалительных цитокинов (триптаза, гистамин, серотонин; гепарин; тромбоксан, простагландин D2, лейкотриен C4; фактор активации тромбоцитов, фактор хемотаксиса эозинофилов; интерлейкины 1, 2, 3, 4, 5, 6; а также др.). Постоянное высвобождение вазоактивных пептидов, по-видимому, приводит к приливам и развитию розацеа.

На сегодняшний день нет исследований, отвергающих значения вазоактивных пептидов, но также нет исследований, подтверждающих их абсолютную значимость. Скорее всего, вазоактивные пептиды являются одним из механизмов в патогенетической цепи развития воспаления при розацеа.

Роль системы гемостаза

Исследование роли системы гемостаза у больных розацеа свидетельствует о гиперкоагуляции. Н.Н. Потекаев (2000) у 24 больных из 30 отмечал отклонения в следующих показателях: время и процент агрегации, тромбоэластограмма, фибринолитическая активность крови. Меньше были изменены: АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время) фибриноген, протромбин-сульфатный тест, активность антитромбина III, протромбиновый индекс. Автор предполагает, что данные отклонения вызваны гиперпродукцией калликреин-кининовой системы [35].

О роли нарушений свертывающей системы крови свидетельствует положительная динамика применения плазмафереза в виде монотерапии у больных с розацеа [3].

Патология желудочно-кишечного тракта

Немаловажную роль в патогенезе розацеа играет патология ЖКТ. Тарасенко Г. Н. (2010) у пациентов с розацеа выявил в основном со-

путствующие ЖКТ патологии: хронический гастродуоденит, дистальный эзофагит, холецистит, хронический панкреатит, жировой гепатоз, дисбиоз кишечника. Автором показано, что применение препаратов, нормализующих деятельность ЖКТ, в комплексном лечении у больных розацеа даёт хороший эффект [54].

Наличие изменений слизистой тощей кишки, схожих с глютеновой энтеропатией, и колиты часто сопровождают розацеа (33%).

Изменения в желудке встречаются в виде клинико-гистологических признаков гастрита, чаще гипоацидная и анацидная формы, реже – гиперацидная [3]. Отмечается повышенная обсемененность желудка *H. pylori*, по данным различных авторов от 78–90% [1].

Приливы, сопровождающие розацеа, вызывают вазоактивные пептиды (VIP, пентогастрин, субстанция P), цитокины (серотонин, гистамин, брадикинин), простогландин E₂, гиперпродукция которых отмечается при заболеваниях ЖКТ.

Исследования установили корреляцию между розацеа и гепатопатией, холецистопатией [1]. Патология желудочно-кишечного тракта и печени у больных розацеа изучена в целом ряде работ. Клинические и гистологические признаки гастрита выявлены у 50-90% пациентов с розацеа, а патологические изменения слизистой оболочки тощей кишки, аналогичные таковым при глютеновой энтеропатии у 33%. Из анамнеза: 27% пациентов сопровождала хроническая интермиттирующая диарея 57% – диспептический синдром; у 37% больных масса тела была меньше их возрастной нормы. Результаты углубленного изучения частоты и характера поражений гастродуоденальной и гепатобилиарной систем при исследовании 63 больных с розацеа в половине случаев выявили хронический персистирующий гепатит, а в 9,5% – хронический гепатохолецистит [1].

О.В. Кобцева и соавт. (2011) при исследовании гепатобилиарной и желудочно-кишечной систем у пациентов с розацеа выявили, что биохимические показатели крови достоверно выше (уровень ГГТ, АЛТ и АСТ) по сравнению с группой здоровых и у большинства пациентов (71%) отмечалась гиперхолестеринемия. Повышенный уровень холестерина, по мнению В.Е. Орлова и соавт., связан с процессами липидной пероксидации и отражает нестабильность и осмотическую неустойчивость мембран клеток при патологических состояниях. Выявленные дислипидемии свидетельствуют о наличии у пациентов с розацеа мембрано-деструктивных процессов, развивающихся как в печени, так, вероятно, и в клетках стенок сосудов, что приводит

к микрогемодинамическим нарушениям, усугубляет течение дерматоза и дает основание для назначения комплексной терапии [63].

По данным Самцова А. В. (2014), наиболее часто (60-80%) у больных розацеа выявляются: функциональная диспепсия (гастрит + функциональное расстройство желудка); синдром раздраженной кишки; хронический холецистит [45].

Нами изучена частота встречаемости патологии желудочно-кишечного тракта у пациентов с розацеа и с розацеа в сочетании с описторхозной инвазией. Обнаружено, что патология желудочно-кишечного тракта часто сопровождает розацеа. По данным УЗИ диагностики на первом месте – патологии гепатобилирной системы – 107 (74,3%) пациентов (холангиохолецистит, калькулёзный холецистит, гепатоз, диффузные изменения печени). Следующие по частоте встречаемости – изменения в поджелудочной железе – 40 (27,7%) пациентов (панкреатит, диффузные изменения поджелудочной железы). Данные ФЭГДС у большинства пациентов 70,3% (102) с розацеа выявили патологию верхних отделов пищеварительного тракта.

Тест на *H. pylori* был положительным у 91 (63,2%) и отрицательный у 53 (36,8%) пациентов.

Очаговый атрофический гастрит встречался у 23 (15,9%) пациентов у 1 пациента сочетался с гастроэзофагальной болезнью и недостаточностью кардии. Катаральный гастрит и дуоденит встречался у 14 (9,7%) пациентов и в 1 случае сочетался с гастроэзофагальной болезнью и недостаточностью кардии. Эрозивный гастрит и катаральный дуоденит с гастроэзофагальной болезнью и недостаточностью кардии диагностированы у 30 (20,8%) больных. Очаговый зернистый гастрит диагностирован у 5 (3,4%). Гастроэзофагальная рефлюксная болезнь и недостаточность кардии с дистальным гастритом и выраженным дуоденитом по типу «манной крупы» (рис. 5) или с эрозией луковицы встречались в 28 (19,4%) случаях. По данным литературы, картина в виде «манной крупы» нередко сопровождает резидуальный описторхоз.



Рис. 5. Дуоденит по типу «манной крупы» (лимфангиэктазии)

В 35 случаях пациентам была проведена прицельная биопсия фундального, антрального, пилорического отделов желудка с морфологическим исследованием биоптатов. Из них – 20 пациентам с розацеа и 15 пациентам с розацеа в сочетании с хроническим описторхозом.

Морфологическое исследование желудка у пациентов с розацеа

Железы прямые или слабо извитые, выстланы высоким призматическим эпителием. Ядра железистых клеток расположены в базальных отделах. В единичных клетках встречаются фигуры митозов (рис. 6А, 6Б). Строма, окружающая железы желудка, рыхлая, с диффузной, неравномерно выраженной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией (рис. 6А).

В отдельных полях зрения отмечаются участки довольно выраженного склероза слизистой оболочки желудка (рис. 7).

При постановке гистохимических реакций выявлялось равномерное распределение нейтральных муцинов в эпителиоцитах желез желудка: ШИК-позитивное окрашивание было интенсивным и хорошо проявлялось в цитоплазме железистых клеток (рис. 8).

При окраске биоптатов альциановым синим (рН 1,0; 2,5) железистый эпителий оставался интактным (рис. 9).

Морфологическое исследование желудка у пациентов с розацеа в сочетании с описторхозом

Гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки желудка пациентов с розацеа в сочетании с описторхозом выявило следующие изменения.

Железы прямые или слабо извитые, на поперечных срезах с округлыми или овальными просветами. Выстланы столбчатым эпителием, ядра которого расположены в базальных отделах.

Единичные клетки были подвержены дистрофическим изменениям, строма вокруг таких желез выглядела отечной, содержала умеренно выраженную лимфоплазмоцитарную инфильтрацию (**рис. 10**).

В части полей зрения отмечались выраженные фиброзные изменения и значительная воспалительная инфильтрация слизистой оболочки желудка (**рис. 11**). При окраске биоптатов желудка по Ван-Гизону выявлялись обширные участки склероза с деформацией контуров близлежащих желез (**рис. 12**).

В ряде желез желудка у пациентов с розацеа в сочетании с описторхозом обнаруживались признаки неполной (толстокишечной) метаплазии. При этом ШИК-реакция выявляла неравномерное распределение нейтральных муцинов в эпителии желез желудка: наиболее интенсивно окрашивались бокаловидные клетки (**рис. 13**). Аналогичным было распределение сульфомуцинов, которые интенсивно выявлялись при окрашивании биоптатов альциановым синим (**рис. 14**).

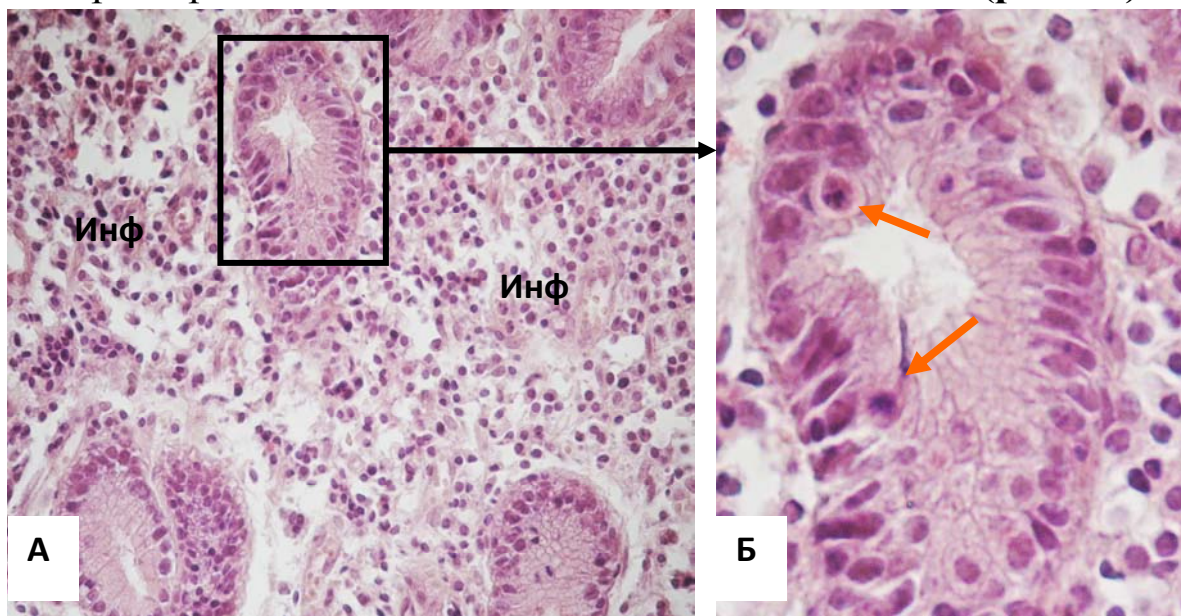


Рис. 6. Митозы в эпителиальных клетках желудка (указаны оранжевыми стрелками), диффузная лимфоплазмоцитарная инфильтрация стромы (Инф) при розацеа. Окраска гематоксилином и эозином. Увел.: А – 400, Б – 600

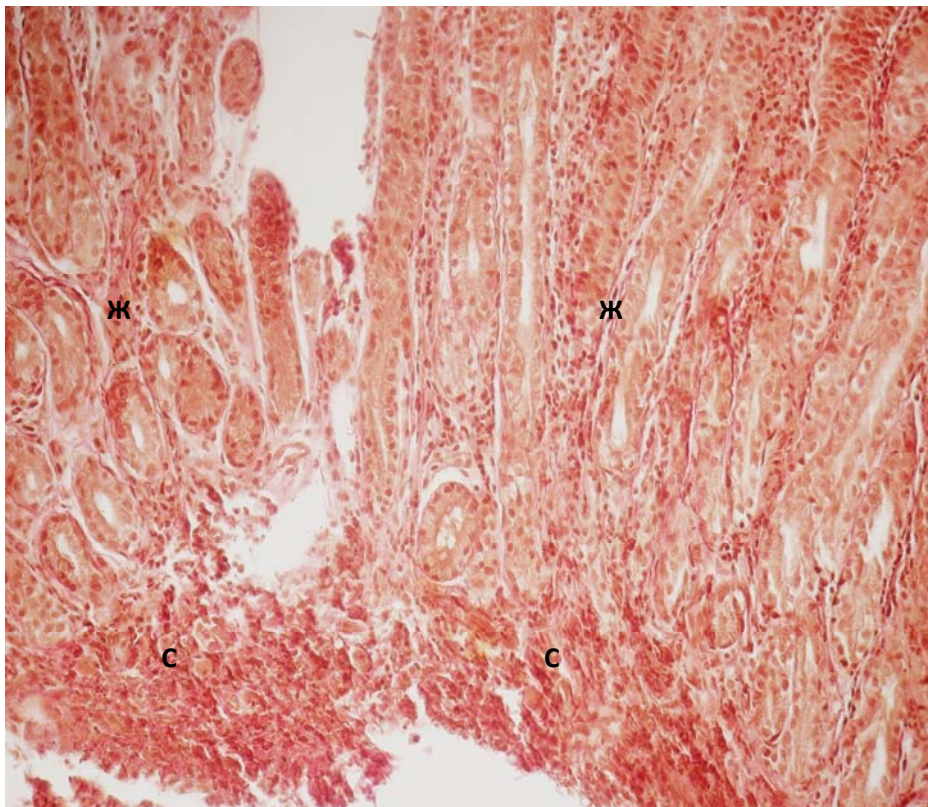


Рис. 7. Склеротические изменения (С) в слизистой оболочке желудка при розацеа (Ж – железы). Окраска гематоксилином и пикрофуксином по Ван-Гизону. Увел. 100

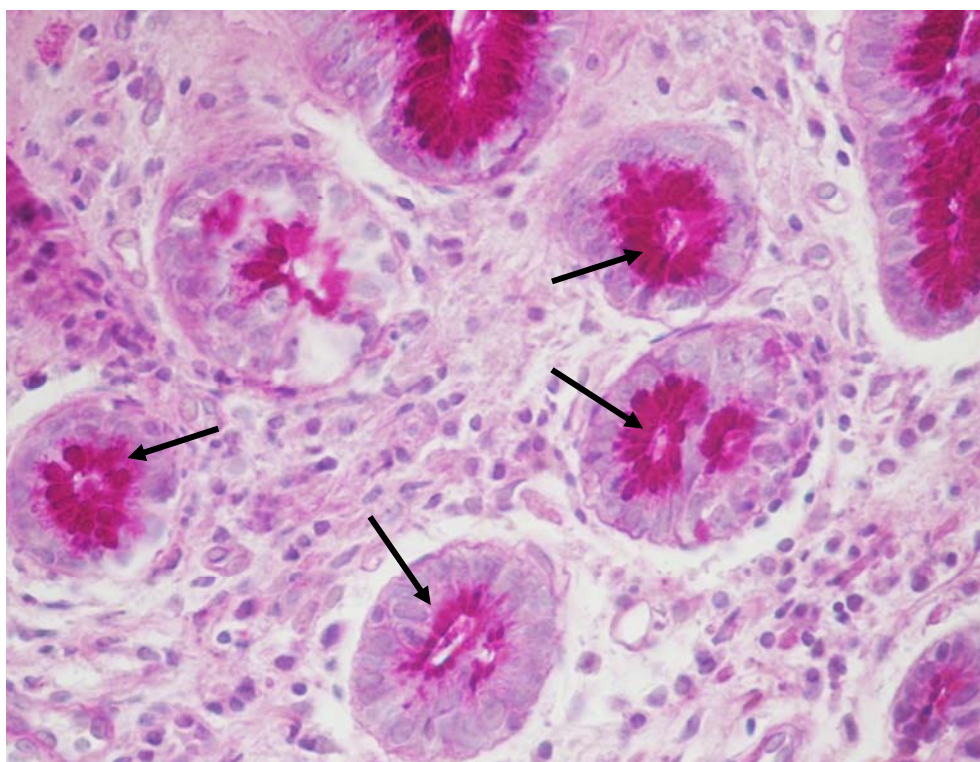


Рис. 8. Равномерное распределение нейтральных муцинов в эпителиальных клетках желез желудка при розацеа (указано стрелками). ШИК-реакция, гематоксилин. Увел. 400

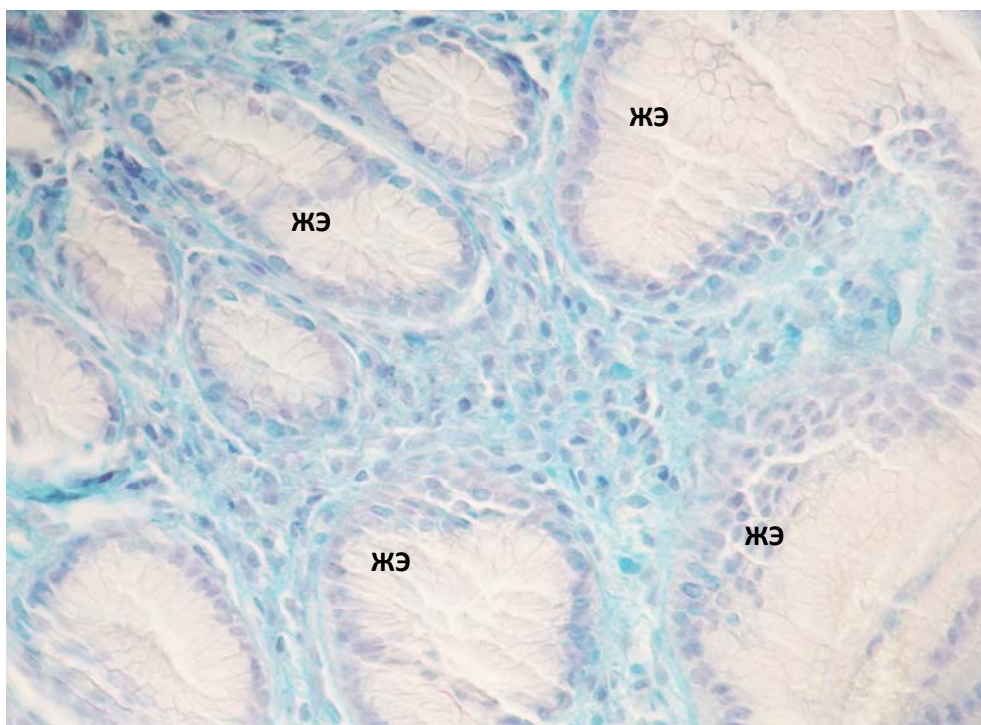


Рис. 9. Отсутствие сульфомуцинов в железистом эпителии (ЖЭ) желудка при розацеа. Окраска альциановым синим и гематоксилином. Увел. 400

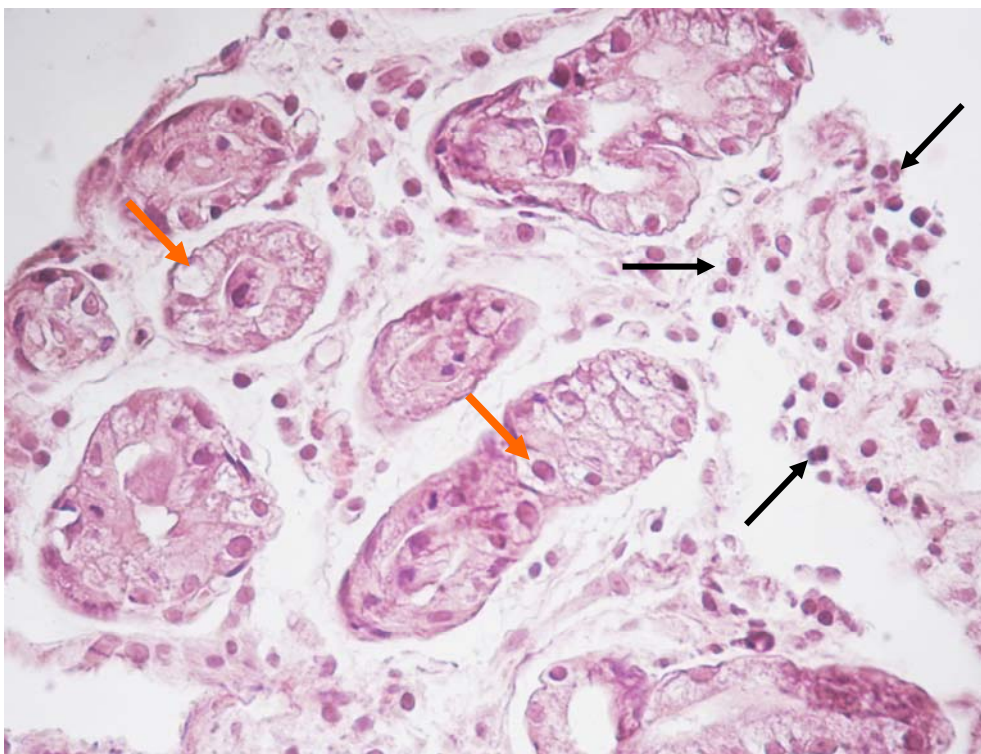


Рис. 10. Дистрофически измененные клетки эпителия желудка (указаны оранжевыми стрелками), умеренно выраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация стромы (указана черными стрелками) при розацеа в сочетании с описторхозом. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 400

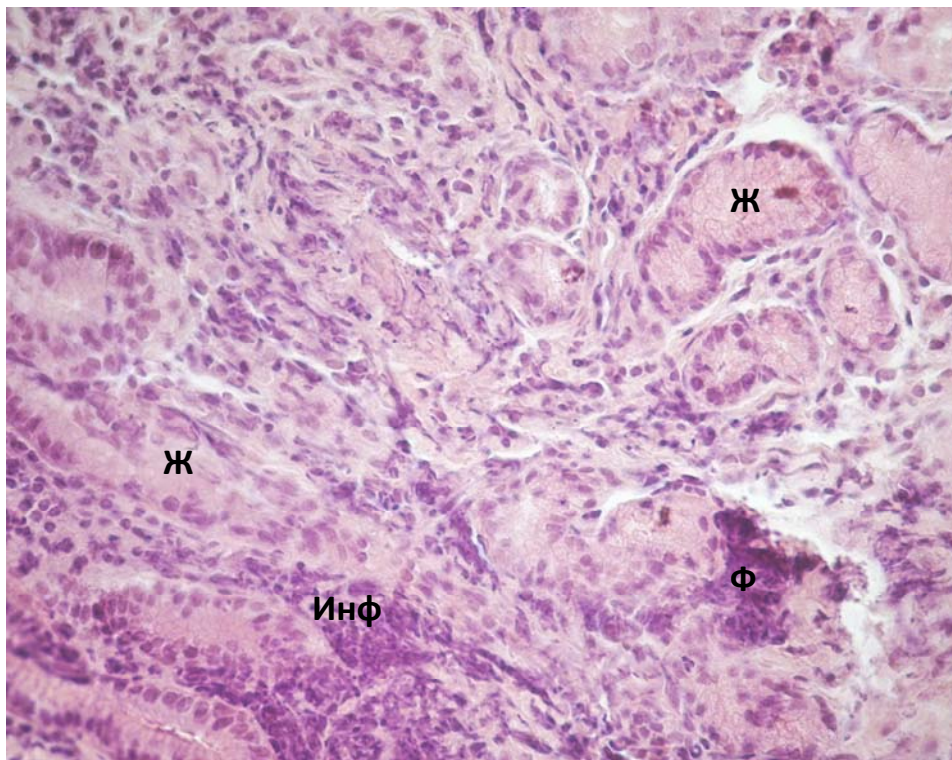


Рис. 11. Выраженный фиброз (Ф) и клеточная инфильтрация (Инф) в строме слизистой оболочки желудка при розацеа в сочетании с описторхозом (Ж – железы желудка). Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 200

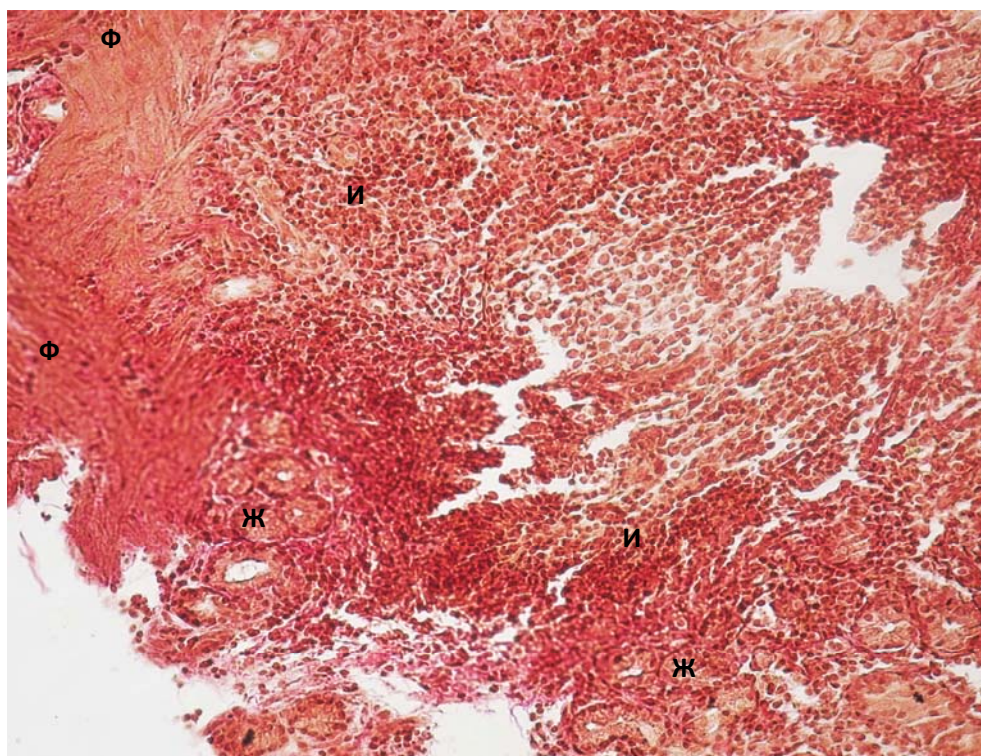


Рис. 12. Выраженные фиброзные изменения (Ф) и лимфоплазмочитарная инфильтрация (И) в слизистой оболочке желудка при розацеа в сочетании с описторхозом (Ж – железы желудка). Окраска гематоксилином и пикрофуксином по Ван-Гизону. Увел. 100



Рис. 13. Неравномерное распределение нейтральных муцинов в эпителиальных клетках желез желудка (указано стрелками) при розацеа в сочетании с описторхозом (Ж – железы желудка). ШИК-реакция, окраска гематоксилином. Увел. 200

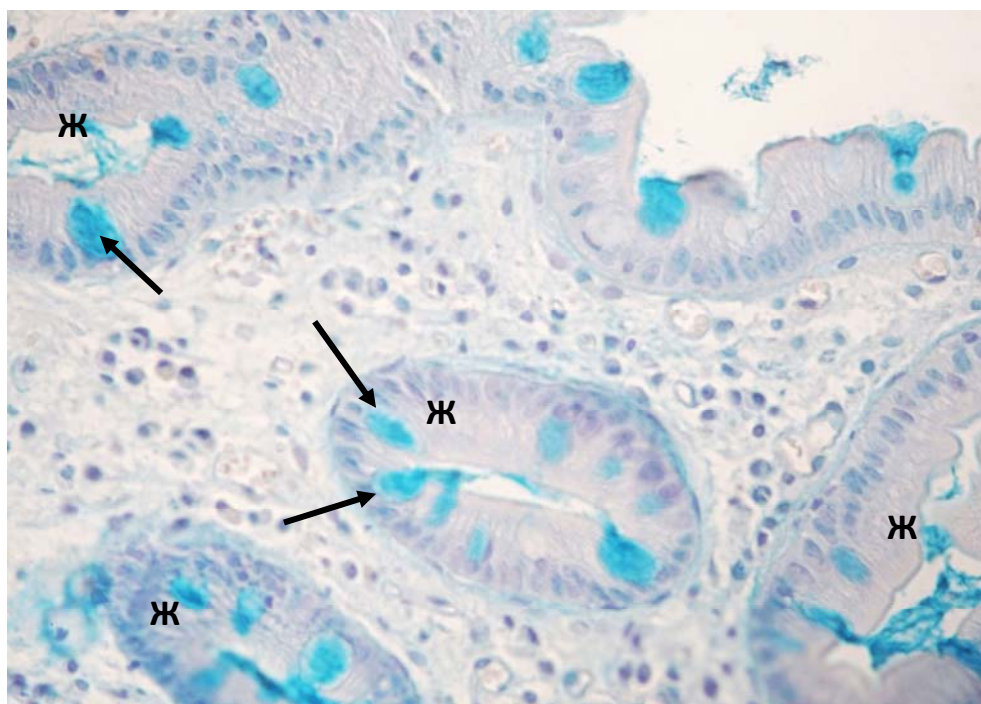


Рис. 14. Положительная реакция на сульфомуцины в цитоплазме метаплазированных клеток в железах желудка при розацеа в сочетании с описторхозом. Окраска альциановым синим и гематоксилином. Увел. 400

Наряду с патологией желудочно-кишечного тракта заселение верхних отделов спиралеформными бактериями *H. pylori* рассматривается как патогенетический и/или отягощающий фактор при розацеа.

