

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ГРАНУЛЕМАТОЗНОГО ПОДТИПА РОЗАЦЕА

Е.Г. Перевалова¹, И.А. Ламоткин^{2,3}

¹Клиника дерматологии и косметологии «MDElena», Москва, Россия

²ФГБУ «ГВКГ им. Н.И.Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия

³Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Розацеа в последнее время приобрела торпидное и атипичное течение. Обращение к врачу больных с гранулематозным подтипом розацеа стало не редкостью. Применение стандартных рекомендаций по применению антибиотикотерапии, противопро-тозойных, антимикробных препаратов, десенсибилизирующей терапии, изотретиноина системного и топического действия не дает полной коррекции и стабильного результата, что требует исследования других методов лечения. Был разработан и запатентован ме-тод (патент на изобретение № 2810402) патогенетического лечения гранулематозного подтипа розацеа. В течение 6 лет (2018–2023 гг.) под нашим наблюдением находилось 1200 пациентов с розацеа. Введение 1% гиалуроновой кислоты в активные зоны и нанесение 14% феруловой кислоты является эффективным.

Цель исследования. Разработать лечение с учетом 7 звеньев патогенеза розацеа при гранулематозном субтипе за счет введения 1% гиалуроновой кислоты в активные зоны.

Материалы и методы. Для изучения и анализа влияния гиалуроновой кислоты на все звенья патогенеза при гранулематозном субти-пе розацеа была взята выборка из 42 пациентов. Результаты терапии наблюдали с 2018 по 2023 гг. включительно; 14 пациентов были мужского пола, 28 — женского. Возраст пациентов варьировал от 20 до 60 лет.

Результаты. Выполнен анализ влияния 1% инъекционной гиалуроновой кислоты на течение розацеа. Оценили динамику, интер-вал и количество необходимых процедур. Определили ожидаемые реакции после проведения лечебного протокола согласно патенту на изобретение № 2810402. Выявили высокоэффективный метод лечения гранулематозного субтипа розацеа с учетом 7-ми звеньев патогенеза с длительным стабильным результатом, при котором после 4-й процедуры в 84% случаев наблюдали положительную ди-намику, спустя 12 месяцев результат усиливался и закреплялся, что подтверждается клинической картиной наблюдаемых пациентов.

Заключение. После проведения 6-ти процедур патогенетического лечения гранулематозного подтипа розацеа в 97,6% случаев у па-циентов наблюдали стагнацию воспалительного процесса и купирование клинических признаков заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гранулематозный подтип розацеа, гиалуроновая кислота, патогенетический метод лечения

КОРРЕСПОНДЕНЦИЯ: Перевалова Елена Геннадьевна, e-mail: mdelena@bk.ru

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Перевалова Е.Г., Ламоткин И.А. Патогенетический метод лечения гранулематозного подтипа розацеа // Вестник Медицинского института непрерывного образования. — 2025. — Т. 5. — № 1. — С. 99–103. — DOI 10.36107/2782-1714_2025-5-1-99–103.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ: Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЗАЯВЛЕНИЕ О ДОСТУПНОСТИ ДАННЫХ: Данные текущего исследования можно получить по обоснованному запросу у корреспондирующего автора.

PATHOGENETIC METHOD OF TREATMENT OF GRANULOMATOUS ROSACEA

E.G. Perevalova¹, I.A. Lamotkin^{2,3}

¹Clinic of Dermatology and Cosmetology "MDElena", Moscow, Russia

²Main Military Clinical Hospital named after N.I. Burdenko of the Russian Ministry of Defense, Moscow, Russia

³Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH), Moscow, Russia

ABSTRACT

Background. Rosacea has recently acquired a torpid and atypical course. The treatment of patients with granulomatous subtype of rosacea has become not uncommon. The use of standard recommendations for antibiotic therapy, antiprotozoal, antimicrobial drugs, desensitizing therapy, systemic and topical isotretinoin does not give complete correction and stable results, which requires the study of other treatment methods. A method was developed and patented (Patent for Invention No. 2810402) for the pategenetic treatment of granulomatous subtype of rosacea. For 6 years (2018–2023), 200 patients with rosacea were under the supervision. The injection of 1% hyaluronic acid into the active zones and the application of 14% ferulic acid were effective.

Purpose. To develop a treatment based on the 7 links of rosacea pathogenesis in the granulomatous subtype by injecting 1% hyaluronic acid into the active zones.

Materials and methods. A sample of 42 patients was taken to study and analyse the effect of hyaluronic acid on all links of pathogenesis in granulomatous subtype rosacea. The results of therapy were observed from 2018 to 2023 inclusive; 14 patients were male and 29 were female. The age of the patients ranged from 20 to 60 years.

