УДК 616.53-002.282-06:616.5-002.954

К ВОПРОСУ КЛИНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА С УЧЕТОМ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ РАЗНОГО БИОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ РОЗАЦЕА, ОСЛОЖНЕННЫХ ДЕМОДЕКОЗОМ

[1]Ткачева О.Ю., [1]Силина Л.В., [1]Бобынцев И.И., [2]Яцун С.М. , [3]Письменная Е.В., [1]Шварц Н.Е.

[1]ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет», Курск, e-mail: sil1ar@mail.ru;
[2]ФБГОУ ВПО «Курский государственный университет», Курск, e-mail: mbd155@mail.ru;
[3]ОБУЗ «Курский областной клинический кожно-венерологический диспансер», e-mail: isaenko.tat @ yandex.ru

В настоящем исследовании определялись нарушения функций разного биологического качества у пациентов, страдающих розацеа, осложненных демодекозом. Группа состоящая из 113 человек получали традиционную терапию: метронидазол, доксициклин, витамин Е, аскорутин, лоратадин, экстракт валерианы, метрагил-гель, спиртовые растворы с резорцином, серой, салициловой и борной кислотами. В результате исследования было выявлено: у больных с активацией окислительного стресса снижает дерматологический индекс ШДОР на 43 %; недостаточное корригирующее влияние на показатели перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты; активация процессов свободно радикального окисления, ферментативная недостаточность системы биоантиоксидантов являются патогенетическими механизмами формирования розацеа.

Ключевые слова: розацеа, демодекоз, дерматологический индекс, антиоксидантная система

THE CLINICAL EVALUATION OF THE SEVERITY OF THE DERMATOLOGICAL STATUS BASED ON ABNORMALITIES OF DIFFERENT BIOLOGYCAL QUALITY IN PATIENTS WITH ROSACEA, COMPLICATED DEMODECOSIS

[1]Tkacheva O.Y., [1]Silina L.V., [1]Bobyncev I.I., [2]Yatsun S.M., [3]Pismennaya E.V., [1]Schwartz N.E.

[1]Kursk State Medical University, Kursk, e-mail:sil1ar@mail.ru;
[2]Kursk State University, Kursk, e-mail: mbd155@mail.ru;
[3]Regional Dermatovenerologic Dispensary, Kursk, e-mail: isaenko.tat @ yandex.ru

In the present study determined abnormalities in different biological quality in patients with rosacea, complicated demodekosis. Group consisting of 113 patients received conventional therapy. The study revealed: patients with activation of oxidative stress reduces SHDOR dermatological index by 43 % , inadequate corrective influence on lipid peroxidation and antioxidant defense system , the activation of free radical oxidation , enzymatic system failure bioantioxidants are pathogenetic mechanisms of formation rosacea.

Keywords: rosacea, demodekoz, dermatological index, antioxidant system

Проблема этиопатогенеза, диагностики и лечения розацеа (розовые угри) имеет огромное значение в современной дерматологии, несмотря на огромное количество исследований [10]. Отмечено, что за последнее десятилетие наблюдается неуклонный рост заболеваемости розацеа, составляющий до 5 % среди других дерматозов [5]. Актуальность исследования данного заболевания объясняется тем, что расположение дерматоза имеет фациальную локализацию (еще и в центральной части лица), что весьма негативно сказывается на психо-эмоциональном статусе пациентов, страдающих этим дерматозом – ибо косметологический дефект разной степени выраженности крайне негативно сказывается на качестве жизни больных [9]. Известно, что розацеа – мультифакториальный дерматоз, в реализации патологического действия которого принимают участие системы разного биологического качества организма, в той или иной степени активности [3]. Среди патогенетических механизмов, вызывающих возникновение и экзацербации патологического процесса необходимо отметить преобладание сосудистых нарушений с преобладанием калликреин-кининового звена, патологическое изменение в системе перекисного окисления липидов и антиоксидантного компонента (развитие окислительного стресса) и токсическое воздействие продуктов жизнедеятельности условно-патогенной биоты желудочно-кишечного тракта и непосредственно дермы (Demodex folliculorum, Staphylococcus aureus, Helicobacter pylori и др.) [1]. Указанные факторы индуцируют и стимулируют

Т-клеточное воспаление, формирование инфильтративно-экссудативных элементов. Клещи же рода Demodex при наличии триггерных факторов усиленно размножаются, проникая в дерму, тем самым утяжеляя течение заболевания, трансформируя клиническую картину, ухудшая качество жизни пациентов. Кроме клещей, к этиологическим факторам следует отнести метеорологические факторы, психо-эмоциональный стресс, эндокринные нарушения [7].

Целью настоящего исследования явилось определение нарушений функций разного биологического качества у пациентов, страдающих розацеа, осложненных демодекозом.

