

<https://doi.org/10.34883/PI.2022.8.2.001>



Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б. ✉, Айвазова Т.В.
Московский государственный медико-стоматологический университет
имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия

Современный взгляд на этиопатогенез розацеа, роль диеты и микробиома кишечника в течении заболевания

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция, редактирование – Перламутров Ю.Н.; обработка данных, редактирование – Ольховская К.Б.; концепция, обработка данных, написание текста – Айвазова Т.В.

Подана: 03.06.2022

Принята: 13.06.2022

Контакты: olhovskaya_kira@mail.ru

Резюме

В настоящее время проблема распространенности и лечения розацеа особенно актуальна. Розацеа является хроническим дерматологическим заболеванием полиэтиологической природы, часто наблюдаемым в клинической практике. Существовал целый ряд теорий, связанных с патогенезом заболевания. Дерматоз рассматривался как заболевание, связанное с лабильностью сосудов, а также как заболевание, обусловленное расстройством иммунной системы, а нарушения, приводящие к развитию заболевания, как вызванные различными факторами окружающей среды. Эффективными из предложенных схем лечения становились те, которые оказывали влияние на воспалительный процесс.

В данный момент ведущая роль в патогенезе розацеа отводится поражению сосудов преимущественно центральной части лица с различными признаками и симптомами. Заболевание часто характеризуется обострениями и ремиссиями, ему чаще подвержены люди со светлой кожей в возрасте от 30 до 50 лет. Большинство пациентов отмечают, что возникновение высыпаний на лице снижает качество жизни и влияет на их социальное поведение.

Несмотря на то что исследований в области розацеа множество, до сих пор этиопатогенез заболевания окончательно не изучен. Предполагается, что различные подтипы розацеа отличаются по этиологии и патогенезу, но несомненным является тот факт, что появление клинических признаков розацеа происходит под влиянием триггерных факторов, среди которых употребление пищевых продуктов, содержащих капсаицин и циннамальдегид, алкоголя, состояние желудочно-кишечного тракта и микробиома кишечника, сердечно-сосудистые патологии. Влияние на вышеуказанные триггеры может оптимизировать терапию розацеа и повысить ее эффективность.

Ключевые слова: розацеа, патогенез, патофизиология, клинические формы, кателицидин, желудочно-кишечный тракт, диета, сердечно-сосудистая система, терапии

Perlamutrov Yu., Olkhovskaya K. ✉, Aivazova T.

A.I. Evdokimov Moscow State University Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

A Modern View on the Etiopathogenesis of Rosacea, the Role of Diet and the Intestinal Microbiome During the Disease

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept, editing – Perlamutrov Yu.; data processing, editing – Olkhovskaya K.; concept, data processing, text writing – Aivazova T.

Submitted: 03.06.2022

Accepted: 13.06.2022

Contacts: olhovskaya_kira@mail.ru

Abstract

Currently, the problem of the prevalence and treatment of rosacea has increased. Rosacea is a chronic dermatological disease of a polyetiological nature, often observed in clinical practice. There were a number of theories related to the pathogenesis of the disease. Dermatitis was considered as a disease associated with vascular lability, as well as a disease caused by a disorder of the immune system. And the disturbances leading to the development of the disease are caused by various environmental factors. Of the proposed treatment regimens, those that affect the inflammatory process turned out to be effective. At the moment, the leading role in the pathogenesis of rosacea is assigned to vascular lesions predominantly in the central part of the face, with various signs and symptoms, often characterized by exacerbations and remissions. The disease is more common in people with fair skin, aged 30 to 50 years. Most patients note that the occurrence of rashes on the face reduces the quality of life and affects their social behavior.

Despite the fact that there are many studies in the field of rosacea, the etiopathogenesis of the disease is still not fully understood. It is assumed that various subtypes of rosacea differ in etiology and pathogenesis, but the fact that the appearance of clinical signs of rosacea occurs under the influence of trigger factors, among which are: the use of foods containing capsaicin and cinnamaldehyde, alcohol, the state of the gastrointestinal tract and gut microbiome, cardiovascular pathology. Influence on the above triggers – can optimize rosacea therapy and increase its effectiveness.

Keywords: rosacea, pathogenesis, pathophysiology, clinical forms, cathelicidin, gastrointestinal tract, diet, cardiovascular system, therapy

■ ВВЕДЕНИЕ

Розацеа – распространенное хроническое воспалительное заболевание кожи, развивающееся в результате поражения сосудов преимущественно центральной части лица, с различными признаками и симптомами, часто характеризующееся обострениями и ремиссиями [1, 2].

На долю розацеа среди всех дерматологических диагнозов приходится от 2,7 до 10%. Люди со светлой кожей (фенотипы кожи I–II по Фицпатрику) более подвержены

возникновению данного дерматоза, тогда как азиаты и афроамериканцы меньше им болевают, что свидетельствует о важности генетического компонента. Наличие розацеа у афроамериканцев определяется в том случае, когда один из родителей имеет североευропейские корни, и это также подтверждает тот факт, что розацеа обычно болевают лица европеоидной расы. Заболеванию чаще подвержены женщины, а пик его развития приходится на возраст от 30 до 50 лет [3, 4].

Впервые описание розацеа в литературе приводится французским хирургом XIV века Guyde Chauliac как «gouttarose» («розовая капля», позже было переименовано в «pustuledevin» («прыщи от вина»)) и связывалось с чрезмерным употреблением спиртных напитков. Современный термин «розацеа» предложил в 1812 г. Thomas Bateman. Гебра в 1876 г. считал, что воспаление кожи при розацеа является случайным, хотя и часто встречающимся как осложнение болезней, а в основе его развития лежит патология сосудов и соединительной ткани [5].