Results. The effect of 1% injectable hyaluronic acid on the course of rosacea was analyzed. We assessed the dynamics, the interval and the number of necessary procedures. The expected reactions after the treatment protocol were determined according to the Patent for Invention No. 2810402. A highly effective method of treating granulomatous subtype of rosacea was identified, taking into account the 7 links of pathogenesis with a long-term stable result, in which after the 4th procedure in 84% of cases positive dynamics were observed. 12 months later the result was enhanced and consolidated, which is confirmed by the clinical picture of the observed patients.

Conclusion. After 6 procedures of pathogenetic treatment of granulomatous subtype of rosacea in 97.6% of cases the stagnation of the inflammatory process and cessation of clinical signs of the disease were observed.

KEYWORDS: granulomatous rosacea, hyaluronic acid, pathogenetic treatment method

CORRESPONDENCE: Elena G. Perevalova, e-mail: mdelena@bk.ru

FOR CITATIONS: Perevalova E.G., Lamotkin I.A. Pathogenetic Method of Treatment of Granulomatous Rosacea // Bulletin of the Medical Institute of Continuing Education. — 2025. — V. 5, No. 1. — P. 99–103. — DOI 10.36107/2782-1714_2025-5-1-99–103.

FUNDING SOURCE: The authors declare no funding for the study.

DECLARATION OF COMPETING INTEREST: The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data from the current study are available upon reasonable request from the corresponding author.

ВВЕДЕНИЕ

Гранулематозный подтип 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 высоким аномальным уровнем кателицидина (cathelicidin antimicrobial peptide, CAMP) [1, 2].

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) [2], диссеминированная миллиарная волчанка лица [7], гранулематозная розацеа [8]. Некоторые авторы считают, что, возможно, гранулематозные розацеаподобные высыпания — это целая группа заболеваний кожи, которую еще предстоит правильно классифицировать [9].

В странах Европы заболеваемость розацеа составляет от 1,5% до 10% [10].

Гранулематозный подтип розацеа плохо поддается лечению [11, 12], на лицах пациентов постоянно находятся непроходящие высыпания (папулы) желто-красного цвета. Жар, приливы, как правило, не беспокоят, при этом внешне кожа выглядит неровной, рыхлой из-за длительного воспаления. Высыпания разрешаются множественными рубцовыми деформациями, что совместно с воспаленными элементами еще больше ухудшает клиническую картину и внешний вид пациентов. Персистентное негативное психологическое состояние, тревожность, отсутствие выхода, негодование, недоверие врачам, разочарование в медицине — вот такие эмоции сопровождают пациентов.

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 кателицидин, который провоцирует воспаление за счет повышенного высвобождения металлопротеиназа, хемоаттаксиса лейкоцитов и ангиогенеза [8, 13, 14].

Однако на сегодняшний день точный механизм развития гранулем при розацеа остается нераскрытым, что затрудняет патогенетическую терапию данного типа. Эффективность изотретиноина в лечении типичных подтипов розацеа изучена многими авторами [15].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать лечение с учетом 7-ми звеньев патогенеза розацеа при гранулематозном субтипе за счет введения 1% гиалуроновой кислоты в активные зоны.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для изучения и анализа влияния гиалуроновой кислоты на все звенья патогенеза при гранулематозном субтипе розацеа была взята выборка из 42 пациентов. Результаты терапии наблюдали с 2018 по 2023 гг. включительно; 14 пациентов были мужского пола, 28 — женского. Возраст пациентов варьировал от 20 до 60 лет.

Мотивацией пациентов для участия в новом исследовательском методе лечения стало отсутствие результата и трудное физическое и психологическое состояние от предыдущего лечения. Все методы, которые предлагали ранее, либо не имели силу, либо носили временный характер. Важным аспектом было также наличие множественных побочных эффектов со стороны изотретиноина. Даже при соблюдении всех рекомендаций по диете и минимизации солнечных ванн пациенты предъявляли жалобы на тошноту, неприятные ощущения в области живота, рези, боли в глазах, выраженную светочувствительность, при которой даже применение искусственной слезы не уменьшало жалобы пациентов со стороны глаз. Выраженная сухость кожи всего тела, в частности, лица, также побуждала больных принять участие в альтернативном методе коррекции розацеа.

Важной задачей явилось наблюдение длительности достигнутого результата, минимизация рецидивирования воспалительных элементов. Данная задача была реализуема только при условии сохранения ресурса кожи, полного восстановления липидной мантии; методика должна не подсушивать кожу, а купировать воспалительный процесс с учетом звеньев патогенеза.

