ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПОЛИДАТИНА ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ У ВЗРОСЛЫХ

Giuseppe Maria Izzo, M.D.
Dermatologist, Naples, Italy

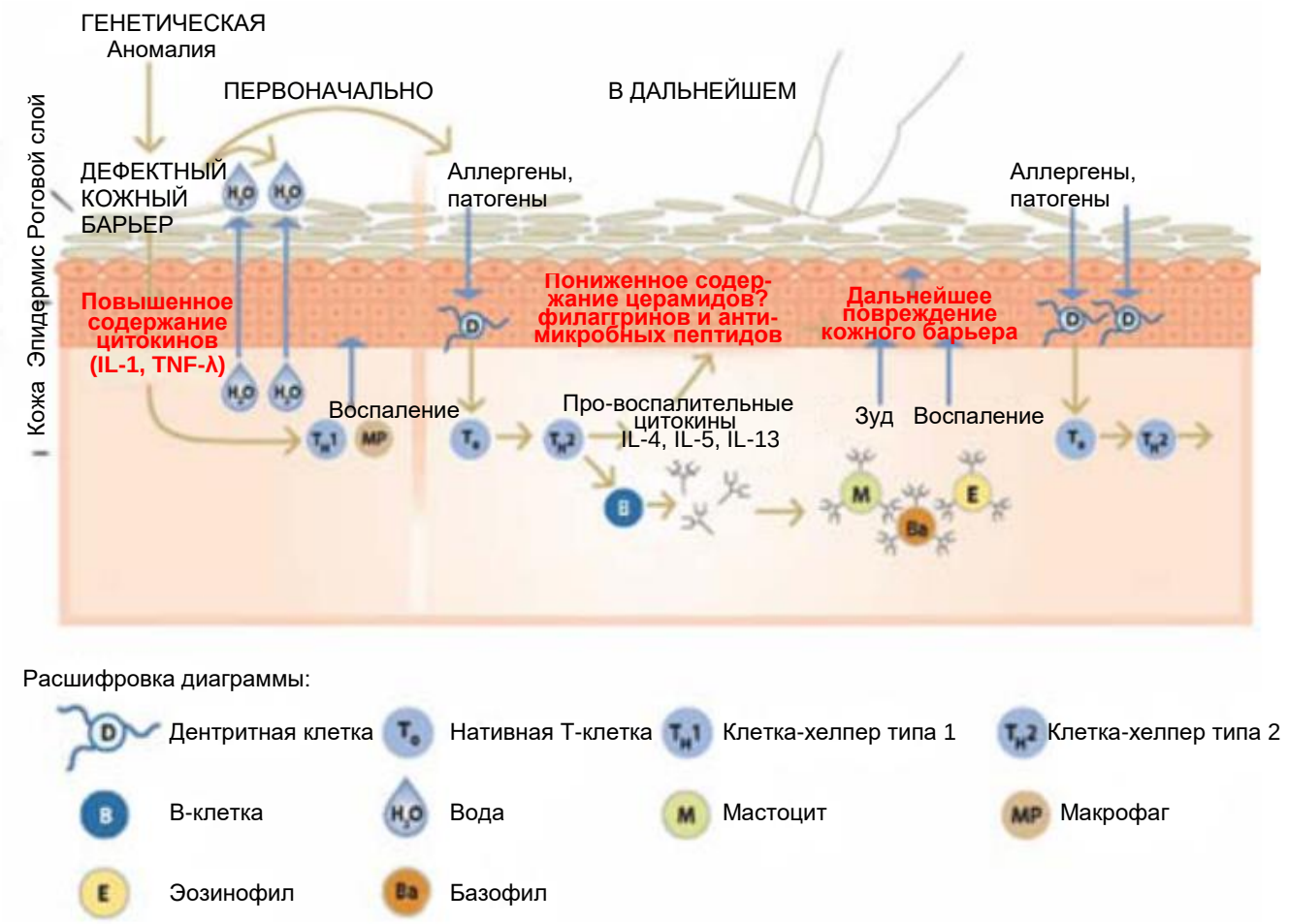
АННОТАЦИЯ

Цель: Целью данного исследования является оценка эффективности полидатина как при местном применении, так и в сочетании с системной терапией.
Методы: Исследование проводилось на 76 взрослых пациентах с лицевым атопическим дерматитом, а также с патологическими очагами на теле и конечностях. Тридцати восьми (38) из них (средний возраст 29.47 + 1.48 лет в диапазоне от 18 до 40 лет, 22 мужчины и 16 женщин) были прописаны крем для местного применения и косметическое очищающее средство – и то и другое на основе полидатина. Другим 38 пациентам (средний возраст 28.05 + 1.44 лет в диапазоне от 18 до 38, 24 мужчины и 14 женщин) к тем же кремам было добавлено 40 мг полидатина для приема в рот.
Результаты: У пациентов в различной степени произошло сокращение патологических очагов и таких субъективных симптомов атопического дерматита, как зуд, покраснение, сухость кожи, лихенизация кожи и экзематозные поражения.
Выводы: Использование полидатина в виде крема местного действия и очищающего средства в сочетании с приемом таблеток полидатина в рот восстанавливает функцию кожного барьера, противодействует внешним раздражителям и аллергенам, сокращает местный воспалительный ответ и устраняет зуд и образование царапин, и, таким образом, блокирует порочный цикл “сыпь – зуд – расчесывание”.

