

<https://doi.org/10.25208/vdv16821>

Гранулематозный вариант розацеа. Опыт лечения пациентов

© Галлямова Ю.А.

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Гранулематозный вариант розацеа — редкая форма розацеа, которая характеризуется особенной клинической картиной и отличными от традиционной розацеа подходами к ведению пациентов. Клиническая картина гранулематозной розацеа представлена мономорфными папулами, реже папуло-пустулами, при диаскопии которых определяется желтый цвет. Лечение этого варианта розацеа представляет сложности, так как препараты первой линии выбора терапии розацеа чаще малоэффективны. В статье приведены два случая гранулематозной розацеа, сходные по клинической картине, полу и возрасту пациентов, но с разными исходами в зависимости от применяемой терапии. Обеим пациенткам назначали терапию 0,1% мазь такролимус 2 раза/день в течение месяца, 10 процедур фотодинамической терапии. Одна из пациенток планировала беременность, в этом случае лечение изотретиноином исключалось, а другая пациентка дала согласие на системную терапию изотретиноином. Системный изотретиноин показал свою эффективность и позволил достичь длительной ремиссии в дозе менее 0,2 мг/кг массы тела в течение 6 месяцев у пациентки с гранулематозным вариантом розацеа.

Ключевые слова: гранулематозный вариант розацеа; изотретиноин; клинический случай; фотодинамическая терапия; такролимус

Конфликт интересов: автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: рукопись подготовлена на личные средства автора.

Согласие пациентов: пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Вестник дерматологии и венерологии».

Для цитирования: Галлямова Ю.А. Гранулематозный вариант розацеа. Опыт лечения пациентов. Вестник дерматологии и венерологии. 2025;101(1):109–115. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16821>



<https://doi.org/10.25208/vdv16821>

G

ranulomatous variant rosacea. Patients' treatment experience

© Yulia A. Gallyamova

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education Russia, Moscow, Russia

Granulomatous variant rosacea is a rare form of rosacea, which is characterized by a special clinical picture and approaches to patient management that differ from traditional rosacea. The clinical picture of granulomatous rosacea is represented by the monomorphic papules, which tends to be yellow on dermoscopy. Treatment of this variant of rosacea is difficult, the first-line therapy of rosacea is ineffective. The article presents two cases of granulomatous rosacea similar in clinical picture, gender and age of patients, but with different approaches of treatment. Both patients were prescribed therapy with 0.1% tacrolimus ointment 2 times a day for a month, 10 procedures of photodynamic therapy. One of the patients was planning a pregnancy, in which case treatment with isotretinoin was excluded, and the other patient agreed to systemic therapy with isotretinoin. Systemic isotretinoin has been shown to be effective in a patient with granulomatous rosacea and it has been achieved long-term remission at a dose of less than 0.2 mg/kg body weight for 6 months.

Keywords: granulomatous rosacea; isotretinoin; case report; photodynamic therapy; tacrolimus

Conflict of interest: the author declares the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Funding source: the manuscript was prepared and published by financing at the place of work of the author.

Patient consent: patients voluntarily signed an informed consent to the publication of personal medical information in an impersonal form in the journal "Vestnik Dermatologii i Venerologii".

For citation: Gallyamova YuA. Granulomatous variant rosacea. Patients' treatment experience. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2025;101(1):109–115. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16821>



■ Актуальность

Гранулематозная розацеа классифицируется экспертным советом National Rosacea Society 2002 г. как вариант розацеа. Этот вариант отличается от классической розацеа и характеризуется мономорфными, твердыми папулами желтоватого, коричневого или красного цвета, которые при диаскопии имеют желтый цвет, а, разрешаясь, в некоторых случаях могут приводить к образованию рубцов [1]. Папулы располагаются на внешне неизменной коже, менее яркие и воспаленные, чем папулы и пустулы обычной розацеа. Излюбленное место локализации — щеки и периорбитальная область. Наличие других признаков розацеа (приливов, эритемы, телеангиэктазий и т.п.) не обязательно для постановки диагноза гранулематозного варианта розацеа. Обновленная классификация 2017 г. [2] описывает только классические проявления розацеа, без упоминания о гранулематозной розацеа.

Среди научного сообщества нет общего понимания в отношении правильной терминологии этого состояния, которая претерпевала разнообразные варианты: розацеаподобный туберкулид Левандовского [3], микропапулезный туберкулид [4], люпоидная розацеа [5], акне agminata [6], идиопатические гранулемы лица с регрессивной эволюцией (FIGURE) [7], диссеминированная миллиарная волчанка лица [8], гранулематозная розацеа [9]. Некоторые авторы считают, что, возможно, гранулематозные розацеаподобные высыпания — это целая группа заболеваний кожи, которую еще предстоит правильно классифицировать [10].

