УДК:616.5-002.2-02-092-085

РОЗАЦЕА КАК МУЛЬТИФАКТОРНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ: РОЛЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В ПАТОГЕНЕЗЕ РОЗАЦЕА И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОМПЛЕКСНОМУ ЛЕЧЕНИЮ

ХОДЖАЕВА Н.Б.[1], АБДУРАЗАКОВА Д.А.[1]

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии» МЗ РУз

https://doi.org/10.5281/zenodo.21355210

АННОТАЦИЯ

В статье представлен обзор современных данных о патогенезе розацеа, акцентируя роль оксидативного стресса в развитии заболевания. Рассмотрены основные подходы, включая медикаментозное лечение, лазерные технологии и антиоксидантную терапию.

Ключевые слова: *Розацеа, микробиом, сосуды, патогенез, лечение.*

АННОТАЦИЯ

Мақолада розатсеа патогенези ҳақидаги замонавий маълумотлар шарҳи келтирилган бўлиб, касалликнинг ривожланишида оксидатив стресснинг ролига алоҳида эътибор қаратилган. Дори-дармонлар билан даволаш, лазер технологиялари ва антиоксидант терапияни ўз ичига олган асосий ёндашувлар кўриб чиқилган.

Калит сўзлар: *Розацеа, микробиома, томирлар, патогенези, даволаш.*

ABSTRACT

The article presents a review of current data on the pathogenesis of rosacea, emphasizing the role of oxidative stress in the development of the disease. The main approaches are considered, including pharmacological treatment, laser technologies, and antioxidant therapy.

Key words: *Rosacea, microbiome, vascular changes, pathogenesis, treatment.*

Розацеа, хроническое, мультифакториальное, воспалительное заболевание кожи лица, проявляющееся эритемой, преимущественно локализующееся в центральной части лица. Она характеризуется телеангиэктазиями, папуло-пустулами, ощущениями жжения или покалывания, так называемыми «приливами», также нередко сопровождается глазными симптомами, возможны изменения текстуры кожи. Обычно проявляется в среднем и пожилом возрасте, но в последние годы заметна тенденция к более молодому началу, чаще болеют женщины. Заболевание может иметь преходящее, рецидивирующее или персистирующее течение. Поскольку заболевание затрагивает наиболее заметный участок тела, то оно сопровождается значительными психоэмоциональными последствиями.

Данная нозология впервые было описано ещё у Гиппократа и Галена, но тогда розацеа не считалось отдельным заболеванием. Симптомы розацеа считались проявлением «нарушения темперамента, избытка крови, злоупотребление алкоголем или «порочной жизни». В давние времена розацеа часто ошибочно диагностировали

как проказу, акне или сифилис. В XVIII веке врачи начали дифференцировать эритему от инфекционных заболеваний. Появился отдельный термин, описывающий «красное лицо» и сосудистые изменения, но всё еще считалось вариантом акне, или следствием алкоголизма, также «перегрева крови».[20] Далее в XIX веке дерматология отделившись от остальных дисциплин, розацеа стала отдельной нозологией, ввелся термин acne rosacea, описался сосудистый компонент (эритема, телеангиэктазии), также введение ринофимы как осложнение заболевания. В XX веке подход сменился, был рассмотрен отказ от теории «алкогольной болезни», и принято признание патогенеза розацеа как сосудистой дисрегуляции. Изучалось влияние эндокринных и желудочно – кишечных факторов и роль *Demodex folliculorum.* Ключевые открытия сформировались в XXI веке, такие как роль врождённого иммунитета (кателицидин LL-37), участие нейрососудистой регуляции и кишечного микробиома, и ассоциации с системным воспалением. В 2017 году были пересмотрены диагностические критерии в которых акцент сменился с подтипов на фенотипы.[22]

В 2002 году экспертный комитет The National Rosacea Society разработал стандартизированую систему на основе подтипов. Обозначения подтипов усложняли классификацию пациентов, учитывая совпадение клинических проявлений. В течении следующих лет благодаря новым открытиям в патогенезе и патофизиологии розацеа были разработаны новые, обновленные рекомендации в 2017 году, которые основаны на фенотипическом подходе, позволяющие более персонализированный подход к лечению.[23]

