

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ГРАНУЛЕМАТОЗНОЙ РОЗАЦЕА В КОСМЕТОЛОГИЧЕСКОЙ И ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

А.В. Ростовых^{1*}, Е.В. Иконникова¹, С.Л. Матусевич², Л.С. Круглова¹

¹ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

² ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет», Тюмень

AN EARLY DIAGNOSTICS OF GRANULOMATOUS ROSACEA IN COSMETOLOGY AND DERMATOLOGY

A.V. Rostovykh^{1*}, E.V. Ikonnikova¹, S.L. Matusevich², L.S. Kruglova¹

¹ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

² Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

*E-mail: zelenina.a@bk.ru

Аннотация

Невоспалительные гранулематозные дерматозы, к которым относится гранулематозный подтип розацеа, представляют собой разнородную недостаточно изученную группу заболеваний. Нерешенные вопросы патогенеза, сложность диагностики, частое мимикрирование симптомов данной формы под другие подтипы розацеа обуславливают актуальность проблемы более глубокого изучения гранулематозной формы. В статье приведен обзор этиологии, патогенеза, классификации, основных методов лечения. Представлен клинический пример. Обзор подчеркивает возрастающую актуальность своевременной диагностики гранулематозной розацеа в связи с частой обращаемостью данной категории пациентов за косметологической помощью.

Ключевые слова: розацеа, гранулематозная розацеа, изотретиноин.

Abstract

Non-inflammatory granulomatous dermatitis, which includes granulomatous rosacea subtype too, is a diverse and poorly understood group of diseases. Unsolved issues of pathogenesis, complex diagnostics, and frequent symptom mimicry into other rosacea subtypes spur to perform more in-depth studies of the granulomatous form as soon as possible. The article reviews disease etiology, pathogenesis, classification and main approaches to the disease management. There, one can find a clinical example. The authors underline the increasing interest to timely diagnostics of granulomatous rosacea due to the increased flow of such patients to cosmetologic departments.

Keywords: rosacea, granulomatous rosacea, isotretinoin.

Ссылка для цитирования: Ростовых А.В., Иконникова Е.В., Матусевич С.Л., Круглова Л.С. Ранняя диагностика гранулематозной розацеа в косметологической и дерматологической практике. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2024; 2: 121–124.

Введение

Розацеа – хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание кожи, клинические проявления которого часто меняются по своему характеру и степени тяжести с развитием процесса [1]. Распространенность розацеа, по оценкам исследователей, в европейских странах находится в диапазоне от 1.5 до 22%, в России – около 5% [1, 2]. По данным эпидемиологических работ, в настоящее время отмечается повышение заболеваемости розацеа [3].

Большинство экспертов консолидированно считают розацеа мультифакториальным заболеванием. Среди патогенетических факторов ее возникновения выделяют нарушения врожденного иммунитета, сосудистые изменения, воздействие активных форм кислорода, ультрафиолетовое излучение и бактерии [2–4]. Ранее принятое выделение четырех основных подтипов розацеа – эритематозно-телеангиэктатический, папулопустулезный, фиматозный и офтальморозацеа – в настоящее время не применяется [5]. В классификации, основанной на подтипах розацеа, отражены некие ограничения, и международный консенсус по розацеа ROSCO (ROSAcea COnsensus) рекомендовал при диагностике и лечении данного заболевания индивидуальный подход [6]. В 2019 г. была опубликована обновленная классификация розацеа, которая учитывает общую дерматологическую картину и отдельные клинические проявления заболевания [6].

Гранулематозная розацеа (ГР) выделяется как отдельный вариант розацеа в связи с уникальной клинической и гистологической картиной [7, 12, 14]. Особенностью гранулематозного воспаления является клеточный состав гранулемы, в котором гистиоциты/макрофаги должны составлять не менее 50% инфильтрата [7]. Терминология гранулематозной формы менялась в течение всего периода изучения данного заболевания. Так, длительное время при описании данной формы применяли термин «лопоидная» [8]. Более того, сам факт необходимости выделения гранулематозного типа как отдельного типа розацеа оспаривали многие исследователи. Так, в 1917 г. F. Lewandowsky впервые описал пациента с розацеаподобной туберкулезной гранулемой, которая клинически имитировала папулезную розацеа [9]. Значительно позже, в 1970 г., M.G. Mullanaх при диаскопии коричневатых папул и их дальнейшем гистологическом исследовании обнаружил неказеозные эпителиоидноклеточные гранулемы, которые могут напоминать саркоидоз, туберкулез или другие гранулематозные заболевания [10]. Ученый отметил, что пациентов с подобными признаками не следует рассматривать как больных туберкулезом и противотуберкулезная терапия таким пациентам не показана.

