

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	4
Введение	8
АКНЕ	9
Эпидемиология акне	9
Микробиом кожи	10
Микробиом желудочно-кишечного тракта	13
Гормональная регуляция.	21
Причины формирования комедонов	24
Клиническое течение акне	27
Классификация акне	34
Дифференциальная диагностика акне	40
Профилактика акне	45
Терапия акне	50
Лазерная и фототерапия акне	68
Дерматокосметика в терапии акне	71
РОЗАЦЕА	72
Эпидемиология розацеа	72
Микробиом кожи	76
Микробиом желудочно-кишечного тракта.	76
Патогенез розацеа	81
Классификация розацеа: ревизия патогенеза.	101
Тяжелые формы розацеа	103
Роль адаптивного иммунитета при розацеа	104
Дифференциальная диагностика	106
Факторы, ассоциированные с розацеа.	108
Генетическая предрасположенность к розацеа	109
Профилактика розацеа	111
Терапия розацеа	114
Дерматокосметика в терапии розацеа	119
Лазерная и фототерапия розацеа.	120
Литература 	122

 — Материал представлен в электронном виде, ссылка для доступа указана в тексте.

Розацеа

Розацеа является дерматологическим заболеванием среднего возраста, локализующимся преимущественно в области лица. Обычно розацеа начинается транзиторно, с покраснения лица, вызванного расширением капилляров; со временем появляется стойкая эритема, которая может исчезать; постепенно появляются телеангиэктазии (часто у пожилых людей); затем возможны эритематозные пятна на щеках и носу. В тяжелых случаях формируются папулы и пустулы; может появиться бесформенное разрастание сальных желез на носу или на участках лица (фимы); в 2–20% случаев розацеа развивается в области век (рис. 16).

Эпидемиология розацеа

Распространенность розацеа прямо связана с фототипом кожи и общей солнечной активностью региона проживания (Crawford et al., 2004), что показывает ключевую роль ультрафиолета в провоцировании заболевания. Фототипы кожи принято классифицировать по шкале Фицпатрика (Fitzpatrick T.V., 1988).

Шкала Фицпатрика

1. Кельтский фототип I: наиболее светлый оттенок кожи, не принимающий загар, риск возникновения солнечных ожогов.
2. Арийский, или нордический, фототип II: светлый оттенок кожи с высокой чувствительностью к ультрафиолетовому излучению.
3. Темный европейский фототип III: светлый оттенок кожи; минимальное обгорание на солнце; хорошо поддается загару.
4. Средиземноморский фототип IV: светло-коричневый оттенок кожи; солнечные ожоги минимальны.
5. Индонезийский фототип V: коричневый оттенок кожи; практически никогда не обгорает на солнце.
6. Афроамериканский фототип VI: наиболее темный оттенок кожи; не обгорает на солнце.



Рис. 16. Общий вид участков кожи лица больных розацеа с транзитным покраснением (а), эритемой (б), телеангиэктазиями (в), эритематозными пятнами (г), ринофимой (д) и окулярной розацеа (е). Красной стрелкой показаны телеангиэктазии, синей — «медовые корочки» на нижней кромке века

Данные по эпидемиологии розацеа варьируют от исследования к исследованию и зависят от объема выборки. Так, в исследовании RISE, проведенном параллельно в Германии и России, включившем по ≈ 3000 пациентов разного возраста в каждой стране, показана распространенность розацеа 12,3 и 5% соответственно (Tan et al., 2016). Близкие данные были получены в Швеции на 809 обследованных (10%) (Berg, Liden, 1988). Часто при анализе встречаемости розацеа исследование проводят среди пациентов дерматологических клиник, а не среди всего населения, что приводит к завышению данных. Так, в Колумбии, где распространены фототипы кожи III–V, среднюю встречаемость розацеа Rueda и соавт. (2017) оценили как 2,9%, что выше, чем в европейских странах с распространенными фототипами кожи I–III.