Большинство пациентов с розацеа отмечают, что вспышки заболевания привлекают к ним нежелательное внимание окружающих, что влияет на их социальное поведение, поскольку проявления заболевания преимущественно локализуются на лице, а оно, как известно, является для человека визитной карточкой в обществе. Кожа лица составляет 10% площади тела, и, без преувеличения, при возникновении высыпаний на этом участке резко снижается качество жизни пациента, что вызывает различные психоэмоциональные расстройства [6].

Розацеа – сложное, многофакторное, устойчивое к терапии заболевание, по многим вопросам патофизиологии которого до сих пор мнения ученых и исследователей расходятся [7].

Согласно клиническим рекомендациям РФ классификация заболевания включает четыре основных подтипа розацеа (эритемато-телеангиэктатический, папуло-пустулезный, фиматозный, глазной) и один вариант – гранулематозную розацеа.

Для эритемато-телеангиэктатического подтипа характерно наличие транзиторной, а затем стойкой эритемы. Больные предъявляют жалобы на ощущение жжения, покалывания в области эритемы, повышенную чувствительность кожи к наружным лекарственным препаратам, косметическим средствам и ультрафиолетовому излучению. На этом фоне постепенно формируются телеангиэктазии в центральной части лица и отечность кожи.

Для папуло-пустулезного подтипа не характерны приливы, отмечаются эритема и телеангиэктазии (менее выраженные, чем при первом подтипе), безболезненные полусферовидные папулы ярко-красного цвета и акнеиформные папулопустулы, склонные к слиянию в бляшки, обычно без шелушения. Несмотря на выраженность симптомов, после разрешения воспалительных элементов не наблюдаются явления постакне.

При фиматозном, или гипертрофическом, типе обнаруживаются значительное утолщение ткани и бугристость кожи носа (ринофима), подбородка (гнатофима), лба (метафима), ушных раковин (отофима) и век (блефарофима).

При глазном подтипе, или офтальморозацеа, отмечаются жалобы на жжение, зуд, светобоязнь, ощущение инородного тела, а также покраснение глаз, телеангиэктазии в области конъюнктивы и ресничного края века. Заболевание может осложняться кератитом, склеритом и иритом. Симптомы офтальморозацеа часто сопровождаются рецидивирующее течение халязиона и мейбомииита, также могут сопровождать кожные проявления и даже иногда опережать кожную симптоматику.

Гранулематозная розацеа преимущественно локализуется в области щек и перiorальной области. Отмечаются плотные желтоватые, коричневатые или красноватые папулы размером 2–4 мм в диаметре, которые после разрешения могут оставлять рубцы. При диаскопии папул – положительный симптом «яблочного желе».

Помимо классической классификации розацеа авторы выделяют особые, или атипичные, варианты заболевания: персистирующий розацейный отек кожи (лимфедема); люпоидная, или гранулематозная, розацеа; стероидная розацеа; грамнегативная розацеа; молниеносная розацеа (*rosacea fulminans*); конглобатная розацеа [8, 9].

Но на всех стадиях розацеа присутствует постоянная характеристика – центрофациальная эритема. Первый клинический признак розацеа на лице – преходящая эритема за счет интенсивной вазодилатации сосудов кожи лица. Это состояние представляет собой раннюю стадию – предшествующий розацеа этап. У лиц, предрасположенных к розацеа, данное состояние может быть вызвано целым рядом провоцирующих факторов и длиться годами.

Состояние транзиторной эритемы может продлиться несколько лет, а затем у большинства пациентов развивается сосудистая стадия розацеа со стойкой эритемой, формируются телеангиэктазии в центральной части лица и расширенные поверхностные сосуды. Состояние многих пациентов стабилизируется на этом этапе, и более серьезные проявления заболевания у них так никогда и не развиваются [10, 11].

Патофизиология розацеа

Несмотря на наличие множества работ отечественных и зарубежных исследователей, до сих пор этиология розацеа окончательно не известна, а патогенетические механизмы развития не ясны [12].

В настоящее время предполагается, что различные подтипы розацеа отличаются по этиологии и патогенезу, но несомненным является тот факт, что появление клинических признаков розацеа происходит под влиянием триггерных факторов [13].

Учитывая более высокий уровень заболеваемости лиц североευропейского происхождения, предполагается гипотеза, лежащая в основе теории наследственной предрасположенности, хотя конкретный ген, являющийся причиной развития заболевания, до сих пор не найден. Считается, что розацеа является результатом сочетания нарушений врожденного иммунитета, нейрососудистой регуляции и дисбиоза кишечника, что в конечном итоге приводит к чувствительности кожи и воспалению [14].

Аномальное высвобождение воспалительных цитокинов и антимикробный пептидный ответ у этих пациентов происходят в результате нарушения врожденного иммунитета. У пациентов с розацеа кожа в очагах поражения имеет значительную экспрессию кателицидина (LL-37) по сравнению с непораженной кожей. В данный момент именно LL-37 отводится важная роль в патогенезе розацеа. Кателицидин – антимикробный пептид, экспрессируемый лейкоцитами и эпителиальными клетками, является важной бактериальной защитной молекулой. Данный полипептид относится к семейству калликреин-кинина и состоит из 37 аминокислот. Кателицидин расщепляется в его активную форму LL-37 сериновой протеазой калликреин 5 (KLK5). При всех подтипах розацеа отмечается значительное повышение его уровня в пораженной коже. На усиление продукции LL-37 влияют ультрафиолетовое излучение

(за счет синтеза витамина D), высокие и низкие температуры, инфекционные агенты. В экспериментальных исследованиях на животных было показано, что внутрикожные инъекции LL-37 вызывают развитие дерматита, клинически схожего с розацеа. Повышенный уровень кателицидина LL-37 вызывает увеличение выработки хемокинов клетками дермы (лейкоцитами, гистиоцитами, тучными клетками), хемотаксис иммунных клеток в очаге воспаления, усиливает пролиферацию эндотелия сосудов и ангиогенез (за счет увеличения секреции фактора роста эндотелия сосудов (VEGF – vascular endothelial growth factor)). Результатом вышеуказанных процессов является нарушение архитектуры межклеточного матрикса, неоангиогенез и регуляции нейрососудистых связей в коже. Формируются основные признаки розацеа – стойкая эритема и телеангиэктазии [15–17].