Н.А. Слесаренко и соавт. (2012) провели сравнительное исследование на наличие *H. Pylori* и клинико-морфологических изменений в верхних отделах желудочно-кишечного тракта и цитокинового профиля у больных розацеа и людей группы риска по патологии ЖКТ. Авторами показано, что заболевания желудка (гастрит, гастродуоденит, язвенная болезнь) у больных розацеа встречаются значительно реже, чем в группе с сочетанной патологией. Об этом свидетельствуют ФЭГДС и состояние функциональной активности ферментов и гормонов, вырабатываемых клетками слизистой оболочки желудка (гастрина-17, ПГ 1 и ПГ 2) [51].

H. pylori у больных розацеа, напротив, выявляется чаще, чем у здоровых лиц и больных с заболеваниями желудка.

Показатели цитокинового профиля свидетельствуют о формировании у больных розацеа иммунного ответа по смешанному типу реагирования. Это и приводит к персистенции *H. pylori*, хроническому воспалению и вероятности аутоиммунных реакций, сохраняющихся даже после эрадикации *H. pylori* и улучшения клинической картины заболевания. Авторы дают объяснение хронически рецидивирующему характеру течения заболевания. Предполагается, что в развитии розацеа *H. pylori* является «инфекционным стимулом» или триггерным фактором.

Даны рекомендации по раннему обнаружению и своевременному лечению инфекции *H. pylori* для предотвращения персистенции этой бактерии и развития аутоиммунных реакций в организме больных розацеа [51].

Gravina A. и соавторы (2015) на основании исследования 90 больных розацеа и 90 людей из группы контроля выявили, что частота встречаемости *H. pylori* выше среди больных розацеа. Они отмечали улучшение состояния кожи больных розацеа после эрадикационной терапии. При этом выявление и терапия синдрома избыточного роста микроорганизмов в тонком кишечнике (SIBO) не влияли на течение розацеа. Исследователи считают важным диагностику и лечение *H. pylori* при розацеа [93].

Под воздействием *H. pylori* в сыворотке крови и в тканях повышается содержание оксида азота (NO). NO вызывает вазодилатацию, воспаление и иммунную модуляцию.

Sharma V.K. и соавт. (1998) в сравнительном исследовании не обнаружили значимых различий в распространенности *H. pylori* [127].

Частота встречаемости заболеваний и изменений желудочно-кишечного тракта в популяции высокая, при этом не у всех больных встречается розацеа. Терапия заболеваний желудочно-кишечного тракта у пациентов с розацеа улучшает состояние кожи, но при этом не освобождает пациентов от проявлений розацеа раз и навсегда. Поражение розацеа отмечается и у людей без каких-либо изменений в желудочно-кишечном тракте. В связи с этим невозможно утверждать, что патология желудочно-кишечного тракта есть основной патогенетический механизм возникновения розацеа, при этом нельзя полностью исключить роль данной патологии. По-видимому, патология желудочно-кишечного тракта является триггером, поддерживающим и отягощающим воспалительные явления и течения розацеа.

Demodex folliculorum и микрофлора кожи

С момента описания клеща Якобом Генле в Цюрихе в 1841 г. и затем классифицированного как человеческий клещ демодекс дерматологом Карлом Густавом Теодором Симоном в Берлине в 1842 г. прошло более 170 лет.

Demodex относится по таксономической классификации к Arthropoda/Chelicerata/Arachnida/Acarina/Demodicidae/демодекс (рис. 15). На сегодняшний день известно 65 видов клеща. Из них только 2 вида встречаются у человека. Demodex folliculorum (longus) обитает в волосяных фолликулах и Demodex brevis в в сальных железах, связанных с волосяными сумками. Оба вида находятся в основном на лице, около носа, ресниц и бровей, но также они могут встречаться в любых других местах тела.

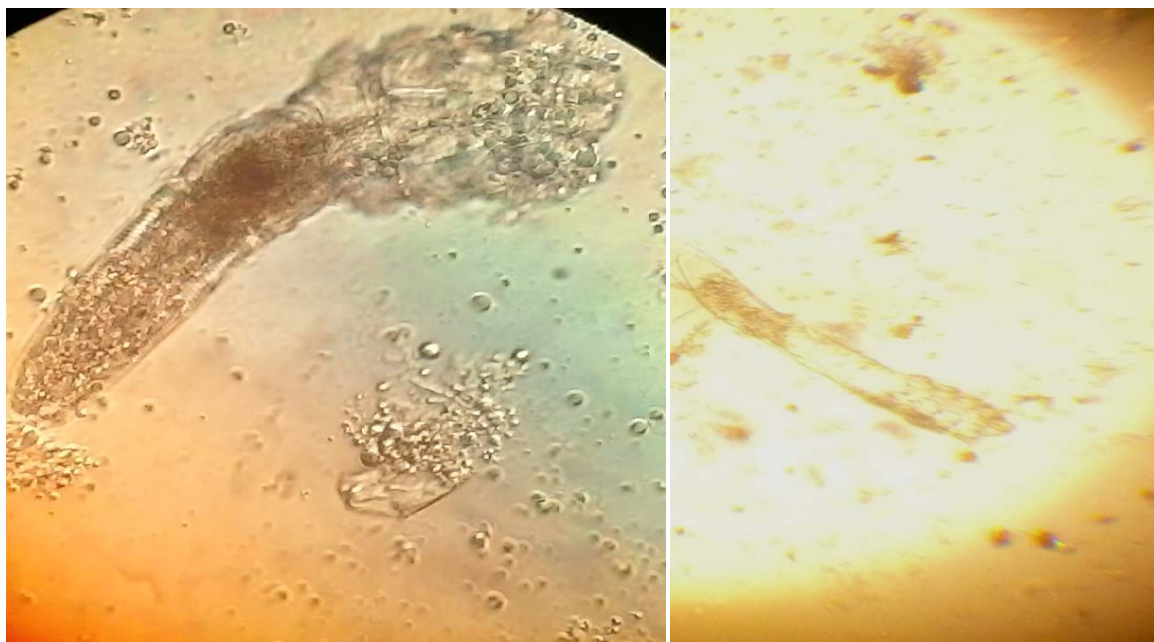


Рис. 15. Клещ угревой железницы (*Demodex* spp.)

Взрослые клещи достигают всего 0,3—0,4 мм, *D. brevis* несколько короче, чем *D. folliculorum*. Тело клеща покрыто чешуйками, помогающими закрепляться в волосяном фолликуле; с помощью спице-видного ротового аппарата клещ поедает клетки кожи, жиры (секрет сальных желёз), скапливающиеся в волосяных сумках. Клещ может покинуть фолликул и передвигаться по коже со скоростью 8—16 см/час (в основном по ночам, поскольку света они стараются избегать).

Болезненное состояние «демодекоз» у других млекопитающих, таких как собаки и кошки, может быть очень обширным и смертельным при отсутствии лечения. Однако связь между клещами Демодекс и заболеваниями человека гораздо менее изучена. Встречаемость клеща на коже больных розацеа выше, чем у здоровых людей, особенно при папуло-пустулезной форме розацеа.

Л.Л. Елистратова и соавт. (2012) провели сравнительное исследование розацеа в сочетании с демодекозом. У больных розацеа, осложнённой демодекозом, было выявлено превалирование пустулёзной формы с большей площадью поражённых участков кожи и с выраженными клиническими симптомами. Отмечались в 4,5 раз чаще рецидивы (более 4 раз в год) розацеа в сочетании с демодекозом [14]. Доктор E. Lesesky подводя итоги метаанализа за 2010 г., опубликованные в журнале «Архивы дерматологии» обнаружила потенциальную связь между наличием клеща и развитием розацеа, особенно па-

пулопустулезной формы. Автор предполагает, что повышение плотности обсеменения кожи демодексом усугубляет воспаление и способствует блокировке волосяных фолликулов и проникновению вглубь различных бактерий [145].

Доктор Frank C. Powell (Ирландия) обнаружил демодекс в тех же регионах лица, которые чаще всего поражаются при розацеа - щеки, нос, подбородок и лоб. Большое количество клещей было обнаружено в биоптатах папул и пустул кожи розацеа [145].

Нами проведено исследование соскоба с кожи лица на Demodex у 80 пациентов с розацеа, 64 больных розацеа в сочетании с хроническим описторхозом и 20 здоровых лиц. Частота обнаружения Demodex у больных розацеа статистически была выше. Demodex встречался одинаково часто у больных розацеа 58 (72,5%) и у больных розацеа в сочетании с хроническим описторхозом 41 (64,1%) больных.

Часто Demodex способствует проникновению вглубь *V. oleronius* с развитием воспаления. К. Kavanagh и соавт. (Ирландия) при исследовании выявил, что в 79% случаях *V. oleronius* способствует развитию воспаления, особенно при папулопустулезной форме розацеа. Исследователи указывают на неэффективность применения антибиотиков при розацеа, к которым нечувствителен *V. oleronius*.

Lacey et al. (2007) определили, что экстракт *V. oleronius* стимулирует распространение мононуклеарных клеток у пациентов с розацеа. Авторы выделили белки теплового шока, липопротеиды в антигенах молекулы данной бактерии, которые стимулируют TLR2. Также *V. oleronius* повышают продукцию MMP9, IL8 и TNF α – активаторов воспаления [104].

Не исключается также роль кокковой флоры при развитии воспаления. Соркина И. Л. (2014) при исследовании микробного пейзажа пациентов с розацеа отметила преобладание *S. epidermidis* 54,5%; *S. saprophiticus* 29,1%; *Pantoea agglomerans* 6,36%; *S. aureus* 5,45%; и реже другие. В данном исследовании автор отрицает существенную роль Demodex в патогенезе и клинической тяжести розацеа [53].

Доктор Whitfeld M. (2011) и соавторы обнаружили *S. epidermidis* в содержимом пустулы у пациентов с папуло-пустулезным подтипом розацеа, при этом на свободной от высыпаний той же области лица роста микроорганизмов не было. Авторы предположили, что повышение температуры кожи лица, сопровождающее розацеа, способствует росту бактерии и формированию пустул [141].

Собственное исследование 144 пациентов с различными формами розацеа выявило достоверно высокое обсеменение *D. folliculorum* кожи больных различными формами розацеа по сравнению со здоровыми лицами (2015).

Эффективность акарицидных средств, таких как метронидазол, ивермектин, сульфацетамид и сера при розацеа говорит о не последней роли клеща *Demodex* spp. в патогенезе розацеа. Установлено, что хитин клеща является фактором активации толл-подобных рецепторов и способствует запуску каскада воспаления.

Christiane Casas et. al. (2012) исследовали 98 пациентов с розацеа и 48 здоровых добровольцев. Анализ образцов кожи показал большую частоту встречаемости и плотности *D. folliculorum* при розацеа (96% против 74%). Анализ образца кожи показал более высокую экспрессию генов, кодирующих провоспалительные цитокины (IL-8, IL-1b, ФНО-а) и инфламмасомы - родственные гены (NALP-3 и CASP-1 мультипротеиновый олигомер компонент иммунной системы, активирует воспалительный процесс). Наблюдалась избыточная экспрессия LL-37 и VEGF, CD45RO, CD163 [72].

В патогенезе розацеа роль Демодекса и микробной флоры остается дискуссионной, учитывая, что имеющиеся данные не показывают прямой положительной причинно-следственной связи. Патогенетическая роль микроорганизмов при розацеа изучена и представлена в виде схемы Anna D. Holmes (2013) (рис. 16) [97].

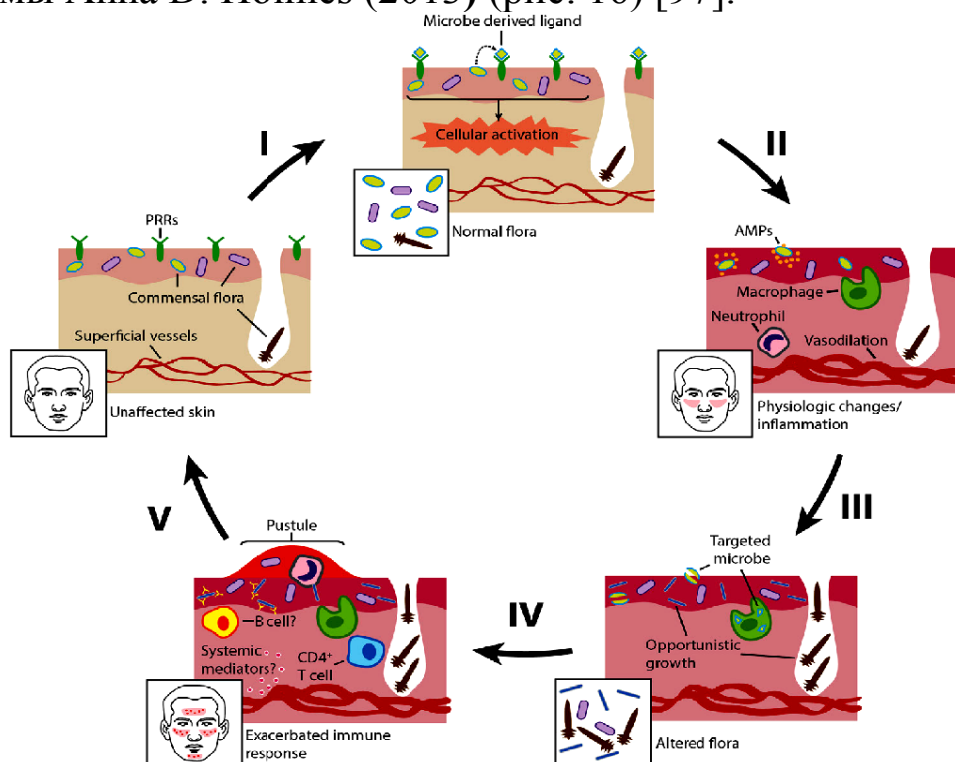


Рис. 16. Роль микроорганизмов при розацеа (Anna D. Holmes, 2013)

Шаг 1. В непораженной коже, склонной к розацеа, высоко выражены механизмы восприятия микроорганизмов и нормальной флоры.

Шаг 2. Комменсальные агенты могут действовать как провоцирующий фактор в развитии воспаления при розацеа путем активации распознающих рецепторов (PRR, NALP3) или измененной толерантности.

Шаг 3. Физиологические и воспалительные изменения в коже при розацеа могут создать микросреду, которая создает условия для измененного роста или метаболизма микроорганизмов.

Шаг 4. Изменения в комменсальной флоре и внедрения некомменсальных агентов могут привести к дальнейшей активации воспалительных путей, обострению болезни или появлению субтипспецифичных симптомов.

Шаг 5. Иммунный ответ приводит к устранению раздражающего агента, может придать временное облегчение симптомам розацеа и возвращает микробный гомеостаз (AMP, антимикробный пептид).

Генетическая теория

Генетическая предрасположенность к розацеа была раскрыта при исследовании моно- и дизиготных близнецов (2015). Исследователи обнаружили высокий балл у монозиготных близнецов (0,69) против дизиготных (0,46), что свидетельствует о генетической роли. По данным авторов, генетический вклад при розацеа составляет 46%. Наличие розацеа коррелировало с такими факторами, как возраст, кумулятивная доза УФО в течение жизни, индекс массы тела, курение, потребление алкоголя, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания и рак кожи в анамнезе. Розацеа возникает значительно чаще у однояйцевых близнецов, чем у разнояйцевых или неидентичных близнецов [67]. Икота А. и его коллеги из Калифорнийского университета в Сан-Франциско обнаружили генетический компонент при 1 подтипе розацеа (эритематотелеангиэктатический) [145].

Обнаружено, что розацеа встречается чаще у людей, в чьих семьях есть больные розацеа (95%). Этот вывод может означать наличие генетических механизмов непосредственно или косвенно (например, через фототип) или экологическую общность в родстве. В семейном анамнезе розацеа имеют 1/3 и более северных европейцев. Отмечено, что розацеа встречается чаще у пациентов-азиатов или чернокожих, у которых хотя бы один родитель-европеец.

Генотипический механизм при розацеа может быть основан на полиморфизме генов глутатион S-трансфераз (GSTS). Эти гены, кодируют ферменты, которые обычно катализируют детоксикацию различных продуктов ультрафиолет-индуцированного окислительного стресса, такие как реакционные виды кислорода. Нарушение их функционирования может объяснить связь между воздействием ультрафиолета и розацеа. GSTM1 и GSTT1 являются полиморфизмами GST и связаны с более высоким риском розацеа по сравнению с контрольной группой – 2,84 (95% ДИ 1.37-5.89) и 2.68 (95% ДИ 1.27-5.67) соответственно.

Chang A. (2014) с коллегами в Стэнфордском университете, провели исследование, чтобы выявить гены, розацеа, методом геномной ассоциации. Если генетическое кодирование розацеа будет найдено, лица, подверженные риску, могут быть идентифицированы с помощью анализа крови и будут предприняты меры по ранней профилактике. Это открытие может также обеспечить более надежную основу для дальнейшего изучения, лечения или потенциальной профилактики [74].

Прочие факторы

Новые исследования обнаружили молекулярные рецепторы и их активаторы, которые могут играть существенную роль в развитии эритемы, телеангиэктазий и воспалении при розацеа.

Рецептор представляет собой структуру в клетках человека, которая связывается с конкретным активирующим веществом в организме, чтобы вызвать определенные реакции. Дисфункция рецепторов часто приводит к болезни. Соответственно, определение механизмов этих процессов, которые затем могут быть скорректированы, часто приводит к важным терапевтическим достижениям.

Steinhoff Luger и соавт. исследовали (2011), как активируемый протеиназный рецептор 2 (PAR-2) и его агонисты могут влиять на эндотелиальные функции клеток в коже при розацеа. PAR-2 может служить рецептором для нескольких молекул, в том числе домашней пыли и бактериальных протеаз, которые имеют большое влияние на воспалительную реакцию в коже. Исследователи обнаружили, что агонисты PAR-2 регулируют несколько молекул, связанных с эндотелиальными клетками сосудов микроциркуляторного русла, они регулируют пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов и индуцируют высвобождение цитокинов. Кроме того, PAR-2 агонисты способны вызвать эритему и расширение сосудов в коже человека в ис-

следованиях в естественных условиях, что указывает на функциональную роль PAR-2 в формировании кровеносных сосудов кожи человека. Авторы также показали, что PAR-2 играет важную роль в адгезии лейкоцитов к эндотелиальным клеткам в коже мышей. Кроме того, при изучении влияния агонистов PAR-2 на функцию кератиноцитов было обнаружено, что PAR-2 активирует NFκB (ядерный фактор «каппа-би» – универсальный фактор транскрипции, контролирующий экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла).

Нарушение регуляции NFκB вызывает воспаление, аутоиммунные заболевания в организме человека, что указывает на потенциальную роль этого рецептора в воспалении кожи. В настоящее время проводятся дальнейшие исследования, чтобы определить влияние PAR-2 и его агонистов на VEGF, NO. Предполагают, что факторы, вызывающие приливы, могут использовать один и тот же путь [145].

Нейропептид под названием полипептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза (PACAP), играет роль в регуляции кровеносных сосудов. Установлена роль PACAP при запуске воспаления при заболевании у животных, его роль в коже и при заболеваниях кожи людей плохо изучена.

Cevikbas F. и Steinhoff M. (2011 г.) при введении PACAP в кожу на нижней стороне предплечья добровольцев обнаружили, что нейропептид вызвал приливы, отек и зуд, при этом боль отсутствовала. Исследователи отметили, что PACAP может играть определенную роль в возникновении боли в сочетании с другими факторами, и предположили, что блокирование PACAP может уменьшить покраснение и гиперемию при розацеа [133].

R. Walters и R. J. Lefkowitz (2009) выявили молекулярный путь приливов, вызванных ниацином, также известный как витамин B3 или никотиновая кислота. Витамин B3, согласно исследованию, содержится в широком диапазоне пищевых продуктов, включая продукты питания, которые при розацеа вызывают вспышки приливов: говяжья печень, дрожжи, авокадо и шпинат. Новые исследования показали, что ниацин в виде препарата, стимулирующего G-белки, не вызывает приливов, при этом под его действием активируется β-аррестин, который вызывает гиперемию.

Перечисленные исследования продолжаются для выявления более определенных молекул, способствующих возникновению розацеа на всех этапах развития, и точек приложения новых методов терапии.

В большинстве случаев розацеа сопровождается себореей. О вовлеченности сальной железы в процесс свидетельствуют гистологические данные и локализация розацеа в себорейных зонах. При изучении анамнеза более 100 женщин выявили, что 40% имели ранее подростковые акне. По сравнению со здоровыми женщинами у женщин с розацеа были общие характеристики с акне. Продукция кожного сала была повышена, больше микрокомедонов, и плотность *P. asuae* повышена по сравнению со здоровой группой.

Другие исследования указывают на нормальное содержание кожного сала у пациентов с розацеа [45; 101]. В кожном сале у больных розацеа снижено количество ненасыщенных жирных кислот.

Себорея не всегда сопровождается признаками розацеа, и акне не приводит в 100% случаях к развитию розацеа.

Нами проведено исследование уровня галектин-3, IL-6, TNF α . Исследование включало 164 пациента, из которых 80 – пациенты с розацеа, 64 – пациенты с розацеа в сочетании с хроническим описторхозом. Группу контроля составили 20 здоровых людей.

Галектин – регуляторная молекула, активно изучающаяся при различных патологиях (сердечно-сосудистые болезни, опухоли щитовидной железы, кожные болезни, аутоиммунные заболевания и т. д.). Это бета-галактозид-связывающие белки, объединенные в одно семейство согласно гомологии их углевод-распознающего домена. Одним из представителей семейства является галектин-3, который в норме распространен в эпителии многих органов и различных клетках. Экспрессия этого лектина повышается при воспалении, пролиферации, дифференцировке клеток и при трансактивации вирусными протеинами, на его экспрессию также влияет неопластическая трансформация [89]. Галектин-3 экспрессируется многими клетками, включая нейтрофилы, макрофаги, фибробласты и остеокласты [102].

Изучена роль галектинов при различных дерматозах. Например, уровень галектина-3 был обследован в крови и в коже у больных псориазом [114]. По данным исследования, отмечалось снижение уровня галектина-1 у больных как в здоровых, так и в пораженных участках кожи, тогда как у здоровых людей отмечались высокие уровни галектина-1, 3, 9 в клетках Лангерханса в периферической крови. Отмечается связь уровня галектина-3 в сыворотке крови у больных с тяжестью склеродермии, иммунной активацией и фиброзом кожи [125]. Изучено совместное влияние галектина-1 и 3 на ангиогенез путем стимуляции роста эндотелиальных клеток посредством влияния на

факторы сосудистого роста (VEGFR1, VEGFR2), что может в дальнейшем стать основой при лечении воспалительных, пролиферативных процессов [137]. Галектин-3 может стать новой терапевтической мишенью для различных кожных заболеваний [89].

Наше исследование выявило, что концентрация галектина-3 в сыворотке крови у пациентов с розацеа по сравнению с концентрацией у здоровых людей была повышена. Уровень галектина-3 у больных розацеа в сочетании с описторхозом был также повышен, однако значения достоверно не отличались от его уровня у больных розацеа (табл. 2).

Уровень IL-6 в сыворотке крови у пациентов с розацеа и розацеа в сочетании с хроническим описторхозом был значительно выше по сравнению с его уровнем в здоровой группе. Концентрация IL-6 у больных розацеа в сочетании с хроническим описторхозом статистически не отличалась от концентрации у больных розацеа.

Концентрация TNF α в сыворотке крови у пациентов с розацеа и розацеа в сочетании с хроническим описторхозом достоверно ниже, чем его уровень в здоровой группе. Различий в его уровне у больных с розацеа и розацеа в сочетании с хроническим описторхозом не обнаружено.

Таблица 2

Уровень IL-6, TNF α , галектина-3 в сыворотке крови в группах исследования (Me (Q1-Q3)).

