

Новые аспекты патогенеза розацеа

Ю.И. Матушевская, к.м.н.

Адрес для переписки: Юлия Игоревна Матушевская, yuliya-matushevskaya@yandex.ru

Для цитирования: Матушевская Ю.И. Новые аспекты патогенеза розацеа. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (31): 52–58.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-31-52-58

*Клиническая картина розацеа представлена четырьмя фенотипами – эритематозно-телеангиэктатический, папулопустулезный, фиматозный и офтальморозацеа – с различными клиническими проявлениями, что обусловлено разными механизмами патогенеза. Эта взаимосвязь до настоящего времени остается не вполне изученной. В данном обзоре предпринята попытка классифицировать различные формы розацеа в зависимости от вовлечения патогенетических механизмов. С большой вероятностью можно предположить два возможных дебюта розацеа. Розацеа провоцируется физическими факторами, активирующими рецепторы потенциалов ионных каналов на аксонах нервных клеток с последующей активацией врожденного иммунитета на фоне генетической предрасположенности. Офтальморозацеа может возникать как первый симптом без вовлечения кожи. В этом случае наиболее вероятным механизмом запуска заболевания является активация клеток врожденного иммунитета в ответ на измененную флору кожи, например клеищей *Demodex folliculorum*. В обзоре обсуждаются альтернативные гипотезы, объясняющие патогенез розацеа. Приведены актуальные данные по терапии розацеа.*

Ключевые слова: розацеа, патогенез, генетическая предрасположенность, врожденный иммунитет

Розацеа является неинфекционным дерматозом, характеризующимся центрофациальной эритемой, в ряде случаев воспалительными элементами в виде папул и пустул, телеангиэктазиями. Отдельными формами являются фиматозная розацеа и офтальморозацеа. Обычно заболевание возникает после 30 лет [1]. Распространенность варьирует в пределах 2–10% в структуре дерматологической патологии [2]. Ранее считалось, что распространенность розацеа напрямую связана с фототипом кожи и общей солнечной активностью региона проживания [3] и чаще встречается у людей с фототипами кожи I и II по шкале Фитцпатрика [4]. Однако последние данные показывают, что розацеа встречается и у людей с темной кожей [5, 6], хотя диагностика дерматоза у лиц с фототипами IV–VI затруднена. В качестве провоцирующих факторов могут выступать ультрафиолетовое излучение, экстремальные температуры, повышенная влажность и ветер, острая или горячая пища, алкоголь, эмоциональные стрессы, физическое перенапряжение, использование некоторых средств по уходу за кожей [5, 6].

Розацеа включает четыре основные формы (фенотипы, подтипы). По данным эпидемиологических исследований, 50–80% больных имеют эритематозно-телеангиэктатический подтип (ЭТПР), 18–50% – папулопустулезный подтип (ПППР), 4% – фиматозный подтип (ФПР) и у 1–8% больных диагностируют офтальморозацеа (ОР), которая в ряде случаев протекает изолированно [7]. Клинически ЭТПР проявляется проходящей или стойкой эритемой, телеангиэктазиями, ПППР характеризуется появлением папул и пустул, данные формы могут сочетаться. При ФПР также может наблюдаться эритема, сопровождающаяся отеками, инфильтрацией с вовлечением в патологический процесс салло-волосяного аппарата, но основными признаками являются увеличение толщины эпидермиса и дермы, шишкообразные разрастания мягких тканей лица. ОР проявляется в виде блефарита, конъюнктивита, халязиона. Все формы розацеа могут сочетаться, так, ОР часто присутствует у пациентов с другими подтипами розацеа (до 50% больных с ЭТПР и ПППР). Все фенотипы розацеа могут быть легкой, умеренной и тяжелой степени тяжести.



Вариации клинических проявлений розацеа предполагают участие нескольких путей патогенеза с вовлечением разных механизмов. Наиболее полно доказанные факторы патогенеза розацеа включают реакцию кожи лица на физические факторы; повышенный уровень в коже антимикробного пептида кателицидина LL-37; повышенную экспрессию на клетках кожи Toll-подобного рецептора второго типа (TLR2); участие тучных клеток, формирующих инфламмосомы; наличие инфильтратов лимфоцитов и макрофагов вокруг сосудов.

Один из факторов развития и прогрессирования розацеа связан с генетической предрасположенностью [8]. В исследовании на близнецах было показано, что предрасположенность к заболеванию на 40–50% опосредована генетическими факторами; за остальные 50–60% отвечают случайные факторы окружающей среды [5]. Риск развития розацеа максимален в среднем возрасте и зависит от суммарной дозы УФ-облучения, пребывания в условиях высоких и низких температур, привычки употреблять острую и горячую пищу, уровня стресса, использования косметики с провоцирующими раздражение составляющими.

