

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

УДК 616.53-002.282-06:616.511]-085-048.35
DOI 10.54229/2226-2008-2022-1-2-11

М. Е. Запольський¹, М. М. Лебедюк¹, Н. Б. Прокоф'єва¹, Ю. В. Теплюк¹, Д. М. Запольська²

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ЕРИТЕМАТОЗНИХ СТАНІВ ОБЛИЧЧЯ У РАЗІ РОЗАЦЕА

¹ Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна
² Клініка «Ренесанс-Медікал», Одеса, Україна

УДК 616.53-002.282-06:616.511]-085-048.35

М. Е. Запольський¹, М. М. Лебедюк¹, Н. Б. Прокоф'єва¹, Ю. В. Теплюк¹, Д. М. Запольська²
СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ЕРИТЕМАТОЗНИХ СТАНІВ ОБЛИЧЧЯ У РАЗІ РОЗАЦЕА

¹ Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

² Клініка «Ренесанс-Медікал», Одеса, Україна

У статті проаналізовано етіологічні фактори виникнення еритеми обличчя у разі розацеа. Визначена роль вазоактивних пептидів, медіаторів запалення та кліщів роду *Demodex* у патогенезі захворювання. Розглянуті основні методи лікування захворювання, включаючи фототерапію вузькосмуговим імпульсним випромінюванням та тромбоцитарну аутологічну плазму (ТАП). Сучасні дані вказують на прискорення природних механізмів регенерації шкіри завдяки наявності у ТАП тромбоцитарних факторів росту та модуляції репаративної функції ендотелію, тому запровадження тромбоцитарної аутологічної плазми є перспективним методом лікування хворих на такий дерматоз.

Ключові слова: розацеа, тромбоцитарна аутологічна плазма, еритема обличчя, тромбоцитарні фактори росту.

UDC 616.53-002.282-06:616.511]-085-048.35

M. E. Zapolskyi¹, M. M. Lebediuk¹, N. B. Prokofieva¹, Yu. V. Tepluk¹, D. M. Zapolska²
A MODERN LOOK AT THE PROBLEM OF ERYTHEMATOUS FACIAL CONDITIONS IN ROSACEA

¹ Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

² Clinic "Renaissance-Medical", Odesa, Ukraine

The etiological factors of erythema of the face in rosacea are analyzed in the article. The role of vasoactive peptides, inflammatory mediators and ticks of the genus *Demodex* in the pathogenesis of the disease has been determined. The main methods of treatment of the disease are considered, including phototherapy with narrowband pulsed radiation and platelet autologous plasma (TAP). Current data indicate the acceleration of natural mechanisms of skin regeneration due to the presence of platelet-derived growth factors and modulation of endothelial reparative function, so the introduction of platelet autologous plasma is a promising method of treating patients with this dermatosis.

Key words: rosacea, platelet autologous plasma, facial erythema, platelet growth factors.

Еритематозні стани обличчя (ЕСО) зумовлені впливом низки факторів на судинний компонент шкіри. До найбільш значимих факторів відносять гістамін, гепарин-зв'язуючий білок, ендорфіни, про-запальні цитокіни та деякі інші. Стіжке почервоніння обличчя викликає не тільки неприємні суб'єктивні відчуття, а й призводить до низки психоемоційних проблем. ЕСО трапляються у разі багатьох захворювань шкіри. Так, стійке почервоніння обличчя спостерігають за чутливої шкіри, себореїного дерматиту, контактних алергічних реакцій, atopічного дерматиту, псоріазу та багатьох інших процесів. Однак головним дерматозом, що має прояви у вигляді стійкої еритеми, є розацеа. Провідну роль у патогенезі цього захворювання відводять ангіоневрозу – чиннику функціональної недостатності периферичного кровообігу, що призводить до рефлекторного спазму артеріол та зниження тону венул.

Розацеа (acne rosacea, рожеві вугри) – хронічне мультифакторне запальне захворювання шкіри з переважним ураженням обличчя. Етіологія розацеа досі остаточно не вивчена, серед основних тригерних факторів розглядають захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ), інвазію *Helicobacter pylori*, нейроендокринні дисфункції, порушення імунної системи, активізацію *Demodex folliculorum* та низку інших факторів [7; 13].