Материалы и методы исследования

В данном исследовании приняли участие 113 человек обоего пола, страдающих розацеа в возрасте от 25 до 60 лет. Все респонденты получали традиционную терапию, группу сравнения составили 40 человек того же возраста без сопутствующих соматических заболеваний (доноры). Традиционная терапия включала, в соответствии с «Клиническими рекомендациями РОДВ – Дерматовенерология 2010» [8], противопротозойный препарат метронидазол (орнидазол) по 250 мг 4р/сут в течение 4 недель, доксициклин по 100 мг 2 раза в сутки в течение 14 суток (при пустулезной форме после выделения и идентификации микробной флоры кожи с определением чувствительности к антибиотикам), витамин Е по 200-400 мг/сут в течение 4 недель, аскорутин по 1 таблетке 3 р/сут в течение 4 недель, лоратадин по 10 мг 1р/сут в течение 10 дней, экстракт валерианы по 2 таблетки 2 раза в день. Наружно пациенты использовали метрагилгель 1 раз в сутки в течение 3-5 недель, спиртовые растворы с резорцином, серой, салициловой и борной кислотами.

Все больные проходили полное клинико-физикальное обследование, которое включало жалобы, анамнез жизни и заболевания, данные клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, а также исследование психоэмоционального статуса [6]. Перед началом исследования все пациенты давали письменное информированное согласие на участие и публикацию результатов диагностики и лечения при сохранении конфиденциальной информации о самом пациенте. При первичном приеме всеми пациентами заполнялись индивидуальные анкеты, и проводился опрос для уточнения возможных триггерных факторов.

В процессе исследования нами применялась шкала диагностической оценки розацеа (ШДОР) [2] до и после лечения. Эта шкала включает качественную оценку выраженности эритемы: 0 – ощутимой эритемы нет; 1 – слабая (легкая); 2 – умеренно выраженная; 3 – тяжелая (сильная); определение количества папул и пустул: 0 – менее 10; 1 – от 11 до 20; 2 – от 21 до 30; 3 – более 30; наличие телеангиэктазий: 0 – отсутствуют; 1 – занимают менее 10% лица; 2 – от 21 до 30%; 3 – более 30%. Также оценивали второстепенные признаки : сухость кожи и наличие шелушения: 0 – сухость отсутствует; 1 – слабая; 2 – умеренная, с незначительным шелушением; 3 – сильная, с выраженным шелушением; субъективных ощущений (чувство жжения и покалывания кожи); наличие отека лица: 0 – отсутствует; 1 – слабый; 2 – умеренный; 3 – сильный; выраженность симптомов офтальморозацеа: 0 – отсутствует; 1 – нерезко выраженная гиперемия; 2 – конъюнктивит; 3 – кератит, язва роговицы, другие выраженные изменения.

В обеих группах определяли биохимические показатели по общепринятым стандартным методикам. Выбор этих показателей обусловлен рекомендациями, приведенными в основных руководствах по клиническим биохимическим методам исследований [4]. Нами определялось содержание билирубина, АСАТ, АЛАТ, щелочной фосфатазы, а также показателей общего анализа крови.

Для определения исследуемых показателей ПОЛ (малонового диальдегида, ацилгидроперекиси, каталазы, супероксиддисмутазы, общей антиоксидантной активности) использовали сыворотку крови. У больных артропатическим псориазом (n = 92) и представителей контрольной группы (n = 30) были определены малоновый диальдегид, супероксиддисмутаза, каталаза, общая антиокислительная активность, ацилгидроперекиси по специальным методикам. Определение малонового диальдегида (МДА) производили спектрофотометрически с помощью наборов «ТБК-Агат». Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли спектрофотометрическим методом, основанным на определении степени торможения реакции автоокисления кверцитина. Активность каталазы оценивали методом, основанным на способности перекиси водорода образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс. Интенсивность окраски измеряли фотометрически при 410 нм. Общая антиокислительная активность (ОАА) определяли методом, основанном на степени ингибирования аскорбат- и ферроиндуцированного окисления твина -80 до МДА. Определение ацилгидроперекиси (АГП) производили после экстракции смесью гептана и изопропанола спектрофотометрическим методом при длине волны 233 нм против контрольной пробы. Достоверность полученных результатов определялась по парному и непарному t-критерию Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

При исследовании биохимических показателей всех образцов крови нами было отмечено увеличение щелочной фосфатазы (ЩФ) у больных папулезно-пустулезной формой розацеа ($p < 0,001$) по сравнению с показателями у больных эритематозно-папулезной формой. У больных папулезно-пустулезной формой отмечалось снижение содержания альбумина сыворотки крови, которое зависит от возрастания степени активности патологического процесса дермы. Обнаружены статистически достоверные различия в уровне альбуминов сыворотки крови у больных папуло-пустулезной формой розовых угрей ($p < 0,001$). Таким образом, при увеличении степени активности заболевания увеличивается уровень ЩФ, снижается уровень альбумина, уве-

личивается уровень αl-глобулинов и имеется тенденция к увеличению уровня β и γ-глобулинов.