При анализе больших выборок ($>50\,000$) цифры и вариабельность значительно снижаются (Gether et al., 2018; Schaefer et al., 2008; Elewski et al., 2011; Потехаев и др., 2016; Alexis et al., 2018; Aldrich et al., 2015; Spoenlin et al., 2012; Augustin et al., 2011; Crawford et al., 2004; Wollina, Verma 2009). На **рис. 17** приведены данные по встречаемости розацеа, основанные на большой выборке обследованных в различных регионах мира, в зависимости от фототипа кожи. Действительно, в регионах с фототипом кожи V и VI (Африка, Малайзия, Индонезия, Индия) частота розацеа значительно ниже, чем в странах с преоб-

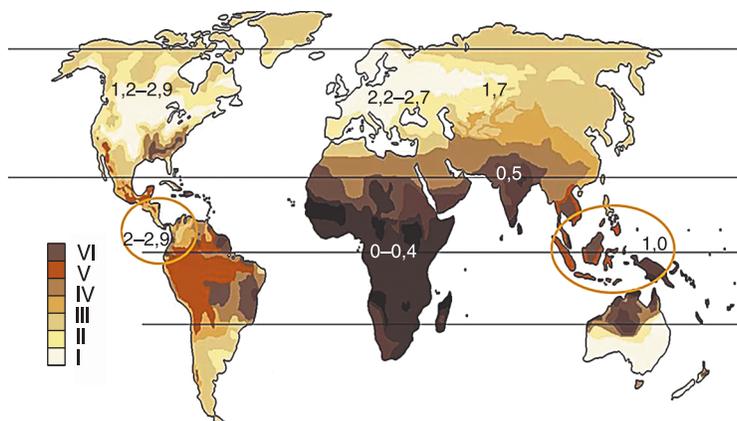


Рис. 17. Встречаемость розацеа в различных регионах мира в зависимости от распространенного фототипа кожи, %

ладающим фототипом I–III. Для ряда регионов мира данные отсутствуют. Низкая встречаемость розацеа наблюдается среди малых народов (жителей Гавайских, Тихоокеанских и Фарерских островов, аборигенов Австралии, индейцев Америки, жителей Аляски), однако следует отметить, что обследование этих групп населения может быть недостаточным как по качеству, так и по количеству.

Анализ формирования розацеа у пациентов из России и Германии с разным фототипом кожи показал преобладание II и III фототипов (рис. 18, а) (Tan et al., 2016), наиболее распространенных как в России, так и в Германии. Розацеа может возникать и в детстве, но чаще проявляется в среднем возрасте (рис. 18, б). Нет однозначного мнения о частоте розацеа у мужчин и женщин. В ряде исследований сообщается о преобладании женщин ($\approx 75\%$). В уже упомянутом исследовании RISE, проведенном параллельно в Германии и России, значительного дисбаланса по полу не выявлено (см. рис. 18, б). У женщин розацеа появляется раньше, чем у мужчин, но мужчины чаще страдают более тяжелыми формами, в том числе ринофимой.

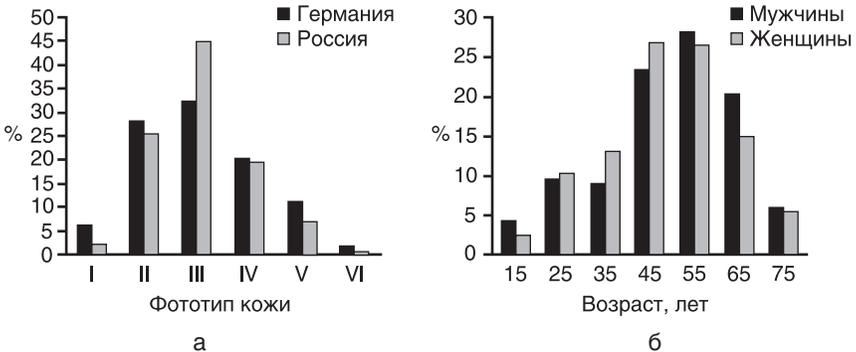


Рис. 18. Характеристика больных розацеа в Германии и России по фототипу кожи (а), возрасту и полу (б)

