

Патогенетичне обґрунтування застосування бальзаму лікувально-профілактичного «Стоп Демодекс» у лікуванні розацеа

Ціпоренко С.Ю.

Поліклініка №2 Подільського району

Ключові слова: розацеа, природний імунітет, моноцитарний хемотаксичний білок-1, лікування.

Розацеа – це вегето-судинна дистонія судин шкіри в ділянці іннервації трійчастого нерва. Хоча фенотики розацеа клінічно гетерогенні, усім їм притаманне хронічне запалення шкіри обличчя. Сьогодні ще недостатньо зрозумілі патофізіологія цього захворювання, тригерні фактори та етіологічні чинники. Сучасні молекулярні дослідження припускають участь пошкодженого вродженого імунітету в патогенезі цього судинного та запального захворювання [39,40]. Ці дані можливо допоможуть пояснити успіхи лікування та передбачають нову терапевтичну стратегію ведення хворих з розацеа. Хвороба, здебільшого, вражає шкіру обличчя та характеризується вогнищевим почервонінням, папулами, пустулами, телеангіоектазіями та набряком шкіри. Очні симптоми включають печію, свербіж, гіперемію кон'юнктиви та запалення повік. Погіршує перебіг захворювання фізичне та емоційне перенавантаження, менопауза, алкоголь тощо. Описано чотири субтипи (еритематотелеангіоектатичний, папулопустульозний, фіматозний, очний) та один варіант перебігу розацеа (гранульоматозне розацеа)[15,23,33].

Багато робіт присвячених етіопатогенезу розацеа вказують на зв'язок первинного пускового чинника хвороби з її клінічною маніфестацією. У більшості пацієнтів таким чинником є судинна гіперреактивність. Деякі фактори, що провокують почервоніння шкіри обличчя (емоційний стрес, гостра їжа, гарячі напої, висока температура

оточуючого середовища, менопауза) погіршують перебіг розацеа, тим самим підтверджуючи цю гіпотезу [13]. Ряд досліджень демонструють зростання кровоплину у шкірі обличчя хворих з розацеа [36]. Гіпотеза гіперреактивності судин підтверджується й погіршенням перебігу хвороби внаслідок дії ультрафіолетового опромінення (УФО). УФО пошкоджує судини та дермальний матрикс шляхом активації генерації реактивних кисневих сполук та металопротеїназ [31,39]. Це призводить до акумуляції медіаторів запалення, затримки клітин запалення, зрештою, до запалення, яке лежить в основі захворювання [15]. Водночас, не у всіх хворих з розацеа простежується шкідливий вплив УФО.

Успіхи в лікуванні топічними та оральними антимікробними препаратами припускають участь в патогенезі розацеа особливих мікроорганізмів на шкірі обличчя цих хворих. *Demodex folliculorum*, кліщ який живе в фолікулах сальних залоз, вважається також, як один із тригерних факторів [3,4]. Одночасно існують дослідження, які вказують на підвищення щільності популяції *Demodex folliculorum* у хворих з розацеа в порівнянні з групою контролю та дослідження які заперечують це [13,15,17]. Підтверджуючи роль цих кліщів у виникненні хвороби ряд дослідників вказують на успіх застосування в лікуванні розацеа метронідазолу [2,24]. Однак, ряд досліджень вказує, що ефективність лікування розацеа метронідазолом,

