

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
“ІНСТИТУТ ДЕРМАТОЛОГІЇ ТА ВЕНЕРОЛОГІЇ
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ”

УДК :616.53-008.811.1-08:615.83+615.838.7

СТОЯНОВА ОЛЕНА ВІКТОРІВНА

ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РІЗНІ ФОРМИ РОЗАЦЕА З
УРАХУВАННЯМ ВИРАЖЕНОСТІ ІМУНОПАТОЛОГІЧНИХ РЕАКЦІЙ

14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Харків - 2007

Дисертацією є рукопис

Робота

виконана в Національній медичній академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України.

Науковий керівник:

- доктор медичних наук, професор, засл. діяч науки і техніки **Калюжна Лідія Денисівна**,
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ
України, завідувач кафедри дерматовенерології

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, професор **Болотна Людмила Анатоліївна**, Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, професор кафедри дерматовенерології;
- доктор медичних наук, професор **Лісницький Анатолій Іванович**, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб

Захист дисертації відбудеться “28” листопада 2007 року о 12.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.603.01 при Державній установі “Інститут дерматології та венерології АМН України” за адресою:

61057, м. Харків, вул. Чернишевського, 7/9.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Державної установи “Інститут дерматології та венерології АМН України” за адресою:

61057, м. Харків, вул. Чернишевського, 7/9.

Автореферат розісланий “19” жовтня 2007 р.

Вчений секретар

спеціалізованої ради

доктор медичних наук, ст.н.сп.

Бондаренко Г.М.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Розацеа належить до дерматозів з переважним ураженням обличчя, яке відзначається хронічним прогресивним перебігом та рефрактерністю до терапії, становить від 2 до 10 % усіх захворювань шкіри. Розрізняють чотири стадії захворювання - еритематозну, еритематозно-папульозну, папуло-пустульозну та інфільтративно-продуктивну. Багато робіт вітчизняних і іноземних авторів присвячено вивченню різних ланок патогенезу розацеа. В деяких роботах доводить залежність розвитку розацеа від заселення гастроінтерстіціального тракта *Helicobacter pylori*. У сироватці крові пацієнтів з акне розацеа виявили специфічні антитіла до *H. pylori* у високому титрі. Але треба визнати, що достатньо високий рівень захворюваності на гастрит спостерігається також у людей, не уражених рожевими вугрями [Русак Ю.Е., 2002, Jansen T., Plewing G., 2001].

Доведено, що хронічне ураження шкіри при розацеа зумовлене функціональною недостатністю периферійного кровообігу внаслідок порушень нейроендокринної регуляції судин, рефлекторного спазму артеріол та зниження тону вен. Вивчаючи судинні зміни при розацеа численними методами, дійшли висновку, що генералізовані судинні припливи відіграють безсумнівну роль в етіології та патогенезі цього дерматозу. За цією концепцією припливи призводять до стійкого набряку шкіри в різних зонах обличчя, де головним чином, розвиваються клінічні симптоми розацеа з наступною гіпертрофією та фіброзом сполучної тканини, що спричиняє появу "ринофіми" [Tan S.G., Cunliffe W.J., 2003, Wilkin J.K., 1997, Ramelet A.A., 1998, Возианова С.В., 2004].

Велика увага приділяється вивченню можливої участі імунного механізму в патогенезі рожевих вугрів. Дослідження останніх років показують, що перебіг та наслідки цього захворювання багато в чому залежать від синтезу та дії мікробіцидних, цитотоксичних властивостей імунокомпетентних клітин (ІКК) -лімфоцитів, моноцитів, нейтрофілів, які виникають вже на ранніх етапах активації [Сергеева А.Ю., Караулов А.В., 2003, Азимов А.Г., 2002].

Встановлено, що у хворих на розацеа виявлено достовірне підвищення усіх трьох класів імуноглобулінів: А, М, G. При цьому не виявлена кореляційна залежність між рівнем імуноглобулінів та стадією захворювання. За допомогою імунофлюоресценції на базальних мембранах знаходили відкладення імуноглобулінів. При вивченні клітинного імунітету виявили збільшення абсолютного числа "тотальних" і "активних" розеткоподібних клітин та зниження кількості Т-супресорів. Також, поряд з різким зниженням супресорної функції Т-лімфоцитів відзначаються деякі типи порушень циклічних нуклеотидів [Темніков В.Є. 1996]. Дійшли до висновку, що в патогенезі розацеа зміни параметрів імунітету взаємопов'язані з клінічною формою захворювання та наявністю супутньої патології [Черкасова М.В. та Сергіїв

Ю.В., 1998]. Доведено, що виявлені при акне розацеа імунологічні порушення, аналогічні із системними дерматозами [Абрагамович Л.Є. 2003].

На думку сьогоднішніх дослідників, шкіра не тільки є органом неспецифічного захисту, а й бере активну участь в імуногенезі. Клінічні та експериментальні дослідження довели, що епідерміс, як і шкіра в цілому, може ініціювати і розвивати імунну відповідь, яка може бути як адекватною, так і імунопатологічною. Тому, точна діагностика активності процесу розацеа з урахуванням імунопатологічних реакцій (аутоімунних, алергічних, імунозапальних) є необхідним для цілеспрямованого та диференційованого лікування.

Вивченню цих питань і присвячена представлена робота.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри дерматовенерології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України „Патогенез і лікування хронічних дерматозів” (номер держ. реєстрації 1980U006009). Дисертант самостійно виконала фрагмент „Нові патогенетично обґрунтовані методи дослідження та лікування хворих на розацеа”, є співвиконавцем зазначеної наукової роботи.

Мета і задачі дослідження. Підвищення ефективності лікування хворих на різні клінічні форми розацеа на підставі вивчення стану імунної системи шляхом визначення факторів формуючих імунозапальну, алергійну та аутоімунну реакції і корекції виявлених порушень.

Виконання роботи було спрямовано на вирішення таких задач:

1. Провести клініко-лабораторне дослідження хворих на різні клінічні форми розацеа.
2. Вивчити особливості стану імунозапальної реакції у різних групах хворих на розацеа.
3. Визначити ступінь аутоімунних проявів у хворих на розацеа в різних клінічних групах.
4. Встановити ступінь алергізації організму хворих на розацеа до специфічних алергенів (*D.pteronissimus*, *D.farinae*), визначити рівень загального імуноглобуліну Е (IgE).
5. Розробити та провести індивідуалізоване лікування хворих на розацеа залежно від вираженості імунопатологічних реакцій.

Об'єкт дослідження: хворі на розацеа, які проходять стаціонарне та амбулаторне лікування на клінічній базі кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти МОЗ України, у міській шкірно-венерологічній лікарні і ШВД №4. Контрольна група - особи аналогічного віку без ознак ураження шкіри та загальної патології.

Предмет дослідження: особливості поширеності, клінічного перебігу, стану імунної системи у хворих розацеа, результати лікування.

Методи дослідження. Клінічні: встановлення діагнозу розацеа, визначення форми, тривалості перебігу, контроль за ефективністю лікування.

Імунологічні: визначення кількості та субпопуляційного складу лімфоцитів (Лф) периферійної крові за допомогою моноклональних антитіл рівня ІЛ-1 та ІЛ-6, їх розчинних рецепторів у супернатані ІКК (Лф та Мц); визначення імуноглобулінів (Ig) А, М, G; циркулюючих імунних комплексів (ЦІК); аутоантитіла до тканини печінки, підшлункової залози, шкіри; С-реактивний білок (СРБ), ІgЕ-загального, ІgЕ-алергенспецифічного до *D.pteronissimus* і *D.farinae* методом імуноферментного аналізу (ІФА); реакція бластної трансформації лімфоцитів (РБТЛ) з ФГА і з тканиною шкіри; внутрішньоклітинного кисневозалежного метаболізму нейтрофілів і моноцитів (за НСТ-тестом) з урахуванням резервних можливостей клітин. Статистичні - оцінка вірогідності і визначення кореляційних зв'язків між отриманими даними.

Наукова новизна отриманих результатів. Встановлені клінічно-лабораторні особливості різних форм розацеа і показана доцільність застосування патогенетично обґрунтованої терапії.

Вперше проведено комплексне дослідження різних ланок імунної системи, які характеризують імунозапальну, аутоімунну та алергійну реакції у хворих на розацеа залежно від характеру і перебігу захворювання.

Вперше визначені типи імунологічного реагування у хворих з різним перебігом розацеа.

Виявлені взаємозв'язки різних імунних факторів з клінічними формами захворювання.

На основі імунопатологічних особливостей перебігу захворювання розроблено оригінальний спосіб комплексного лікування хворих залежно від клінічної форми розацеа.