Одним из факторов генетической предрасположенности является полиморфизм гена глутатион-S-трансферазы (GST) [9]. GST выполняет роль антиоксиданта и детоксицирующего агента, обеспечивая конъюгацию генотоксических метаболитов с глутатионом. Показано, что нулевые генотипы GSTT1 и GSTM1 ассоциированы с повышенным риском не только розацеа, но и псориаза [10]. Снижение антиоксидантной активности приводит к большему повреждению нормальных клеток эпидермиса и соответствующей активации врожденной системы иммунитета кожи. Вторым известным геном предрасположенности к розацеа являются молекулы главного комплекса гистосовместимости HLA-DR и HLA-DQ. В широкомасштабном исследовании показана роль замены нуклеотида (SNP) rs763035 между генами, кодирующими HLA-DRA и BTNL2 (бутирофилин-подобный белок 2), в предрасположенности к розацеа [11]. Среди носителей генов HLA-DRB1*03:01, HLA-DQB1*02:01 и HLA-DQA1*05:01 заболевание встречается чаще. BTNL2 относится к семейству B7 костимуляторных рецепторов и похож по структуре на рецепторы программируемой гибели, регулирующие активацию Т-клеток [12]. Известно, что ряд SNP в гене BTNL2 ассоциированы с воспалением сосудистой оболочки глаза (увеит) [13], что напоминает признаки ОР. SNP в гене BTNL2 также ассоциирован с псориазом [14]. Еще одна ассоциация SNP, общая для розацеа, болезни Крона, неинфекционного увеита, рака желудка, болезней ЖКТ и офтальмологической патологии [15–17], идентифицирована в гене нуклеотид-связывающего олигомеризирующегося домена 2 (NOD2) [15–17]. Белок NOD2 является внутриклеточным рецептором, распознающим так называемые ассоциированные с патогенами паттерны (PAMP), а именно фрагмент бактериальной стенки

мурамил-дипептид, который вызывает каскад реакций клеток врожденного иммунитета. Все три приведенных идентифицированных генетических маркера розацеа связаны с функционированием врожденной системы иммунитета.

Одиночная замена rs3733631 в гене, кодирующем тахикининовый рецептор 3 (TACR3), также ассоциированная с розацеа, является единственным генетическим маркером, связанным с нейрорегуляцией кожи. Тахикинин также известен как нейрокинин В, а TACR3 называют нейрокининовым рецептором 3, экспрессированным на клетках нервной системы, в матке, плаценте и части вен [18]. Отметим, что ген TACR3 расположен в непосредственной близости к гену TLR2, который также относится к рецепторам клеток врожденной системы иммунитета, распознающим PAMP. Возможно, что данный полиморфизм также влияет на экспрессию TLR2.

Генетические факторы предрасположенности к розацеа обуславливают доминирующую роль активации врожденной системы иммунитета в патогенезе розацеа.

Чаще всего дебют розацеа ассоциирован с действием физических факторов: ультрафиолетовое излучение, метеорологические условия, прием алкоголя или острой пищи, провоцирующие раздражение компоненты косметики, эмоциональный стресс или тяжелая физическая нагрузка [5]. Все эти факторы активируют ионные TRP-каналы с транзиторным рецепторным потенциалом (transient receptor potential cation channels), экспрессированные на различных клетках, в большей степени на окончаниях нервных клеток. Ионные каналы опосредуют ощущения боли, температуры, различных вкусов, давления. Активация ионных каналов приводит к нейровоспалительным реакциям, которые являются нормальной транзиторной реакцией на экстремальные стимулы, а в случае розацеа запускают иммунный каскад. Активация TRP происходит постоянно при действии триггеров, однако запуск патологического процесса происходит в среднем возрасте, что, по-видимому, связано с накоплением иммунных изменений на фоне генетических факторов.

TRP-каналы млекопитающих состоят из 28 членов и могут быть сгруппированы в шесть основных семейств, из которых TRPA1, TRPM3, TRPM8, TRPV1 и TRPV4 экспрессируются на периферических нейронах, взаимодействующих с иммунной системой и основными периферическими органами, в том числе с кожей лица, и участвующих в регуляции воспалительных реакций [19]. TRP-положительные нервные волокна иннервируют гладкие мышцы кожи, потовых желез, кишечника, кровеносных сосудов и твердой мозговой оболочки. Экспрессия каналов TRPV2 и TRPV4 при розацеа повышена, что может быть следствием вовлеченности иммунных механизмов, поскольку генетической предрасположенности на уровне генов, кодирующих TRP, при розацеа выявлено не было.