тетрацикліном та препаратами сірки не супроводжується зменшенням щільності кліщів, незважаючи на клінічне покращення недуги [12,15]. Ці дані змушують шукати інше пояснення патогенезу хвороби та інше припущення причини розацеа [16,34,40]. Хоча ряд досліджень зазначає можливість участі в патогенезі хвороби порушення роботи сальних залоз, *Helicobacter pylori* – інфекції, продуктів життєдіяльності різноманітних бактерій шкіри, підвищеної активності нітрооксидсинтетази тощо, все ж, недостатньо даних для розуміння виникнення розацеа. Останнім часом зазначається про участь у виникненні розацеа зміненої реактивності вродженого імунітету (основна). Природний імунітет, як розпізнаюча система (включаючи Toll-like рецептори та нуклеотид-зв'язуючий домен сімейства лейцин збагачених послідовностей), реагує на оточуючі стимули – УФО, мікроорганізми, хімічне та фізичне пошкодження. За нормальних обставин ці стимули призводять до контрольованої продукції імунної системою цитокінів та антимікробних молекул у шкірі [30,37]. Однією з цих антимікробних молекул є пептид кателіцидин [20]. Деякі форми кателіцидину мають вазоактивну та прозапальну дію. У хворих з розацеа встановлено значно підвищену продукцію кателіцидину [39]. Кателіцидин пептид бере участь у промоції моноцитарного хемотаксичного білка-1 та регуляції хемотаксису лейкоцитів, ангіогенезу та експресії компонентів позаклітинного матриксу [19,25]. Водночас, наявність вазоактивного та прозапального кателіцидин пептиду у хворих з розацеа супроводжується різким збільшенням локальних протеаз, які контролюють продукцію кателіцидину [40]. Таким чином, у хворих з розацеа встановлено порушення вродженого імунітету за рахунок підвищеного продукування антимікробних пептидів. Всі пускові чинники, які пов'язані з погіршенням перебігу хвороби продукують надмірну кількість пептидів. У одному з досліджень на

мишах ін'єкції у шкіру цих пептидів та ензимів, які продукують кателіцидин призводили до розвитку запалення схожого при розацеа [39].

Лікування розацеа за останні 30 років не змінювалося. Конвенційне лікування включає топічно метронідазол, препарати сірки, азелаїнова кислота та орально тетрацикліни. Цей підхід найбільш ефективний при запальному пошкодженні представленому папулами та пустулами й варіює при еритемі. Механізм дії цих препаратів не добре зрозумілий, однак, їх дія останнім часом пов'язується із протизапальною, а не з протиінфекційною. Причому їх ефективність прослідковується у субмікробіцидних концентраціях [6,7,9,27,29,30,32]. Топічно метронідазол сприяє міграції нейтрофілів та їх активації, й може понижувати продукцію реактивних кисневих сполук [7]. Метронідазол має також деякий інгібіторний вплив на клітинноопосередкований імунітет. У мишей із змодельованим запальним дерматитом метронідазол пригнічував пізньофазові реакції [11,32]. Водночас важко пояснити успіх лікування розацеа за рахунок протизапальної дії антимікробних засобів враховуючи, що традиційні топічні інгібітори запалення, такі як пімекролімус, такролімус та стероїди слабо ефективні, або ж, навіть, погіршують перебіг хвороби [8,14,21,22,28]. Кортикостероїди можуть спричинювати розацеоподібний висип, викликати стійке розширення судин після нетривкої їх констрикції, чи змінювати бактеріальний спектр поверхні шкіри [10]. Таким чином, традиційні протизапальні методи лікування є неспроможні та вказують на необхідність альтернативних підходів. Знання ролі природного імунітету при розацеа пояснює успіхи в лікуванні нетрадиційними протизапальними засобами (метронідазол, препарати сірки, доксициклін). Доведено, що останні препарати інгібують критичні елементи природного імунітету на відміну пімекролімусу та стероїдів. Метронідазол, доксици-

клін інгібують металопротеїнази та понижують їх експресію [18,35], опосередковано інгібують протеази, які активують кателіцидин. Таким чином, ефективність вищезазначених антибактеріальних засобів указує, що порушення вродженого імунітету – неklasичний запальний процес – є частиною цього захворювання.

Важливим у лікуванні розацеа є також підтримка захисної функції шкіри, нормального функціонування природного імунітету. Розриви в роговому шарі шкіри у пацієнтів з розацеа призводять до свербіжу, печії та зміненої чутливості до тепличних медикаментів. Зволожувальна терапія сприяє відновленню епідермального бар'єру. Деякі дослідження показують, що зволожувачі у поєднанні з метронідазолом нівелюють дискомфорт шкіри, її сухість, потовщення та підвищують гідратацію у порівнянні з використанням ззовні лише одного метронідазолу [26]. Підтримка захисної функції шкіри важлива для зменшення кателіцидинів, так як, концентрація кателіцидину та антимікробних пептидів різко змінюється при пошкодженні шкіри [20].