После выполнения каждой процедуры (введения гиалуроновой кислоты в комбинации с нанесением феруловой кислоты) был рекомендован грамотный ежеднев-

ный домашний уход, который усиливал и закреплял полученный результат. Уход утром включал увлажняющие, противовоспалительные, дренажные комбинации средств, в частности, Late Tónico, Siero, Viso, Emolent линейки Passaggio, солнцезащитный крем Protezione Solare Passaggio 50spf, выполненный по методике coral free, что позволило защитить кожу пациентов от воздействия УФО и при этом не усилить воспалительный процесс за счет отсутствия комедогенного действия. Вечером уход включал регенеративные и успокаивающие средства, в частности, Acqua Micellare, Crema Revitalizzante, Maschera линейки Passaggio. После процедур пациенту необходимо было сохранять привычный активный социальный уровень жизни, для усиления эффекта рекомендовалось дополнительно посещать театры, музеи, гулять в парке, сходить в кино — т.е., получить положительные эмоции для нивелирования сформированной патологической доминанты в головном мозге и усиления регенеративных процессов при синтезе серотонина и дофамина.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентам выполнили инъекционную терапию 1% гиалуроновой кислотой в активные зоны с последующим нанесением на кожу 14% феруловой кислоты № 6, интервал между процедурами составил 2 недели.

Выбор данной методики обоснован увлажняющим действием на кожу, что обусловлено свойствами гиалуроновой кислоты (первое звено патогенеза); себорегулирующим действием, при восполнении гидрорезерва кожи наблюдали сужение пор и уменьшение выработки кожного сала (второе звено патогенеза); купирование воспалительного процесса в сосудах (третье звено патогенеза). Самое сложное звено для решения данной задачи — было необходимо в определенной последовательности активировать гиалуроновой кислотой активные зоны на коже, т. к. в данном аспекте гиалуроновая кислота выступает в роли стерильного «гвоздика», который давит на зону определенное количество времени. После подобного воздействия усиливается лимфоотток, одновременно идет прилив артериальной крови к очагу воспаления, в результате чего создается воронка разницы давления жидкостей в тканях, что обеспечивает и дает возможность таргетного нанесения феруловой кислоты и ее избирательную пенетрацию в очаг воспаления сосудов. Дополнительно стоит учитывать ангиопротективное действие инъекционной гиалуроновой кислоты. Восстановление липидной мантии (четвертое звено патогенеза) получаем за счет первого звена и комбинированным применением феруловой кислоты; 14%-ная феруловая кислота оказывает рассасывающее, дефибрирующее, антиоксидантное действие, защищает кожу от свободных радикалов, обладает проапоптозным действием в раковых клетках кожи, оказывает антибактериальное, противовоспалительное местное действие, нормализует титр демодекса, восстанавливает липидную мантию. Лимфостаз — пятое звено патогенеза. Лимфостаз прекрасно виден у пациентов с розацеа, проявляется постепенно нарастающим отеком лица, при разных формах розацеа может быть выражен по-разному, при гранулематозном субтипе лимфостаз выражен умеренно. Лимфодренажное действие достигается за счет активации

точек повздошных лимфатических узлов и других лимфатических коллекторов. Фиброз и атрофия кожи (шестое и седьмое звенья патогенеза) являются необратимыми изменениями в тканях, основная задача — предотвратить их появление, либо нивелировать при их наличии.

Алгоритм ведения процедуры и выбора активных зон приведены в патенте на изобретение № 2810402. Указанные точки введения 1% гиалуроновой кислоты приведены на рис. 1.

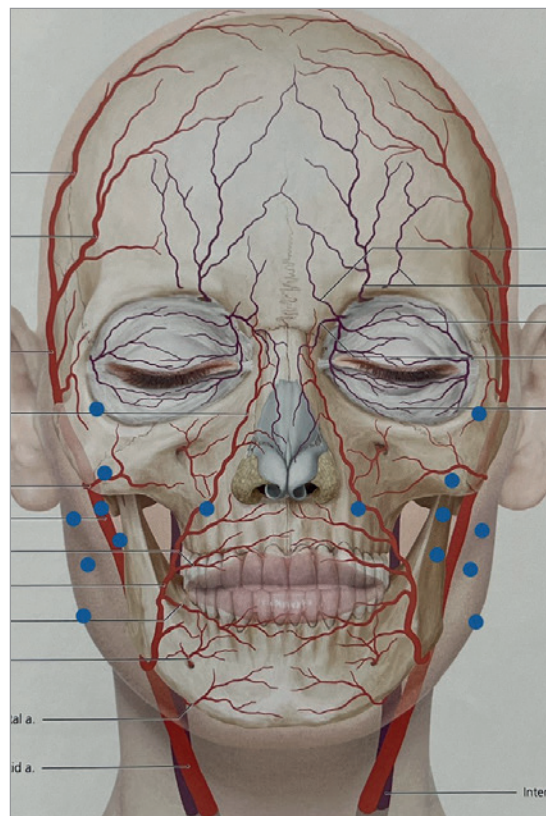


Рис. 1. Распределение активных точек у пациентов с гранулематозным подтипом розацеа

