

А.Л. Бакулев, М.В. Бакулева

ФГБОУ ДПО Центральная государственная медицинская академия

Управления делами Президента РФ

О ВЗАИМОСВЯЗИ РОЗАЦЕАПОДОБНОГО ДЕРМАТИТА И РОЗАЦЕА

Аннотация

Обзор литературы посвящен проблеме розацеаподобного дерматита, развивающегося у пациентов с розацеа на фоне нерационального бесконтрольного использования топических глюкокортикостероидов или косметических средств. Клиническая картина сочетанной патологии складывается из симптомов, характерных для обоих заболеваний, что затрудняет диагностику.

Тактика ведения пациентов с сочетанной патологией, в первую очередь, предполагает устранение симптомов розацеаподобного дерматита, доминирующего в клинической картине, с использованием метронидазола, ингибиторов кальциневрина, азелаиновой кислоты, в тяжелых случаях – низких доз системного изотретиноина. Обсуждается возможность использования цинка пиритиона активированного, обладающего антимикробным, противогрибковым и противовоспалительным действием, в качестве топического средства для устранения симптомов розацеаподобного дерматита.

Ключевые слова.

Розацеаподобный дерматит; периоральный дерматит; розацеа; диагностика; лечение

Andrey L. Bakulev, Maria V. Bakuleva

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

ABOUT THE RELATIONSHIP OF ROSACEA-LIKE DERMATITIS AND ROSACEA

The literature review is devoted to the problem of rosacea-like dermatitis developing in patients with rosacea against the background of irrational uncontrolled use of topical glucocorticosteroids or cosmetics. The clinical picture of the combined pathology consists of symptoms characteristic of both diseases, which makes diagnosis difficult.

Management tactics of patients with combined pathology, first of all, involves the elimination of symptoms of rosacea-like dermatitis, dominating the clinical picture, using metronidazole, calcineurin inhibitors, azelaic acid, in severe cases - low doses of systemic isotretinoin. The possibility of using activated zinc pyrithione, which has antimicrobial, pro-fungal and anti-inflammatory effects, as a topical remedy to eliminate the symptoms of rosacea-like dermatitis is discussed.

Keywords.

Rosacea-like dermatitis; perioral dermatitis; rosacea; diagnosis; treatment

Розацеаподобный дерматит представляет собой весьма распространенное заболевание кожи с преимущественным поражением лица, характеризующееся эритемой, папулами, пустулами и шелушением [1].

Аналогичное по своим клиническим проявлениям поражение кожи вокруг рта традиционно именуют периоральным дерматитом.

В последние годы увеличилось число пациентов с поражением кожи в средней части лица, что требует проведения дифференциальной диагностики с классической клинической картиной розацеа. Вероятная причина может быть связана с бесконтрольным самостоятельным использованием пациентами сильных топических глюкокортикостероидных препаратов, косметических средств с моющими или окклюзионными свойствами. А.В.Самцов, Е.Р.Аравийская (2021) считают, что при поражении носощечных складок, периорбитальных областей и др. участков лица представляется целесообразно использовать термин «розацеаподобный дерматит» [2]. При этом, не исключается что он может возникать у пациентов с розацеа на фоне нерационального лечения.

Если ранее розацеаподобный дерматит встречался преимущественно у женщин, то в последнее время патология стала чаще регистрироваться у лиц мужского пола. Последнее объясняют изменением отношения мужчин к косметическим средствам из-за общего тренда на омоложение и желания иметь идеальную кожу [1].

В настоящее время развитие розацеа традиционно ассоциируют с первым и вторым фототипами кожи (хотя патология может возникать при любом фототипе) и генетической предрасположенностью. Наиболее значимыми триггерами для развития розацеа являются: воздействие солнечных лучей, высоких либо низких температур; эмоциональный стресс; прием алкоголя и острой пищи; горячие ванны; повышенная влажность воздуха [3]. Ключевую роль в развитии розацеаподобного дерматита играет факт регулярного, порой долгосрочного, применения фторсодержащих глюкокортикостероидов и (или) нерациональное применение очищающих моющих или окклюзионных косметических средств [2]. Так как пациенты с

розацеа нередко самостоятельно применяют топические фторсодержащие глюкокортикостероиды для купирования субъективных ощущений жжения и покалывания в очагах, а также уменьшения выраженности эритемы, у них постепенно может развиваться розацеаподобный дерматит. Последний «накладывается» на клинические проявления розацеа и наиболее отчетливо проявляется после принятия пациентом решения об отмене топических глюкокортикостероидов, обычно связанного с возникшей стероидофобией.