Ведущие дерматологи (Самцов А.В., Аравийская Е.А., Gerd Plewig, Bodo Melnik, Wen-Chieh Chen) в монографиях, посвященных акне и розацеа, считают, что необходимо остановиться на едином термине — «гранулематозный вариант розацеа» [11, 12].

В связи с отсутствием четкого понимания клинических, диагностических и гистологических критериев диагноза различными исследователями предлагаются разные подходы к ведению таких пациентов. Чаще выделяют три линии системной терапии, где первой линией являются препараты тетрациклинового ряда — доксициклин по 100 мг 2 раза/день от 2 до 8 недель и более, второй линией — изотретиноин 20–40 мг без учета массы тела пациента или 0,3–0,5 мг/кг массы тела пациента, третьей линией — преднизолон или дапсон, а также фотодинамическая терапия или терапия интенсивным импульсным светом. Наружная терапия предполагает использование ивермектина, такролимуса/пимекролимуса, метронидазола, азелаиновой кислоты [13, 14].

Основная задача статьи — осветить наш опыт лечения гранулематозной розацеа. Приведены описания двух клинических случаев гранулематозной розацеа, схожих по степени тяжести, длительности болезни, возрасту и полу пациентов с разным исходом заболевания.

Клинический случай 1

Пациентка М., 1989 г. рождения, обратилась на прием с жалобами на высыпания и покраснение на коже лица. Первые симптомы заболевания в виде эритемы в зоне носа, щек и подбородка возникли пять лет назад и провоцировались такими триггерами, как острая, горячая пища, волнение, алкоголь, а иногда развивались без видимой причины. Эритема присутствовала на коже от 30 мин до 1 ч и самостоятельно проходила. Два года назад на коже щек появились высыпания.

Обратилась к дерматологу, поставлен диагноз «папуло-пустулезная розацеа». Назначена терапия кремом с метронидазолом 2 раза/день в течение 3 недель. Эффекта от терапии не отмечала. Через полгода вновь обратилась к дерматологу, назначена антибактериальная терапия — доксициклин 200 мг/сут 10 дней, после проведенной терапии отмечался временный и неполный эффект. При биохимическом исследовании крови, общем анализе крови, со слов пациентки, — изменений не выявлено. Через несколько месяцев после окончания терапии состояние кожи вновь ухудшилось. Обратилась к косметологу, диагноз: «Папуло-пустулезная розацеа. Демодекоз?». Рекомендована наружная терапия — ивермектин, курс пилингов с салициловой кислотой. После проведенной терапии состояние вновь ухудшилось, появились множественные папуло-пустулы. Высыпания распространились на подбородок.

Важно подчеркнуть, что пациентка планирует беременность.

Семейный анамнез: мать пациентки страдает розацеа.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

Объективный осмотр. Состояние удовлетворительное, по органам и системам патологических отклонений не выявлено. Хронические заболевания и аллергические реакции отрицает.

Местный статус от 07.06.2022 г. Патологический кожный процесс носит ограниченный, островоспалительный характер, локализуется на коже лица, преимущественно в центральной части, в зоне щек, подбородка (рис. 1). Симметрично у крыльев носа визуализируются телеангиэктазии. На обеих щеках, больше справа, определяются мелкие, мономорфные папулы и папуло-пустулы красновато-желтого цвета, при дерматоскопии — папулы желтоватого цвета. Комедоны отсутствуют.

На основании данных анамнеза, клинической картины и дерматоскопической диагностики установлен клинический диагноз: «Гранулематозный вариант розацеа. L71.8 Другой вид розацеа».

Пациентке назначено обследование: гистологическое исследование (пациентка отказалась), рентген легких, консультация фтизиатра, общий анализ крови, биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, гамма-глутамилтран-



Рис. 1. Пациентка М. Первый визит, до начала терапии: а — правая щека; б — левая щека
Fig. 1. Patient M. The first visit, before the therapy: а — right cheek; б — left cheek



а

б

Рис. 2. Пациентка М. Пять недель терапии, 14.07.2022. Отмечается уменьшение количества папуло-пустул: а — правая щека; б — левая щека
Fig. 2. Patient M. Five weeks of the therapy, 14.07.2022. The number of papulo-pustules decreased: а — right cheek; б — left cheek



а

б

Рис. 3. Пациентка М. Третий месяц терапии, 03.08.2022. Значительное улучшение, пустул нет, папулы приобрели вид поствоспалительных пятен буроватого цвета, не пальпируются, не возвышаются над поверхностью кожи: а — правая щека; б — левая щека
Fig. 3. Patient M. Third month of therapy, 03.08.2022. There is significant improvement, pustules absent, the papules transformed to the post-inflammatory spots and have brown color, there are not inflammation and any papules: а — right cheek; б — left cheek

спептидаза, креатинин, билирубин, щелочная фосфатаза, С-реактивный белок).