Группы обследованных	IL-6	TNF α	Галектин-3
Здоровые доноры (n=20)	0,041 (-0,53;0,895)	9,90 (4,65;11,96)	2,558 (2,465;4,377)
Больные розацеа (n=80)	1,633 (0,906;3,335) $p_1 < 0,05$	2,38 (0,08;7,83) $p_1 < 0,05$	6,168 (4,363;9,045) $p_1 < 0,05$
Больные розацеа в сочетании с хроническим описторхозом (n=64)	1,944 (0,824;5,809) $p_2 < 0,05$ $p_3 \square 0,05$	2,73 (0,65;7,83) $p_2 < 0,05$ $p_3 \square 0,05$	7,169 (4,02;9,04) $p_2 < 0,05$ $p_3 \square 0,05$

Примечание: n – количество исследованных в группе; p_1 – достоверность отличия показателя, полученного у больных розацеа, от значения, полученного у здоровых доноров (контроль); p_2 – достоверность отличия показателя, полученного у больных розацеа в сочетании с описторхозом, от значения, полученного у здоровых доноров (контроль); p_3 – достоверность отличия показателя

полученного у больных розацеа в сочетании с хроническим описторхозом, от значения, полученного у больных розацеа.

Галектин-3 ответственен за активацию нейтрофилов, макрофагов и Т-клеток, регуляцию клеток адгезии, запуск апоптоза и ангиогенеза [110]. Установлено, что экзогенный галектин-3 активирует тучные клетки, вызывая их дегрануляцию, высвобождение провоспалительных цитокинов с развитием кожной реакции.

Количество тучных клеток в дерме больных розацеа намного выше, чем в дерме здоровых людей. Тучные клетки не только усиливают воспаление, но и являются источником кателицидина LL-37. В эксперименте после инъекции в дерму кателицидина LL-37 мастоцит-дефицитным мышам не отмечалось развитие розацеаподобных симптомов, в отличие от диких мышей. Авторы указывают на эффективность веществ, подавляющих активность тучных клеток в терапии розацеа [107]. Высокий уровень галектина-3 в сыворотке крови больных розацеа возможно активирует нейтрофилы и тучные клетки при розацеа с усилением локальной иммунной защиты. Также ухудшается течение воспаления через гиперпродукцию провоспалительных медиаторов (IL-4; IL-5; IL-6; IL-8; VEGF и фактор сосудистой проницаемости). Галектин-3 стимулирует пролиферацию фибробластов и формирование фиброза, что сопровождается инфильтративно-продуктивными формами розацеа.

Интерес представляет изучение провоспалительного цитокина IL-6 при розацеа. IL-6 поддерживает иммунную и воспалительную активность. Yao, C. и соавт. доказали повышение уровня IL-6 в результате стимуляции толл-подобных рецепторов 2 типа (TLR2) кератиноцитов, фибробластов кожи. В свою очередь у больных розацеа в коже повышена экспрессия TLR2 [43].

Высокий уровень IL-6 при розацеа возможно связан с активацией TLR 2 типа и способствует поддержанию воспаления. Галектин-3 и его ингибиторы представляют интерес в качестве терапевтического подхода в лечении воспалительного процесса при розацеа.

Глава 2

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ РОЗАЦЕА

Классификация розацеа

Код розацеа в МКБ 10: L71

L71.1. Ринофима

L71.8. Другой вид розацеа

L71.9. Розацеа неутонченного вида

В 1993 г. немецкие дерматологи Plewig G., Kligman A.M., Jansen Th. предложили разделить заболевание на классическое стадийное течение с учётом многообразных клинических вариантов [1].

Классические стадии розацеа

Эпизодическая эритема (розацеа диатез):

Стадия 1. Эритематозно-телеангиэктатическая: стойкая, умеренно выраженная эритема с рассеянными телеангиэктазиями.

Стадия 2. Папуло-пустулёзная: стойкая, умеренно выраженная эритема, множественные телеангиэктазии, папулы, пустулы.

Стадия 3. Пустулёзно-узловатая: стойкая, насыщенная эритема, густые скопления телеангиэктазий, образующие сосудистые пучки, особенно на носу, папулы, пустулы.

Помимо классических вариантов розацеа авторы выделяют **особые или атипичные варианты розацеа**:

- Персистирующий розацейный отек кожи.
- Офтальморозацеа: блефарит, конъюнктивит, ирит, иридоциклит, кератит.
- Люпоидная или гранулематозная розацеа.
- Стероидная розацеа.
- Грамнегативная розацеа.
- Молниеностная розацеа (rosaceafulminans).
- Конглобатная розацеа.

Фимы при розацеа: ринофима (нос), гнатофима (подбородок), метофима (лоб), отофима (ухо), блефарофима (веки).

В 2002 г. экспертный комитет американского национального общества розацеа (National Rosacea Society Expert Committee) предложил другую классификацию с разделением на подтипы [129]:

1. Эритематозно-телеангиэктатическая (центрофасциальная, сосудистая эритема).
2. Папуло-пустулёзная (воспалительная, акнеподобная).
3. Фимозная (утолщение кожи с искажением контуров лица).
4. Глазная.

Морфологический вариант – гранулематозная розацеа (желто-коричневые или розовые папулы).

По мнению А. Kligman, данная классификация (деление на 4 подтипа) не отражает полный спектр возможных клинических проявлений розацеа и является неполноценной.

Внимания заслуживает и клинико-морфологическая классификация Е.И. Рыжковой 1976 г. [42]:

1. Эритематозная стадия (*rosacea erithematosa*).
2. Папулёзная стадия (*rosacea papulosa*).
3. Пустулёзная стадия (*rosacea pustulosa*).
4. Инфильтративно-продуктивная (*ginophyma*).
5. Кистозная розацеа.

По мнению А.В. Самцова выделение кистозной формы розацеа нецелесообразно.

Большинство авторов различают несколько клинических форм розацеа: эритематозная, телеангиэктатическая, папулёзная, пустулёзная, гипертрофическая (ринофима) [47].

Для постановки диагноза используется следующая классификация клинических признаков, предложенная Wilkin J. и соавт. (2002) [129].

Первичные признаки (наличие одного или более признака):

- 1) переходящая эритема (транзиторная) центральной части лица, усиливающаяся в виде вспышек, телеангиэктазии;
- 2) стойкая эритема;
- 3) папулы и пустулы;
- 4) телеангиэктазии.

Вторичные признаки (наличие одного или более признака):

- 1) жжение или болезненность;
- 2) бляшки (красные);
- 3) сухость кожи;
- 4) отек;

- 5) поражение глаз (глазные симптомы);
- 6) периферическое расположение высыпаний (экстрафасциальная локализация);
- 7) фиматозные изменения.

Все предложенные классификации основаны на разнообразии клинических проявлений и форм розацеа. Классификации отражают стадийность и последовательность течения розацеа. Также выделяют особые формы или варианты розацеа.

Не всегда отмечаются последовательность и стадийность в проявлениях розацеа. Возможно сочетание нескольких форм или подтипов розацеа. Например, на фоне эритемы локализуются папулезные и пустулезные элементы или сочетание ринофимы с конглобатными элементами. По данным литературы, в 58% случаев розацеа сопровождается поражением глаз – офтальморозацеа. А.В. Самцов (2014) выделение изолированных форм розацеа считает нецелесообразным, выделение обостренной розацеа вследствие применения топических кортикостероидов не совсем оправдано [43].

Клиника розацеа

Пациенты с розацеа имеют предрасположенность к развитию нестойкой эритемы – это, так называемые, (Blushers and Flushers) скромники и люди склонные к волнению. В основном эритема и приливы при розацеа не сопровождаются потливостью, что, по-видимому, связано с ролью нейрогенно-рефлекторных механизмов и вазоактивных агентов в их патогенезе.

Прерозацеа

Прерозацеа (эпизодическая эритема, розацейный диатез) проявляется нестойкой эритемой (покраснением), преимущественно в центральной части лица: средняя часть лба, нос, щёки, иногда захватывает зону декольте. Эритема яркорозового цвета возникает под воздействием триггерных факторов и держится от нескольких минут до нескольких часов. Приступы эритемы субъективно сопровождаются чувством жара на лице, приливами. Кожа в промежутках эритемы остаётся нормальной. Данная сосудистая реакция является симптомом генерализованного увеличения кровотока во всем теле, клинически проявляется на коже лица. Это связано с поверхностным расположением сосудистой сети на лице. В отличие от физиологической, мено-

паузальной эритемы карциноидного синдрома розацейная эритема не сопровождается потоотделением.

Со временем частота и продолжительность приступов увеличиваются с развитием вазодилатационного типа микроциркуляции [42]. Прогрессирование процесса при несоблюдении режима и профилактических мер приводит к возникновению комплекса симптомов, называемых розацеа.

Эритемато-телеангиэктатическая розацеа

Приступы нестойкой или периодической эритемы лица приводят к стойкой эритеме. Вначале кожа имеет ярко красный оттенок, затем приобретает синюшно-красный – застойный цвет. Покраснение сопровождается постоянной или переходящей отечностью кожи лица, локализованной преимущественно центрофасцеально (рис. 17). Длительные приступы приводят к снижению тонуса сосудов, большой объем крови попадает в венулы поверхностного сосудистого сплетения, что приводит к потере тонуса с формированием застойных явлений. На этом фоне формируются капиллярные телеангиэктазии. Поражение лимфатических сосудов кожи лица возникает также. Эритема может распространяться на всю кожу лица, захватывать область шеи, декольте и сопровождается инфильтрацией и шелушением.

Субъективно больных беспокоит чувство жжения, покалывания, жара и зуда. Больные отмечают повышенную чувствительность кожи к косметическим средствам, воде, горячему или холодному воздуху, травмам. У каждого пациента возможны различные комбинации симптомов.

Иногда выраженные эритемы и инфильтрация маскируют телеангиэктазии, мелкие папулы (рис. 18).

Клинически рекомендовано делить на 3 степени тяжести эритематозно-телеангиэктатическую форму розацеа: легкую, среднюю и тяжелую.

Гистологические признаки: отмечаются отечность сосочкового слоя дермы, расширенные и утолщенные стенки кровеносных и лимфатических сосудов.



Рис. 17. Эритематотелеангиэктатическая розацеа (отечность кожи лица)



Рис. 18. Эритематотелеангиэктатическая розацеа

Папулезная и пустулезная розацеа

На фоне различной степени выраженности эритемы и телеангиэктазий возникают папулы. Папулы воспаленные, от розового до красного цвета, мелкие, разбросаны по всей поверхности, но часто группируются. Папулы полусферические, плотноэластической консистенции, с нечеткими границами (рис. 19). Поверхность папул иногда покрыта мелкими чешуйками. При сильном раздражении папулы инфильтрируются и покрываются средне и крупнопластинчатым шелушением (рис. 20). Элементы могут существовать несколько недель.



Рис. 19. Папулезная розацеа



Рис. 20. Папулезная розацеа (выраженное шелушение)

Количество папул может быть единичным или множественным. Элементы располагаются на коже лба, щек, подбородка, на границе волосистой части головы, на шее и даже в стеральной области. Папулы могут возникать самостоятельно на неизменной коже (рис. 21). Иногда группируясь, папулы образуют бляшки застойного красного цвета без четких границ (рис. 22).



Рис. 21. Папулы на неизменной коже (папулезная розацеа)

В большинстве случаев на фоне эритемы и папул развиваются папуло-пустулезные, пустулезные элементы. Пустулы небольшие (1–5 мм), с желтым или зеленым содержимым. Часто содержимое пустул стерильное или с нормальной микрофлорой. Пустулы также имеют склонность к группировке особенно в центрофасциальной области (рис. 23). Пустулы покрываются гнойными корочками. Иногда отмечаются кровянистые корочки (рис. 24).



Рис. 22. Папулезная розацеа (папулы, сливаясь, образуют бляшки)



Рис. 23. Папуло-пустулезная розацеа

Экстрафасциальная локализация элементов розацеа возникает в различных областях (кожа шеи и декольте, эпигастрия, ягодицы и т. д.).



Рис. 24. Папулопустулезная розацеа



Рис. 25. Папулопустулезная розацеа

При папулезной и пустулезной розацеа обнаруживаются личинки и клещ Демодекс в большом количестве.

Пациентов субъективные ощущения зуда, жжения, покалывания беспокоят меньше, чем при эритематозно-телеангиэктатической розацеа. В нашей практике пациентов с папулезными и пустулезными элементами чаще не беспокоили субъективные ощущения (рис. 25).

Гистологические признаки характеризуются значительным расширением сосудов с утолщением стенок и пролиферацией эндотелиальных клеток. Видны атрофические изменения сально-волосных фолликулов. Спонгиоз фолликулярной воронки отмечается при пустулезной розацеа. Воспалительные реакции в виде очагов лимфогистиоцитарных инфильтратов, реже эпителиоидных гранулем с присутствием гигантских клеток типа Пирогова-Лангханса. В дерме массивная инфильтрация лейкоцитами и нейтрофилами. В эпидермисе гиперкератоз, паракератоз или атрофия.

Фиматозная розацеа

Длительное течение воспалительного процесса приводит к формированию инфильтративно-продуктивных изменений у больных розацеа. Возникает прогрессирующая гиперплазия соединительных тканей и сальных желез. На пораженной коже видны воспалительные узлы и расширенные сосуды. Поражение локализуется центрофасциально, и кожа напоминает апельсиновую корку: бугристая, грубая, с зияющими расширенными устьями сальных желез. Кожа становится грубой, застойного цвета, изменяет черты лица (рис. 26). Разрастание, инфильтративно-продуктивные изменения располагаются на определенных участках и носят название *Rhyma* – шишка.



Рис. 26. Ринофима

В зависимости от области поражения различают: ринофима (шишковидный нос), метофима (утолщение кожи лба), отофима (мочки уха), блефарофима (утолщение и гиперплазия слезных желёз века), гнатофима (утолщение кожи подбородка).

Инфильтративно-продуктивные явления, фимы чаще встречаются у мужчин и реже у женщин (рис. 27). Причины меньшей частоты фим у женщин неизвестны, но возможно связаны с гормональным воздействием, ранним началом терапии. Иногда данные поражения возникают без явных предшествующих признаков розацеа.



Рис. 27. Ринофима

Различают 4 клинико-гистологических варианта ринофимы.

1. Гландулярная ринофима – дольчатое разрастание синюшного цвета мягкой консистенции. Устья слезных желез расширены, видны многочисленные телеангиэктазии. Гистологически сопровождается значительной гиперплазией фолликулов слезных желёз, умеренной гиперплазией слезных желёз, расширенными кровеносными сосудами.

2. Фиброзная ринофима – плотные мелкобугристые разрастания на фоне сине-фиолетового цвета кожи. Телеангиэктазии темно-красного цвета. Гистологически характерна гиперплазия соединительной ткани, больше коллагеновых волокон, меньше наблюдается гиперплазия слезных желёз. В связи с развитием фиброза при пальпации обнаруживаются плотные образования.

3. Фиброзно-ангиоматозная ринофима – на фоне красно-медного цвета кожи с многочисленными расширенными телеангиэктазиями видны устья расширенных сальных желез. Гистологическая картина характеризуется обильными расширенными кровеносными сосудами лимфогистоцитарными инфильтратами вокруг. Соединительная ткань гиперплазирована.

4. Актиническая ринофима – красный цвет кожи с равномерным увеличением носа в объеме. Необильные телеангиэктазии в области крыльев носа. Фима плотноэластической консистенции при пальпации. Отмечаются гистологические признаки в виде гиперплазии фолликулов сальных желез и эластических волокон.

Стероидпровоцированная розацеа (стероидная розацеа)

Стероидная розацеа возникает вследствие длительного нанесения топических кортикостероидов на кожу лица. Часто возникает после применения высокоактивных и фторированных кортикостероидов. Данный вариант не отнесен к розацеа экспертным комитетом. А.В. Самцов также считает, что это стероидный дерматит, развившийся на фоне розацеа [45].

Применение стероидов вначале приводит к улучшению картины дерматоза. Отмечаются разрешение воспалительных элементов, выравнивание цвета лица за счет сужения мелких артериол. Однако вазоконстрикция приводит к потере тонуса сосудов, и при прекращении применения препарата возникает синдром «отмены». Пациенты отмечают, что при повторном нанесении тот же топический глюкокортикостероид уже не помогает, т. е. развивается тахифилаксия.

Клинически розацеа стероидная мало отличается от других форм. В литературе существует термин «стероидная кожа», которая также характерна при стероидной розацеа. При «стероидной коже» на фоне эритемы, отека видны папулы, пустулы, кожа атрофичная с множественными телеангиэктазиями. Иногда отмечаются гиперпигментации. При стероидной розацеа не встречаются фимы.

Гистологическая картина характеризуется истончением эпидермиса и дермы, расширением сосудов с периваскулярными лимфогистоцитарными инфильтратами. Эпителиоидно-клеточная реакция.

Гранулематозная розацеа (люпоидная)

Гранулематозная розацеа – это особая форма розацеа. Клинически данная форма проявляется желто-бурыми, коричневатыми монотипными папулами, часто на фоне нормальной кожи. Папулы располагаются преимущественно в периорбитальных и периоральных областях. При диаскопии папул обнаруживаются желтовато-бурые пятнышки (симптом «яблочного желе» положительный). Чаще всего встречается у ослабленных больных на фоне иммунодефицита.

При гистологическом исследовании в дерме определяются эпителиоидные гранулемы, иногда с признаками казеозного некроза, лимфогистиоцитарные инфильтраты, изредка – с единичными гигантскими клетками, в волосяном фолликуле – скопления нейтрофильных лейкоцитов, признаки эластоза, дилатированные сосуды.

Офтальморозацеа (окулярная, глазная розацеа)

Данные литературы по встречаемости поражения глаз при розацеа разнятся. По одним данным, глазные симптомы в 20% случаев предшествуют кожным проявлениям, по другим данным, у пациентов с розацеа в 50% случаев поражения глаз появляются после кожных проявлений. По данным А.В. Самцов (2009), частота офтальморозацеа колеблется от 3% до 58%.

Поражения глаз проявляются блефаритом, конъюнктивитом, иритом, склеритом, гипопионом и кератитом. Вовлечение в процесс мейбомиевых желез приводит к развитию мейбомитов и халазионов.

Больные предъявляют жалобы на сухость и чувство инородного тела в глазах («песок»), слезотечение, покраснение и светобоязнь.

Блефарит проявляется покраснением и отёчностью век и часто сопровождается конъюнктивитом (рис. 28). Иногда наблюдаются мелкие чешуйки по краю век и появляется слипание век по утрам. При длительном течении блефарит может привести к развитию халазиона. Халазион – чаще безболезненное образование, спаянное с хрящом века, размерами от просяного зерна до горошины.



Рис. 28. Офтальморозацеа у пациентки с папулопустулезной розацеа

Реже встречаются ирит (воспаление радужки), иридоциклит (воспаление в ресничном теле) и кератит (воспаление роговицы). Перечисленные поражения протекают тяжело, сопровождаются сильными болями и приводят к снижению и потере зрения.

Конглобатная розацеа (шаровидная розацеа)

Конглобатная розацеа – редкая форма розацеа. Проявляется на фоне застойной эритемы, преимущественно центрофасциально, геморрагическими абсцедирующими узлами и инфильтрированными бляшками. Узлы возникают вследствие трансформации папул и пустул. Узлы могут вскрываться или прилегать близко друг к другу и образовывать дренирующий синус. Общее состояние пациентов не страдает. Предполагают связь приема галогенов (йод, бром) с развитием конглобатной розацеа. В пользу гормональных и гинекологических причин выступает частое поражение женщин этой формой розацеа.

Нами наблюдалась больная с конглобатной розацеа на фоне узлового тиреотоксического зоба (рис. 29).

Гистологически характерно наличие эпителиоидных гранулём и множественных эпителизированных ходов при дренирующем синусе.



Рис. 29. Конглобатная розацеа у пациентки с узловым тиреотоксическим зобом

Фульминантная розацеа (молниеносная розацеа)

Фульминантная розацеа возникает внезапно на спокойном фоне организма. Заболевание неизвестной этиологии некоторые авторы (В.П. Адаскевич и др.) рассматривают как разновидность конглобатного розацеа. Однако экспертный комитет не отнес фульминантную розацеа к заболеваниям, относящимся к розацеа.

Фульминантная розацеа встречается у женщин, и в отличие от акне локализуется только на коже лица. Клинически внезапно возникают красно-синяя эритема, отек кожи лица и многочисленные папулы, пустулы и конглобатные элементы с флюктуацией. Вследствие слияния элементов образуются конгломераты, бляшки, часто покрытые желтыми корками. Элементы располагаются на коже лба, щек и подбородка. Н.Н. Патекаев (1999) описал наличие пузырей при данной форме. Субъективно больных беспокоят болезненность, жжение, иногда зуд. В лабораторных показателях отмечается лейкоцитоз, ускоренный СОЭ.

Заболевание протекает физически и психологически тяжело, пациенты страдают депрессией, нервно-психическими реакциями.

Гистологическая картина в начале процесса напоминает синдром Свитта (нейтрофильный дерматоз), затем обнаруживаются лимфогистиоцитарные инфильтраты, эпителиоидные гранулемы, разрушенные коллагеновые волокна.

Грамнегативная розацеа

Грамнегативная розацеа развивается на фоне терапии антибиотиками тетрациклинового ряда. При исследовании содержимого элементов выявляются грамнегативные бактерии в большом количестве. Болеют преимущественно мужчины. Заболевание резистентно к системной терапии антибиотиками и метронидазолом.

Различают 2 типа грамнегативной розацеа:

I тип проявляется многочисленными мелкими пустулёзными элементами, фолликулитами с гиперемией по периферии с желтым содержимым. Элементы локализуются больше на коже щек подборка. Вызывается бактериями *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*.

II тип проявляется отечными папулами и узлами застойного цвета в периназальной и периоральной областях.

Данные литературы свидетельствуют не только о роли антибиотикотерапии в развитии данной формы, но больше о влиянии иммунологических факторов (снижение IgM и α 1-антитрипсина). Снижение показателей иммунной системы приводит, по-видимому, к качественному и количественному составу микробиоты кожи лица. Если в здоровой коже преобладают комменсалы *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, то у пациентов с грамнегативной розацеа выявляют преобладание грамотрицательных микробов.

Болезнь Морбигана

Проявляется стойким отеком кожи при розацеа (пахидермия, розацеа-лимфoэдема).

Впервые заболевание описано Degos R. в 1957 г. у пациента родом из французской провинции Морбиган. Это сравнительно редкое заболевание, в литературе описано не более 50 случаев болезни. А.В. Самцова и Rosacea National Society болезнь Морбигана не относят к розацеа. Болезнь Морбигана развивается у пациентки без признаков розацеа (В.В. Чебатареv, 2010). Персистирующий отек кожи лица осложняет такие болезни, как акне, синдром Мелькерссона–Розенталя и другие хронические воспалительные заболевания кожи.

Клинически проявляется появлением эритемы и отека на коже лица: лба, переносицы, верхних век, щек. С течением времени отечность прогрессирует, при этом общее состояние пациента не страдает. Субъективные жалобы отсутствуют. Отек становится плотным,

темно-красного или синюшного цвета, при пальпации ямочки нет. Формируются фиброз и инфильтрация пораженной кожи, что приводит к значительным косметическим дефектам: нависание века, асимметрия лица, огрубение черт лица.

Гистологические изменения характеризуются незначительной атрофичностью эпидермиса и отеком дермы. Расширенные устья сосудов и волосяных фолликулов, окруженные лимфогистиоцитарным инфильтратом. Гиализированные коллагеновые волокна с многочисленными тучными клетками. Именно тучным клеткам и отводится роль в формировании фиброза при персистирующем отеке.

Дифференциальная диагностика розацеа

Довольно широкая группа дерматозов характеризуется схожей картиной поражения с розацеа. К данным дерматозам относятся периоральный дерматит, акне, себорейный дерматит, фотодерматит, волчанка, дерматомицит, саркоидоз и другие, более редкие заболевания. Для постановки окончательного диагноза помимо правильно собранного анамнеза, тщательного клинического обследования в некоторых случаях необходимо гистологическое исследование. Исследователи Lallas A., Argenziano G. (2013) применили дерматоскопию для диагностики и выявления характерных признаков воспалительных заболеваний кожи лица. Авторы описали наиболее часто встречающиеся паттерны при дерматоскопии таких дерматозов, как эритематотелеангиэктатическая розацеа, себорейный дерматит, саркоидоз, дискоидная красная волчанка, туберкулезная волчанка и эозинофильная гранулема лица.

Симптомокомплекс «чувствительная» кожа

Термин «синдром чувствительной кожи» впервые использовали в 1977 г. Р. Frosch и А. Kligman, и он часто используется косметологами. Этот тип кожи отмечается у 40% населения США, 50% населения Западной Европы. Особенность данного симптомокомплекса это гиперреактивность кожи связанная с развитием воспаления. Чувствительная кожа имеет склонность к нестойкой эритеме в ответ на экзогенные и/или эндогенные воздействия, возникновению телеангиэктазий. Основной локализацией проявлений повышенной чувствительности является кожа лица. По данным Е.Р. Аравийской возможна ассоциация чувствительности кожи лица с повышенной чувствительно-

стью в других локализациях (например, кисти, волосистая часть головы, шея, верхняя половина грудной клетки, гениталии). Особую роль в развитии данного состояния играет нарушение барьерных свойств кожи. Уменьшение липидов рогового слоя с нарушением барьерной функции кожи происходит при постоянном контакте с детергентами. При ряде дерматозов также отмечается дефект в водно-липидной мантии (розацеа, экзема, атопический дерматит и др.).

Симптомокомплекс «чувствительная» кожа в отличие от розацеа характеризуется нестойкой эритемой, субъективно беспокоит жжение и часто сухость кожи. Эритема сопровождается потоотделением.

Это состояние в большинстве случаев купируется применением специализированных средств ухода и элиминацией раздражителя. Регулярный правильный уход за кожей предотвращает развитие розацеа.

Себорейный дерматит

Себорейный дерматит – заболевание, связанное с патологическим нарушением секреции и изменением секрета сальных желез. Поражает преимущественно область волосистой части головы, бровей, ресниц, нососщечных складок, ушей, заушных пространств, груди, крупных складок кожи. Заболевание не имеет единой этиологической точки зрения. Значение при себорейном дерматите имеют состояние иммунодефицита и микробная флора устьев сальных желез (стафилококки белый и золотистый, коринебактерии акне, *Malacessia* и другие).

В отличие от розацеа эритема при себорейном дерматите имеет четкие границы, на фоне нее видны желтые рыхлые чешуйки, иногда комедоны. Кожа пациентов характеризуется повышенной сальностью, из-за обилия чешуек и сала волосы приобретают неухоженный вид. Субъективно пациенты при себорейном дерматите предъявляют жалобы на чувство зуда, приливы отсутствуют.