Несмотря на имеющиеся научные данные, патогенез розацеа до сих пор остаётся не выясненным до конца. Современные представления о розацеа рассматривают заболевание не как локальное нарушение, а как мультифакторное расстройство со сложным патогенезом, обусловленный влиянием иммунных, микробиологических и нейрососудистых механизмов.[1]

Нейроваскулярная дисрегуляция

Одним из основных механизмов патогенеза розацеа является нейроваскулярная дисрегуляция. У больных данной нозологией наблюдается повышенная реактивность сосудов кожи лица на разнообразные экзогенные и эндогенные триггеры, включая ультрафиолетовое излучение, температурные перепады, алкоголь, пряная пища, физическую нагрузку и стресс. Центральное звено в этом процессе играют рецепторы транзи3нтных рецепторных потенциалов (TRP-каналы), включая TRPV1, TRPA1, TRPV4. Данные рецепторы находятся на сенсорных окончаниях и могут активироваться под действием температурных факторов, капсаицина, ультрафиолетового излучения и других раздражающих веществ. Активация TRP-нейропептидов, таких как субстанция Р, кальцитонин-ген-связанный пептид (CGRP) и вазоактивный интестинальный пептид (VIP). Эти медиаторы впоследствии вызывают вазодилатацию, повышение сосудистой проницаемости и активацию воспалительных процессов. После чего, в результате этого механизма возникает клинический симптом розацеа – приливы, представляющие собой эпизоды выраженной вазодилатации и покраснения кожи лица. [12]

Врождённый иммунитет

Данный механизм является одним из наиболее изученных в патогенезе розацеа. Исследования показали, что у пациентов с этим заболеванием наблюдается повышенная экспрессия антимикробного пептида кателицидина (LL-37). Пептид LL-37 образуется из предшественника кателицидина под действием сериновой протеазы калликреина – 5(KLK5). В нормальных условиях кателицидин выполняет антимикробную функцию, участвуя в защите кожи от микроорганизмов. При розацеа повышенная активность KLK5 приводит к образованию биологически активных форм LL-37, обладающих выраженными противовоспалительными и ангиогенными свойствами. Эти пептиды способны стимулировать хемотаксис нейтрофилов, активируя и усиливая ангиогенез. Дополнительно у пациентов с розацеа

выявляется повышенная экспрессия Toll-подобных рецепторов, в частности TLR2, активация которых усиливает врождённый иммунитет и стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов.[10]

Адаптивный иммунитет

Вместе с врождённым иммунным ответом большую роль в патогенезе розацеа играет адаптивная иммунная система. В воспалительных очагах кожи при розацеа выявляются Т-лимфоциты, преимущественно относящиеся к субпопуляциям Th1 и Th17. Th1 – клетки выделяют интерферон-γ (IFN-γ), усиливающий воспаление и стимулирующий активацию макрофагов. Th-17 секретируют интерлейкин – 17(IL-17), который стимулирует миграцию нейтрофилов и усиливающий синтез провоспалительных медиаторов. IL-17 также активирует кератиноциты и стимулирует синтез антимикробных пептидов, что дополнительно усиливает воспаление. Также предполагается участие В-лимфоцитов, которые могут способствовать хронизации воспаления за счёт продукции антител и цитокинов. [19,21]

Роль микробиома

Клещи *Demodex folliculorum* считаются одним из факторов, участвующих в патогенезе розацеа. Их количество у пациентов с данным заболеванием по сравнению со здоровыми людьми определяется значительно выше. *Demodex* могут вызывать воспаление как напрямую, так и через ассоциированные с ними микроорганизмы, такие как *Bacillus oleronius*. Антигены данной бактерии способны стимулировать иммунный ответ и нарушает иммунный гомеостаз кожи.[12]

Фиброз и ремоделирование тканей

При длительном течении заболевания хроническое воспаление может приводить к ремоделированию тканей и развитию фиматозных изменений кожи. Данный процесс связан с активацией фибробластов, повышенной продукцией факторов роста, включая TGF-β, а также усиленной выработкой компонентов внеклеточного матрикса. В следствии чего развивается гиперплазия сальных желез и утолщение кожи, что клинически проявляется развитием фимы. [12]