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит обычно возникает в первые несколько месяцев жизни у детей с наследственной расположенностью к атопии (аллергии). Атопия часто локализуется в различных органах и отличается и разнообразием клинических проявлений: астма, аллергический ринит, пищевые аллергии, сыпь, гиперчувствительность ко многим различным стимулам (укусам насекомых, контакту с медузой, приему медикаментов или пищевых продуктов, инфицированию вирусом герпеса или бактериями или грибками). Атопия создает условия, которые могут привести к общим заболеваниям исключительной тяжести, например, к анафилактическому шоку с эдемой голосовой щели и к герпетическому менингоэнцефалиту.
В патогенезе атопического дерматита участвуют следующие факторы (Рис. 1): г**енетические факторы** (такие как семейная история, генетическая предрасположенность и изменения в барьерной функции кожи) и **иммунологические факторы** (такие как аномалии ответных реакций клеток Th2). Ответ клеток Th2 ориентирован на антитела, и он типичен для аллергических заболеваний. Он поддерживается протеином IL-4 (который активирует В-лимфоциты и выработку иммуноглобулина Е (IgE)), протеином IL-5 (который рекрутирует эозинофилы при наличии паразитов), интерлейкином -3 и протеином IL-10 (который является анти-воспалительным цитокином, блокирующим IL-3, IL-5, IL-12, IFN-γ и ответную реакцию Th1, но являющимся про-воспалительным агентом в отношении аллергических процессов). Ответ клеток Th2 поддерживается также повышением содержания иммуноглобулина Е (IgE).

РИС. 1. ДИАГРАММА ВНЕШНИХ И ВНУТРЕННИХ ФАКТОРОВ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА



Клинические аспекты

Атопический дерматит локализуется преимущественно на лице, особенно около рта, вокруг глазниц, на шее, ушах и вообще в складках и областях сгибания.

На ранних стадиях дерматит проявляется в наличии экссудативных (выпотных) очагов поражения, очень схожих с теми, которые вызывает острая экзема, и со временем кожа утолщается и покрывается лихеноидными дефектами (папуллёзами), что часто сопровождается гиперкератозом (чрезмерным ороговением).

Типичным симптомом этого заболевания является зуд, который обычно варьирует от умеренного до сильного, часто невыносимого, и сопровождается патологическими очагами различной степени тяжести, которые возникают из-за расчесывания.

Дерматит обычно убывает в возрасте 5-6 лет, но часто его симптомы переходят на респираторную систему, вызывая постоянные или возрастающие со временем проблемы с дыханием, и иногда затрагивая пищеварительную систему.

В тех формах, в которых заболевание не проходит еще в детстве, или в тех формах, в которых оно проявляется у взрослых, его наиболее общим проявлением является сухая, исключительно сильно зудящая, утолщенная и покрытая лихеноидными дефектами (папуллёзами) кожа.

Часто возникают стафилококковые супер-инфекции и аллергический контактный дерматит.

Полидатин

Стильбены – это растительные вещества из семейства фитоалексинов, способные взаимодействовать с биологическими структурами путем активации восстановительных процессов и защитных механизмов.

Полидатин – это глюкозид ресвератрола, который известен своим мощным действием

по захвату свободных радикалов.[1]
По сравнению с ресвератролом полидатин имеет много преимуществ:

- Антиоксидантное действие – повышает сопротивляемость клеток ферментативному окислению.
- Транспортная функция – он проникает в клетку благодаря механизму активного переноса, в котором используются переносчики глюкозы
- Высокая растворимость в воде – из-за своей растворимости в воде полидатин полностью абсорбируется в кишечнике.

Поэтому биоактивность полидатина в 4 – 5 раз выше, чем у ресвератрола, и при этом полностью отсутствуют побочные эффекты в кишечнике (диарея), в то время как большие количества ресвератрола диарею вызывают.[1,2,3,4]
Определенная доля полидатина, после того, как он оказывается внутри клетки, при наличии гликозидазы преобразуется в ресвератрол; кроме того, полидатин диффундирует в различные органы и системы организма.[5]
Поскольку полидатин способен к захвату свободных радикалов, он ингибирует перокисление липидов, которое ведет к разрушению липидов мембраны и приводит к образованию модифицированного липопротеина низкой плотности (LDL) (что является фундаментальным фактором в генезисе атеромы (кисты сальной железы)), снижая коэффициент атерогенности. Полидатин также обладает кардиопротекторным действием.[6]
Важна также и анти-воспалительная активность полидатина: полидатин модулирует цитокины и выработку азотной кислоты, которая обладает регуляторными и противо-воспалительными свойствами.[7,8,9,10]
Полидатин также способен повышать содержание бета-дефензина, который нормализует воспалительный процесс и поддерживает иммунную систему кожи. [11, 12, 13, 14, 15, 16, 17]

В заключение следует сказать, что полидатин обладает анти-мутагенным и противораковым действием, которое имеет место благодаря молекулярным механизмам, включая компоненты клеточного цикла и регулирующие апоптоз молекулы, которые вместе регулируют ангиогенез (развитие кровеносных сосудов) и прогрессирование метастазов.[18,19]

МЕТОДЫ

На основе информации, полученной из исследований других авторов, мы протестировали эффективность лечения полидатином 76 пациентов с диагнозом атопический дерматит в возрасте от 18 до 40 лет, среди которых было 36 мужчин и 30 женщин. Все пациенты были разделены на две группы:

- Группа А только обрабатывала кожу содержащим 1.5% полидатина кремом, особая формула которого подходила для лиц с непереносимостью к аллергенам. (Крем следовало наносить два раза в день в течение двух месяцев). Кроме того, группе А было предложено использовать очищающее средство, содержащее данное вещество в концентрации 0.2%.
- Группа В обрабатывала кожу тем же самым средством местного применения, но вместе с тем пациенты принимали таблетки, в которых содержалось 40 мг полидатина (принимать их следовало три раза в день в течение двух месяцев и 1 раз в день в течение следующих четырех месяцев).