Себорейный дерматит, по данным Lallas A., Argenziano G. et al. (2013) дерматоскопически характеризуется наличием точечных сосудов распределенных в виде пятен в очагах поражений, желтых чешуек или корочек (рис. 30) [73].

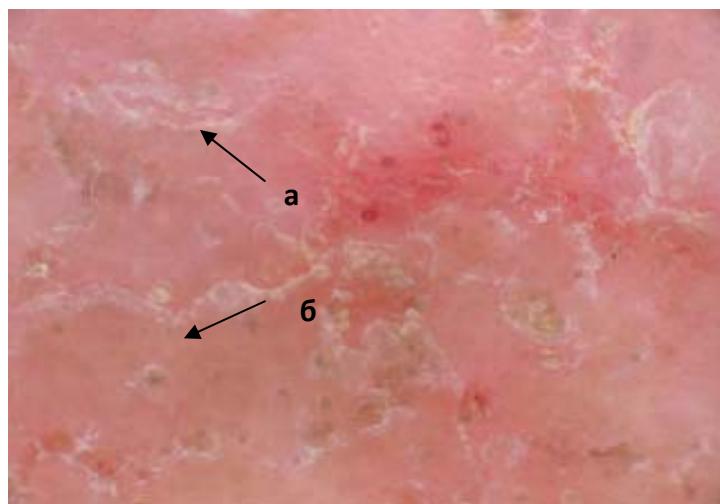


Рис. 30. Себорейный дерматит. а – точечные сосуды; б – желтые чешуйки (Lallas A., Argenziano G. et al. (2013))

Акне (угревая болезнь)

Угревая болезнь – хроническое заболевание волосяных фолликулов и сальных желез, часто встречается в пубертатном возрасте. Элементы сыпи при акне располагаются на коже лица, груди и спины (рис 31). На сегодняшний день хронический гидраденит, парапроктит, абсцедирующий и подрывающий перифолликулит головы (Гоффманна) рассматривают как проявления угревой болезни (acne inversa). При акне нет центрофасциальной эритемы и телеангиэктазий, пациентов не беспокоят ни приступы приливов и жара, ни различные триггерные факторы. Наличие комедонов при розацеа не наблюдается.

Таблица дифференциальной диагностики акне и розацеа значительно облегчает постановку точного диагноза (В.П. Адаскевич, 2004) (табл. 3).

Таблица 3

Дифференциальная диагностика акне и розацеа (Адаскевич В.П., 2004)

Высыпания	Акне	Розацеа
Комедоны	+++	-
Папулы	++	++
Пустулы	++	++
Узлы	+	+
Рубцы	+	-
Келоиды	+	-
Телеангиэктазии	-	++
Поражение глаз	-	(+)
Ринофима	-	(+)

Редко возможно сочетание акне и розацеа, необходимо учитывать это при тактике ведения и терапии больного.



Рис. 31. Папулопустулезная форма акне

Пероральный дерматит

Пероральный дерматит (розацеаподобный дерматит, болезнь стюардесс) – хронически рецидивирующий дерматоз неясного генеза. Локализация дерматоза – преимущественно вокруг естественных отверстий: рта, носа, глаз (рис. 32). Встречается в любом возрасте, чаще с 20 до 30 лет у женщин. Факторами, способствующими развитию и поддержанию заболевания, являются косметические средства, фторированные зубные пасты, жевательные резинки, оральные контрацептивы и топические глюкокортикостероиды.

Клинически на эритематозной коже располагаются многочисленные полусферические мелкие папулы. Субъективно пациентов беспокоят зуд, жжение. При пероральном дерматите остается узкая полоска непораженной кожи вокруг красной каймы губ (рис. 33).

Таблица клинической дифференциальной диагностики розацеа и перорального дерматита разработанная С.А. Громовой, удобна для дифференциальной диагностики (табл. 4).

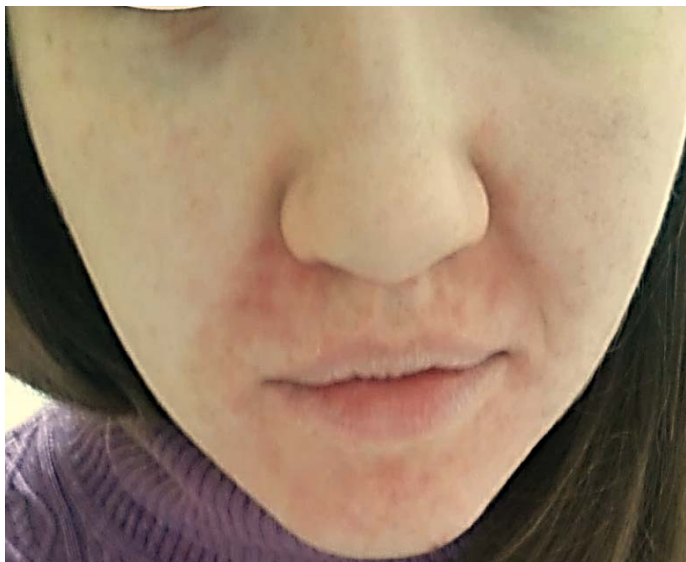


Рис. 32. Пероральный дерматит



Рис 33. Пероральный дерматит

Таблица 4

Клинические дифференциально-диагностические критерии розацеа и перорального дерматита по С.А. Громовой [35]

№	Клинические характеристики	Пероральный дерматит	Розацеа
I	Морфологические элементы		
	1. Эритема	± (бледно или ярко-розовая)	+ (застойно-синюшная)
	2. Телеангиэктазии	±	+

Продолжение таблицы 4

	3. Папулы а) размер б) форма в) группировка	+ 1-2 мм полусферическая +	+ 3-4 мм плоская ±
	4. Пустулы	-	+
	5. Псевдопустулы	+	-
	6. Ринофима	-	+
II	Субъективные характеристики (жжение и зуд)	± (чаще жжение)	± (чаще зуд)
III	Локализация		
	1. Щеки	медиальные участки	центральные и латеральные участки
	2. Нос	- (кроме переносицы)	+
	3. Лоб	прилегающие к переносице участки	целиком
	4. Подбородок	+	±
	5. Шея	-	+
	6. Периоральная область	+	±
	7. Веки	+	-
IV	Ободок непораженной кожи вокруг красной каймы губ	±	-
V	Дебют	неспецифический	специфический: эритема
VI	Развитие	быстрое	медленное
VII	Стадийность	-	+
VIII	Течение	монотонное	хроническое рецидивирующее, сезонная зависимость
IX	Осложнение	-	+
X	Распределение по полу: женщины/мужчины	12/1	3/1
XI	Преимущественный возраст	20-30 лет	40-50 лет

Красная волчанка

Красная волчанка – диффузное заболевание соединительной ткани аутоиммунного генеза. Различают две формы болезни: кожную (интегументную) и системную (рис. 34). Кожная форма проявляется несколькими видами: дискоидной красной волчанкой, центробежной

эритемой Биетта, хронической диссеминированной и глубокой красной волчанкой Капоши-Ирганга.

Дискоидная красная волчанка поражает преимущественно женщин молодого и среднего возраста. Чаще встречается в странах с влажным и холодным климатом. Клиническая картина кожных поражений характеризуется тремя кардинальными симптомами: эритема, гиперкератоз, атрофия. Меньшее значение имеют симптомы: инфильтрация, телеангиэктазия, пигментация.

Процесс протекает постадийно.

1. Эритематозная стадия. Появляется эритема с четкими границами, постепенно увеличивается в размере за счет эксцентрического роста. Локализация эритемы в основном на коже лица. Субъективно пациенты жалоб не предъявляют.

2. Гиперкератозно-инфильтративная стадия. Эритема инфильтрируется, формируется плотная бляшка, и на ее поверхности появляются мелкие плотные чешуйки. На этой стадии симптомы Бенъе-Мещерского и дамского каблучка (чешуйки удаляются с трудом и болью из-за фолликулярного гиперкератоза) положительные.

3. Атрофическая стадия. В центре очага формируется гладкая нежная белесоватая рубцовая атрофия, постепенно охватывающая весь очаг. В очаге формируются телеангиэктазии и краевая пигментация.

Типичная локализация на коже лица в виде бабочки, поражение волосистой части головы, иногда слизистой оболочки полости рта, наличие характерных симптомов (Бенъе-Мещерского, дамского каблучка) свидетельствуют о дискоидной красной волчанке. При розацеа эритема не имеет четких границ, фолликулярного гиперкератоза не наблюдается. Субъективные ощущения в виде приступов прилива, зуд и жжение больше беспокоят пациентов с розацеа.



Рис. 34. Системная красная волчанка

В диагностике может помочь дерматоскопия очагов поражения. По данным Lallas A., Argenziano G. et al. (2013), раннее поражение дискоидной красной волчанкой дерматоскопически проявляется беловатыми перифолликулярными ореолами (венчиками), непостоянным количеством фолликулярных пробок (рис. 35).

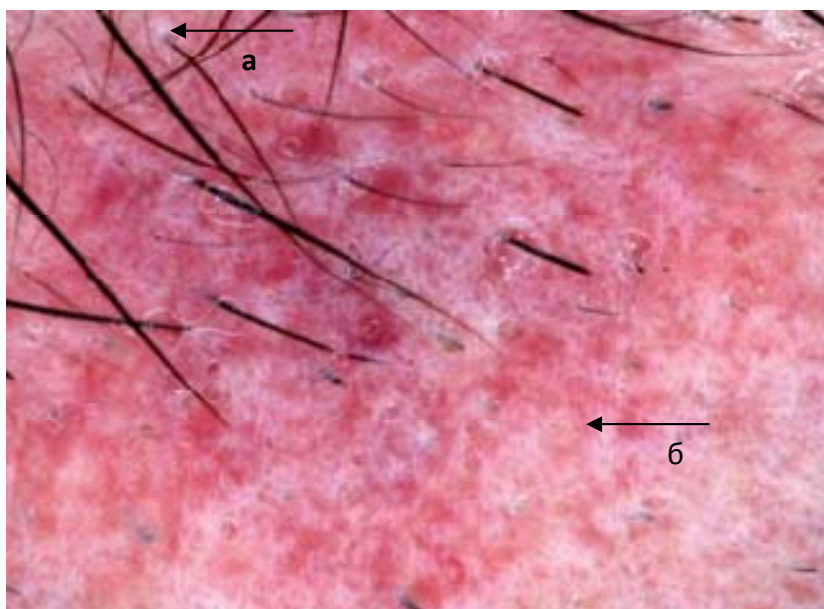


Рис. 35. Дискоидная красная волчанка. а – беловатые перифолликулярные ореолы; б - непостоянное количество фолликулярных пробок (Lallas A., Argenziano G. et al., 2013).

Н. Н. Потекаев описал также наличие фолликулярных пробок. Автор отметил наличие дилатированных сосудистых петель и арок [35].

Карциноидный синдром

Карциноидный синдром возникает вследствие выделения гормонально активных веществ карциноидной опухоли. Локализация карциноидной опухоли различная, чаще встречается в кишечнике, желудке.

Карциноидная опухоль выделяет: серотонин, 5-гидрокситриптофан, гистамин, допамин, калликреин, простагландины, тахикинины (нейропептид К, вещество Р), гастрин, мотилин, соматостатин, кальцитонин, панкреатический полипептид.

Диагностика данного синдрома актуальна, так как кожные проявления могут быть первыми и требуют настороженности со стороны врачей.

Дерматологические симптомы характеризуются нестойкой эритемой с признаками розацеа, офтальморозацеа, телеангиэктазиями. Приступы эритемы возникают при психоэмоциональных нагрузках, приеме горячей или острой пищи, алкоголя, парацетамола, ацетилсалициловой кислоты. Определенные продукты провоцируют эритему из-за содержания в них серотонина: красное вино, шоколад, сыр с плесенью, баклажаны, авокадо, бананы, грецкие орехи, киви, ананас, слива, помидоры, авокадо. При длительном течении приступов развивается «карциноидная розацеа».

Недостаток триптофана, большая часть которого превращается тканью опухоли в серотонин, приводит к пеллагроидным поражениям кожи (ксероз, гиперкератоз кожи туловища и конечностей, ангулярный хейлит, глоссит). У пациентов на коже лба, спины, запястьях возникают желто-коричневые или коричнево-серые пятна.

В отличие от розацеа эритема при карциноидном синдроме сопровождается обильным потоотделением, больные отмечают потерю массы тела. Кроме эритемы у пациентов отмечаются диарея, астма и сердечная недостаточность по правому типу, гепатомегалия.

Лабораторные тесты при карциноидном синдроме: определение количества 5-гидроксииндолуксусной кислоты в моче (метаболит серотонина). Нормальные показатели – 10 мг (150 микромоль) в сутки. При карциноидном синдроме уровень превышает 40 мг. До анализа в течение 3 дней исключают продукты, богатые серотонином и сле-

дующие препараты: бромокриптин, кофеин, парацетамол, фенотиазин и эфиры салициловой кислоты.

Нами консультирована больная 56 лет с карциноидом желудка и признаками розацеа (рис. 36). Пациентка проявляла жалобы на приступы эритемы продолжительностью от 2 до 5 минут, слезотечение, диарею.



Рис. 36. Карциноидный синдром с признаками розацеа

Дерматомиозит

Дерматомиозит (болезнь Вагнера, болезнь Вагнера-Унферрихта-Хеппа) – тяжелое прогрессирующее системное заболевание скелетной и гладкой мускулатуры с нарушением её двигательной функции, кожных покровов в виде эритемы и отёка сосудов микроциркуляторного русла с поражением внутренних органов.

Дерматомиозит может дебютировать с кожных проявлений. Кожная симптоматика характеризуется эритемой, лиловыми или красными кожными высыпаниями, телеангиэктазиями. На верхних веках и пространстве между верхним веком и бровью в сочетании с отеком вокруг глаз образуется симптом «лиловых очков». Сыпь может располагаться на лице, на груди и шее (V-образная), на верхней части спины и верхних отделах рук (симптом «шали»). Сыпь распространяется на кожу живота, проксимальных отделов нижних конеч-

ностей. На разгибательной поверхности суставов появляются пятна (Готтрона).

Характерными симптомами дерматомиозита являются прогрессирующая мышечная слабость, болезненность при пальпации мышц. Пациенту трудно поднять руку, снять рубашку (симптом рубашки), подняться по лестнице, затруднено глотание и характерно поперхивание. При дерматомиозите отсутствуют приступы эритемы, приливы.

При биохимическом анализе определяется повышение активности «ферментов мышечного распада» (креатин фосфокиназы, лактат-дегидрогеназы, АЛТ, АСТ, альдолазы). В моче обнаруживается креатинурия.

Туберкулезная волчанка

Туберкулезная волчанка – наиболее частая разновидность туберкулеза кожи. В большинстве случаев поражает кожу лица. Первичный морфологический элемент при туберкулезной волчанке – бугорок (люпома) инфекционная гранулема, залегающая в дерме. При периферическом росте и слиянии элементов образуются сплошные очаги желто-красного цвета с четкими границами. При витропрессии (надавливание предметным стеклом) цвет элементов становится желтоватым – феномен «яблочного желе». При надавливании на бугорок пуговчатым зондом, зонд легко проваливается, оставляя углубление в бугорке – симптом «Поспелова».

Для туберкулеза кожи характерно вялое, длительное течение с отсутствием жалоб на зуд, приливы.

Положительная реакция на пробы с туберкулином может значительно облегчить постановку диагноза.

Lallas A., Argenziano G. et al. (2013) описали картину туберкулезной волчанки при дерматоскопии: наличие желтоватого участка и линейных ветвящихся сосудов (рис. 37) [80].

Нами наблюдался случай туберкулезной волчанки у женщины 47 лет с резко положительными туберкулиновыми пробами (рис. 38, 39).

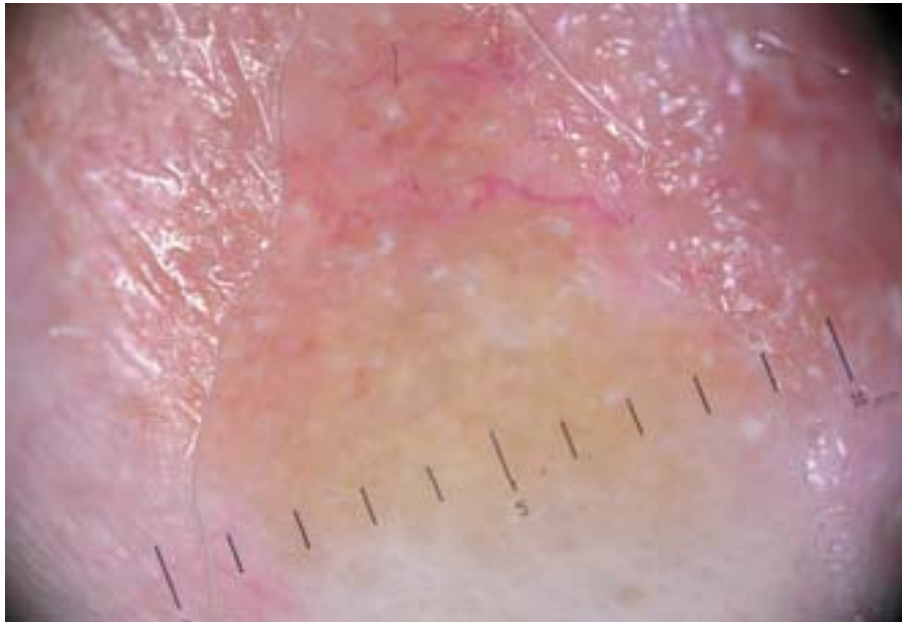


Рис. 37. Туберкулезная волчанка. а) оранжево-желтоватый фон;
б) линейные ветвящиеся сосуды (LallasA., ArgenzianoG. et al. (2013)).



Рис. 38. Больная 47 лет с туберкулёзной волчанкой (положительный симптом «яблочного желе»)



Рис. 39. Резкоположительные туберкулиновые пробы у пациентки с туберкулезной волчанкой

Мелкоузелковый саркоидоз

Саркоидоз (болезнь Бенье-Бека-Шаумана) – это системное заболевание с образованием в пораженных тканях неказеозных эпителиоидных гранул.

Мелкоузелковый саркоидоз является наиболее часто встречающейся кожной формой саркоидоза кожи. Клинические проявления характеризуются наличием мелких полусферических бугорковых элементов на коже лица, туловища, иногда конечностей. Цвет элементов варьирует от розово-красного в начале болезни до желто-коричневого позже. На поверхности элементов отмечаются телеангиэктазии.

При диаскопии бугорков видны мелкие желто-бурые пятнышки – феномен «запыленности», который не встречается при розацеа. Отсутствие эпизодической эритемы и пустулезных элементов также говорит в пользу саркоидоза. В дифференциальной диагностике может помочь проба Никерсона-Квейма. После введения 0,1-0,2 мл антигена саркоидной ткани через 2-3 недели на месте инъекции формируется багрово-красный узелок (саркоидная гранулема).

Lallas A., Argenziano G. et al. (2013) описали наиболее частые дерматоскопические признаки розацеа (рис. 40) [80]. По мнению авторов, для саркоидоза характерны оранжево-желтые области, которые могут быть ограниченными или распространенными с формированием желтого фона. Следующим частым признаком является наличие линейных ветвящихся сосудов. Авторы также отмечают, что оранжево-желтые области обнаруживались при гранулематозном розацеа, туберкулезной волчанке.



Рис. 40. Саркоидоз кожи. (Lallas A., Argenziano G. et al. (2013))

Синдром Габера

Синдром Габера (семейный розацеаподобный дерматоз с внутриэпидермальной эпителиомой, гиперкератотическими бляшками и рубцами, синдром Хантера) – генодерматоз с аутосомно-доминантным типом наследования. Начало болезни преимущественно в детском возрасте, что нехарактерно для розацеа. Проявляется розацеаподобной эритемой лица, иногда с коричневой пигментацией и уплотнением, телеангиэктазиями, расширением устьев фолликул. Сыпь разрешается с образованием легкой атрофии. Появлению сыпи способствует инсоляция. На коже туловища имеются многочисленные бородавчатые, бовеноидные папулы. Кожа верхних конечностей не поражается. Возможно развитие внутриэпидермальной эпителиомы. В отличие от розацеа характерно наличие семейного анамнеза и дебют заболевания в молодом возрасте, наличие сыпи на других участках кожи отмечают при синдроме Габера.

Болезнь Рандю-Ослера-Вебера

Болезнь Рандю–Ослера – наследственная геморрагическая вазопатия с очаговым истончением стенок и расширением просвета микрососудов, неполноценным местным гемостазом. Наследуется по аутосомно-доминантному типу. Встречаются и спорадические случаи.

Формирование кожных проявлений в виде телеангиэктазий происходит к 8-10 годам. В литературе выделены три типа телеангиэктазий:

- 1) ранний – телеангиэктазии в виде небольших пятнышек неправильной формы;
- 2) промежуточный – в виде сосудистых паучков;
- 3) узловатый – в виде ярко-красных круглых или овальных узелков диаметром 5-7 мм, выступающих над поверхностью кожи или слизистой оболочки на 1-3 см.

У пациентов пожилого возраста обнаруживаются ангиэктазии 2 или всех 3 типов. Появление телеангиэктазий и милиарных пурпурозных узелков у большинства больных на щеках, крыльях носа, над бровями может имитировать розацеа.

С течением времени они могут обнаруживаться на любых участках кожи, включая волосистую часть головы и кончики пальцев. Они хорошо видны под ногтями, возникают и на слизистых оболочках зева, гортани, бронхов, на всем протяжении желудочно-кишечного тракта, в почечных лоханках, мочевыводящих путях, во влагалище. Пациенты предъявляют жалобы на рецидивирующие кровотечения (из носа, десен, желудочно-кишечные, бронхолегочные, обильные менструации), что не характерно при розацеа, таким образом, дифференциальный диагноз розацеа не ограничивается рассмотренными состояниями и включает довольно много нозологий. Ринофиму необходимо дифференцировать с ангиосаркомой, ретикулосаркоматозом Готтрона. Стойкий отек кожи при розацеа (болезнь Морбигана) следует отличать от рожи, отека Квинке, опоясывающего лишая, синдрома Россолимо-Меркельсона-Розенталя.

Дерматоскопия розацеа

Дерматоскопические признаки розацеа описаны различными авторами – Lallas A., Argenziano G. et. al. (2014), И.Л. Соркина (2014).

Наиболее частым признаком, по данным литературы, приводятся полигональные сосуды. Сосуды расширенные, с большим диаметром.

На основании обследования в клинике СибГМУ 144 пациентов с различными подтипами розацеа представляем наиболее частые дерматоскопические признаки розацеа.

У больных были диагностированы 4 подтипа розацеа: 1) эритематотелеангиэктатический у 20 (13,9%), 2) папулопустулёзный у 116 (80,5%), 3) конглобатный у 2 (1,4%) и 4) ринофима у 6 (4,2%) пациентов.

Дерматоскопия осуществлялась методом кросс-поляризации при помощи дерматоскопа DermLite 3gen (США), соединенного с фотокамерой Nikon 1 для получения микроизображения. Исследование проводилось чистой кожи области лба, щек, носа, подбородка.

При эритематотелеангиэктатическом подтипе розацеа у 20 (13,9%) больных дерматоскопически кожа имела розовый окрас. На эритематозном фоне были видны расширенные сосуды. Сосудистая сеть располагалась поверхностно, при этом сосуды имели полигональную форму (рис. 41). У 7 (4,8%) больных встречались поверхностные чешуйки и фолликулярные пробки (рис. 42).

У 116 (80,5%) больных с папулопустулёзным подтипом эритема была неявная, единичные полигональные сосуды располагались центрофасциально, визуализировались фолликулярные пробки, расширенные устья сальных желёз. Папулы и пустулы визуализировались дерматоскопически (рис. 43). Поверхностные чешуйки встречались реже у 8 (6,8%) пациентов (рис. 44, 45).

2 (1,4%) больных с конглобатным подтипом розацеа имели единичные сосуды полигональной формы. В основном встречались чешуйки, папулы, пустулы.

У 6 (4,2%) пациентов с ринофимой дерматоскопически обнаруживалась синюшная эритема с желтыми массами (фолликулярные аномалии) и полигональными сосудами (рис. 46). Местами просвечивали участки фиброза в виде просветлений (рис. 47). На коже носа присутствовали фолликулярные пробки.

Дерматоскопию можно рекомендовать как доступный и быстрый метод дифференциальной диагностики розацеа в ежедневной практике врача.