Среди больных розацеа 45–80% имеют эритемато-телеангиэктатическую (ЭТР); 18–49% — папуло-пустулезную; 4% — фиматозную формы и, по разным данным, от 1 до 50% — офтальморозацеа (Gether et al., 2018; Michel, Cabibel, 2003; Reinholz, 2013). Клинически офтальморозацеа проявляется в виде блефарита, конъюнктивита, халязиона, ирита, иридоциклита, кератита.

Розацеа является хроническим заболеванием, разрешающимся у 44% больных при лечении в течение 1–5 лет, однако может длиться более 10 лет (1–20%) (Lee et al., 2018).

Микробиом кожи

Zaidi et al. (2018) провели анализ микробиома кожи лица на близнецах, один из которых имел диагноз розацеа. Авторы заключили, что в целом значительные различия отсутствовали. Во всех случаях были выявлены грамположительные бактерии класса фирмикутов (*Geobacillus*, *Bacillus oleronius*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*, *S. aureus*) — 48%, грамотрицательные протеобактерии (*Escherichia*, *Helicobacter*) — 39% и грамположительные актинобактерии (*Gordonia*) — 16% (Zaidi et al., 2018). Из них актинобактерия *Gordonia* чаще выявлялась при розацеа, а фирмикут *Geobacillus* — реже. Не выявлено доминантной роли *Bacillus oleronius*, *Helicobacter pylori*, *Demodex folliculorum*, *Staphylococcus epidermidis*, *Chlamydophila pneumoniae* (Holmes A.D., 2013). Демодекс присутствует на коже больных розацеа в повышенном количестве, но прямой связи с патогенезом и тяжестью заболевания нет (Chen, Plewig, 2015; Murillo et al., 2014; Holmes A.D., 2013).

Микробиом желудочно-кишечного тракта

Розацеа часто ассоциирована с заболеваниями желудочно-кишечного тракта: гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, гастритом, болезнью Крона, язвенным колитом, целиакией, SIBO и другими, что позволяет предположить связь между розацеа и кишечником (Rainer et al., 2015; Egeberg et al., 2017; Thompson et al., 2020). Следует отметить, что клинических исследований эффекта пероральных пробиотиков при розацеа практически нет. Единственное рандомизированное контролируемое исследование изучало эффект пробиотика Nissele 1917 на основе *Escherichia coli* в сочетании со стандартной местной терапией. Авторы показали эффект приема пробиотика по сравнению с группой, получавшей только стандартное лечение (Manzhali et al., 2016).

Микробиота кишечника при розацеа отличается от нормы. Так в исследовании Nam и соавт., проведенном среди корейских женщин (12 пациенток с розацеа и 251 контрольная группа), показано, что

бактерии семейства пептококковых и рода метанобревибактер обнаружали у здоровых, но не у пациенток с розацеа. И, наоборот, бактерии родов ацидоаминокки и мегасфера (род фирмикутов) чаще обнаруживали при розацеа, чем в контрольной группе (Nam et al., 2018). Интересно, что Chen с соавт. наблюдали более низкую распространенность родов ацидоаминокки и мегасфера у тайваньских испытуемых (11 пациентов с розацеа и 110 контрольных, 91% женщин). Роды лактобацилл, гемофильной палочки, розебурии и клостридий были менее распространены у пациентов с розацеа, чем в контрольной группе, тогда как роды рабдохламидий, бифидобактерий, рабдохламидиоза, сарцин и руминокков были более распространены при розацеа (**табл. 33**) (Chen et al., 2020). Таким образом, в обоих исследованиях наблюдались различия между пациентами с розацеа и здоровыми субъектами, хотя результаты противоречивы, что может быть связано с локальными различиями в микробиоте.