Причины первичной активации врожденного иммунитета при розацеа также до конца не ясны. На коже персистирует большое количество микроорганизмов, которые потенциально могут провоцировать активацию иммунной системы, как это наблюдается при atopическом дерматите, акне и других заболеваниях кожи. Анализ микробиома кожи близнецов, один из которых имел диагноз розацеа, выявил основные микроорганизмы кожи: грамположительные бактерии класса фирмикутов (48%), грамотрицательные протеобактерии (39%), грамположительные актинобактерии (16%) при отсутствии достоверных различий [20]. Не было выявлено доминантной роли *Bacillus oleronius*, *Helicobacter pylori*, *Demodex folliculorum*, *Staphylococcus epidermidis*, *Chlamydophila pneumoniae* при розацеа [21]. Количество *D. folliculorum* на коже больных розацеа повышено, но прямой связи с патогенезом и тяжестью заболевания нет [21–23].

Исходя из приведенных данных, превентивная защита кожи лица и других открытых участков кожи от физических факторов, ограничение острой пищи, использование только сертифицированной косметики с антиоксидантным эффектом и не содержащей витаминов А и D значительно снизят риск развития заболевания у людей, имеющих в семейном анамнезе розацеа.

В научной литературе опубликовано достаточно большое количество исследований о роли иммунной системы в развитии розацеа. В норме все клетки барьерных тканей (кожа, слизистые оболочки, имеющие резидентные иммунные клетки) в ответ на распознавание PAMP секретируют антимикробные пептиды (АМП), к которым относятся кателицидин, α - и β -дефенсины, белки S100, рибонуклеазы. Выброс из внутриклеточного депо АМП является первой линией защиты барьерных тканей. АМП связываются с патогенами и формируют в них поры, что способствует гибели и фагоцитозу микроорганизмов. В ряде исследований было показано, что при розацеа отмечается повышенное количество антимикробного пептида кателицидина LL-37 (содержит 37 аминокислот и начинается с двух лейцинов) в коже лица [24, 25]. В коже также экспрессируются и другие АМП, однако мы нашли только одно исследование, в котором была проанализирована роль других АМП при розацеа. Авторы показали увеличение уровня нейтрофильного пептида HNP 1-3 и β -дефенсина 2 в слезной жидкости больных ОР [26]. Соответственно, кателицидин LL-37 является основным АМП, участвующим в патогенезе розацеа.

У человека белком-предшественником кателицидина является белок hCAP18 (human Cathelicidin Antimicrobial Peptide) с молекулярной массой 18 кДа. В результате протеолиза hCAP18 возникают мелкие пептиды, обладающие антимикробной активностью. При розацеа протеолиз hCAP18 приводит к появлению многочисленных пептидов, значительно отличающихся от нормального набора [27]. LL-37 связывается с клетками через специфические рецепторы,

что приводит к увеличению фагоцитарной активности клеток и продукции активных форм кислорода. Рецепторы АМП экспрессированы на клетках центральной и периферической нервной системы, макрофагах, тучных клетках, кератиноцитах, эндотелии сосудов.

Протеолиз hCAP18 осуществляют пептидазы калликреины [28]. При розацеа калликреины выявляются во всей толще эпидермиса, а не только в роговом слое, что может быть пусковым механизмом протеолиза LL-37 [27, 29, 30]. Активация калликреинов, протеолиз hCAP18 и продукция LL-37 кератиноцитами регулируются витаминами А и D [31]. Облучение лица УФ активирует синтез витамина D и запускает ассоциированную экспрессию LL-37.

В ряде исследований показано, что синтез кателицидинов зависит от наличия в коже тучных клеток, являющихся продуцентами LL-37 [32, 33]. Внутридермальная инъекция LL-37 мышам, не имеющим тучных клеток, не вызвала симптомов розацеа, в отличие от контроля [24]. Роль тучных клеток опосредована активацией на их поверхности экспрессии ионных TRP-каналов, каналов TLR2 и TLR4. В культуре тучных клеток *in vitro* добавление LL-37 стимулировало их экспрессию [33]. Показано, что LL-37 стимулирует рост сосудов, связываясь с рецепторами на эндотелиальных клетках [34]. Гистологические исследования показали наличие расширенных сосудов в верхнем слое дермы со скоплением инфильтратов лимфоцитов и макрофагов [3]. В норме повышение уровня LL-37 определяет дальнейший каскад событий, что зависит от концентрации LL-37 в коже. При регистрируемом при розацеа постоянном высоком уровне LL-37 запускается активация иммунной системы с вовлечением резидентных клеток врожденного иммунитета.