Оценивали клинический результат после каждой процедуры, спустя 6 и 12 месяцев после проведенного лечения. В начале терапии пациенты, особенно женщины, отмечали улучшение качества кожи, тургор, эластичность, ее увлажненность. Отсутствие шелушения кожи явилось важным критерием положительной динамики у мужчин. Интересен факт, что после 4-й процедуры видимый клинический результат в равной степени увидели как мужчины, так и женщины. Наблюдали пациентов спустя 6 и 12 месяцев после проведенной терапии, клинический результат был не только сохранен, но и превзошел все ожидания пациентов: разрешились папулезные элементы, выровнялся тон кожи, ушла ее сенсибилизация. У 6-ти пациентов развились рубцовые атрофические деформации в местах длительного воспалительного процесса, который протекал до обращения за медицинской помощью более 3 лет. Данные оценки клинического результата приведены в табл.1.

Таблица 1. Оценка клинического результата во время и после проведенной терапии

Процедуры	Удовлетворенность лечением	
	Мужчины	Женщины
	абс.	абс.
Первая	4	7
Вторая	5	9
Третья	7	11
Четвертая	12	24
Пятая	12	26
Шестая	12	27
Спустя 6 месяцев после терапии	14	28
Спустя 12 месяцев после проведенной терапии	14	28
Итого	14	29

Процедуры протекают комфортно для пациентов, не требуют анестезии. После проведения протокола пациенты первые 20 минут испытывали ощущения жара на лице, чувство стянутости кожи — первые 2-е суток, шелушение кожи — на 3–6 сутки, повышение чувствительности кожи — в первые 2 дня после полного отшелушивания. После первых 2-х процедур практически все пациенты наблюдали наличие реабилитационного периода в течении недели, после четвертой процедуры у половины пациентов реабилитационный период отсутствовал. В конце курса при нанесении феруловой кислоты пациенты не отмечали никаких дискомфортных ощущений, отсутствовали жалобы на сухость кожи, ее шелушение и гиперчувствительность. Данная тенденция по клиническим признакам и ощущениям пациента в ходе выполнения протокола и после лечения говорит о восстановлении липидной мантии и защитных свойств кожи. Указанная динамика видна в табл. 2.

В качестве иллюстрации приведем клинический пример из практики до и после лечения. Пациентка А., 37 лет, обратилась с жалобами на множественные высыпания непроходящего характера, красно-желтого цвета, отечность лица, высокую чувствительность кожи к солнцу, ветру, нервному напряжению (рис. 2). В анамнезе у пациентки было 2 курса приема системных ретиноидов (изотретиноина) на протяжении 6 месяцев. Больная А. плохо переносила лечение, мучалась от дис-



Рис. 2. Больная А. (Чехия), ГР подтип розацеа до проведенной терапии



Рис. 3. Больная А. (Чехия), ГР подтип розацеа после проведенной терапии

пепсических явлений, сухости кожи и глаз. После отмены изотретиноина жалобы на сухость кожи и ее гиперчувствительность сохранились. Проведен курс лечения согласно патенту на изобретение № 2810402. Процедуры пациентка перенесла хорошо, жалобы на реабилитационный период отсутствовали после 5-й процедуры. Пациентка очень довольна результатом, купированы воспалительные папулезные элементы, нормализовалась чувствительность кожи, нивелирован отек мягких тканей лица. Результат терапии приведен на рис. 3.