Патогенез розацеа сложен и многогранен. Важное значение в развитии розацеа придают нарушениям врожденного иммунитета, опосредованным активацией TLR 2-го типа (toll-like подобных рецепторов). Триггеры, клещи рода *Demodex*, микроорганизм *B. oleronius* и др. бактерии, повреждают кожный барьер и способствуют активации калликреин-кининовой системы, появлению аномальной формы кателицидина LL37. В результате происходит стимуляция тучных клеток, ангиогенеза, Th-1 и Th-17-иммунного ответа и мощный выброс провоспалительных цитокинов и хемокинов в коже. Активация кератиноцитов и эндотелиоцитов, а также раздражение нервных окончаний в коже способствуют избыточному выбросу субстанции P и кальцитонин-зависимых пептидов. Это приводит к сосудистой вазодилатации, повышению проницаемости капилляров кожи, формированию приливов, оказывающих дополнительное неблагоприятное влияние на ангиогенез, развитию отека и формированию нейтрофильного инфильтрата в дерме [4-8]. Нарушение проницаемости барьера рогового слоя эпидермиса вызывает повышение чувствительности кожи у пациентов с розацеа [9-11].

Механизмы формирования розацеаподобного дерматита в настоящее время нельзя считать окончательно изученными. Высказываются предположения, что топические глюкокортикостероиды (редко – препараты данной группы для назального или ингаляционного применения) оказывают неблагоприятное влияние на микрофлору волосяного фолликула и кожный барьер. Обсуждается роль грибов рода *Candida*, фузобактерий и клещей рода

Demodex в развитии и поддержании данной патологии, в том числе на фоне приема противозачаточных препаратов [12-14]. Сохраняет свою актуальность гипотеза G.Spirov и соавт. (1971) о неблагоприятной роли очищающих средств, фотопротективных и основ тональных средств в нарушении кожного барьера за счет сдвига рН и чрезмерного обезжиривания кожи [15].

J.Wilkin и соавт. (2002) описали основные клинические признаки розацеа и выделили подтипы данного дерматоза [16]. К первичным признакам заболевания относят: преходящую эритему; стойкую эритему; наличие папул, пустул и телеангиэктазий. Вторичные признаки: жжение и болезненность в очагах; наличие отека; локализация преимущественно в центральной части лица; изменения по типу фим. Для постановки диагноза достаточно одного первичного и одного вторичного признаков. Подтипы розацеа: эритемато-телеангиэктатический; папуло-пустулезный; фиматозный; офтальморозацеа.

В.П.Адаскевич (2008), характеризуя клинику розацеаподобного (периорального) дерматита, указывает на наличие эритемы, конусовидных папул в очагах [17]. К другим проявлениям относят везикулы, пустулы и шелушение. Зона кожи вокруг красной каймы губ всегда остается свободной от высыпаний [1]. А.В.Самцов, Е.А.Аравийская (2021) подчеркивают, что розацеаподобный дерматит наиболее часто встречается у женщин среднего возраста, а розацеа – у людей среднего и пожилого возраста. В первом случае характерны мелкие бледно-розовые папулы, не связанные с фолликулами, которые располагаются на красном шелушащемся основании. Узелки при розацеа более крупные и имеют склонность к инфицированию [2]. Важнейшим фактором для установления диагноза розацеаподобного дерматита является анамнез: связь между появлением эффоресценций и долгосрочным применением топических глюкокортикостероидных препаратов (реже назальных или в виде аэрозолей) или косметических средств.

Именно анамнез имеет ключевое значение для установления диагноза розацеаподобного дерматита на фоне розацеа. Клиническая симптоматика в таком случае не является определяющей для установления диагноза так как содержит черты обоих патологических процессов.

Терапия пациентов с розацеаподобным дерматитом в целом соответствует принципам лечения периорального дерматита. Вместе с тем следует подчеркнуть, что лечение может представлять сложную проблему если патология возникла на фоне нерационального длительного применения топических глюкокортикостероидных препаратов для «лечения» розацеа.

