

Комплексное лечение больных розацеа с учетом показателей медиаторов воспаления и состояния прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза

Денисенко О. И., Сторожук М. В.

*Высшее государственное учебное заведение Украины
«Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы*

Цель работы – повысить эффективность лечения больных розацеа с учетом изменений показателей медиаторов воспаления, состояния прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза и особенностей клинического течения дерматоза путем разработки комплексной дифференцированной терапии с применением средств противовоспалительного и антиоксидантного действия. **Материал и методы.** Под наблюдением находились 112 больных розацеа (73 женщины, 39 мужчин) в возрасте от 26 до 67 лет. У больных розацеа определяли показатели прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза и медиаторов воспаления (отдельных цитокинов) до и после стандартного лечения (сравнительная группа) и разработанного комплексного лечения с применением препаратов противовоспалительного и антиоксидантного действия (основная группа) по известным методикам. **Результаты.** У больных розацеа установлено существенное повышение активности процессов свободнорадикального окисления липидных и белковых структур с формированием оксидативного стресса и состояния эндогенной интоксикации, доказана их связь с клиническим течением дерматоза. У больных розацеа определено существенное увеличение в сыворотке крови содержания провоспалительных цитокинов (интерлейкинов - 8, 17А и 18), установлена взаимосвязь их изменений с клинической формой дерматоза. Установлена взаимозависимость между показателями оксидативного стресса и уровнем провоспалительных цитокинов у больных розацеа. Разработан усовершенствованный способ комплексного лечения больных розацеа с комбинированным и дифференцированным применением препаратов противовоспалительного и антиоксидантного действия. **Выводы.** Разработанное комплексное лечение больных розацеа с комбинированным и дифференцированным применением на фоне стандартной терапии антигистаминных препаратов с противовоспалительной активностью быстрого (с содержанием биластина) и пролонгированного действия (кетотифена фумарат) и антиоксидантного препарата этилметилгидроксипиридина сукцината достоверно улучшает как ближайшие, так и отдаленные клинические результаты лечения таких пациентов.

Ключевые слова: комплексное лечение, прооксидантно-антиоксидантный гомеостаз, розацеа, цитокин.

Актуальность темы. Одной из актуальных задач современной дерматовенерологии является повышение эффективности лечения больных розацеа – распространенного хронического дерматоза, который среди населения Украины регистрируют у 3 % лиц, а в структуре болезней кожи составляет от 5% до 8% [1]. Дерматоз возникает преимущественно у лиц трудоспособного возраста, характеризуется поражением кожи лица с тенденцией к затяжному хроническому течению, торпидному к средствам стандартной терапии, оказывает негативное влияние на психоэмоциональное состояние пациентов, снижает их работоспособность и социальную активность [8]. Всё это определяет важное медико-социальное значение проблемы розацеа и обосновывает актуальность дальней-

ших научных исследований по определению патогенетических факторов и совершенствованию способов лечения этого дерматоза [3].

Несмотря на многочисленные исследования, механизмы развития и течения розацеа остаются окончательно не выясненными. Установлено, что розацеа - это мультифакторный воспалительный дерматоз, который возникает в результате действия экзогенных факторов (инсоляция, температурные, химические, алиментарные факторы), активации размножения в коже клещей рода *Demodex*, а также эндогенных механизмов развития дерматоза, среди которых важную роль играют ангиопатии, вегетативные дисфункции, эндокринопатии, заболевания органов пищеварительной системы и т.д. [4].

В последние годы значительное внимание

уделяется изучению иммунных механизмов развития розацеа, в частности исследованию у таких больных медиаторов воспаления - цитокинов, которые являются регуляторами межклеточного взаимодействия, участвуют в реализации иммунного ответа и т.п., однако публикации об изучении цитокинового профиля периферической крови у таких пациентов часто отражают только общие тенденции их изменений без анализа их уровня у больных с различным клиническим течением дерматоза или в процессе лечения таких пациентов [9].

Современными исследованиями также установлено весомую роль в развитии и течении хронических дерматозов, в том числе и розацеа, нарушений прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза, что проявляется активацией процессов свободнорадикального окисления (СРО) липидов, развитием оксидативного стресса и эндогенной интоксикации, что обосновывает назначение таким больным средств антиоксидантного действия [2, 5], однако роль продуктов окислительной модификации белков при розацеа изучена недостаточно. Также отсутствуют данные о возможной взаимосвязи между состоянием прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза и показателями медиаторов воспаления у больных розацеа, изучение которых, учитывая сообщения об активирующем влиянии оксидативного стресса на иммунные звенья воспалительных процессов в организме человека [6, 7], дало бы возможность уточнить механизмы развития воспалительных процессов при различных клинических формах розацеа и усовершенствовать способы лечения таких пациентов.

Таким образом, важное медико-социальное значение розацеа, наличие ряда невыясненных механизмов развития и течения дерматоза, а также актуальность задачи по совершенствованию комплексной терапии таких больных определили цель и задачи наших исследований.

Цель исследования – повысить эффективность лечения больных розацеа с учетом изменений показателей медиаторов воспаления, состояния прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза и особенностей клинического течения дерматоза путем разработки комплексной дифференцированной терапии с применением средств противовоспалительного и антиоксидантного действия.

Материалы и методы исследования. В работе представлены данные обследования и лечения

112 больных розацеа, из них 73 женщины и 39 мужчин в возрасте от 26 до 67 лет. Группу контроля составили 35 практически здоровых лиц (доноров) подобного возраста и пола. Критериями включения пациентов в исследование были:

- наличие клинических проявлений розацеа;
- возраст пациентов – более 18 лет;
- отсутствие вредных привычек;
- наличие согласия пациента на участие в исследовании.

Критериями не включения пациентов в исследование были:

- возраст пациентов – 18 и менее лет;
- наличие демодекоза, других заболеваний кожи, инфекционных и/или сопутствующих соматических заболеваний или их обострений на момент обследования больного;
- наличие вредных привычек;
- отсутствие согласия пациента на участие в исследовании.

При постановке клинического диагноза розацеа принимали во внимание:

- жалобы пациентов;
- данные анамнеза;
- характер клинической картины и течения дерматоза.

Для оценки дерматологического статуса у больных розацеа до и после лечения применяли шкалу диагностической оценки розацеа (ШДОР) (Адаскевич В.П., 2004).

Больным розацеа было проведено стандартное клиническое и лабораторное обследование, а также специальные иммуноферментные и биохимические исследования.

У больных розацеа определяли содержание в сыворотке крови медиаторов воспаления – отдельных цитокинов: интерлейкинов - 4, 8, 10, 17А, 18 (ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17А, ИЛ-18) методом иммуноферментного анализа согласно инструкциям к наборам реагентов диагностических тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» и «Цитокин».

