

М.В. Сторожук, О.І. Денисенко

ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», Чернівці

Динаміка клінічних виявів та сироваткового вмісту окремих цитокінів у хворих на розацеа при застосуванні комплексного лікування

Мета роботи — визначити та проаналізувати динаміку клінічних виявів та сироваткового вмісту окремих цитокінів у хворих на розацеа при застосуванні комплексного лікування.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебували 110 хворих на розацеа (71 жінка, 39 чоловіків) віком від 29 до 64 років, з них у 36 осіб діагностовано еритематозно-телеангіектатичну, а в 74 — папуло-пустульозну стадію (форму) розацеа. У процесі лікування хворі на розацеа були розподілені на дві групи: I (порівняльна) — 56 хворих, які отримали стандартизоване лікування, II (основна) — 54 хворих, яким додатково призначали антиоксидант (етилметилгідроксипіридину сукцинат) та засоби з антигістамінною та протизапальною дією (біластин, кетотифену фумарат). У хворих на розацеа до і після лікування визначали у сироватці крові вміст цитокінів — інтерлейкінів 4, 8, 10, 17A, 18 (ІЛ-4, ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-17A, ІЛ-18) методом імуноферментного аналізу, а також оцінювали динаміку клінічних виявів дерматозу за шкалою діагностичної оцінки розацеа (ШДОР).

Результати та обговорення. До початку лікування у хворих на розацеа основної та порівняльної груп визначено достовірне ($p < 0,05$) порівняно з показниками осіб контрольної групи підвищення сироваткового вмісту прозапальних цитокінів ІЛ-8 (відповідно в 2,2 та 2,1 разу), ІЛ-17A (в 4,0 та 4,3 разу) та ІЛ-18 (в 1,7 та 1,6 разу) без достовірних змін рівня цитокінів протизапального спрямування ІЛ-4 та ІЛ-10. У хворих на розацеа основної групи після комплексного лікування встановлено зменшення сироваткового вмісту ІЛ-8 (в 1,8 разу; $p = 0,036$), ІЛ-17A (в 1,9 разу; $p = 0,006$) та ІЛ-18 (на 27,5 %; $p = 0,075$) за лише тенденції до зменшення у пацієнтів порівняльної групи ІЛ-18 (на 22,7 %; $p = 0,15$). У хворих основної групи також встановлено значно кращі клінічні результати лікування з достовірним зменшенням їх показника ШДОР відносно його значення після лікування у пацієнтів порівняльної групи (в 1,7 разу; $p < 0,001$).

Висновки. Установлено, що застосування в комплексному лікуванні хворих на розацеа антиоксидантного препарату етилметилгідроксипіридину сукцинату та антигістамінних засобів з протизапальною дією (біластин, кетотифену фумарат) сприяє нормалізації чи тенденції до нормалізації сироваткового вмісту цитокінів прозапального спрямування (ІЛ-8, ІЛ-17A, ІЛ-18), а також достовірно покращує клінічні результати лікування таких пацієнтів.

Ключові слова

Розацеа, клініка, цитокіни, лікування.

Удосконалення лікування хворих на розацеа є одним з важливих медико-соціальних завдань сьогодення [2, 6]. Розацеа (рожеві вугри) — поширене запальне хронічне захворювання шкіри, яким страждає близько 3 % населення світу, а в структурі дерматологічної захворюваності хворі на розацеа у різних регіонах України складають від 2 до 8 % [1, 4].

Розацеа найчастіше виникає в жінок активного працездатного віку (30–50 років), рідше — в чоловіків. Клінічні вияви захворювання у вигляді стійких еритемо-папуло-пустульозних елементів висипання локалізуються на шкірі центральної частини обличчя, дерматоз характе-

ризується затяжним перебігом, часто торпідним до засобів стандартизованого лікування, що в цілому зумовлює негативний вплив на психоемоційний стан пацієнтів, знижує їх працездатність та соціальну активність [3, 18, 19]. Усе це визначає важливе медико-соціальне значення проблеми розацеа та обґрунтовує актуальність удосконалення способів лікування таких пацієнтів [4, 11].