Нарушение нейрорегуляции также играет роль в патогенезе розацеа. К стимуляции катионных каналов транзитного рецептора приводят некоторые факторы, к которым относят тепло и определенные продукты. Стимуляция этих каналов инициирует провоспалительные каскады. TRP-рецепторы (transient receptor potential) представляют собой ионные каналы, которые регулируют проницаемость для катионов, главным образом для Ca^{2+} , но некоторые проницаемы для Mg^{2+} . Эти белки экспрессируются сенсорными нервами, а также кератиноцитами. Они играют роль в вазорегуляции, восприятии боли и воспалении и повышаются у пациентов с розацеа [18–20].

В настоящее время также активно изучается влияние микроорганизмов на развитие заболевания. В ряде научных исследований были зафиксированы различия в составе бактерий, заселяющих кожу пациентов с розацеа, по сравнению со здоровыми людьми. В частности, пациенты с розацеа имеют более высокие концентрации *Demodex folliculorum*, сапрофитного клеща, который обычно содержится в сальных железах на коже лица в области щек, лба и чаще встречается при папуло-пустулезной форме розацеа. В дермальных инфильтратах в области поражений обнаруживаются Т-лимфоциты, сенсibilизированные к антигенам *D. folliculorum*. Предполагается, что к увеличению экспрессии KLK5 приводит активация аллергического рецептора 2 (TLR2) клеточно-мембранными компонентами клещей *Demodex* [21, 22]. Известно, что из клещей *D. folliculorum*, извлеченных с кожи лица пациентов с розацеа, выделены бактерии *Bacillus oleronius*. Эта неживая грамотрицательная бактерия индуцирует антигенные белки. Антигены *B. oleronius* стимулируют пролиферацию мононуклеаров периферической крови у пациентов с розацеа чаще (73%), чем у здоровых людей (29%). Под их действием увеличивается продукция нейтрофилами матричной металлопротеиназы MMP-9, фактора некроза опухоли и IL-8, стимулируется устойчивый воспалительный ответ даже у людей, не страдающих розацеа. Обсуждается также роль *Staphylococcus epidermidis* в развитии дерматоза. В нормальной коже *S. epidermidis* продуцирует антимикробные пептиды, которые помогают предотвратить заболевание, вызванное патогенными бактериями. Однако данные исследований показывают, что на коже пациентов с розацеа *S. epidermidis* генерирует специфические факторы вирулентности, приводящие к активации TLR2 и воспалительному каскаду кателицидина-KLK5 [23, 24].

Существует множество триггеров, которые способны усугубить течение розацеа. К ним относятся высокие температуры, солнце, пряные продукты, употребление алкоголя, физические упражнения, чувство гнева или смущения. Некоторые из этих триггеров, такие как горячие температуры, непосредственно вызывают

вазодилатацию. Другие факторы опосредованно, с помощью разных механизмов, вызывают воспалительную реакцию кожи [25].

Инсоляция является одним из наиболее часто упоминаемых триггеров, провоцирующих прилив крови к лицу и развитие симптомов розацеа. Обострение дерматоза от воздействия ультрафиолетового излучения является результатом трех причин: во-первых, избыточная экспрессия кателицидина кератиноцитами, которая впоследствии инициирует каскад провоспалительных реакций, запускается витамином D; во-вторых, ультрафиолетовое излучение увеличивает пролиферацию сосудистой сети через фактор роста фибробластов 2 (FGF2) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF); в-третьих, кожа, подверженная избыточному УФ-излучению, накапливает реакционноспособные виды кислорода (ROS), дополнительно распространяя воспалительный каскад KLK5-кателицидин [26–28].

Роль алиментарных факторов в развитии розацеа

В результате медицинских исследований была замечена взаимосвязь между течением розацеа и пищевыми привычками пациентов. Триггером в данном случае может выступать регулярное употребление спиртных напитков, горячего чая, кофе, специй, пряностей, некоторых продуктов, содержащих капсаицин или циннамальдегид. Попадая в желудок, эти продукты раздражают его слизистую оболочку и тем самым вызывают на лице заметное расширение сосудов. Помимо этого, известно, что спровоцировать заболевание может горячая пища, температура которой превышает 60 °С. В одном из опросов Национального общества розацеа в группе респондентов, включающей более 400 пациентов, 78% из них изменили свою диету вследствие возникновения розацеа. Из этой группы 95% пациентов сообщили о дальнейшем сокращении приливов крови к лицу. Триггерами заболевания выступали горячие напитки, включая горячий кофе (33%), горячий чай (30%). Еще одним частым фактором, влияющим на течение заболевания, был алкоголь: вино (52%) и крепленые напитки (42%). Сообщали о специях в качестве триггера 75% опрошенных, острых соусах – 54%, кайенском перце – 47%, красном перце – 37% пациентов. Циннамальдегид содержится в помидорах, цитрусовых, корице и шоколаде. Эти продукты также описывались как частые триггеры: томаты (30%), шоколад (23%) и цитрусовые (22%) [29, 30].