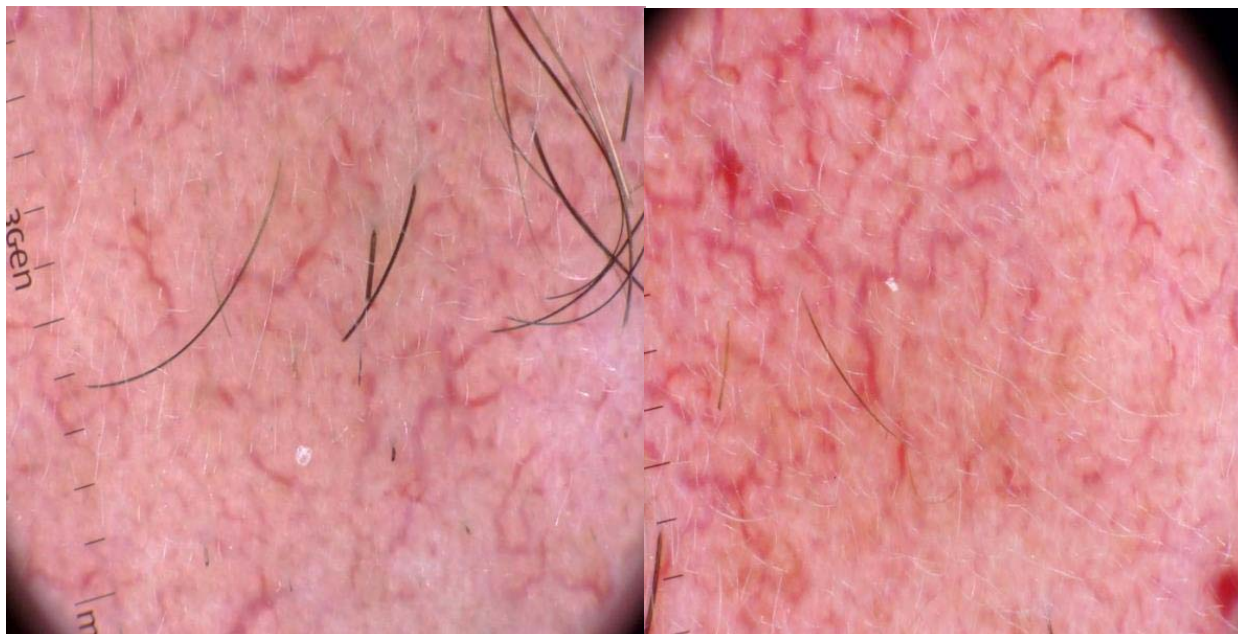


Рис. 41. Эритематотелеангиэктатическая розацеа (полигональные сосуды)

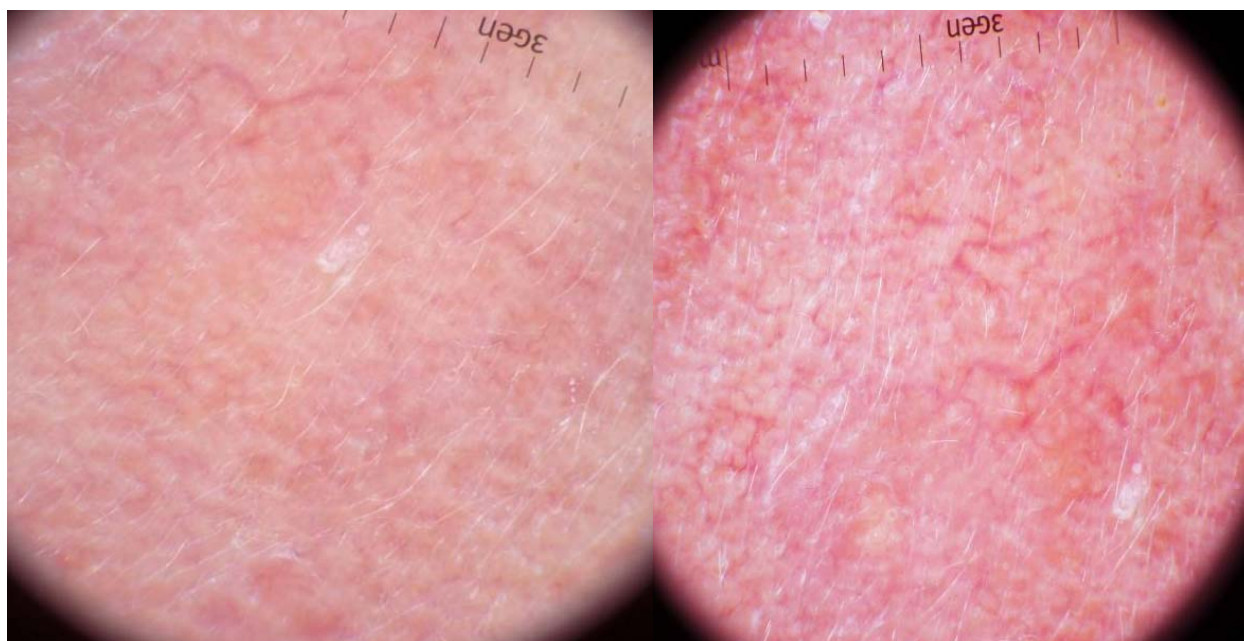


Рис. 42. Эритематотелеангиэктатическая розацеа (полигональные сосуды, чешуйки)

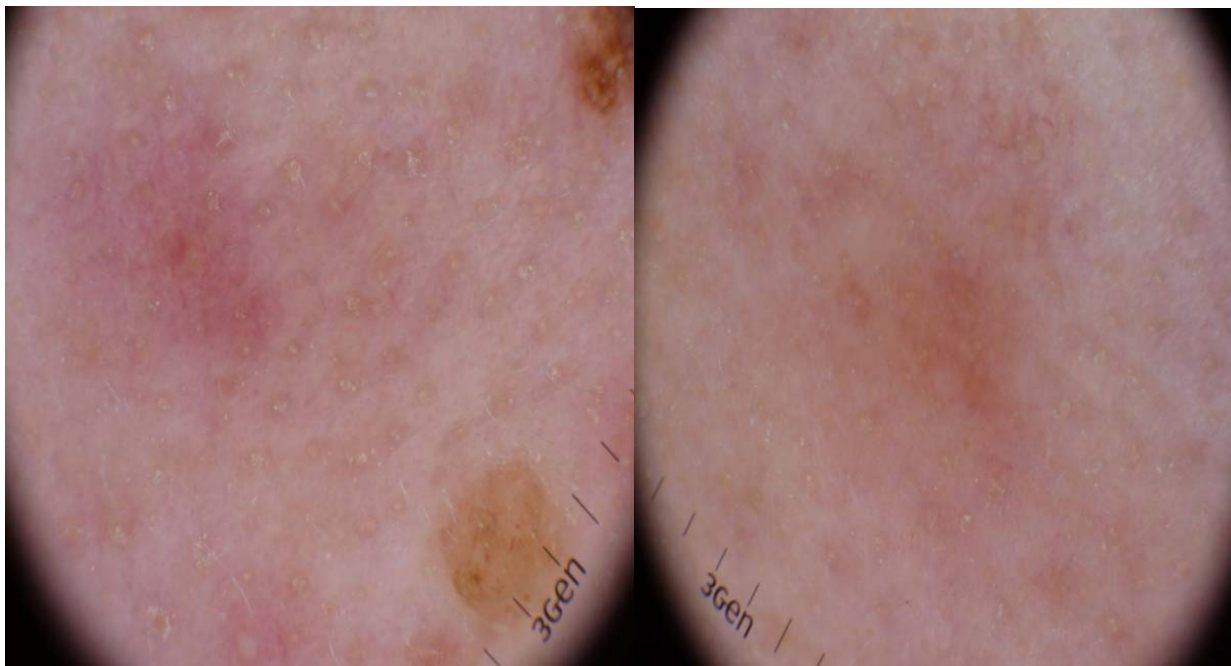


Рис. 43. Папулопустулезная розацеа (фолликулярные пробки, папулы, пустулы)

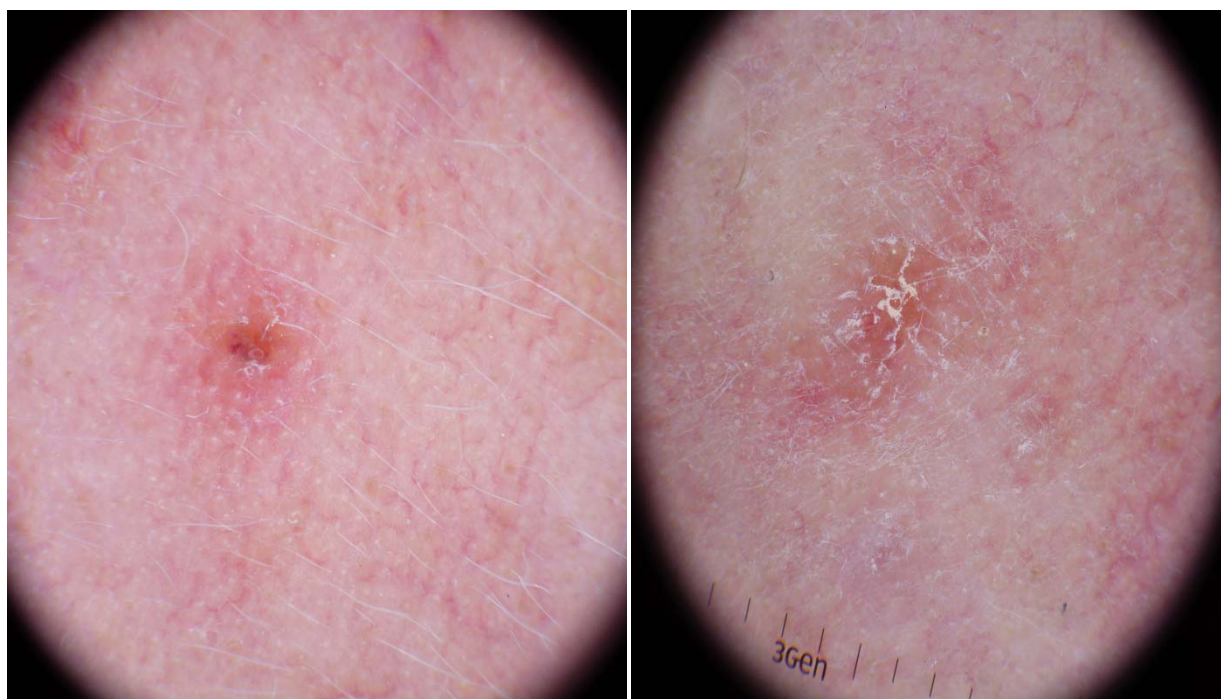


Рис. 44. Папулопустулезная розацеа (полигональные сосуды, чешуйки, папулы)

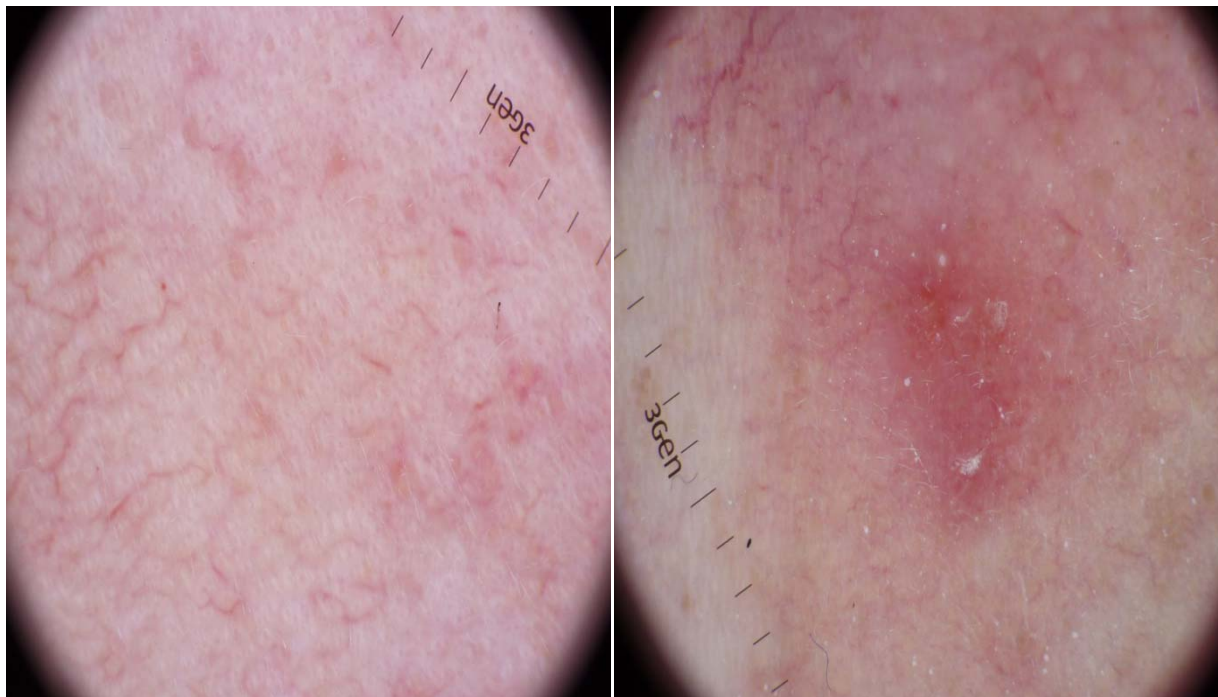


Рис. 45. Папулопустулезная розацеа (полигональные сосуды, папула)

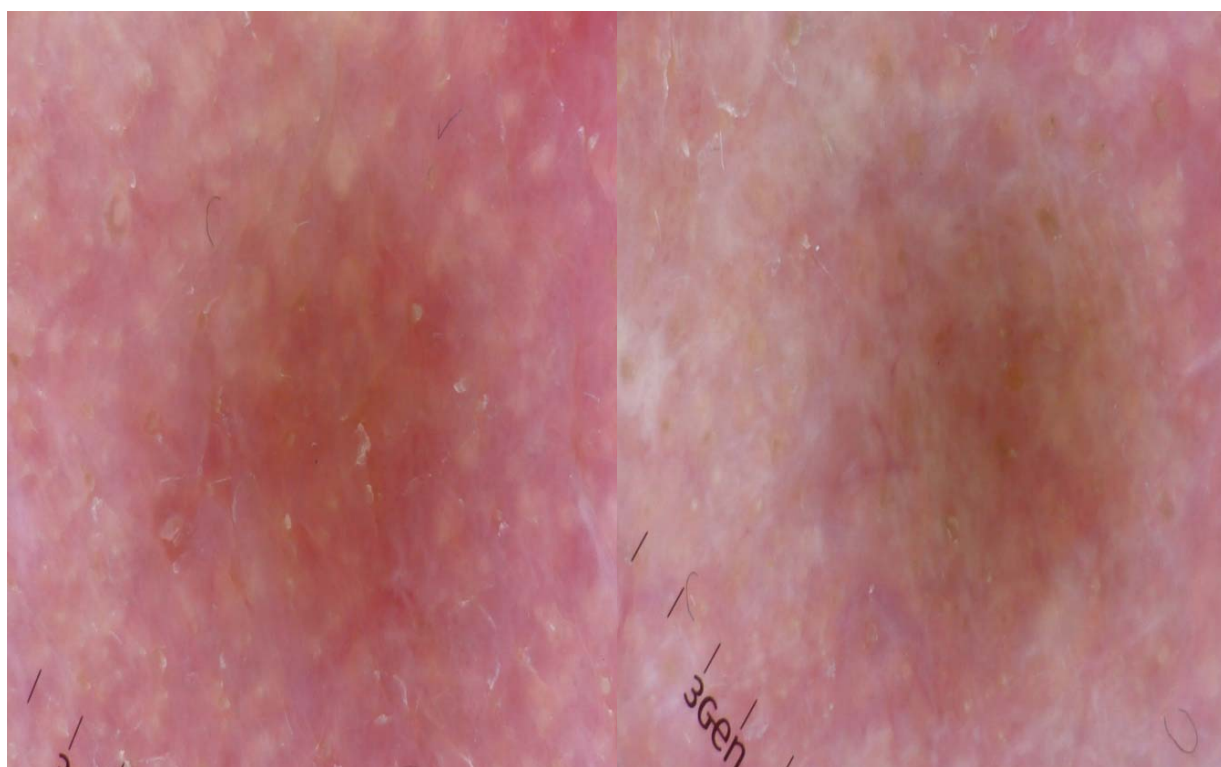


Рис. 48. Ринофима (фолликулярные аномалии)

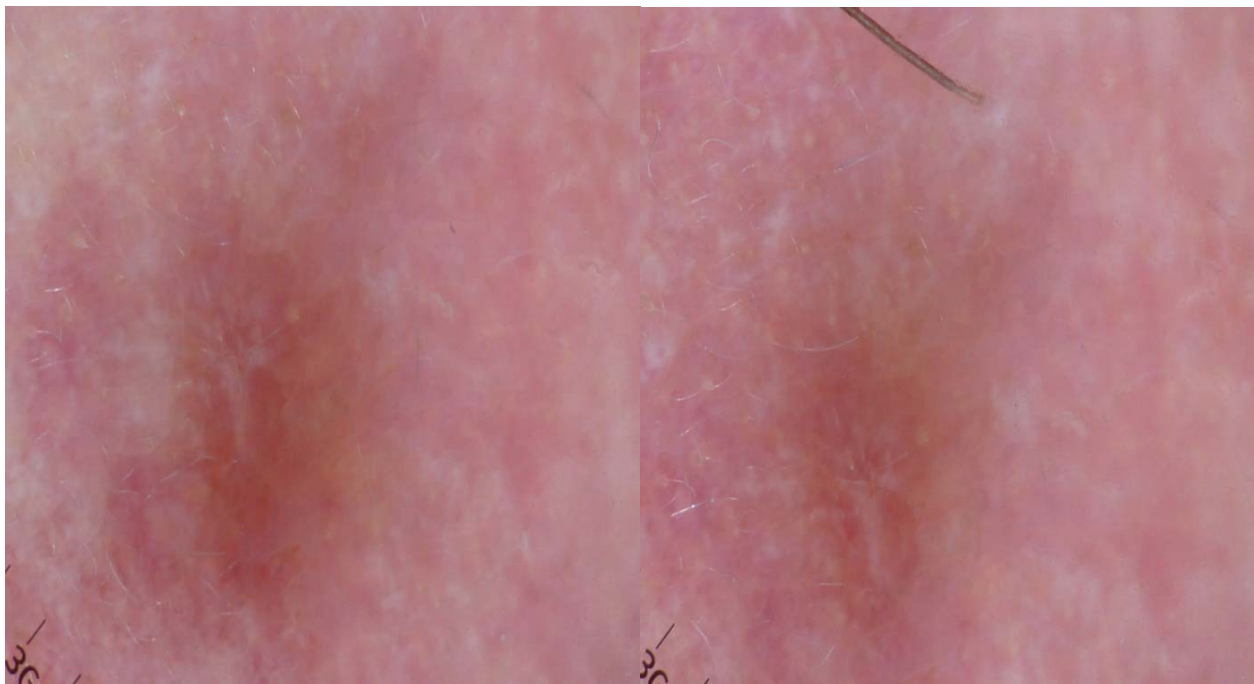


Рис. 47. Ринофима (очаги фиброза)

Глава 3

ЛЕЧЕНИЕ РОЗАЦЕА

Многообразие способов, методов и средств, применяемых в терапии розацеа, связано с многочисленными этиологическими и патофизиологическими факторами развития и наличием различных форм и подтипов дерматоза. Условием успешной терапии розацеа является устранение триггерных факторов. Необходимо информировать пациента о провоцирующих факторах: горячая и острая пища, алкоголь, экстремальные погодные условия, стресс, физическая нагрузка и т. д.

Местная терапия розацеа

Тактика местной терапии розацеа во многом определяет клинические формы болезни. При наличии эритемы и остром процессе местно применяют холодные примочки с 1-2% раствором борной кислоты или резорцина, холодного черного чая пять и более раз в день [1; 3; 33; 37].

К топическим препаратам, применяемым при розацеа, относятся: метронидазол, клиндамицин, эритромицин, азелаиновая кислота, ретиноиды (третиноин и изотретиноин), сульфацетамид и сера, топические ингибиторы кальциневрина (такролимус, пимекролимус), агонисты α -2 адренергических рецепторов (бримонидин, оксиметазолин), ивермектин. Каждый препарат уменьшает эритему, способствует разрешению воспалительных проявлений. По рекомендациям косметологов местные формы при розацеа предпочтительно выбирать на жирной основе: гели, гидрофильные кремы и лосьоны.

Метронидазол – производное 5-нитроимидазола. Местно применяют метронидазол при терапии розацеа с 1950 г. Существует в виде крема, геля и лосьона. Гель метронидазола 1% (Метрогил гель) или 0,75% (Розекс), крем метронидазол 1% (Розамет) и лосьон 0,75% (за-

регистрирован в США). Проведенные исследования показывают, что обе концентрации одинаково эффективны (Dahl, 2001). Применяют метронидазол местно 1 или 2 раза в день в течение 1-3 месяцев.

Механизм действия заключается в биохимическом восстановлении 5-нитрогруппы метронидазола внутриклеточными транспортными протеинами анаэробных микроорганизмов и простейших. Эффективность применения данного препарата при розацеа связывали с противопаразитарным и антибактериальным действием. Однако на сегодняшний день действие метронидазола связывают больше с противовоспалительной активностью. Он взаимодействует с ненасыщенными жирными кислотами кожи и подавляет функциональную активность нейтрофилов, подавляет реактивные формы кислорода (Narayanan et al., 2007).

Побочные эффекты в виде раздражения или аллергического дерматита в литературе встречаются, но они очень редкие и в основном связаны с основой препарата а не с самим метронидазолом (Choudry et al., 2002; Madsen et al., 2007). По версии FDA, метронидазол при беременности относится к категории «В» (исследования на животных не выявили риски отрицательного воздействия на плод, надлежащих исследований у беременных женщин не было).

Клиндамицин – полусинтетический антибиотик группы линкозамидов. Существуют 1% гель (Далацин, Клиндатоп, Клиндовит), раствор спиртовой (Зеркалин), пенка, лосьон. Клиндамицин обладает узким спектром антимикробной и противопаразитарной активности (неспорообразующих анаэробов и грамположительных кокков, кроме *Staphylococcus aureus*). Эффективность при розацеа возможно связана с антиоксидантной активностью клиндамицина (Sato et al., 2007).

Рекомендовано применять клиндамицин при розацеа в форме 1% геля 1 или 2 раза в день в течение 3-5 недель. По версии FDA при беременности относится к категории «В». Клиндамицин не зарегистрирован в России для применения при розацеа.

Эритромицин – бактериостатический антибиотик из группы макролидов. Применяют при розацеа 1-5% раствор или мазь наружно 2 раза в сутки в течение 3-5 недель. В России существует эритромицин в комплексе с ацетатом цинка в форме лосьона (Зинерит). Это набор, куда входят флаконы с порошком, растворителем и аппликатор. В инструкции препарата «Зинерит» нет показания к применению при розацеа. Препарат разрешен для применения у беременных.

Азелаиновая кислота – двухосновная предельная карбоновая кислота. Существует в двух формах: 20% крем (Скинорен) и 15% гель (Азелик).

В исследованиях доказано, что азелаиновая кислота подавляет активность провоспалительных медиаторов, таких как калликреин-5, снижает синтез и секрецию основных провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1 и 8, фактора некроза опухоли альфа) и антимикробных пептидов, блокируя активность ядерного фактора каппа В (nuclear factor kappa B, NF-kappa B).

В коже угнетается образование свободных радикалов нейтрофильными лейкоцитами и связываются активные формы кислорода и происходит стимуляция экспрессии противовоспалительной сигнальной молекулы PPAR-гамма (peroxisome proliferator-activated receptors – рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом), которая уменьшает высвобождение цитокинов и подавляет воспаление.

В зависимости от концентрации азелаиновая кислота оказывает бактериостатическое или бактерицидное действие в результате нарушения внутриклеточного pH-баланса, синтез белка, РНК и ДНК.

Ингибирование тирозиназы азелаиновой кислотой, нейтрализация активных форм кислорода, секретируемых нейтрофилами, угнетение активности меланоцитов (ингибирует НАДФ-Д (никотинамидадениндинуклеотидфосфат-диафору)), оказывает депигментирующий эффект.

На основании собственных клинических исследований и зарубежных данных В.Р. Хайрутдинов сформулировал рекомендации для врачей и пациентов по режиму применения 15% геля азелаиновой кислоты при розацеа [58]:

- 1) необходимо тщательно очищать пораженную кожу перед нанесением препарата специальным нейтральным средством и/или тоником;
- 2) нежно высушивать кожу мягким полотенцем;
- 3) легко наносить и втирать гель на пораженные участки, на обширных участках использовать специальные косметические спонжи;
- 4) можно применять декоративную косметику через 30–40 минут после высыхания геля;
- 5) избегать нанесения средства на веки и попадания геля в глаза;

- 6) во время курса лечения гелем Азелик желательно избегать применения спиртовых растворов, раздражающих и абразивных средств на коже лица;
- 7) избегать окклюзивных покрытий пораженных участков кожи.

Личный клинический опыт применения азелаиновой кислоты в форме 15% геля (Азелик) в комплексной терапии у 144 пациентов с различными формами розацеа показал хорошую эффективность. Для снятия обострения все пациенты получали следующее лечение: дезинтоксикационную терапию (раствор натрия тиосульфата 30% по 10 мл в/в № 10), антигистаминные препараты (кларитин по 1 таблетке 1 раз в день в течение 10 дней), седативные препараты (афобазол по 1 таблетке 3 раза в день в течение 14 дней), метронидазол 0,25 мг (по 1 таблетке 3 раза в день 28 дней) и аскорутин по 1 таблетке 3 раз в день 2 месяца.

Местно на кожу лица, на пораженные участки пациенты наносили 2,5 см (1 finger dose tipe) геля 15% азелаиновой кислоты (Азелик) 2 раза в день утром и вечером в течение 3-4 месяцев. Гель наносили на предварительно тщательно очищенную и высушенную кожу лица, тонким слоем на пораженные участки кожи (утром и вечером) и слегка втирали. Затем гель применяли 1 раз в день в качестве профилактики ещё 3-4 месяца. За время лечения пациенты применяли увлажняющие средства по уходу за кожей. Клинически отмечались: уменьшение эритемы, разрешение папулезных и пустулезных элементов, что выражалось в снижении индексов ШДР (шкала диагностической розацеа), ДИКЖ (дерматологический индекс качества жизни), HADS (госпитальная шкала тревоги и депрессии).

Ретиноиды – производные витамина «А». К ним относятся третиноин, изотретиноин, адапален. Изотретиноин (ретиноевая мазь) представлен в виде эмульсии 0,05%, 1%, а адапален – 1% крем и гель (Дифферин, Клензит). Ретиноиды показали эффективность при различных формах розацеа. Местно наносят 1 или 2 раза в день, преимущественно вечером из-за фотосенсибилизирующего действия. Ретиноиды ингибируют рост сосудов, стабилизируют функцию сальных желез. Транс-ретиноевые кислоты и их изомеры ингибируют экспрессию и функции TLR2 типа моноцитов *in vivo* и *in vitro* [105].

Ограничения в применении ретиноидов в терапии розацеа связаны с местно-раздражающим эффектом (зуд, жжение, эритема, ретиноидный дерматит). Некоторые авторы считают ретиноиды альтернативной терапией при частых рецидивах и нечувствительных при

стандартных терапиях. Ретиноиды противопоказаны беременным из-за тератогенности.

Сульфацетамид и сера – топический 10% сульфацетамид натрия с 5% содержанием серы имеет 50-летнюю историю в лечении розацеа. Комбинация этих веществ существует в составе многих кремов, гелей, суспензий, масок. В России нет данных препаратов. Механизм действия при розацеа не совсем понятен и не изучен.

Топические ингибиторы кальциневрина – представлены в виде пимекролимуса (Элидел крем 1%) и такролимуса (0,1% мазь Протопик). Они оказывают противовоспалительное и иммуносупрессивное действие. Механизм действия топических ингибиторов кальциневрина (ТИК) основывается на ингибировании фосфатазной активности кальциневрина, что приводит к невозможности дефосфорилирования и транслокации ядерного фактора активированных Т-клеток, необходимого для инициации транскрипции генов, кодирующих продукцию провоспалительных цитокинов (таких как IL-2, INF γ , IL-4, IL-5, IL-10, TNF α , ГМ-КСФ). Местно назначают 2 раза в день в течение 4 недель и более. Препараты показали свою эффективность при стероидпровоцированной розацеа. Монотерапия 1% пимекролимусом при розацеа в течение 4 недель у 26 пациентов показали хорошую эффективность [101]. ТИК также является альтернативой при терапии розацеа.