Практичне значення отриманих результатів. Запропонований метод обстеження є високоефективним і дає можливість визначити стан імунної системи у хворих на розацеа. Обґрунтована необхідність використання імунологічних показників для діагностики активності патологічного процесу у хворих на розацеа. Розроблені критерії діагностики, прогнозування перебігу захворювання. На основі виявлених порушень в системі імунітету розроблені методи патогенетичного обґрунтованого лікування хворих на розацеа.

Впровадження в клінічну практику запропонованих диференційованих методів лікування дозволить покращити клініко-лабораторні показники у хворих на розацеа, підвищити стійкість ремісії, зменшити кількість рецидивів.

Розроблені диференційовані методи лікування хворих на розацеа впроваджено в учбовий процес кафедри дерматовенерології НМАПО ім. П.Л. Шупика, міський шкірно-венерологічний лікарні, ШВД №4 м. Києва, ШВД № 5 м. Києва.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора. Дисертант самостійно проводила патентно-інформаційний пошук, огляд і аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури з вибраної теми, проводила відбір, клінічне, імунологічне обстеження і

лікування 80 хворих на різні клінічні форми розацеа, створила базу даних на персональному комп'ютері, особисто проводила, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів дослідження, написала всі розділи дисертації. За основними положеннями роботи автор підготувала доповіді на конференціях, наукові праці до друку, автореферат.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та результати дисертаційної роботи викладені у вигляді доповідей, які доповідалися та обговорювалися на науково-практичній школі “Розробки молодих вчених дерматологів” (Київ, 2005); доповідалися на 1(8) з’їзді української асоціації лікарів дерматовенерологів і косметологів (Київ, 2005); науково-практичній конференції “Вік та шкіра” (Київ, 2004); Міжнародній студентській конференції “Актуальні питання в сучасній медицині” (Харків, 2006).

Публікації. За матеріалами дисертації видано 11 публікацій, із них 6 - у наукових журналах за фахом і наукових збірках, визнаних ВАК (з них 3 - у моноавторстві), 1 - у збірці наукових праць, 3 - у тезах доповідей науково-практичних конференцій, 1 - методичні рекомендації.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів, 3 розділів особистих досліджень, аналізу результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Загальний обсяг роботи становить 122 сторінки, містить 23 таблиці, із них 8 на окремих сторінках. Список літератури включає 208 використаних джерел, у тому числі - 127 кирилицею і 81 - латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Під нашим наглядом перебувало 80 осіб віком від 18 до 65 років, хворих на розацеа, які спостерігались на базах кафедри дерматовенерології НМАПО за період 2003-2006. Всі хворі на розацеа були проконсультовані суміжними спеціалістами з метою виявлення і лікування патології інших органів і систем. Також усі пацієнти були обстежені на наявність *Demodex folliculorum* при виявленні якого проводилася протипаразитарна терапія. В контрольну групу увійшло 15 практично здорових осіб (віком 18-65 років).

З метою встановлення імунопатологічних особливостей нами проводилося визначення кількості лімфоцитів з антигенними детермінантами: CD3-Т-Лф (%); CD4-Т-хелпери (%); CD8-Т-супресори (%); CD16-натуральні кілери (%); CD19-В-Лф (%).

Вивчалася реакція бласттрансформації Лф (РБТЛ) з ФГА та з тканиною шкіри (%), а також внутрішньоклітинний кисневозалежний метаболізм Нф і Мц (за НСТ-тестом) (%), с урахуванням резервних можливостей клітин (%).

Рівні СРБ (мг/л), IgE-загального (IU/ml), IgE-алергенспецифічного до *D. pteronissimus* и *D. farinae* (ст. акт.) .

Для встановлення рівнів імуноглобулінів класів А, М, G (г/л) використовували метод Mancini G. (1970), ЦК (од.опт.щільн.)- метод M. Digeon (1977) та рівень ІЛ-1, ІЛ-6 (пг/мл), розчинних рецепторів до них (нг/мл) у супернатанті імунокомпетентних клітин (Лф та Мц) методом ІФА. Рівень аутоантитіл до тканин “печінки”, “підшлункової залози”, “шкіри” визначали методом Н.І. Кондрашової (1987).

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою комп'ютерної програми Ері Info, для встановлення взаємозв'язку між параметрами використовували кореляційний аналіз та визначали коефіцієнт кореляції.

Результати проведених досліджень та їх обговорення. При обстеженні виявлено, що серед хворих на розацеа переважно були пацієнти віком 36 - 55 років як чоловіки (62,9 %), так і жінки (64,1 %); у чоловіків частіше спостерігали запальну форму розацеа (44,5 %), тоді як у жінок - прерозацеа (37,7 %); початок захворювання у жінок (18,9 %) і у чоловіків (25,9 %) частіше відзначали у віці від 41 до 45 років; дерматоз має тривалий перебіг від 6 до 36 місяців у 45 % хворих з частими рецидивами переважно в осінньо-зимовий період; серед супутніх захворювань у хворих на розацеа переважали хронічний холецистит (28,7 %), хронічний гастрит (25 %), гіпертонічна хвороба (58,1 %), гіперплазія щитоподібної залози (50 %), неврози (53,7 %), депресивний стан (57,5 %); найбільш частими ускладненням розацеа були харчова алергія (56,2 %) і контактний дерматит (50 %).

Для оцінки участі клітинної ланки імунної системи у формуванні прогресування захворювання був досліджений фенотип лімфоцитів периферійної крові у хворих на розацеа залежно від клінічної форми захворювання. Було з'ясовано, що у хворих на прерозацеа весь перелік сигнальних молекул (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19) на лімфоцитах крові значно не відрізнявся від показників у контрольній групі. Можливо, ступінь імунного запалення у хворих цієї групи недостатній для активації циркулюючих у крові лімфоцитів. Незначні зміни були виявлені в проліферативній здатності клітин у відповідь на неспецифічний мітоген ФГА і їх сенсibiliзацію до аутоантигенів тканини шкіри.

У групі хворих із судинною формою розацеа вірогідно був підвищений тільки показник, який характеризує сенсibiliзацію лімфоцитів до тканини шкіри (РБТЛ) ($6,9 \pm 0,2$ порівняно з показником у контрольній групі - $2,5 \pm 0,8$, $p \leq 0,05$), що свідчить про аутоімунізацію організму, яка протікає за клітинним типом. У той же час кількість та субпопуляційний зміст лімфоцитів достовірно не відрізнялись від показників у групі донорів.

У групі хворих із запальною формою розацеа встановлено значне зниження кількості лімфоцитів із сигнальними молекулами CD16 (тобто наявність натуральних кілерів) ($9,7 \pm 0,8$ порівняно з показником у контрольній групі - $13,1 \pm 0,6$, $p \leq 0,05$). На фоні цього ми спостерігаємо

значно підвищену сенсibiliзацію лімфоцитів до тканини шкіри ($5,8 \pm 0,6$ порівняно з показником у контрольній групі $-2,5 \pm 0,8$, $p \leq 0,05$).

У хворих на пізню форму розацеа були змінені всі показники, які характеризують кількість, субпопуляційний стан та функціональну здатність лімфоцитів крові. На фоні достовірного зростання загального пулу лімфоцитів -CD3 ($72,1 \pm 3,6$ порівняно з показником у контрольній групі $63,6 \pm 1,8$, $p \leq 0,05$) спостерігається значне зниження рівня натуральних кілерів - CD16 ($7,6 \pm 0,65$ порівняно з показником у контрольній групі - $13,1 \pm 0,6$, $p \leq 0,05$). Виявлено значне підвищення імунно-регуляторного індексу - співвідношення CD4 до CD8 ($2,7 \pm 0,11$ порівняно з таким у контрольній групі - $1,36 \pm 0,14$, $p \leq 0,05$) за рахунок значного підвищення кількості Т-хелперних лімфоцитів при достовірно зниженому рівні Т-супресорно-кілерних лімфоцитів. У той же час було відзначено підвищення сенсibiliзації лімфоцитів до тканини шкіри ($6,0 \pm 0,5$ порівняно з показником в контрольній групі - $2,5 \pm 0,8$, $p \leq 0,05$). Це свідчить, що у хворих на пізню форму розацеа має місце активна імунозапальна реакція, яка може впливати на кількість та субпопуляційний склад лімфоцитів. Крім того, значно збільшений імунорегуляторний індекс (ІРІ) та значна сенсibiliзація лімфоцитів до тканини шкіри свідчать про розвинену аутоімунізацію організму за клітинним типом.

Гіперреакція імунної системи проявляється підсиленням ферментативно-метаболическої активності фагоцитів (Нф та Мц) крові. Підвищення внутрішньоклітинного кисневозалежного метаболізму Нф відзначено у всіх групах хворих на розацеа. Але вміст НСТ – позитивних Нф був найбільшим у групі хворих на пізню форму розацеа ($64,6 \pm 2,9$ порівняно з показником у контрольній групі - $24,9 \pm 3,6$, $p \leq 0,05$). У всіх групах хворих спостерігали значне зниження резервних можливостей нейтрофілів, що свідчить про функціонування фагоцитів на межі своїх можливостей.