У некоторых людей продуктами, провоцирующими дерматоз, могут являться также печень, морепродукты, йогурт, сметана, сыр (кроме творога), ваниль, экстракт дрожжей (кроме хлеба), уксус, баклажан, авокадо, шпинат, широколистная фасоль и стручки, горох, бананы, красные сливы, изюм, инжир и орехи.

Одним из возможных патогенных механизмов в розацеа являются каналы транзиторного рецепторного потенциала (TRP). Различные стимулы активируют каналы TRP и вызывают увеличение кровотока кожи через нейрогенную вазодилатацию, приводящую к симптомам покраснения и жжения. Установлено, что у пациентов с розацеа активны некоторые из ванилоидных каналов (TRPV1-6) [26, 27]. Ванилоидные рецепторы, находящиеся в кератиноцитах, нейронных, эндотелиальных и иммунных клетках, активируются повышенными температурами и капсаицином, что приводит к вазодилатации и индуцированной воспалением гипералгезии. В свою очередь, TRPA1 – анкириновый рецептор из семейства TRP-рецепторов – располагается главным образом в сенсорных нейронах. В литературе также имеются данные, которые

указывают на роль TRPA1 в реализации болевой и холодовой чувствительности, а также в формировании и поддержании воспаления. TRPA1, активированный горчичным маслом и циннамальдегидом, индуцирует вазодилатацию и может отвечать за эпизоды эритемы [31–33].

По мере того, как понимание патогенеза розацеа продолжает развиваться, некоторые рекомендации по диетическому режиму могут стать важным компонентом терапии. Как мы уже говорили, исключение из употребления в пищу триггеров может положительно влиять на течение заболевания. Но до сих пор нет убедительных доказательств наличия продуктов, облегчающих симптомы заболевания.

В настоящее время многообещающие результаты нескольких исследований показали положительное влияние омега-3 жирных кислот и цинка. Омега-3 жирные кислоты представляют собой полиненасыщенные жирные кислоты и включают эйкозапентаеновую кислоту (EPA), докозагексаеновую кислоту (DHA) и альфа-линоленовую кислоту (ALA). EPA и DHA являются субстратами для противовоспалительных простагландинов, которые конкурентно ингибируют провоспалительные пути. Они изучались при многих заболеваниях, но данные по применению при розацеа существуют лишь в единичных исследованиях. Рандомизированное контролируемое исследование показало статистически значимое улучшение у пациентов с симптомами сухого глаза, у некоторых из них была розацеа, при использовании 325 мг EPA и 175 мг DHA два раза в день в течение трех месяцев [60, 61].

В настоящее время существуют единичные исследования по оценке влияния цинка на течение розацеа. Цинк оказывает антиоксидантное и противовоспалительное действие. Однако исследования по использованию цинка в терапии розацеа дали противоречивые результаты. В то время как в одном исследовании было отмечено значительное улучшение при использовании 300 мг сульфата цинка в сутки, в другом не обнаружено существенного улучшения после приема 440 мг сульфата цинка в день в течение 90 дней. Вышеизложенные факты подтверждают полезность дальнейших исследований влияния некоторых продуктов и микроэлементов на течение заболевания [62–64].

Роль отклонений функции желудочно-кишечного тракта и микробиома кишечника в течении розацеа

Исследования указывают на возможную взаимосвязь кишечника – кожа в патогенезе розацеа. В популяционном когортном исследовании около 50 000 датских пациентов с розацеа была выявлена повышенная распространенность целиакии, болезни Крона, язвенного колита, инфекции *Helicobacter pylori*, синдрома избыточного бактериального роста в тонком кишечнике (SIBO) и синдрома раздраженной толстой кишки среди пациентов с розацеа по сравнению с группой контроля [34].

По некоторым данным, *H. pylori* обнаруживают у 84% пациентов с розацеа. *H. pylori* являются грамотрицательными бактериями, которые могут вызывать хронический гастрит, язву желудка, двенадцатиперстной кишки и аденокарциному желудка. В многочисленных исследованиях было установлено повышение уровня антител к *H. pylori* и их нарастание в период обострения розацеа, также есть множество описаний того, что отмечается исчезновение или уменьшение клинических симптомов дерматоза после эрадикации *H. pylori*, однако, несмотря на это, патогенную связь до сих пор не удалось установить [35, 36].

Кишечные бактерии также могут играть важную роль в развитии розацеа. Недавние исследования показывают увеличение ассоциации SIBO у пациентов с розацеа. 47% пациентов, страдающих розацеа, согласно водородному дыхательному тесту имели SIBO. После 10 дней курса антибиотика (рифаксимин) у 96% пациентов исчезли симптомы розацеа, оставшиеся 4% пациентов с сохранившимися клиническими проявлениями розацеа также имели положительные результаты дыхательного водородного теста. Согласно другому исследованию, страдающие розацеа пациенты с негативным водородным тестом были подвергнуты метановому дыхательному тесту на SIBO. У таких лиц рифаксимин показал незначительный результат, а вот избавиться от симптомов розацеа помог антибактериальный препарат метронидазол, эффективный против метанпродуцирующих кишечных бактерий [37, 38].

Таким образом, антибактериальная терапия при наличии SIBO должна быть специфичной в зависимости от выявленного этиологического фактора. Это также может объяснять тот факт, что снижение углеводов в питании приводит к уменьшению симптомов розацеа – отсутствие углеводов ведет к уменьшению размножения бактерий. Лечение SIBO антибиотиками не только привело к ремиссии розацеа практически во всех случаях, но еще более примечательным было обнаружение того, что ремиссия сохранялась у большинства пациентов при трехлетнем контроле [39].