На начальном этапе важно прекратить регулярное использование топических глюкокортикостероидов. При единовременном отказе от их применения специалист может столкнуться с серьезным обострением патологического процесса на коже и усилением мучительных для пациента субъективных ощущений в очагах в виде жжения, покалывания, стягивания кожи и зуда. В таком случае следует выбрать тактику step-down терапии с временным использованием менее активных препаратов (в том числе, гидрокортизона) вплоть до их отмены. Важно понимать, что розацеаподобный дерматит (впрочем, как и розацеа) не являются аллергическими процессами и временное использование низкопотентных глюкокортикостероидов целесообразно исключительно для предотвращения развития синдрома отмены либо для уменьшения выраженности клинических симптомов последнего [1].

Метронидазол (0,75-1% гель) является препаратом с антибактериальным и противовоспалительным действием, входит в Федеральные клинические рекомендации «Розацеа» и «Периоральный дерматит». Несмотря на многолетний опыт его использования при данных патологиях, следует подчеркнуть его умеренную эффективность, что ограничивает его использование при сочетании розацеа и розацеаподобного дерматита.

Топический ингибитор кальциневрина пимекролимус (1% крем) или азелаиновая кислота (20% крем; 15% гель) могут применяться в лечении розацеаподобного дерматита, развившегося на фоне розацеа, с большей эффективностью, чем метронидазол [18-22]. Сложность использования данных препаратов, имеющих доказанную клиническую эффективность, состоит в их возможном раздражающем действии на кожу.

В этой связи представляет интерес топический препарат цинка пиритиона активированного (0,2% крем Скин-кап). В настоящее время доказано, что его применение сопровождается уменьшением субъективных ощущений и выраженности воспалительного процесса при atopическом и себорейном дерматитах, экземе, псориазе, а также снижением потребности в использовании топических глюкокортикостероидов и антигистаминных препаратов [23, 24].

Нарушение целостности мембран – связывание с фосфолипидами и деполяризация мембран, а также снижение уровня АТФ, приводит к гибели бактерий (стрептококк, стафилококк, синегнойная палочка, кишечная палочка, протей) и грибов (*Malassezia spp*, *Candida spp*) [23, 24].

Показано, что при воздействии цинка пиритиона происходит усиление фагоцитарной активности макрофагов, резкое увеличение уровня клеточного цинка и небольшое увеличение уровня клеточной меди, ингибирование функции митохондрий, снижение экспрессии липазы, ингибирование синтеза кластеров Fe-S в *M. Restricta* [25]. Отмечено, что нормализация микробиома кожи способствует достижению стойкой ремиссии и предупреждению развития синдрома отмены при дерматозах [26].

Несмотря на отсутствие рандомизированных клинических исследований при розацеаподобном дерматите, пиритион цинка активированный применяется off-label в клинической практике при данной патологии. Это связано с антимикробным, противогрибковым и противовоспалительным

действием препарата, которые на этапе доминирования в клинической картине розацеаподобного дерматита представляются приоритетными. В анализируемой нами клинической ситуации представляется весьма полезной имеющаяся у препарата цинка пиритиона активированного способность уменьшать потребность в топических глюкокортикостероидных средствах. После купирования клинических проявлений розацеаподобного дерматита у лиц с сочетанной патологией целесообразно вернуться к лечению розацеа.

В литературе также имеются единичные сообщения о хорошей терапевтической эффективности фотодинамической терапии в лечении розацеаподобного дерматита по схеме последовательного применения умеренных доз синего (длина волны 400 нм) и красного (длина волны 660 нм) света [1].

В тяжелых случаях показан системный изотретиноин, который назначают в небольших дозах (0,2-0,3 мг/кг массы тела) без подсчета суммарной кумулятивной дозы.

Обсуждение.

Розацеаподобный дерматит может рассматриваться как вариант периорального дерматита. Патология может развиваться у лиц с розацеа на фоне самостоятельного бесконтрольного длительного лечения топическими глюкокортикостероидами. В такой ситуации клинические проявления двух патологических процессов «накладываются» друг на друга, извращают клиническую картину и начинают представлять серьезную диагностическую проблему для специалиста.