Таблица 33. Микробиота при розацеа (Chen et al., 2020; Nam et al., 2018).

Тип	Семейство	Род
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Bacteroidaceae</i>	<i>Bacteroides</i> ↑↓
	<i>Prevotellaceae</i>	<i>Prevotella</i> ↓
<i>Fusobacteria</i>	<i>Fusobacteriaceae</i>	<i>Fusobacterium</i> ↑
<i>Proteobacteria</i>	<i>Sutterellaceae</i>	<i>Sutterella</i> ↓
	<i>Pasteurellaceae</i>	<i>Haemophilus</i> ↓
	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Citrobacter</i> ↓
	<i>Desulfovibrionaceae</i>	<i>Desulfovibrio</i> ↓
<i>Chlamydiae</i>	<i>Rhabdochlamydiaceae</i>	<i>Rhabdochlamydia</i> ↑
<i>Actinobacteria</i>	<i>Bifidobacteriaceae</i>	<i>Bifidobacterium</i> ↑
	<i>Coriobacteriaceae</i>	<i>Slackia</i> ↓
<i>Firmicutes</i>	<i>Clostridiaceae</i>	<i>Sarcina</i> ↑
		<i>Clostridium</i> ↓
	<i>Ruminococcaceae</i>	<i>Ruminococcus</i> ↑
	<i>Lachnospiraceae</i>	<i>Roseburia</i> ↓
	<i>Peptococcaceae</i>	<i>Peptococcaceae</i> family ↓
	<i>Lactobacillaceae</i>	<i>Lactobacillus</i> ↓
		<i>Lactobacillales</i> order ↑
<i>Veillonellaceae</i>	<i>Megasphaera</i> ↓	
<i>Erysipelotrichaceae</i>	<i>Coprobacillus</i> ↓	
<i>Euryarchaeota</i>	<i>Methanobacteriaceae</i>	<i>Methanobrevibacter</i> ↓

Обсуждение механизмов возможной связи розацеа с микробиотой ЖКТ осложнено значительным разнообразием коморбидных болезней. Одним из очевидных потенциальных триггеров в патогенезе розацеа является грамотрицательная микроаэрофильная спиралевидная бактерия, обычно обнаруживаемая в желудке, — хеликабактер пилори (*H. pylori*). Роль *H. pylori* в патогенезе розацеа неясна с учетом широкой инфицированности этой бактерией (до 50%) всего населения (Searle et al., 2020). Известно, что повышенная проницаемость слизистой оболочки желудка и кишечника (синдром «дырявой»/«протекающей» кишки) была отмечена при инфекции *H. pylori*. Синдром «дырявого кишечника» является неофициальным термином, которому в научной литературе соответствует синдром повышенной кишечной проницаемости. Нарушение барьерной функции кишечного эпителия приводит к попаданию микроорганизмов, обитающих в тонком кишечнике, а также их продуктов в кровь. В норме в тонком кишечнике всасывается до 90% веществ, происходящих не только из пищи, но и из продуктов жизнедеятельности бактерий, необходимых для организма человека. Бактерии участвуют в расщеплении пищевых волокон, синтезе кислоты и пищеварительных ферментов, синтезируют биотин и витамин К, некоторые витамины группы В и аминокислоты, оказывают нейтрализующее токсины пищи действие. Бактериальные продукты регулируют работу иммунной, эндокринной и нервной систем. Размер молекул, способных пройти через эпителий кишечника, варьируется от коротких пептидов до белков размером 900 кДа. Всасывание осуществляется несколькими механизмами (Vanuytsel et al., 2021). Низкомолекулярные гидрофильные молекулы проходят пассивным переносом за счет различия концентраций в кишечнике и крови. Макромолекулы и гидрофобные молекулы различного размера переносятся за счет эндоцитоза в энтероциты и последующего экзоцитоза в люмен. В целом существует четыре механизма: трансцеллюлярный путь для всасывания гидрофильных молекул небольшого размера (**рис. 19, а, б**); параклеточный путь для переноса ионов, воды и крупных гидрофильных соединений массой до 10–20 кДа (**рис. 19, б**); трансклеточный транспорт для переноса сахаров, аминокислот и витаминов (**рис. 19, в**) и эндоцитоз/базолатеральный экзо-