Кроме того, возникновение SIBO может быть связано со сниженной перистальтикой кишечника. Описан случай назначения пищи, богатой клетчаткой, пациенту, имеющему в анамнезе SIBO и розацеа, что привело к улучшению состояния кожи, и это указывает на еще одну перспективную область исследования [40].

Взаимосвязь между воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) и розацеа – еще одна тема, представляющая интерес. Тайваньское общенациональное когортное исследование с включением более 89 000 пациентов с розацеа обнаружило ассоциацию с ВЗК чаще, чем в сопоставимой группе контроля. Более того, было обнаружено, что как воспалительные заболевания кишечника, так и розацеа имеют возможное генетическое совпадение по гену гистосовместимости класса II гена HLA-DRB1*03:01 [41].

С клинической точки зрения пациенты с розацеа, имеющие симптомы заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), требуют направления к гастроэнтерологу для дальнейшей оценки и коррекции его функции и состояния. Несмотря на то что исследования о роли заболеваний пищеварительного тракта в развитии розацеа ограничены, связь между желудочно-кишечной патологией и дерматозом является интригующей, поскольку она предлагает возможности для новых методов терапевтического вмешательства [42].

Учитывая доказательства взаимосвязи заболеваний желудочно-кишечного тракта и розацеа, целесообразны дальнейшие исследования на тему роли микробиоты в ее патогенезе. На сегодняшний день в наш обиход все больше входит понятие микробиома. До недавнего времени врачами больше использовалось понятие «микрофлора кишечника», но на сегодня, по мнению авторитетных ученых, оно устарело. Возникла потребность в новой терминологии, поскольку взгляды на влияние бактерий изменились, и современная наука сформулировала понятие «микробиота». Микробиота – это совокупность всех микроорганизмов человека. Установлено всего пять локусов, которые особенно полюбили микроорганизмы: кишечник, кожа, дыхательные пути, полость рта, мочеполовая система. При этом большая часть

микробиоты у человека сосредоточена в кишечнике. Человеческий микробиом демонстрирует заметные различия среди индивидуумов и подвержен влиянию многих факторов, таких как рацион питания, заболевания кишечника, прием лекарственных средств. В мире не найдется двух людей с идентичным микробиомом. В настоящее время ведутся исследования по изучению роли микробиома в качестве важного регулятора иммунитета человека и инициатора заболеваний [43, 44].

Недавние исследования подтверждают роль микробиома кишечника в развитии иммунной защиты и подчеркивают важный вклад бактерий-комменсалов в функционирование эпителиального барьера кишечника. Помимо стимуляции лимфоидных элементов кишечника, бактерии оказывают влияние на слизистый барьер, стимулируя образование микроворсинок и эпителиальных клеток [45, 46]. Неоднократно была показана связь колонизации бактериями-симбионтами с развитием как приобретенного, так и врожденного иммунитета. Было установлено, что взаимодействие рецепторов энтероцитов и иммунных клеток кишечника с антигенами микроорганизмов вызывает естественную, самоограничивающуюся воспалительную реакцию. Таким способом механизмы врожденного иммунного ответа предотвращают проникновение патогенов через эпителиальный барьер кишечника, при этом отличая их от безвредных симбионтов. На моделях мышей было установлено, что определенные штаммы микробиоты кишечника также регулируют экспрессию генов, которые влияют на функцию кишечника и иммунитет [47–49].

Состояние микробиома играет важную роль при заболеваниях кожи. Например, в анализе опубликованных рандомизированных контролируемых исследований при атопическом дерматите было установлено, что использование синбиотиков в течение по меньшей мере 8 недель оказало значительное влияние на степень тяжести заболевания. В настоящее время ведутся исследования на тему использования синбиотиков и при других заболеваниях кожи [50, 51].

Микробиом человека состоит из различных микробных сообществ, которые колонизируют организм человека. В желудочно-кишечном тракте микробиом состоит из триллионов микробов, включая бактерии и другие микробы, такие как грибы и археи. Микробиом кожи зависит от генетических и экологических факторов. Новые исследования показывают, что совокупность микробных сообществ, которые населяют кожу и желудочно-кишечный тракт, а не отдельные микроорганизмы, несет ответственность за развитие дерматологической патологии [52, 53]. По одной из теорий, дисбиоз кишечных бактерий приводит к активации путей калликреин-кинина плазмы, приводя к развитию нейрогенного воспаления. Таким образом, в настоящее время микробиом представляет собой важную терапевтическую мишень [54, 55].

Рекомендации по поддержанию здорового микробиома кишечника включают употребление пищи, богатой клетчаткой. Многие продукты, содержащие растительные волокна, действуют как пребиотики. Про- и пребиотики заслуживают отдельного внимания в обзоре на тему розацеа. Пробиотики представляют собой живые микроорганизмы, участвующие в формировании микробиома, а пребиотики – это вещества, которые не перевариваются, не усваиваются в верхних отделах желудочно-кишечного тракта и способствуют росту полезных микроорганизмов в кишечнике. Установлено, что употребление достаточного количества пищевых волокон способствует росту здорового микробиома кишечника [56].

Исследования показывают, что недостаток пищевых волокон оказывает пагубное воздействие на кишечную биоту. В одном из исследований на моделях мышей, которые получали пищу, не содержащую клетчатку, отмечали пролиферацию патогенных бактерий, которые впоследствии стали повреждать слизистую оболочку кишечника. И напротив, диета, богатая растительными волокнами, поддерживала рост полезных микробов, что еще раз подтверждало факт влияния микробиома на здоровье кишечника и, соответственно, состояние кожи [57, 58].