В первый визит к врачу (Т.0) оценивалось состояние пациента, и составлялась полная история болезни: оценивались клинические субъективные и объективные признаки атопического дерматита, особо отмечалось наличие зуда, покраснения, сухости кожи, лихенизации кожи и экзематозных поражений.
Симптомы оценивались по полу-количественной шкале оценок (0 – признак отсутствует, 1 – средняя степень тяжести; 2 – высокая степень тяжести). Как пациент,

так и доктор выставляли оценку эффективности лечения: 0 – абсолютно не эффективно, по шкале до 10 баллов, где 10 баллов – замечательная эффективность. Также пациентам было предписано выполнение следующих лабораторных тестов, сдача которых повторялась перед каждым визитом и в конце лечения:

- Сахар в крови
- BUN (азот мочевины крови)
- Креатинин в моче
- Анализ крови с подсчетом лейкоцитов
- Холестерол, всего и HDL (липопротеины высокой плотности)
- Триглицериды
- Фибриноген

Спустя один, два и шесть месяцев (соответственно T.1m, T.2m и T.6m), выполнялся осмотр пациентов, оценивалась клиническая ситуация, проверялись лабораторные параметры, и пациентам выдавались для применения новые порции лекарственных форм, содержащих полидатин.

Статистический анализ

ТАБЛИЦА 1. ИЗМЕНЕНИЯ В СИМПТОМАХ В ДВУХ ГРУППАХ ВО ВРЕМЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

	ГРУППА А				ГРУППА В							
ЗУД												
	T.0	T.1m	T.2m	T.6m	T.0	T.1m	T.2m	T.6m		Общие	Время визита	Группа
2 балла	38	1	1	1	38	0	0	0	Хи-квадрат:	63,60	58,70	4,90
1 балл	0	20	12	11	0	10	8	6	Степеней свободы:	7	6	1
0 баллов	0	17	25	26	0	28	30	32	Значение p:	P<0.001	P<0.001	P<0.05
Среднее	2,00	0,58	0,37	0,34	2,00	0,26	0,21	0,16				
U-критерий Манна-Уитни: Сравнение групп А и. В:												
		н/з	P=0,008	н/з	н/з							
ПОКРАСНЕНИЕ КОЖИ												
	T.0	T.1m	T.2m	T.6m	T.0	T.1m	T.2m	T.6m		Общие	Время визита	Группа
2 балла	38	1	1	1	38	0	0	0	Хи-квадрат:	85,12	80,10	5,01
1 балл	0	16	12	4	0	8	4	2	Степеней свободы:	7	6	1
0 баллов	0	21	25	33	0	30	34	36	Значение p:	P<0.001	P<0.001	P<0.05
Среднее	2,00	0,47	0,37	0,16	2,00	0,21	0,11	0,05				
U-критерий Манна-Уитни: Сравнение групп А и. В:												
		н/з	P=0,022	P=0,011	н/з							
СУХОСТЬ КОЖИ												
	T.0	T.1m	T.2m	T.6m	T.0	T.1m	T.2m	T.6m		Общие	Время визита	Группа
2 балла	38	1	0	0	38	0	0	0	Хи-квадрат:	74,59	69,67	4,91
1 балл	0	30	18	5	0	18	9	6	Степеней свободы:	7	6	1
0 баллов	0	7	20	33	0	20	29	32	Значение p:	P<0.001	P<0.001	P<0.05
Среднее	2,00	0,84	0,47	0,13	2,00	0,47	0,24	0,16				
U-критерий Манна-Уитни: Сравнение групп А и. В:												
		н/з	P=0,001	P=0,031	н/з							
ЛИХЕНИЗАЦИЯ КОЖИ												
	T.0	T.1m	T.2m	T.6m	T.0	T.1m	T.2m	T.6m		Общие	Время визита	Группа
2 балла	38	1	0	0	38	0	0	0	Хи-квадрат:	75,07	71,42	3,66
1 балл	0	35	16	9	0	25	9	7	Степеней свободы:	7	6	1
0 баллов	0	2	22	29	0	13	29	31	Значение p:	P<0.001	P<0.001	н/з
Среднее	2,00	0,97	0,42	0,24	2,00	0,66	0,24	0,18				
U-критерий Манна-Уитни: Сравнение групп А и. В:												
		н/з	P=0,001	н/з	н/з							
ЭКЗЕМАТОЗНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ												
	T.0	T.1m	T.2m	T.6m	T.0	T.1m	T.2m	T.6m		Общие	Время визита	Группа

2 балла	38	1	1	1	38	0	0	0	Хи-квадрат:	61,86	48,89	12,97
1 балл	0	37	30	21	0	27	13	11	Степеней свободы:	7	6	1
0 баллов	0	0	7	16	0	10	24	26	Значение p:	P<0.001	P<0.001	P<0.001
Среднее	2,00	1,03	0,84	0,61	2,00	0,72	0,36	0,30				
U-критерий Манна-Уитни: Сравнение групп А и. В:												
	н/з	P=0,001	P=0,001	0,008								