Метою роботи було вивчення протизапальної дії бальзаму лікувально-профілактичного «Стоп Демодекс» у комплексному лікуванні хворих з розацеа та його вплив на концентрацію моноцитарного хемотаксичного білка-1 (MCP-1) в сироватці крові.

Матеріали та методи.

Загалом було обстежено 42 хворих з розацеа віком від 18 до 60 років. Чоловіків було 16, жінок – 26. Тривалість захворювання становила від 2 до 10 років. До групи обстежуваних включали лише осіб в яких відсутність демодекозу було підтверджено лабораторно. При вивченні анамнестичних даних та даних клінічного обстеження критерієм виключення була наявність хронічних запальних процесів внутрішніх органів та застосування поперед-

нього лікування розацеа на протязі пів року. Всіх пацієнтів було поділено на дві групи. Група контролю отримувала загальне та місцеве стандартне лікування, а основна група – додатково до загальноприйнятої терапії використовувала зовнішньо бальзам лікувально-профілактичний «Стоп Демодекс». Засіб наносили на вражені ділянки шкіри обличчя двічі на добу впродовж 30 днів. Складовою частиною препарату «Стоп Демодекс» є метронідазол, який позиціонується акарицидною, бактеріоцидною та протизапальною дією. Беручи до уваги останні дані щодо впливу метронідазолу на синтез металопротеїназ та кателіцидину й в кінцевому рахунку на зниження продукування хемоатрактантів, на кшталт MCP-1 [35], ми вивчали цей цитокін імуноферментним методом у сироватці крові хворих з розацеа до та після проведеного лікування. Межі нормального значення MCP-1 було отримано на основі результатів дослідження 15 практично здорових осіб відповідного віку. З огляду на те, що бальзам «Стоп Демодекс» містить значну кількість гіалуронової кислоти, D-пантенолу, вітамінів А та Е й, отже, володіє зволожуючим ефектом, препарат посилює протизапальний ефект метронідазолу [20,26]. Безровий дьоготь, який входить до складу препарату володіє кератопластичною дією, і в поєднанні з екстрактами кори білої, гамамелісу та ромашки сприяє швидкому регресу висипань без утворення рубців [1].

Статистичний аналіз проводили на персональному комп'ютері за допомогою програми «MedStat» [5]. При цьому для перевірки показників на нормальний розподіл використовували критерій W Шапіро-Уїлка. Обчислювали медіану, 25% квартиль, 75% квартиль, максимальне та мінімальне за вибіркою значення, похибку медіани, вибіркове середнє квадратичне відхилення, ліву та праву границі 95% довірчого інтервалу оцінки медіани. Для порівняння показників між групами використовували

ли W-критерій Вілкоксона, а в групі до та після лікування – T-критерій Вілкоксона, односторонній критерій.

Результати дослідження та їх обговорення.

Проведене дослідження концентрації МСР-1 у сироватці крові здорових донорів встановило його середню концентрацію $42,14 \pm 10,35$ пг/мл, тому цей рівень цитокіну було визнано за норму. У всіх хворих з розацеа було виявлено збільшення продукції МСР-1, при чому коливання його вмісту складали від 98 до 240 пг/мл. Показово, що кратність зростання цього цитокіну корелювала із субтипом хвороби. При еритематотелеангіоектатичному – підвищення вмісту МСР-1 коливалося від $102,45 \pm 14,12$ до $153,15 \pm 15,22$ пг/мл, в середньому – $123,74 \pm 15,65$ пг/мл, що було в 3 рази вище за норму ($P < 0,01$). Рівень МСР-1 у хворих з папулопустульозним субтипом зростав майже у 4,5 разу і його середнє значення становило $192,23 \pm 18,27$ пг/мл.