Для оценки состояния прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза у больных розацеа определяли:

- содержание в эритроцитах и плазме крови малонового альдегида (МА) – одного из конечных продуктов свободнорадикального окисления липидов;
- содержание в сыворотке крови фракций продуктов окислительной модификации белков (ОМБ) по уровню альдегидо- и кетонпроизводных нейтрального (ОМБ E370) и основного (ОМБ E430) характера;

- содержание в сыворотке крови среднемолекулярных пептидов – молекул средней массы (МСМ) – маркеров эндогенной интоксикации, по двум фракциями – токсического (МСМ E254) и катаболического (МСМ E280) пула эндотоксинов;

- показатели антиоксидантной системы крови: сывороточное содержание церулоплазмينا (ЦП), активность каталазы (КА) и уровень восстановленного глутатиона (ВГ) в гемолизате крови по известным методикам.

Статистическую обработку результатов исследований проведено на персональном компьютере с применением пакетов лицензионных программ «Microsoft Excel» и «STATISTICA 6.0» StatSoft Inc.; результаты оценивали в виде средних значений показателей (M) и стандартной ошибки (m); для оценки достоверности разницы показателей использовали t -критерий Стьюдента, различия показателей считали достоверными при $p < 0,05$. Для оценки характера связей между показателями вычисляли коэффициент корреляции (r) и применяли непараметрический дисперсионный анализ Фридмана с определением χ^2 ; зависимость между показателями считали достоверной, если значение χ^2 превышало критическое.

Результаты собственных исследований и их обсуждения. Установлено, что среди 112 обследованных больных розацеа преобладали женщины (73 человека – 65,2 %) против 39 (34,8 %) мужчин, а также жители городов (87 человек – 77,7%) против 25 (22,3 %) жителей сельских населенных пунктов. Анализ обследованных больных по возрасту показал, что наибольшую часть (79,5 %) составили пациенты трудоспособного возраста с доминированием возрастных групп 31 - 40 лет (27,7 %) и 51 - 60 лет (25,9 %); меньшую часть (18,7 %) – лица пенсионного возраста; реже розацеа выявляли среди лиц 41-50 лет (16,1 %) и 26-30 лет (11,6 %). Среди пациентов трудоспособного возраста наибольшую долю составили кухонные работники и домохозяйки (28,6 %), сельскохозяйственные работники (21,4 %), строители (13,4 %), водители и рабочие промышленных предприятий (по 11,6 %); меньшую долю – служащие (9,8 %) и временно не работающие лица (6,3 %).

Дебют и рецидивы розацеа пациенты чаще всего связывали с:

- влиянием высоких и низких температур (52,7 % случаев);

- инсоляцией (41,9 %);

- употреблением острых блюд и горячих напитков (40,2 %);

- влиянием профессиональных или бытовых химических факторов (28,6 %);

- стрессами и психоэмоциональным напряжением (25,9 %);

- применением косметических средств (11,6 %);

- применением наружных лекарственных средств (6,3 %).

В 3,6 % случаев пациенты не смогли указать причину возникновения дерматоза. На перенесенные в прошлом заболевания желудочно-кишечного тракта указывали 37,5 % пациентов. Наследственный характер развития дерматоза отмечали 6,3 % пациентов.

Согласно результатам клинического обследования, диагностирована:

- у 36 (32,1 %) из 112 пациентов – эритематозно-телеангиэктатическая форма розацеа (ЭТР);

- у 76 (67,9 %) – папуло-пустулезная форма розацеа (ППР).

Субъективно больные жаловались на ощущение «приливов» и «жара кожи», умеренное жжение и сухость кожи в области поражения. Практически у всех пациентов сыпь на коже лица имела симметричный характер, а в двух случаях – асимметричное унилатеральное расположение.

До начала лечения среднее значение показателя шкалы диагностической оценки розацеа у больных розацеа составило $8,69 \pm 0,32$ баллов, в том числе:

- у пациентов с эритематозно-телеангиэктатической формой розацеа – $5,69 \pm 0,36$ баллов, что соответствует легкой степени тяжести;

- у пациентов с папуло-пустулезной формой розацеа – $10,14 \pm 0,41$ баллов, что соответствует средней степени тяжести дерматоза.

По данным анамнеза болезни, продолжительность розацеа была:

- у 22 (19,6 %) пациентов – до 6 месяцев;

- у 25 (22,3 %) – от 6 до 12 месяцев с преобладанием проявлений эритематозно-телеангиэктатической формы розацеа;

- у большей части – 65 (58,1 %) пациентов дерматоз длился больше года с преобладанием проявлений папуло-пустулезной формы розацеа, в том числе у 36 (32,2 %) пациентов продолжительность дерматоза была более трёх лет с частыми (3-4 раза в год) длительными рецидивами.

По данным иммуноферментных исследова-

ний, у больных розацеа установлено достоверное, по сравнению с показателями контрольной группы, увеличение в сыворотке крови содержания:

- ИЛ-17А (в 4,11 раза, $p < 0,001$);
- ИЛ-8 (в 2,14 раза, $p = 0,012$);
- ИЛ-18 (в 1,63 раза, $p = 0,002$);

средние их значения соответственно: $14,76 \pm 1,49$ пг/мл, $15,00 \pm 2,07$ пг/мл и $166,94 \pm 13,91$ пг/мл.

У лиц контрольной группы соответственно: $3,56 \pm 0,75$ пг/мл, $7,01 \pm 1,29$ пг/мл и $102,25 \pm 5,74$ пг/мл при тенденции к снижению уровня ИЛ-4 (на 22,1%, $p > 0,05$) и при неизменном уровне ИЛ-10, что свидетельствует о смещении цитокинового соотношения в периферической крови в сторону провоспалительных цитокинов.

Сравнительный анализ уровня исследуемых цитокинов у больных с различными клиническими формами розацеа показал, что уровень ИЛ-17А достоверно выше у больных папулопустулезной формой розацеа, – как по сравнению с показателем у лиц контрольной группы (в 4,97 раза, $p < 0,001$), так и с его значением у пациентов с эритематозно-телеангиэктатической формой (в 1,54 раза, $p = 0,035$). В то же время установлено более существенное повышение уровня ИЛ-18 у пациентов с эритематозно-телеангиэктатической формой розацеа – начальной стадией дерматоза, – как относительно показателя у лиц контрольной группы (в 1,63 раза, $p = 0,002$), так и показателя у больных с папуло-пустулезной формой розацеа (в 1,59 раза, $p = 0,006$). У пациентов с эритематозно-телеангиэктатической формой розацеа также выявлена тенденция к увеличению уровня ИЛ-8 (в 1,9 раза; $p = 0,066$) и ИЛ-10 (на 22,3 %; $p = 0,35$) при неизменном уровне ИЛ-4, а у пациентов с папуло-пустулезной формой розацеа – существенное, по сравнению с показателями контрольной группы, повышение содержания ИЛ-8 (в 2,36 раза; $p = 0,005$) на фоне снижения уровня ИЛ-4 (на 31,9 %; $p = 0,006$) и тенденции к снижению ИЛ-10 (на 18,1 %; $p = 0,47$).