Первым признаком наиболее распространенного подтипа розацеа (ЭТПР) является транзиторная эритема, вызванная расширением капилляров кожи лица. Такая реакция на внешние факторы опосредуется излишней активацией ряда рецепторов на окончаниях нервных клеток, на клетках сосудов (эндотелиальных клетках), эпителия, иммунной системы. К ним относятся три типа рецепторов: 1) несколько членов семейства ионных рецепторов TRP; 2) мембранный Toll-подобный рецептор 2 (TLR2) и 3) его внутриклеточный аналог NOD (нуклеотид-связывающий олигомеризующийся домен) – подобный рецептор NALP3. TLR-рецепторы относятся к классу молекул, называемых PRR (pathogen recognition receptor) и способных прямо распознавать фрагменты различных патогенов (липопротеины, пептидогликаны, липополисахарид, метилированные участки ДНК и РНК бактерий и вирусов, зимозан грибов и др.). Связывание TLR со специфическими PAMP приводит к активации клеток, экспрессирующих данные TLR. Различные PRR экспрессируют клетки врожденной системы, кератиноциты, эндотелиальные и нервные клетки, фибробласты, меланоциты, то есть все клетки кожи.

На настоящий момент идентифицировано 13 TLR, распознающих различные PAMP. Все известные типы TLR экспрессируются в клетках кожи [34–35]. Однако из них значимую роль при розацеа играет только TLR2. Показана повышенная экспрессия TLR2 во всех слоях кожи при розацеа [27]. В работе Y. Sun и соавт. были получены данные по экспрессии генов для выявления дифференциально экспрессируемых генов между 19 пациентами с розацеа и 10 здоровыми донорами. С помощью анализа геной онтологии, Киотской энциклопедии генов и геномов и анализа обогащения набора генов были идентифицированы пять генов-кандидатов, ассоциированных с розацеа, которые включали TLR2 и ряд хемокинов (CCL5, CXCL9, CXCL10 и CXCL11) [36]. Повышенная экспрессия ряда других TLR также наблюдалась, но TLR2 признаны лидирующими. TLR2 активирует так называемый MyD88-сигнальный путь, приводящий к активации универсального фактора транскрипции NF- κ B и синтезу различных хемокинов и цитокинов, участвующих в иммунных реакциях. Среди PRR часть рецепторов являются внутриклеточными. В патогенезе тяжелых форм розацеа принимает участие белок NLRP3 (Nucleotide-binding oligomerization domain, Leucine rich Repeat and Pyrin domain containing 3), также известный как криопирин, который относится к таким внутриклеточным рецепторам. Криопирин является основным компонентом NLRP3-инфламмосом. При ответе на значительный сигнал PAMP в макрофагах и тучных клетках формируются белковые комплексы, называемые инфламмосомами, состоящие из лейциновых повторов (LRR), NLRP3, CARD (Caspase recruitment domain) домена и прокаспазы 1. Формирование и активация инфламмосомы приводят к гибели клетки, в которой появилась инфламмосома, по механизму некроза (пироптоза). Формирование папул и пустул является результатом гибели клеток, содержащих активированные инфламмосомы. Для активации инфламмосом требуется сигнал через TLR, приводящий к запуску сигнального каскада MyD88, активации ядерного фактора NF- κ B, экспрессии генов, синтезу NLRP3 и проинтерлейкинов (ИЛ) 1 β и 18, активации прокаспазы 1, протеолизу проИЛ-1 β и ИЛ-18, секреции ИЛ-1 β и ИЛ-18, что в результате приводит к пироптозу самой клетки со всем ее содержимым [37]. Инфламмосомы могут собираться в макрофагах, нейтрофилах и тучных клетках, что особенно важно для патогенеза розацеа [38–40].

Гистологический анализ при розацеа показал наличие инфильтратов вокруг сосудов, представленных лимфоцитами и макрофагами; в меньшей степени многоядерными гигантскими клетками, плазматическими клетками и нейтрофилами; в случае микроабсцессов в состав инфильтратов входит много нейтрофилов [41, 42]. Скопление инфильтратов приводит к возникновению папул, которые по большей части стерильные. Пустулы, по-видимому, формируются в местах пироптоза клеток, что активирует макрофаги, и не содержат некротического материала. Папулы

и пустулы формируются вне волосяных фолликулов, имеющих нормальную структуру [43].

Тяжелые формы ЭТПР, ПППР и их сочетания связаны с увеличением количества вовлеченных клеток, повышением уровня сигнальных молекул. Так, в патогенез тяжелых форм розацеа вовлекаются хемокины CCL5, CXCL9, CXCL10 и CXCL11, матриксные металлопротеиназы (ММП) 1, 12, 10, 3, 9 и их ингибиторы, цитокины врожденного и адаптивного иммунитета [36, 44, 45].