Агонисты $\alpha 2$ адренергических рецепторов – бримонидин и оксиметазолин. Бримонидина тартрат, 0,33% гель (Mirvaso), утвержден FDA США в 2013 г. и в Канаде в 2014 г., является первым топическим препаратом, утвержденным для лечения эритемы лица при розацеа. Бримонидин (доступен в России в форме глазных капель для лечения глаукомы) является высоко селективным агонистом $\alpha 2$ адренергических рецепторов с мощной сосудосуживающей активностью.

Терапия розацеа в течение 4 недель 0,5% гелем бримонидина тартратом 1 раз в день по своей эффективности значительно превосходила эффект плацебо. Наблюдалось заметное улучшение уже через 30 минут после первого применения. Побочные явления были умеренно выражены, чаще в виде эритемы (5,1%), зуда (5,0%), раздражения кожи (1,2%) и ухудшения течения розацеа (1,1%). У пациентов не отмечено тахифилаксии, синдрома отмены. Данные из 12-месячного многоцентрового открытого исследования свидетельствуют об устойчивой эффективности, без тахифилаксии при длительном лечении умеренной и тяжелой эритемы розацеа. Проводятся клинические ис-

питания другого агониста α -адренорецепторов-оксиметазолина. Нанесение 0,1% раствора оксиметазолина один раз в день двумя пациентами при тяжелой рефрактерной эритеме в течение 8-17 месяцев дало хорошие результаты. Уменьшение эритемы возникало через час после применения и держалось в течение суток. Продолжительное применение оксиметазолина у пациентов уменьшило эритему, приступы приливов [126].

Ивермектин – акарицидное средство. Существует 1% крем Soo-lantra. Были опубликованы многочисленные сообщения о случаях успешного лечения розацеа топическими акарицидными препаратами (перметрин 5%, кротамитон 10%). Механизм воздействия акарицидных препаратов возможно связан с антигенной активностью *Demodex* spp. и *B. oleronius*. Третья фаза рандомизированных клинических исследований, изучающих эффективность и безопасность 1% крема ивермектина в сравнении с эффективностью и безопасностью 0,75% крема метронидазола и 15% геля азелаиновой кислоты при розацеа, опубликована в 2014 г. Применение в течение 40 недель 1% ивермектин крема при папулопустулезной розацеа оказалось эффективным и вызывало меньше побочных эффектов, чем при лечении 15% азелаиновой кислотой. Авторы Stein Gold L., Kircik L. et al. (2014) отмечают безопасность применения 1% крема ивермектин в течение 52 недель при папулопустулезной розацеа [131].

Taieb A., Ortonne J.P. (2014) представили результаты сравнительного исследования применения 0,75% метронидазола и 1% ивермектина у 962 пациентов с папулопустулезной розацеа. Результаты показали большую эффективность и переносимость ивермектина [136].

Системная терапия

Системная терапия розацеа включает препараты, применяемые в виде монотерапии или в комбинации. Основные группы включают антибиотики, ретиноиды, противопаразитарные средства.

Метронидазол – препарат из группы 5-нитроимидазола, эффективен при всех проявлениях розацеа. В литературе указываются различные схемы и дозы применения препарата при розацеа. Существует в форме таблеток по 200 мг, 400 мг, 750 мг и в России – 250 мг и 500 мг. Еще Rye & Burton (1976) исследовали эффективность употребления метронидазола 200 мг 2 раза в день.

Метронидазол входит в стандарты первичной медико-санитарной помощи при розацеа Минздрава России. Описанная схема терапии 1-2 г, среднесуточная доза и курсовая – 20 грамм.

М. Reinholz¹, К. Julia et al. в руководстве (2013 г.) указывают, что прием 200 мг метронидазола два раза в день в течение 12 недель равнозначен по эффективности окситетрациклину в дозе 250 мг два раза в день. Авторы, однако, отмечают появление алкогольных головных болей во время терапии метронидазолом (возможно развитие дисульфирамоподобных реакций: абдоминальная боль спастического характера, тошнота, рвота, головная боль, внезапный прилив крови к лицу) [115]. В связи с этим необходимо информировать пациентов об исключении алкоголя. Из побочных эффектов могут развиваться: тошнота, диарея, снижение аппетита, головокружения, металлический вкус во рту и т.д.

Орнидазол – препарат из группы имидазола, возможно применение при розацеа. В отличие от метронидазола применяют по 500 мг два раза в сутки курсом в 10 дней. Побочные эффекты очень редкие: головокружение, головная боль, тремор, изменение вкуса.

Изотретиноин – 13 цисретинойная кислота, системно при розацеа является альтернативным препаратом, особенно резистентным к другим терапиям розацеа. В России существует в 10 мг, 20 мг (Роакутан, Сотрет), 16мг, 8мг (Акнекутан – в форме лидоз).

М. Reinholz¹, К. Julia et al. (2013) в рекомендациях отмечают, что низкие дозировки 20-10 мг могут применяться успешно при розацеа. Авторы отметили уменьшение симптомов офтальморозацеа после лечения 10 мг изотретиноином [115].

В рандомизированном исследовании Н. Gollnick, U. Blume-Peytavi, El. Szabo et al. (2010) провели сравнение разных доз изотретиноина с доксициклином в терапии I и II подтипов розацеа. В результате исследования изотретиноин в дозировке 0,3 мг/кг применяемый в течение 12 недель превосходил плацебо и не уступал доксициклину.

Н.С. Сирмайс (2012 г.) в своей работе применила изотретиноин в форме лидоз (Акнекутан) 16 мг, 8 мг. В результате были сделаны выводы, что при торпидно протекающем, часто рецидивирующем папулопустулезном розацеа препаратом выбора является системный ретиноид – изотретиноин в форме «твердого раствора» в дозировке 16 мг/день до достижения полной клинической ремиссии, с дальнейшим снижением дозировки вдвое в течение еще 1 месяца [48].

Клинические рекомендации РОДВК рекомендуют применение изотретиноина в дозе 0,1-0,3 мг/кг 1 раз в сутки после еды в течение 4-6 месяцев [4].

При назначении изотретиноина следует учитывать возникновение ретиноевого дерматита у пациентов и назначать увлажняющие средства ухода. В связи с тератогенностью, фотосенсибилизирующим эффектом ретиноиды необходимо назначать с осторожностью. У женщин репродуктивного возраста необходима контрацепция в период лечения и 1 месяц после него.

До начала и ежемесячно во время приема изотретиноина пациенты сдают биохимический анализ крови (билирубин, АСТ, АЛТ, триглицериды, общий холестерин, глюкоза, креатинин, щелочная фосфатаза).

Тетрациклины. Антибиотики группы тетрациклинов наиболее обширная группа препаратов, рекомендованных при розацеа. К ним относятся препараты первой и второй генерации.

Препарат первой генерации (тетрациклин): прием два раза в день по 250 мг в течение 4 недель приводит к улучшению у 78% пациентов с папулопустулезной розацеа. Тем не менее, частота рецидивов высокая после прекращения лечения. Лечение антибиотиками является весьма эффективным в терапии папул и пустул, воспаления, но мало влияет на эритему и телеангиэктазии. По данным Н.Е. Baldwin (2007), тетрациклин можно применять в дозе по 250-1,000 мг в сутки. В России существует в 250 мг и 100 мг, 50 мг, 125 мг. Депо-таблетки 375 мг (для взрослых).

Эффективность антибиотиков тетрациклинового ряда при розацеа, аутоиммунных заболеваниях связана не с антимикробным действием. Данные антибиотики ингибируют ангиогенез, хемотаксис нейтрофилов, противовоспалительные цитокины и матриксные металлопротеиназы.

Во время лечения возможны побочные эффекты: понижение аппетита, тошнота, рвота, расстройство функции кишечника (легкий или сильный понос), изменения слизистых оболочек рта и желудочно-кишечного тракта (глоссит /воспаление языка/, стоматит /воспаление слизистой оболочки полости рта/, гастрит /воспаление желудка/, проктит /воспаление прямой кишки/), могут возникать аллергические кожные реакции, все тетрациклины вызывают фотосенсибилизацию.

Второе поколение тетрациклинов — миноциклин, доксициклин. По сравнению с тетрациклинами первого поколения эти препараты обладают превосходной биодоступностью. Их можно принимать во время еды, что значительно снижает побочные воздействия на желудочно-кишечный тракт.

Рекомендованные дозы миноциклина при розацеа, по данным M. Reinholz, K. Julia et. al. (2013 г.) 100-200 мг в день. Отечественные авторы рекомендуют назначать по 100 мг в день, затем назначать поддерживающую дозу 50 мг в день [115].

Доксициклин входит в стандарты оказания медико-санитарной помощи Минздрава России при розацеа, назначается в суточной дозировке 200 мг, курсовая доза составляет 2000 мг.

Форма выпуска по 40 мг с немедленным освобождением (30 мг) и с отсроченным высвобождением (10 мг) принимается 1 раз в день. Особая форма препарата приводит к различной биологической доступности и, таким образом, лечебно-значимым различиям. Препарат не обладает антимикробным свойством и не вызывает побочных эффектов. Препарат больше действует как противовоспалительное средство.

В двойном слепом исследовании Del Rosso et. al. (2008) проводили лечение пациентов с папулопустулезной розацеа со 100 мг (N = 47) или с 40 мг (N = 44) (с модифицированным высвобождением доксициклина) более 16 недель [99]. В общей сложности 37 больных завершили исследование. Оба препарата были сравнительно эффективными. Тем не менее, побочные эффекты (в основном со стороны желудочно-кишечного тракта) были значительно выше у пациентов, которые принимали 100 мг доксициклина (26% пациентов по сравнению с 5% пациентов в группе лечения 40 мг доксициклином).

Тетрациклины подавляют производство провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 и TNF-альфа, увеличивают производство простагландина E2.

Курс терапии тетрациклиновыми антибиотиками в основном составляет 3-4 недели [115].

Макролиды. Пациентам с непереносимостью тетрациклиновой группы или с противопоказаниями к ним назначают макролиды. Эритромицин, кларитромицин, азитромицин являются возможной альтернативой. В дозе 250-1,000 мг в день, эритромицин считается эффективным средством для лечения папулезно-пустулезной розацеа. Однако он часто вызывает желудочно-кишечные побочные эффекты

[115]. В клинических рекомендациях Российского общества дерматовенерологов и косметологов (2013) эритромицин топически и системно в комбинации с азалаиновой кислотой рекомендован в терапии розацеа у беременных [4].

Кларитромицин в дозе 250 мг через день в течение четырех недель с последующим снижением дозы уменьшал эритему и папулы, и эффект достигался быстрее по сравнению с доксициклином [115]. Результаты 12 недельного применения азитромицина также показали улучшение в 89% от исходного уровня при розацеа.

Итраконазол – противогрибковое средство из группы производных триазола. Системное применение итраконазола в терапии розацеа показало эффективность. R. Remmling (2001) отметил эффект от назначения итраконазола в дозе 100 мг 2 раза в день в течение 14 дней при розацеа. И.Л. Соркина (2014) использовала итраконазол в комплексной терапии розацеа и отметила положительный клинический результат. Авторы эффективность антимикотиков при розацеа связывают с противовоспалительным действием с подавлением метаболизма 5-липоксигеназы.

В литературе встречается серия случаев успешного лечения инфантильных гемангиом полости рта пероральным приемом итраконазола (Y. Ran et al., 2015). Авторы указывают, что азолы в частности итраконазол, в низких дозировках угнетают пролиферацию эндотелиальных клеток, подавляют ангиогенез путем блокирования VEGF и фактора роста фибробластов [134]. В будущем применение итраконазола в терапии розацеа является перспективным и требует более детальных исследований.

Ботулинотоксин А. М.У. Hyun, S.Y. Jeong et al. (2015) проведена терапия эритемы и приступов прилива ботулинотоксином у двух пациентов.

L. Payongayong, A. Mourin, D.J. Goldberg (2015) применили ботулинотерапию у 15 пациентов с эритематотелеангиэктатическим подтипом розацеа. Пациенты получали от 15 до 45 единиц внутрикожных инъекций до кончика носа, переносицы и крыльев носа. В результате наблюдения на 3-й месяц отмечалось достоверное уменьшение эритемы. По мнению авторов, внутрикожные инъекции ботулинотоксина в терапии эритемы при розацеа эффективны и безопасны. Имеется необходимость в выяснении механизмов действия ботулинотоксина при розацеа и проведение больших рандомизированных клинических исследований.

Физиотерапия

Наиболее часто в терапии розацеа используют следующие методы: лазеротерапия, микротоковая терапия, импульсный свет высокой интенсивности (IPL).

Лазеротерапия. Точкой приложения лазерного излучения в терапии розацеа являются сосудистые высыпания (эритема, телеангиэктазии) и абляция при фимах. Принцип работы лазера основан на теории селективного фототермолиза: нагревания и разрушения определенного компонента кожи (хромофор) без повреждения остальной ткани (R. Andersen, D. Parish, 1981). По различным данным, хромофором при эритеме и телеангиэктазии являются гемоглобин, оксигемоглобин с пиком поглощения 411, 511, 511, 577, 585 nm (**рис. 48**). Результатом воздействия становится коагуляция сосуда.

На сегодняшний день имеются данные о применении при сосудистых патологиях кожи, в частности розацеа, импульсных лазеров на красителях (PDL), лазеров на парах меди, Nd:YAG, александритового лазера, диодного лазера, калий титонил фосфатного лазера (КТР).

CO₂ и ER:YAG применяются в хирургической терапии при фиматозных изменениях.

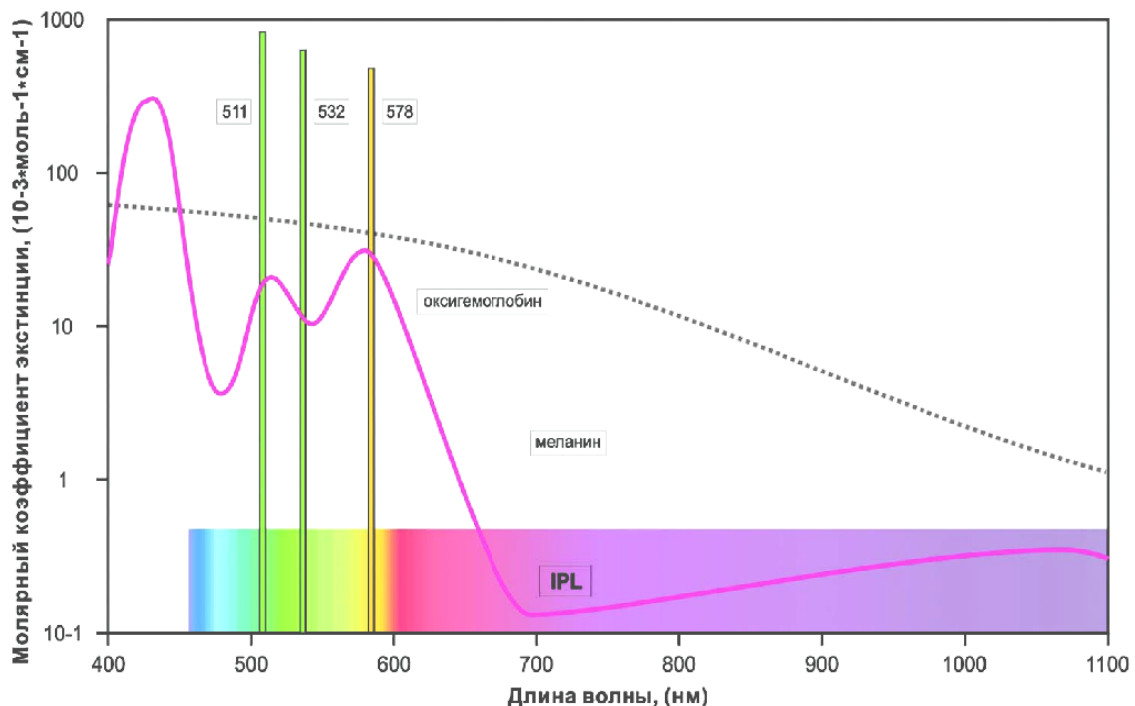


Рис. 48. Спектр поглощения основных хромофоров кожи (С.В. Ключарева, И.В. Пономарев, 2005)

Отмечаются хорошая переносимость и эффективность применения лазеров при розацеа, однако данные ограничиваются единичными наблюдениями и низкой степенью доказательства [99].

Импульсный свет высокой интенсивности (IPL). Применяется также в терапии эритемы и телеангиэктазий, преимущественно в осенне-зимний период на фоне адекватной фотопротекции. В отличие от лазерного излучения IPL является полихроматичным, некогерентным светом с различной длиной волны. Проникающая способность импульсного света значительно глубже лазерного излучения и воздействует на различные хромофоры (гемоглобин, оксигемоглобин, меланин).

В литературе приводятся данные об одинаковой эффективности лазеротерапии и IPL-терапии при розацеа (низкая степень доказательств).

Микротоковая терапия. Это метод воздействия на организм модулированными импульсами электрического тока сверхмалой силы (до 600 мкА) и небольшого напряжения (до 14 В). Действие микротоков многогранное: противовоспалительное, лимфодренажное, детоксикационное, противоотечное, метаболическое, лифтинговое. Под их воздействием нормализуется работа сальных желез кожи. Е.С. Панкина применяла микротоковую терапию при всех стадиях розацеа [43].

Уход за кожей лица больных розацеа

Кожа при розацеа нуждается в особом уходе, так как у пациентов отмечается симптомокомплекс «чувствительная кожа».

Пациентам с розацеа рекомендуется применение средств ухода за чувствительной кожей из серии лечебной косметики. Кожа лица пациентов с розацеа нуждается в бережном очищении без использования агрессивных детергентов, воды.

Целью домашнего ухода за чувствительной кожей лица является восстановление барьерных свойств кожи, увлажнение, воздействие на нервные окончания, уменьшение воспаления.

Общие требования, предъявляемые к продуктам: защитное действие; отсутствие потенциально раздражающих ингредиентов; соответствие рН гидролипидной мантии; минимальное количество ингредиентов.

В уход желательно включать средства, содержащие керамиды; увлажняющие компоненты (использование натурального увлажняю-

щего фактора), препятствующие потере воды (использование пленок, восков, ненасыщенных жирных кислот, ланолина и пр.); противовоспалительные компоненты, включающие растительные экстракты (рекомендованы солодка, конский каштан, календула, зеленый чай, ива, крапива); некоторые микроэлементы (медь, цинк, кальций, магний); инновационные иммуномодуляторы (полисахариды); термальную воду.

Важной частью ухода при розацеа является применение солнцезащитных средств. Солнцезащитный фактор средств должен быть достаточно высоким, не менее SPF 30, против А и В спектра. При выборе солнцезащитных средств следует отдавать предпочтение средствам с физическим фактором защиты (диоксид титана, оксид цинка).

Собственный опыт терапии розацеа

В собственных исследованиях комплексного лечения 144 пациентов с различными клиническими формами розацеа нами применялись две различные схемы местного ухода за кожей лица.

Все пациенты получили общее лечение: дезинтоксикационную терапию (раствор натрия тиосульфата 30% по 10 мл в/в № 10), антигистаминные препараты (кларитин по 1 таблетке 1 раз день 10 дней), седативные препараты (афобазол по 1 таблетке 2 раза в день 20 дней), и метронидазол по 0,25 мг 3 раза в день в течение 28 дней, препараты для укрепления сосудистой стенки (аскорутин по 1 таблетке 3 раза в день в течение 1 месяца). Для снятия обострения местно пациенты применяли примочки с 2% раствором борной кислоты. После снятия обострения (на 3-5 день) больные разделялись на 2 группы.

В зависимости от местной терапии пациенты были разделены на группы «А» и «Б». Группы были соотносимы по различным признакам.

В группе «А» 66 пациентов применяли 15% гель азелаиновой кислоты (Азелик).

Местно на кожу лица, на пораженные участки наносили 15% гель азелаиновой кислоты 2 раза в день на сухое чистое лицо утром и вечером в течение 3-4 месяцев. Затем в качестве профилактики 1 раз в день утром ещё 3-4 месяца. Гель наносили на предварительно тщательно очищенную и высушенную кожу лица, тонким слоем на пораженные участки кожи 2 раза в сутки (утром и вечером) и слегка втирали. Приблизительно 2,5 см геля хватало для всей поверхности лица. Затем гель применяли 1 раз в день в качестве профилактики ещё 3-4 месяца.

За всё время лечения пациенты применяли средство ухода Сетафил® Dermacontrol™. Сетафил® Dermacontrol™ – профессиональная линия ухода за проблемной кожей. В состав косметической линии входят: увлажняющее средство для лица с солнцезащитным фактором SPF 30 118 мл, пенка для умывания с физиологичным уровнем pH~5.1, 236 мл.

Способ применения. Пенка для умывания – 2 раза в день (утром и вечером). Увлажняющее средство для лица SPF 30 – 1 раз в день утром после умывания пенкой или через 40 – 60 мин после нанесения лекарственного препарата. Применение Сетафил® Dermacontrol™ в лечении розацеа обеспечивает: значительное снижение побочных эффектов терапии (покраснение, сухость, шелушение), интенсивное и длительное увлажнение кожи в течение 24 ч бережное очищение (без повреждения целостности кожного барьера), надежную защиту от УФ-А и УФ-В излучения, одного из этиологических факторов.

В группе «Б» 78 пациентов получали также азелаиновую кислоту в форме 15% геля (Азелик). Гель наносили на предварительно тщательно очищенную и высушенную кожу лица, тонким слоем на пораженные участки кожи 2 раза в сутки (утром и вечером) и слегка втирали. Лечение продолжалось 3–4 месяца. Приблизительно 2,5 см геля для всей поверхности лица. Затем гель применяли 1 раз в день в качестве профилактики ещё 3–4 месяца. За всё время лечения пациенты применяли средство ухода Joyskin.

Joyskin — профессиональная линия ухода за проблемной кожей. Из состава косметической линии назначали: очищающий тоник для лица и интенсивный увлажняющий крем.

Очищающий тоник для лица содержит в качестве активных ингредиентов: экстракт алоэ 2%, гидрофильный комплекс 1%, масло чайного дерева 0,05%.

Интенсивный увлажняющий крем для лица содержит в составе: натрия гиалуронат 1%, аллантоин 1%, охунет К liquid 0,05%.

Способ применения. Очищающий тоник для лица – 2 раза в день (утром и вечером). Интенсивный увлажняющий крем для лица – 2 раза в день утром и вечером после умывания тоником или через 40 – 60 мин после нанесения лекарственного препарата. Применение Joyskin в лечении розацеа обеспечивает: значительное снижение побочных эффектов терапии (покраснение, сухость, шелушение), интенсивное и длительное увлажнение кожи в течение 24 ч бережное очищение, устранение раздражения и покраснения.

До терапии средние значения ШДОР в группе «А» составили 10 (9;12) баллов, а в группе «Б» 10 (9;12). ДИКЖ до лечения в группе «А» составил 10 (8;12) баллов и в группе «Б» 9 (8;12). Эти данные свидетельствуют о том, что, заболевание оказывало от умеренного до сильного влияние на жизнь пациента. По результатам шкалы HADS, пациенты в обеих группах имели чувство тревоги и субклиническую депрессию.

Лечение все пациенты переносили хорошо, побочных эффектов в виде жжения и непереносимости не было отмечено. Эффективность терапии оценивалась на 3 месяц лечения и через 6 месяцев. В обеих группах отмечается полное снятие обострения.

В группе «А» индекс ШДОР на 3 месяц лечения снизился с 10 (9;12) до 2 (1;2) баллов, а через 6 месяцев до 1 (1;1) балла. Также отмечалось снижение индекса ДИКЖ с 10 (8;12) баллов до 1 (1;1) балла. На 6 месяц индекс ДИКЖ держался в пределах 1 (0;1) балла. Таким образом, заболевание не оказывало существенного влияния на жизнь пациента.

В обеих группах пациенты отмечали положительную динамику и улучшение качества жизни, что выражалось нормальными показателями шкалы HADS и ДИКЖ на 3 и 6 месяц терапии.

В группе «В» индекс ШДОР на 3 месяца лечения снизился с 10 (9;12) до 2 (1;2) баллов, а через 6 месяцев до 1 (0;1) балла. Индекс ДИКЖ снизился с 9 (8;12) баллов до 1(1;1) и на 6 месяц составил 1 (1;1) баллов.

Исследование показало эффективность предложенной схемы терапии и ухода больных розацеа, использования линии Joyskin (тоник, интенсивный увлажняющий крем) и Сетафил® Dermacontrol™ (пенка, увлажняющее средство для лица SPF 30).

В качестве примера приводим фотографии пациентов за время наблюдения (**рис. 49-68**).



Рис. 49А. Пациентка Р., 27 лет, розацеа до терапии



Рис. 49 В. Пациентка Р., 27 лет, розацеа в конце 1-го месяца терапии



Рис. 49 С. Пациентка Р., 27 лет, розацеа на 3-й месяц терапии



Рис. 50 А. Пациентка Т., 28 лет, розацеа до терапии



Рис. 50 В. Пациентка Т., 28 лет, розацеа, в конце 1-го месяца терапии



Рис. 50 С. Пациентка Т., 28 лет, розацеа в конце 3 месяца терапии



Рис. 50 Д. Пациентка Т., 28 лет, розацеа на 6-ом месяце терапии



Рис. 50Е. Пациентка Т., 28 лет, розацеа на 6-м месяце терапии



Рис. 51 А. Пациентка С., 34 г, розацеа до терапии



Рис. 51 Б. Пациентка С., 34 г, розацеа в конце 1-го месяца терапии



Рис. 51 В. Пациентка С., 34 г, розацеа в конце 3-го месяца терапии



Рис. 52 А. Пациент Ф., 28 лет, розацеа до терапии



Рис. 52 С. Пациент Ф., 28 лет, розацеа в конце 1-го месяца терапии



Рис. 52 Е. Пациент Ф., 28 лет, розацеа на 3-й месяц терапии



Рис. 53 А. Пациент В., 35 лет, розацеа до терапии



Рис. 53 В. Пациент В., 35 лет, розацеа в конце 1-го месяца терапии



Рис. 53 С. Пациент В., 36 лет, розацеа на 3-й месяц терапии

Подбор средств ухода пациентам с розацеа осуществляется индивидуально, так как розацеа развивается на фоне нормальной, сухой, жирной или комбинированной кожи [30]. Примеры препаратов лечебной косметики представлены в таблице 5.

