

## ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РОЗАЦЕА

Ярмолик Е. С. (*yarmolikes@mail.ru*), Горецкая М. В. (*m.v.haretskaya@rambler.ru*),  
Хворик Д. Ф. (*chvorik@mail.ru*), Шулика В. Р. (*valentina\_sh67@mail.ru*)  
УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

*Цель исследования – оценить динамику показателей цитокинового профиля и концентрации VEGF на фоне комплексного лечения у пациентов с папуло-пустулезной формой розацеа в зависимости от степени тяжести. Обследованы 128 женщин, которые были разделены на три группы в зависимости от степени тяжести: I группа – с легкой (n=42), II – со средней (n=49), III – с тяжелой (n=37). Лечение включало назначение фототерапии, топических средств азелаиновой кислоты и антибиотика по оригинальной схеме. В результате проведенного исследования концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , VEGF закономерно увеличивались при утяжелении клинических признаков болезни. Выявлено противовоспалительное действие компонентов комбинированного лечения у пациентов с папуло-пустулезной формой розацеа.*

**Ключевые слова:** розацеа, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), цитокины, лечение.

В современной дерматологии проблема розацеа приобретает все большее значение, а недостаточная эффективность существующих методов лечения ставит данную проблему в ряд наиболее актуальных [9]. Розацеа рассматривается как многофакторное заболевание со значительным числом экзогенных и эндогенных провоцирующих факторов [10]. Взаимосвязь иммунных механизмов с клиническими проявлениями заболевания остается недостаточно изученной. [9, 14]. При проведении многократных гистологических и лабораторных исследований установлено, что розацеа является воспалительным заболеванием с активацией процессов неоваскуляризации и вазодилатации под влиянием вазоактивных пептидов [20]. Наиболее значимым пептидом является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) – цитокин, в 50 000 раз превосходящий активность гистамина и вызывающий расширение и формирование новых сосудов [21]. В исследовании *in vitro* показано, что VEGF синтезируется активированными кератиноцитами после их стимуляции провоспалительными цитокинами [21]. VEGF является мощным фактором повышения проницаемости сосудов. В свою очередь он влечет за собой продукцию энзимов (матриксметаллопротеаз), вызывая деградацию волокон дермы, поддерживающих кровеносные сосуды, провоцируя атонию стенок сосудов и повышая их хрупкость, что может иметь определенное отношение к механизму развития розацеа [10]. Гиперпродукция VEGF (кроме стимуляции ангиогенеза) способствует миграции моноцитов через стенку сосудов дермы с формированием периваскулярных и перифолликулярных инфильтратов, клетки которых под воздействием данного фактора продуцируют ряд провоспалительных цитокинов, что не только продолжает, но и утяжеляет воспалительный каскад, инициированный VEGF [9, 10, 19].

Цитокины – биологически активные пептиды, вырабатываемые как активированными клетками иммунной системы, так и кератиноцитами, и обеспечивающие наличие межклеточных взаимодействий между органами и системами при развитии различных нормальных и патологических процессов, в том числе воспаления и васкуляризации [2, 5]. В исследовании Калужной Л.Д. и соавт. (2005) при лабораторном обследовании 38 пациентов с розацеа было выявлено формирование ранней стадии иммуновоспалительной реакции, что подтверждалось активацией мононуклеаров с достоверным увеличением кон-

центрации интерлейкина-1 (ИЛ-1) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) на фоне значительного повышения растворимых рецепторов к ИЛ-1 и незначительного – к ИЛ-6, а также повышение С-реактивного белка (СРБ) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [12]. В исследовании *in vitro*, проведенном в культуре кератиноцитов, было показано, что после их повреждения полиморфно-ядерные лейкоциты и макрофаги синтезируют фактор некроза опухолей-альфа (ФНО- $\alpha$ ), ИЛ-1 $\beta$ , которые стимулируют кератиноциты, эндотелиальные клетки, а также расположенные вблизи очага иммунные клетки к синтезу VEGF [27]. Таким образом, по мнению Frank et al. (1995), ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  при повреждении кератиноцитов способствуют развитию воспаления и косвенно являются стимуляторами ангиогенеза [27].

Известно, что ИЛ-1 $\beta$  играет центральную роль в локальном, системном, остром и хроническом воспалении. Он обладает широким спектром биологических функций: усиливает функциональную активность всех клеток – участников как воспалительного процесса, так и репаративного этапа восстановления поврежденной ткани [8]. ФНО- $\alpha$  оказывает цитотоксическое, иммуномодулирующее и метаболическое действие. Он стимулирует продукцию ИЛ-1, ИЛ-6, оказывает выраженное хемотаксическое действие на моноциты, принимает активное участие в воспалительных реакциях, вызывает экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток сосудов, что приводит к повышению прилипания нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов на поверхности этих клеток. ФНО- $\alpha$  играет ведущую роль в клеточном иммунитете, способствует не только хемотаксису, но и клеточной пролиферации, усиливающей воспаление [8, 10]. Кроме того, ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$  стимулируют рост диплоидных фибробластов, приводя к повышению продукции глюкозаминогликанов, коллагена и способствуя фиброобразованию, запуску второго гуморального ответа с гиперпродукцией IgG, IgA [15]. Биологическая роль ИЛ-6 заключается в регуляции обмена веществ, в индукции восстановительных механизмов и активации иммунной защиты (активация и дифференцировка Т-клеток, вызревание В-клеток, синтез СРБ, усиление гемопоэза). Наряду с этим доказано угнетающее действие ИЛ-6 на воспалительную реакцию путем торможения синтеза ряда провоспалительных субстанций, в том числе ФНО- $\alpha$  [16].