Біоцидна здатність моноцитів крові у хворих на прерозацеа, судинну та запальну форму була в межах фізіологічної норми, тоді як у пацієнтів з пізньою формою рівень внутрішньоклітинного кисневозалежного метаболізму моноцитів був вірогідно зниженим ($7,0 \pm 0,4$ порівняно з показником у контрольній групі - $12,4 \pm 2,3$, $p \leq 0,05$).

Рівні імуноглобулінів А, М, G та ЦК у хворих на розацеа були змінені. У хворих на прерозацеа рівень IgM практично не відрізнявся від такого у контрольній групі, а рівень ЦК був вірогідно підвищеним ($83,0 \pm 7,1$ порівняно з показником у контрольній групі - $52,8 \pm 5,0$, $p \leq 0,05$).

У пацієнтів із судинною формою рівень IgM був дещо збільшеним, а рівень ЦК був вірогідно збільшеним ($74,5 \pm 6,8$ порівняно з показником у контрольній групі $52,8 \pm 5,0$, $p \leq 0,05$).

У хворих із запальною формою розацеа вірогідно збільшеними були як рівень IgM ($1,6 \pm 0,08$ порівняно з показником у контрольній групі - $1,31 \pm 0,06$, $p \leq 0,05$), так і рівень ЦК ($92,0 \pm 8,3$ порівняно з показником у контрольній групі - $52,8 \pm 5,0$, $p \leq 0,05$).

У хворих на пізню форму розацеа рівень IgM був вірогідно зменшеним ($0,9 \pm 0,11$ порівняно з показником у контрольній групі - $1,31 \pm 0,06$, $p \leq 0,05$), а рівень ЦК вірогідно підвищеним ($85,5 \pm 4,6$ порівняно з показником у контрольній групі - $52,8 \pm 5,0$, $p \leq 0,05$).

За нашими даними, IgE вірогідно підвищеним був у пацієнтів із судинною та запальною формою розацеа. Але у хворих із судинною формою рівень його був найвищим ($101,1 \pm 8,5$ порівняно з показником у контрольній групі - $43,2 \pm 2,0$, $p \leq 0,05$). У хворих цієї групи був також встановлений дуже високий рівень IgE-алергенспецифічних антитіл до *D. farinae* ($2,2 \pm 0,12$ порівняно з показником у контрольній групі - $0,3 \pm 0,01$, $p \leq 0,05$), що є фактором і алергізації, і запалення. Високий рівень IgE у хворих цієї групи може призвести до дестабілізації перебігу захворювання внаслідок порушення кровообігу, спазму судин, посиленню їх проникності та осадження макромолекул (ЦК, аутоантитіл).

Рівень IgE-алергенспецифічних антитіл до *D. farinae* був вірогідно підвищений і у пацієнтів з пізньою формою розацеа ($1,6 \pm 0,15$ порівняно з показником у контрольній групі - $0,3 \pm 0,01$, $p \leq 0,05$), але рівень IgE-загального був у межах фізіологічної норми. Таким чином, „нормальний рівень” IgE не може відкидати наявності алергії у хворих на пізню форму розацеа.

Одним із проявів гіперреакції імунної системи є формування аутоімунних реакцій, доказом наявності яких у хворих на розацеа є виявлення аутоантитіл до різних тканин організму (печінки, підшлункової залози, шкіри).

Вірогідне збільшення рівня аутоантитіл до тканини шкіри встановлено у всіх обстежених хворих на розацеа, але найбільшу їх кількість спостерігали у пацієнтів із запальною ($22,8 \pm 2,0$ порівняно з показником у контрольній групі - $3,1 \pm 0,01$, $p \leq 0,05$) та пізньою розацеа ($24,0 \pm 1,9$ порівняно з показником у контрольній групі - $3,1 \pm 0,01$, $p \leq 0,05$).

Нами було відзначено, що рівень аутоантитіл до тканини печінки та підшлункової залози також був підвищеним, як і до тканини шкіри, у хворих на різні клінічні форми розацеа. Але у пацієнтів з пізньою формою розацеа цей показник був вірогідно найбільш високим ($25,0 \pm 1,9$ порівняно з показником у контрольній групі - $10,0 \pm 0,01$, $p \leq 0,05$).

Наші дослідження показали, що є деякі зміни в цитокіновому статусі у хворих на різні клінічні форми розацеа.

У пацієнтів із прерозацеа вірогідно зменшеним був рівень розчинного рецептора до ІЛ-6. Всі інші показники були в межах фізіологічної норми.

У пацієнтів із судинною формою розацеа вірогідно зменшеним був тільки показник рівня ІЛ-6 розчинного рецептора ($3,7 \pm 0,3$ порівняно з показником у контрольній групі - $11,7 \pm 3,4$, $p \leq 0,05$). Рівні ІЛ-1 та його розчинного рецептора ІЛ-1-R2 були збільшеними, але не вірогідно. Та ж тенденція спостерігається щодо ІЛ-6. Рівень СРБ не відрізнявся від такого у контрольній групі.

У хворих на запальну форму розацеа вірогідно збільшеним був рівень ІЛ-6 ($1141,1 \pm 253,4$ порівняно з показником у контрольній групі - $210,0 \pm 7,8$, $p \leq 0,05$) та рівень СРБ ($6,98 \pm 0,96$ порівняно з показником у контрольній групі - $3,4 \pm 0,9$, $p \leq 0,05$). Рівень розчинного рецептора до ІЛ-6 був вірогідно зменшеним ($5,3 \pm 1,3$ порівняно з показником у контрольній групі - $11,7 \pm 3,4$, $p \leq 0,05$). Збільшеним також був показник рівня розчинного рецептора до ІЛ-1 (ІЛ-1-R2) ($6,6 \pm 1,4$ порівняно з показником у контрольній групі - $2,5 \pm 0,3$, $p \leq 0,05$). ІЛ-1 збільшився не вірогідно.

У групі хворих на пізню форму розацеа були виявлені вірогідні зміни всіх показників. Достовірно збільшеними були рівні ІЛ-1 ($220,6 \pm 45,9$ порівняно з показником у контрольній групі - $33,7 \pm 3,8$, $p \leq 0,05$) та його розчинного рецептора (ІЛ-1-R2) ($5,1 \pm 1,0$ порівняно з показником у контрольній групі - $2,5 \pm 0,3$, $p \leq 0,05$), ІЛ-6 ($903,6 \pm 147,5$ порівняно з показником у показником у контрольній групі - $210,0 \pm 7,8$, $p \leq 0,05$) та СРБ ($13,3 \pm 1,1$ порівняно з показником у контрольній групі - $3,4 \pm 0,9$, $p \leq 0,05$). Зменшеним був рівень розчинного рецептора до ІЛ-6 (ІЛ-6-R) ($3,2 \pm 0,6$ порівняно з показником у контрольній групі - $11,7 \pm 3,4$, $p \leq 0,05$). Це призводить до розвитку імунозапальної реакції.

Характерною ознакою запалення та тканинної деструкції є підвищення рівня класичного білка гострої фази – СРБ. Збільшення концентрації СРБ навіть у межах, які раніше вважалися нормою (3 - 10 мг/л), пов'язано з виникненням гострого запалення і відображає субклінічне запалення судинної стінки. Наші дослідження довели, що у пацієнтів із запальною формою розацеа рівень СРБ був у межах 3- 10 мг/л. Патологічно високий рівень СРБ (понад 10 мг/л) відзначали у хворих на пізню форму розацеа ($13,3 \pm 1,1$ порівняно з показником у контрольній групі - $3,4 \pm 0,9$, $p \leq 0,05$). Це свідчить, що СРБ є не тільки маркером запалення, а й може брати участь у виникненні і прогресуванні патологічного процесу, оскільки СРБ викликає класичний напрямок активації комплементу, активує ІКК, стимулює вироблення ними тканинних факторів, вільних радикалів, активує секрецію прозапальних цитокінів.

Таким чином, отримані нами дані про стан імунної системи дають можливість розглядати розацеа як наслідок хронічного імунного запалення з проявами імунозапальної реакції, активність якої залежить, з одного боку, від факторів ризику виникнення процесу (аутоантитіла до тканин різних органів, ІgE – алергенспецифічних антитіл, ЦІК та інші), а з другого боку, - від гіперсекреції медіаторів запалення (СРБ, прозапальні цитокіни та розчинні рецептори, ІgE загальний, агресивні форми кисню). Отже, імунозапальну реакцію у хворих розацеа можна розглядати як прояви імунопатології. Проте, активність факторів, які формують імунопатологічну реакцію та її спрямованість, були різні і залежали від тяжкості процесу.