Патологических изменений в легких, внутригрудных лимфатических узлах не выявлено. Диаскинтест отрицательный. Биохимический анализ крови, общий анализ крови — без особенностей.

Лечение. В связи с планированием пациенткой беременности назначена наружная терапия — 0,1% мазь такролимуса 2 раза/день в течение 1 месяца, а также курс фотодинамической терапии с аппликационным фотосенсибилизатором. Курс состоял из 10 процедур, процедуры проводились 1 раз/нед, с увеличивающимися интервалами (7–14–21-й день между 3–6 и 7–10 процедурами соответственно), длиной волны 400–660 нм

и мощностью 40–60–80 мВт/см², временем светового воздействия от 10–20 мин.

Исход и результаты последующего наблюдения. История данной пациентки наглядно демонстрирует, что назначение только топической терапии неэффективно. Несмотря на то что улучшение клинической картины развилось через месяц наружной терапии 0,1% мазью такролимуса на фоне фотодинамической терапии, уже через 3 месяца успешной терапии возник рецидив, природу которого установить не удалось (рис. 2–4). Даже после завершения курса фотодинамической терапии полной ремиссии и контроля над высыпаниями при последующем наблюдении достичь не удалось (рис. 5).



Рис. 4. Пациентка М. Вновь обострение высыпаний после 8-й процедуры фотодинамической терапии, 29.09.2022. Причину обострения выявить не удалось
Fig. 4. Patient M. The exacerbation of rashes after the 8 photodynamic therapy procedure, 29.09.2022. The cause of the exacerbation could not be identified



а

б

Рис. 5. Пациентка М. Клиническая картина после завершения фотодинамической терапии, 07.12.2022: а — правая щека; б — левая щека
Fig. 5. Patient M. Clinical picture after completion of photodynamic therapy, 07.12.2022: а — right cheek; б — left cheek

В настоящее время пациентка отказывается от системного лечения изотретиноином, отмечается временное улучшение процесса на фоне топического нанесения 0,1% мази такролимус.

Клинический случай 2

Пациентка А., 1994 г. рождения, обратилась на прием с жалобами на высыпания на коже лица. Первые симптомы заболевания возникли около двух лет назад, когда стала развиваться эритема на коже щек и зоне межбровья, а также появились единичные папуло-пустулы на коже лица. Пациентка обратилась к дерматологу, поставлен диагноз «акне» (клинический вариант не уточнялся), назначен крем, содержащий 0,1% адапален. Пациентка регулярно использовала адапален в течение 3 месяцев, эффекта от терапии не отмечала, наблюдались шелушение кожи, раздражение. На повторном визите назначен комбинированный препарат (адапален и бензоила пероксид) 1 раз/сут на ночь, метронидазол 0,5 мг 3 раза/день 21 день, однако у пациентки через неделю возник раздражающий дерматит. Наружный препарат пациентка отменила. После проведенного лечения состояние кожи вновь ухудшилось, появились множественные мелкие папуло-пустулы.

Семейный анамнез: по розацеа неотягощен.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

Объективный осмотр. Состояние удовлетворительное, при исследовании органов и систем организма патологических изменений не выявлено. Хронические заболевания и аллергические реакции отрицает.

Местный статус. Патологический кожный процесс носит ограниченный, островоспалительный характер, локализуется на коже лица, в зоне лба, щек (рис. 6). Высыпания представлены эритемой, на фоне которой определяются множественные мономорфные папулы и единичные папуло-пустулы розового цвета. При дерматоскопии — папулы желтоватого цвета. Комедоны отсутствуют.

На основании данных анамнеза, клинической картины и дерматоскопической диагностики установлен

клинический диагноз: «Гранулематозный вариант розацеа. L71.8 Другой вид розацеа».

Пациентке назначено обследование: гистологическое исследование (пациентка отказалась), консультация фтизиатра, общий анализ крови, биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, гамма-глутамилтранспептидаза, креатинин, билирубин, щелочная фосфатаза, триглицериды).