В результате проведенного исследования нами выявлено увеличение содержания щелочной фосфатазы у больных розацеа (средней и высокой степени активности) по сравнению с аналогичными показателями у лиц контрольной группы. Другие часто назначаемые для обследования больных розовыми угрями показатели (АЛТ, АСТ, билирубин) существенного прогностического значения при исследовании больных экспериментальной группы не продемонстрировали. Их увеличение имело место при такой сопутствующей патологии, как хронический холецистит и холецистопанкреатит, гепатиты различной этиологии, мочекаменная болезнь, хронический алкоголизм. Разовые подъемы значений этих показателей были связаны, как правило, с погрешностями в питании.

В целом, уровень морбидности у исследуемых больных был относительно невысоким, что позволяло нам более адекватно оценивать влияние проводимой терапии на патогенетические звенья болезни. Все сопутствующие заболевания на момент обследования находились в стадии ремиссии и не нуждались в медикаментозной коррекции. Исследование содержания показателей перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты в сыворотке крови больных розацеа, осложненных демодекозом, получавших стандартное лечение проводили до начала лечения и по его окончании. Исходные значения уровней МДА, АГП, СОД и каталазы в группе существенно не различались, что могло являться следствием правильно выполненной рандомизации статистической выборки.

Нами было выявлено, что обильные полиморфные эффлоресценции розацеа фациальной локализации развивались на фоне интенсификации процессов оксидантного стресса в тканях и избыточного накопления вторичных токсических продуктов в организме, о чем свидетельствовало достоверное увеличение концентрации малонового диальдегида (МДА) в периферической крови обследованных лиц до 4,12±0,06 мкмоль/л; $p<0,05$ (в группе доноров – 2,15±0,11 мкмоль/л). Следует подчеркнуть, что по мере увеличения числа высыпных элементов и, соответственно, нарастания степени тяжести клинического течения розовых угрей нами констатировано дальнейшее усиление выраженности реакций свободнорадикального окисления в виде умеренно выраженного повышения содержания малонового диальдегида в кровяном русле ($p<0,05$).

Максимальные изменения уровня МДА (4,36±0,08 мкмоль/л; $p<0,05$) отмечены у пациентов с пустулезной формой розацеа, причем при оценке степени клинических проявлений заболевания индекс ШДОР составил 9,7±1,4 ($p<0,01$). При ремиссии, наступавшей после лечения, наблюдалось снижение показателей активности МДА в сыворотке крови, не достигавшей, однако, значений контрольной группы.

При исследование значения ацилгидроперекисей (АГП) в сыворотке крови отмечается достоверное увеличение АГП у больных папуло-пустулезной формой розацеа до лечения (0,93±0,007 усл. ед) при максимальном значении индекса ШДОР. После стандартного лечения же отмечается снижение показателей АГП до 0,51±0,004 усл. ед., приближающихся к показателям контрольной группы.

Проведенные нами исследования указывают на то, что количественные значения индекса ШДОР находятся в прямой корреляционной зависимости с концентрацией МДА ($r=+0,72$; $p<0,005$) у больных розацеа. Отмечено, что по мере нарастания степени выраженности эндогенной интоксикации в организме больных розацеа соответственно увеличивается величина индекса ШДОР. При увеличении данного индекса клинические проявления розацеа манифестировали и присутствовали в виде комплекса симптомов (общей интоксикации при папуло-пустулезной форме, полиморфные высыпания, зуд, жжение, эксфолиация кожи.). Нами было выявлено, что эффлоресценции при розовых угрях развивались на фоне интенсификации процессов перекисного окисления липидов в тканях и избыточного накопления вторичных токсических продуктов в организме, о чем свидетельствовало достоверное увеличение концентрации малонового диальдегида в периферической крови обследованных лиц до 4,36±0,08 мкмоль/л; $p<0,05$ (в группе доноров – 2,76±0,21 мкмоль/л). Следует подчеркнуть, что по мере увеличения распространенности и нарастания степени тяжести клинического течения нами констатировано дальнейшее усиление выраженности реакций свободно радикального окисления в виде прогрессирующего повышения содержания малонового диальдегида в кровяном русле ($p<0,05$).

В процессе проведения корреляционного анализа нами было установлено, что

реакции свободно радикального окисления при розовых угрях в фазе прогрессирования взаимосвязаны с эндогенным токсикозом (r=+0,79; p<0,005). Следует также отметить, что по мере усиления интенсивности процесса окислительного стресса и прогрессирующего роста содержания вторичных продуктов липопероксидации в крови, степень выраженности эндотоксикоза увеличивается. Следовательно, что индукция процессов перекисного окисления липидов является одним из механизмов развития эндотоксикоза, а по содержанию малонового диальдегида и ацилгидроперекисей в кровяном русле можно косвенно судить о степени выраженности эндотоксикоза при розацеа.