Персистуюча еритема підтримується вазоактивними пептидами та медіаторами запалення [10; 12]. Провідна роль у формуванні припливів належить вазоактивним пептидам ШКТ (пентагастрину, вазоактивному кишковому пептиду VIP), а також таким медіаторам, як ендорфін, брадикінін, серотонін та субстанція Р. [8; 13]. Саме брадикінін сприяє стійкому розширенню дрібних артеріальних судин. У разі прогресування процесу у таких пацієнтів порушується проникність мікроциркуляторного русла, формується застійна еритема та стійкий набряк [7; 15]. Ще одним значним пептидом, що підтримує запалення у разі розацеа, є судинно-ендотеліальний фактор росту (Vascular

endothelial growth factor – VEGF). Це димер (гепарин-зв'язуючий білок), що взаємодіє з двома близькими за будовою мембранними тирозинкіназними рецепторами (рецептори VEGF1 та VEGF2), що їх активують і стимулюють каскад запально-проліферативних процесів у клітинах ендотелію [13].

Певну роль у розвитку та підтримці запалення у разі розацеа відводять кліщам *Demodex folliculorum*, які, як показали численні дослідження, трапляються і в абсолютно здорових осіб [10; 11; 13; 15; 21]. Дисемінація розацеа зумовлена зниженням тканинного імунітету, надлишковим саловиділенням, запально-проліферативними змінами шкіри обличчя та скоріше є наслідком, ніж причиною захворювання [19; 20].

Додатковими критеріями діагностики виступають хелікобактерні тести, визначення ферментативної активності підшлункової залози, рівня антинуклеарних антитіл, антитіл до двоспиральної ДНК, загальноклінічні аналізи крові, дослідження спрямовані на виявлення ендокринної патології, УЗД органів малого тазу та щитоподібної залози [1].

Класифікація розацеа, запропонована G. Plawig, Th. Jansen, A.M. Kligman у 1939 р., що заснована на клінічних особливостях та стадійності процесу, залишається актуальною й нині [8]. Перша стадія – еритематозно-телеангіектатична, що характеризується стійкою, помірною еритемою та пошковленою телеангіектазій. Друга стадія – папуло-пустульозна, що проявляється персистою еритемою, множинними телеангіектазіями, папуло-пустулами. Третя стадія розацеа – папульозно-вузлувата, має найважчий перебіг у вигляді набрякових вузлів, стійкої еритеми, телеангіектазій, папул та пустул. Прогресуюча гіперплазія сальних залоз та сполучної тканини іноді призводить до утворення запальних вузлів та інфільтратів з формуванням фім: ринофіми (ніс), гнатофіми (підборіддя), метафіми (лоб), отофіми (вухні раковини) та блефарофіми (повіки) [9]. Окремо виділяють атипові клінічні прояви розацеа: офтальморозацеа, люпоїдна розацеа, стероїдна розацеа, конглобатна розацеа, грамнегативна розацеа, фульмінантна розацеа, розацеа із солідним персистою набряком [1; 17].

На сучасному етапі лікування розацеа є досить різноманітним. Використовують широкий спектр системних та топічних засобів, що впливають на основні етіопатогенетичні фактори захворювання. Широкого застосування набули топічні засоби, що впливають на судинний компонент шкіри та здатність демодекса до розмноження та пересування. До найбільш використовуваних засобів можна віднести: пермитринову мазь, метрогіль гель, нітіфор розчин, бензилбензоат, спрегаль, демоскин бальзам, стоп демодекс та інші. Недоліком більшості топічних засобів для лікування розацеа є їх досить агресивний вплив на шкіру, особливо у разі їх тривалого використання. Доволі часто пацієнти звертаються з ускладненнями у вигляді подразнення шкіри, контактного дерматиту, а іноді навіть екзематизації та вторинного інфікування ділянок обличчя [3; 9].

Останніми роками на фармацевтичних ринках України з'явився більш ефективний та безпечний препарат з акарицидним ефектом – івермектин крем, він більше 20 років використовується у європейських країнах та

Сполучених Штатах Америки. Івермектин має потрійний ефект: пригнічує ріст демодекса, знімає запалення, частково усуває купероз. Для пом'якшення ефекту акарицидних засобів більшість авторів рекомендують використовувати емолієнти, що зволожують шкіру та захищають її від подразнення [8; 15; 21].