Полезные микробы могут также употребляться в форме пробиотиков. В настоящее время нет достаточных клинических данных о применении пробиотиков при розацеа и влиянии на ее течение, несмотря на некоторые обнадеживающие результаты при других заболеваниях кожи [59].

Тем не менее исследователи предполагают перспективность применения пробиотиков в терапии розацеа. Во-первых, они меняют состав кишечных бактерий и помогают противостоять патогенным бактериям. Дисбаланс микробиоты кишечника связан с воспалительными и другими хроническими заболеваниями кишечника. Исследования на мышах продемонстрировали противовоспалительный эффект, проявляющийся в ослаблении опосредованного Т-клетками воспаления кожи после использования пероральных пробиотических бактерий. Наконец, их применение может влиять на функциональную активность кожного барьера. Рандомизированное контролируемое исследование показало, что использование перорального пробиотика привело к улучшению барьерных свойств кожи и снижению чувствительности кожи у людей. Учитывая продемонстрированное действие пробиотиков, а также их предполагаемую эффективность при других воспалительных болезнях кожи, необходимы дальнейшие исследования их клинической эффективности [59, 60].

Взаимосвязь сердечно-сосудистой патологии и розацеа

Особого внимания заслуживает тот факт, что в ряде последних исследований была установлена коморбидность сердечно-сосудистых заболеваний и розацеа. Кардиоваскулярные риски у пациентов с такими заболеваниями, как ревматоидный артрит, псориаз, давно установлены. Диетические рекомендации для снижения риска развития сопутствующих заболеваний считаются важным аспектом терапии псориаза с учетом повышенного риска сердечно-сосудистой патологии, а также метаболических заболеваний. При розацеа до сих пор в этой области не было ясности. Ряд авторов предполагают общее действие кателицидина и сериновых протеаз в качестве этиопатогенов как для розацеа, так и для атеросклероза [65, 66].

Ученые Тайваня установили, что при розацеа чаще, чем в группе контроля, выявляются сопутствующие дислипидемия и артериальная гипертензия. С целью выявления наличия ассоциации розацеа с сердечно-сосудистыми заболеваниями было проведено исследование с использованием базы данных Национального медицинского страхования Тайваня за период с 1997 по 2010 г. В ходе исследования была проанализирована информация о состоянии здоровья 33 553 пациентов с розацеа и 67 106 лиц группы контроля, сопоставимых по возрастному и половому составу. Результаты показали, что в группе пациентов с розацеа дислипидемия, ИБС и артериальная гипертензия выявлялись достоверно чаще. Также установлено, что женщины, страдающие розацеа, имели меньший риск развития всех сопутствующих заболеваний по сравнению с мужчинами. Таким образом, было показано, что пациенты с

розацеа чаще имеют сопутствующие дислипидемию и артериальную гипертензию и высокий риск возникновения ишемической болезни сердца с поправкой на традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний [67].

■ ВЫВОДЫ

На современном этапе лечение розацеа направлено на подавление воспалительного процесса и основывается на этиопатогенезе и клинических особенностях течения заболевания. Базисными препаратами для системного лечения дерматоза являются пероральные антибиотики, в первую очередь из группы тетрациклинов, и ретиноиды. Однако длительный прием системных антибактериальных препаратов часто способствует развитию нежелательных явлений и антибиотикорезистентности. Следовательно, дальнейшее изучение этиопатогенеза заболевания поможет разработать новые схемы лечения и таким образом оптимизировать терапию розацеа [68, 69].