Патологических изменений в легких, внутригрудных лимфатических узлах не выявлено. Диаскинтест отрицательный. Биохимический анализ крови, общий анализ крови — без особенностей.

Лечение. Пациентке назначены наружная терапия 0,1% мазь такролимуса 2 раза/день в течение 1 месяца, курс фотодинамической терапии с аппликационным фотосенсибилизатором. Курс состоял из 10 процедур, процедуры проводились 1 раз/нед, с увеличивающимися интервалами (7–14–21-й день между 3–6 и 7–10 процедурами соответственно), длиной волны 400–660 нм и мощностью 40–60–80 мВт/см², временем светового воздействия от 10–20 мин.

Кроме того, пациентке (масса тела пациентки — 52 кг) назначено лечение изотретиноином в дозе 8 мг в течение 6 месяцев, под контролем биохимического и общего анализа крови 1 раз/мес. Пациентка предупреждена о тератогенном действии изотретиноина.

Исход и результаты последующего наблюдения. Улучшение клинической картины развилось через 1 месяц терапии, а затем продолжилось на фоне фотодинамической терапии и использования изотретиноина в дозе 8 мг в течение 6 месяцев (рис. 7). В течение 12 месяцев после окончания лечения сохранялась ремиссия и отсутствовали высыпания.

Обсуждение

Гранулематозный вариант розацеа — редкий дерматоз, этиология, патогенез и терапевтические подходы к которому до конца не определены. Считается, что как при типичной розацеа, так и при развитии гранулематозной реакции тканей первостепенную роль играет дисрегуляция врожденной иммунной системы с вы-



Рис. 6. Пациентка А., до лечения: а — правая щека; б — левая щека; в — лоб
Fig. 6. Patient A., before the treatment: а — right cheek; б — left cheek; в — forehead



Рис. 7. Пациентка А., после лечения: а — правая щека; б — левая щека; в — лоб
Fig. 7. Patient A., after the treatment: a — right cheek; б — left cheek; в — forehead

соким аномальным уровнем кателицидина (cathelicidin antimicrobial peptide, CAMP) [2, 7]. Врожденный иммунитет активируется через Toll-подобные рецепторы, которые реагируют на микробные компоненты, клещей Demodex, химические вещества и другие внешние раздражители.

Эндоретикулярный стресс также способствует экспрессии Toll-подобного рецептора 2, индуцируя активацию фактора транскрипции 4 (ATF4). При активации Toll-подобных рецепторов высвобождаются цитокины и антимикробные пептиды, в том числе кателицин, который провоцирует воспаление за счет повышенного высвобождения металлопротеиназ, хемотаксиса лейкоцитов и ангиогенеза [9, 13, 15].

Однако на сегодняшний день точный механизм развития гранул при розацеа остается нераскрытым, что затрудняет патогенетическую терапию данного типа. Эффективность изотретиноина в лечении типичных подтипов розацеа изучена многими авторами [14, 16]. В случае гранулематозного варианта розацеа можно предположить положительное действие изотретиноина на подавление Toll-подобных рецепторов [16].

Клинические примеры пациенток с гранулематозным вариантом розацеа, которые сходны по тяжести высыпаний, возрасту и полу, однако с различной тактикой лечения, демонстрируют эффективность терапии изотретиноином в дозе 8 мг в течение 6 месяцев, примененной одной из наших пациенток. Рекомендованное лечение включало также фотодинамическую терапию, что не является противопоказанием. Хочется отме-

тить, что наши многочисленные наблюдения указывают на невысокую эффективность наружной терапии при гранулематозной розацеа.

Несмотря на рекомендации в научной литературе к применению современных топических средств (ингибиторов кальциневрина, азалаиновой кислоты) [13, 14], клинический пример 1 демонстрирует невысокую, временную эффективность, с последующим развитием побочных эффектов при длительном применении.

Наше мнение совпадает с многочисленными данными авторов, подтверждающими эффективное лечение различных форм розацеа изотретиноином [17–19].

Дифференциальная диагностика гранулематозного варианта розацеа проводится в первую очередь с мелкокнужелковым саркоидозом. Саркоидоз проявляется бугорками желтовато-красного цвета, размером около 5 мм, плотноэластической консистенции. После возникновения проявления саркоидоза могут существовать в течение многих лет не изменяясь, при регрессе оставляют рубцы.

Заключение

Гранулематозный вариант розацеа — редкий дерматоз, этиология, патогенез и терапевтические подходы к которому еще до конца не определены.