Несмотря на то что ГР развивается во взрослом возрасте, описаны варианты ее развития у детей 7–11 месяцев [11]. Клиническая картина ГР представлена мономорфными коричнево-желтыми и красными папулами и узлами [12, 14]. Эритема при

данном подтипе чаще отсутствует [14]. Патологический процесс нередко отличается асимметрией. Наиболее частая локализация розацеа – щеки и периоральная область, реже – периорбитальная область [12, 14]. В то же время К.Ф. Helm и соавт. описали у 15% пациентов с ГР наличие поражений кожи ушных раковин, паховой области, аксиллярной области, области плеч, бедер и коленей, что может указывать на возможность более широкой локализации очагов ГР и распространенный характер ее течения [12]. Другие характерные признаки розацеа, такие как «приливы», эритема или телеангиэктазии, могут присутствовать, но не являются обязательными критериями при установлении диагноза. Однако, если у пациентов ГР сочетается с другими формами розацеа, достаточно часто могут присутствовать симптомы жжения.

Гистологически ГР представляет собой воспалительный инфильтрат с неказеозными эпителиоидными гранулами с присутствием лимфоцитов, гистиоцитов, гигантских клеток в поверхностных и средних слоях дермы [12]. Патогенетически гранулематозная реакция характеризуется тканевым процессом с участием иммуногенных субстанций, которые организм либо не способен разрушить, либо вызывает их медленную деградацию [13]. Ключевую роль в этом процессе играют антигенпрезентирующие клетки, прежде всего макрофаги, а также различные молекулы сигнальной трансдукции – фактор некроза опухоли альфа и интерлейкины [14]. Однако точные механизмы формирования гранулемы до конца не изучены. Перспективными направлениями по дальнейшему изучению особенностей развития ГР можно считать ультразвуковую визуализацию, стереоскопическую микроскопию, хроматографический и иммунофлюоресцентный анализы, мексаметрию и баллистометрию [21, 23].

Неинфекционные гранулемы могут быть проявлением многих заболеваний, включая, помимо ГР, гранулематозный периоральный дерматит, милиарную диссеминированную волчанку лица и папулезный саркоидоз [13, 15]. Дифференциальный диагноз гранулематозного варианта розацеа проводят с истинной полицитемией, болезнями соединительной ткани, карциноидом и мастоцитозом, дискоидной красной волчанкой и дерматомиозитом [15]. Диагностика этих состояний может быть затруднена и должна включать в себя тщательный клинический анамнез, физикальное обследование и биопсию кожи.

Стандартизированного лечения ГР на сегодняшний день нет. Как правило, пациентам назначают пероральные антибиотики тетрациклиновой группы (природный тетрациклин и полусинтетические препараты доксициклин и миноциклин) [16]. Среди других терапевтических методов выделяют топическую терапию с использованием азелаиновой кислоты, дапсона, бензоилпероксида, метронидазола, системных кортикостероидов, пимекролимуса [17, 18, 21]. Описано лечение ГР с помощью фотодинамической терапии [17, 18]. При резистентной ГР описано лечение изотретиноином [19].

Таким образом, анализ источников литературы показывает, что в настоящее время клиническая картина ГР может иметь маскообразный характер. При этом этиология и патогенез данного заболевания изучены недостаточно, что приводит к ошибкам в диагностике и лечении ГР и сопровождается снижением качества жизни, ухудшением прогноза и социальной адаптации данной категории пациентов. По этой причине практикующим врачам разных специальностей необходимо иметь настороженность по отношению к клинической картине ГР и следовать максимально точному и раннему диагностическому протоколу в своей практике [22].

Описание клинического случая из практики врача-дерматовенеролога приведено в помощь специалистам при реализации данной стратегии.

Клинический случай

В 2019 г. в одну из частных клиник косметологии и дерматологии г. Тюмени обратилась пациентка Б. 34 лет с жалобой на стойкое покраснение лица в области щек, сопровождающееся чувством жжения. На момент осмотра патологический процесс был локализован на коже лба, подбородка и щек в виде стойкой эритемы ярко-розового цвета без четких границ (рис. 1). В области патологического процесса комедоны не выявлялись, симптомы «дамского каблука» и Бенье – Мещерского были отрицательными, инфильтрация отсутствовала. На каждом покрове туловища и конечностей высыпания отсутствовали. Дермографизм красный. Наследственный и аллергологический анамнез не отягощен.