Повышение в коже уровня медиаторов воспаления и свободных радикалов способствуют Т-клеточной пролиферации и формированию воспалительных морфологических элементов [13]. Синтезируясь в очаге воспаления, цитокины воздействуют практически на все клетки, участвующие в развитии воспаления, включая гранулоциты, макрофаги, фибробласты, клетки эндотелия и эпителиев, а затем на Т- и В-лимфоциты. В рамках иммунной системы цитокины осуществляют взаимосвязь между неспецифическими защитными реакциями и специфическим иммунитетом, действуя в обоих направлениях. В случае несостоятельности местных защитных реакций цитокины попадают в циркуляцию, их действие проявляется на системном уровне [8].

Исследования многих авторов показывают участие большого количества иммунных клеток, клеток крови, протеаз, медиаторов воспаления, антимикробных пептидов, приводящих последовательно к гиперваскуляризации, воспалению и гиперплазии [9]. Выяснение этих вопросов актуально для разработки методов терапии и профилактики розацеа.

Светолечение (фототерапия) – применение с лечебной целью искусственно получаемого инфракрасного, видимого (красные, синие лампы) и ультрафиолетового излучения [1, 3]. Глубина проникновения световой энергии различна: наибольшая в области красных и инфракрасных и наименьшая – у ультрафиолетовых лучей [3]. Известно, что чем больше длина волны, тем глубже ее пенетрация в ткани. Красный свет ( $\lambda=630$  нм) способен проникать в кожу на глубину до 6 мм, тогда как синий свет ( $\lambda=415$  нм) – лишь на 1-2 мм [4]. Синий свет стимулирует образование в коже порфирина, который поглощает свет, выделяя при этом в большом количестве синглетный кислород, способный уничтожать бактерии [24,26]. Красный свет обладает противовоспалительными свойствами за счет высвобождения цитокинов из макрофагов и других иммунных клеток [23, 25].

Дальнейшие исследования позволят связать механизмы развития розацеа. В связи с вышеизложенным, необходим поиск новых подходов к терапии розацеа, увеличивающих продолжительность ремиссии на основе комплексного изучения метаболических звеньев патогенеза данной патологии.

На сегодняшний день в Республике Беларусь для лечения пациентов с розацеа используют системные антибиотики (тетрациклины, метронидазол) и препараты для местной терапии (1% гидрокортизоновая мазь или крем, водовзбалтываемые взвеси, содержащие метронидазол, серу). При этом не учитывается форма и степень тяжести заболевания. Кроме того, до настоящего времени не существует единого мнения о наличии противовоспалительного действия используемых препаратов.

**Цель исследования** – установление особенностей цитокинового статуса и значения концентрации VEGF при комплексном лечении пациентов с папуло-пустулезной формой розацеа (РПП) в зависимости от степени тяжести.

#### **Материалы и методы**

Для оценки эффективности предложенного метода было обследовано 128 женщин с РПП в возрасте от 18 до 68 лет ( $40,1 \pm 0,99$  год). Степень тяжести РПП устанавливали на основании классификации, предложенной Р.Е. Pochi, A.R. Shalita et al. (1991), учитывающей клинические признаки заболевания [28]. В качестве лабораторных критериев оценки степе-

ни тяжести были концентрация суммарных нитрат/нитритов и церулоплазмينا в плазме крови, а также фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в сыворотке крови.

В зависимости от степени тяжести РПП все обследуемые пациенты были распределены на 3 группы: 1 группа – с легкой ( $n=42$ ), 2 группа – со средней ( $n=49$ ), 3 группа – с тяжелой ( $n=37$ ) степенью тяжести. Контрольную группу составила 41 практически здоровая женщина. В соответствии со способом лечения каждая из групп была разделена на две подгруппы: подгруппа А включала женщин, получавших стандартное лечение согласно действующим клиническим протоколам (стандартам) обследования и лечения дерматовенерологических пациентов. Подгруппа Б составили пациенты, получавшие дифференцированную терапию по оригинальной схеме в зависимости от степени тяжести заболевания, с назначением комбинированного лечения, включающего использование фототерапии, топических средств азелаиновой кислоты и антибиотика по оригинальной схеме. Причем при легкой степени тяжести РПП назначали локальную фототерапию облучателем, одновременно излучающим высокоинтенсивный синий (415 нм) и красный (630 нм) свет 3 раза в неделю, через день в количестве 12 процедур, начиная с 4-х мин. и увеличивая на 2 мин. длительность каждой последующей процедуры. При средней степени дополнительно к фототерапии использовали аппликации 20% крема или 15% геля азелаиновой кислоты 2 раза в сутки в течение месяца. При тяжелой степени применяли фототерапию, аппликации азелаиновой кислоты и системный антибиотик, к которому установлена чувствительность выделенных из пустул микроорганизмов.