ПО ВСЕМ СИМПТОМАМ

	T.0	T.1m	T.2m	T.6m	T.0	T.1m	T.2m	T.6m		Общие	Время визита	Группа
2 балла	190	5	3	3	190	0	0	0	Хи-квадрат:	593,88	554,99	38,89
1 балл	0	138	88	50	0	88	43	32	Степеней свободы:	7	6	1
0 баллов	0	47	99	137	0	101	146	157	Значение p:	P<0.001	P<0.001	P<0.001
Среднее	10,00	3,89	2,47	1,47	10,00	2,32	1,13	0,84				
U-критерий Манна-Уитни: Сравнение групп А и. В:												
	н/з	P=0,001	P=0,001	н/з								

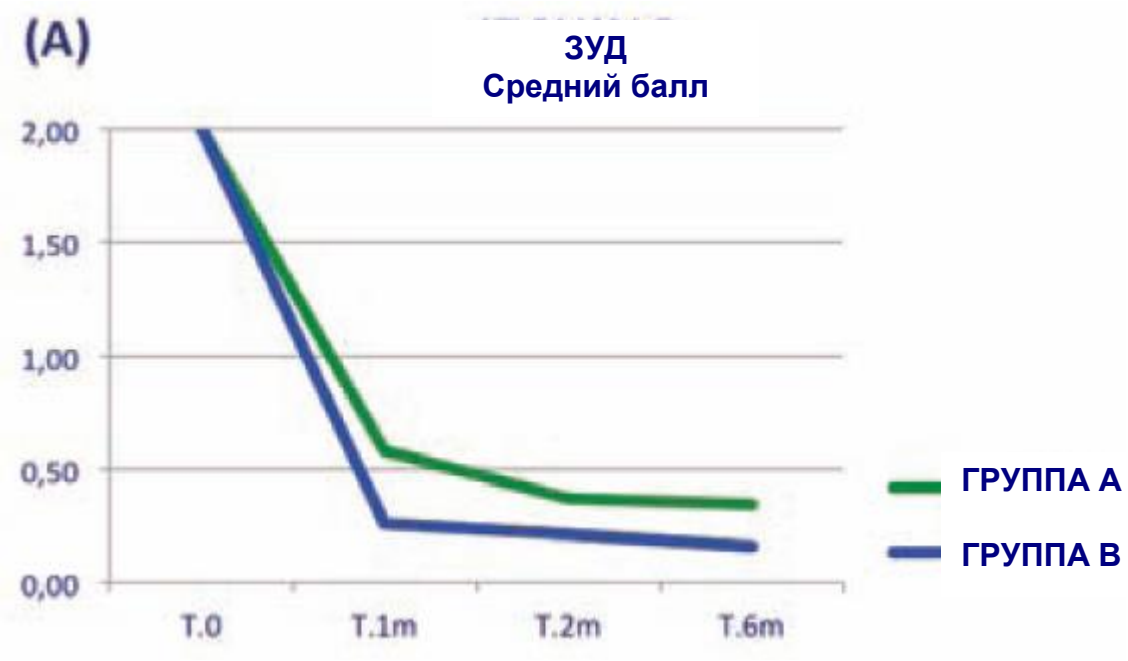
* н/з – не значимо

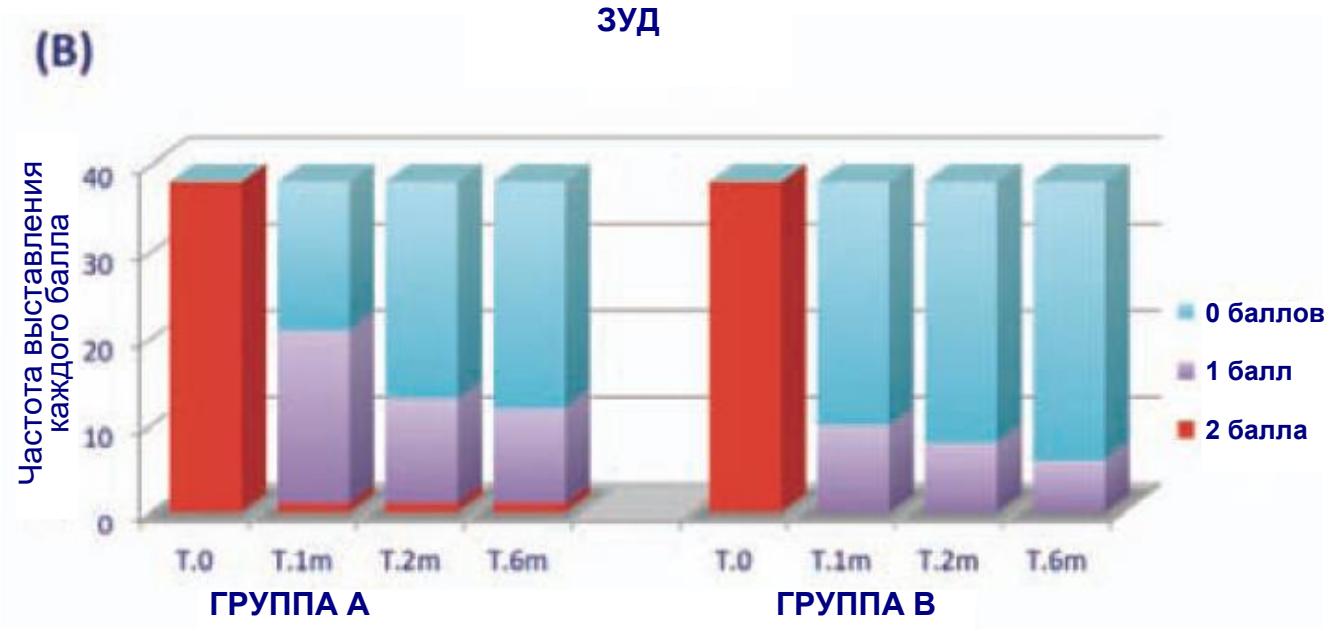
В Таблице 1 для каждого симптома и времени контрольного осмотра приводятся частота выставления каждого балла и средний балл. Значимость различий между визитами для контроля и экспериментальными условиями была проанализирована по U-критерию Манна-Уитни и по критерию хи-квадрат. Значения вероятности P=0.05 считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как показано в Таблице 1 пациенты в данном исследовании показали снижение параметра «степень поражений и субъективных симптомов».
В частности:

РИС. 2. ЗУД: Средний балл (А) и частота выставления каждого балла (В) в каждый визит для контроля симптомов в группах.