Незважаючи на численні дослідження, механізми розвитку розацеа залишаються остаточно не з'ясованими [2, 16]. Загальноновизнано, що розацеа — це поліфакторний хронічний дерматоз, розвиток якого відбувається внаслідок

комплексного впливу екзо- та ендогенних чинників. До можливих екзогенних факторів, які сприяють розвитку розацеа, належать: аліментарні (вживання гарячої і гострої їжі), метеорологічні (вплив інсоляції, високих і низьких температур), хімічні (нераціональне застосування косметичних, миючих чи топічних лікарських засобів) тощо. Істотну роль у виникненні та перебігу розацеа відводять надмірному розмноженню у шкірі кліщів роду *Demodex folliculorum*. Водночас, як свідчать результати досліджень, у розвитку розацеа вагоме значення відіграють ендогенні чинники: вегетативні дисфункції, конституційні ангіопатії, розлади ендокринної регуляції, захворювання органів системи травлення, хронічні фокальні інфекції тощо [1, 3, 12].

Також встановлено істотну роль у розвитку й перебігу хронічних дерматозів, зокрема розацеа, змін прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, які виявляються активацією процесів вільнорадикального окиснення ліпідних і білкових молекул з порушенням їх функціональної здатності та формуванням окисного стресу й ендогенної інтоксикації, що обґрунтовує призначення таким пацієнтам антиоксидантних засобів [6, 8]. Водночас є повідомлення про активуючий вплив окисного стресу на імунні механізми розвитку запальних процесів в організмі людини, що потребує відповідної медикаментозної корекції [10, 13].

Останніми роками значна увага приділяється вивченню імунних механізмів розвитку розацеа. Сучасними дослідженнями встановлено патогенетичну роль у виникненні дерматозу TLR2 (Toll-like receptors), ендогенного антимікробного пептиду — кателіцидину LL-37, мастоцитів та їх біологічно активних речовин, зокрема серотоніну, гістаміну, а також прозапальних цитокінів — фактора некрозу пухлин (ФНП- α), інтерферону- γ , інтерлейкінів (ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-8, ІЛ-12, ІЛ-17) та інших, які в цілому змінюють структуру судин, зумовлюють дегенерацію колагену, ініціюють та сприяють розвитку запальних процесів у шкірі [1, 12, 14, 16]. При цьому визначення показників цитокінового профілю периферичної крові у хворих на розацеа виявило неоднозначні їх зміни — істотне підвищення вмісту прозапальних цитокінів на тлі нормальних значень чи незначних змін цитокінів проти-запального спрямування [7, 9, 14], що може бути однією з можливих причин обтяженого клінічного перебігу і хронізації дерматозу та повинно бути враховане при призначенні таким пацієнтам комплексу терапевтичних заходів.

Мета роботи — визначити та проаналізувати динаміку клінічних виявів та сироваткового

вмісту окремих цитокінів у хворих на розацеа при застосуванні комплексного лікування.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням перебували 110 хворих на розацеа, з них 71 (64,5 %) жінка та 39 (35,5 %) чоловіків віком від 29 до 64 років. Згідно із загальноприйнятими клінічними критеріями [3, 18], у 36 (32,7 %) хворих діагностовано еритематозно-телеангіектатичну стадію (форму) розацеа, в 74 (67,3 %) — папуло-пустульозну стадію (форму) дерматозу. У 43 (39,1 %) пацієнтів тривалість дерматозу була до 6 міс, у 44 (40,0 %) — від 6 до 12 міс, у решти 23 (20,9 %) — більше року.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: наявність на шкірі клінічних виявів розацеа, наявність згоди пацієнта на участь у дослідженні, відсутність на момент обстеження пацієнта інфекційних та соматичних захворювань, відсутність шкідливих звичок тощо.

Критеріями невключення хворих у дослідження були: відсутність згоди пацієнта на участь у дослідженні, наявність діагностованого демодекозу, наявність інфекційних та/чи супутніх соматичних захворювань або їх загострень на момент обстеження хворого, наявність у пацієнта шкідливих звичок.