Нарушение барьерной функции кожи

Нарушение барьерной функции кожи, которое проявляется увеличением трансэпидермальной потери воды (transepidermal water loss, TEWL) и снижением уровнем уровня липидов рогового слоя, таким образом являясь важным патогенетическим признаком заболевания. В свою очередь ослабленный эпидермальный барьер позволяет проникнуть микробным, химическим и физическим раздражителям проникнуть через эпидермальный барьер, что приводит к активации врождённого иммунного ответа и усилению воспалительных процессов в коже.[8]

Генетические факторы

Исследования показывают, что заболевание чаще встречается у людей с I и II фототипом кожи и нередко отмечается в семейном анамнезе, что предполагает генетическую предрасположенность к заболеванию. Исследования выявили связь между розацеа и генами, участвующими в регуляции врождённого иммунитета, воспалительных процессов, а также сосудистой реактивности.[8]

Ангиогенез и сосудистые факторы

Одним из характерных клинических проявлений данной нозологии является развитие телеангиэктазий и стойкой эритемы, что связано с усилением процесса ангиогенеза. В патогенезе розацеа очень важную роль играет сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), который стимулирует пролиферацию эндотелиальных сосудов. Повышенная экспрессия VEGF была обнаружена в коже пациентов с розацеа и коррелирует с выраженностью сосудистых изменений. Кроме VEGF в патогенезе сосудистых изменений участвуют другие медиаторы, включая ангиопоэтины и факторы роста фибробластов (FGF). Данные молекулы способствуют увеличению плотности сосудистой сети и повышенной сосудистой проницаемости, что способствует усилению эритему и отёку тканей.

Ультрафиолетовое излучение и фотоповреждение

УФ стимулирует продукцию реактивных форм кислорода, вызывая оксидативное повреждение кожи, усиливает экспрессию

провоспалительных цитокинов, провоспалительных цитокинов и активирует матриксные металлопротеиназы. [3]

Помимо этого ультрафиолетовые лучи способствуют активации врожденного иммунного ответа кожи, усиливая воспалительные реакции. Под воздействием UV-лучей увеличивается экспрессия антимикробного пептида кателицидина, который запускает воспаление, что способствует сосудистым изменениям.[7] Также ультрафиолет стимулирует ангиогенез, включая VEGF и FGF, что впоследствии приводит к появлению телеангиэктазий и усилению сосудистой гиперреактивности кожи лица. Таким образом, инновационные исследования показывают, что UV-излучение участвуют практически во всех главных патогенетических механизмах розацеа, включая воспаление кожи, ангиогенез, развитие телеангиэктазий и формирование фиброзных изменений.

Оксидативный стресс

Оксидативный стресс играет значимую роль в развитии заболевания. У пациентов в анализе наблюдается повышенный уровень реактивных форм кислорода, способные повредить клеточные компоненты, включая мембраны, белки и ДНК. В норме антиоксидантная система организма успешно нейтрализует свободные радикалы и не позволяют клеточным структурам повредиться. Избыточная продукция ROS стимулирует активацию нейтрофилов, усиливает экспрессию провоспалительных медиаторов и способствует повреждению сосудистой стенки кожи. Ослабление антиоксидантной защиты организма поддерживает хроническое воспаление.[6]

Также многие исследования выявили ассоциации между розацеа и повышенным риском различных системных заболеваний, многие из которых приводят к серьёзным последствиям в будущем. Данные исследования могут значительно повысить доказательство того, что розацеа возможно является признаком системного воспаления. Ряд исследований показал более высокую распространенность заболеваний желудочно – кишечного тракта, таких как целиакия, болезнь Крона, синдром раздражённого кишечника и язвенный колит, а также значительно повышенный риск смерти от заболеваний ЖКТ, связанных с патологией печени. В Университете имени Джонса Хопкинса было проведено исследование, в котором розацеа ассоциирована с такими заболеваниями как гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью(ГЭРБ), урогенитальными заболеваниями, воздушными и пищевыми аллергиями, гиперлипидемией, артериальной гипертензией, метаболическими нарушениями, сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также гормональным дисбалансом у женщин.[15]