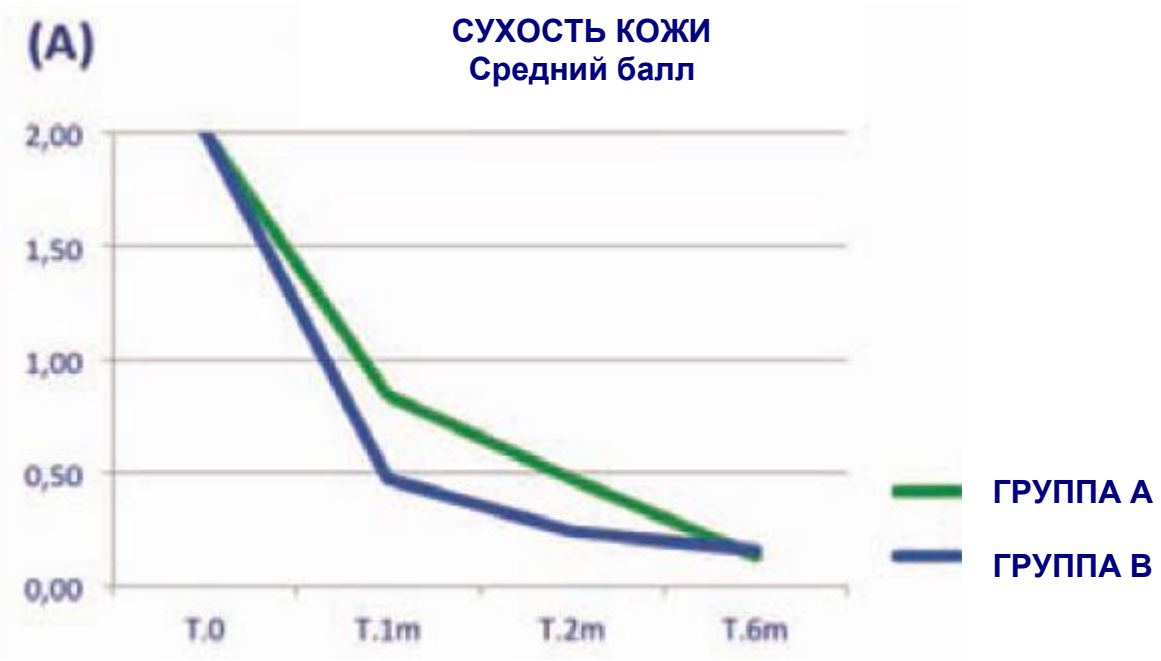


В группе пациентов, которые использовали только крем и очиститель (группа А), зуд уменьшался по прошествии первых десяти дней после начала обработки. Только один пациент продолжал жаловаться на беспокоящий его зуд на протяжении всех шести месяцев, пока длилось исследование (Рис. 2).
Эффективность сочетания таких терапевтических методов как местное и системное применение полидатина демонстрируется резким спадом зуда в группе В, а это наиболее сильно беспокоящий пациентов субъективный симптом атопического дерматита, с которого при типичном протекании дерматита начинаются клинические поражения кожи и который ухудшает их состояние.
Статистическое сравнение показывает значимое различие между двумя группами в 1-ый же месяц (P=0.008).

РИС. 3. ПОКРАСНЕНИЕ КОЖИ: Средний балл (А) и частота выставления каждого балла (В) в каждый визит для контроля симптомов в группах.