Анализ исследуемых цитокинов у больных розацеа с разной продолжительностью дерматоза показал, что у пациентов с непродолжительным (до года) течением заболевания имеет место достоверное, по сравнению с показателем у лиц контрольной группы, увеличение сывороточного содержания ИЛ-8 (в 2,08 раза, $p = 0,02$), а также существенное повышение уровня ИЛ-18 как в отношении лиц контрольной группы (в 1,77 раза, $p < 0,001$), так и по срав-

нению с пациентами с продолжительностью розацеа больше года (в 1,49 раза, $p = 0,017$). В то же время у больных с длительностью дерматоза больше года установлено более существенное повышение уровня ИЛ-8 (в 2,20 раза; $p = 0,005$), а также достоверно более высокий уровень ИЛ-17А, – как по сравнению с показателем у лиц контрольной группы (в 5,12 раза, $p < 0,001$), так и его уровнем у пациентов с непродолжительным (до года) течением дерматоза (в 1,61 раза, $p = 0,016$). Также у пациентов с длительностью розацеа больше года установлено достоверное, по сравнению с непродолжительным течением розацеа, снижение уровня ИЛ-4 (на 34,4 %, $p = 0,025$) и ИЛ-10 (в 2,16 раза; $p = 0,004$).

Следовательно, у больных розацеа имеет место достоверное повышение в периферической крови содержания отдельных медиаторов воспаления – многофункциональных цитокинов с провоспалительной активностью – ИЛ-17А, ИЛ-8 и ИЛ-18 на фоне несущественных изменений уровня ИЛ-4 и ИЛ-10, что свидетельствует об изменении цитокинового соотношения в сторону преобладания провоспалительных цитокинов. При этом установлена зависимость изменений исследуемых цитокинов от характера клинического течения розацеа – высокие уровни ИЛ-18 регистрировали у пациентов на ранних стадиях дерматоза с клиническими проявлениями эритематозно-телеангиэктатической формы розацеа, а наиболее существенный рост уровня ИЛ-17А и ИЛ-8 на фоне снижения ИЛ-4 и ИЛ-10 – у больных с папуло-пустулезной формой розацеа и продолжительностью дерматоза больше года. Полученные результаты свидетельствуют о значении иммунных механизмов, в частности, цитокинового звена регуляции воспалительных процессов в развитии клинических форм и хронизации течения розацеа, а исследованные интерлейкины могут служить одним из дополнительных прогностических критериев клинического течения и эффективности лечения больных розацеа.

Исследование показателей прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза у больных розацеа выявило достоверные ($p < 0,05$), по сравнению с показателями лиц контрольной группы, изменения:

- повышение содержания малонового альдегида в плазме на 53,3 % и в эритроцитах – на 23,9 % (средние их значения соответственно: $4,43 \pm 0,11$ и $9,50 \pm 0,21$ мкмоль/л, у лиц контрольной группы соответственно: $2,89 \pm 0,07$ и

7,67 ± 0,21 мкмоль/л);

- повышение содержания в сыворотке крови фракций окислительной модификации белков E430 и окислительной модификации белков E370 – в 2,23 и 1,75 раза (соответственно: 33,56 ± 1,17 е.о.г/г белка и 3,65 ± 0,09 ммоль/г белка; в контрольной группе – 15,07 ± 0,86 е.о.г/г белка и 2,08 ± 0,08 ммоль/г белка):

- повышение содержания в сыворотке крови фракций молекул средней массы E280 и МСМ E254 – в 1,71 и 1,56 раза (соответственно: 0,381 ± 0,011 и 0,366 ± 0,009 е.о.г/мл, в контрольной группе – 0,223 ± 0,007 и 0,234 ± 0,007 е.о.г/мл);

- возрастание активности каталазы – на 76,9 % (29,65 ± 1,19 мКат/л, в контрольной группе – 16,76 ± 0,44 мКат/л, $p < 0,001$) на фоне уменьшения в эритроцитах восстановленного глутатиона – на 20,9 % (0,721 ± 0,018 ммоль/л, в контрольной группе – 0,911 ± 0,020 ммоль/л, $p < 0,001$) без существенных изменений содержания в сыворотке крови церулоплазмينا.

Анализ продуктов свободнорадикального окисления липидов и белков и эндогенной интоксикации в зависимости от клинической формы розацеа обнаружил у пациентов с папулопустулезной формой розацеа, по сравнению с эритематозно-телеангиэктатической формой, более существенное повышение содержания малонового альдегида в плазме (на 11,9 %, $p = 0,028$) и в эритроцитах (на 14,2 %, $p = 0,004$) и содержания в сыворотке крови молекул средней массы E254 (на 18,7 %, $p = 0,001$) и молекул средней массы E280 (на 18,2 %, $p = 0,007$). Уровень окислительной модификации белков E430 и окислительной модификации белков E370 был достоверно выше, по сравнению с показателями лиц контрольной группы, как у больных папулопустулезной формой розацеа (соответственно: в 2,34 и 1,78 раза, $p < 0,001$), так и эритематозно-телеангиэктатической формой (в 2,21 и 1,71 раза, $p < 0,001$). В то же время у пациентов с папулопустулезной формой розацеа установлено более существенное, по сравнению с ЭТР, снижение в эритроцитах содержания восстановленного глутатиона (на 14,5 %, $p = 0,001$).