Після проведеного обстеження було доцільним з'ясувати, як базове лікування впливає на ступінь запалення, алергізацію та аутоімунізацію. Особливо важливим було запитання, чи можливо

при внесенні змін у схему лікування хворих на розацеа на підставі отриманих результатів покращити клінічний стан пацієнтів, зменшити частоту і тривалість рецидивів.

Під нашим спостереженням перебувало 80 хворих на розацеа. З метою оцінки ефективності лікувальних комплексів було виділено сліпим методом дві групи пацієнтів з розацеа: групу А становили 37 хворих, які отримували базове лікування, групу В - 43 хворих, яким впроваджувалася диференційована терапія залежно від клінічної форми з урахуванням змін в імунній системі.

У схему лікувальної методики пацієнтів групи А входив комплекс базової терапії, що включав застосування місцевого судинозвужувального лікування. Для усунення гіперемії використовували 1-2% розчин резорцину, 1-2% розчин борної кислоти, 1% розчин кліону. Після холодних примочок застосовували Метрогіл желе 1% двічі на день протягом 2 місяців. У пацієнтів із запальною та пізньою формами розацеа зовнішня терапія поєднувалася із загальною терапією метронідазолом: орнідазол (тиберал) у добовій дозі 0,5 г протягом 10 днів. Також призначали ретинол (вітамін А) по 50000 МО на добу протягом 1 місяця, піридоксин (вітамін В₆) 50 мг № 10 - через добу.

Хворі групи А були розділені на чотири підгрупи, з урахуванням клінічних проявів розацеа (прерозацеа – 10 осіб; хворі на судинну форму – 10 осіб; хворі на запальну форму – 10 осіб; хворі з пізньою формою – 7 осіб).

Дослідження показали, що у хворих з прерозацеа рівень СРБ був у межах фізіологічної норми, що свідчить про відсутність системного запалення в цій групі хворих. Між тим, достовірно був підвищений внутрішньоклітинний кисневозалежний метаболізм нейтрофілів ($52,7 \pm 6,8$ порівняно з показником у контрольній групі - $24,9 \pm 1,8$, $p \leq 0,05$) з низькими резервними можливостями ($15,7 \pm 1,2$ порівняно з показником у контрольній групі - $12,4 \pm 0,9$, $p \leq 0,05$), що може призвести до посиленої секреції клітинами агресивних форм кисню (O^- , H_2O_2), який приймає участь у деструктивних процесах. Рівні ІЛ-1 і ІЛ-6 у супернатанті були нижчими за такі в групі практично здорових осіб. Рівень розчинних рецепторів до ІЛ-1 був трохи підвищеним, тоді як кількість розчинних рецепторів до ІЛ-6 у супернатанті МНК була достовірно зниженою.

Після проведеного лікування стан хворих поліпшився, неприємні суб'єктивні відчуття жару і тепла зменшилися. Рівень розчинних рецепторів до ІЛ-1 і ІЛ-6 у супернатанті МНК дещо підвищився відносно показників початкового рівня. Ті незначні порушення, які були встановлені в імунній системі після проведеного лікування залишилися без змін, відновилися лише резервні можливості нейтрофілів ($47,9 \pm 5,3$, порівняно з показником у контрольній групі - $41,0 \pm 2,2$, $p \leq 0,05$) та знижений до лікування рівень ІЛ-1.

У хворих із судинною формою розацеа виявлено більш широкий спектр порушень в імунній системі. Спостерігається тенденція до зниження проліферативної здатності лімфоцитів в РБТЛ на ФГА і підвищена їх сенсibilізація у відповідь на специфічний антиген до тканини шкіри ($7,7 \pm 1,0$

порівняно з показником у контрольній групі - $2,5 \pm 0,1$, $p \leq 0,05$). У нейтрофілах і моноцитах відзначається активація внутрішньоклітинного кисневозалежного метаболізму, а в нейтрофілах – ще й низькі резервні можливості ($15,0 \pm 1,8$ порівняно з показником у контрольній групі - $41,0 \pm 2,2$, $p \leq 0,05$), тоді як моноцити зберегли свої функціональні резерви. У хворих цієї групи реєструється високий рівень ЦК ($83,0 \pm 5,4$ порівняно з показником у контрольній групі - $52,8 \pm 3,3$, $p \leq 0,05$), підвищення титру аутоантитіл до тканин печінки, підшлункової залози і шкіри ($15,0 \pm 2,2$ порівняно з таким у контрольній групі - $3,1 \pm 0,01$, $p \leq 0,05$). У цій групі хворих рівень IgE загального був вірогідно високим ($121,0 \pm 10,5$ порівняно з показником у контрольній групі - $43,2 \pm 2,0$, $p \leq 0,05$) і найвищим серед усіх груп. Вміст розчинних рецепторів до ІЛ-1 був у межах норми, тоді як кількість розчинних рецепторів до ІЛ-6 - значно знижена ($3,7 \pm 0,3$ порівняно з показником у контрольній групі - $11,7 \pm 3,4$, $p \leq 0,05$). Виявлені порушення характерні для початкової стадії розвитку імунозапальної реакції.

Після проведеного лікування у хворих поліпшилися суб'єктивні відчуття жару, зменшилася кількість запальних папул та еритема, спостерігалася тенденція до відновлення порушених функцій клітинних чинників системного імунітету: відновилися резервні можливості нейтрофілів у НСТ-тесті ($43,4 \pm 5,7$ порівняно з показником до лікування $15,0 \pm 1,8$, $p \leq 0,05$). Після проведеного лікування у хворих визначено тенденцію до відновлення порушення секреторної здатності МНК до експресії рецепторів до ІЛ-1, ІЛ-6. Але кількість ІЛ-6 була достовірно нижчою ($3,7 \pm 0,3$ порівняно з показником у контрольній групі - $11,7 \pm 3,4$, $p \leq 0,05$), ніж у групі практично здорових осіб. Рівень IgE загального вірогідно не змінився і залишився дуже високим ($105,0 \pm 9,3$ порівняно з показником у контрольній групі - $43,2 \pm 2,0$, $p \leq 0,05$).

У хворих із запальною формою розацеа встановлено тенденцію до зниження проліферативної активності лімфоцитів. Їх сенсibiliзація до специфічних антигенів тканини шкіри, при цьому, була вірогідно підвищена ($4,8 \pm 0,7$ порівняно з показником у контрольній групі - $2,5 \pm 0,1$, $p \leq 0,05$). У хворих цієї групи встановлено велику кількість аутоантитіл до тканини шкіри ($19,0 \pm 1,5$ порівняно з такою в контрольній групі - $3,1 \pm 0,01$, $p \leq 0,05$), значно підвищені рівень ЦК ($95,0 \pm 5,5$ порівняно з показником у контрольній групі - $52,8 \pm 3,3$, $p \leq 0,05$) і концентрація СРБ ($4,9 \pm 0,7$ порівняно з показником у контрольній групі - $2,47 \pm 0,3$, $p \leq 0,05$). У цій групі хворих значно підвищена секреторна здатність МНК виробляти ІЛ-1 ($199,7 \pm 46,8$ порівняно з такою в контрольній групі - $33,7 \pm 3,8$, $p \leq 0,05$) і ІЛ-6, достовірно підвищена кількість розчинних рецепторів до ІЛ-1 ($6,6 \pm 1,4$ порівняно з показником у контрольній групі - $2,5 \pm 0,3$, $p \leq 0,05$). Але кількість розчинних рецепторів до ІЛ-6 у хворих була значно нижчою за таку в групі практично здорових осіб. Виявлені порушення характерні для розвиненого системного запалення і клітинної імуносупресії.

Після проведеного лікування у хворих відзначали зникнення пустул і зменшення кількості папул. Транзиторні припливи і суб'єктивні відчуття змінювалися мало. Спостерігали деяке

поліпшення стану імунної системи. У хворих знизився рівень IgM, нормалізувалася кількість натуральних кілерів (CD₁₆) (18,6±2,9 порівняно з показником до лікування 9,8±1,0, $p \leq 0,05$), збільшилися резервні можливості нейтрофілів (38,7±4,4 порівняно з показником до лікування -12,8±1,1, $p \leq 0,05$) і моноцитів крові (107,0±11,6 порівняно з показником до лікування - 55,4±4,9, $p \leq 0,05$). Після проведеного лікування у пацієнтів спостерігали поліпшення секреторної здатності МНК. Відзначено тенденцію до зниження рівня протизапальних ІЛ-1 і ІЛ-6, проте кількість розчинних рецепторів до ІЛ-1 і ІЛ-6, а також рівень СРБ залишалися без змін.