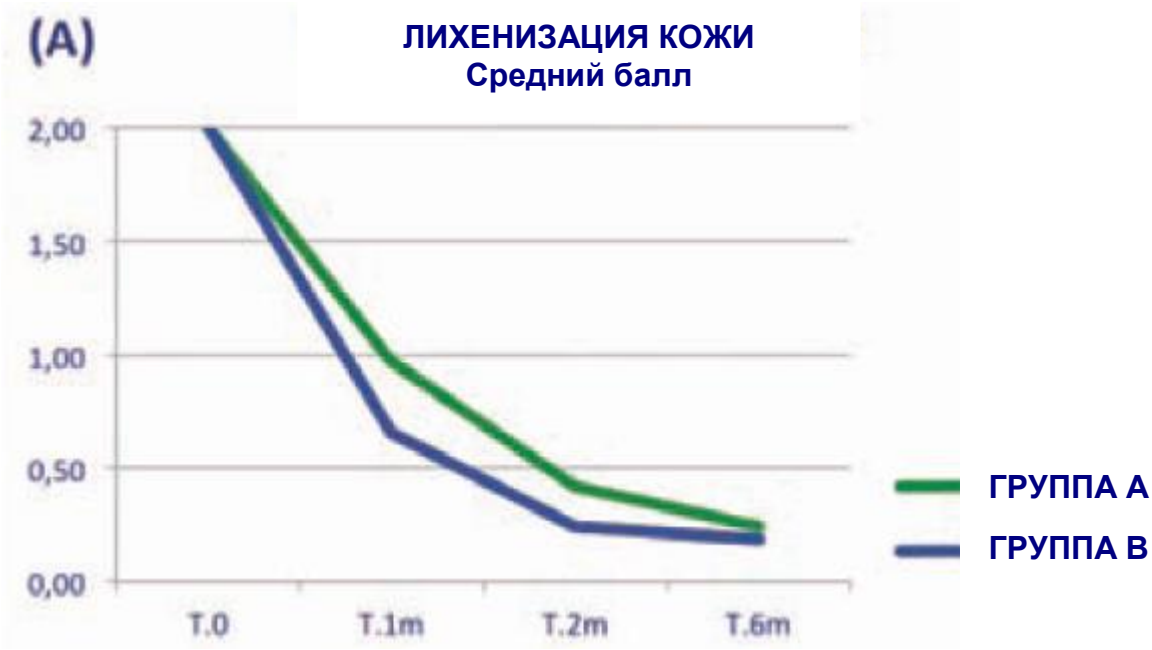
Даже покраснение кожи уменьшалось у всех пациентов, практиковавших местное применение полидатина в виде крема POLIDAL и очищающего средства, за исключением того пациента, о котором сообщалось ранее (Рис. 3).
По покраснению кожи результаты были аналогичны тем, что были получены в отношении зуда. В группе В покраснение кожи быстро убывало, исключительно точно подтверждая эффективность системного применения.
Статистическое сравнение между двумя терапевтическими моделями (местное применение крема POLIDAL и сочетание применения крема POLIDAL с таблетками POLIDAL) указывает на значимое различие в 1-ый месяц (P=0.022) и во 2-ой месяц (P=0.011).

РИС. 4. СУХОСТЬ КОЖИ: Средний балл (A) и частота выставления каждого балла (B) в каждый визит для контроля симптомов в группах.



Сухость кожи убывала более-менее быстро, пока почти совершенно не исчезла у всех пациентов, использовавших только продукт ля местного применения (Рис. 4).
В группе В сухость кожи претерпела резкое уменьшение интенсивности, и кожа быстро достигла почти нормального уровня увлажненности.
Статистическое сравнение между двумя группами (местное применение крема POLIDAL и сочетание применения крема POLIDAL с таблетками POLIDAL) указывает на значимое различие в 1-ый месяц (P=0.001) и во 2-ой месяц (P=0.031).

РИС. 5. ЛИХЕНИЗАЦИЯ КОЖИ: Средний балл (A) и частота выставления каждого балла (B) в каждый визит для контроля симптомов в группах.

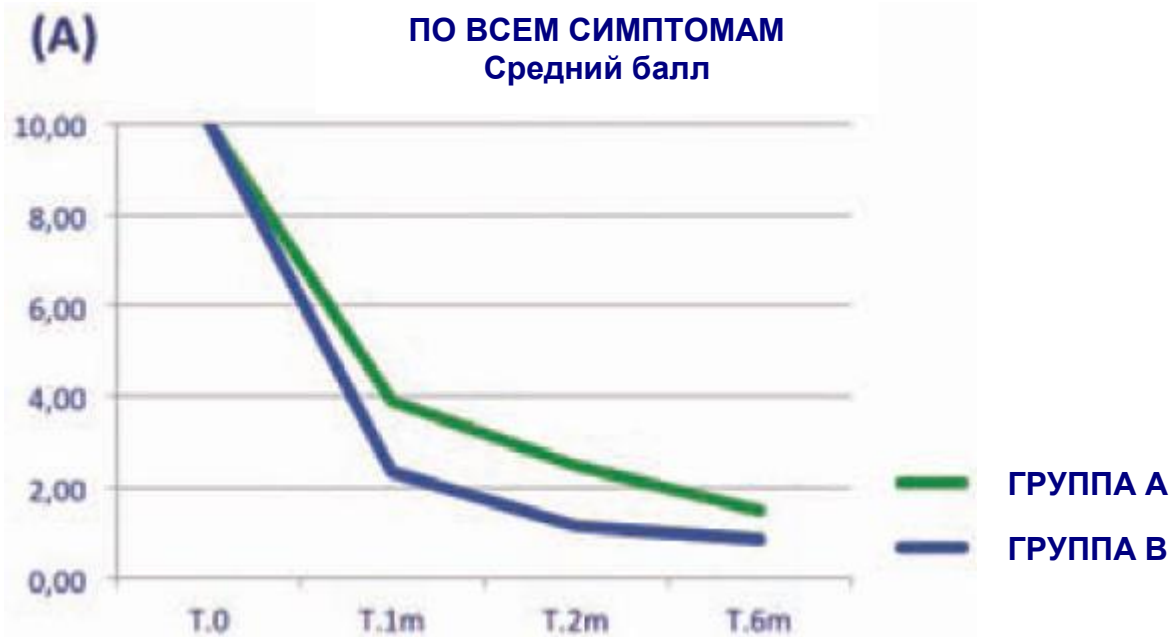


У всех пациентов из группы А, текстура кожи улучшилась, стала менее утолщенной, и сократилось количество и тяжесть лихеноидных дефектов (папуллёз) (Рис. 5).
Как результат эффективности терапии по вышеназванным параметрам, лихенизированная кожа стала нормальной в группе пациентов, применявших крем POLIDAL в сочетании с таблетками POLIDAL.
Статистическое сравнение между двумя терапевтическими моделями (местное применение крема POLIDAL и сочетание применения крема POLIDAL с таблетками POLIDAL) указывает на значимое различие в 1-ый месяц (P=0.001).

РИС. 6. ЭКЗЕМАТОЗНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ: Средний балл (А) и частота выставления каждого балла (В) в каждый визит для контроля симптомов в группах.

Типичные для атопического дерматита экземы на лице у пациентов, которые использовали только продукт, предназначенный для местного применения, в общем, улучшились (Рис. 6). Что касается не поддающегося лечению пациента, о котором сообщалось ранее, никаких очевидных изменений у него не произошло также и в этом отношении.
В группе В размер экзем, характерных для атопического дерматита, заметно и быстро уменьшался.
Статистическое сравнение между двумя группами (местное применение крема POLIDAL и сочетание применения крема POLIDAL с таблетками POLIDAL) указывает на значимое различие в 1-ый и 2-ой месяцы (P=0.001) и в 6-ой месяц (P=0.011).

РИС. 7. СУММАРНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПО ВСЕМ СИМПТОМАМ: Средний балл (А) и частота выставления каждого балла (В) в каждый визит для контроля симптомов в группах.



Все симптомы атопического дерматита более или менее быстро убывали и, условно говоря, почти совсем исчезли у всех пациентов, которые использовали только продукт местного применения (Рис. 7).
В группе B, вся сумма симптомов претерпела резкое убывание интенсивности, состояние кожи нормализовалось очень быстро.
Статистическое сравнение между двумя группами (местное применение крема POLIDAL и сочетание применения крема POLIDAL с таблетками POLIDAL) указывает на значимое различие между состоянием кожи в 1-ый месяц и во 2-ой месяц (P = 0.001).

Общая оценка

Как исследователи, так и пациенты из группы местного применения лекарственного препарата POLIDAL оценили его эффективность в 7-8 баллов (когда им было предложено согласиться с утверждением, что содержащий полидатин продукт для местного применения эффективен для лечения атопического лицевого дерматита у взрослых), но согласились и с необходимостью интеграции с системным применением вещества той же самой химической формулы для оптимизации и закрепления достигнутых результатов на продолжительное время.
Исследователи выразили общее мнение о комплексной терапии (сочетании местного и системного применения полидатина), выставив ее эффективности 9 баллов, а также свое убеждение в эффективности сочетания обоих режимов применения данного лекарственного препарата.
Все пациенты в группе B, прошедшие через комплексное лечение (сочетание местного применения (в виде крема) с системным (в таблетках) применением лекарства POLIDAL), разделили мнение врача и выставили 9 баллов эффективности этого терапевтического метода, которым их лечили.
У всех пациентов, которых лечили полидатином, за весь период исследования не наблюдалось ни побочных эффектов, ни изменения лабораторных параметров, которые подлежали периодическому мониторингу.

ОБСУЖДЕНИЕ

Кератиноциты - не только первичные индикаторы стрессогенных условий, но они также вносят значительный вклад в исключительно сложный ответ кожи, согласованно привлекая и активируя функции иммунных клеток, фибробластов и сосудистых клеток,

вовлеченных в воспалительные ответные реакции и заживление ранок. Общепризнано, что рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), расположенный на клеточной мембране кератиноцита, является ключевым регулятором многочисленных важных процессов, участвующих в развитии кожного покрова и поддержании и восстановлении его гомеостаза. Рецептор EGFR принадлежит к группе мембраносвязанных рецепторных тирозин-киназ с внеклеточным лигандо-связанным доменом и цитоплазматическим доменом, обладающим внутренне присущей ему протеинкиназной активностью.

Рецептор EGFR обнаруживается во всех слоях человеческого эпидермиса, и наиболее сильно его присутствие выражено в базальном слое кератиноцитов эпидермиса. Полидатин способен нормализовать систему рецепторов EGFR в человеческих кератиноцитах.[15] Цитопротекторное действие полидатина на подвергающиеся стрессу кератиноцитах документировано для экспериментов *in vitro*. Оно выражается не только в сокращении воспаления, но особенно в выработке самими кератиноцитами β - дефензинов, которые являются протеинами, обладающими активностью против бактерий, грибков и вирусов [17]. Исследование показывает, что если подвергающиеся стрессу кератиноциты обработать полидатином, дефензины в них продолжают вырабатываться, в то время как без поддержки полидатина подвергающиеся стрессу кератиноциты не способны вырабатывать дефензины.

Основным симптомом атопического дерматита является зуд. Зуд может быть интенсивным и постоянным, особенно по ночам. Расчесывание пораженных заболеванием участков кожи обычно вызывает появление сыпи. Сыпь имеет красный цвет, отличается пятнистостью и может долго длиться (хроническая сыпь) или возникать и пропадать (рецидивы).