У пациентов с тяжелой степенью тяжести РПП до начала терапии с целью выбора стартового антибиотика проводилось микробиологическое исследование содержимого пустул с идентификацией бактерий и определением чувствительности их к антибиотикам с помощью микробиологического анализатора VITEC 2 (Биомерье, Франция). Определение концентрации VEGF и провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ ) осуществляли методом твердофазного иммуноферментного анализа: в плазме крови с помощью стандартных наборов ЗАО «Вектор Бест», в сыворотке крови – стандартного набора Human VEGF ELISA, DRG®. Статистические методы обработки результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.0. В тех случаях, когда распределение было нормальным, использовали критерий Стьюдента, а в случае отличного от нормального – U-критерий Манна-Уитни для независимых групп и критерий Wilcoxon – для зависимых групп. Достоверными считали различия между сравниваемыми рядами с уровнем достоверности 95% ( $p < 0,05$ ).

#### **Результаты и обсуждение**

В клинических исследованиях определение цитокинов используется как достоверный диагностический инструмент прогнозирования течения и исхода патологического процесса. Изучение концентрации цитокинов позволяет получить информацию о функциональной активности разных типов иммунокомпетентных клеток, тяжести воспалительного процесса, его возможном переходе на системный уровень [5, 8]. Для оценки состояния медиаторов иммунных процессов до лечения и через месяц после оконча-

ния терапии проводилось определение концентрации VEGF и провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ).

При анализе уровня данных показателей до лечения у пациентов с розацеа были установлены достоверные изменения со стороны продукции фактора роста эндотелия сосудов и провоспалительных цитокинов (табл. 1).

**Таблица 1.** – Содержание ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и VEGF у женщин с РПП до лечения

Цитокины	Содержание цитокинов, пг/мл			
	контроль (n=41)	1 группа (n=42)	2 группа (n=49)	3 группа (n=37)
ИЛ-1 $\beta$	3,28 $\pm$ 0,13	3,68 $\pm$ 0,09*	3,98 $\pm$ 0,10*#	4,32 $\pm$ 0,12*#@
ИЛ-6	1,25 $\pm$ 0,06	1,34 $\pm$ 0,09	1,48 $\pm$ 0,09	1,80 $\pm$ 0,13*#@
ФНО- $\alpha$	1,55 $\pm$ 0,04	1,71 $\pm$ 0,05*	1,84 $\pm$ 0,08*	2,21 $\pm$ 0,10*#@
VEGF	77,81 $\pm$ 4,42	93,72 $\pm$ 4,98*	107,93 $\pm$ 5,03*#	122,15 $\pm$ 4,5*#@

Примечания: \* – достоверность показателей относительно контрольной группы;

# – достоверность показателей относительно 1-й группы,

@ – достоверность показателей относительно 2-й группы

В сыворотке крови пациентов 1-й ( $p < 0,05$ ), 2-й ( $p < 0,001$ ) и 3-й ( $p < 0,001$ ) групп концентрация VEGF до лечения была достоверно выше по сравнению с контрольной. Кроме того, уровень эндотелиального фактора достоверно повышался при ухудшении клинических проявлений болезни.

В плазме крови пациентов с РПП отмечалось увеличение содержания цитокинов провоспалительного профиля (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) по сравнению со здоровыми лицами, зависящее от степени тяжести заболевания. При этом выраженность воспалительного процесса у пациентов с РПП возрастала с утяжелением клинической картины заболевания. При изучении концентрации отдельных цитокинов у пациентов с разной степенью тяжести РПП нами установлено достоверное повышение уровня ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  во всех группах обследуемых пациентов, а также ИЛ-6 у пациентов с тяжелой степенью тяжести РПП по сравнению с контрольной группой. Представленные в табл. 1 результаты подтверждают развитие воспалительного ответа.