У процесі лікування хворі на розацеа методом рандомізації були розподілені на дві репрезентативні групи. Першу (порівняльну) групу склали 56 хворих на розацеа, з них 18 осіб із еритематозно-телеангіектатичною стадією та 38 — з папуло-пустульозною стадією розацеа, які отримали стандартизовану терапію дерматозу [3, 11]. Другу (основну) групу склали 54 хворих на розацеа, з них 18 — з еритематозно-телеангіектатичною і 36 — з папуло-пустульозною стадією дерматозу, яким, з урахуванням клінічних виявів розацеа та визначених показників прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу і цитокінового профілю периферичної крові [8, 9], додатково призначали: етилметилгідроксипіридину сукцинат, який виявляє антиоксидантну і мембранопротекторну дію, поліпшує мікроциркуляцію тощо (пацієнтам з еритематозно-телеангіектатичною стадією і тривалістю дерматозу до 6 міс — по 1 таблетці (125 мг), а хворим на папуло-пустульозну стадію та з тривалістю дерматозу більше 6 міс — по 2 таблетки (250 мг) 1 раз на добу впродовж 1-го тижня та 2 рази на добу — 2-й і 3-й тиждень, а в останніх 3—4 дні — 1 раз на добу) [8]; антигістамінний засіб з проти-запальною дією з вмістом біластину [15] (по 1 таблетці (20 мг) 1 раз на добу протягом 14—28 днів) та препарат кетотифену фумарат,

що гальмує вивільнення й активність гістаміну та інших медіаторів запалення [17] (по 1 мг 2 рази на добу протягом 2–3 міс). Для оцінки дерматологічного статусу у хворих на розацеа до і після їх лікування застосовували шкалу діагностичної оцінки розацеа (ШДОР) [1].

У 36 хворих на розацеа до і після лікування досліджували вміст у сироватці крові окремих цитокінів про- і протизапального спрямування – інтерлейкінів 4, 8, 10, 17А і 18 (ІЛ-4, ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-17А, ІЛ-18), які визначали методом імуноферментного аналізу з використанням стандартних діагностичних тест-систем «Вектор-Бест» і «Цитокін». Контрольну групу склали 18 практично здорових осіб (донорів) подібного віку та статі.

Статистичну обробку одержаних результатів досліджень проводили на персональному ком-

п'ютері з використанням пакетів ліцензованих програм Microsoft Excel та Statistica 6.0 StatSoft Inc, для оцінки достовірності різниці показників використовували t-критерій Стьюдента, різницю показників вважали достовірною за $p < 0,05$. Для оцінки характеру зв'язків між показниками застосовували непараметричний дисперсійний аналіз Фрідмана з визначенням χ^2 -квадрата (χ^2), залежність між показниками вважали достовірною, якщо значення χ^2 перевищувало критичне [5].

Результати та обговорення

Перед початком лікування у хворих на розацеа порівняльної та основної груп встановлено (табл. 1) достовірне порівняно з показниками осіб контрольної групи підвищення сироватко-

Таблиця 1. Динаміка вмісту окремих цитокінів у сироватці крові хворих на розацеа при застосуванні різних методів лікування (M ± m)

Показник	Хворі на розацеа (n = 36)		Контрольна група (n = 18)	
	I (порівняльна) група (n ₁ = 18)	II (основна) група (n ₂ = 18)		
Інтерлейкін-4, пг/мл	До лікування	3,14 ± 0,32 p _к = 0,095	3,07 ± 0,30 p _к = 0,065; p ₁₋₂ = 0,87	3,98 ± 0,37
	Після лікування	2,37 ± 0,31 p _к = 0,002	3,48 ± 0,39 p _к = 0,36; p ₁₋₂ = 0,033	
p (до/після лікування)		p = 0,093	p = 0,41	
Інтерлейкін-8, пг/мл	До лікування	14,93 ± 2,99 p _к = 0,020	15,08 ± 2,85 p _к = 0,014; p ₁₋₂ = 0,97	7,01 ± 1,29
	Після лікування	13,42 ± 2,15 p _к = 0,019	8,27 ± 1,28 p _к = 0,49; p ₁₋₂ = 0,047	
p (до/після лікування)		p = 0,68	p = 0,036	
Інтерлейкін-10, пг/мл	До лікування	8,04 ± 1,32 p _к = 0,91	8,13 ± 1,64 p _к = 0,89; p ₁₋₂ = 0,97	7,84 ± 1,19
	Після лікування	6,61 ± 1,16 p _к = 0,46	7,40 ± 1,36 p _к = 0,81; p ₁₋₂ = 0,66	
p (до/після лікування)		p = 0,42	p = 0,73	
Інтерлейкін-17А, пг/мл	До лікування	15,37 ± 2,15 p _к < 0,001	14,14 ± 2,11 p _к < 0,001; p ₁₋₂ = 0,67	3,56 ± 0,75
	Після лікування	12,99 ± 1,91 p _к < 0,001	7,15 ± 1,15 p _к = 0,012; p ₁₋₂ = 0,013	
p (до/після лікування)		p = 0,41	p = 0,006	
Інтерлейкін-18, пг/мл	До лікування	163,41 ± 19,76 p _к = 0,005	170,44 ± 20,12 p _к = 0,003; p ₁₋₂ = 0,48	102,25 ± 5,74
	Після лікування	126,28 ± 15,75 p _к = 0,16	123,56 ± 15,63 p _к = 0,21; p ₁₋₂ = 0,90	
p (до/після лікування)		p _к = 0,151	p _к = 0,075	