ФППР является относительно редким (10–14% от всех форм) подтипом [5]. Чаще всего формируется ринофима в области носа. ФППР развивается у людей старшего возраста (60–80 лет), чаще у мужчин (80–97% случаев) [46]. ФППР также может наблюдаться в области подбородка, лба, уха, глаз [47]. T. Jansen и G. Plewig описали четыре гистологических варианта ринофимы: фиброзная, glandularная, фиброангиоматозная и актиническая формы [48], различающиеся степенью фиброза, накоплением кожного сала, наличием пустул и др. В сале фимы отмечают присутствие клещей *D. folliculorum*, *Propionibacterium acnes* и дрожжеподобных микроорганизмов [48]. Особенностью ФППР является повышение экспрессии трансформирующего ростового фактора бета, стимулирующего фиброз ткани [49–51]. Гипертрофические рубцы возникают в результате хронического воспаления на уровне дермы, в котором принимают участие ИЛ-1 α , - β , -6, -8, -10, ФНО, TGF- β и PDGF [52, 53]. Преимущественное формирование ФПП у мужчин позволяет предположить участие половых гормонов в патогенезе данного фенотипа. В ранней работе J.V. Schmidt и соавт. было проведено исследование уровня рецепторов к эстрогену и андрогенам в группе больных ФПП. В целом уровень экспрессии рецепторов находился в норме, однако гистологическое исследование показало, что половые гормоны могут принимать участие в патогенезе розацеа [54]. При этом можно предположить, что высокая частота ФПП у мужчин может быть связана с различиями в старении иммунной системы у мужчин и женщин и частоте коморбидных заболеваний.

Показано, что как молодые, так и пожилые женщины демонстрируют повышенные концентрации воспалительных белков ИЛ-1, ИЛ-6 и TNF- α по сравнению с мужчинами [55, 56]. Тестостерон оказывает иммуносупрессивное действие на выработку воспалительных цитокинов, и его снижение с возрастом связано с увеличением растворимого рецептора к ИЛ-6 в сыворотке крови мужчин [57]. Женщины пожилого возраста лучше отвечают на вакцинацию, что также означает более высокий функциональный уровень иммунной системы у женщин [58]. Однако в целом с возрастом функциональная активность иммунной системы снижается за счет увеличения продукции иммуносупрессивных факторов, например ИЛ-10 и кортизола. Соответственно, различие в уровне воспалительных цитокинов определяет фенотип розацеа: при снижении воспалительных механизмов при ФПП у мужчин процесс направлен в сторону

медленно протекающего фиброза, а у женщин затухает после 50 лет за счет супрессивной регуляции воспаления.

С другой стороны, известна ассоциация розацеа с сердечно-сосудистыми заболеваниями. При анализе 33 553 пациентов с розацеа и 67 106 доноров из Национальной базы данных Тайваня показана ассоциация розацеа с дислипидемией, ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией. При этом пациенты мужского пола с розацеа имели более высокий риск развития всех сопутствующих заболеваний, чем пациенты женского пола с розацеа [59]. Соответственно, у мужчин фиматозный процесс может поддерживаться за счет факторов, ассоциированных с активацией атеросклеротического воспаления [60]. Эти две гипотезы являются альтернативными и требуют дальнейшего изучения.

Офтальмологические проявления наблюдаются у 30–50% больных с другими подтипами розацеа [5]. В моноформе ОР встречается значительно реже и может наблюдаться у детей. Наиболее частыми симптомами ОР являются блефарит, симптом сухого глаза, жжение, светобоязнь, ощущение инородного тела в глазах, телеангиэктазии на слизистой, халязион, ячмень. В патогенез ОР вовлечены мейбомиевые железы. Заболевание прогрессирует от умеренного блефарита к блефариту, ассоциированному с конъюнктивитом, затем могут присоединяться кератит, инфильтраты, васкуляризация, разрешаясь тяжелым склеритом и кератитом [61]. Поскольку обычный блефарит считается воспалением краев век, вызванным бактериальной

инфекцией, можно предположить, что при дебюте ОР без вовлечения кожи основным механизмом является воспалительная реакция, вызванная резидентными патогенами, например клещами рода *Demodex*. Повышенное количество клещей *Demodex* выявляют не только при ОР, но и при других офтальмологических заболеваниях [62–64]. По-видимому, при изолированной ОР первичной является стадия инфестации краев век клещом *Demodex* без нейровоспаления.

Обновленное руководство по лечению больных розацеа междисциплинарного общества, в состав которого входят представители Немецкого дерматологического общества, Профессиональной ассоциации немецких дерматологов, Немецкого офтальмологического общества, Общества дермофармации, Швейцарского общества дерматологии и венерологии, компании German Rosacea Aid, рекомендует избегать триггерных факторов и применять местно метронидазол, азелаиновую кислоту или ивермектин. Для симптоматического лечения стойкой центрофациальной эритемы можно также использовать местные сосудосуживающие средства бримонидин или оксиметазолин. Системная терапия рекомендуется при резистентных к терапии и тяжелых формах розацеа. Препаратом выбора является доксициклин в низких дозах. В качестве альтернативы можно рекомендовать низкие дозы изотретиноина. ОР следует лечить с соблюдением гигиены края век. Для местного лечения рекомендуются глазные капли с циклоспорином, азитромицином, ивермектином или метронидазолом [5]. ●