Учитывая вышеизложенное, можно предположить, что исключение некоторых триггеров, в частности пищевых продуктов, содержащих капсаицин и циннамальдегид, алкоголя, поддержание здорового микробиома кишечника, употребление пищи, богатой клетчаткой, использование диетических рекомендаций и изменение образа жизни с целью снижения кардиоваскулярных рисков могут оптимизировать терапию розацеа и повысить ее эффективность.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Males A.V. *Acne and acneiform dermatoses*. M.: FARMTEK. 2014.
2. Olisova O.Yu., Dodin M.I. Modern ideas about the pathogenesis of rosacea. *Experimental and clinical dermatocosmetology*. 2010;6:18–22. (in Russian)
3. Wolf K., Goldsmith L.A., Katz S.I., Gilcrest B.A., Paller E.S., Leffel D.J. *Fitzpatrick's Dermatology in Clinical Practice*. Per. from English. M.: Ed. Panfilov. BINOM. 2012;1:769–74.
4. Olisova O.Yu., Kochergin N.G., Smirnova E.A. Modern external therapy of moderate forms of rosacea. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2016;19(6):328–334. (in Russian)
5. Aripova M.L. *Features of the course of rosacea against the background of chronic opisthorchiasis (PhD Thesis)*. Moscow. 2015;12–16. (in Russian)
6. Zhumabekova A.A., Kotlyarova T.V., Kulmukanova K.K., Batpenova G.R., Abdikadyr Zh.N., Tarkina T.V., Dzhetpisbaeva Z.S., Vinnik T.V. Psychosomatic aspects of rosacea. *Bulletin of the Kazakh National Medical University*. 2017;1:91–97. (in Russian)
7. Egorova Yu.S. On the history and complex treatment of rosacea. *Clinical dermatology and venereology*. 2009;3:80–84. (in Russian)
8. Plewig G., Kligman A.M. *Akne and Rosacea*. Berlin: Shpringer-Verlag, 1994;740:127.
9. Lallas A., Argenziano G., Longo C. Polygonal vessels of rosacea are highlighted by dermoscopy. *Int. J. Dermatol*. 2014;53(5):e325–e327.
10. Muzychenko A.P. *Rosacea. Teaching aid*. Minsk: BSMU. 2014. (in Russian)
11. Zaslavsky D.V., Egorova Yu.S., Olovyanishnikov O.V., Volkov N.S. On the history and complex treatment of rosacea. *Clinical Dermatology and Venereology*. 2009;3:80–84. (in Russian)
12. Lalaeva A.M. Modern ideas about the pathogenesis and treatment of rosacea. *Clinical dermatology and venereology*. 2003;2:29–34. (in Russian)
13. Kubanova A.A., Makhakova Yu.B. Rosacea. Prevalence, pathogenesis, features of clinical manifestations. *Bulletin of dermatology and venereology*. 2015;3:36–45. (in Russian)
14. Tarasenko G.N., Vasilyeva E.S., Belyakin S.A. The role of the pathology of the digestive tract and liver in the pathogenesis of rosacea. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2010;1:54–57. (in Russian)
15. Takeda K., Kaisho T., Akira S. Toll-like receptors. *Ann. Rev. Immunol*. 2003;21:335–376.
16. Yamasaki K., Schaubert J., Coda A. Kallikrein-mediated proteolysis regulates the antimicrobial effects of cathelicidins in skin. *FASEB J*. 2006;20:2068–80.
17. Yamasaki K., Nardo D.A., Bardan A. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat. Med*. 2007;13:975–980.
18. Zheng Y., Niyonsaba F., Ushio H. Cathelicidin LL-37 induces the generation of reactive oxygen species and release of human alpha-defensins from neutrophils. *Br. J. Dermatol*. 2007;157:1124–1131.
19. Yu J., Mookherjee N., Wee K. Host defense peptide LL-37, in synergy with inflammatory mediator IL-1beta, augments immune responses by multiple pathways. *J. Immunol*. 2007;179:7684–7691.
20. Peric M., Koglin S., Kim S.M. IL-17A enhances vitamin D3-induced expression of cathelicidin antimicrobial peptide in human keratinocytes. *J. Immunol*. 2008;181:8504–8512.
21. Li J., O'Reilly N., Sheha H. Correlation between ocular Demodex infestation and serum immunoreactivity to bacillus proteins in patients with facial rosacea. *Ophthalmology*. 2010;117(5):870–877.e1.
22. Elistratova L.L., Potaturskina-Nesterov N.I., Nesterov A.S. Features of the clinical course of rosacea in combination with demodicosis. *Kazan Medical Journal*. 2012;93(6):899–902. (in Russian)
23. Ferrer L., Ravera I., Silberman K. Immunology and pathogenesis of canine demodicosis. *Vet Dermatol*. 2014;25(5):427–e65.
24. O'Reilly N., Menezes N., Kavanagh K. Positive correlation between serum immunoreactivity to Demodex-associated Bacillus proteins and erythematotelangiectatic rosacea. *Br J Dermatol*. 2012;167(5):1032–1036.