Відносно новим напрямом терапії еритематозних форм розацеа є використання топічних вазоконстрикторів, навічизняному ринку маємо тільки препарати – мервасо та ерітего гель. Більшість авторів звертають увагу на короткочасність дії вказаних засобів (лише 3–5 годин), а через деякий час взагалі втратою ефекту [12; 19].

Необхідно зазначити, що в останні десятиріччя більшість авторів відмовились від застосування топічних кортикостероїдів, навіть у разі гостро запальних форм захворювання. Це пов'язане із сумнівним, короткочасним ефектом такого лікування і частими ускладненнями у вигляді стероїдної розацеа [17].

Останніми роками основними напрямками є системна терапія у вигляді антибіотиків (тетрацикліни, макроліди), антипаразитарних препаратів (метронідазол, орнідазол) та їх комбінацій [3; 7]. За тяжких та стійких форм захворювання використовують системні ретиноїди, що мають серйозні побічні ефекти та безліч індивідуальних обмежень. Як допоміжні засоби застосовують гіпосенсибілізуючі, антигістамінні, седативні, ферментні препарати, ентеросорбенти, гепатопротектори, топічну протизапальну терапію з антибактеріальним, антипротозойним та протикуперозним ефектами.

Незважаючи на різноманітність методів лікування розацеа, кількість негативних реакцій, пов'язаних з нераціональною терапією дерматозу, залишається високою. Так, тривале використання топічних стероїдів (переважно сильної та дуже сильної дії) сприяє формуванню стійкої еритеми, атрофії шкіри, куперозу, гіпо- або гіперпігментації. Застосування агресивних антипаразитарних, антисептичних мазей, кремів, гелів спричиняє патологічну сухість, сенсibiliзацію, запалення шкіри, зміну фоточутливості. Методи криодеструкції, електрокоагуляції, дермабразії, що широко використовуються у дерматологічній практиці, мають травмуючий ефект, іноді із сумнівним віддаленим прогнозом [14].

Інноваційним напрямом у терапії важких форм розацеа та її ускладнень є селективна фототерапія вузькосмуговим імпульсним випромінюванням (ФВІВ) у поєднанні з тромбоцитарною аутоплазмою (PRP) [1; 12]. В основу ФВІВ покладено принципи селективного фототермолізу з подальшою стимуляцією епідермального метаболізму [19]. Оксигемоглобін судин, сприймаючи світлову енергію, трансформує її в тепло, під впливом якого відбувається коагуляція крові та деструкція пошкоджених мікросудин. Продукти фотодеструкції своєю чергою впливають на активність макрофагів, клітин Лангерганса, Т-хелперів та рівень протизапальних цитокінів [2; 3].

Також цікавим напрямом лікування стійких форм розацеа є запровадження тромбоцитарної аутологічної плазми. Застійна еритема, ангіоневротичні розлади, інфільтративно-нагноювальні процеси, які часто трапляються у разі важких форм розацеа, вимагають створення високих концентрацій біологічно активних речовин

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

безпосередньо в осередках ураження, саме це досягається за використання PRP. Не будучи токсичною чи імунореактивною, тромбоцитарна аутоплазма прискорює природні механізми регенерації завдяки наявності у тромбоцитах факторів росту [12]. Крім того, тромбоцитарна аутоплазма модулює та регулює функцію первинних тромбоцитарних факторів росту (ТФР), до найбільш вивчених з них відносять: IGF (інсуліноподібний фактор росту), PDGF (тромбоцитарний фактор росту), EGF (епідермальний фактор росту), FGF (фібробластний фактор росту), TGF («родина» трансформуючого фактора росту), PDEGF (тромбоцитарний фактор росту ендотеліальних клітин), VEGF або PDAF (ростовий фактор ендотелію судин, відомо 4 підвиди VEGF – А, В, С, D), PLGF-1/-2 (плацентарні ростові фактори) [7; 12].