Врачом-дерматовенерологом после проведения лабораторной (общий и биохимический анализ крови, С-реактивный белок, антигнуклеарный фактор на Нер-2-клетках, соскоб Demodex, IgG, антитела к двуцепочечной ДНК (анти-dsDNA), IgG, антитела к кардиолипину, IgG и IgM) и инструментальной (дерматоскопия) диагностики был выставлен диагноз: «Розацеа. Эритематозно-телеангиоэктатический подтип». Пациентка была проконсультирована эндокринологом, гастроэнтерологом, акушером-гинекологом. Отклонений по состоянию здоровья выявлено не было. Дифференциальный диагноз проводили прежде всего с периоральным дерматитом, системной красной волчанкой, акне, себорейным дерматитом.

В качестве лечения была выбрана терапевтическая тактика в виде IPL-терапии (от англ. intense pulsed light), длина волны 440–950 нм, на аппарате Palomar (производитель – Synosure, США). Процедура была проведена дважды с положительной динамикой в виде исчезновения гиперемии. Далее динамическое наблюдение пациентки в данном учреждении не осуществлялось. Со слов пациентки, ремиссия продолжалась в течение года.

В 2020 г. на фоне беременности пациенткой было отмечено обострение в виде усилившейся гиперемии и отечности кожи лица, чувства жжения. В течение беременности и периода лактации (два года) улучшения состояния кожи не отмечалось.

В мае 2022 г. пациентка вновь обратилась в данную медицинскую организацию. На осмотре: в области щек папулы красноватобуроватого оттенка, расположенные на гиперемизированном фоне, кожа щек сухая (рис. 2). С учетом того что на момент обращения пациентка находилась в периоде лактации, было назначено следующее лечение: IPL-терапия, три процедуры с интервалом в две недели, и местная терапия азелаиновой кислотой. После проведенного курса динамика не отмечалась. Каких-либо осложнений и/или медикаментозных реакций не зафиксировано. Однако дальнейшая коррекция лечения не была проведена по причине прекращения визитов пациентки в медицинскую организацию.

Третье обращение за медицинской помощью в феврале 2023 г. было связано с жалобой на красноту лица, множественные папулы, после разрешения которых оставались рубцы (рис. 3). Со слов пациентки, на протяжении года за дерматологической помощью в другие медицинские организации она не обращалась, лечение не проводилось, периоды относительной ремиссии сменялись периодами обострения.

На момент осмотра патологический процесс располагался на коже лба, подбородка и щек. Высыпания симметричные, преимущественное расположение – в средней трети лица с переходом на область лба, представлены мономорфными плотными папулами и узлами коричнево-красного цвета до 0.4 см в диаметре. В очагах присутствовали единичные телеангиэктазии, застойная эритема. На коже центральной части лба – единичные, не склонные к слиянию папулы до 0.3 см в диаметре, незначительно выступавшие над окружающими

тканями, безболезненные при пальпации. На коже щек – многочисленные атрофические рубцы округлой формы диаметром до 0.3–0.4 мм, единичные узлы до 0.4 мм в диаметре (см. рис. 3). В области очагов комедоны не выявлены, симптомы «дамского каблука», Бенье – Мещерского отрицательные. Инфильтрация отсутствовала. Кожный покров туловища, конечностей был свободен от высыпаний. Дермографизм красный.

Общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, С-реактивный белок – в пределах референсных значений. Соскоб на Demodex – отрицательный.

В гистологической картине превалируют крупные гранулемы в поверхностных и средних слоях кожи. Гранулема представлена скоплением нейтрофилов, гистиоцитов и лимфоцитов.

Таким образом, на основании анамнеза, данных осмотра, проведенных лабораторных и инструментальных исследований был выставлен диагноз: «L71.8. Другой вид розацеа (гранулематозная розацеа)».

Пациентке назначено лечение в виде комбинированного протокола, включающего IPL-терапию и пероральный прием изотретиноина в дозировке 0.2 мг/кг. Спустя три месяца от начала лечения локальный статус: папулы и узлы не визуализируются, эритемы нет. На коже обеих щек атрофические рубцы (рис. 4). Осложнений медикаментозной терапии и физиотерапии не отмечено. Дальнейшая планируемая тактика – динамическое наблюдение у врача-дерматовенеролога, лазерная абляция атрофических рубцов, обеспечение адекватного ухода за кожей лица, нанесение солнцезащитных средств. Прогноз после проведенного лечения – благоприятный.