Следующей задачей настоящего исследования было изучение эффективности фототерапии синим и красным спектром при лечении РПП легкой степени тяжести. Лечение облучением синего спектра часто дополняется красным светом, который способствует активации накопления АТФ в клетках кожи человека (фотобиомодуляционный эффект) и повышает частоту положительных ответов на фототерапию розацеа [4]. Известно также, что красный свет обладает противовоспалительным действием, регулируя высвобождение цитокинов из макрофагов и других клеток [23, 25]. Цитокины стимулируют пролиферацию фибробластов и продукцию факторов роста, влияя на воспалительный процесс, способствуя процессам репарации [5]. Эффект синего и красного света может действовать синергически в уменьшении восстановления при РПП путем объединения антибактериальных и противовоспалительных эффектов. При оценке клинической эффективности проведенного оптимизированного лечения ни в одной из групп не отмечено случаев ухудшения состояния пациентов либо полного отсутствия положительной динамики. После проведения оптимизированной терапии у пациентов с легкой степенью тяжести отмечалось достоверное

снижение уровней ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ , концентрации которых достигали нормальных значений (табл. 2).

**Таблица 2.** – Содержание ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и VEGF у пациентов с легкой степенью тяжести РПП до лечения и через 1 месяц после отмены терапии

Цитокины	Содержание цитокинов, пг/мл			
	до лечения		через месяц после окончания лечения	
	1А подгруппа (n=21)	1Б подгруппа (n=21)	1А подгруппа (n=21)	1Б подгруппа (n=21)
ИЛ-1 $\beta$	3,82 (3,52;4,18)	3,59 (3,32;3,88)	3,34 (3,16;4,12)	3,24* (3,12;3,88)
ИЛ-6	1,47 (0,91;1,64)	1,41 (1,19;1,56)	1,43 (0,86;1,92)	1,24 (1,02;1,32)
ФНО- $\alpha$	1,76 (1,48;1,95)	1,74 (1,48;1,86)	1,73 (1,24;1,98)	1,46* (1,36;1,71)
VEGF	88,13 (79,36;107,66)	92,33 (58,06;129,2)	88,76 (74,99;118,29)	78,24* (62,06;108,76)

Примечание: группа 1 – пациенты с легкой степенью тяжести папуло-пустулезной формы розацеа; 1А – стандартное лечение; 1Б – оригинальное лечение; \* – достоверность показателей до и после лечения

Стандартная терапия в 1А подгруппе не оказывала влияния на показатели цитокинового профиля (табл. 2).

Таким образом, проведение оптимизированной терапии синим и красным светом оказалось эффективным и безопасным методом лечения легкой степени тяжести РПП, что подтверждалось нивелированием кожных проявлений, бактериологическим исследованием и лабораторными показателями [18]. Интегральное видимое излучение вызывает в коже выделение тепла, которое изменяет импульсную активность термомеханочувствительных волокон кожи, активирует сегментарно-рефлекторные и местные реакции микроциркуляторного русла [11]. Вызываемые видимым излучением конформационные перестройки элементов дермы активируют иммуногенез кожи и локальную гуморальную регуляцию обменных процессов в коже [11].

Пациенты со средней степенью тяжести РПП 2Б подгруппы в качестве лечения получали оптимизированную терапию, включающую использование фототерапии и аппликаций 20% крема или 15% геля азелаиновой кислоты. Азелаиновая кислота представляет собой 1,7-гептан-дикарбоновую кислоту натурального происхождения [6, 22]. Синтезируется эндогенно в небольших количествах как промежуточный продукт омега-окисления жирных кислот и не превращается в метаболиты с видимой токсичностью. Противовоспалительное действие азелаиновой кислоты заключается в преимущественном влиянии на ранние триггерные реакции воспалительного процесса – образование свободных радикалов, синтез про- и противовоспалительных цитокинов [6]. Механизм противовоспалительного действия азелаиновой кислоты основан на блокировании важных провоспалительных путей, таких как MAPK (митоген-активированной протеинкиназой) и, как следствие, NF- $\kappa$ B (ядерным фактором каппа-В); активации противовоспалительных белков PPAR $\gamma$  (внутриклеточного рецептора, активируемого пролифератором пероксисом- $\gamma$ ), что дополнительно препятствует активации пути NF- $\kappa$ B; подавлению активности провоспалительных медиаторов. В результате азелаиновая кислота снижает выработку и функциональную активность провоспалительных

цитокинов [6]. Антиоксидантная активность заключается в избирательном проникновении в активированные воспаленные клетки [22].

В данной группе наблюдалось достоверное снижение концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и VEGF (табл. 3).

**Таблица 3.** – Содержание ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и VEGF у пациентов со средней степенью тяжести РПП до лечения и через 1 месяц после отмены терапии

Цитокины	Содержание цитокинов, пг/мл			
	до лечения		через месяц после окончания лечения	
	2А подгруппа (n=24)	2Б подгруппа (n=25)	2А подгруппа (n=24)	2Б подгруппа (n=25)
ИЛ-1 $\beta$	4,05 (3,52; 4,81)	3,96 (3,52; 4,24)	4,38 (3,34; 4,78)	3,76* (3,36; 4,14)
ИЛ-6	1,75 (1,29; 2,2)	1,28 (0,91; 1,76)	1,55 (1,19; 2,03)	1,12 (0,86; 1,52)
ФНО- $\alpha$	1,96 (1,57; 2,38)	1,72 (1,46; 2,25)	1,78* (1,43; 2,0)	1,74* (1,32; 2,04)
VEGF	95,98 (72,68; 124,88)	116,14 (96,87; 136,51)	87,33 (70,64; 103,31)	87,63** (74,78; 108,86)

*Примечание:* группа 2 – пациенты со средней степенью тяжести папуло-пустулезной формы розацеа; 2А – стандартное лечение; 2Б – оригинальное лечение; \* – достоверность показателей до и после лечения

Стандартная терапия, проводимая во 2А подгруппе, приводила к достоверному снижению только ФНО- $\alpha$  (табл. 3).