Четверта група – це група з пізньою формою розацеа. До лікування у цих хворих реєстрували високий рівень ЦІК (87,9±6,0 порівняно з показником у контрольній групі - 52,8±3,3, $p \leq 0,05$) і гіперсекрецію СРБ (13,3±1,1 порівняно з показником у контрольній групі - 2,47±0,3, $p \leq 0,05$), що характеризує активність системного запалення, значно підвищений рівень аутоантитіл до тканин печінки, підшлункової залози і шкіри (22,9±1,7 порівняно з показником у контрольній групі - 3,1±0,01, $p \leq 0,05$). Зареєстрована дещо збільшена, але не достовірно, кількість загального пулу Т-лімфоцитів і Т-хелперів на фоні зниження рівня Т-супресорів і натуральних кілерів, що зумовлює значне підвищення ІРІ (CD4/CD8) (2,56±0,4 порівняно з показником у контрольній групі - 1,36±0,11, $p \leq 0,05$), а також знижена проліферативна активність лімфоцитів на фоні підвищеної сенсibilізації до специфічних антигенів тканини шкіри (6,0±1,0 порівняно з показником у контрольній групі - 2,5±0,1, $p \leq 0,05$). Спостерігали підвищення рівня НСТ-позитивних нейтрофілів (60,6±7,4 порівняно з показником у контрольній групі - 24,9±1,8, $p \leq 0,05$) з низькими резервними можливостями. До проведеного лікування у цих пацієнтів виявляли гіперсекрецію прозапальних цитокінів ІЛ-1 та ІЛ-6, що характерно для активної імунозапальної реакції, а також достовірно збільшену кількість розчинних рецепторів у супернатанті ІКК (лімфоцити, моноцити) до ІЛ-1 (5,1±1,0 порівняно з показником у контрольній групі - 2,5±0,3, $p \leq 0,05$). Кількість розчинних рецепторів до ІЛ-6 була достовірно зниженою (3,2±0,6 порівняно з показником у контрольній групі - 11,7±3,4, $p \leq 0,05$).

Виявлені значні порушення в імунній системі у хворих цієї групи характерні для активної імунозапальної і аутоімунної реакції, яка відбувається як по клітинному, так і по гуморальному типу.

Після проведеного лікування поліпшення стану хворих було незначним. Встановлено, що нормалізувався рівень натуральних кілерів (CD₁₆) і підвищився рівень резервних можливостей нейтрофілів (28,3±3,1 порівняно з показником до лікування 8,6±0,9, $p \leq 0,05$) і моноцитів крові. Решта чинників, що характеризують стан системного імунітету, залишилися без змін. Не встановлено і поліпшення здатності МНК секретувати прозапальні цитокіни і експресувати на своїй поверхні рецептори до ІЛ-1. Концентрація СРБ залишилася високою (11,6±0,9 порівняно з

показником у контрольній групі $2,47 \pm 0,3$, $p \leq 0,05$), але рівень розчинних рецепторів до ІЛ-6 достовірно зростав.

Спостереження за цими пацієнтами протягом 2 років виявило, що клінічний ефект від проведеної терапії у хворих з прерозацеа і судинною формою зберігався 4-6 місяців, при запальній формі - 3-4 місяця, у пацієнтів з пізньою формою - був незначним. Рецидиви відбувалися 4-5 разів на рік, але їх тривалість була меншою ніж попередні і суб'єктивні відчуття були легшими.

З огляду на імунологічні дані, отримані при базовому лікуванні, клінічну картину, тривалість захворювання, частоту виникнення рецидивів, супутню патологію, було доцільно внести деякі зміни в схему запропонованого лікування.

Групу В становили 43 хворих на розацеа (жінки і чоловіки віком від 30 до 64 років) з тривалістю захворювання від 1 до 8 років. Серед обстежених прерозацеа виявляли у 11 осіб; на судинну форму - 14 осіб; на запальну форму - 11 осіб; на пізню форму - 7 осіб.

У хворих з прерозацеа (група В) виявлені такі порушення: достовірне підвищення кількості ЦІК, підвищення внутрішньоклітинного кисневозалежного метаболізму нейтрофілів з низькими резервними можливостями.

У хворих на прерозацеа призначена зовнішня терапія поєднувала із загальною терапією: ретинол по 50000 МО на добу протягом місяця і піридоксин 50 мг № 15 через день. Особлива увага приділяється гігієнічному догляду за шкірою. Рекомендовано максимально обмежити перебування на сонці, також тривале перебування в приміщеннях з високою температурою, вологим чи дуже сухим (робота кондиціонерів) повітрям, а також енергійні заняття спортом і вживання гарячої їжі та напоїв.

Після проведеного лікування у хворих стан поліпшився, суб'єктивні відчуття (відчуття жару, печіння) зменшилися, транзиторні приливи спостерігалися, але тривалість їх стала меншою. Ті незначні порушення, які були виявлені в імунній системі, залишилися без змін, відновилися до рівня нормальних величин лише резервні можливості нейтрофілів.

У хворих із судинною формою розацеа (група В) зареєстровано більш широкий спектр порушень імунної системи. Є тенденція до підвищення кількості загального пулу лімфоцитів, Т-хелперів (CD4), вірогідне зменшилась кількість Т-супресорів (CD8), що призводить до збільшення імунорегуляторного індексу. Спостерігали зниження проліферативної здатності клітин в РБТЛ на ФГА, підвищену їх сенсibiliзацію у відповідь на специфічний антиген до тканини шкіри ($6,7 \pm 1,8$ порівняно з показником у контрольній групі - $2,5 \pm 0,1$, $p \leq 0,05$). У нейтрофілах і моноцитах відзначена активація внутрішньоклітинного кисневозалежного метаболізму з одночасним достовірним зниженням їх резервних можливостей. У цій групі хворих реєстрували найвищий рівень ІgЕ-загального ($130 \pm 9,2$ порівняно з показником у контрольній групі - $43,2 \pm 2,0$, $p \leq 0,05$) відносно контрольної групи і хворих 1, 3 та 4 груп. Рівень ІЛ-1 і ІЛ-6 в супернатанті був достовірно

підвищеним, а розчинних рецепторів до ІЛ-1 – у межах норми, тоді як кількість розчинних рецепторів до ІЛ-6 була значно зниженою ($4,1 \pm 0,1$ порівняно з показником у контрольній групі - $11,7 \pm 3,4$, $p \leq 0,05$). При судинній формі розацеа була призначена зовнішня терапія (скінорен гель 15 %) яка поєднувалася із загальною терапією: фексофаст 120 мг на добу протягом 10 днів. Також призначали ретинол по 50000 МО на добу протягом місяця і піридоксин 50 мг № 15 через день.

Наші дослідження показали, що у хворих після проведеного лікування знижувався рівень ІgЕ загального ($71,0 \pm 11,5$ порівняно з показником до лікування $130,0 \pm 9,2$, $p \leq 0,05$). Відзначено тенденцію до відновлення порушених функцій клітинних чинників системного імунітету: нормалізувалися рівень і проліферативна здатність лімфоцитів у РБТЛ, зменшилася їх сенсibiliзація до тканини шкіри ($3,9 \pm 0,4$ порівняно з показником у контрольній групі - $2,5 \pm 0,1$, $p \leq 0,05$), почали покращуватися функціонально-метаболичні можливості нейтрофілів, а також резервні можливості моноцитів і нейтрофілів у НСТ-тесті. Після проведеного лікування у хворих спостерігали тенденцію до зниження початково підвищених рівнів ІЛ-1, ІЛ-6 і СРБ, тоді як кількість розчинних рецепторів до ІЛ-1 і ІЛ-6 підвищилася.

У результаті проведеного лікування у пацієнтів на фоні зниження місцевої алергізації спостерігали зникнення запальних папул, зменшення інтенсивності і кількості припливів. До лікування хворі скаржилися, що припливи відбувались 8- 10 разів на добу по 15-20 хв. Після застосованої терапії припливи відзначалися в середньому 3-5 разів на добу з тривалістю 10 хв. Скарж на суб'єктивні відчуття хворі не висловлювали. Проведене лікування сприяло нормалізації функцій імунної системи, що впливало на розвиток імунозапального процесу.