цитоз для переноса гидрофобных пептидов и высокомолекулярных белков, а также бактериальных фрагментов и даже целых бактерий (рис. 19, г) (Vanuytsel et al., 2021). Параклеточный и трансцеллюлярный механизмы в норме являются основными механизмами попадания некоторого количества бактерий в лимфу. При размыкании плотных контактов поток микроорганизмов идет трансцеллюлярным путем.

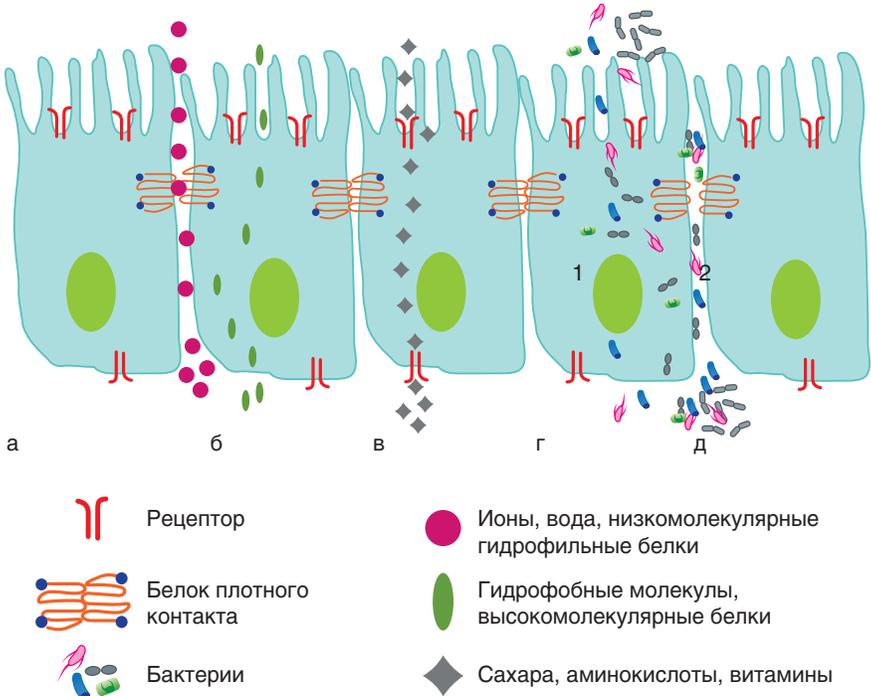


Рис. 19. Транспорт молекул и бактерий через эпителий тонкого кишечника (Vanuytsel et al., 2021). Ионы, вода, низкомолекулярные гидрофильные молекулы проходят пассивной диффузией между соседними энтероцитами (а, б). Гидрофобные молекулы и высокомолекулярные белки захватываются клетками по механизму эндоцитоза с последующим экзоцитозом с базолатеральной стороны в лимфу (б). Сахара, аминокислоты, витамины захватываются специализированными рецепторами и высвобождаются с базолатеральной стороны в лимфу (в). Бактерии также могут захватываться клетками, частично погибают внутри, частично проходят в лимфу, где захватываются макрофагами (г). При открытии плотных контактов микроорганизмы ЖКТ в большом количестве проходят в лимфу и далее могут попадать в кровь (д)

Нарушение проницаемости кишечника ведет к попаданию микроорганизмов из ЖКТ в лимфу, где макрофаги их фагоцитируют, доставляют их антигены в лимфоузлы, что является частью гомеостаза ЖКТ—иммунная система. Однако в норме количество чужеродных для человека микроорганизмов в лимфе незначительно. При открытии плотных контактов бактерии и другие микроорганизмы в большом количестве попадают в лимфу. Если резервов фагоцитов лимфы недостаточно, микроорганизмы могут лимфой разноситься по всему организму и даже попадать в кровь, вызывая системное воспаление.