Таблица 5

Примеры средств ухода лечебной косметики,
используемые при розацеа

Гамма ухода Сенсибио (Bioderma/Франция)	Способ применения	Показания к применению
Сенсибио H ₂ O - мицелловый раствор (250 и 500 мл)	Наносить на хлопковый косметический диск и аккуратно протирать им кожу лица и контура глаз. Использовать утром и вечером вместо умывания. Не требует смывания. После применения промокнуть лицо хлопковым полотенцем.	Очищение хрупкой, тонкой, чувствительной кожи, склонной к появлению покраснений. Снятие макияжа (в том числе - водостойкого) с лица и контура глаз.
Сенсибио H ₂ O AR - мицелловый раствор (250 мл)	Наносить на косметический диск и аккуратно протирать им кожу лица и контура глаз. Не смывайте водой. Используйте утром и вечером вместо умывания.	Очищение чувствительной кожи, имеющей покраснения и расширенные капилляры (купероз). Снятие макияжа (в том числе – водостойкого) с лица и контура глаз.
Сенсибио Lait - молочко очищающее (250 мл)	Наносите хлопковой подушечкой или кончиками пальца на кожу лица и век. Не нуждается в смывании. Достаточно промокнуть лицо чистым хлопковым полотенцем.	Предназначено для бережного очищения чувствительной кожи лица и контура глаз.
Сенсибио Тоник (100 и 250 мл.)	После очистки лица и шеи (с помощью, например, Sensibio H ₂ O). Вылить несколько капель тоника в ладонь или на косметический хлопковый диск. Легкими массирующими движениями увлажнить им лицо и шею. Не смывать.	Тонизация предварительно очищенной нормальной и сухой чувствительной кожи лица и шеи. Подготовка её к проведению дальнейших успокаивающих и увлажняющих процедур.

Сенсибио вода дерматологическая (250 мл спрей)	Распылять на чистую сухую кожу. Применять дерматологическую воду можно так часто, насколько есть в этом потребность.	Уменьшает воспаления, раздражения кожи, освежает кожу после физической нагрузки, фиксации макияжа, удаления остатков крема или маски.
Сенсибио Форте – крем (40 мл)	Наносить 2–3 раза в день на раздраженные участки кожи. Для предварительного очищения лучше применять Sensibio H ₂ O AR или Sensibio H ₂ O. После улучшения состояния кожи частоту применения можно уменьшить до 1 раза в день.	Уход за чувствительной, раздраженной кожей в период обострения: раздражение после эпиляции, бритья, пилинга, лазерного воздействия (лечения). Также может применяться после солнечных ожогов.
Сенсибио AR – крем (40 мл)	Наносите 1–2 раза в день на предварительно очищенную и высушенную кожу (в идеале – с использованием Sensibio H ₂ O AR). Крем сенсибио AR является хорошей основой для декоративной косметики. При явлениях выраженного воспаления. Сенсибио AR может применяться одновременно с кремом Сенсибио Форте. Рекомендуется дополнительно использовать солнцезащитные средства: Photoderm AR.	Устранение покраснений кожи, возникающих как реакция на пищевые факторы, климатические факторы, стресс и др. Уход за кожей, имеющей постоянные покраснения (появление сосудистой сетки - купероз, телеангиэктазии). Применение в комплексном лечении заболеваний кожи лица (розацеа, розацеаподобный дерматит и др.)
Сенсибио Риш – крем (40 мл.)	Применять 1-2 раза в день на лицо и шею после очищения с помощью Sensibio H ₂ O или Sensibio Lait. Для достижения оптимальных результатов рекомендуется дополнительно использовать маску Sensibio один или два раза в неделю.	Для сухой и очень сухой чувствительной кожи – ежедневный увлажняющий, успокаивающий, питательный уход. Быстро устраняет ощущение дискомфорта, жара.

Сенсибио Tolerance+ крем (40 мл)	Наносить на лицо и шею тонким слоем 1–2 раза в день. Может служить основой под макияж, снижая чувствительность кожи к декоративной косметике.	Для чувствительной или склонной к аллергии кожи. Повышает порог терпимости кожи к внешним раздражителям и аллергенам.
Сенсибио Маска (75 мл)	Наносить на чистую кожу лица и шеи толстым слоем, оставить на 10–15 минут. Излишки смыть и вытереть ватным тампоном. Применять 1–2 раза в неделю. Дополнительно рекомендуется ежедневно использовать: - Сенсибио Лайт крем, для ухода за чувствительной, нормальной и комбинированной кожи. - Сенсибио Риш крем, для сухой и очень сухой чувствительной кожи.	Уход за сухой и очень сухой чувствительной кожей. Противовоспалительное и увлажняющее действие.
Сенсибио гель для век (15 мл)	Наносить гель на предварительно очищенную (с помощью Сенсибио H2O или Сенсибио Lait) кожу век 1–2 раза в день. Аккуратно массировать веки до полного впитывания.	Уход за чувствительной кожей век (сухой и нормальной).
Сенсибио AR BB – крем (40 мл)	Нанесите крем Sensibio AR BB на чистую кожу тонким слоем. Применять ежедневно, утром.	Для чувствительной кожи имеющей покраснения – временные (эмоциональные, аллергические, от воздействия внешних факторов) или постоянные (сосудистая сеточка - купероз, телеангиэктазии).

Фотодерм AR крем SPF 50+ /UVA 33 (30 мл)	Перед появлением на солнце равномерно наносить на сухую кожу. Регулярно (каждые 2 часа) возобновляйте слой крема. Повторно наносить крем после физических нагрузок и контакта с водой.	Фотозащита тонкой, хрупкой кожи лица с расширенной капиллярной сетью и покраснениями. При кожных заболеваниях (розацеа, розацеаподобный дерматит).
Сенсибио AR компакт-пудра (10 гр)	Очистить кожу с помощью Sensibio H2O AR или другого очищающего средства. Наносить крем Sensibio AR или другой увлажняющий крем. С помощью спонжа припудрить лицо и шею. При пребывании на открытом солнце повторять нанесение пудры каждые 2 часа.	Ежедневный успокаивающий и маскирующий уход для чувствительной и реактивной кожи с покраснениями и расширенными капиллярами (телеангиэктазиями, куперозом, розацеа).
Гамма ухода Розельян (Uriage/Франция)	Способ применения	Показания к применению
Эмульсия дермоочищающая успокаивающая. Розельян, Урьяж, 250 мл	Эмульсия наносится на ватный диск, которым затем осторожно очищается лицо от загрязнений и остатков макияжа. Не требует смывания.	Для повседневной мягкой гигиены чувствительной, склонной к покраснениям и куперозу кожи, не переносящей традиционные, а также смываемые водой очищающие средства.
Крем против покраснений. Розельян, Урьяж, 40 мл	Крем наносится дважды в день на чистую сухую кожу, уделяя особенное внимание проблемным участкам – крыльям носа, скулам.	Для повседневного комплексного ухода за гиперчувствительной кожей, склонной к куперозу.
Тональный крем. Розельян (01-натуральный песочный тон; 02-натуральный золотистый тон - 15 мл)	Наносится локально, а при необходимости – на все лицо, поверх специального крема серии Roseliane.	Для коррекции и визуальной маскировки диффузных покраснений на сверхчувствительной коже лица.

Гамма ухода Розелиак (La Roche-Posay/Франция)	Способ применения	Показания к применению
Розелиак очищающий мицеллярный гель (200 мл)	Наносить на кожу лица и век спонжем или кончиками пальцев, тщательно удалите остатки геля чистым ватным диском или салфеткой. Не требует смывания водой после нанесения.	Тонкая чувствительная кожа, склонная к покраснениям.
Розелиак AR – интенсивная сыворотка против покраснений (40 мл)	Наносить утром и вечером. Для достижения наилучшего результата используйте в сочетании с увлажняющим кремом против покраснений Розелиак UV.	Для чувствительной и реактивной кожи, склонной к куперозу.
Розелиак UV – увлажняющее средство для усиленной защитной функции кожи, склонной к покраснениям, SPF 15 (40 мл)	Наносить ежедневно на всю поверхность лица. Избегать области вокруг глаз.	Применяется при покраснении кожи лица. Реактивная кожа склонна к временным покраснениям, которые могут быть вызваны воздействием различных факторов внешней среды (высоких или низких температур, повышенной инсоляции). Временное покраснение кожи может возникнуть также при механическом воздействии. Для нормальной и комбинированной кожи.
Розелиак UV Риш – увлажняющее средство для усиления защитной функции кожи, склонной к покраснениям, SPF 15 (40 мл)	Наносить ежедневно на очищенную кожу лица, избегая контура глаз.	Для реактивной кожи лица с тонкими кровеносными сосудами, склонной к хроническим и острым покраснениям. Для сухой и очень сухой кожи.
Розелиак CC крем – комплексный дневной корректирующий крем SPF 15 (50 мл)	Наносить ежедневно в качестве основного ухода и тонального средства на все лицо.	Чувствительная кожа, склонная к покраснениям любого типа: временным или постоянным, локальным или обширным.

Гамма ухода Антиружер Avene(Франция)	Способ применения	Показания к применению
Авен лосьон для сверхчувствительной кожи (200 мл)	Наносить утром и вечером при помощи ватного диска или кончиками пальцев лег- кими круговыми массажны- ми движениями. Повторять нанесение при необходимо- сти. Применить Термальную воду Avène после приме- нения крема.	Лосьон подходит для сверхчувствительной и аллергичной кожи.
Термальная вода Авен (50, 150, 300 мл)	Наносить по необходимости или 1–2 раза в день.	Термальная вода Avène особенно рекомендует- ся для чувствительной, гиперчувствительной, склонной к аллергии или к раздражениям коже.
Антиружер дневная увлажняющая эмуль- сия от покраснений SPF 20 (40 мл)	Наносить утром на чистую кожу лица.	Профилактика и уменьшение покрасне- ний нормальной и сме- шанной кожи.
Антиружер Плюс Крем от купероза (30 мл)	Наносить крем утром на чистую кожу лица.	Профилактика и уменьшение локальных покраснений чувстви- тельной кожи с замет- ной капиллярной се- точкой.
Антиружер Успокаи- вающая маска от по- краснений кожи (50 мл)	Наносить толстым слоем на лицо так часто, как это не- обходимо. Оставить на 5–10 минут, удалить аккуратно ватным диском.	Предназначена для ко- жи с локальными и/или диффузными покрасне- ниями, чувствительной к перепадам темпера- тур, после лазерного лечения сосудистых сето- чек.
Гамма ухода SkinCeuticals L'Oréal (Франция)	Способ применения	Показания к применению
SC GENTLE CLEANSER очи- щающий крем (250 мл)	Может использоваться не- сколько раз в день для смяг- чения и успокоения чувстви- тельной или раздраженной кожи.	Очищающий крем для чувствительной кожи.

SC EQUALIZING TONER тоник (250мл)	Увлажнить ватный диск то- ником, обработать предва- рительно очищенную кожу лица, шеи, декольте.	Предназначен для чув- ствительной кожи.
SCETEXTURIN- GACTIVATOR об- новляющая сыворот- ка двойного действия	Наносить 4–5 капель на очищенную кожу лица, шеи, декольте 1–2 раза в день. Применяется в качестве подготовки перед проведе- нием омолаживающих про- цедур (срединно- поверхностные, глубокие пилинги, дермоабразия, ла- зерные процедуры) и через 10–14 дней после процеду- ры. Для ускорения регенера- тивных процессов. Исполни- вать в сочетании с антиок- сидантными сыворотками и солнцезащитными средст- вами.	Предназначен для увст- вительной, жирной ко- жа.
SC REDNESS NEUTRALIZER крем от покраснений (50мл)	Наносить дважды в день на очищенную кожу тонким слоем, с утра после антиок- сидантной сыворотки.	Предназначен для кожи склонной к окрасне- нию.
SC PHYTO COR- RECTIVE гель (30 мл)	Наносить 3–5 капель на ко- жу лица, шеи, декольте 1–2 раза в день.	Для чувствительной и проблемной кожи.
SC ULTRA FACIAL DEFENSE SPF50+/PPD 18 солнцезащитное средство	Наносить на кожу лица, шеи, декольте за 30 минут до выхода на улицу. Жела- тельно применяют в комбина- ции с антиоксидантными сыворотками. При длитель- ном пребывании на солнце повторять нанесение сред- ства через каждые 2 часа.	Увлажняющее солнце- защитное средство.
Линия препаратов CALM RED HolyLand (Израиль)	Способ применения	Показания к применению

CALM RED Calming Mask Step A (успокаивающая маска В) №10 шт.	Профессиональное использование: на подготовленную кожу в конце процедуры. Нанести гель на нетканую основу, аккуратно расправить и положить на лицо. Затем сверху равномерным слоем распределить маску CALMRED Calming Mask В (успокаивающая маска В).	Для чувствительной кожи, склонной к покраснению и расширению капилляров (куперозу).
CALM RED Calming Mask Step B (250 мл)	Профессиональное использование: нанести тонким слоем сверху на маску А.	Для чувствительной кожи, склонной к покраснению и расширению капилляров (куперозу).
CALM RED Daytime Emulsion (30 мл)	Домашний уход: наносить эмульсию утром тонким слоем на очищенную кожу.	Для чувствительной кожи, склонной к покраснению и расширению капилляров (куперозу).
Линия препаратов Bio Phyto Christina (Израиль) Профессиональное использование	Способ применения	Показания к применению (в инструкции применение пошаговое)
BIO PHYTO MILD FACIAL CLEANSER Мягкий очищающий гель	Небольшое количество препарата наносится на увлажненную кожу лица, шеи и зоны декольте легкими массирующими движениями, затем смывается теплой водой.	Шаг 1.
BIO PHYTO RE-FRESHING TONER Освежающий тоник	Небольшое количество препарата наносится на ватный диск, которым обрабатываются лицо, шея и зона декольте. Не смывается.	Шаг 2.
BIO PHYTO SUPPLING GEL Размягчающий гель	Наносится на кожу лица в виде маски, затем создается окклюзия с помощью полиэтиленовой пленки. Через 10–15 мин пленка удаляется и можно проводить аппаратную или ручную чистку.	Шаг 3.

BIO PHYTO HERBAL PEEL Растительный пилинг	Небольшое количество пилинга (3–4 мл) наносится на кожу в виде маски, минуя орбитальную зону. Препарат остается на коже 5–10 мин, затем смывается прохладной водой.	Шаг 4а.
BIO PHYTO EN-LIGHTENING EYE AND NECK CREAM осветляющий крем для кожи вокруг глаз и шеи	Небольшое количество крема наносится на кожу вокруг глаз и шеи и внедряется легкими движениями до полного впитывания.	Шаг 9.
BIO PHYTO CORRECTOR лосьон для локальной коррекции	Используется локально для туширования воспалительных элементов. Небольшое количество препарата (0,5 мл) наносится на проблемные участки кожи с помощью аппликатора.	Шаг 4+.
BIO PHYTO COMFORTING MASSAGE CREAM успокаивающий массажный крем	Препарат массажными движениями наносится на кожу лица, шеи и зоны декольте. Затем косметолог проводит массаж.	Шаг 5.
BIO PHYTO SEB-ADJUSTOR MASK себорегулирующая маска	Наносится на кожу лица, минуя орбитальную зону. Остается на коже на 15–20 минут, затем смывается теплой водой.	Шаг 6А.
BIOPHYTOZAA-TARMASK маска «ЗААТАР»	Наносится на кожу лица, минуя орбитальную зону. Остается на коже на 15–20 минут, затем смывается теплой водой.	Шаг 6В.
BIO PHYTO ANTI ROUGEURS MASK противокуперозная маска	Наносится на кожу лица, минуя орбитальную зону. Остается на коже на 15–20 минут, затем смывается теплой водой.	Шаг 6С.

BIO PHYTO REVI-TALIZING MASK Восстанавливающая маска	Наносится на кожу лица, минуя орбитальную зону. Остается на коже на 15–20 минут, затем смывается теплой водой.	Шаг 6D.
BIO PHYTO ALLURING SERUM сыворотка «очарование»	Небольшое количество препарата наносится на кожу лица, шеи и зоны декольте. Легкими движениями внедряется до полного впитывания.	Шаг 7.
BIO PHYTO ZAA-TAR CREAM крем «ЗААТАР»	Небольшое количество препарата (1 мл) наносится на кожу лица, шеи и декольте, минуя орбитальную зону.	Шаг 8А.
BIO PHYTO ULTI-MATE DEFENSE TINTED DAY CREAM SPF 20 дневной крем «обслюющая защита» SPF20 с тоном	Небольшое количество препарата (1 мл) наносится на кожу лица, шеи и декольте, минуя орбитальную зону.	Шаг 8В.

Уход за кожей больных розацеа в условиях косметологического кабинета. Общепринятые стандарты косметологической помощи на сегодняшний день отсутствуют. Для разработки полноценных стандартов, которые будут действительно полезны, а не станут средством цензуры и ограничения возможностей специалистов, необходимы большая многолетняя работа по сбору статистики и проведение крупных исследований по оценке эффективности, безопасности и экономической целесообразности имеющихся методов воздействия (Н.А. Полонская).

Пациентам с розацеа следует быть осторожными при выборе и проведении косметологических процедур. Профессиональная косметика должна быть адаптирована для чувствительной и склонной к покраснению коже. Рекомендовано избегать агрессивных воздействий на лицо: распаривание, мезотерапия, криомассаж, пилинг броссаж, вакуумные чистки, ультрафиолетовое облучение [45].

Желательно применять релаксирующие процедуры: ароматерапия, микротоковая терапия, ионофорез, ультразвук, охлаждающие маски.

Н.А. Полонская рекомендует авторские методики [34]:

1. Процедуры с комбинированными пилингами-сыворотками. В состав пилингов-сывороток, наряду с отшелушивающими компонентами, входят ингредиенты с восстанавливающим, стимулирующим, противовоспалительным эффектами, которые обладают минимальным раздражающим действием. Ингредиенты с антиоксидантным и противовоспалительным действиями (витамины А и С, экстракты лекарственных растений) способствуют рассасыванию папулопустулезных элементов и уменьшению болезненности и выраженности поствоспалительной эритемы.
2. Процедуры для восстановления кожного барьера. Использование мягкого очищающего средства, поверхностного пилинга на основе молочной сыворотки и сыра, успокаивающего лосьона с растительными экстрактами, регенерирующего геля и защитного крема.
3. Фототерапия, с использованием широкополосных источников света (IPL) или лазерного излучения в сочетании с процедурой для восстановления кожного барьера.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современная медицина сделала огромные шаги в диагностике, терапии и профилактике розацеа. Раскрыты вопросы эпидемиологии и классификации розацеа. Выявлены новые патофизиологические аспекты и особенности развития и течения воспаления при розацеа. Исследователями разработаны схемы терапии и ухода с учетом особенностей кожи больных розацеа. Применяются различные аппаратные и косметологические методы терапии.

Отмечается разработка лекарственных средств с точкой приложения на патофизиологические звенья воспаления при розацеа. Разработаны клинические рекомендации по введению больных розацеа.

Несмотря на многочисленные исследования и полученные данные единого механизма в этиологии и патофизиологии розацеа нет. Ведутся поиски в понимании течения патологического процесса при розацеа, которые могут стать точкой приложения в терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Адаскевич, В. П.* Акне вульгарные и розовые : руководство / В. П. Адаскевич. – Москва : Медицинская книга ; Нижний Новгород : Издательство НГМА, 2005. – 159 с.
2. *Адаскевич, В. П.* Диагностические индексы в дерматологии : руководство / В. П. Адаскевич. – Москва : Медицинская книга, 2004. – 165 с.
3. Акне и розацеа / под ред. Н. Н. Потекаева. – Москва : БИНОМ, 2007. – 213 с.
4. *Аравийская, Е. Р.* Федеральные клинические рекомендации по ведению больных розацеа [Электронный ресурс] / Е. Р. Аравийская, А. В. Самцов. – Москва, 2013. – Режим доступа: http://mguppmc.ru/about/publications.php?ELEMENT_ID=616.
5. *Арипова, М. Л.* Розацеа и описторхозная инвазия / М. Л. Арипова, С. А. Хардинова, А. П. Зима // Вестник Авиценны. – 2013. – № 9. – С. 85–89.
6. *Афанасьева М. А., Бадеева М. Ю.* Дерматомиозит-маскарад дебютов // Практическая медицина. – 2011. – №. 55. – С 164–167.
7. *Бабкина, А. В.* Состояние желудочно-кишечного тракта и иммунитета у больных розацеа / А. В. Бабкина, М. А. Федотова // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2011. – Т. 35, № 3. – С. 231–234.
8. *Буянова, О. В.* Особливості в зміні мікрофлори шкіри обличчя при рожевих вугрях / О. В. Буянова, Н. Ю. Сенишин, Л. О. Хімейчук // Дерматологія та венерологія. – 2009. – Т. 46, № 4. – С. 77–81.
9. *Гебра Ф.* Руководство к изучению болезней кожи / Под ред. А. Полотебнова. — СПб.: Изд-во О.И. Бакста, 1876. – 781 с.
10. *Дарье Ж.* Основы дерматологии (перевод с франц.), М. Л., – 1930.
11. *Додина, М. И.* Клинические, иммунологические и морфологические взаимосвязи у больных розацеа на фоне лечения пимекролимусом : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. И. Додина. – Москва, 2011. – 25 с.
12. *Дубровина, А. А.* Коррекция гемодинамических нарушений при розацеа высокоинтенсивным лазерным излучением: автореф. дис. канд. мед. наук / А. А. Дубровина. – Санкт-Петербург, 2011. – 20 с.
13. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний : пер. с англ. / ред. А.Д. Кацамбас, Т.М. Лотти. – 2-е изд. – Москва : МедПресс-информ, 2009. – 736 с.

14. *Елистратова, Л. Л.* Морфология биопленки кожи лица при акнеподобных дерматозах, осложненных демодекозом / Л.Л. Елистратова, Н. И. Потатуркина-Нестерова, А. С. Нестеров // *Фундаментальные исследования.* – 2012. – № 8. – С. 308–310.
15. *Елистратова, Л. Л.* Особенности клинического течения розацеа при сочетании с демодекозом / Л. Л. Елистратова, Н. И. Потатуркина-Нестерова, А. С. Нестеров // *Казанский медицинский журнал.* – 2012. – Т. 93, № 6. – С. 899–902.
16. *Заславский Д. В., Егорова Ю. С., Оловяшников О. В.* К вопросу об истории и комплексном лечении розацеа // *Клин дерматолог и венеролог.* – 2009. – Т. 3. – С. 80–84.
17. *Катаханова, О.А.* Комплексная терапия акнеформных дерматозов / О. А. Катаханова, А. М. Катаханова, А. В. Стенин // *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология.* – 2014. – № 2. – С. 12–18.
18. *Кевра, М. К.* Фактор некроза опухолей: изучение роли в организме / М.К. Кевра // *Медицинские новости.* – 1995. – № 8. – С. 3–22.
19. Клинические особенности и патоморфология кожи при аллергодерматозах, ассоциированных с описторхозом / С. Р. Сенчукова, Е. Б. Романов, Е. В. Колдышева, Ю. В. Торнуев // *Фундаментальные исследования.* – 2012. – № 5. – С. 115–119.
20. *Ковальчук, Л. А.* Опыт лечения больных розацеа / Л. А. Ковальчук, В. Ю. Гончарук // *Инновационные технологии в диагностике и лечении кожных заболеваний и инфекций урогенитального тракта : материалы регион. науч.-практ. конф. с междунар. участием.* – Гродно : ГрГМУ, 2012. – С. 64–67.
21. *Ковальчук, М. Т.* Ендотоксикоз у хворих з різними формами розацеа й супутніми паразитогами / М. Т. Ковальчук // *Дерматологія та венерологія.* – 2011. – Т. 51, № 1. – С. 64–68.
22. *Кочергин, Н. Г.* Дерматологическое качество жизни как психосоматический симптом дерматоза / Н. Г. Кочергин, Л. М. Смирнова // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* – 2006. – № 4. – С. 11–15.
23. *Михнёва, Е .Н.* Лечение розацеа / Е.Н. Михнёва // *Дерматологія та венерологія.* – 2012. – Т. 58, № 4. – С. 90–95.
24. Молекулярные механизмы патогенеза розацеа (обзор) / А. В. Давыдова, А .Л. Бакулев, А. В. Моррисон, М. А. Леонова // *Саратовский научно-медицинский журнал.* – 2013. – Т. 9, № 3. – С. 561–565.
25. *Монахов, С. А.* Часослов дерматоИЗОвенеролога / С. А. Монахов. – Москва : Искусство и Образование, 2008. – 95 с.

26. *Музыченко, А. П.* Клинико-иммунологическая оценка эффективности изотретиноина в лечении розацеа / А. П. Музыченко // Труды молодых ученых 2011 : сб. науч. работ / под ред. А. В. Сикорского. – Минск : БГМУ, 2011. – С. 108–112.
27. *Музыченко, А. П.* Особенности иммунного статуса у пациентов с розацеа / А. П. Музыченко // Материалы конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора М. П. Шейбака. – Гродно : ГрГМУ, 2011. – С. 334.
28. *Музыченко, А. П.* Роль иммунной и тиреоидной дисфункции при розацеа / А. П. Музыченко // Инновационные технологии в диагностике и лечении кожных заболеваний и инфекций урогенитального тракта : материалы регион. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Гродно : ГрГМУ, 2012. – С. 100–103.
29. *Мустафаев, Д. М.* Хирургическое лечение больных ринофимой с применением холодной плазмы / Д. М. Мустафаев, В. М. Свистушкин // Российская оториноларингология. – 2010. – Т. 48, № 5. – С. 44–49.
30. *Обгольц, И. А.* Новые подходы к терапии розацеа / И. А. Обгольц, О. Б. Немчанинова // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. – 2010. – № 4. – С. 17–21.
31. *Олисова, О. Ю.* Роль фактора роста сосудистого эндотелия в патогенезе розацеа и его медикаментозная коррекция / О. Ю. Олисова, М. И. Додина, Н. Е. Кушлинский // Клиническая дерматология и венерология. – 2012. – № 1. – С. 49–55.
32. *Пашинян, А. Г.* Лечение розацеа / А. Г. Пашинян // Клиническая дерматология и венерология. – 2009. – № 1. – С. 64–66.
33. *Перламутров, Ю. Н.* Сравнительная оценка эффективности различных методов терапии розацеа / Ю. Н. Перламутров, В. Ш. Сайдалиева, К. Б. Ольховская // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – № 3. – С. 73–79.
34. *Полонская Н. А.* Возможности косметологической помощи пациентам с розацеа // Пластическая хирургия и косметология. 2009. – Презентационный номер. – С. 97–100.
35. *Потекаев, Н. Н.* Розацеа / Н. Н. Потекаев. – Москва ; Санкт-Петербург : БИНОМ, 2000. – 143 с.
36. *Потекаев Н. Н., Соколова А. А.* Опыт успешной терапии болезни Морбигана. // Клиническая дерматология и венерология. – 2010, № 1. – С. 28–30.
37. Применение медицинской озотно–кислородной смеси в практике дерматолога / О. А. Биткина, Л. И. Филиппова, Г. А. Пантелеева и др. // Медицинский альманах. – 2010. – Т. 11, № 2. – С. 317–321.