Литература

1. Lee J.B., Moon J., Moon K.R., et al. Epidemiological and clinical features of rosacea in Korea: a multicenter cross-sectional study. *J. Dermatol.* 2018; 45 (5): 546–553.
2. Tan J., Schöfer H., Araviiskaia E., et al. Prevalence of rosacea in the general population of Germany and Russia – the RISE study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2016; 30 (3): 428–434.
3. Агафонова Е.В., Круглова Л.С., Софинская Г.В. Розацеа: актуальные вопросы терапии с применением физических факторов. *Физиотерапевт.* 2018; 4: 23–33.
4. Акне и розацеа. Клинические проявления, диагностика и лечение. Под ред. Л.С. Кругловой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021.
5. Clanner-Engelshofen B.M., Bernhard D., Dargatz S., et al. S2k guideline: Rosacea. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2022; 20 (8): 1147–1165.
6. Alexis A.F., Callender V.D., Baldwin H.E., et al. Global epidemiology and clinical spectrum of rosacea, highlighting skin of color: review and clinical practice experience. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019; 80 (6): 1722–1729.e7.
7. Gether L., Overgaard L.K., Egeberg A., Thyssen J.P. Incidence and prevalence of rosacea: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Dermatol.* 2018; 179 (2): 282–289.
8. Агафонова Е.В., Круглова Л.С., Авагумян М.А. Генетические маркеры розацеа. *Вестник новых медицинских технологий.* 2018; 25 (4): 137–145.
9. Yazici A.C., Tamer L., Ikizoglu G., et al. GSTM1 and GSTT1 null genotypes as possible heritable factors of rosacea. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2006; 22: 208–210.
10. Srivastava D.S.L., Jain V.K., Verma P., Yadav J.P. Polymorphism of glutathione S-transferase M1 and T1 genes and susceptibility to psoriasis disease: a study from North India. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2018; 84 (1): 39–44.
11. Chang A.L.S., Raber I., Xu J., et al. Assessment of the genetic basis of rosacea by genome-wide association study. *J. Invest. Dermatol.* 2015; 135 (6): 1548–1555.
12. Rhodes D.A., Reith W., Trowsdale J. Regulation of immunity by butyrophilins. *Annu. Rev. Immunol.* 2016; 34: 151–172.
13. Chaperon M., Pacheco Y., Maucort-Boulch D., et al. BTNL2 gene polymorphism and sarcoid uveitis. *Br. J. Ophthalmol.* 2019; 103 (12): 1690–1694.