Определение у больных розацеа показателей прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза, в зависимости от продолжительности дерматоза, выявило у пациентов с длительностью розацеа до 6 месяцев достоверно более высокое, по сравнению с продолжительностью дерматоза больше года, содержание в сыворотке крови окислительной модификации белков E430 (на

20,0 %, $p = 0,033$) и окислительной модификации белков E370 (на 11,1 %, $p = 0,048$), в то время как у пациентов с длительностью заболевания от 6 до 12 месяцев, по сравнению с больными с продолжительностью розацеа до 6 месяцев, – достоверно более высокий уровень малонового альдегида в эритроцитах (на 14,9 %, $p = 0,007$) и в плазме (на 14,4 %, $p = 0,021$) и содержания в сыворотке крови молекул средней массы E254 (на 11,8 %, $p = 0,049$). В то же время у больных с длительностью розацеа больше года, по сравнению с продолжительностью дерматоза до 6 месяцев, установлено более существенное повышение в сыворотке крови молекул средней массы E280 (на 23,3 %, $p = 0,005$), что свидетельствует о нарастании, с увеличением продолжительности дерматоза, признаков эндогенной интоксикации. Определение показателей антиоксидантной защиты выявило у больных с длительностью дерматоза от 6 до 12 месяцев, по сравнению со сроком до 6 месяцев, достоверное понижение содержания в эритроцитах восстановленного глутатиона (на 10,8 %, $p = 0,044$), а в сыворотке крови – церулоплазмينا (на 16,2 %, $p = 0,014$). У больных с длительностью розацеа больше года, по сравнению с продолжительностью до 6 месяцев, установлено более низкое содержание в эритроцитах восстановленного глутатиона (на 19,6 %, $p < 0,001$), что свидетельствует о снижении, при увеличении продолжительности дерматоза, уровня одного из основных внутриклеточных антиоксидантных факторов организма.

Таким образом, полученные данные в целом свидетельствуют об активации у больных розацеа процессов свободнорадикального окисления как липидных, так и белковых молекул с формированием состояния оксидативного стресса и эндогенной интоксикации на фоне повышения активности каталазы и достоверного снижения в эритроцитах уровня восстановленного глутатиона – внутриклеточного фактора антиоксидантной защиты организма. При этом установлено, что на ранних стадиях дерматоза преимущественно отмечается активация процессов свободнорадикального окисления белковых молекул без существенного их различия у пациентов с различными клиническими формами розацеа. Наряду с увеличением продолжительности дерматоза отмечается постепенное уменьшение интенсивности свободнорадикального окисления белковых молекул на фоне усиления интенсивности процессов окисления липидных структур и формирования признаков

эндогенной интоксикации, которые являются более выразительными у пациентов с более тяжелыми клиническими проявлениями дерматоза – с папуло-пустулёзной формой по сравнению с эритематозно-телеангиэктатической формой розацеа. Определение у больных розацеа показателей антиоксидантной системы крови выявило лишь заметный рост активности каталазы при тенденции к увеличению в сыворотке крови содержания церулоплазмينا на начальных стадиях дерматоза с продолжительностью до 6 месяцев на фоне стабильного уменьшения в эритроцитах содержания восстановленного глутатиона, что в целом свидетельствует как об активации, так и снижении активности исследуемых факторов антиоксидантной защиты организма у таких пациентов.

Следовательно, у больных розацеа установлены изменения показателей прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза, свидетельствующие о росте интенсивности процессов свободно-радикального окисления липидных и белковых структур с развитием оксидативного стресса и эндогенной интоксикации на фоне недостаточной активности факторов антиоксидантной защиты, которые являются более существенными у пациентов с папуло-пустулёзной формой розацеа и продолжительностью дерматоза больше года, что обосновывает целесообразность дифференцированного назначения в их комплексной терапии средств антиоксидантного действия.

Одной из задач данной работы было исследовать у больных розацеа наличие взаимосвязи между показателями прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза и уровнем исследуемых цитокинов. Согласно результатам проведенных исследований, у больных розацеа выявлена прямая корреляционная связь между содержанием малонового альдегида в плазме и в эритроцитах и содержанием в сыворотке крови ИЛ-18 (соответственно: $r = +0,51$ и $r = 0,45$, $p < 0,05$) и ИЛ-8 (соответственно: $r = +0,42$ и $r = 0,44$, $p < 0,05$) и обратную зависимость между содержанием в плазме малонового альдегида и в сыворотке крови ИЛ-10 ($r = -0,44$, $p < 0,05$) и между содержанием малонового альдегида в эритроцитах и уровнем в сыворотке ИЛ-4 ($r = -0,41$, $p < 0,05$). Также у больных розацеа обнаружено прямые корреляционные связи между содержанием в сыворотке крови фракций окислительной модификации белков E370 и окислительной модификации белков E430 и уровнем в сыворотке крови ИЛ-18 (со-

ответственно: $r = +0,53$ и $r = 0,32$, $p < 0,05$) и между уровнем молекул средней массы E254 и ИЛ-8 ($r = +0,47$, $p < 0,05$), а также обратная связь между уровнем молекул средней массы E280 и ИЛ-4 ($r = -0,39$, $p < 0,05$). Вместе с тем выявлены прямые корреляционные связи между содержанием в сыворотке крови церулоплазмينا и уровнем ИЛ-4 и ИЛ-10 (соответственно: $r = +0,34$ и $r = 0,48$, $p < 0,05$), а также обратные связи между активностью каталазы и ИЛ-17А ($r = -0,52$, $p < 0,05$) и восстановленного глутатиона и ИЛ-18 ($r = -0,52$, $p < 0,05$). Таким образом, увеличение у больных розацеа уровня продуктов свободнорадикального окисления липидных и белковых структур (малонового альдегида, окислительной модификации белков) и эндогенных токсинов (молекул средней массы) прямо коррелирует с ростом в сыворотке крови уровня цитокинов провоспалительного действия – ИЛ-18 и ИЛ-8, повышенный уровень которых регистрируется уже на ранних стадиях развития розацеа. Повышению уровня провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-17А, ИЛ-18, может также способствовать снижению активности факторов антиоксидантной защиты, на что указывают имеющиеся обратные связи между этими показателями у больных розацеа.

Таким образом, полученные у больных розацеа результаты исследований подтверждают данные литературы (Ahmed A. et al., 2012; Harbort C. J. et al., 2015) о активирующем влиянии продуктов свободнорадикального окисления липидных и белковых молекул на продуцирование медиаторов воспаления – провоспалительных цитокинов на фоне снижения факторов антиоксидантной защиты организма.

Учитывая полученные результаты исследований по определению у больных розацеа с различным клиническим течением дерматоза показателей медиаторов воспаления (интерлейкинов - 4, 8, 10, 17А, 18) и состояния прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза, с целью повышения эффективности их лечения разработан усовершенствованный способ комплексной терапии, основанный на совместном применении на фоне стандартной терапии дерматоза двух антигистаминных препаратов с противовоспалительной активностью – с содержанием биластина (быстрого действия) и кетотифена фумарата (продолжительного действия), которые тормозят высвобождение и активность гистамина и других медиаторов воспаления, а также антиоксидантного препарата – этилметилгидроксипиридина сукцината,

которые назначают пациентам дифференцированно в зависимости от клинической формы и продолжительности дерматоза.