Примітка. p_к — достовірність різниці показників хворих відносно контрольної групи; p₁₋₂ — достовірність різниці показників у хворих різних груп; p — достовірність різниці показників у хворих різних груп до і після лікування.

вого вмісту досліджуваних цитокінів прозапального спрямування — ІЛ-8 (у порівняльній групі — в 2,1 разу; $p = 0,020$; в основній групі — в 2,2 разу; $p = 0,014$), ІЛ-17А (відповідно в 4,3 та 4,0 разу; $p < 0,001$) та ІЛ-18 (відповідно в 1,6 разу; $p = 0,005$, та 1,7 разу; $p = 0,003$) без достовірних змін досліджуваних цитокінів протизапального спрямування — тенденції до зменшення сироваткового вмісту ІЛ-4 (у порівняльній групі — на 21,1 %; $p = 0,095$; в основній групі — на 22,9 %; $p = 0,065$) та неістотного підвищення сироваткового вмісту ІЛ-10 (у порівняльній групі — на 2,55 %; $p = 0,91$; в основній групі — на 3,70 %; $p = 0,89$).

Аналіз динаміки показників медіаторів запалення у хворих на розацеа різних груп у процесі лікування (див. табл. 1) виявив у пацієнтів І (порівняльної) групи наприкінці стандартної терапії тенденцію до зменшення порівняно з початковим рівнем сироваткового вмісту ІЛ-18 (на 22,7 %; $p = 0,15$) з наближенням до значення цього показника в осіб контрольної групи. Також у пацієнтів І групи констатовано тенденцію до зниження рівня ІЛ-17А (на 15,5 %; $p = 0,41$) та ІЛ-8 (на 10,1 %; $p = 0,68$), однак зі збереженням достовірної різниці з їх значеннями в осіб контрольної групи. У пацієнтів цієї ж групи наприкінці лікування також визначено тенденцію до зниження сироваткового вмісту ІЛ-4 (на 24,5 %; $p = 0,093$) та ІЛ-10 (на 17,8 %; $p = 0,42$).

У хворих на розацеа ІІ (основної) групи, які отримали комплексну терапію із застосуванням засобів антиоксидантної, антигістамінної та протизапальної дії, встановлено (див. табл. 1) достовірне зменшення сироваткового вмісту ІЛ-8 як порівняно з його початковим рівнем (в 1,8 разу; $p = 0,036$), так і його значенням після лікування у пацієнтів І (порівняльної) групи (в 1,6 разу; $p = 0,047$), з наближенням до значення цього показника в осіб контрольної групи. У пацієнтів основної групи також встановлено достовірне зменшення після лікування вмісту у сироватці крові ІЛ-17А як порівняно з його початковим рівнем (у 2,0 разу; $p = 0,006$), так і його значенням після лікування у хворих порівняльної групи (в 1,8 разу; $p = 0,013$), однак зі збереженням достовірної різниці з цим показником в осіб контрольної групи. Сироватковий рівень ІЛ-18 у пацієнтів ІІ (основної) групи наприкінці лікування мав тенденцію до зниження (на 27,5 %; $p = 0,075$) з наближенням до значення показника в осіб контрольної групи, проте без достовірної різниці з аналогічним показником у хворих порівняльної групи.

Аналіз динаміки сироваткового рівня цитокінів протизапального спрямування у хворих на

розацеа ІІ (основної) групи до і після лікування (див. табл. 1) виявив тенденцію до підвищення сироваткового вмісту ІЛ-4 порівняно з його початковим рівнем (на 13,4 %; $p = 0,41$) з наближенням до значення цього показника в осіб контрольної групи та достовірною різницею з рівнем ІЛ-4 після лікування у пацієнтів порівняльної групи (більше на 46,8 %; $p = 0,033$). Водночас сироватковий рівень ІЛ-10 у хворих на розацеа основної групи наприкінці лікування мав тенденцію до зниження (на 9,0 %; $p = 0,73$), яке було менш вираженим, ніж у пацієнтів порівняльної групи (на 17,8 %; $p = 0,42$).