Однако, несмотря на значительный прогресс в наших знаниях о составе и функциях межклеточных плотных контактов, механизмы, с помощью которых они регулируются, не до конца ясны. Одним из главных прорывов в понимании роли проницаемости кишечника в здоровье и болезнях стало открытие зонулина, единственного описанного физиологического модулятора проницаемости кишечника (Fasano et al., 2000, 2020; Wang et al., 2000). Белок зонулин вырабатывается слизистой оболочкой кишечника в ответ на избыточную колонизацию эпителия бактериями, а также в ответ на глютен и другие стимулы. Зонулин связывается с рецепторами плотных контактов и вызывает сокращение цитоскелета эпителиоцитов, открывая зоны между клетками эпителия, что повышает проницаемость кишечной стенки. Предполагают, что эволюционно такая реакция помогает смывать бактерии с кишечной стенки при их избыточном количестве. Определение фекального и сывороточного зонулина является тестом на синдром повышенной проницаемости кишечника. При розацеа уровень зонулина повышен (Yüksel&Ülfer, 2022). Изменение диеты, прием энтеропротекторов и пробиотиков способствуют восстановлению нормальной проницаемости кишечника.

Препараты для лечения розацеа: метронидазол, доксициклин, рифаксимин и другие антибиотики — часто оказывают протективный эффект, при этом все эти препараты подавляют микрофлору ЖКТ. В исследовании Parodi и соавт. пациенты с розацеа и SIBO получали рифаксимин по 400 мг каждые 8 ч в течение 10 дней (Parodi et al., 2008). Розацеа разрешилась у 78% или значительно улучшилась у 18% пациентов через месяц после лечения по сравнению с группой

пlacebo. Эффект сохранялся при уменьшении симптомов розацеа у 96% пролеченных пациентов в течение 9 месяцев наблюдения с дополнительным преимуществом отсутствия SIBO в тонком кишечнике.

После приема курса антибиотиков рекомендуется восстановить микробиоту с помощью пробиотиков, в состав которых входят живые полезные бактерии. Полезно также добавить пребиотики или добавки, содержащие определенные сахариды (фруктозу, глюкозу, галактозу, инулин, лактулозу, сорбит или ксилит), кефир, корейские овощи кимчи, улучшающие кишечную микробиоту (Zhu et al., 2023; Szántó et al., 2019). Для объяснения патогенеза многих хронических воспалительных заболеваний предложена концепция «ось кишечник—кожа—головной мозг», которая предполагает, что гомеостаз организма зависит от здоровья ЖКТ посредством сложного взаимодействия между иммунной, метаболической и нервной системами (Ferraretto et al., 2023). Метаанализ 21 исследования эффективности пробиотиков при атопическом дерматите у детей показал улучшение состояния кожи пациентов после перорального приема пробиотиков или пребиотиков (Tan-Lim et al., 2021).

Анализ эффективности терапии акне и розацеа с помощью пребиотиков и пробиотиков ожидает своих исследователей.

Патогенез розацеа

Стойкое симметричное покраснение кожи центральной части лица является наиболее распространенным признаком розацеа для фототипов кожи I–IV; однако эритему труднее обнаружить при фототипах V и VI. У пациентов с кожей V или VI типа папулы и пустулы могут быть первыми признаками розацеа. Дифференциальную диагностику проводят с красной волчанкой, стероид-индуцированной розацеа, себорейной экземой (Gallo et al., 2018).

Папулы и пустулы имеют куполообразную форму, могут возникать узлы. Комедоны, выявляемые при акне, не должны рассматриваться как проявление или симптом, относящиеся к розацеа, скорее как сочетанное заболевание, что было подтверждено анализом транскриптомов папул при акне и розацеа (Buhl et al., 2015; Trivedi et al., 2006).