Биластин является производным пиперидина, селективно блокирует H_1 -рецепторы гистамина; его относят к группе антигистаминных препаратов II поколения. Установлено, что биластин снижает проницаемость капилляров, обладает способностью тормозить высвобождение гистамина, ИЛ-4 и ФНО- α из тучных клеток и гранулоцитов, что объясняет его противовоспалительную активность.

Кетотифена фумарат относят к группе препаратов, которые тормозят высвобождение и активность гистамина и других «медиаторов» воспаления. Установлено, что кетотифена фумарат предотвращает выброс биологически активных веществ (гистамина, лейкотриенов, лимфокинов, медленно реагирующей субстанции анафилаксии) из тучных клеток. Поскольку кетотифен вызывает значительную и длительную блокаду H_1 -рецепторов, его назначают для профилактики воспалительных реакций; при этом терапевтический эффект при применении кетотифена развивается медленно, в течение 1-2 месяцев.

Этилметилгидроксипиридина сукцинат относится к группе антиоксидантных средств. Препарат имеет широкий спектр фармакологического действия, обусловленный его антиоксидантной и мембранопротекторной активностью – он ингибирует процессы перекисного окисления липидов, повышает активность факторов антиоксидантной защиты, улучшает микроциркуляцию и т. п.

С целью определения эффективности разработанной усовершенствованной комплексной терапии розацеа все пациенты в процессе лечения методом рандомизации были разделены на две репрезентативные группы, сходные по полу, возрасту, характеру клинического течения дерматоза.

Первую (сравнительную) группу составили 57 больных розацеа, из них:

- 18 пациентов с эритематозно-телеангиэктатической формой розацеа;

- 39 – с папуло-пустулезной формой, – которые получили стандартную терапию дерматоза, включающую:

- препарат доксициклина – по 50 мг в сутки 8 недель при эритематозно-телеангиэктатической форме розацеа и по 100 мг дважды в сутки две недели и далее по 100 мг в сутки до 12-й недели – при папуло-пустулезной форме;

- ангиопротекторный и капилляростабилизирующий препарат с содержанием диосмина и

гесперидина – по 1 табл. дважды в сутки 7 дней и далее по 2 табл. один раз в сутки 8 недель;

- топическую терапию с поэтапным назначением геля с содержанием 15-процентной азелаиновой кислоты, геля с 1 % метронидазола и 1 % крема пимекролимуса.

Вторую (основную) группу составили 55 больных розацеа, из них:

- 18 пациентов с эритематозно-телеангиэктатической формой розацеа;

- 37 – с папуло-пустулезной формой, – которым на фоне стандартной терапии назначали:

- антигистаминный препарат быстрого и длительного действия с содержанием биластина (Никсар) – по 1 табл. (20 мг) 1 раз в сутки 14 дней – при эритематозно-телеангиэктатической форме розацеа и 28 дней – при папуло-пустулезной форме и продолжительности дерматоза более года;

- антигистаминный препарат пролонгированного действия – кетотифена фумарат, который тормозит высвобождение и активность гистамина и других медиаторов воспаления – по 1 мг дважды в сутки в течение двух месяцев – при эритематозно-телеангиэктатической форме розацеа и в течение трёх месяцев – при папуло-пустулезной форме и продолжительности дерматоза больше года;

- антиоксидантный препарат – этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол) – при эритематозно-телеангиэктатической форме розацеа – по 1 табл. (125 мг), а больным папуло-пустулезной формой розацеа и при продолжительности дерматоза больше года – по 2 табл. (250 мг) один раз в сутки 1-ю неделю и два раза в сутки – 2-ю и 3-ю неделю, а в последние 3-4 дня – один раз в сутки.

Всем больным розацеа рекомендовали придерживаться диетического питания с исключением алкоголя, острых и пряных блюд, а также избегать стрессов, чрезмерной инсоляции, резкого изменения температуры.

Анализ динамики исследуемых цитокинов у больных розацеа различных групп обнаружил:

- у пациентов I (сравнительной) группы, которые получили стандартную терапию дерматоза, тенденцию ($p > 0,05$) к уменьшению, по сравнению с исходным уровнем в сыворотке крови, ИЛ-18, ИЛ-17А и ИЛ-8 (соответственно на 22,7 %, 15,5 % и 10,1 %) с сохранением достоверной разницы с их значениями у лиц контрольной группы;

- у пациентов II (основной) группы, которые получили разработанную комплексную терапию, установлено достоверное уменьшение в сыворотке крови содержания ИЛ-8 как по сравнению с его исходным уровнем – в 1,8 раза (среднее значение показателя в группе до лечения – $15,08 \pm 2,85$ пг/мл, после лечения – $8,27 \pm 1,28$ пг/мл, $p = 0,036$), так и его значением после лечения у пациентов I (сравнительной) группы – меньше в 1,6 раза (соответственно $8,27 \pm 1,28$ пг/мл и $13,42 \pm 2,15$ пг/мл, $p = 0,047$). Также у этих пациентов установлено достоверное уменьшение после лечения содержания в сыворотке крови ИЛ-17А – как по сравнению с его исходным уровнем – в 2,0 раза (среднее значение показателя в группе до лечения – $14,14 \pm 2,11$ пг/мл, после лечения – $7,15 \pm 1,15$ пг/мл, $p = 0,006$), так и с его значением после лечения у больных сравнительной группы – меньше в 1,8 раза (соответственно: $7,15 \pm 1,15$ пг/мл и $12,99 \pm 1,91$ пг/мл, $p = 0,013$). Сывороточный уровень ИЛ-18 у этих пациентов после лечения имел тенденцию ($p > 0,05$) к снижению (на 27,5 %) с приближением к его значению у лиц контрольной группы.

Итак, у больных розацеа I (сравнительной) группы после применения стандартной терапии установлено лишь умеренное уменьшение сывороточного содержания провоспалительного цитокина ИЛ-18, тогда как уровень ИЛ-8 и ИЛ-17А имел лишь тенденцию к снижению. В то же время у больных основной группы, получивших комплексную терапию с включением препаратов противовоспалительного и антиоксидантного действия, установлено достоверное снижение в сыворотке крови содержания ИЛ-8 и ИЛ-17А как по сравнению с их первоначальными значениями, так и уровнем после лечения у пациентов сравнительной группы, а также выявлена тенденция к снижению сывороточного уровня ИЛ-18 с приближением к значению этого показателя у лиц контрольной группы. Установленные у больных розацеа основной группы достоверно лучшие результаты лечения можно объяснить как прямым воздействием назначенных им антигистаминных препаратов с противовоспалительным действием – биластина и кетотифена фумарата, так и уменьшением активирующего влияния на синтез медиаторов воспаления продуктов свободнорадикального окисления липидов и белков вследствие снижения их уровня после применения антиоксидантного препарата этилметилгидроксипиридина сукцината, что подтверждают результаты изу-

чения у таких пациентов динамики показателей прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза.