14. Guo H., Huang Y., Wu J., et al. Correlation analysis of the HLA-DPB1*05:01 and BTNL2 genes within the histocompatibility complex region with a clinical phenotype of psoriasis vulgaris in the Chinese Han population. *J. Gene Med.* 2017; 19 (9–10).
15. Tolentino Y.F., Elia P.P., Fogaça H.S., et al. Common NOD2/CARD15 and TLR4 polymorphisms are associated with Crohn's disease phenotypes in southeastern Brazilians. *Dig. Dis. Sci.* 2016; 61 (9): 2636–2647.
16. Marrani E., Cimaz R., Lucherini O.M., et al. The common NOD2/CARD15 variant P268S in patients with non-infectious uveitis: a cohort study. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2015; 13 (1): 38.
17. Angeletti S., Galluzzo S., Santini D., et al. NOD2/CARD15 polymorphisms impair innate immunity and increase susceptibility to gastric cancer in an Italian population. *Hum. Immunol.* 2009; 70 (9): 729–732.
18. Woo Y.R., Lim J.H., Cho D.H., Park H.J. Rosacea: molecular mechanisms and management of a chronic cutaneous inflammatory condition. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17 (9): 1562.
19. Silverman H.A., Chen A., Kravatz N.L., et al. Involvement of neural transient receptor potential channels in peripheral inflammation. *Front. Immunol.* 2020; 11: 590261.
20. Zaidi A.K., Spaunhurst K., Sprockett D., et al. Characterization of the facial microbiome in twins discordant for rosacea. *Exp. Dermatol.* 2018; 27 (3): 295–298.
21. Holmes A.D., Spoenclin J., Chien A.L., et al. Evidence-based update on rosacea comorbidities and their common physiologic pathways. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018; 78 (1): 156–166.
22. Chen W., Plewig G. Are Demodex mites principal, conspirator, accomplice, witness or bystander in the cause of rosacea? *Am. J. Clin. Dermatol.* 2015; 16 (2): 67–72.
23. Murillo N., Aubert J., Raoult D. Microbiota of Demodex mites from rosacea patients and controls. *Microb. Pathog.* 2014; 71–72: 37–40.
24. Muto Y., Wang Z., Vanderberghe M., et al. Mast cells are key mediators of cathelicidin-initiated skin inflammation in rosacea. *J. Invest. Dermatol.* 2014; 134 (11): 2728–2736.
25. Salzer S., Kresse S., Hirai Y., et al. Cathelicidin peptide LL-37 increases UVB-triggered inflammasome activation: possible implications for rosacea. *J. Dermatol. Sci.* 2014; 76 (3): 173–179.
26. Gökçınar N.B., Karabulut A.A., Onaran Z., et al. Elevated tear human neutrophil peptides 1-3, human beta defensin-2 levels and conjunctival cathelicidin ll-37 gene expression in ocular rosacea. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2019; 27 (7): 1174–1183.
27. Yamasaki K., Kanada K., Macleod D.T., et al. TLR2 expression is increased in rosacea and stimulates enhanced serine protease production by keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.* 2011; 131 (3): 688–697.
28. Pinheiro da Silva F., Machado M.C.C. Antimicrobial peptides: clinical relevance and therapeutic implications. *Peptides.* 2012; 36 (2): 308–314.
29. Yamasaki K., Gallo R.L. Rosacea as a disease of cathelicidins and skin innate immunity. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 2011; 15 (1): 12–15.
30. Meyer-Hoffert U., Schröder J.M. Epidermal proteases in the pathogenesis of rosacea. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 2011; 15 (1): 16–23.
31. Peric M., Lehmann B., Vashina G., et al. UV-B-triggered induction of vitamin D3 metabolism differentially affects antimicrobial peptide expression in keratinocytes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125 (3): 746–749.
32. Sulk M., Seeliger S., Aubert J., et al. Distribution and expression of non-neuronal transient receptor potential (TRPV) ion channels in rosacea. *J. Invest. Dermatol.* 2012; 132 (4): 1253–1262.
33. Mascarenhas N.L., Wang Z., Chang Y.L., Di Nardo A. TRPV4 mediates mast cell activation in cathelicidin-induced rosacea inflammation. *J. Invest. Dermatol.* 2017; 137 (4): 972–975.
34. Koczulla R., von Degenfeld G., Kupatt C., et al. An angiogenic role for the human peptide antibiotic LL-37/hCAP-18. *J. Clin. Invest.* 2003; 111 (11): 1665–1672.
35. Going K.V. Toll-like receptors in skin inflammation and inflammatory diseases. *EXCLI J.* 2021; 20: 52–79.
36. Sun Y., Chen L.H., Lu Y.S., et al. Identification of novel candidate genes in rosacea by bioinformatic methods. *Cytokine.* 2021; 141: 155444.
37. Bonnekoh H., Scheffel J., Kambe N., Krause K. The role of mast cells in autoinflammation. *Immunol. Rev.* 2018; 282 (1): 265–275.
38. Harden J.L., Shih Y.H., Xu J., et al. Paired transcriptomic and proteomic analysis implicates IL-1 β in the pathogenesis of papulopustular rosacea explants. *J. Invest. Dermatol.* 2021; 141 (4): 800–809.
39. Yoon S.H., Hwang I., Lee E., et al. Antimicrobial peptide LL-37 drives rosacea-like skin inflammation in an NLRP3-dependent manner. *J. Invest. Dermatol.* 2021; 141 (12): 2885–2894.e5.
40. Holmes A.D., Steinhoff M. Integrative concepts of rosacea pathophysiology, clinical presentation and new therapeutics. *Exp. Dermatol.* 2017; 26 (8): 659–667.
41. Chougule A., Chatterjee D., Yadav R., et al. Granulomatous rosacea versus lupus miliaris disseminatus faciei-2 faces of facial granulomatous disorder: a clinicohistological and molecular study. *Am. J. Dermatopathol.* 2018; 40 (11): 819–823.
42. Forton F.M.N., De Maertelaer V. Papulopustular rosacea and rosacea-like demodicosis: two phenotypes of the same disease? *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2018; 32 (6): 1011–1016.
43. Ramelet A.A., Perroulaz G. Rosacea: histopathologic study of 75 cases. *Ann. Dermatol. Venereol.* 1988; 115 (8): 801–806.
44. Suhng E., Kim B.H., Choi Y.W., et al. Increased expression of IL-33 in rosacea skin and UVB-irradiated and LL-37-treated HaCaT cells. *Exp. Dermatol.* 2018; 27 (9): 1023–1029.