25. Laquer V., Hoang V., Nguyen A., Kelly K.M. Angiogenesis in cutaneous disease: part II. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009;61(6):945–960.
26. Pasupuleti M., Schmidtchen A., Malmsten M. Antimicrobial peptides: key components of the innate immune system. *Crit. Rev. Biotechnol.* 2011.
27. Maier L.E., Yamasaki K., Gallo R.L. A New Perspective on Rosacea: The Role of Innate Immunity. *US Dermatol. Rev.* 2007;19–21.
28. Peric M., Lehmann B., Vashina G. UV-B-triggered induction of vitamin D3 metabolism differentially affects antimicrobial peptide expression in keratinocytes. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2010;125:746–749.
29. Drake L. Hot sauce, wine and tomatoes cause flare-ups, survey finds *Rosacea.org*. Available at: https://www.rosacea.org/r/2005/fall/article_3.php. (accessed 7 June 2017).
30. Scheman A., Rakowski E.M., Chou V., Chhatriwala A., Ross J., Jacob S.E. Balsam of Peru: past and future. *Dermatitis.* 2013;24(4):153–160.
31. Sulk M., Seeliger S., Aubert J. Distribution and expression of non-neuronal transient receptor potential (TRPV) ion channels in rosacea. *J Invest Dermatol.* 2012;132(4):1253–1262.
32. Aubdool A.A., Brain S.D. Neurovascular aspects of skin neurogenic inflammation. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2011;15(1):33–39.
33. Pecze L., Szabó K., Széll M. Human keratinocytes are vanilloid resistant. *PLoS ONE.* 2008;3(10):e3419.
34. Maroon J.C., Bost J.W. Omega-3 fatty acids (fish oil) as an anti-inflammatory: An alternative to nonsteroidal anti-inflammatory drugs for discogenic pain. *Surg Neurol.* 2006;65(4):326–331.
35. Bhargava R., Kumar P., Kumar M., Mehra N., Mishra A. A randomized controlled trial of omega-3 fatty acids in dry eye syndrome. *Int J Ophthalmol.* 2013;6(6):811–816.
36. Prasad A.S. Zinc: role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009;12(6):646–652.
37. Bamford J.T.M., Gessert C.E., Haller I.V., Kruger K., Johnson B.P. Randomized, double-blind trial of 220 mg zinc sulfate twice daily in the treatment of rosacea. *Int J Dermatol.* 2012;51(4):459–462.
38. Rainer B.M., Fischer A.H., Luz Felipe Da Silva D., Kang S., Chien A.L. Rosacea is associated with chronic systemic diseases in a skin severity-dependent manner: Results of a case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(4):604–608.
39. Caterina M.J., Schumacher M.A., Tominaga M., Rosen T.A., Levine J.D., Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature.* 1997;389(6653):816–824.
40. Egeberg A., Weinstock L.B., Thyssen E.P., Gislason G.H., Thyssen J.P. Rosacea and gastrointestinal disorders – a population-based cohort study. *Br J Dermatol.* 2016;1–7.
41. Earley S. Vanilloid and melastatin transient receptor potential channels in vascular smooth muscle. *Microcirculation.* 2010;17(4):237–249.
42. Boixeda de Miguel D., Vazquez Romero M., Vazquez Segueiros E. Effect of Helicobacter pylori eradication therapy in rosacea patients. *Rev Esp Enferm Dig.* 2006;98:7501–509.
43. Herr H., You C.H. Relationship between Helicobacter pylori and rosacea: it may be a myth. *J Korean Med Sci.* 2000;15:551–554.
44. Karlova V.V. Eradication H. pylori as a pathogenetically substantiated method in the treatment of rosacea. *Medical Bulletin of the North Caucasus.* 2008;1:23–24. (in Russian)
45. Parodi A., Paolino S., Greco A. Small intestinal bacterial overgrowth in rosacea: clinical effectiveness of its eradication. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(7):759–764.
46. Goyette P., Boucher G., Mallon D. High-density mapping of the MHC identifies a shared role for HLA-DRB1*01:03 in inflammatory bowel diseases and heterozygous advantage in ulcerative colitis. *Nat Genet.* 2015;47(2):172–179.
47. Prokhorenkov V.I., Mikel' D.V., Guzey T.N. Rosacea: modern aspects of etiology and pathogenesis. *Klinicheskaya dermatologi i venerologiya.* 2015;14(1):4–11. (in Russian)
48. Picardo M., Ottaviani M. Skin microbiome and skin disease the example of rosacea. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48:S85–86.
49. Arumugam M., Raes J., Pelletier E. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011;473(7346):174–180.
50. Holscher H.D. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes.* 2017;8(2):172–184.
51. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Hamady M., Fraser-Liggett C.M., Knight R., Gordon J.I. The human microbiome project. *Nature.* 2007;449(Oct):804–810.
52. Hemarajata P., Versalovic J. Effects of probiotics on gut microbiota: mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. *Therap Adv Gastroenterol.* 2013;6(1):39–51.
53. Gupta V.K., Paul S., Dutta C. Geography, ethnicity or subsistence-specific variations in human microbiome composition and diversity. *Front Microbiol.* 2017;23:8162.
54. Chang Y.-S., Trivedi M.K., Jha A., Lin Y.-F., Dimaano L., García-Romero M.T. Synbiotics for prevention and treatment of atopic dermatitis. *JAMA Pediatr.* 2016;170(3):236.
55. Turnbaugh P.J., Ridaura V.K., Faith J., Rey F.E., Knight R., Gordon J.I. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci Transl Med.* 2009;1(6):6ra14–6ra14.
56. Artis D. Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut. *Nat. Rev. Immunol.* 2008;8:411–420.
57. McAuley J.L., Linden S.K., Png C.W., King R.M., Pennington H.L., Gendler S.J. MUC1 cell surface mucin is a critical element of the mucosal barrier to infection. *J. Clin. Invest.* 2007;117:2313–2324.
58. Shen L., Turner J.R. Role of epithelial cells in initiation and propagation of intestinal inflammation. Eliminating the static: tight junction dynamics exposed. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* 2006;290:G577–G582.
59. Gibson G.R., Scott K.P., Rastall R.A. Dietary prebiotics: current status and new definition. *Food Sci Technol Bull Funct Foods.* 2010;7(1):1–19.
60. Desai M.S., Seekatz A.M., Koropatkin N.M. A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility. *Cell.* 2016;167(5):1339–1353.e21.
61. Hill C., Guarner F., Reid G. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(8):506–514.
62. Kober M., Bowe W.P. The effect of probiotics on immune regulation, acne, and photoaging. *Int J Womens Dermatol.* 2015;1(2):85–89.
63. Hacini-Rachinel F., Gheit H., Le Ludeuc J.B., Dif F., Nancey S., Kaiserlian D. Oral probiotic control skin inflammation by acting on both effector and regulatory T cells. *PLoS One.* 2009;4(3):e4903.
64. Gueniche A., Benyacoub J., Philippe D. Lactobacillus paracasei CNCM I-2116 (ST11) inhibits substance P-induced skin inflammation and accelerates skin barrier function recovery in vitro. *Eur J Dermatol.* 2010;20(6):731–737.
65. Two A.M., Wu W., Gallo R.L., Hata T.R. Rosacea: Part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(5):749–758.
66. Duman N., Ersoy Evans S., Atakan N. Rosacea and cardiovascular risk factors: a case control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(9):1165–1169.
67. Hua T.C., Chung P.I., Chen Y.J. Cardiovascular comorbidities in patients with rosacea: A nationwide case-control study from Taiwan. *J Am Acad Dermatol.* 2015, May 22.
68. Sharquie K.E., Najim R.A., Al-Salman H.N. Oral zinc sulfate in the treatment of rosacea: a double-blind, placebo-controlled study. *Int J Dermatol.* 2006;45(7):857–861.
69. Kozlovskaya V.V. The use of low doses of doxycycline (Unidox) in the treatment of rosacea. *Medical news.* 2010;12:60–63. (in Russian)