Таблица 2. Наличие реабилитационного периода во время терапии

Процедуры	Распределение по полу	
	Мужчины	Женщины
	абс.	абс.
Первая	14	29
Вторая	14	28
Третья	11	22
Четвертая	9	16
Пятая	8	12
Шестая	2	2
Итого	14	29

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполнен анализ влияния 1% инъекционной гиалуроновой кислоты на течение розацеа. Оценили динамику, интервал и количество необходимых процедур. Определили ожидаемые реакции после проведения лечебного протокола согласно патенту на изобретение № 2810402. Выявили высокоэффективный метод лечения гранулематозного субтипа розацеа с учетом 7-ми звеньев патогенеза с длительным стабильным результатом, при котором после 4-й процедуры в 84% случаев наблюдали положительную динамику, спустя 12 месяцев результат усиливался и закреплялся, что подтверждается клинической картиной наблюдаемых пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gallo R. L. et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: the 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee //Journal of the American Academy of Dermatology. — 2018. — Т. 78. — №. 1. — С. 148–155.
2. Skowron F. et al. FI GU. RE: Facial Idiopathic GranUomas with Regressive EvolutionIs 'Lupus miliaris disseminatus faciei' Still an Acceptable Diagnosis in theThird Millennium? //Dermatology. — 2000. — Т. 201. — №. 4. — С. 287–289. doi: 10.1159/000051539
3. Lewandowsky F. Über rosacea-ähnliche Tuberkulide des Gesichtes //Corr Bl Schweiz Ärzte. — 1917. — Т. 47. — С. 1280–1282.
4. Laymon C. W., Michelson H. E. The micropapular tuberculid //Archives of Dermatology and Syphilology. — 1940. — Т. 42. — №. 4. — С. 625–640.
5. Michelson H. E. Does the rosacea-like tuberculid exist? //AMA Archives of Dermatology. — 1958. — Т. 78. — №. 6. — С. 681–688.
6. Scott K. W., Calnan C. D. Acne agminata //Transactions of the St. John's Hospital Dermatological Society. — 1967. — Т. 53. — №. 1. — С. 60–69.
7. Shitara A. Lupus miliaris disseminatus faciei //International journal of dermatology. — 1984. — Т. 23. — №. 8. — С. 542–544.
8. Mullanax M. G., Kierland R. R. Granulomatous rosacea //Archives of Dermatology. — 1970. — Т. 101. — №. 2. — С. 206–211. doi: 10.1001/archderm.1970.04000020076011
9. van de Scheur M. R., van der Waal R. I. F., Starink T. M. Lupus miliaris disseminatus faciei: a distinctive rosacea-like syndrome and not a granulomatous form of rosacea //Dermatology. — 2003. — Т. 206. — №. 2. — С. 120–123.
10. Ахмедзянова, Г.Н. Закирова, О.Р. Трофимова. Розацеа //Медицинский вестник Башкортостана. — 2017. — Т. 12. — № 5(71). — с. 137.
11. Adams A. K. et al. The Diagnosis: Granulomatous Rosacea (Lupus Miliaris Disseminatus Faciei, Acne Agminata) //Cutis (NY). — 2008. — Т. 82. — №. 2.
12. Ehmann L. M., Meller S., Homey B. Successful treatment of granulomatous rosacea with dapsone //Der Hautarzt. — 2013. — Т. 64. — С. 226–228.
13. Chougule A. et al. Granulomatous rosacea versus lupus miliaris disseminatus faciei—2 faces of facial granulomatous disorder: a clinicohistological and molecular study //The American Journal of Dermatopathology. — 2018. — Т. 40. — №. 11. — С. 819–823. doi: 10.1097/DAD.0000000000001243
14. Rallis E., Korfitis C. Isotretinoin for the treatment of granulomatous rosacea: case report and review of the literature //Journal of cutaneous medicine and surgery. — 2012. — Т. 16. — №. 6. — С. 438–441.
15. Aronovich A, Taieb Y, Segal R, Hodak E. Granulomatous Rosacea // A Systematic Review of Clinical Presentations and Treatments. J Clin Exp Dermatol Res. —2023. — Т. 14. — С. 642.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Перевалова Елена Геннадьевна — к.м.н., руководитель клиники дерматологии и косметологии MDElena, SPIN-код: 1445–5020.

Ламоткин Игорь Анатольевич — д.м.н., заведующий кожно-венерологическим отделением ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н.Бурденко» Минобороны России, профессор кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии МИНО ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», SPIN-код: 7153–3703, <https://orcid.org/0000-0001-7707-441X>.

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

Перевалова Е.Г. — генерация идеи исследования, выполнение рутинной работы, подготовка текста статьи, обработка статистических данных.

Ламоткин И.А. — оформление статьи, одобрение окончательной версии.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ: авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных и фотографий.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki) в редакции 2024 г, соответствие протокола исследования этическим принципам было подтверждено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ» (Москва, Волоколамское шоссе, дом 11, Москва, Россия), протокол № 6/1 от 21 января 2025 г.

ПОСТУПИЛА: 03.02.2025

ПРИНЯТА ПОСЛЕ РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ: 10.03.2025

ОПУБЛИКОВАНА: 30.03.2025