Оцінюючи ефективність комплексного лікування із застосуванням бальзаму лікувально-профілактичного «Стоп Демодекс» встановлено значне зменшення кількості висипань вже на 10 день терапії, водночас у переважної кількості осіб (16 пацієнтів – 76,2%) групи контролю регрес ефлорисценцій спостерігався в середньому на 14–15 день. Відчуття паління шкіри зникло у хворих основної групи на 7–8 день лікування, тоді, як в групі контролю цей симптом відмічали 18 хворих (85,7%) упродовж 13–14 днів. Початок стихання гостроти запалення спостерігався в основній групі на 4–5 день лікування, на відміну від групи контролю – на 7–8 день ($P < 0,01$). У хворих основної групи вже на другий день не відмічалось симптомів нових підсипань на відміну від групи контролю, в яких ще протягом 3–4 днів спостерігалася поява свіжих папулопустульозних висипань. Щодо динаміки інших симптомів, слід зазначити скорочення трива-

лості наявності еритеми на $3,8 \pm 0,4$ діб ($P < 0,05$), набряку шкіри – на $4,7 \pm 0,3$ ($P < 0,05$) діб у порівнянні з пацієнтами, які отримували загальноприйняте лікування (рис.1). На підставі вивчення значущості в патогенезі розвитку розацеа пошкодження вродженого імунітету вважалося доцільним застосування для зовнішнього лікування комбінованого препарату бальзам лікувально-профілактичний «Стоп Демодекс», який містить метронідазол та кератопластичні й зволожуючі компоненти. При проведенні лікування із застосуванням цього бальзаму відзначено його позитивний вплив на достовірне зменшення концентрації МСР-1.

Як видно з **таблиці 1**, концентрація МСР-1 до лікування була підвищена в обох групах в середньому в 3,75 разу, достовірних розбіжностей між показниками МСР-1 у пацієнтів цих груп не було виявлено ($P > 0,05$). При повторному визначенні концентрації МСР-1 після завершення лікування (на 30 день) було встановлено чітку позитивну динаміку проаналізованого цитокіну в основній групі, яка характеризувалася зменшенням концентрації у сироватці крові МСР-1. Його вміст становив в середньому $54,37 \pm 14,44$ пг/мл, що було в 2,8 разу нижче у порівнянні з початковим високим вмістом цього цитокіну ($154,34 \pm 10,35$ пг/мл, $P < 0,01$). Водночас, вміст МСР-1 у хворих групи контролю знижувався повільніше і на момент повторного дослідження залишався вищим за норму ($69,23 \pm 12,13$ пг/мл, $P < 0,05$), хоча й зменшувався в 2,2 разу від початкового рівня.

Таким чином, комплексна терапія з включенням бальзаму лікувально-профілактичного «Стоп Демодекс» дозволила значно поліпшити результати лікування хворих з розацеа, особливо з папулопустульозним субтипом.

Для з'ясування питання про тривалість нормалізації рівня МСР-1 в 9 хворих проведено повторне визначення його концентрації через 2–3 місяці після закінчення ліку-

вання. Встановлено, що в 6 хворих (66,7%) відмічалася збереження рівня цього цитокіну, а в 3 хворих (33,3%) – було повторне його підвищення, що було підставою для подальшого використання бальзаму лікувально-профілактичного «Стоп Демодекс» з метою профілактики рецидиву.

Резюме.

Розацеа – це захворювання із суттєвими клінічними та емоційними зрушеннями. Багато ще незрозумілого у патогенезі цієї хвороби та нові терапевтичні підходи не знайдено. Нещодавні дослідження щодо ролі кателіци-

дину у промоції запалення при розацеа ставлять нові запитання відносно етіопатогенезу цієї недуги та можливо нових підходів лікування. Фактори, які провокують продукцію кателіцидину звертають на себе увагу в плані подальшого їх вивчення з метою розуміння механізму виникнення та лікування розацеа. Застосування бальзаму лікувально-профілактичного «Стоп Демодекс» у комплексному лікуванні розацеа є патогенетично обґрунтованим. Його ефективність пояснюється протизапальною дією за рахунок корекції зрушеного вродженого імунітету та підвищення бар'єрної функції шкіри.

Таблиця 1.