Отже, у хворих на розацеа І (порівняльної) групи після застосування стандартної терапії встановлено лише помірне ($p > 0,05$) зменшення сироваткового вмісту прозапального цитокіну ІЛ-18 з наближенням його рівня до показника осіб контрольної групи, в той час як рівень інших цитокінів прозапального спрямування (ІЛ-8, ІЛ-17А) мав лише тенденцію до зниження, як і досліджені цитокіни протизапального спрямування. Водночас у хворих основної групи, які отримали комплексну терапію з включенням засобів антиоксидантної та протизапальної дії, встановлено достовірне зменшення в сироватці крові вмісту прозапальних цитокінів (ІЛ-8, ІЛ-17А) як порівняно з їх початковими значеннями, так і їх рівнем після лікування у пацієнтів порівняльної групи, а також констатовано тенденцію до зниження рівня ІЛ-18 з наближенням до значення показника в осіб контрольної групи.

Визначені у хворих на розацеа основної групи достовірно кращі результати лікування можна пояснити як прямим впливом призначених їм антигістамінних препаратів з протизапальною дією — біластину [15] та кетотифену фумарату [17], так і зменшенням активуючого впливу на синтез медіаторів запалення окисного стресу внаслідок його істотного зменшення після застосування антиоксидантного препарату етилметилгідроксипіридину сукцинату, що було встановлено попередніми дослідженнями [8]. Як наслідок, на цьому тлі у хворих на розацеа основної групи відзначено також тенденцію до нормалізації цитокінів протизапального спрямування — підвищення сироваткового вмісту ІЛ-4 та зниження ІЛ-10 з наближенням їх до значень цих показників в осіб контрольної групи.

Клінічні результати лікування хворих на розацеа різних груп було оцінено за динамікою значень ШДОР через 2 міс від початку їх терапії. До початку лікування значення ШДОР у пацієнтів різних груп були подібними, що представлено в табл. 2.

Таблиця 2. Динаміка клінічних виявів розацеа у хворих різних груп

Значення ШДОР у пацієнтів з різними стадіями розацеа	Хворі на розацеа (n = 110)			Достовірність різниці показників
		I (порівняльна) група (n ₁ = 54)	II (основна) група (n ₂ = 56)	
Пацієнти з еритематозно-телеангіектатичною стадією (n ₁ = 18, n ₂ = 18)	До лікування	5,72 ± 0,39	5,67 ± 0,45	p ₁₋₂ = 0,93
	Після лікування	3,94 ± 0,30	2,56 ± 0,21	p ₁₋₂ < 0,001
	p	p < 0,001	p < 0,001	
Пацієнти з папуло-пустульозною стадією (n ₁ = 38, n ₂ = 36)	До лікування	10,18 ± 0,46	10,11 ± 0,47	p ₁₋₂ = 0,92
	Після лікування	6,95 ± 0,34	4,14 ± 0,19	p ₁₋₂ < 0,001
	p	p < 0,001	p < 0,001	
Середнє значення показника у групі	До лікування	8,75 ± 0,43	8,63 ± 0,45	p ₁₋₂ = 0,85
	Після лікування	5,96 ± 0,31	3,61 ± 0,18	p ₁₋₂ < 0,001
	p	p < 0,001	p < 0,001	

Примітка. p₁₋₂ — достовірність різниці показників у хворих різних груп; p — достовірність різниці показників до і після лікування.

Таблиця 3. Клінічні результати різних методів лікування хворих на розацеа (M ± m)

Показники	Хворі на розацеа (n = 110)			
	I (порівняльна) група (n ₁ = 56)		II (основна) група (n ₂ = 54)	
	Абс.	%	Абс.	%
Клінічне одужання	6	10,7	10	18,5
Значне поліпшення	21	37,5	29	53,7
Поліпшення	29	51,8	15	27,8
Без змін	—	—	—	—
Погіршення	—	—	—	—
Разом	56	100,0	54	100,0

Позитивна динаміка клінічних виявів розацеа після лікування була відзначена у пацієнтів обох груп (див. табл. 2), однак більш істотне зменшення показника ШДОР було визначено у хворих основної групи як порівняно з його початковими значеннями до лікування (в 2,39 разу, у тому числі: у пацієнтів з еритематозно-телеангіектатичною стадією дерматозу — в 2,21 разу, папуло-пустульозною стадією — в 2,44 разу, p < 0,001), так і відносно значень показника ШДОР після лікування у хворих порівняльної групи (відповідно в 1,65, 1,54 та 1,68 разу; p < 0,001).