У пациентов 3Б подгруппы, в качестве лечения получавших оптимизированную терапию, включающую фототерапию (синий + красный свет) в сочетании с системным антибиотиком (левофлоксацин) и местной терапией (аппликаций 20% крема или 15% геля азелаиновой кислоты), наблюдалось достоверное снижение концентрации ФНО- $\alpha$  (табл. 4). Назначение левофлоксацина продиктовано 100% чувствительностью к нему выделенных микроорганизмов и минимальным перечнем побочных действий [17]. Кроме того, он является одним из самых безопасных фторхинолонов, по механизму действия вызывает нарушение синтеза ДНК микроорганизмов, без повреждения клеток. В связи с этим не происходит повышения уровня провоспалительных цитокинов, что предпочтительно при лечении розацеа.

Стандартная терапия в 3А подгруппе не приводила к достоверному снижению изучаемых иммунологических показателей (табл. 4).

**Таблица 4.** – Содержание ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и VEGF у пациентов с тяжелой степенью тяжести РПП до лечения и через 1 месяц после отмены терапии

Цитокины	Содержание цитокинов, пг/мл			
	до лечения		через месяц после окончания лечения	
	3А подгруппа (n=18)	3Б подгруппа (n=19)	3А подгруппа (n=18)	3Б подгруппа (n=19)
ИЛ-1 $\beta$	4,25 (4,03; 4,96)	4,04 (3,65; 4,72)	4,11 (3,78; 4,82)	4,18 (3,56; 4,46)
ИЛ-6	2,11 (1,54; 2,42)	1,47 (0,91; 2,26)	1,88 (1,34; 2,24)	1,25 (0,89; 1,86)
ФНО- $\alpha$	2,19 (1,66; 2,36)	2,29 (1,5; 2,82)	1,96 (1,76; 2,38)	1,88* (1,56; 2,44)
VEGF	126,54 (108,4; 137,81)	121,16 (103,99; 150,37)	110,51 (92,56; 132,78)	84,56*** (74,82; 104,86)

*Примечание:* группа 3 – пациенты с тяжелой степенью тяжести папуло-пустулезной формы розацеа; 3А – стандартное лечение; 3Б – оригинальное лечение; \* – достоверность показателей до и после лечения

Под воздействием провоспалительных цитокинов кератиноциты синтезируют VEGF, в результате чего усиливаются проницаемость и вазодилатация, что приводит к развитию стойкой эритемы [9]. VEGF является ключевым регулятором ангиогенеза [10]. У всех обследуемых пациентов независимо от степени тяжести традиционное лечение не оказывало влияния на концентрацию VEGF (табл. 1-4). После проведенного оптимизированного лечения уровень VEGF нормализовался во всех группах подгруппы Б до уровня значений в контрольной группе.

Таким образом, у пациентов с розацеа исходное содержание VEGF в сыворотке крови достоверно выше, чем в контрольной группе, при этом уровень VEGF зависел от степени тяжести РПП. Комплексная терапия приводила к снижению концентрации VEGF до нормальных показателей.

### Заключение

У пациентов с розацеа провоцируется выработка провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ , которые стимулируют кератиноциты к синтезу VEGF [10]. Накопление провоспалительных цитокинов обуславливает развитие воспалительной реакции [13]. У большинства пациентов с розацеа установлены те или иные нарушения иммунной системы [7]. По нашим данным, у пациентов с РПП выявлено увеличение содержания ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови, зависящее от стадии заболевания.

Фототерапия активирует метаболизм глуболежащих слоев кожи, усиливает локальный кровоток, обеспечивает лимфодренаж обширных участков тела [11]. Воспаление в коже, в которое вовлекаются иммунокомпетентные клетки врожденного и приобретенного иммунитета с нарастающим цитокиновым факторов роста, приводит к расширению сосудов, способствует выходу клеток из сосудистого русла и формированию новых сосудов [10]. Клинически это выражается вначале расширением сосудов (эритема), затем их дилатацией с развитием телеангиэктазий, пролиферацией клеточных элементов эпидермиса и дермы с образованием папул и пустул, в конце разрастанием соединительной ткани с формированием фимы, в сочетании со стазом не только кровеносных, но и лимфатических сосудов [13]. Воспалительному процессу всегда сопутствует ангиогенез, который если и не инициирует воспалительный процесс, то, безусловно, его усугубляет, тем более, что воспаление принимает хронический, рецидивирующий, а в тяжелых случаях и торпидный постоянный характер [9, 10, 13].