Анализ динамики показателей прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза у больных розацеа I (сравнительной) группы после проведенного стандартного лечения обнаружил только достоверное снижение в сыворотке крови содержания окислительной модификации белков E370 – на 9,4 % (среднее значение показателя в группе до лечения – $3,71 \pm 0,10$ ммоль/г белка, после лечения – $3,36 \pm 0,09$ ммоль/г белка; $p = 0,012$) и снижение активности каталазы – на 15,3 % (соответственно $29,86 \pm 1,19$ и $25,29 \pm 1,05$ мКат/л, $p = 0,005$). У больных розацеа II (основной) группы, которые получили комплексное лечение, установлено достоверное снижение содержания малонового альдегида как в плазме – на 16,2 % (среднее значение показателя в группе до лечения – $4,39 \pm 0,11$ мкмоль/л, после лечения – $3,94 \pm 0,09$ мкмоль/л; $p = 0,002$), так и в эритроцитах – на 13,1 % (соответственно $9,47 \pm 0,22$ и $8,23 \pm 0,19$ мкмоль/л; $p < 0,001$), при наличии достоверной разницы с их значениями после лечения у пациентов сравнительной группы – меньше на 17,6 % и 15,7 % ($p < 0,001$), что свидетельствует о явном снижении интенсивности процессов свободно-радикального окисления липидных структур у больных основной группы.

У больных розацеа основной группы после лечения также установлено снижение уровней обеих фракций окислительно-модифицированных белков:

- ОМБ E370 – на 25,7 % (среднее значение показателя в группе до лечения – $3,59 \pm 0,09$ ммоль/г белка, после лечения – $2,74 \pm 0,07$ ммоль/г белка, $p < 0,001$);

- ОМБ E430 – на 24,9 % (соответственно $34,06 \pm 1,18$ е.о.г/г белка и $25,57 \pm 1,08$ е.о.г/г белка, $p < 0,001$), –

с достоверной разницей их значений после лечения у пациентов сравнительной группы (соответственно меньше на 18,4 %, $p < 0,01$ и на 14,7 %, $p = 0,007$), что свидетельствует об угнетении процессов свободнорадикального окисления белковых молекул после лечения у больных основной группы, которые получили комплексную терапию. Также у больных розацеа основной группы установлено достоверное снижение в сыворотке крови содержания:

- молекул средней массы E254 – на 23,5 % (среднее значение показателя в группе до лечения – $0,361 \pm 0,010$ е.о.г/мл, после лечения –

$0,276 \pm 0,009$ е.о.г./мл, $p < 0,001$);

- молекул средней массы $E280$ – на 18,7 % (соответственно $0,384 \pm 0,012$ и $0,312 \pm 0,008$ е.о.г./мл, $p < 0,001$), –

что свидетельствует об уменьшении степени эндогенной интоксикации у пациентов основной группы, в то время как у пациентов сравнительной группы после стандартного лечения сывороточный уровень молекул средней массы $E254$ и молекул средней массы $E280$ имел лишь тенденцию к снижению.

Анализ показателей антиоксидантной системы крови после лечения показал, что уровень восстановленного глутатиона:

- у больных розацеа сравнительной группы достоверно снизился на 9,1 % (среднее значение показателя в группе до лечения – $0,718 \pm 0,017$ ммоль/л, после лечения – $0,653 \pm 0,015$ ммоль/л, $p = 0,006$);

- у больных розацеа основной группы достоверно повысился на 10,7 % (соответственно: $0,723 \pm 0,018$ и $0,792 \pm 0,019$ ммоль/л, $p = 0,011$).

Показатель активности каталазы после лечения снизился:

- у больных сравнительной группы – на 15,3 % (до лечения – $29,86 \pm 1,19$ мКат/л, после лечения – $25,29 \pm 1,05$ мКат/л, $p = 0,005$);

- у больных основной группы – на 25,1 % (соответственно $28,95 \pm 1,18$ и $21,71 \pm 0,95$ мКат/л, $p < 0,05$).

Показатель сывороточного содержания церулоплазмينا у больных розацеа имел тенденцию к снижению, причем больше у больных сравнительной группы (на 12,9 %, $p < 0,05$) по сравнению с больными основной группы (на 5,1 %, $p < 0,05$).

Следовательно, у больных розацеа сравнительной группы после стандартного лечения выявлено только достоверное снижение фракции окислительной модификации белков $E370$ и снижение активности каталазы; в то же время у пациентов основной группы, получивших комплексное лечение, установлено достоверное снижение уровня малонового альдегида в плазме и в эритроцитах, обеих фракций окислительной модификации белков и молекул средней массы и достоверное увеличение уровня восстановленного глутатиона с приближением их к значениям этих показателей у лиц контрольной группы, что свидетельствует о нормализующем влиянии антиоксидантного препарата этилме-

тилгидроксипиридина сукцината на состояние прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза у больных розацеа.

Таким образом, разработанное усовершенствованное комплексное лечение розацеа, основанное на назначении на фоне стандартной терапии двух антигистаминных препаратов с противовоспалительной активностью с содержанием биластина (быстрого) и кетотифена фумарата (продолжительного действия) и антиоксидантного препарата этилметилгидроксипиридина сукцината является более эффективным по сравнению со стандартной терапией дерматоза, о чем свидетельствует положительная динамика исследуемых показателей медиаторов воспаления – провоспалительных цитокинов и состояния прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза у больных основной группы при наличии достоверной разницы большинства исследуемых показателей с их значениями после лечения у больных сравнительной группы, получивших стандартное лечение дерматоза.

По данным клинических наблюдений, через 2 месяца после лечения отмечена положительная динамика шкалы диагностической оценки у больных розацеа обеих групп, в частности:

- в группе сравнения среднее значение шкалы диагностической оценки розацеа уменьшилось в 1,47 раза (до лечения – $8,76 \pm 0,43$ баллов, после лечения – $5,97 \pm 0,31$ баллов, $p < 0,001$);

- более существенное уменьшение шкалы диагностической оценки розацеа было определено у пациентов основной группы – в 2,39 раза (до лечения – $8,64 \pm 0,46$ баллов, после лечения – $3,61 \pm 0,17$ баллов; $p < 0,001$), что в 1,63 раза ($p < 0,001$) больше его уменьшения у лиц группы сравнения.