45. Schwab V.D., Sulk M., Seeliger S., et al. Neurovascular and neuroimmune aspects in the pathophysiology of rosacea. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 2011; 15 (1): 53–62.
46. De Macedo A.C., Sakai F.D., De Vasconcelos R.C., Duarte A.A. Gnatophyma: a rare form of rosacea. *Ann. Bras. Dermatol.* 2012; 87 (6): 903–905.
47. Chauhan R., Loewenstein S.N., Hassanein A.H. Rhinophyma: prevalence, severity, impact and management. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2020; 13: 537–551.
48. Jansen T., Plewig G. Clinical and histological variants of rhinophyma, including nonsurgical treatment modalities. *Facial Plast. Surg.* 1998; 14 (4): 241–253.
49. Dolivo D.M., Larson S.A., Dominko T. Crosstalk between mitogen-activated protein kinase inhibitors and transforming growth factor- β signaling results in variable activation of human dermal fibroblasts. *Int. J. Mol. Med.* 2019; 43 (1): 325–335.
50. Payne W.G., Wang X., Walusimbi M., et al. Further evidence for the role of fibrosis in the pathobiology of rhinophyma. *Ann. Plast. Surg.* 2002; 48 (6): 641–645.
51. Pedroza M., To S., Assassi S., et al. Role of STAT3 in skin fibrosis and transforming growth factor beta signalling. *Rheumatology (Oxford)*. 2018; 57 (10): 1838–1850.
52. Ogawa R. Keloid and hypertrophic scars are the result of chronic inflammation in the reticular dermis. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18 (3): 606.
53. Moon J., Yoon J.Y., Yang J.H., et al. Atrophic acne scar: a process from altered metabolism of elastic fibers and collagen fibers based on TGF- β 1 signaling. *Br. J. Dermatol.* 2019; 181 (6): 1226–1237.
54. Schmidt J.B., Raff M., Spona J. Do sexual steroids contribute to the pathomechanism of rosacea? A study of estrogen and androgen receptors in acne rosacea. *Acta Derm. Venereol.* 1983; 63 (1): 64–66.
55. Furman D., Hejblum B.P., Simon N., et al. Systems analysis of sex differences reveals an immunosuppressive role for testosterone in the response to influenza vaccination. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014; 111 (2): 869–874.
56. Cook I.F. Sexual dimorphism of humoral immunity with human vaccines. *Vaccine.* 2008; 26 (29–30): 3551–3555.
57. Maggio M., Basaria S., Ble A., et al. Correlation between testosterone and the inflammatory marker soluble interleukin-6 receptor in older men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91 (1): 345–347.
58. Gubbels Bupp M.R., Potluri T., Fink A.L., Klein S.L. The confluence of sex hormones and aging on immunity. *Front. Immunol.* 2018; 9: 1269.
59. Hua T.C., Chung P.I., Chen Y.J., et al. Cardiovascular comorbidities in patients with rosacea: a nationwide case-control study from Taiwan. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2015; 73 (2): 249–254.
60. Егорова О.А., Агафонова Е.В., Круглова Л.С. Коморбидность при розацеа. *Госпитальная медицина: наука и практика.* 2018; 1 (1): 23–28.
61. Gallo R.L., Granstein R.D., Kang S., et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: the 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018; 78 (1): 148–155.
62. Fromstein S.R., Harthan J.S., Patel J., Opitz D.L. Demodex blepharitis: clinical perspectives. *Clin. Optom. (Auckl)*. 2018; 10: 57–63.
63. Türkmen D., Türkoğlu G. Demodex infestation in patients with rosacea. *Türkiye Parazit. Derg.* 2019; 43 (4): 194–197.
64. Rodrigues-Braz D., Zhao M., Yesilirmak N., et al. Cutaneous and ocular rosacea: common and specific physiopathogenic mechanisms and study models. *Mol. Vis.* 2021; 27: 323–353.

New Aspects of Rosacea Pathogenesis

Yu.I. Matushevskaya, PhD

Luberetskiy dermatovenerologic dispensary, Moscow region

Contact person: Yuliya I. Matushevskaya, yuliya-matushevskaya@yandex.ru

The clinical picture of rosacea is represented by 4 phenotypes – erythematous-telangiectatic, papulopustular, phymatous and ophthalmic rosacea, with various clinical manifestations, which suggests the involvement of several mechanisms. The relationship between clinical forms and mechanisms of pathogenesis is still not fully understood. This review attempts to classify different forms of rosacea depending on the involvement of different mechanisms. With a high probability, two possible debuts of rosacea can be assumed. Rosacea is triggered by physical factors that activate ion channel potential receptors on the axons of nerve cells, followed by activation of innate immunity against the background of a genetic predisposition. Ophthalmic rosacea may occur as the first symptom without skin involvement. In this case, the most likely mechanism for triggering the disease is the activation of innate immune cells in response to altered skin flora, such as Demodex folliculorum mites. The review discusses alternative hypotheses explaining the pathogenesis of rosacea. In conclusion, current data on the treatment of rosacea are presented.

Key words: rosacea, pathogenesis, genetic predisposition, innate immunity