Концентрація МСР-1 у хворих з розацеа (Me±m)

Показник	Норма	Основна група (n=21)		Група контролю (n=21)		P
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
МСР-1, пг/мл	42,14±10,35	154,34±15,44** (132,32;198,56)	54,37±14,44 (39,35;80,11)	158,27±12,34** (141,61;182,82)	69,23±12,13* (61,23;91,90)	P<0,05

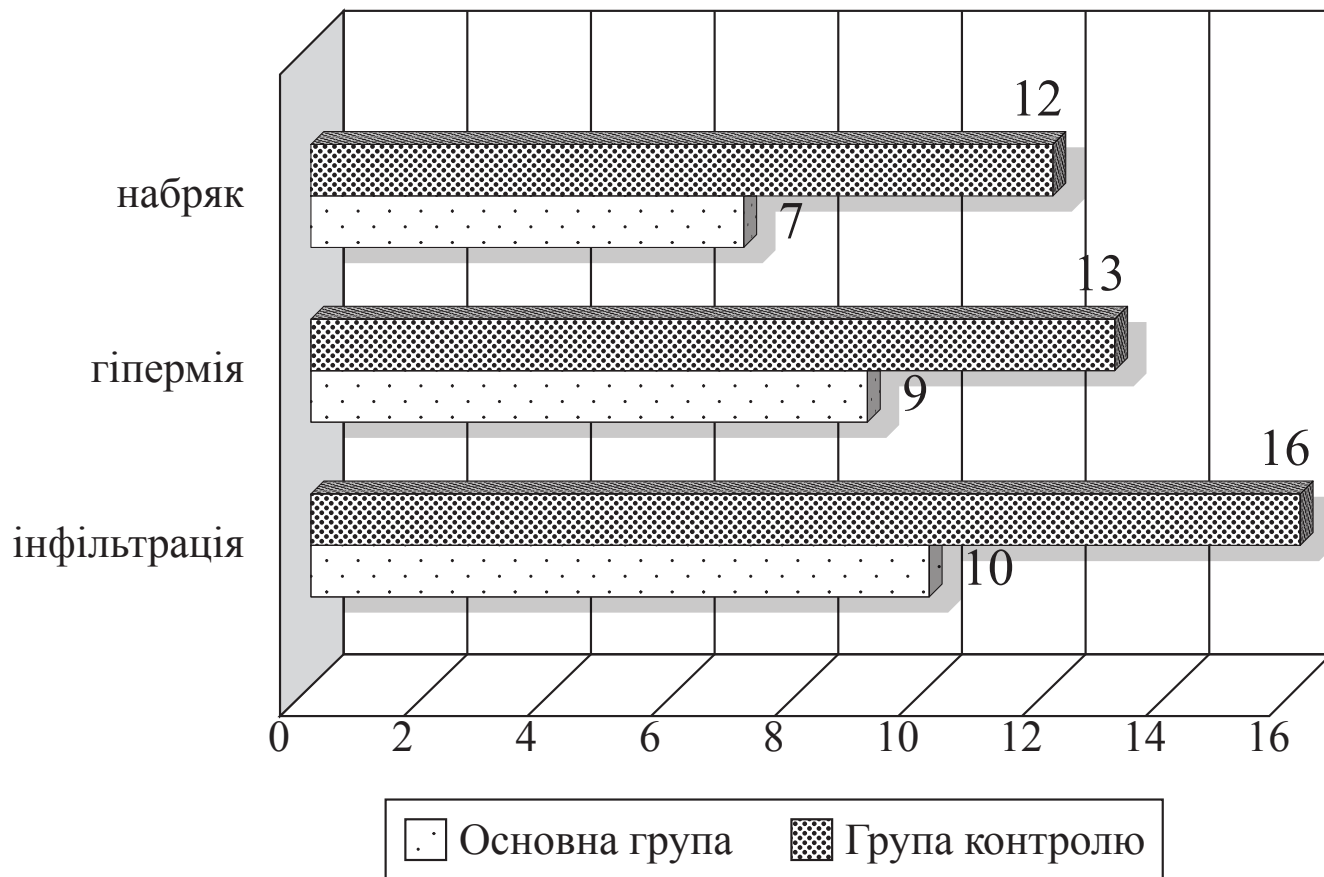
Примітка:

вірогідність різниці показників вирахована відносно норми при **P<0,05** - *;
при **P<0,01** - **.