У хворих із запальною формою розацеа (група В) спостерігали зниження кількості натуральних кілерів (CD_{16}) при вірогідно підвищеному внутрішньоклітинному кисневозалежному метаболізмі нейтрофілів і моноцитів зі зниженими резервними можливостями нейтрофілів і моноцитів. Було зареєстровано зниження проліферативної можливості клітин у РБТЛ на ФГА, а також значно підвищену їх сенсibiliзацію у відповідь на специфічний антиген до тканини шкіри ($7,4 \pm 1,0$ порівняно з показником у контрольній групі - $2,5 \pm 0,1$, $p \leq 0,05$). У цій групі хворих спостерігали високий рівень ЦІК ($97,0 \pm 16,0$ порівняно з показником у контрольній групі - $52,8 \pm 3,3$, $p \leq 0,05$), а також значно підвищені рівні СРБ ($12,7 \pm 2,8$ порівняно з показником у контрольній групі - $2,47 \pm 0,3$, $p \leq 0,05$) і ІgЕ загального ($84,0 \pm 11,6$ порівняно з показником у контрольній групі - $43,2 \pm 2,0$, $p \leq 0,05$), що свідчить про переважання у зазначеного контингенту осіб вираженої імунозапальної реакції. У цій групі хворих значно підвищена секреторна здатність МНК виробляти ІЛ-1 і ІЛ-6, крім того, в сироватці крові встановлено достовірно підвищену кількість розчинних рецепторів до ІЛ-1. Разом з тим, кількість розчинних рецепторів до ІЛ-6 у хворих була значно нижчою, ніж у групі практично здорових осіб. Встановлені порушення імунної системи свідчать про значну активацію секреторної здатності МНК і про активність системного запалення.

При запальній формі розацеа (група В) призначається зовнішня терапія (скінорен гель 15 %), яка поєднується із загальною терапією: 9-10-денний пероральний прийом орнідазолу (тибералу) в добовій дозі 0,5 г, застосування ербісолу по 2 мл №15 через день, фексофасту 120 мг на добу протягом 10 днів. Також призначається ретинол по 50000 МО на добу протягом місяця і піридоксин 50 мг № 15 через день.

Дослідження, проведені після призначеного лікування, показали, що у хворих нормалізувалася кількість натуральних кілерів (CD_{16}), збільшилися резервні можливості нейтрофілів і моноцитів, нормалізувалися функціонально-метаболічні і проліферативні можливості імунокомпетентних клітин у РБТЛ на ФГА, а також сенсibiliзація лімфоцитів у відповідь на специфічний антиген до тканини шкіри ($3,2 \pm 0,11$ порівняно з показником до лікування $7,4 \pm 1,0$, $p \leq 0,05$). Значно знизилися рівні СРБ ($4,5 \pm 1,9$ порівняно з показником до лікування $12,7 \pm 2,8$, $p \leq 0,05$) і IgE -загального, а також кількість ЦІК.

Після проведеного лікування у пацієнтів спостерігали достовірно знижена кількості прозапальних медіаторів ІЛ-1, ІЛ-6 і рівня розчинних рецепторів ІЛ-1-R2 ($4,9 \pm 0,6$ порівняно з показником до лікування $7,4 \pm 0,5$, $p \leq 0,05$), що, пов'язано із зниженням тригерних чинників, до яких можна віднести аутоантитіла до тканини шкіри ($13,3 \pm 5,1$ порівняно з показником у контрольній групі - $3,1 \pm 0,01$, $p \leq 0,05$), ЦІК ($75,1 \pm 14,3$ порівняно з показником у контрольній групі - $52,8 \pm 3,3$, $p \leq 0,05$), початково високий рівень яких знижується. Клінічно відзначається поліпшення суб'єктивних відчуттів, зменшення тривалості і частоти транзиторних припливів (до лікування 6-8 разів на добу по 15-20 хв, після лікування - 3-4 рази на добу по 10-15 хв), зникнення пустул і зменшення кількості папул.

Четверта група з пізньою формою розацеа (група В). До лікування у цих хворих відзначали достовірно високий рівень ЦІК ($108,0 \pm 15$ порівняно з показником у контрольній групі - $52,8 \pm 3,3$, $p \leq 0,05$) і гіперсекрецію СРБ ($16,0 \pm 2,9$ порівняно з показником у контрольній групі - $2,47 \pm 0,3$, $p \leq 0,05$), що характеризує активність системного запалення. Крім того, спостерігали значно підвищений рівень аутоантитіл до тканин печінки ($23,3 \pm 3,2$ порівняно з показником у контрольній групі - $2,2 \pm 0,01$, $p \leq 0,05$), підшлункової залози і шкіри ($26,7 \pm 2,9$ порівняно з таким показником у контрольній групі - $3,1 \pm 0,01$, $p \leq 0,05$). Виявлено збільшений рівень загального пулу Т-лімфоцитів і Т-хелперів на фоні зниження Т-супресорів, що спричиняє значне підвищення ІРІ (CD_4/CD_8) і сприяє розвитку аутоімунної реакції. Відзначена знижена проліферативна активність лімфоцитів на фоні підвищеної сенсibiliзації до специфічних антигенів тканини шкіри ($7,1 \pm 0,45$ порівняно з показником у контрольній групі - $2,5 \pm 0,1$, $p \leq 0,05$). У цій групі спостерігається найвищий рівень НСТ-позитивних нейтрофілів ($74,0 \pm 8,0$ порівняно з показником у контрольній групі - $24,9 \pm 1,8$, $p \leq 0,05$) з низькими резервними можливостями ($8,3 \pm 1,6$ порівняно з показником у контрольній групі - $41,0 \pm 2,2$, $p \leq 0,05$) на фоні значно зниженої біоцидної активності моноцитів крові ($6,3 \pm 3,8$

порівняно з показником у контрольній групі - $12,4 \pm 0,9$, $p \leq 0,05$) також з низькими резервними можливостями ($17,0 \pm 1,2$ порівняно з показником у контрольній групі - $49,2 \pm 4,1$, $p \leq 0,05$). До проведеного лікування у цих пацієнтів виявляли гіперсекрецію прозапальних цитокінів ІЛ-1 і ІЛ-6, що характерно для активної імунозапальної реакції. Кількість рецепторів експресованих ІКК (лімфоцити, моноцити) до ІЛ-1 ($8,4 \pm 1,3$ порівняно з показником у контрольній групі - $2,5 \pm 0,3$, $p \leq 0,05$), була вірогідно збільшеною, тоді як кількість розчинних рецепторів до ІЛ-6 - зниженою. Встановлені нами значні порушення характерні для імунопатологічного процесу і свідчать про розвиток аутоімунної і імунозапальної реакцій.

При пізній формі розацеа (група В) призначається зовнішня терапія (скінорен гель 15 %), яка поєднується із загальною терапією: 9-10-денний пероральний прийом орнідазолу (тибералу) в добовій дозі 0,5 г, застосуванням ербісола по 2 мл № 15 через день. Також призначається ретинол по 50000 МО на добу протягом місяця і піридоксин 50 мг № 15 через день.

Після проведеної терапії зареєстровано незначну нормалізацію клітинних і гуморальних чинників імунітету. Покращення відзначали лише для ІРІ (за рахунок збільшення кількості клітин-супресорів (CD_8) і функціонально-метаболічних можливостей нейтрофілів крові ($50,3 \pm 4,1$ порівняно з показником до лікування $74,0 \pm 8,0$, $p \leq 0,05$). Після проведеного лікування поліпшення клінічного стану хворих практично не встановлено. Проте рівень прозапальних цитокінів вірогідно знизився, хоча й не досяг нормальних значень, що свідчить про зменшення активності імунозапальної реакції і зниження агресії ІКК. Зменшилася і аутоімунна напруга, про що свідчить і зниження рівня аутоантитіл до тканин печінки, підшлункової залози і шкіри.

Спостереження за цією групою хворих протягом 2 років довели, що після застосованої терапії стійкий клінічний ефект у хворих на прерозацеа і судинну форму спостерігався протягом 5-6 місяців, у хворих на запальну форму - 4-5 місяців, у пацієнтів на пізню форму - 1-2 місяці. Рецидиви захворювання відбувалися, порівняно з групою хворих, які отримували базове лікування, рідше - 2-3 рази на рік.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової задачі з підвищення ефективності лікування хворих на різні клінічні форми розацеа шляхом комплексної диференційованої терапії з урахуванням клінічного стану пацієнтів, а також ступеня порушень імунопатологічних реакцій. Уперше патогенетично обгрунтована доцільність використання в комплексному лікуванні хворих на розацеа імунокоригуючих, антигістамінних препаратів та препаратів азелаїнової кислоти.

1. При обстеженні 80 хворих на розацеа (із них з прерозацеа - 27,5 %, із судинною формою - 30%, із запальною - 25%, із пізньою - 17,5% осіб) виявлено, що на це захворювання страждають

переважно особи у віці від 36 до 55 років, як чоловіки (62,5 %), так і жінки (64,1 %): чоловіки - частіше на запальну форму розацеа (44,5 %), тоді як жінки – на прерозацеа (37,7 %); серед супутніх захворювань переважали хронічний холецистит (28,7 %), хронічний гастрит (25 %), гіпертонічна хвороба (58,1 %), гіперплазія щитоподібної залози (50%), неврози (53,7 %), депресивний стан (57,5 %); найбільш частим факторами загострення акне розацеа є харчова алергія (56,2 %) і контактний дерматит (50%).