Динамика лабораторных показателей при использовании стандартного или оригинального методов лечения позволяет констатировать наибольшую противовоспалительную (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) активность, а также нормализацию эндотелиальной функции сосудов (VEGF) кожи при проведении комплексной терапии с использованием синего и красного света, азелаиновой кислоты и левофлоксацина на фоне выраженной положительной динамики клинических признаков болезни. Сложность механизмов в развитии розацеа предполагает дифференцированный подход к лечению папуло-пустулезной формы.

### Выводы

1. При утяжелении клинических признаков болезни концентрации VEGF, ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  закономерно увеличиваются. Следовательно, установлена роль фактора роста эндотелия сосудов и провоспалитель-

ных цитокинов в патогенезе РПП.

2. Разработанные методы применения фототерапии пациентам с РПП в сочетании с системными и местными препаратами позволяют добиться длительной клинической ремиссии в сравнении со стандартной терапией.

### Литература

1. Ацюковский, В. А. Об одном забытом методе светолечения / Ацюковский, В. А. – Жуковский: изд. «Петит», 1996. – 19 с.
2. Бабкин, А. В. Состояние желудочно-кишечного тракта и иммунитета у больных розацеа / А. В. Бабкин, М. Л. Федотова // Вестник российской военно-медицинской академии – 2011. – № 3(35). – С. 231–234.
3. Владимиров, В. В. Светотерапия в лечении кожных болезней / В. В. Владимиров // Les nouvelles esthétiques – 2003. – № 2. – С. 90–96.
4. Демина, О. М. Динамика показателей фагоцитоза и клеточных факторов роста у больных вульгарными угрями при фототерапии / О. М. Демина // Клиническая дерматология и венерология – 2013. – № 3. – С. 23–29.
5. Демьянов, А. В. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике / А. В. Демьянов, А. Ю. Котов, А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2003. – №3. – С. 82 – 85.
6. Духанин, А. С. Современные критерии рациональной фармакотерапии акне у женщин. Взгляд клинического фармаколога / А. С. Духанин // Клиническая дерматология и венерология – 2012. – № 2. – С. 108–117.
7. Лазерные технологии в коррекции сосудистых изменений / О. В. Жукова [и др.] // Вестник последипломного медицинского образования: научно-практический и информационный журнал – 2012. – № 2. – С. 5–16
8. Лемякина, Е. В. Роль оценки полиморфизма генов цитокинов в оптимизации лечения хронических неспецифических цервицитов: дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Е. В. Лемякина. – Волгоград, 2014. – 159 л.
9. Молекулярные механизмы патогенеза розацеа (обзор) / А. В. Давыдова [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал – 2013. – Т. 9, № 3. – С. 561–565.
10. Олисова, О. Ю. Роль фактора роста сосудистого эндотелия в патогенезе розацеа и его медикаментозная коррекция / О. Ю. Олисова, М. И. Додина, Н. Е. Кушлинский // Клиническая дерматология и венерология – 2012. – № 1. – С. 49–55.
11. Применение полихроматического некогерентного поляризованного света в дерматологии, косметологии и эстетической медицине / О. Л. Иванов [и др.]. – М., 2008. – 24 с.
12. Проявления иммунного реагирования у больных различными клиническими формами розацеа / Л. Д. Калюжная [и др.] // Дерматология та венерология. – 2005. – №. 2. – С. 38 – 42.
13. Сайдалиева, В. Ш. Сравнительная характеристика противовоспалительной активности различных методов лечения розацеа / В. Ш. Сайдалиева, Ю. Н. Перламутров, К. Б. Ольховская // Клиническая дерматология и венерология – 2012. – № 3. – С. 68–71.
14. Самцов, А. В. Изотретиноин в лечении розацеа / А. В. Самцов, Ю. Г. Горбунов // Вестник дерматологии и венерологии – 2012. – № 4. – С. 102–104.
15. Царегородцева, М. В. Провоспалительные цитокины как прогностические критерии формирования аутоиммунного оофорита при синдроме Рейтера / М. В. Царегородцева // АГ-инфо – 2006. – №1. – С. 38 – 40.
16. Шварц, В. Регуляция метаболических процессов ин-

3. Выявленные противовоспалительные эффекты компонентов комбинированного лечения у пациентов с РПП заключаются в снижении концентрации провоспалительных цитокинов и VEGF до уровня нормальных показателей.