В дужках наведено ліву та праву границі 95% довірчого інтервалу оцінки медіани.

P – показник різниці між обома групами після лікування.

Рис. 1 Динаміка клінічних проявів запалення при розацеа у процесі лікування



Список літератури

1. Калюжна Л. Д., Бардова К. О. Досвід застосування препарату «Стоп Демодекс» у лікуванні поєднаних патологій шкіри обличчя // Укр. журн. дерматології венерології косметології. – 2010. – №3. – С.95-98.
2. Бабаянц Р. С., Ильинская А. В., Громова С. А. и др. Метронидазол в терапии розацеа и периорального дерматита // Вестн. дерматологи и венерологи – 1983. – №1. – С.13-15.
3. Коган Б. Г., Степаненко В. І. Етіологічна і патогенетична роль кліщів-демоцидів у виникненні дерматологічних захворювань у людини. Гіпотези, факти та перспективи подальших досліджень // Укр. журн. дерматології венерології косметології. – 2002. – №3. – С.57-63.
4. Коган Б. Г. Современные подходы в комплексном лечении пациентов с демодексом и розовыми угрями // Укр. журн. дерматології венерології косметології. – 2010. – №4. – С.55-61.
5. Лях Ю. Э., Гур'янов В. Г. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. Донецк, 2004. – 212 с.
6. Acharya M.R., Venitz J., Figg W.D., Sparreboom A. Chemically modified tetracyclines as inhibitors of matrix metalloproteinases // Drug Resist. Updat. – 2004. – Vol.7. – P.195–208.
7. Akamatsu H., Oguchi M., Nishijima S. et al. The inhibition of free radical generation by human neutrophils // Arch. Dermatol. Res. – 1990. – Vol.282. – P.449–454.
8. Antille C., Saurat J.H., Lubbe J. Induction of rosaceaform dermatitis during treatment of facial inflammatory dermatoses with tacrolimus ointment // Arch. Dermatol. – 2004. – Vol.140. – P.457–60.
9. Bakar O., Demircay Z., Yuksel M. et al. The effect of azithromycin on reactive oxygen species in rosacea // Clin. Exp. Dermatol. – 2007. – Vol.32. – P.197–200.
10. Bernard L.A., Cunningham B.B., Al-Suwaidan S. et al. A rosacea-like granulomatous eruption in a patient using tacrolimus // Arch. Dermatol. – 2003. – Vol.139. – P.229–231.
11. Bikowski J.B. Subantimicrobial dose doxycycline for acne and rosacea // Skinmed. – 2003. – Vol.2. – P.234–245.
12. Bonnar E., Eustace P., Powell F.C. The Demodex mite population in rosacea // J. Am. Acad. Dermatol. – 1993. – Vol.28. – P.443–448.
13. Buechner S.A. Rosacea: an update // Dermatology. – 2005. – Vol.210. – P.100–108.
14. Chu C.Y. The use of 1% pimecrolimus cream for the treatment of steroid-induced rosacea // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2007. – Vol.21. – P.484–490.
15. Crawford G.H., Pelle M.T., James W.D. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification // J. Am. Acad. Dermatol. – 2004. – Vol.51. – P.327–341.
16. Dahl M.V., Ross A.J., Schlievert P.M. Temperature regulates bacterial protein production: possible role in rosacea // J. Am. Acad. Dermatol. – 2004. – Vol.50. – P.266–272.
17. Del Rosso J.Q. Update on rosacea pathogenesis; and correlation with medical therapeutic agents // Cutis. – 2006. – Vol.78. – P.97–100.
18. Del Rosso J.Q., Webster G.F., Jackson M. et al. Two randomized phase III clinical trials evaluating anti-inflammatory dose doxycycline // J. Am. Acad. Dermatol. – 2007. – Vol.56. – P.791–802.
19. De Y., Chen Q., Schmidt A.P. et al. The neutrophil granule- and epithelial cell-derived cathelicidin, utilizes formyl peptide // J. Exp. Med. – 2000. – Vol.192. – P.1069–1074.
20. Dorschner R.A., Pestonjamas P.V.K., Tamakuwala S. et al. Cutaneous injury induces the release of cathelicidin anti-microbial peptides active // J. Invest. Dermatol. – 2001. – Vol.117. – P.91–97.
21. El Sayed F., Ammourey A., Dhaybi R., Bazex J. Rosaceaform eruption to pimecrolimus // J. Am. Acad. Dermatol. – 2006. – Vol.54. – P.548–550.
22. Gorman C.R., White S.W. Pimecrolimus-induced rosacea-like demodicosis // Arch. Dermatol. – 2005. – Vol.141. – P.1168.
23. Jansen T., Plewig G. Rosacea: classification and treatment // J. R. Soc. Med. – 1997. – Vol.90. – P.144–150.
24. Kocak M., Yagli S., Vahapoglu G., Eksioglu M. Permethrin 5% Cream versus Metronidazole 0.75% Gel for the Treatment of Papulopustular Rosacea // A Dermatology. – 2002. – Vol.205. – P.265–270.
25. 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. – Vol.111. – P.1665–1672.
26. Laquieze S., Czernielewski J., Baltas E. Beneficial use of cetaphil moisturizing cream as part of a daily skin care regimen for individuals // J. Dermatol. Treat. – 2007. – Vol.18. – P.158–162.