Помимо этого в крупном ретроспективном исследовании, проведённом в Дании, было выявлено, что пациенты с розацеа имеют повышенный риск развития болезни Паркинсона, - результат впоследствии был подтвержден в крупном когорте пациентов в США.[4,17] Кроме того в других исследованиях также было обнаружено незначительное повышение риска деменции и болезни Альцгеймера у пациентов с розацеа, а также выявлены ассоциации между розацеа и рассеянным склерозом, ревматоидным артритом, целиакией, сахарным диабетом 1 типа и мигренью у женщин.[16]

Современные подходы к диагностике

Диагностика розацеа в исследовании базируется на комплексном подходе, сочетая клинические стандарты, цифровую визуализацию и биохимический мониторинг окислительного стресса. В Республике Узбекистан, которая характеризуется экстремальными значениями ультрафиолетовых излучений и низким уровнем влажности воздуха, вследствии чего заболевание протекает более агрессивно, что является необходимостью, внедрить высокотехнологические методы исследования.

Первичная диагностика базируется на клинических критериях, систематизированных в работах С.С.Арифова и А.Ш.Ваисова, которые подчеркивают критическую важность учитывать состояние кожного барьера, который подвергается постоянной инсоляции. [26,26]Также в научно-исследовательской практике используют шкалы IGA(Investigator Global

Assessment), для интегральной оценки тяжести заболевания и CEA(Clinician Erythema Assessment), для мониторинга интенсивности эритемы. Дополнительно используется дерматоскопия, позволяющая визуализировать «полиногальные» сосуды и проводить дифференциальную диагностику с акне.

Одним из последних современных методов исследований является компьютерная визуализация с помощью аппарата Antera 3D, представляющее собой инновационный инструмент, основанный на фотометрической реконструкции. В отличии от стандартных методов, данный аппарат анализирует характеристики поглощения света основными хромофорами кожи. Также аппарат позволяет получить карту сосудистого русла в дерме. Это важный момент для оценки эффективности лазерных технологий, так как прибор фиксирует изменение концентрации гемоглобина и позволяет измерять объём воспалительных элементов и пористость с точностью до микрона.

Наиболее углубленным этапом диагностики является изучение патогенетических механизмов на молекулярном уровне. Современный патогенез развития данного дерматоза отдает ключевую роль оксидативному стрессу, то есть дисбалансу между продукцией свободных радикалов и активностью антиоксидантной системы. Тесты d-ROMs (Reactive Oxygen Metabolites) определяет концентрацию гидропероксидов в крови, которые являются маркерами интенсивности дисбаланса оксидативной системы. Тест PAR (Plasma Antioxidant Test) позволяет оценить суммарный биологический антиоксидантный потенциал плазмы. Снижение этого показателя указывает на истощение защитных ресурсов организма. Согласно данным A.Alberti, именно эти показатели позволяют научно обоснованное применение антиоксидатных препаратов. [1]

Критерии оценки	**Клинические шкалы (IGA, CEA)**	**Дерматоскопия**	**Анализ Antera 3D**	**Тесты d-ROMs и PAT**
Объект оценки	Видимые симптомы	Сосудистые паттерны	Индекс гемоглобина	Оксидативный стресс
Тип данных	Субъективные (баллы)	Визуальные	Цифровые (объективные)	Количественные
Точность	Низкая	Средняя	Высокая (микроны)	Высокая (молекулы)
Чувствительность	Видимые изменения	Микрососуды	Скрытая эритема	Доклинический стресс
Мониторинг	Затруднен	Фотофиксация	Авто-сравнение снимков	Математическая динамика

Критерии оценки	**Клинические шкалы (IGA, CEA)**	**Дерматоскопия**	**Анализ Antera 3D**	**Тесты d-ROMs и PAT**
Научная ценность	Базовая	Вспомогательная	Доказательная база	Патогенетическая база

Лечение является комплексным и направленным на основные механизмы патогенеза дерматоза. Современные рекомендации основаны на фенотипическом подходе и предполагают индивидуальный подбор лечения в зависимости от клинических особенностей.[18]