Обсуждение

Нерешенные вопросы патогенеза, сложность диагностики, частое мимикрирование симптомов гранулематозной формы под другие подтипы розацеа делают актуальной проблему более глубокого изучения данной формы заболевания.

Особенность представленного клинического случая заключается в том, что он демонстрирует, как эритематозно-телеангиоэктатический подтип розацеа переходит в ее гранулематозный вариант. Несомненно, розацеа относится к заболеваниям, течение которых в большинстве случаев можно контролировать. Для получения положительного результата в лечении ГР необходимо учитывать индивидуальные особенности организма, степень клинических проявлений, возможность редких вариантов заболевания, наличие коморбидного фона, а у женщин – дополнительно период беременности и лактации. Положительная устойчивая динамика локального состояния кожи у пациентки на фоне комбинированного протокола терапии доказывает правильность выбранной тактики оказания медицинской помощи.

В настоящее время перспективным направлением является создание алгоритмов сочетанной физиотерапии ГР с использованием новых методов инструментального контроля состояния кожи лица. Представленный клинический случай демонстрирует необходимость регулярных визитов пациента и проблемы в диагностике и лечении, связанные с редкими посещениями врача-дерматовенеролога. По-прежнему остается открытым вопрос о необходимости проведения гистологического исследования на ранних этапах развития заболевания, в случае описанного клинического случая – при первичном обращении пациентки в 2019 г.

Представленный клинический случай показывает необходимость дальнейшего совершенствования методов инструментального контроля течения ГР с помощью неинвазивных атравматичных методик и создания комбинированных методов лечебного воздействия. Для практическую врачей требуются



Рис. 1. Внешний вид пациента (2019 г.): на коже центральной части лба, висках, щеках визуализируется эритема



Рис. 2. Внешний вид пациента (2022 г.): на коже щек и лба визуализируются папулы красновато-буроватого цвета, эритема



Рис. 3. Внешний вид пациента до начала приема изотретиноина (июнь 2023 г.)

диагностические и лечебные протоколы в виде стандартных операционных процедур или стандартных операционных карт с высоким уровнем доказательности. Для этого необходимы дальнейшие исследования с контролем референсным методом, рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований по изучению ГР.



Рис. 4. Внешний вид пациента спустя три месяца после приема изотретиноина (сентябрь 2023 г.). Папулы не визуализируются, эритема уменьшилась

Заключение

Поскольку патофизиология розацеа включает в себя множество факторов, ее клиническая картина отличается неоднородностью, что затрудняет диагностический поиск и выбор адекватной лечебной тактики. Клинические проявления ГР могут изменяться по своему характеру и степени тяжести с течением времени, что продемонстрировано в представленном клиническом случае. Необходима дальнейшая разработка эффективных клинических протоколов по ведению пациентов с ГР с высоким уровнем доказательности.

Литература

1. Powell F.C. Clinical practice. Rosacea // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – V. 352. – No 8. – P. 793–803. DOI: 10.1056/NEJMcpr042829.
2. Кубанова А.А. и др. Розацеа: распространенность, патогенез, особенности клинических проявлений // *Вестник дерматологии и венерологии.* – 2015. – № 3. – С. 36–45. [Kubanov A.A. et al. Rosacea: prevalence, pathogenesis, features of clinical manifestations // *Bulletin of Dermatology and Venereology.* – 2015. – No 3. – P. 36–45. In Russian].
3. Потеекаев Н.Н. и др. Эпидемиология розацеа. *Клиническая дерматология и венерология.* – 2016. – V. 15. – № 1. – P. 4–7. [Potekaev N.N. Epidemiology of rosacea // *Clinical dermatology and venereology.* – 2016. – V. 15. – No 1. – P. 4–7. In Russian].
4. Yamasaki K. The molecular pathology of rosacea // *J. Dermatol. Sci.* – 2009. – V. 55. – No 2. – P. 77–81. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2009.04.007.
5. Wilkin J. Standard classification of rosacea: report of the national rosacea society expert committee on the classification and staging of rosacea // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2002. – V. 46. – No 4. – P. 584–587. DOI: 10.1067/mjd.2002.120625.
6. Schaller M. et al. Recommendations for rosacea diagnosis, classification and management: update from the global ROSacea Consensus. 2019 // *Br. J. Dermatol.* – 2020. – V. 182. – No 5. – P. 1269–1276. DOI: 10.1111/bjd.18420.
7. Ackerman A.B. *Histologic diagnosis of inflammatory skin disease. An algorithm method based on pattern analysis.* – 2 ed. – Wolters Kluwer, 1997. 943 p.
8. Самцов А.В. *Акне и акнеформные дерматозы: монография.* – 2-е изд. – Доп. и перераб. – Москва: Фармтек, 2014. – 352 p. [Samtsov A.V. *Acne and acneform dermatoses. Monograph. 2nd edition updated and revised.* Moscow: Pharmtec LLC. – 2014. – 352 p. In Russian].