Наслідки різних методів лікування хворих на розацеа оцінювали також за динамікою клінічних виявів дерматозу — відсотком зменшення кількості висипних елементів на шкірі пацієнтів: стан клінічного одужання визначали у разі пов-

ного зникнення чи зменшення кількості висипань на понад 76 %, значне поліпшення — зменшення кількості висипань на 50–75 %, поліпшення — зменшення кількості висипань до 50 %, без клінічного ефекту — за збереження тієї ж кількості висипань, погіршення — збільшення кількості висипань на шкірі. Клінічні результати різних методів лікування хворих на розацеа, визначені через 2 міс після початку лікування, представлено в табл. 3.

Серед хворих на розацеа основної групи через 2 міс після початку лікування клінічне одужання констатовано в 10 (18,5 %) пацієнтів, значне поліпшення — в 29 (53,7 %), поліпшення — в 15 (27,8 %). У порівняльній групі, відповідно, в 6 (10,7 %), 21 (37,5 %) та 29 (51,8 %) осіб. Пацієнтів без клінічного ефекту чи з погіршенням не було зафіксовано в жодній групі. Отже,

за кількістю пацієнтів з клінічним одужанням і значним поліпшенням (в основній групі — 39, у порівняльній — 27 осіб) порівняно з лише поліпшенням (відповідно 15 та 29 осіб) достовірно кращі клінічні результати терапії встановлено в основній групі пацієнтів ($\chi^2 = 6,60$ за критичного значення $\chi^2 = 3,48$), які отримали комплексне лікування з призначенням препаратів антиоксидантної, антигістамінної та протизапальної дії.

Слід зауважити, що всі хворі на розацеа основної групи перенесли комплексне лікування із застосуванням засобів антиоксидантної (амінотетрагідрофталазиндіонатрієва сіль), антигістамінної та протизапальної дії (біластин, кетоти-

фену fumarat) добре, без побічних реакцій чи ускладнень.

Висновки

Установлено, що застосування хворим на розацеа на тлі стандартної терапії антиоксидантного препарату етилметилгідроксипіридину сукцината та антигістамінних засобів з протизапальною дією та вмістом біластину й кетотифену fumarату сприяє нормалізації чи тенденції до нормалізації сироваткового вмісту досліджуваних цитокінів прозапального спрямування (ІЛ-8, ІЛ-17А, ІЛ-18), а також достовірно покращує клінічні результати лікування таких пацієнтів.