### Literatura

1. Acyukovskij, V. A. Ob odnom zaby'tom metode svetolecheniya / Acyukovskij, V. A. – Zhukovskij: izd. «Petit», 1996. – 19 s.
2. Babkin, A. V. Sostoyanie zheludochno-kishechnogo trakta i immuniteta u bol'ny'x rozacea / A. V. Babkin, M. L. Fedotova // Vestnik rossijskoj voenno-medicinskoj akademii – 2011. – № 3(35). – S. 231–234.
3. Vladimirov, V. V. Svetoterapiya v lechenii kozhny'x boleznej / V. V. Vladimirov // Les nouvelles esthétiques – 2003. – № 2. – S. 90–96.
4. Demina, O. M. Dinamika pokazatelej fagocitoza i kletochny'x faktorov rosta u bol'ny'x vul'garny'mi ugryami pri fototerapii / O. M. Demina // Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya – 2013. – № 3. – S. 23–29.
5. Dem'yanov, A. V. Diagnosticheskaya cennost' issledovaniya urovnej citokinov v klinicheskoy praktike / A. V. Dem'yanov, A. Yu. Kotov, A. S. Simbircev // Citokiny' i vospalenie. – 2003. – №3. – S. 82 – 85.
6. Duxanin, A. S. Sovremennye kriterii racional'noj farmakoterapii akne u zhenshin. Vzglyad klinicheskogo farmakologa / A. S. Duxanin // Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya – 2012. – № 2. – S. 108–117.
7. Lazernye tehnologii v korrekcii sosudisty'x izmenenij / O. V. Zhukova [i dr.] // Vestnik poslediplomnogo medicinskogo obrazovaniya: nauchno-prakticheskij i informacionny' zhurnal – 2012. – № 2. – S. 5–16
8. Lemyakina, E. V. Rol' ocenki polimorfizma genov citokinov v optimizacii lecheniya xronicheskix nespecificeskix cervicitov: dis. ... kand. med. nauk : 14.01.01 / E. V. Lemyakina. – Volgograd, 2014. – 159 l.
9. Molekulyarnye mexanizmy' patogeneza rozacea (obzor) / A. V. Davy'dova [i dr.] // Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal – 2013. – T. 9, № 3. – S. 561–565.
10. Olishova, O. Yu. Rol' faktora rosta sosudistogo e'ndoteliya v patogeneze rozacea i ego medikamentoznaya korrekciya / O. Yu. Olishova, M. I. Dodina, N. E. Kushlinskij // Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya – 2012. – № 1. – S. 49–55.
11. Primenenie polixromaticheskogo nekogerentnogo polarizovannogo sveta v dermatologii, kosmetologii i e'sticheskoy medicine / O. L. Ivanov [i dr.]. – M., 2008. – 24 s.
12. Proyavleniya immunnogo reagirovaniya u bol'ny'x razlichny'mi klinicheskimi formami rozacea / L. D. Kalyuzhnaya [i dr.] // Dermatologiya ta venerologiya. – 2005. – №. 2. – S. 38 – 42.
13. Sajdalieva, V. Sh. Sravnitel'naya xarakteristika protivovospalitel'noj aktivnosti razlichny'x metodov lecheniya rozacea / V. Sh. Sajdalieva, Yu. N. Perlamutrov, K. B. Ol'xovskaya // Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya – 2012. – № 3. – S. 68–71.
14. Samcov, A. V. Izotretinoin v lechenii rozacea / A. V. Samcov, Yu. G. Gorbunov // Vestnik dermatologii i venerologii – 2012. – № 4. – S. 102–104.
15. Caregorodceva, M. V. Provospalitel'ny'e citokiny' kak prognosticheskie kriterii formirovaniya autoimmunnogo ooforita pri sindrome Rejtera / M. V. Caregorodceva // AG-info – 2006. – №1. – S. 38 – 40.
16. Shvarc, V. Regulyaciya metabolicheskix processov interlejkinom 6 / V. Shvarc // Citokiny' i vospalenie – 2009. –