Подобную динамику шкалы диагностической оценки розацеа установлено у пациентов с различными клиническими формами розацеа. Так, у пациентов сравнительной группы с эритематозно-телеангиэктатической формой розацеа отмечено уменьшение показателя шкалы диагностической оценки розацеа в 1,45 раза (до лечения – $5,72 \pm 0,39$ баллов, после лечения – $3,94 \pm 0,30$ баллов; $p < 0,001$), а у пациентов основной группы – в 2,21 раза (соответственно $5,67 \pm 0,45$ и $2,56 \pm 0,21$ баллов, $p < 0,001$), что является достоверно большим уменьшением (в 1,54 раза, $p < 0,001$) относительно динамики шкалы

диагностической оценки розацеа у лиц группы сравнения. У больных сравнительной группы с папуло-пустулезной формой розацеа показатель шкалы диагностической оценки розацеа после лечения уменьшился в 1,47 раза (до лечения – $10,19 \pm 0,45$, после лечения – $6,94 \pm 0,34$ баллов; $p < 0,001$), в то же время у пациентов основной группы – в 2,44 раза (до лечения – $10,12 \pm 0,47$, после лечения – $4,15 \pm 0,19$ баллов, $p < 0,001$), что в 1,66 раза больше его уменьшения, чем у больных розацеа из группы сравнения ($p < 0,001$).

По данным клинических наблюдений через 6 месяцев после начала лечения среди пациентов основной группы клиническое выздоровление отмечено у 29 (52,7 %) пациентов, значительное улучшение – у 18 (32,7 %), улучшение – у 8 (14,6%); в сравнительной группе соответственно, у 17 (29,8 %), 19 (33,3 %) и 21 (36,9 %) пациента. Итак, по количеству пациентов с клиническим выздоровлением и значительным улучшением (в основной группе – 47, в сравнительной – 36 пациентов) по сравнению с только улучшением (соответственно 8 и 21 пациент) достоверно лучшие клинические результаты терапии установлены в основной группе пациентов ($\chi^2 = 7,25$ при критическом значении $\chi^2 = 3,48$).

Согласно клиническим наблюдениям в течение года, рецидивы клинических проявлений розацеа отмечено у 15 (27,78 %) пациентов из группы сравнения, тогда как среди пациентов основной группы, получивших комплексное лечение

с назначением препаратов противовоспалительного и антиоксидантного действия, обострение розацеа отмечено только у 4 (7,27 %) пациентов, что является достоверно меньше в отношении пациентов сравнительной группы ($\chi^2 = 7,21$ при критическом значении показателя – 3,84).

Следует отметить, что все больные розацеа основной группы перенесли комплексное лечение с применением препаратов антигистаминного и противовоспалительного (биластин, кетотифена фумарат) и антиоксидантного действия (этилметилгидроксипиридина сукцинат) хорошо, без побочных реакций или осложнений.

Таким образом, разработанная нами усовершенствованная тактика комплексного лечения больных розацеа с комбинированным и дифференцированным применением, на фоне стандартной терапии дерматоза, антигистаминных средств с противовоспалительной активностью быстрого (с содержанием биластина) и пролонгированного действия (с содержанием кетотифена фумарата), а также антиоксидантного препарата этилметилгидроксипиридина сукцината с учетом клинических особенностей дерматоза, изменений показателей медиаторов воспаления (отдельных цитокинов) и прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза позволяет повысить результаты их лечения, что подтверждает достоверная положительная динамика исследуемых клинико-лабораторных показателей у таких пациентов, что и было целью и задачами нашей научной работы.

Выводы

1. Розацеа – распространенное воспалительное заболевание кожи, которое чаще всего возникает у лиц трудоспособного возраста, локализуется на открытых участках – коже лица, характеризуется хроническим течением, оказывает негативное влияние на психоэмоциональное состояние пациентов, снижает их работоспособность и социальную активность, что определяет важное медико-социальное значение этого дерматоза.

2. Предложенное усовершенствованное комплексное лечение больных розацеа с комбинированным и дифференцированным применением, на фоне стандартной терапии, антигистаминных препаратов с противовоспалительной активностью быстрого (с содержанием биластина) и пролонгированного действия (кетотифена фумарат) и антиоксидантного препа-

рата этилметилгидроксипиридина сукцината достоверно улучшает клинические результаты лечения, что подтверждает уменьшение через 2 месяца показателя шкалы диагностической оценки розацеа в 2,4 раза (в группе сравнения, получивших стандартное лечение, – в 1,5 раза), а также улучшение отдаленных результатов лечения дерматоза – увеличение через полгода части пациентов основной группы с клиническим выздоровлением и значительным улучшением по сравнению с только улучшением (85,4 % и 14,6 %) относительно доли таких лиц в сравнительной группе (63,1 % и 36,9 %), а также достоверное уменьшение частоты рецидивов дерматоза при наблюдении пациентов в течение года (у 7,3 % пациентов основной группы и у 27,8 % – в группе сравнения).

Практические рекомендации

1. Больным розацеа рекомендуется дополнить диагностическую программу определением в сыворотке крови содержания медиаторов воспаления – интерлейкинов (ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17А, ИЛ-18), а также показателей прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза (содержания малонового альдегида, фракций окислительномодифицированных белков и среднемолекулярные пептидов, каталазы, церулоплазмина, восстановленного глутатиона) с целью оценки состояния воспалительных и оксидативных процессов у таких пациентов, а также в качестве критериев эффективности их лечения.

2. С целью повышения эффективности лечения больных розацеа на фоне стандартной терапии дерматоза рекомендуется применять:

- антигистаминный препарат быстрого и длительного действия с противовоспалительной активностью с содержанием биластина – по 1 табл. (20 мг) 1 раз в сутки 14 дней – при эритематозно-

телеангиэктатической форме розацеа и 28 дней – при папуло-пустулезной форме и продолжительности дерматоза больше года;

- антигистаминный препарат пролонгированного действия – кетотифена фумарат, который тормозит высвобождение и активность гистамина и других медиаторов воспаления – по 1 мг дважды в сутки в течение двух месяцев – при эритематозно-телеангиэктатической форме розацеа и в течение трёх месяцев – при папуло-пустулезной форме и продолжительности дерматоза больше года;