При ремиссии, наступавшей после стандартного лечения, наблюдалось снижение показателей активности МДА и АГП на 21% в сыворотке крови, не достигавшей, однако, значений контрольной группы. В кровяном русле у больных розовыми угрями активность ключевых компонентов антиокислительного пула – каталазы, супероксиддисмутаза и общей антиокислительной активности была существенно ниже значений в контроле (СОД – 3,12±0,05 У.е/ мл, в контрольной группе – 5,1±0,06 У.Е/мл; p<0,025).

Проведенное исследование показало, что реакция основного компонента системы биоантиоксидантов на усиление свободнорадикальных процессов при псориазе неоднозначна. Нарушения окислительно-восстановительного равновесия в липидах биологических мембран, сопровождающиеся накоплением продуктов пероксидации в тканях, сопровождались компенсаторным увеличением продукции супероксиддисмутазы, каталазы и увеличение общей антиокислительной активности, как и у больных хроническими папулезными и зудящими дерматозами (псориаз, экзема, красный плоский лишай). Необходимо отметить, что содержание всех исследуемых значений систем пероксидации до начала проведения терапии значительно превышало показатели нормы, а цифровые значения исследуемых показателей системы антиоксидантной защиты были значительно ниже, чем аналогичные уровни у здоровых доноров.

После стандартного лечения у больных розацеа как дерматоза фациальной локализации интенсивность зуда и жжения кожи уменьшились на 85% (p<0,05), выраженность эритемы – на 69% (p<0,05), эксфолиацию – на 72% (p<0,01) и инфильтрация – на 60% (p<0,01), значение индекса ШДОР составило 3,7 ± 0,5 (p<0,001).

Таким образом, применение стандартной фармакотерапии розовых угрей позволяет достичь улучшения клинических проявлений болезни и добиться клинической ремиссии процесса но, что следует отметить, недостаточно эффективно и быстро, что касается и нормализации показателей перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты. Следовательно, к общепринятой схеме лечения необходимо дифференцированное добавление препаратов, положительно влияющих на интенсивность окислительного стресса в организме больных розацеа как одно из звеньев патогенеза болезни, на общее состояние больных и их состояние дермы, проявляющееся достоверным и стойким снижением ШДОР.

Выводы

Стандартная терапия розацеа у больных с активацией окислительного стресса снижает дерматологический индекс ШДОР на 43%.

Использование традиционной терапии розовых угрей оказывает недостаточное корригирующее влияние на показатели перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты.

Активация процессов свободно радикального окисления (повышение концентрации малонового диальдегида, ацилгидроперекисей), ферментативная недостаточность системы биоантиоксидантов (снижение уровня общей антиокидантной активности, каталазы), являются патогенетическими механизмами формирования розацеа.

Список литературы

1. Абрагамович Л.Е., Лаврик А.У. Состояния гастродуоденальной и гепатобилиарной систем у больных розацеа, аллерго и системными дерматозами // Акт. вопр. практ. мед. Тез. докл. науч. практ. конф. (20-21 сент. 1990 г.). – Львов. – 1990. – С. 61-62.

2. Адаскевич В.П. Диагностические индексы в дерматологии. – М.: Медицинская книга, 2004. –164 с.

3. Потекаева Н.Н. Акне и розацеа. – М.: Наука, 2007. – 257 с.

4. Кубанова А.А. и авт.коллектив. Дерматовенерология. – М.: ДЭКС-Пресс, 2010. – С. 203–210.

5. Курдина М.И., Потекаев Н.Н., Потекаев С.Н. и др. Современные представления о патогенезе розацеа // Вестник дерматологии и венерологии. – 1998. – № 2: – С.16–21.

6. Перламутров Ю.Н., Сайдалиева В.Ш., Ольховская К.Б., Сравнительная характеристика различных методов терапии розацеа // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – №3. – С. 73–79.

7. Рыжкова Е.Н. Клинико-морфологические особенности, патогенеза и лечение розацеа: Автореф. дис. … д-ра мед. наук. – М., 1976. – 38 с.

8. Сирмайс Н.С., Устинов М.В. Клиническая эффективность геля «Демотен» в комплексном лечении и профилактике демодекоза и розацеа // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – №6. – С.85-90.

9. Plevig G., Kligman A.M. Acne and rosacea. 3rd, Berlin, Germany // Springler Verlag.2000.Vol.1 №3 P. 400.

10. Reboro A. Management of rosacea // Am.J.Clin. Dermatol. 2002. Vol. 3. № 7: PP.489-496.