2. Встановлено, що у хворих на розацеа імунозапальний процес, за рахунок високого рівня прозапальних цитокінів ІЛ-1, ІЛ-6 та їх розчинних рецепторів і рівня СРБ, був особливо вираженим при запальній та пізній формах захворювання.

3. Визначено, що для пацієнтів із запальною формою розацеа характерна активна імунозапальна реакція, яка проявляється гіперсекрецією медіаторів запалення на фоні низьких резервних можливостей нейтрофілів ($13,89 \pm 0,6$, порівняно з показником у контрольній групі - $41,0 \pm 3,1$, $p \leq 0,05$), а при пізній формі, крім того, виявлено гіперсекрецію агресивних форм кисню нейтрофілами (в НСТ-тесті) ($64,6 \pm 2,9$, порівняно з показником у контрольній групі - $24,9 \pm 3,6$, $p \leq 0,05$).

4. Показано, що якщо у хворих із прерозацеа аутоімунізація незначного ступеня розвивалася за гуморальним типом, то при судинній формі вона проходила як за гуморальним, так і за клітинним (в більшому ступені) типом. При запальній та пізній формах розацеа значно зростала ступінь аутоімунізації за клітинним типом ($6,0 \pm 0,5$, порівняно з таким у контрольній групі - $2,5 \pm 0,8$, $p \leq 0,05$). Кількість аутоантитіл до тканин шкіри ($24,0 \pm 1,9$, порівняно з показником у контрольній групі - $3,7 \pm 0,3$, $p \leq 0,05$), печінки ($25,0 \pm 1,9$, порівняно з показником у контрольній групі - $10,0 \pm 0,01$, $p \leq 0,05$) та підшлункової залози ($23,0 \pm 1,9$, порівняно з показником у контрольній групі - $10,0 \pm 0,02$, $p \leq 0,05$), була найбільшою при пізній формі розацеа, починаючи зростати із запальної форми.

5. Встановлено виражену алергізацію високого ступеня в групах хворих на судинну і запальну форми розацеа, про що свідчать високий рівень ІgE-загального ($101,1 \pm 8,5$, порівняно з показником у контрольній групі - $43,2 \pm 2,0$, $p \leq 0,05$), та алерген специфічного ($2,2 \pm 0,12$, порівняно з показником у контрольній групі - $0,3 \pm 0,01$, $p \leq 0,05$). При пізній формі розацеа алергізація характеризується високим рівнем ІgE-алергенспецифічного ($1,6 \pm 0,15$, порівняно з показником у контрольній групі - $0,3 \pm 0,01$, $p \leq 0,05$) при нормальному рівні ІgE-загального, що може свідчити про виснаження імунної системи при тривалому перебігу захворювання.

6. На підставі одержаних результатів розроблено оригінальну комплексну методику лікування хворих на розацеа. Індивідуалізоване лікування залежно від вираженості імунопатологічних реакцій у різних клінічних групах розацеа включало: скінорен гель, як зовнішню терапію, фексофаст при підвищеній алергізації, ербісол при вираженій імунозапальній реакції.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Комплексна терапія розацеа повинна проводитися диференційовано з урахуванням змін в імунній системі.

2. Для корекції імунологічних показників у хворих з запальною і пізньою формами призначали ербісол, який є препаратом з імуномодулюючою, гепатопротекторною та протизапальною дією. Імуномоделююча дія препарату пов'язана з підвищенням активності макрофагів, а також N-, T-кілерів і T-хелперів, нормалізацією продукції прозапальних цитокінів за рахунок відновлення функціонального стану фагоцитів крові. Ербісол коригує активність T-супресорів, B-лімфоцитів і деяких інших факторів гуморального і клітинного імунітету. Препарат індукує синтез інтерферону і фактора некрозу пухлин. Таким чином, одним із показань до призначення цього засобу можуть бути і дерматологічні захворювання, зокрема розацеа. Ербісол у вигляді розчину для ін'єкцій призначали внутрішньом'язово щоденно по 2 мл протягом 10-15 діб, бажано ввечері, перед сном, о 20-22 годині, через 2-3 години після їжі.

3. З огляду на те, що у пацієнтів із судинною і запальною формами був дуже високий рівень IgE загального, доцільно включити в комплексну терапію таких хворих антигістамінний препарат фексофаст. Цей препарат має діючу речовину фексофенадин. Основним механізмом протиалергійної дії цього препарату є конкурентне блокування H1-рецепторів гістаміну без впливу на H2- і H3 рецептори. Взаємодія IgE фіксованого на базофілах з антигеном приводять до дегрануляції базофілів та екзоцитозу гістаміну. Визволений гістамін за принципом зворотного зв'язку блокує подальшу секрецію гістаміну. Широкий спектр ефектів гістаміну обумовлює доцільність застосування у хворих на розацеа антигістамінних препаратів. Фексофаст призначався по 120 мг 1 раз на добу протягом 10 днів.

4. Симптоматична терапія, яка прискорювала патологічний процес, крім холодних примочок, включала застосування 15 % скінорен гелю, який призначали двічі на добу. Азелаїнова кислота є проміжним продуктом обміну ліпідів і не перетворюється на метаболіти з видимою токсичністю. Азелаїнова кислота має такі фармакотерапевтичні властивості, спрямовані на основні чинники патогенезу розацеа: протизапальна, антипроліферативна, антибактеріальна. Неспецифічна протизапальна дія азелаїнової кислоти полягає в інгібуванні ряду ферментів (зокрема оксидоредуктази) і утворенні гідроксильних радикалів нейтрофілами. Крім того, в умовах *in vitro* азелаїнова кислота нейтралізує активність реакційноздатних радикалів кисню (гідроксильний радикал, супероксидний аніонний радикал), інгібує утворення цих радикалів нейтрофілами. Препарат наносили на уражені ділянки шкіри двічі на день. Тривалість лікування становила від 4 тижнів до 3 місяців.

Запровадження в клінічній практиці запропонованих диференційованих методів лікування

хворих на розацеа дозволить підвищити ефективність лікування хворих та стійкість ремісії, а також покращити медико-соціальні показники хворих на розацеа.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

1. Стоянова Е.В. Уровень провоспалительных цитокинов у больных розацеа с разными клиническим формами в динамике лечения. // Дерматовенерология косметология сексопатология. - 2005. - №3-4 (8). - С. 93 – 97.
2. Калюжная Л.Д., Гавриленко Т.И., Стоянова Е.В., Корнилина Е.М., Рыжова Н.А. Проявления иммунного реагирования у больных разными клиническими формами розацеа. // Дерматология та венерология. - 2005. - №2. - С. 38-41.
3. Стоянова Е.В. Клинико-иммунологическая характеристика больных розацеа в динамике лечения. // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. - 2005. - №1 - 2(8). - С. 63-68.
4. Стоянова О.В. Особенности прояву гіперреакції імунної системи у хворих на розацеа в залежності від клінічних форм захворювання. // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. випуск 14, книга 1. - 2005. - С. 449-453.
5. Калюжная Л.Д., Стоянова Е.В., Возианова С.В. Клинико-иммунологическая оценка состояния больных с различными клиническими формами розацеа. // Дерматология та венерология. - 2006. - №3 (33). - С. 55-61.
6. Калюжная Л.Д., Гавриленко Т.И., Стоянова О.В., Корнилина Е.М. Состояние провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка у больных розацеа с различными проявлениями аутоиммунных реакций. // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2005. - №3.- С. 15-18.
7. Калюжна Л.Д., Возіанова С.В., Стоянова О.В., Черкасова О.Г., Ковальчук І.В. Основні аспекти етіопатогенезу, клініки і лікування розацеа. // Методичні рекомендації. Київ. - 2005. – 42 с. (Особисто провела обстеження та лікування пацієнтів, здійснювала первинне та повторні дослідження, аналіз отриманих результатів та обґрунтування нових підходів до лікування хворих).
8. Калюжна Л.Д., Стоянова О.В., Гавриленко Т.І. Зміни в імунопатологічних реакціях у хворих на різні форми розацеа. // Матеріали науково-практичної конф. “Вік та шкіра”. - Київ. - 2004. - С. 115-116.
9. Стоянова Е.В. Особенности проявления иммунного реагирования у больных с разными клиническими формами розацеа. // Тези доповідей науково-практичної конф. “Розробки молодих вчених в дерматології”. - Київ. - 2005. - С. 72-73.
10. Стоянова Е.В. Состояние уровня ИЛ-1, ИЛ-6 и их растворимых рецепторов у больных розацеа. // Тези міжнародної студентської наукової конференції “Актуальні питання в сучасній медицині”. - Харків. - 2006. - С. 36-37.

11. Стоянова Е.В. Уровень провоспалительных цитокинов у больных разными клиническими формами розацеа. // Тези доповідей науково-практичної конференції “Шкіра та внутрішні хвороби, дерматологічний синдром”. Київ.- 2005. -С. 11-12.