Ключевым аспектом диагностики розацеаподобного дерматита на фоне розацеа является анамнез. Именно факт бесконтрольного применения топических глюкокортикоидов для уменьшения выраженности неприятных субъективных ощущений, центрофациальной эритемы и других клинических

проявлений розацеа представляется наиболее значимым для постановки диагноза розацеаподобного дерматита.

Лечение пациентов с сочетанной патологией затруднено в связи со сложностью одновременного отказа от применения топических глюкокортикостероидов. Используя тактику step-down терапии, специалисты могут постепенно преодолеть зависимость кожи от регулярного нанесения препаратов данной группы.

В последующем для устранения симптомов розацеаподобного дерматита целесообразно переключение на топический пимекролимус, препараты азелаиновой кислоты или метронидазола. Однако, это может сопровождаться нежелательными явлениями в виде раздражения кожи либо недостаточным терапевтическим ответом.

В такой клинической ситуации в качестве терапии off-label возможно применять препарат цинка пиритиона активированного, обладающий антимикробным, противогрибковым и противовоспалительным действиями. К достоинствам данного топического средства относится его способность уменьшать потребность кожи в топических глюкокортикостероидах, что в данной клинической ситуации представляется особенно ценным.

В тяжелых случаях сочетанной патологии терапия может быть усилена применением небольших доз системного изотретиноина.

После купирования симптомов розацеаподобного дерматита важно переключиться на терапию основного заболевания – розацеа, которое явилось причиной нерационального самостоятельного применения топических глюкокортикостероидов пациентом. Важно также объяснить пациенту с розацеа целесообразность отказа от применения топических глюкокортикостероидов и подобрать рациональные средства ухода за кожей, что позволит предотвратить возможность рецидива розацеаподобного дерматита.

Заключение.

Розацеаподобный дерматит развивается у пациентов, страдающих розацеа, на фоне нерационального бесконтрольного использования топических глюкокортикостероидов или косметических средств. Клиническая картина розацеаподобного дерматита, возникшего на фоне розацеа, складывается из симптомов, характерных для обеих патологий, что затрудняет диагностику. Тактика ведения пациентов с сочетанной патологией, в первую очередь, предполагает устранение симптомов розацеаподобного дерматита, доминирующего в клинической картине. После устранения симптомов последнего специалисту целесообразно переключиться на лечение розацеа и подобрать рациональные средства ухода. Цинка пиритион активированный, обладающий антимикробными, противогрибковыми и противовоспалительными свойствами, может рассматриваться в качестве топического средства для устранения симптомов розацеаподобного дерматита.

Источник финансирования.

Рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Lipozenčić J, Hadžavdić SL. Perioral dermatitis. Clin Dermatol. 2014 Jan-Feb;32(1):125-30.
2. Самцов А.В., Аравийская Е.Р. Акне и розацеа. М.: ООО «ФАРМТЕК», 2021. – 400 с.

3. Odom R, Dahl M, Dover J, Draelos Z, Drake L, Macsai M, Powell F, Thiboutot D, Webster GF, Wilkin J; National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. Standard management options for rosacea, part 1: overview and broad spectrum of care. *Cutis*. 2009 Jul;84(1):43-7. PMID: 19743724.
4. Palatsi R., KelhaĖlaĖ H.-L., HaĖgg P. [New insights in the pathogenesis and treatment of rosacea]. *Duodecim* 2012; 128: 2327—2335.
5. 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. The Society for Investigative Dermatology Inc* 2011; 131 (3): 688—697.
6. Steinhoff M., Buddenkotte J., Aubert J. et al. Clinical, cellular, and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2011; 15 (1): 2—11.
7. Darlenski R., Kazandjieva J., Tsankov N. et al. Acute irritant threshold correlates with barrier function, skin hydration and contact hypersensitivity in atopic dermatitis and rosacea. *Exp Dermatol* 2013; 22: 752—753.
8. Meyer-Hoffert U., SchroĖder J.-M. Epidermal Proteases in the Pathogenesis of Rosacea. *J Investig Dermatology Symp Proc* 2011; 15: 16—23.
9. Darlenski R., Kazandjieva J., Tsankov N. et al. Acute irritant threshold correlates with barrier function, skin hydration and contact hypersensitivity in atopic dermatitis and rosacea. *Exp Dermatol* 2013; 22: 752—753.
10. Meyer-Hoffert U., SchroĖder J.-M. Epidermal Proteases in the Pathogenesis of Rosacea. *J Investig Dermatology Symp Proc* 2011; 15: 16—23.
11. Voegeli R., Rawlings A. V., Doppler S. et al. Increased basal transepidermal water loss leads to elevation of some but not all stratum corneum serine proteases. *Int J Cosmet Sci* 2008; 30: 435—442.
12. Bradford LG, Montes LF. Perioral dermatitis and *Candida albicans*. *Arch Dermatol*. 1972 Jun;105(6):892-5.
13. Takiwaki H, Tsuda H, Arase S, Takeichi H. Differences between intrafollicular microorganism profiles in perioral and seborrhoeic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2003 Sep;28(5):531-4.
14. Dolenc-Voljc M, Pohar M, Lunder T. Density of *Demodex folliculorum* in perioral dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2005;85(3):211-5.