- антиоксидантный препарат этилметилгидроксипиридина сукцинат – при эритематозно-телеангиэктатической форме розацеа – по 1 табл. (125 мг), а больным папуло-пустулезной формой и при продолжительности дерматоза больше года – по 2 табл. (250 мг) один раз в сутки (1-я неделя) и два раза в сутки – 2-я и 3-я неделя, а в последние 3-4 дня – 1 раз в сутки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айзятупов Р. Ф., Полях Я. О., Дудченко М. О. Клініко-анамнестичні зіставлення перебігу папуло-пустульозної стадії рожевих вугрів у пацієнтів з різним ступенем тяжкості захворювання. Журнал дерматовенерології та косметології ім. М. О. Торсуєва. 2017. № 2 (38). С. 7-14.
2. Бродовська Н. Б., Денисенко О. І. Динаміка показників прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу у хворих на червоний плоский лишай у процесі комплексного лікування. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2018. № 3 (70). С. 55-61.
3. Гунченко Л. В., Степаненко В. І. Сучасні підходи до комплексного лікування розацеа і демодекозу з урахуванням етіопатогенетичних чинників. Огляд літератури та перспективні новітні вітчизняні лікувально-профілактичні засоби місцевої дії. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2016. № 3 (62). С. 49-60.
4. Федотов В.П., Дюдюк А. Д., Степаненко В. И. Дерматовенерология : руководство для врачей. Днепрпетровск : Изд-во «Свидлер А.Л.», 2011. 691 с.
5. Полях Я. А. Дезинтоксикационные средства в комплексной терапии розацеа. Журнал дерматовенерології та косметології ім. М. О. Торсуєва. 2012. № 1-2 (28). С. 126-131.
6. Harbort C. J., Soeiro-Pereira P. V., Von Bernuth H., Kaindl A.M., Costa-Carvalho B.T., Condino-Neto A., Reichenbach J., Roesler J., Zychlinsky A., Amulic B. Neutrophil oxidative burst activates ATM to regulate cytokine production and apoptosis. Blood. 2015. Vol. 126. P. 2842-2851.
7. Ahmed A., Elmarakby F. F., Jennifer C., Sullivan J. C. Relationship between oxidative stress and inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. Cardiovascular Therapeutics. 2012. Vol. 30, No 1. P. 49-59.
8. Hung C.T., Chiang C.P., Chung C.H., Tsao C.H., Chien W.C., Wang W.M. Risk of psychiatric disorders in rosacea : A nationwide, population based, cohort study in Taiwan. J. Dermatol. 2019. Vol. 46, No 2. P. 110 – 116.
9. Gerber P. A., Bühren B. A., Steinhoff M., Homey B. Rosacea : the cytokine and chemokine network. J. Invest. Dermatol. Symp. Proc. 2011. Vol. 15, No 1. P. 40-47.

Комплексне лікування хворих на розацеа з урахуванням показників медіаторів запалення і стану прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу

Денисенко О. І., Сторожук М. В.

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці

Мета роботи – підвищити ефективність лікування хворих на розацеа з урахуванням змін показників медіаторів запалення, стану прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу та особливостей клінічного перебігу дерматозу шляхом розробки комплексної диференційованої терапії із застосуванням засобів протизапальної та антиоксидантної дії.

Матеріал та методи. Під спостереженням перебували 112 хворих на розацеа (73 жінки, 39 чоловіків) у віці від 26 до 67 років. У хворих на розацеа визначали показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу та медіаторів запалення (окремих цитокінів) до і після стандартного лікування (порівняльна група) та розробленого комплексного лікування із застосуванням препаратів протизапальної й антиоксидантної дії (основна група) за відомими методиками. **Результати.** У хворих на розацеа встановлено суттєве підвищення активності процесів вільнорадикального окиснення ліпідних і білкових структур з формуванням оксидативного стресу і стану ендогенної інтоксикації, доведено їх зв'язок із клінічним перебігом дерматозу. У хворих на розацеа визначено істотне збільшення в сироватці крові вмісту прозапальних цитокінів (інтерлейкінів - 8, 17А і 18), встановлено взаємозв'язок їх змін з клінічною формою дерматозу. Встановлено взаємозалежність між показниками оксидативного стресу і рівнем прозапальних цитокінів у хворих на розацеа. Розроблено удосконалений спосіб комплексного лікування хворих на розацеа з комбінованим і диференційованим застосуванням препаратів протизапальної та антиоксидантної дії. **Висновок.** Розроблене комплексне лікування хворих на розацеа з комбінованим і диференційованим застосуванням на тлі стандартної терапії антигістамінних препаратів із протизапальною активністю швидкого (з вмістом біластину) і пролонгованої дії (кетотифену фумарат) та антиоксидантного препарату етилметилгідроксипіридину сукцинату, що достовірно покращує як найближчі, так і віддалені клінічні результати лікування таких пацієнтів.

Ключові слова: комплексне лікування, прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз, розацеа, цитокіни.

Comprehensive treatment of rosacea patients taking into account the indicators of inflammatory mediators and the state of prooxidant-antioxidant homeostasis

Denysenko O. I., Storozhuk M. V.

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovina State Medical University", Chernivtsi

Objective – increasing the effectiveness of treatment of patients with rosacea, taking into account changes in the indicators of inflammatory mediators, the state of prooxidant-antioxidant homeostasis and the clinical course of dermatosis by developing complex differentiated therapy using anti-inflammatory and antioxidant drugs. **Material and methods.** Under the supervision were 112 patients with rosacea (73 women, 39 men) aged 26 to 67 years. In patients with rosacea, the parameters of prooxidant-antioxidant homeostasis and inflammatory mediators (individual cytokines) were determined before and after standard treatment (comparative group) and the developed complex treatment using anti-inflammatory and antioxidant drugs (main group) according to known methods. **Results.** A significant increase in the activity of the processes of free radical oxidation of lipid and protein structures with the formation of oxidative stress and the state of endogenous intoxication was established in patients with rosacea, and their connection with the clinical course of dermatosis was proved. Significant growth in the serum of proinflammatory cytokines (interleukins - 8, 17A and 18) was investigated in patients with rosacea and their relationship with the clinical form of dermatosis was determined. The correlation between indicators of oxidative stress and the level of proinflammatory cytokines in patients with rosacea was found. An improved method of complex treatment of rosacea patients with combined and differentiated use of anti-inflammatory and antioxidant drugs has been developed. **Conclusions.** The developed complex treatment of rosacea patients with combined and differentiated use against the background of standard therapy of antihistamines with anti-inflammatory activity of fast (containing bilastine) and prolonged action (ketotifen fumarate) and antioxidant drug ethylmethylhydroxypyridine succinate significantly improves both the immediate and long-term clinical results of treatment of such patients.

Keywords: complex treatment, cytokine, prooxidant-antioxidant homeostasis, rosacea.

Денисенко Ольга Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы.

Сторожук Марина Викторовна, ассистент кафедры дерматовенерологии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы. denisenko.olga.md@gmail.com