Список літератури

1. Болотная Л.А. Топический метронидазол в комплексном лечении розацеа // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2017.— № 4 (67).— С. 34–41.
2. Василенко А.В. Діагностика клініко-імунологічного стану у хворих на розацеа до і після терапії // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.— 2013.— № 1–4 (13).— С. 107–110.
3. Дерматологія, венерологія / За ред. проф. В.І. Степаненка.— К.: КІМ, 2012.— 848 с.
4. Королева Ж.В., Боровиков В.М. Опыт применения препарата «Акнетин» у больных розацеа // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2016.— № 1 (60).— С. 36–39.
5. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях.— К.: Морнион, 2002.— 160 с.
6. Полях Я.А. Дезинтоксикационные средства в комплексной терапии розацеа // Журн. дерматовенерол. та косметол. ім. М.О. Торсуева.— 2012.— № 1–2 (28).— С. 126–131.
7. Сенишин Н.Ю., Буянова О.В., Хімейчук Л.О. Вивчення імунного статусу у хворих на рожеві вугри // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.— 2008.— № 1–2 (11).— С. 274.
8. Сторожук М.В. Динаміка показників прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу у хворих на розацеа у процесі комплексного лікування // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2018.— № 1 (68).— С. 35–41.— doi: <https://doi.org/10.30978/UJDVK2018-1-35>.
9. Сторожук М.В., Денисенко О.І. Рівень окремих цитокінів периферичної крові у пацієнтів з різним клінічним перебігом розацеа // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.— 2017.— № 1–4.— С. 74–78.
10. Ahmed A., Elmarakby F.F., Jennifer C., Sullivan J.C. Relationship between oxidative stress and inflammatory cytokines in diabetic nephropathy // Cardiovasc. Therapeutics.— 2012.— Vol. 30.— N 1.— P. 49–59.
11. Del Rosso J.Q., Thiboutot D., Gallo R. et al. Consensus recommendations from the American Acne & Rosacea Society on the management of rosacea, Part 5: A guide on the management of rosacea // Cutis.— 2014.— Vol. 93.— P. 134–138.
12. Diehl C. New insights into rosacea. Part I. Pathogenesis // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2015.— N 4 (59).— С. 104–116.
13. Harbort C.J., Soeiro-Pereira P.V., von Bernuth H. et al. Neutrophil oxidative burst activates ATM to regulate cytokine production and apoptosis // Blood.— 2015.— Vol. 126.— P. 2842–2851. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2015-05-645424>.
14. Gerber P.A., Buhren B.A., Steinhoff M., Homey B. Rosacea: the cytokine and chemokine network // J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.— 2011.— Vol. 15.— N 1.— P. 40–47.
15. Krause K., Spohr A., Zuberbier T. et al. Up-dosing with bilastine results in improved effectiveness in cold contact urticaria // Allergy.— 2013.— Vol. 68.— N 7.— P. 921–928.
16. Muto Y., Wang Z., Vanderberghe M. et al. Mast cells are key mediators of cathelicidin initiated skin inflammation in rosacea // J. Invest. Dermatol.— 2014.— Vol. 134.— N 11.— P. 2728–2736. doi: [10.1038/jid.2014.222](https://doi.org/10.1038/jid.2014.222).
17. Sokol K.C., Amar N.K., Starkey J., Grant J.A. Ketotifen in the management of chronic urticaria: resurrection of an old drug // Ann. Allergy, Asthma, Immunol.— 2013.— Vol. 111.— N 6.— P. 433–436. doi: [10.1016/j.anai.2013.10.003](https://doi.org/10.1016/j.anai.2013.10.003).
18. Tan J., Almeida L., Bewley A. et al. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: recommendations from the global ROSaceaCOnsensus (ROSCO) panel // Brit. J. Dermatol.— 2017.— Vol. 176.— N 2.— P. 465–471.
19. Van Der Linden M.D.M., Van Rappard C.D., Daams G.J. et al. Health-related quality of life in patients with cutaneous rosacea: asystematic review // Acta Dermato-Venereol.— 2015.— N 4 (195).— P. 395–400.

М.В. Сторожук, О.І. Денисенко

ВГУЗ «Буковинський державний медичний університет», Чернівці

Динамика клинических проявлений и сывороточного содержания отдельных цитокинов у больных розацеа при использовании комплексного лечения

Цель работы — определить и проанализировать динамику клинических проявлений и сывороточного содержания отдельных цитокинов у больных розацеа при использовании комплексного лечения.

Материалы и методы. Наблюдали 110 больных розацеа (71 женщина, 39 мужчин) в возрасте от 29 до 64 лет, из них у 36 пациентов диагностировали эритематозно-телеангиэктатическую, а у 74 — папуло-пустулезную стадию (форму)

розацеа. В процесі лікування больні розацеа були розподілені на дві групи: I (сравнительная) — 56 больні, получавших стандартизованное лікування, II (основная) — 54 больні, которым дополнительно назначали антиоксидант (этилметилгидроксипиридина сукцинат) и препараты с антигистаминным и противовоспалительным действием (биластин, кетотифена фумарат). У больні розацеа до и после лікування определяли в сыворотке крови содержание цитокинов — интерлейкинов 4, 8, 10, 17A, 18 (ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17A, ИЛ-18) методом иммуноферментного анализа, а также оценивали динамику клинических проявлений дерматоза по шкале диагностической оценки розацеа (ШДОР).