38. *Проценко, Т. В.* Ефективність аерокріотерапії у комплексному лікуванні хворих із ранніми, пізніми та рожевими акне / Т. В. Проценко, В. Б. Андрійчук // *Дерматологія та венерологія*. – 2013. – № 1. – С. 58–63.
39. *Родионов, А. Н.* Дерматокосметология : поражения кожи лица и слизистых диагностика, лечение, профилактика / А. Н. Родионов. – Санкт-Петербург : Наука и техника, 2011. – 909 с.
40. Розацеа: новые подходы к старым проблемам / Е. Н. Волкова, Н. К. Осипова, Ю. А. Родина, А. А. Григорьева // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. – 2010. – № 2. – С. 33–39.
41. Роль сосудистых нарушений в возникновении и поддержании воспаления в патогенезе розацеа / Н. А. Слесаренко, М. А. Леонова, Н. Б. Захарова и др. // *Саратовский научно-медицинский журнал*. – 2012. – Т. 8, № 2. – С. 650–654.
42. *Сайдалиева, В. Ш.* Сравнительное изучение эффективности различных схем лечения розацеа : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. Ш. Сайдалиева. – Москва, 2012. – 26 с.
43. *Сайдалиева, В. Ш.* Эффективность низких доз изотретиноина при лечении больных папулопустулезным подтипом розацеа / В. Ш. Сайдалиева // *Лечебное дело*. – 2012. – № 2. – С. 88–92.
44. *Самоделкина, К. А.* Современные концепции этиологии и патогенеза розацеа / К. А. Самоделкина, Н. Г. Короткий, Т. В. Маяцкая // *Клиническая дерматология и венерология*. – 2012. – № 3. – С. 4–8.
45. *Самцов, А. В.* Акне и акнеформные дерматозы. / А. В. Самцов. – 2-е изд. доп. и перераб. – М.: ООО «ФАРМТЕК», 2014. – 352 с.
46. *Санакоева, Э. Г.* Современные аспекты патогенеза и принципы терапии акне и розацеа / Э. Г. Санакоева, С. А. Масюкова, И. В. Ильина // *Планирование и обеспечение подготовки и переподготовки кадров для отраслей пищевой промышленности и медицины: сборник материалов научно-практической конференции-выставки*. – Москва, 2013. – С. 76–78.
47. *Сирмайс, Н. С.* Оптимизация терапии больных с торпидно протекающими формами розацеа : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. С. Сирмайс. – Москва, 2012. – 25 с.
48. *Сирмайс, Н. С.* Оценка эффективности терапии розацеа Изотретиноином (Акнекутан) и схемы его дозирования / Н. С. Сирмайс, М. В. Устинов // *Клиническая дерматология и венерология*. – 2011. – № 6. – С. 67–71.
49. *Скрипкин Ю. К., Кубанова А. А., Акимов В. Г.* Кожные и венерические болезни. – М., 2012. – С. 133–135.

50. *Слесаренко Н. А.* Наследственный геморрагический ангиоматоз (болезнь Ослера—Рандю) // Клиническая дерматология и венерология. – 2010. С. 41-44.
51. *Слесаренко Н. А.* Роль *Helicobacter pylori* как триггерного фактора в развитии розацеа и влияние ее эрадикации на течение дерматоза // Вестник дерматол. и венерол. – 2012. – №2 – С. 33–39.
52. Современные представления о патогенезе розацеа / М. И. Кудрина, Н. Н. Потекаев, С. Н. Потекаев, А. Н. Львов // Вестник дерматологии и венерологии. – 1998. – № 2. – С. 16–21.
53. *Соркина И. Л.* Рациональная фармакотерапия розацеа с учетом микроциркуляции кожи и микробного пейзажа : дисс...кан. мед. наук. – Москва. – 2014. – 116 с.
54. *Тарасенко, Г. Н.* Роль патологии пищеварительного тракта и печени в патогенезе розацеа / Г. Н. Тарасенко, Е. С. Васильева, С. А. Белякин // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2010. – № 1. – С. 52–54
55. *Ткачева, О. Ю.* Эффективность применения стандартной терапии больных розацеа фациальной области с анализом трансформации их психоэмоциональной сферы / О. Ю. Ткачева, Л. В. Силина, И. И. Бобынцев // Врач-аспирант. – 2013. – Т. 61, № 6/2. – С. 307–311.
56. *Утц, С. Р.* Оценка психосоматических изменений и изучение состояния вегетативной нервной системы у больных розацеа / С. Р. Утц, А. В. Моррисон, А. В. Давыдова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т. 8, № 2. – С. 664–667.
57. *Флетчер, Р.* Клиническая эпидемиология: основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер ; пер. с англ. под ред. С. Е. Бащинского, С. Ю. Варшавского. – Москва : Медиа сфера, 2004. – 347 с.
58. *Хайрутдинов, В. Р.* Розацеа: современные представления о патогенезе, клинической картине и лечении / В. Р. Хайрутдинов // Дерматовенерология и косметология. – 2014. – № 3. – С. 32–37.
59. *Харитонов, О. Г.* Еритематозно-папулезная форма розацеа – результати імуногістохімічного дослідження стану уражених ділянок / О. Г. Харитонов // Морфологія. – 2011. – Т. 5, № 4. – С. 60–66.
60. *Харитонов, О. Г.* Папуло-пустулезная форма розацеа – результати імуногістохімічного дослідження стану уражених ділянок / О. Г. Харитонов, Т. В. Святенко // Морфологія. – 2012. – Т. 6, № 1. – С. 54–58.
61. *Чеботарёв, В. В.* Болезнь Морбигана / В. В. Чеботарёв, А. В. Одинец, Е. Н. Шиханова // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. – 2010. – № 5. – С. 64–66.

62. *Шакирова, А. Т.* Особенности клинической эволюции розовых угрей (Акне-розацеа) / А. Т. Шакирова // Вестник КРСУ. – 2012. – Т. 12, № 9. – С. 149–151.
63. Эффективность применения фосфоглива в комплексной терапии больных розацеа / О. В. Кобцева, Н. Г. Филиппенко, Е. В. Письменная, А. Е. Пуликов // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". – 2011. – № 1. – С. 41–44.
64. *Юцковская, Я. А.* Обоснование патогенетической терапии при акне-подобных дерматозах, осложнённых клещевой инвазией *Demodex folliculorum* / Я. А. Юцковская, Н. В. Кусая, С. Б. Ключник // Клиническая дерматология и венерология. – 2010. – № 3. – С. 60–63.
65. *Якушина, А. Д.* Галектин-1: роль в формировании особенностей врожденного и приобретенного иммунитета / А. Д. Якушина, А. Е. Савельева, А. П. Зима // Медицинская иммунология. – 2014. – Т. 14, № 1/2. – С. 21–32.
66. An evaluation of potential correlations between pathophysiologic mechanisms, clinical manifestations, and management of rosacea / J. Q. Del Rosso, R. L. Gallo, E. Tanghetti et al. // *Cutis*. – 2013. – Vol. 91, Suppl. 3. – P. 1–8.
67. *Aldrich N. et al.* Genetic vs Environmental Factors That Correlate With Rosacea: A Cohort-Based Survey of Twins // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2015. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.2230.
68. Antinuclear antibodies in rosacea patients [Electronic resource] / A. Woźniacka, M. Salamon, D. McCauliffe, A. Sysa-Jędrzejowska // *Postepy Dermatol. Alergol.* – 2013. – Vol. 1. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3834698/>.
69. *Aubdool, A. A.* Neurovascular aspects of skin neurogenic inflammation / A. A. Aubdool, S. D. Brain / *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* – 2011. – Vol. 15, № 1. – P. 33–39.
70. *Augustin M. et al.* Prevalence of skin lesions and need for treatment in a cohort of 90 880 workers // *British Journal of Dermatology*. – 2011. – Т. 165. – №. 4. – С. 865-873.
71. *Bribeche M. R. et al.* Clinical and experimental assessment of the effects of a new topical treatment with praziquantel in the management of rosacea // *International journal of dermatology*. – 2014. – Vol. 54, N 4, – P. 481-487.
72. *Casas C. et al.* Quantification of *Demodex folliculorum* by PCR in rosacea and its relationship to skin innate immune activation // *Experimental dermatology*. – 2012. – Vol. 21, № 12. – P. 906-910.

73. Cathelicidin, kallikrein 5, and serine protease activity is inhibited during treatment of rosacea with azelaic acid 15% gel / A.B. Coda, T. Hata, J. Miller et al. // J. Am. Acad. Dermatol. – 2013. – Vol. 69, № 4. – P. 570–577.
74. *Chang A. L. S. et al.* Assessment of the Genetic Basis of Rosacea by Genome-Wide Association Study // Journal of Investigative Dermatology. – 2015; №135, 1548–1555
75. Clinical, cellular, and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea / M. Steinhoff, J. Buddenkotte, J. Aubert et al. // J. Investig. Dermatol. Symp. Proc. – 2011. – Vol. 15, N 1. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3704130/>.
76. Concentration of selected cytokines in serum of patients with acne rosacea / M. Salamon, A. Sysa-Jedrzejowska, J. Lukamowicz et al. // Przegl. Lek. – 2008. – Vol. 65, N 9. – P. 371–374.
77. *Cohen A. F., Tiemstra J. D.* Diagnosis and treatment of rosacea. J. Am Board Fam Pract.–2002. – Vol.15, № 3. – P. 214–217.
78. *Fallen R. S., Gooderham M.* Rosacea. Update on Management and Emerging Therapies. Skin Therapy Lett. – 2012. – № 17(10).– P. 1–4.
79. *Culp, B.* Rosacea: A review / B. Culp, N. Scheinfeld // P. T. – 2009. – Vol. 34, № 1. – P. 38–45.
80. Dermoscopic patterns of common facial inflammatory skin diseases / A. Lallas, G. Argenziano, Z. Apalla et al. // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2014. – Vol. 28, № 5. – P. 609–614.
81. Distribution and expression of non-neural transient receptor potential (TRPV) ion channels in rosacea / M. Sulk, S. Seeliger, J. Aubert et al. // J. Invest. Dermatol. – 2012. – Vol. 132. – P. 1253–1262.
82. *Ding S. Z, Minohara Y, Fan X. J. et al.* Helicobacter pylori infection induces oxidative stress and programmed cell death in human gastric epithelial cells. Infect Immun – 2007. – Vol. 75. – P. 4030–4039.
83. *Dispenza M. C, Wolpert E. B, Gilliland K. L. et al.* Systemic isotretinoin therapy normalizes exaggerated TLR-2-mediated innate immune responses in acne patients. J Invest Dermatol. – 2012. – Vol.– 132. – P. 2198-205.
84. *Dorschner, R. A.* Rosacea, the face of innate immunity / R.A. Dorschner, M.R. Williams, R.L. Gallo // Br. J. Dermatol. – 2014. – Vol. 171, № 6. – P. 1282–1284.
85. *Fallen, R. S.* Rosacea: update on management and emerging therapies / R.S. Fallen, M. Gooderham // Skin. Therapy Lett. – 2012. – Vol. 17, № 10. URL: <http://www.skintherapyletter.com/2012/17.10/1.html>.
86. *Feser, A.* Periorbital dermatitis: Causes, differential diagnoses and therapy / A. Feser, V. Mahler // J. Dtsch. Dermatol. Ges. – 2010. – Vol. 8. – P. 159–166.

87. *Frosch P. J., Kligman A. M.* A method for appraising the stonging capacity of topically applied substances / P.J. Frosch, A.M. Kligman // *J. Cosmet Sci* 1977; – Vol. 28, – P. 197—201.
88. Galectin-3 functions as an opsonin and enhances the macrophage clearance of apoptotic neutrophils / A. Karlsson, K. Christenson, M. Matlak et al. // *Glycobiology*. – 2009. – Vol. 19, N 1. – P. 16–20.
89. Galectin-3 and the skin / L. Larsen, H. Y. Chen, J. Saegusa, F. T. Liu // *J. Dermatol. Sci.* – 2011. – Vol. 64, N 2. – P. 85–91.
90. Galectin-7, induced by cis-urocanic acid and ultraviolet B irradiation, down-modulates cytokine production by T lymphocytes / T. Yamaguchi, K. Hiromasa, R. Kabashima-Kubo et al. // *Exp. Dermatol.* – 2013. – Vol. 22, № 12. – P. 840–842.
91. *Goldberg, D. J.* Acne and rosacea-epidemiology, diagnosis and treatment / D.J. Goldberg, A.L. Berlin. – Manson : Publishing Ltd., 2012. – 96 p.
92. *Gollnick H, Blume-Peytavi U, Szabo E. L. et al.* Systemic isotretinoin in the treatment of rosacea – doxycycline- and placebo-controlled, randomized clinical study. *J Dtsch Dermatol Ges.* – 2010. – № 8 – P. 505–515.
93. *Gravina A. G. et al.* Helicobacter pylori infection but not small intestinal bacterial overgrowth may play a pathogenic role in rosacea // *United European Gastroenterology Journal*. – 2014. – Vol. 3, № 1. – P. 17–24.
94. *Gürer M. A. et al.* The seroprevalence of Helicobacter pylori and nitric oxide in acne rosacea // *International journal of dermatology*. – 2002. – Vol. 41, N 11. – P. 768–770.
95. Helicobacter pylori infection and skin disorders / Z. Kutlubay, T. Zara, B. Engin et al. // *Hong Kong Med. J.* – 2014. – Vol. 20. – P. 317–324.
96. *Hengge, U. R.* Off-label-Indikationen für topisches Tacrolimus / U. R. Hengge // *Der. Hautarzt.* – 2013. – Vol. 64. – P. 752–756.
97. *Holmes, A. D.* Potential role of microorganisms in the pathogenesis of rosacea / A. D. Holmes // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2013. – Vol. 69. – P. 1025–1032.
98. If You Have Rosacea, You're Not Alone [Electronic resource] : patient instruction / National Rosacea Society. – URL: <http://www.rosacea.org/patients/index.php>.
99. Interventions for rosacea (Review) [Electronic resource] / E. J. van Zuu- ren, S. Kramer, B. Carter et al. // *The Cochrane Library*. – 2011. – URL: <http://www.cochranelibrary.com>.
100. *Jang Y. H. et al.* Immunohistochemical expression of matrix metallopro- teinases in the granulomatous rosacea compared with the non-granulomatous rosacea // *Journal of the European Academy of Der- matology and Venereology*. – 2011. – Vol. 25, № 5. – P. 544–548.

101. *Kramer, F.* Galectin-3: clinical utility and prognostic value in patients with heart failure / F. Kramer // Research Reports in Clinical Cardiology. – 2013. – Vol. 4. – P. 13–12.
102. *Kim M. B. et al.* Pimecrolimus 1% cream for the treatment of rosacea // The Journal of dermatology. – 2011. – T. 38. – №. 12. – C. 1135-1139.
103. *Layton, A.* Emerging therapies in rosacea / A. Layton, D. Thiboutot // J. Am. Acad. Dermatol. – 2013. – Vol. 69. – P. 57–65.
104. *Lacey N. et al.* Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea // British Journal of Dermatology. – 2007. – Vol. 157. – №. 3. – P. 474–481.
105. *Leyden, J. J.* The evolving view of rosacea / J. J. Leyden // J. Am. Acad. Dermatol. – 2013. – Vol. 69, № 6, Suppl. 1. – P. S1.
106. *Liu P. T. et al.* Cutting edge: all-trans retinoic acid down-regulates TLR2 expression and function // The Journal of Immunology. – 2005. – Vol. 174. – №. 5. – P. 2467–2470.
107. Mast cells are key mediators of cathelicidin-initiated skin inflammation in rosacea / Y. Muto, Z. Wang, M. Vanderberghe et al. // J. Invest. Dermatol. – 2014. – Vol. 134, № 11. – P. 2728–2736.
108. *Mastrofrancesco A., Ottaviani M., Aspite N. et al.* Azelaic acid modulates the inflammatory response in normal human keratinocytes through PPARgamma activation // Exp. Dermatol. 2010. – Vol. 19. № 9. – P. 813–820.
109. *McAleer M. A., Fitzpatrick P., Powell F. C.* Papulopustular rosacea: prevalence and relationship to photodamage // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2010. – T. 63. – №. 1. – C. 33-39.
110. *Ochieng, J.* Regulation of cellular adhesion to extracellular matrix proteins by galectin-3 / J. Ochieng, M.L. Leite-Browning, P. Warfield // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1998. – Vol. 246, № 3. – P. 788–791.
111. *Powell F.* Rosacea: diagnosis and management. New York: Informa Healthcare. – 2009. – 140 p.
112. Polygonal vessels of rosacea are highlighted by dermoscopy / A. Lallas, G. Argenziano, C. Longo et al. // Int. J. Dermatol. – 2014. – Vol. 53, № 5. – P. 325–327.
113. Predictive values of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction / R.A. de Boer, D.J. Lok, T. Jaarsma et al. // Ann. Med. – 2011. – Vol. 43, №1. – P. 60–68.
114. Psoriasis in humans is associated with down-regulation of galectins in dendritic cells / H. de la Fuente, S. Perez-Gala, P. Bonay et al. // J. Pathol. – 2012. – Vol. 228, –№ 2. – P. 193–203.
115. *Reinholz M. et al.* Rosacea-s1 guideline //JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. – 2013. – Vol. 11, N 8. – P. 768-780.

116. *Rodriguez-Cerdeira, C.* Clinical application of development of nonantibiotic macrolides that correct inflammation-driven immune dysfunction in inflammatory skin diseases [Electronic resource] / C. Rodriguez-Cerdeira, E. Sanchez-Blanco, A. Molares-Vila // *Mediators Inflamm.* – 2012. – Vol. 2012. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3507315/>.
117. *Rolleston, J. D.* A Note on the Early History of Rosacea / J.D. Rolleston // *Proc. R. Soc. Med.* – 1933. – Vol. 26, № 4. – P. 327–329.
118. Rosacea and rhinophyma / Y. Tüzün, R. Wolf, Z. Kutlubay et al. // *Clin. Dermatol.* – 2014. – Vol. 32. – P. 35–46.
119. Rosacea: Current state of epidemiology / J. Tan, M. Berg // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2013. – Vol. 69. – P. S27–S35.
120. Rosacea: the Cytokine and Chemokine Network / P. A. Gerber, B. A. Bühren, M. Steinhoff, B. Homey // *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* – 2011. – Vol. 15, № 1. – P. 40–47.
121. *Rosso, Del J. Q.* Advances in understanding and managing rosacea: part 1: connecting the dots between pathophysiological mechanisms and common clinical features of rosacea with emphasis on vascular changes and facial erythema / J. Q. Del Rosso // *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* – 2012. – Vol. 5. – P. 16–26.
122. *Salzer, S.* Face-to-face with anti-inflammatory therapy for rosacea / S. Salzer, T. Ruzicka, J. Schaubert // *Exp. Dermatol.* – 2014. – Vol. 23, № 6. – P. 379–381.
123. *Sato D. et al.* Peroxiredoxin I protects gastric mucosa from oxidative injury induced by H. pylori infection // *Journal of gastroenterology and hepatology.* – 2008. – Vol. 23, № 4. – P. 652–659.
124. *Scheinfeld, N. S.* Rosacea / N. S. Scheinfeld // *Skinmed.* – 2006. – Vol. 5. – P. 191–194.
125. Serum levels of galectin-3: possible association with fibrosis, aberrant angiogenesis, and immune activation in patients with systemic sclerosis / T. Taniguchi, Y. Asano, K. Akamata et al. // *J. Rheumatol.* – 2012. – Vol. 39, № 3. – P. 539–544.
126. *Shanler S. D, Ondo A. L.* Successful treatment of the erythema and flushing of rosacea using a topically applied selective alpha-1-adrenergic receptor agonist, oxymetazoline. / S. D. Shanler, A. L. Ondo // *Arch. Dermatol.* 2007; – 2013. – Vol. 143, № 11. – P.1369–1371.
127. *Sharma V. K. et al.* A study of the prevalence of Helicobacter pylori infection and other markers of upper gastrointestinal tract disease in patients with rosacea // *The American journal of gastroenterology.* – 1998. – Vol. 93, № 2. – P. 220–222.
128. *Shim, T. N.* The effect of pulsed dye laser on the dermatology life quality index in erythematotelangiectatic rosacea patients: an assessment / T. N. Shim, A. Abdullah // *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* – 2013. – Vol. 6. – P. 30–32.

129. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea / J. Wilkin, M. Dahl, M. Detmar et al. // J. Am. Acad. Dermatol. – 2002. – Vol. 46, № 4. – P. 584–587.
130. Standard grading system for rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and staging of rosacea / J. Wilkin, M. Dahl, M. Detmar et al. // J. Am. Acad. Dermatol. – 2004. – Vol. 50. – P. 907–912.
131. *Stein G. L. et al.* Long-Term Safety of Ivermectin 1% Cream vs Azelaic Acid 15% Gel in Treating Inflammatory Lesions of Rosacea: Results of Two 40-Week Controlled, Investigator-Blinded Trials // Journal of drugs in dermatology: JDD. – 2014. – Vol. 13. – № 11. – P. 1380-1386.
132. *Steinhoff, M.* New insights into rosacea pathophysiology: A review of recent findings / M. Steinhoff, J. Schaubert, J.J. Leyden // J. Am. Acad. Dermatol. – 2013. – Vol. 69. – P. 15–26.
133. *Steinhoff M. et al.* Clinical, cellular, and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea // Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. – Nature Publishing Group, 2011. – Vol. 15. – №1. – P. 2–11.
134. Successful treatment of oral itraconazole for infantile hemangiomas: A case series. / Ran, Y., Chen, S., Dai, Y., et al. // The Journal of Dermatology. – 2015. – Vol. 42. – P. 202–206.
135. Symptom severity and psychological sequelae in rosacea: results of a survey / D. Böhm, P. Schwanitz, S. Stock Gissendanner et al. // Psychol. Health Med. – 2014. – Vol. 19, № 5. – P. 586–591.
136. *Taieb A. et al.* Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial // British Journal of Dermatology. – 2014. – Vol. 172, № 4. – P. 1103–1110.
137. The south-east Scotland dermatology workload study: 30 years' analysis / S. A. Holme, V. E. Scott-Lang, E. T. Ooi et al. // Br. J. Dermatol. – 2012. – Vol. 167. – P. 123–130.
138. VEGFR1 and VEGFR2 involvement in extracellular galectin-1- and galectin-3-induced angiogenesis [Electronic resource] / N. D'Haene, S. Sauvage, C. Maris et al. // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 6. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3684579>.
139. *Webster, G.* Ocular rosacea: A dermatologic perspective / G. Webster, M. Schaller // J. Am. Acad. Dermatol. – 2013. – Vol. 69. – P. 42–43.
140. *Webster, G. F.* Rosacea / G.F. Webster // Med. Clin. N. Am. – 2009. – Vol. 93. – P. 1183–1194.

141. *Whitfeld M. et al.* Staphylococcus epidermidis: a possible role in the pustules of rosacea // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2011. – Т. 64. – №. 1. – С. 49–52.
142. *Yamasaki, K.* Rosacea as a disease of cathelicidins and skin innate immunity / K. Yamasaki, R.L. Gallo // J. Investig. Dermatol. Symp. Proc. – 2011. – Vol. 15. – P. 12–15.
143. *Yamasaki, K.* The molecular pathology of rosacea / K. Yamasaki, R.L. Gallo // J. Dermatol. Sci. – 2009. – Vol. 55, № 2. – P. 77–81.
144. *Zuuren, E. J.* Lack of 'appropriately assessed' patient-reported outcomes in randomized controlled trials assessing the effectiveness of interventions for rosacea / E.J. Zuuren, Z. Fedorowicz // Br. J. Dermatol. – 2013. – Vol. 168. – P. 442–444.
145. National rosacea society: [Электронный ресурс] // 1996-2015 Barrington, IL., URL: <http://www.rosacea.org> (Дата обращения: 07.03.2015).
146. Доступ к видеоархиву: [Электронный ресурс] // Дерматология в России М., 2007–2014. URL: <http://www.dermatology.ru/avsubscribe> (Дата обращения: 05.03.2014).

Оглавление

Предисловие	3
Введение	4
Список сокращений.....	5
Глава 1. Этиология и патогенез розацеа	6
Эпидемиология	6
Историческая справка.....	7
Этиопатогенетические аспекты развития розацеа	11
Экзогенные факторы.....	11
Роль иммунной системы.....	13
Сосудистые факторы.....	16
Роль вазоактивных пептидов.....	18
Роль системы гемостаза	19
Патология желудочно-кишечного тракта.....	19
Demodex folliculorum и микрофлора кожи.....	29
Генетическая теория.....	33
Прочие факторы.....	34
Глава 2. Клинические проявления розацеа.....	39
Классификация розацеа.....	39
Клиника розацеа.....	41
Прерозацеа.....	41
Эритематозно-телеангиэктатическая розацеа.....	42
Папулёзная и пустулёзная розацеа.....	44
Фиматозная розацеа.....	48
Стероидпровоцированная розацеа.....	50
Гранулематозная розацеа.....	51
Офтальморозацеа.....	51
Конглобатная розацеа.....	52
Фульминантная розацеа.....	53
Грамнегативная розацеа.....	54
Болезнь Морбигана.....	54
Дифференциальная диагностика розацеа.....	55
Дерматоскопия розацеа	69

Глава 3. Лечение розацеа	75
Местная терапия розацеа.....	75
Системная терапия	80
Физиотерапия.....	85
Уход за кожей лица больных розацеа.....	86
Собственный опыт терапии.....	87
Заключение.....	107
Литература.....	108

Научное издание

М. Л. Арипова, С. А. Хардикова

Розацеа

Издательство СибГМУ

Редактор В. А. Антонова
Оригинал-макет И. Г. Забоевкова
Обложка Л. Д. Кривцова

634050, г. Томск, пр. Ленина, 107
тел. 8(382-2) 51-41-53
E-mail: otd.redaktor@ssmu.ru

Подписано в печать 25.01.2016 г.

Формат 60x84 $\frac{1}{16}$. Бумага офсетная.

Печать ризограф. Гарнитура «Times». Печ. лист. 7,75.

Тираж 500 экз. Заказ №

Отпечатано в издательстве СибГМУ
634050, Томск, ул. Московский тракт, 2