15. Spirov G, Berova N, Vassilev D. Effect of oral inhibitors of ovulation in treatment of rosacea and dermatitis perioralis in women. *Australas J Dermatol*. 1971 Dec;12:145-54.

16. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2002;46(4):584-587

17. Адаскевич В.П. Периоральный дерматит: клиническая картина, диагностика, лечение. *Дерматология*. 2008; 1: 17-20.

18. Oppel T., Pavicic T., Kamann S. et al. Pimecrolimus cream (1 %) efficacy in perioral dermatitis – results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled study in 40 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 1175–1180.

19. Schwarz T., Kreiselmaier I., Bieber T. et al. A randomized, double-blind, vehicle-controlled study of 1 % pimecrolimus cream in adult patients with perioral dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 34–40.

20. Rodriguez-Martin M., Saez-Rodriguez M., Carnerero-Rodriguez A. et al. Treatment of perioral dermatitis with topical pimecrolimus. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 529–530.

21. Jansen T. Azelaic acid as a new treatment for perioral dermatitis: results from an open study. *Br J Dermatol* 2004; 151: 933–934.

22. Jansen T, Grabbe S. Perioral dermatitis in childhood – Clinical features, etiopathogenesis and treatment with special reference to own experiences with the use of 20 % azelaic acid cream. *Aktuelle Dermatologie* 2007; 33: 180–183.

23. Кубанов А.А., Петровский Ф.И. Активированный пиритион цинка (Скин-кап). Механизмы действия. Клиническое применение. *Вестник дерматологии и венерологии*, 2009; 5: 35–42.

24. Фассахов Р.С., Пампура А.Н., Коростовцев Д.С. Скин-Кап в терапии атопического дерматита у детей (по результатам Российского многоцентрового исследования КАДЕТ). *Российский Аллергологический Журнал* 2007; 2: 75–81

25. Park M, Cho YJ, Lee YW Understanding the Mechanism of Action of the Anti-Dandruff Agent Zinc Pyrithione against *Malassezia restricta*. *Sci Rep*. 2018 Aug 14;8(1):12086.

26. М.А. Мокроносова, А.М. Глушакова, Е.В. Гольшева. Обоснование отсутствия синдрома отмены препарата Скин-кап:

антимикотическая активность цинка пиритиона.// Клиническая дерматология и венерология, 2008. – N 5. – С. 69—72.

Участие авторов.

Авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн статьи, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование выполнены А.Л. Бакулевым, М.В. Бакулевой.

Контактная информация.

Бакулев Андрей Леонидович — д.м.н., профессор; адрес: Россия, 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1450-4942>; eLibrary SPIN: 6708-7386; e-mail: al_ba05@mail.ru

Information about the author - Andrey L. Bakulev — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; address: Marshala Timoshenko street, 19, bldg 1A, 121359, Moscow, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1450-4942>; eLibrary SPIN: 6708-7386; e-mail: al_ba05@mail.ru

Бакулева Мария Валерьевна, врач-косметолог, дерматовенеролог. 410012, Россия, г. Саратов, ул. Челюскинцев, 148. ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4505-4945>; eLibrary SPIN: 4834-5800; e-mail: mahutata@mail.ru

Maria V. Bakuleva - cosmetologist, dermatovenerologist; address: Cheluskintsev street, 148, 410012, Saratov, Russia. ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4505-4945>; eLibrary SPIN: 4834-5800; e-mail: mahutata@mail.ru