Результаты и обсуждение. До начала лікування у больні розацеа основной и сравнительной групп определено достоверное ($p < 0,05$) по сравнению с показателями лиц контрольной группы повышение сывороточного содержания провоспалительных цитокинов ИЛ-8 (соответственно в 2,2 и 2,1 раза), ИЛ-17A (в 4,0 и 4,3 раза) и ИЛ-18 (в 1,7 и 1,6 раза) без достоверных изменений уровня цитокинов противовоспалительного направления ИЛ-4 и ИЛ-10. У больні розацеа основной группы после комплексного лікування установлено уменьшение сывороточного содержания ИЛ-8 (в 1,8 раза; $p = 0,036$), ИЛ-17A (в 1,9 раза; $p = 0,006$) и ИЛ-18 (на 27,5 %; $p = 0,075$) при наличии только тенденции к уменьшению у пациентов сравнительной группы уровня ИЛ-18 (на 22,7 %; $p = 0,15$). У больні основной группы также установлены значительно лучшие клинические результаты лікування с достоверным уменьшением их показателя ШДОР относительно его значения после лікування у пациентов сравнительной группы (в 1,7 раза; $p < 0,001$).

Выводы. Установлено, что применение в комплексном лічении больні розацеа антиоксидантного препарата этилметилгидроксипиридина сукцината и антигистаминных средств с противовоспалительным действием (биластин, кетотифена фумарат) способствует нормализации или тенденции к нормализации сывороточного содержания цитокинов провоспалительного направления (ИЛ-8, ИЛ-17A, ИЛ-18), а также достоверно улучшает клинические результаты лікування таких пациентов.

Ключевые слова: розацеа, клиника, цитокины, лічение.

M.V. Storozhuk, O.I. Denysenko

HSEE «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi

Dynamics of clinical manifestations and blood serum content of specific cytokines in patients with rosacea treated by means of integrated therapy

Objective — to determine and analyze the dynamics of clinical manifestations and blood serum content of specific cytokines in patients with rosacea treated by means of integrated therapy.

Materials and methods. The study involved 110 patients with rosacea (71 women and 39 men), aged 29 to 64; 36 of them were diagnosed with erythematous-telangiectatic and 74 — with papulo-pustular stage (form) of rosacea. In the course of treatment the patients with rosacea were divided into 2 groups: group I (comparative) consisted of 56 patients who received a standard treatment, group II (main) included 54 patients, who were additionally administered an antioxidant ethylmethylhydroxypyridine succinate, antihistamines and anti-inflammatory drugs (bilastin, ketotifen fumarate). In patients with rosacea, the blood serum content of certain cytokines — interleukins 4, 8, 10, 17A, 18 (IL-4, IL-8, IL-10, IL-17A, IL-18) was measured before and after treatment by the method of immunoassay analysis as well as the dynamics of clinical manifestations of dermatosis on the scale of the diagnostic evaluation of rosacea (SDER) was evaluated.

Results and discussion. Before the treatment the patients with rosacea in both main and comparative groups had a reliable ($p < 0,05$), compared to the values in the control group, increase in the blood serum of inflammatory cytokines IL-8 (by 2.2 and 2.1 times, respectively), IL-17A (by 4.0 and 4.3 times) and IL-18 (by 1.7 and 1.6 times) without significant changes in the level of anti-inflammatory cytokines IL-4 and IL-10. The patients of the main group after integrated treatment had a decrease in the blood serum of IL-8 (by 1.8 times, $p = 0,036$), IL-17A (by 1.9 times, $p = 0,006$) and IL-18 (by 27.5 %, $p = 0,075$). At the same time there was a tendency towards a decrease in patients of the comparative group of IL-18 (by 22.7 %, $p = 0,15$). Patients in the main group also had better clinical results after the complex treatment with a reliable reduction in SDER (by 1.7 times, $p < 0,001$) compared to the comparative group.

Conclusions. It has been established that the use in the complex treatment of patients with rosacea of antioxidant ethylmethylhydroxypyridine succinate and antihistamines with anti-inflammatory action (bilastin, ketotifen fumarate) contributes to the normalization or trends towards to the normalization of serum content of proinflammatory cytokines (IL-8, IL-17A, IL-18), as well as significantly improves the clinical outcomes of the treatment of such patients.

Key words: rosacea, clinical manifestations, cytokines, treatment.

Дані про авторів:

Сторожук Марина Вікторівна, асист. кафедри дерматовенерології
58002, м. Чернівці, вул. Лермонтова, 11. E-mail: storozhuk.maryna@bsmu.edu.ua
Денисенко Ольга Іванівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри дерматовенерології
E-mail: denisenko.olga.md@gmail.com