9. Lewandowsky F. Über rosacea-ähnliche Tuberkulide des Gesichtes // *Corr. Bl. Schweiz Ärzte.* – 1917. – V. 47. – P. 1280–1282.
10. Mullanax M.G. Granulomatous rosacea // *Arch. Dermatol.* – 1970. – V. 101. – No 2. – P. 206–211.
11. Da Costa J.B. Granulomatous rosacea in infants. Report of three cases and discussion of the differential diagnosis // *Dermatol. Online J.* – 2008. – V. 14. – No 2. – P. 22.
12. Helm K.F. A clinical and histopathologic study of granulomatous rosacea // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1991. – V. 25. – No 1. – P. 1038–1043. DOI: 10.1016/0190-9622(91)70304-k.
13. Сорокина Е.В. и др. Дифференциальная диагностика гранулематозных дерматозов без доказанной роли инфекционных агентов // *Клиническая дерматология и венерология.* – 2021. – Т. 20. – № 6. – С. 19–29. DOI: 10.17116/kinderma20212006119.
14. Jang Y.J. et al. Immunohistochemical analysis of differences of toll-like receptor 2, mast cells, and neurofilaments between granulomatous rosacea and non-granulomatous rosacea // *Indian J. Dermatol.* – 2021. – V. 66. – No 4. – P. 343–346. DOI: 10.4103/ijid.IJD_18_20.
15. Шаршунова А.А. и др. Этиопатогенез и возможности лазеротерапии эритематозно-телеангиэктатического подтипа розацеа // *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.* – 2017. – Т. 16. – № 6. – С. 284–290.
16. Lee G.L. et al. Granulomatous rosacea and periorificial dermatitis: controversies and review of management and treatment // *Dermatol. Clin.* – 2015. – V. 33. – No 3. – P. 447–455. DOI: 10.1016/j.det.2015.03.009.
17. Baglieri F. et al. Treatment of recalcitrant granulomatous rosacea with ALA-PDT: report of a case // *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* – 2011. – V. 77. – No 4. – P. 536. DOI: 10.4103/0378-6323.82420.
18. Liu R.C. et al. Treatment of granulomatous rosacea with chromophore gel-assisted phototherapy // *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* – 2019. – V. 35. – No 4. – P. 280–281. DOI: 10.1111/phpp.12463.
19. Lee G.L. et al. Granulomatous rosacea and periorificial dermatitis: controversies and review of management and treatment // *Dermatol. Clin.* – 2015. – V. 33. – No 3. – P. 447–455. DOI: 10.1016/j.det.2015.03.009.
20. Krause M.H. et al. Dapson bei granulomatöser Rosacea [Dapsone in granulomatous rosacea. In German] // *Hautarzt.* – 1997. – V. 48. – No 4. – P. 246–248. DOI: 10.1007/s001050050577.
21. Евенко А.Ю. и др. Структурно-функциональное состояние общих сонных артерий при ревматоидном артрите без кардиоваскулярной патологии // *Современные проблемы науки и образования.* – 2017. – № 6. – С. 61. [Evenko A.Yu. et al. Structural and functional state of the common carotid arteries in rheumatoid arthritis without cardiovascular pathology // *Modern problems of science and education.* – 2017. – No 6. – P. 61. In Russian].
22. Акберов М.А. и др. Современная медицинская организация: тренды, стратегии, проекты. – Тюмень: Айвекс, 2022. – 312 с. [Akberov M.A. et al. *Modern medical organization: trends, strategies, projects.* – Tyumen: Ivex, 2022. – 312 p. In Russian].
23. Курмангулов А.А. и др. Функциональная активность микробиоты кишечника при метаболическом синдроме // *Ожирение и метаболизм.* – 2016. – Т. 13. – № 1. – С. 16–19. DOI: 10.14341/omet2016116-19.