Представленные клинические случаи являются единичными наблюдениями, демонстрирующими эффективность изотретиноина не только как препарата, позволяющего добиться регресса высыпаний, но и как препарата, вызывающего ремиссию гранулематозной розацеа. ■

Литература/References

- Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Feinstein A, Odom R, et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(4):584–587. doi: 10.1067/mjd.2002.120625
- Gallo RL, Granstein RD, Kang S, Mannis M, Steinhoff M, Tan J, Thiboutot D. Standard classification and pathophysiology of rosacea: the 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:148–155. doi: 10.1016/j.jaad.2017.08.037
- Lewandowsky F. Über Rosacea-ähnliche Tuberkulide des Gesichtes. *Corr BI Schweiz Ärzte*. 1917;47:1280–1282.
- Laymon CW, Michelson HE. The micropapular tuberculid. *Arch Dermatol Syphilol*. 1940; 42:625–640.
- Michelson HE. Does the rosacea-like tuberculid of Lewandowsky exist? *Arch Dermatol*. 1958;78:681–688.
- Scott KW, Calnan CD. Acne agminata. *Trans St John's Hosp Dermatol Soc*. 1967;50:60–69.

7. Skowron F, Causeret AS, Pabion C, Viallard AM, Balme B, Thomas L. FIGURE: Facial idiopathic granulomas with regressive evolution — Is 'lupus miliaris disseminatus faciei' still an acceptable diagnosis in the third millennium? *Dermatology*. 2000;201:287–289. doi: 10.1159/000051539
8. Shitara A. Lupus miliaris disseminatus faciei. *Int J Dermatol*. 1984;23(8):542–544. doi: 10.1111/j.1365-4362.1984.tb04206.x
9. Mullanax MG, Kierland RR. Granulomatous Rosacea. *Arch Dermatol*. 1970;101(2):206–211. doi: 10.1001/archderm.1970.04000020076011
10. van de Scheur MR, van der Waal RI, Starink TM. Lupus miliaris disseminatus faciei: a distinctive rosacea-like syndrome and not a granulomatous form of rosacea. *Dermatology*. 2003;206(2):120–123.
11. Самцов А.В., Аравийская Е.Р. Акне и розацеа. М.: ФАРМТЕК; 2021. 400 с. [Samtsov AV, Araviyskaya ER. Acne and rosacea. M.: PHARMTEK; 2021. 400 p. (In Russ.)]
12. Plewig and Kligman's Acne and Rosacea. Springer Nature; 2019. 671 p.
13. Chougule A, Chatterjee D, Yadav R, Sethi S, De D, Saikia UN. 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. doi: 10.1097/DAD.0000000000001243
14. Aronovich A, Taieb Y, Segal R, Hodak E. Granulomatous Rosacea: A Systematic Review of Clinical Presentations and Treatments. *J Clin Exp Dermatol Res*. 2023;14:642.
15. Rallis E, Korfitis C. Isotretinoin for the treatment of granulomatous rosacea: Case report and review of the literature. *J Cutan Med Surg*. 2012;16(6):438–441.
16. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z. Low-Dose Isotretinoin: An Option for Difficult-to-Treat Papulopustular Rosacea. *J Invest Dermatol*. 2016;136(6):1081–1083. doi: 10.1016/j.jid.2016.03.003
17. Desai S, Friedman A. Isotretinoin for rosacea: A systematic review. *JAAD Int*. 2024;16:112–118. doi: 10.1016/j.jdin.2024.04.009
18. Assiri A, Hobani AH, AlKaabi HA, Mojiri ME, Daghriri SA, Suwaid OA, et al. Efficacy of Low-Dose Isotretinoin in the Treatment of Rosacea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2024;16(3):e57085. doi: 10.7759/cureus.57085
19. Hoting E, Paul E, Plewig G. Treatment of rosacea with isotretinoin. *Int J Dermatol*. 1986;25(10):660–663. doi: 10.1111/j.1365-4362.1986.tb04533.x

Информация об авторе

Галлямова Юлия Альбертовна — д.м.н., профессор; адрес: Россия, 440069, Пенза, ул. Стасова, д. 8а; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1674-3007>; eLibrary SPIN: 5601-1201; e-mail: 89161704546@mail.ru

Information about the author

Yulia A. Gallyamova — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; address: 8a Stasova street, 440069 Penza, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1674-3007>; eLibrary SPIN: 5601-1201; e-mail: 89161704546@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 27.08.2024
Принята к публикации: 26.01.2025
Опубликована онлайн: 29.01.2025

Submitted: 27.08.2024
Accepted: 26.01.2025
Published online: 29.01.2025