27. Liu R.H., Smith M.K., Basta S.A., Farmer E.R. Azelaic acid in the treatment of papulopustular rosacea: a systematic review of randomized controlled trials // Arch. Dermatol.- 2006.-Vol.142.-P.1047–1052.
28. Ljubojeviae S., Basta-Juzbasiae A., Lipozeneiae J. Steroid dermatitis resembling rosacea: aetiopathogenesis and treatment // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.- 2002.-Vol.16.-P.121–126.
29. Lonne-Rahm S., Nordlind K., Edstrom D.W. et al. Laser treatment of rosacea: a pathoetiologiical study // Arch. Dermatol.- 2004.-Vol.140.-P. 1345–1349.
30. Meylan E., Tschopp J., Karin M. Intracellular pattern recognition receptors in the host response // Nature.- 2006.-Vol.442.-P.39–44.
31. 3Naru E., Suzuki T., Moriyama M. et al. A new perspective on rosacea – the role of innate immunity // Br. J. Dermatol.- 2005.-Vol.153.-P.6–12.
32. Nishimuta K., Ito Y. Effects of metronidazole and tinidazole ointments on models for inflammatory // Arch. Dermatol. Res.- 2003.-Vol.294.-P.544–551.
33. Pelle M.T., Crawford G.H., James W.D. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification // J. Am. Acad. Dermatol.- 2004.-Vol.51.-P.499–512.
34. Persi A., Rebora A. Metronidazole and Demodex folliculorum // Acta Derm. Venereol.- 1981.-Vol.61.-P.182–183.
35. Sapadin A.N., Fleischmajer R. Tetracyclines: nonantibiotic properties and their clinical implications // J. Am. Acad. Dermatol.- 2006.-Vol.54.-P.258–65.
36. Sibenge S., Gawkrödger D.J. Rosacea: a study of clinical patterns, blood flow, and the role of Demodex folliculorum // J. Am. Acad. Dermatol.- 1992.-Vol.26.-P.590–593.
37. Takeda K., Kaisho T., Akira S. Tolllike receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity // Annu Rev. Immunol.- 2003.-Vol.21.-P.335–376.
38. Wilkin J., Dahl M., Detmar M. et al. The chronic nature of rosacea may require ongoing therapy // J. Am. Acad. Dermatol.- 2002.-Vol.46.-P.584–587.
39. Yamasaki K., Di Nardo A., Bardan A. et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea // Na.t Med.- 2007.-Vol.13.-P.975–980.
40. Yamasaki K., Schaubert J., Coda A. et al. Kallikrein-mediated proteolysis regulates the antimicrobial effects of cathelicidins in skin // Faseb J.- 2006.-Vol.20.-P.2068–2080.