Метронидазол является одним из широко применяемых препаратов лечения папуло-пустулезные формы розацеа. Его эффективность обусловлена противовоспалительным действием, также снижает активность нейтрофилов и продукции реактивных форм кислорода.[14]

Также используется азелаиновая кислота(15-20%) обладающая противовоспалительным и антиоксидантным действием, снижает экспрессию кателицидина и активность нейтрофилов. Она достоверно уменьшает воспалительные элементы и выраженность эритемы.[7]

Кроме того, применяется ивермектин (1% крем) применяется при папуло-пустулезной розацеа и обладает противовоспалительным действием и акарицидным воздействуя на *Demodex folliculorum*. Препарат демонстрирует более высокую эффективность в отношении выраженности воспалительных проявлений заболевания, чем метронидазол.

Бриминидин являясь топическим α2-адреномиметиком, применяется для коррекции стойкой эритемы при розацеа. Он вызывает сужение поверхностных сосудов, что приводит к быстрому уменьшению эритемы.[9]

В системной терапии розацеа используются препараты с доксициклином. Препарат оказывает противовоспалительное действие, ингибирует матриксные металлопротеиназы и снижает количество провоспалительных цитокинов. Кроме того, применяется изотретиноин при тяжёлых формах розацеа. Низкие дозы препарата оказывают выраженное противовоспалительное действие и снижают активность сальных желёз. Изотретиноин эффективен при трудно поддающейся терапии.

Одним из самых эффективных методов лечения является лазерный метод лечения, включая лазер на импульсном свете (PDL) и интенсивного импульсного света (IPL) и широко применяется для коррекции сосудистых проявлений розацеа. Их действие основывается на принципе селективного фототермолиза, при котором энергия излучения поглощается мишенью, в данном случае гемоглобином, что приводит к коагуляции расширенных сосудов.

Учитывая ключевую роль оксидативного стресса в патогенезе розацеа, антиоксидантная терапия рассматривается как перспективный и модернизированный метод лечения. Повышенный уровень реактивных форм кислорода способствует поддержанию воспалительного процесса и повреждению сосудистой стенки, что доказывает необходимость их коррекции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Alberti A., et al. Oxidative stress and environmental factors in rosacea: a study using d-ROMs and PAT tests // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2021. — Vol. 22, No. 14. — Art. 7531.
2. Bazin R., et al. Objective measurement of skin aging parameters // *Journal of Cosmetic Dermatology*. — 2018. — Vol. 17, No. 6. — P. 1100–1110.
3. https://healthcare-bulletin.co.uk/article/volume-14-issue-3-pages1008-1014-ra/
4. https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2505257
5. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11015710/
6. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2958186/
7. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5718124/
8. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5821167/
9. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12789172/
10. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17676051/
11. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22050040/
12. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24229632/
13. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25890455/
14. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26099423/
15. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26256428/
16. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26830864/
17. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26999031/
18. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29089180/
19. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33877738/
20. https://www.dovepress.com/rosacea-practical-guidance-and-challenges-for-clinical-management-peer-reviewed-fulltext-article-CCID
21. https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(15)38995-8/fulltext
22. https://www.news-medical.net/health/Rosacea-History.aspx
23. https://www.rosacea.org/blog/2017/june/rosacea-through-the-ages-a-timeline
24. Tisma V. S., Basta-Juzbasic A., et al. Oxidative stress and ferritin expression in the skin of patients with rosacea // *Journal of the American Academy of Dermatology*. — 2009. — Vol. 60, No. 2. — P. 270–276.
25. Zander I. R., Bazin R., et al. Validation of a multi-spectral imaging system for the objective measurement of erythema and pigmentation // *Skin Research and Technology*. — 2020. — Vol. 26, No. 6. — P. 789–795.
26. Арифов С. С. Клиническая дерматокосметология. — Ташкент: Изд-во им. Абу Али ибн Сино, 2021. — 448 с.
27. Ваисов А. Ш. Дерматовенерология: учебник для студентов медицинских вузов. — Ташкент: Янги аср авлоди, 2020. — 624 с.