Найбільший вплив на розацеа мають такі тромбоцитарні фактори росту, як PDEGF і VEGF. Відомо, що ТФР ендотеліальних клітин є ферментом, що підтри-

мує цілісність кровоносних судин та регулює процеси проліферації клітин ендотелію. Подібні функції має ендотеліальний фактор росту, проте додатково відповідає за транспорт кисню та забезпечення колатерального кровообігу в різних тканинах [5].

Висновки. Вивчення проблеми судинних дисфункцій у ділянці обличчя є надзвичайно актуальною проблемою, що потребує поліспрямованого діагностичного пошуку та комплексного підходу у разі вибору терапевтичного алгоритму. Перспективним напрямом лікування стійких форм розацеа, з огляду на сучасні дані, є запровадження тромбоцитарної аутологічної плазми, що прискорює природні механізми регенерації тканин завдяки наявності у тромбоцитах факторів росту. До найбільш важливих тромбоцитарних факторів росту, регулюючих перебіг розацеа, можна віднести PDGF (тромбоцитарний фактор росту) та VEGF або PDAF (ростовий фактор ендотелію судин).

ЛІТЕРАТУРА

1. Zouboulis C., Katsambas A., Kligman A. Pathogenesis and Treatment of Acne and Rosacea. Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg, 2014.
2. Grilloa E., Rita Travassos A., Boixedaa P., Cuevas A., Pérez B., Paoli J., Jaéna P. Histochemical Evaluation of the Vessel Wall Destruction and Selectivity After Treatment with Intense Pulsed Light in Capillary Malformations. *Actas Dermosifiliogr.* 2016. 107(3):215–223.
3. Schoenewolf N.L., Barysch M.J., Dummer R. Basics in Dermatological Laser Applications. Curr. Probl. Dermatol. / ed. Bogdan-Allemann I., Goldberg D.J. Basel : KARGER 2011. 42: 166–172.
4. Papageorgiou P. et al. Treatment of rosacea with intense pulsed light: significant improvement and long-lasting results. *Br J Dermatol.* 2008. 159 (3): 628–632.
5. Karsten A.E. Effect of Wavelength, Epidermal Thickness and Skin Type on the Required Dose for Photodynamic Therapy. *International Conference of the World Association of Laser Therapy.* WALT. 2008. 137–143.
6. Chen W., Plewig G. Human demodicosis: revisit and a proposed classification. *Br J Dermatol.* 2018. 170: 1219–1225.
7. Forton F.M., Germaux M.-A.E., Thibaut S.C. et al. Demodicosis: descriptive classification and status of Rosacea, in response to prior classification proposed. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019. 29: 829–832.
8. Wilkin J., Dahl M., Detmar M. 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: 584–587.
9. Tan J., Almeida L., Bewley A. et al. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: recommendations from the global Rosacea Consensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol.* 2017. 176: 431–438.
10. Chen W.C., Plewig G. Are demodex mites principal, conspirator, accomplice, witness or bystander in the cause of rosacea? *Am J Clin Dermatol.* 2015. 16: 67–72.
11. Elston D.M. Demodex mites as a cause of human disease. *Cutis.* 2005. 76: 294–296.
12. Bevins Ch.L., Liu F.-T. Rosacea: skin innate immunity gone awry? *Nat Med.* 2007. 13: 904–906.
13. Forton F. Papulopustular rosacea, skin immunity and demodex: pityriasis folliculorum as a missing link. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019. 26: 19–28.
14. Nutting W.M.B., Andrews J.R.H., Desch C.E. Studies in symbiosis: hair follicle mites of mammals and man. *J Biol Educ.* 1979. 13: 315–321.
15. Ayres S.Jr, Ayres S.III. Demodectic eruptions (Demodicidosis) in the human. *Arch Dermatol.* 1961. 83: 816–827.
16. Shelley W.B., Shelley E.D., Burmeister V. Unilateral demodectic rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 1989. 20: 915–917.
17. Hoekzema R., Hulsebosch H.J., Bos J.D. Demodicidosis or rosacea: what did we treat? *Br J Dermatol.* 1995. 133: 294–299.
18. Hsu C.K., Hsu M.M., Lee J.Y. Demodicosis: a clinicopathological study. *J Am Acad Dermatol.* 2019. 60: 453–462.
19. Cribier B. Rosacea under the microscope: characteristic histological findings. *J Eur Acad Derm Venereol.* 2018. 27: 1336–1343.
20. Forton F., Seys B. Density of Demodex folliculorum in rosacea: a case control study using standardized skin surface biopsy. *Br J Dermatol.* 1993. 128: 650–659.
21. Bonnar E., Eustace P., Powell F.C. The Demodex mite population in rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 1993; 28: 443–448.