- терлейкином 6 / В. Шварц // Цитокины и воспаление – 2009. – Т. 8, № 3. – С. 3–10.
17. Ярмолик, Е. С. Видовой состав микроорганизмов в очагах папуло-пустулезной формы розацеа / Е. С. Ярмолик, Д. Ф. Хворик, М. И. Римжа // Медицинская панорама – 2015. – № 6(159). – С. 42–46.
18. Ярмолик, Е. С. Новые подходы к лечению папуло-пустулезной формы розацеа / Е. С. Ярмолик // Медицинская панорама – 2015. – № 8(161). – С. 72–75.
19. Bates, D. O. Regulation of vascular permeability by vascular endothelial growth factors / D. O. Bates, S. J. Harper // *Vascul. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 39. – P. 225–237.
20. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in rosacea / Justine R Smith [et.al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 91. – P. 226–229.
21. Ferrara, N. The biology of VEGF and its receptors / N. Ferrara, H. P. Gerber, J. Le Coutre // *Nat. Med.* – 2003. – Vol. 9. – P. 669–676.
22. Gollnick, H. Azelaic acid 15% gel in the treatment of rosacea / H. Gollnick, A. Layton // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2008. – Vol. 9. Iss. 15. – P. 2699–706
23. In vivo effects of low level lazer therapy on inducible nitric oxide synthase / Y. Moriyama // *Lasers Surg. Med.* – 2009. – Vol. 41. – P. 227–231.
24. Melo, T. B. Uptake of protoporphyrin and violet light photodestruction of *Propionibacterium acnes* / T. B. Melo // *Z. Naturforsch.* – 1987. – Vol. 42. – P. 123–128.
25. Near infrared light protects cardiomyocytes from hypoxia and reoxygenation injury by a nitric oxide dependent mechanism / R. Zhang [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2009. – Vol. 46. – P. 4–14.
26. Papageorgiou, P. Phototherapy with blue (415 nm) and red (660 nm) light in the treatment of acne vulgaris. / P. Papageorgiou, A. Katsambas, A. Chu // *Br. J. Dermatol.* – 2000. – Vol. 142., № 5 – P. 973–978.
27. Regulation of VEGF expression in cultured keratinocytes: Implications for normal and impaired wound healing / S. Frank [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1995. – Vol. 270. – P. 12607–12613.
28. Report of the Consensus Conference on Acne Classification. Washington, D. C., March 24–25, 1990. Group / P. E. Pochi [et.al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1991. Vol. 24. – Iss. 3. – P. 495–500.
- T. 8, № 3. – С. 3–10.
17. Yarmolik, E. S. Vidovoj sostav mikroorganizmov v ochagax papulo-pustuleznoj formy' rozacea / E. S. Yarmolik, D. F. Xvorik, M. I. Rimzha // *Medicinskaya panorama* – 2015. – № 6(159). – С. 42–46.
18. Yarmolik, E. S. Novy'e podxody' k lecheniyu papulo-pustuleznoj formy' rozacea / E. S. Yarmolik // *Medicinskaya panorama* – 2015. – № 8(161). – С. 72–75.
19. Bates, D. O. Regulation of vascular permeability by vascular endothelial growth factors / D. O. Bates, S. J. Harper // *Vascul. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 39. – P. 225–237.
20. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in rosacea / Justine R Smith [et.al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 91. – P. 226–229.
21. Ferrara, N. The biology of VEGF and its receptors / N. Ferrara, H. P. Gerber, J. Le Coutre // *Nat. Med.* – 2003. – Vol. 9. – P. 669–676.
22. Gollnick, H. Azelaic acid 15% gel in the treatment of rosacea / H. Gollnick, A. Layton // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2008. – Vol. 9. Iss. 15. – P. 2699–706
23. In vivo effects of low level lazer therapy on inducible nitric oxide synthase / Y. Moriyama // *Lasers Surg. Med.* – 2009. – Vol. 41. – P. 227–231.
24. Melo, T. B. Uptake of protoporphyrin and violet light photodestruction of *Propionibacterium acnes* / T. B. Melo // *Z. Naturforsch.* – 1987. – Vol. 42. – P. 123–128.
25. Near infrared light protects cardiomyocytes from hypoxia and reoxygenation injury by a nitric oxide dependent mechanism / R. Zhang [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2009. – Vol. 46. – P. 4–14.
26. Papageorgiou, P. Phototherapy with blue (415 nm) and red (660 nm) light in the treatment of acne vulgaris. / P. Papageorgiou, A. Katsambas, A. Chu // *Br. J. Dermatol.* – 2000. – Vol. 142., № 5 – P. 973–978.
27. Regulation of VEGF expression in cultured keratinocytes: Implications for normal and impaired wound healing / S. Frank [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1995. – Vol. 270. – P. 12607–12613.
28. Report of the Consensus Conference on Acne Classification. Washington, D. C., March 24–25, 1990. Group / P. E. Pochi [et.al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1991. Vol. 24. – Iss. 3. – P. 495–500.

## CHARACTERISTIC OF CYTOKINE STATUS IN COMPLEX TREATMENT OF ROSACEA

*Yarmolik E. S., Haretskaya M. V., Khvoryk D. F., Shulika V. R.*

Educational Establishment «Grodno State Medical University», Grodno, Belarus

*The purpose of our research was to investigate changes of concentration of VEGF and pro-inflammatory cytokines after complex treatment in patients with papulo-pustular rosacea depending on its severity. We examined 128 women, which were divided into three groups according to the severity of the disease: group I – with mild rosacea (n=42), group II – moderate rosacea (n=49), group III – severe rosacea (n=37). The treatment included phototherapy, topical azelaic acid and antibiotic used in the original scheme. Our research showed that the concentration of VEGF, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  increased with the severity of clinical symptoms. Anti-inflammatory action of the components of the combined treatment in patients with papulo-pustular rosacea was revealed.*

**Keywords:** rosacea, vascular endothelial growth factor (VEGF), cytokines, treatment.

Поступила: 04.01.2016

Отрецензирована 14.01.2016