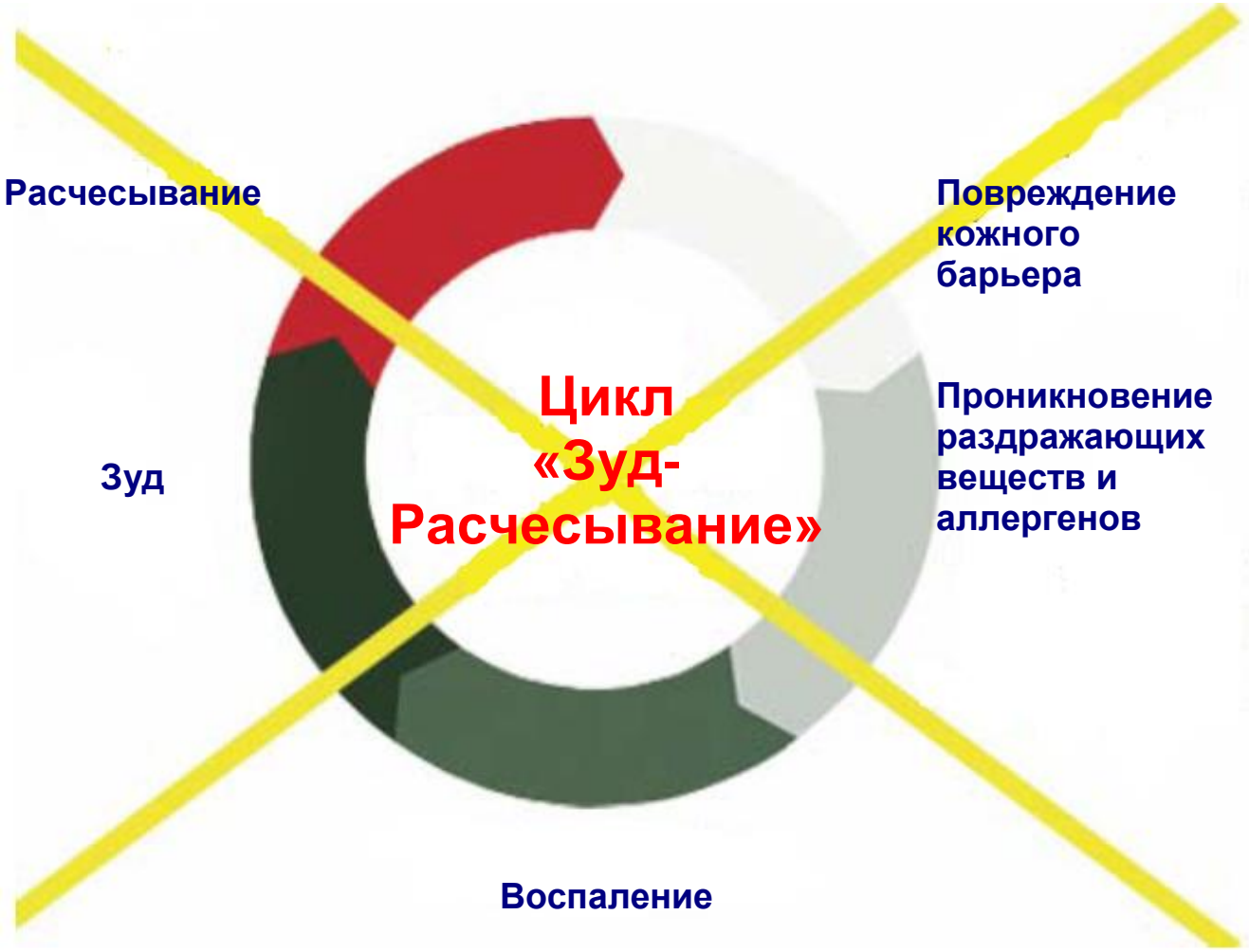
Сыпь может:

- приводить к развитию наполненных жидкостью воспалений, которые могут сочиться жидкостью или покрываться коркой. Это может происходить при потертостях кожи или из-за ссадин или из-за наличия кожной инфекции. Это явление известно под названием острой (внезапной или кратковременной), сочащейся сыпи.
- быть чешуйчатой, сухой, красной и зудящей. Это явление известно под названием подострой сыпи (с большей продолжительностью).
- становиться жесткой и отличаться утолщенностью из-за постоянного расчесывания (лихенизация).

В нашем исследовании мы клинически подтвердили уже документированное влияние полидатина, изученное *in vitro*.

Использование крема POLIDAL и очищающего средства в сочетании с приемом таблеток POLIDAL в рот восстанавливает функционирование кожного барьера, противостоит влиянию раздражающих веществ и аллергенов, снижает местный воспалительный ответ и устраняет зуд и потребность в расчесывании, и, таким образом, блокирует порочный цикл “сыпь - зуд - расчесывание” (Рис. 8).

РИС. 8. ЦИКЛ ЗУД-РАСЧЕСЫВАНИЕ



На основе этого открытого исследования мы можем сказать, что полидатин при его двойном применении – местном и системном – является безопасным и эффективным средством поддержания здоровья пациентов, страдающих атопическим дерматитом, даже в его наиболее тяжелых формах. Он способен оказывать полезное действие в сочетании с другими типами терапии, будь то местное или системное применение средств, обычно используемых при лечении дерматита.
Мы можем, таким образом, считать полидатин очень интересной формулой, которую можно успешно применять в дерматологии в случае псориаза, а также для лечения и предотвращения фото-старения.
Мы полагаем, что для полной оценки возможного использования этого вещества необходимо проведение дополнительных клинических исследований.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ
Editorial support for this article was provided by Research & Development of Ghimas (Italy). POLIDAL is marketed by Ghimas S.p.A. (Casalecchio di Reno - BO, Italy) under exclusive license GLURES -Spin-off of Ca' Foscari University of Venice (Italy) and is the result of Italian research, with the contribution of the MIUR (RIC 1009 Decree: 16/07/2007 Legislative Decree No. 297/1999). Полидатин, natural glycoside of ресвератрол, is extracted with a patented method in Europe (EP2087894A1) and Italy (0001388133 MISE).
The opinions expressed in the current article are whose of the author. The author is fully responsible for all content, editorial decision and opinions expressed in this article. The author received no honoraria or other form of financial support related to the development of this manuscript.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ
Dr. Giuseppe Maria Izzo conducts Surgeon specializing in Dermatology and Venereology at his private practice in Naples.

ЛИТЕРАТУРА