REFERENCES

1. Zouboulis C, Katsambas A, Kligman A. *Pathogenesis and Treatment of Acne and Rosacea.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2014 (in English).
2. Grilloa E, Rita Travassos A, Boixedaa P, Cuevas A, Pérez B, Paoli J, Jaéna P. Histochemical Evaluation of the Vessel Wall Destruction and Selectivity After Treatment with Intense Pulsed Light in Capillary Malformations. *Actas Dermosifiliogr.* 2016; 107(3):215–223. DOI: 10.1016/j.ad.2015.10.006 (in English).
3. Schoenewolf NL, Barysch MJ, Dummer R. Basics in Dermatological Laser Applications. Curr. Probl. Dermatol. / ed. Bogdan-Allemann I, Goldberg DJ. Basel: KARGER. 2011; 42: 166–172 (in English).

4. Papageorgiou P et al. Treatment of rosacea with intense pulsed light: significant improvement and long-lasting results. *Br J Dermatol*. 2008; 159 (3): 628–632. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08702.x (in English).
5. Karsten AE. Effect of Wavelength, Epidermal Thickness and Skin Type on the Required Dose for Photodynamic Therapy. *International Conference of the World Association of Laser Therapy. WALT*. 2008; 137–43 (in English).
6. Chen W, Plewig G. Human demodicosis: revisit and a proposed classification. *Br J Dermatol* 2018; 170: 1219–1225 (in English).
7. Forton FM, Germaux M-AE, Thibaut SC et al. Demodicosis: descriptive classification and status of Rosacea, in response to prior classification proposed. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019; 29: 829–832 (in English).
8. Wilkin J, Dahl M, Detmar M 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: 584–587 (in English).
9. Tan J, Almeida L, Bewley A et al. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: recommendations from the global Rosacea Consensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol*. 2017; 176: 431–438 (in English).
10. Chen WC, Plewig G. Are demodex mites principal, conspirator, accomplice, witness or bystander in the cause of rosacea? *Am J Clin Dermatol*. 2015; 16: 67–72 (in English).
11. Elston DM. Demodex mites as a cause of human disease. *Cutis*. 2005; 76: 294–296 (in English).
12. Bevins ChL, Liu F-T. Rosacea: skin innate immunity gone awry? *Nat Med*. 2007; 13: 904–906 (in English).
13. Forton F. Papulopustular rosacea, skin immunity and demodex: pityriasis folliculorum as a missing link. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019; 26: 19–28 (in English).
14. Nutting WMB, Andrews JRH, Desch CE. Studies in symbiosis: hair follicle mites of mammals and man. *J Biol Educ*. 1979; 13: 315–321 (in English).
15. Ayres SJr, Ayres SIII. Demodectic eruptions (Demodicidosis) in the human. *Arch Dermatol*. 1961; 83: 816–827 (in English).
16. Shelley WB, Shelley ED, Burmeister V. Unilateral demodectic rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 1989; 20: 915–917 (in English).
17. Hoekzema R, Hulsebosch HJ, Bos JD. Demodicidosis or rosacea: what did we treat? *Br J Dermatol*. 1995; 133: 294–299 (in English).
18. Hsu CK, Hsu MM, Lee JY. Demodicosis: a clinicopathological study. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 60: 453–462 (in English).
19. Cribier B. Rosacea under the microscope: characteristic histological findings. *J Eur Acad Derm Venereol*. 2018; 27: 1336–1343 (in English).
20. Forton F, Seys B. Density of Demodex folliculorum in rosacea: a case control study using standardized skin surface biopsy. *Br J Dermatol*. 1993; 128: 650–659.
21. Bonnar E, Eustace P, Powell FC. The Demodex mite population in rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 1993; 28: 443–448 (in English).

Надійшла до редакції 12.11.2022 р.

Прийнята до друку 28.11.2022 р.

Електронна адреса для листування taksimz@3g.ua