АНОТАЦІЯ

Стоянова О. В. Диференційований підхід до лікування хворих на різні форми розацеа з урахуванням вираженості імунopatологічних реакцій. -Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.20. – шкірні та венеричні хвороби – Державна установа “Інститут дерматології та венерології АМН України”, Харків, 2007.

Дисертація присвячена вдосконаленню комплексної терапії хворих на різні клінічні форми розацеа з урахуванням вираженості змін в імунній системі. Доведено, що у хворих на розацеа присутні зміни в імунній системі (запалення, алергізація і аутоімунізація). Встановлено, що у хворих на розацеа запальний процес, за рахунок високого рівня прозапальних цитокінів ІЛ-1, ІЛ-6 та їх розчинних рецепторів і рівня СРБ, був особливо вираженим при запальній та пізній формах захворювання. Показано, що рівень кількості аутоантитіл до тканин шкіри, печінки та підшлункової залози була найбільшою при пізній формі розацеа, починаючи зростати із запальної форми.

Встановлено виражену алергізацію високого ступеня в групах хворих на судинну і запальну форми розацеа, про що свідчать високий рівень ІgЕ-загального, та алергенспецифічного. Враховуючи отримані результати, розроблено і проведено індивідуалізоване лікування яке включало: скінорен гель, фексофаст, ербісол залежно від вираженості імунopatологічних реакцій в різних клінічних групах розацеа.

Ключові слова: розацеа, імунна система, цитокіни, алергізація, аутоімунізація, лікування.

АННОТАЦИЯ

Стоянова Е. В. Дифференцированный подход к лечению больных разными формами розацеа с учетом выраженности иммунопатологических реакций. -Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.20. – кожные и венерические болезни – Государственное учреждение “Институт дерматологии и венерологи АМН Украины”, Харьков, 2007.

Диссертация содержит результаты разностороннего обследования больных розацеа. Клиническое обследование показало, что розацеа чаще болеют люди в возрасте от 36 до 55 лет, мужчины чаще воспалительной формой, тогда как женщины - прерозацеа.

Проведенное иммунологическое исследование выявило в группе больных прерозацеа следующие нарушения: повышение количества циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК),

достоверное повышение внутриклеточного кислородзависимого метаболизма нейтрофилов с низкими резервными возможностями.

В группе больных с сосудистой формой розацеа. У этих больных установлен более широкий спектр нарушений в иммунной системе. Наблюдается снижение пролиферативной способности клеток в реакции бласттрансформации (РБТЛ) на ФГА и повышена их сенсibilизация в ответ на специфический антиген к ткани кожи. В нейтрофилах и моноцитах отмечается активация внутриклеточного кислородзависимого метаболизма с одновременным снижением их резервных возможностей. Также в этой группе установлен самый высокий уровень IgE общего относительно контрольной группы и больных 1, 3 и 4 групп, что свидетельствует о преобладании у пациентов с сосудистой формой розацеа аллергического компонента.

В группе с воспалительной формой розацеа у больных наблюдается значительное снижение количества натуральных киллеров (CD16) при достоверно повышенном внутриклеточном кислородзависимом метаболизме нейтрофилов и моноцитов со сниженными их резервными возможностями. Отмечено снижение пролиферативной возможности клеток в РБТЛ на ФГА и значительное повышение их сенсibilизации в ответ на специфический антиген к ткани кожи. В этой группе больных наиболее высокий уровень ЦИК. Значительно повышен уровень СРБ и IgE-общего, что свидетельствует о преобладании у данного контингента лиц выраженной иммуновоспалительной и аутоиммунной реакции, протекающей по клеточному типу.

У больных с поздней формой розацеа отмечены высокий уровень ЦИК и гиперсекреция СРБ. Значительно повышен уровень аутоантител к тканям печени, поджелудочной железы и кожи. Увеличено количество общего пула Т-лимфоцитов и Т-хелперов на фоне снижения Т-супрессоров, что ведет к значительному повышению ИРИ (CD4/CD8). Снижена пролиферативная активность лимфоцитов на фоне повышенной сенсibilизации к специфическим антигенам ткани кожи в РБТЛ. По сравнению с группой контроля и пациентов 1, 2 и 3 групп наблюдался наиболее высокий уровень НСТ-положительных нейтрофилов с их низкими резервными возможностями так и по гуморальному типу.

После проведенного лечения, которое включало в себя наружную терапию (скинорен гель) и общую терапию (эрбисол, фексофаст, тиберал, ретинол, пиридоксин) наблюдалось улучшение клинического состояния пациентов: уменьшение субъективных ощущений, отечности, количества и длительности приливов, исчезновение пустул, уменьшение количества папул. Наблюдение за пациентами на протяжении двух лет показало, что рецидивы отмечались у этих больных реже. Улучшение клинического состояния после лечения у больных с поздней формой розацеа подтверждается и изменениями иммунологического статуса.

У больных с прерозацеа, после проведенной терапии, те незначительные нарушения, которые были установлены в иммунной системе, остались без изменений.

У больных с сосудистой формой, после проведенного лечения наблюдают снижение уровня IgE общего и тенденцию к восстановлению нарушенных функций клеточных факторов системного иммунитета: нормализуются уровень и пролиферативная способность лимфоцитов в РБТЛ и начинают улучшаться функционально-метаболические и резервные возможности нейтрофилов и моноцитов в НСТ-тесте.

У больных с воспалительной формой нормализовалось количество натуральных киллеров (CD16), увеличились резервные возможности нейтрофилов, нормализовались функционально-метаболические и пролиферативные возможности иммуннокомпетентных клеток в РБТЛ на ФГА, а также сенсбилизация лимфоцитов в ответ на специфический антиген к ткани кожи. Значительно снизился уровень СРБ и IgE общего, а также количество ЦИК.

После проведенной терапии у пациентов с поздней формой розацеа отмечается незначительная нормализация клеточных и гуморальных факторов иммунитета. Улучшились лишь ИРИ за счет нормализации числа клеток-супрессоров (CD8) и функционально-метаболических возможностей моноцитов крови, снизился уровень аутоантител к тканям печени, поджелудочной железы и кожи.

Представленное и использованное нами дифференцированное лечение с учетом клинического и иммунологического состояния больных дало возможность улучшить клиническое состояние в 1, 2 и 3 группах. В четвертой группе клинические и иммунологические проявления практически не изменились.

Ключевые слова: розацеа, иммунная система, цитокины, аллергизация, аутоимуннизация, лечение.

ANNOTATION

Stoyanova O.V. Differentiated approach to treatment of patients with different forms of rosacea depending on the evidence of immunopathologic reactions. – Manuscript.

Dissertation for Candidate's Degree in Medicine specialized in 14.01.20 – dermato-venereal diseases – State Establishment “Institute of Dermatology and Venerology of AMS of Ukraine”, Kharkiv, 2007.

The dissertation focuses on the improvement of complex therapy of patients with different clinical forms of rosacea depending on the evidence of changes in the immune system. The changes in the immune system are proved to be present in patients with rosacea (inflammation, allergization, autoimmunization). The inflammatory process in patients with rosacea is detected to be especially evident at inflammatory and late forms of the disease because of a high level of antiinflammatory cytokines IL-1, IL-6 and their soluble receptors and C-reactive protein level. It is shown that the level of the number of autoantibodies to the tissues of skin, liver and pancreas is the highest at the late form of rosacea beginning its grow from the inflammatory form.

It has been detected evident allergization of a high degree in the groups of patients with vascular and inflammatory forms of rosacea; which is proved by a high level of LgE – general and allergenspecific. Proceeding from the obtained data we developed and provided individualized treatment that included Skinoren-gel, Fexofast, Erbisol depending on the evidence of the immunopathologic reactions in different clinical groups.

Key words: rosacea, immune system, cytokines, allergization, autoimmunization, treatment.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ІК	- імунні комплекси
ІКК	- імунокомпетентні клітини
ІІ	- інтерлейкін
ІРІ	- імунорегуляторний індекс
ІФА	- імуноферментний аналіз
Лф	- лімфоцити
МНК	- мононуклеарні клітини
Мц	- моноцит
НСТ-тест	- нітросиній-тетразолієвий тест
Нф	- нейтрофіл
РБТЛ	- реакція бластотрансформації лімфоцитів
СРБ	- С-реактивний білок
ФГА	- фітогемаглютиніном
ЦІК	- циркулюючі імунні комплекси
ШВД	- шкірно-венерологічний диспансер
CD3	-Т-лімфоцити
CD4	- Т-хелпери
CD8	- Т-супресори
CD16	- природні кілери
CD19	- В-лімфоцити
Ig	- імуноглобулін
IgA	- імуноглобулін А
IgE	- імуноглобулін Е
IgG	- імуноглобулін G
IgM	- імуноглобулін М