

# Роль *Helicobacter pylori* как триггерного фактора в развитии розацеа и влияние ее эрадикации на течение дерматоза

Н.А. Слесаренко, М.А. Леонова, А.Л. Бакулев, А.В. Давыдова, Н.С. Слесаренко, И.О. Каткова

Role of the *Helicobacter pylori* as a trigger factor in the development of rosacea and effect of its eradication on the course of dermatosis

N.A. SLESARENKO, M.A. LEONOVA, A.L. BAKULEV, A.V. DAVYDOVA, N.S. SLESARENKO, I.O. KATKOVA

об авторах: ►

Н.А. Слесаренко — д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России

М.А. Леонова — аспирант кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России

А.Л. Бакулев — д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России

А.В. Давыдова — врач-ординатор кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России

Н.С. Слесаренко — аспирант кафедры кожных болезней ГБОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России

И.О. Каткова — клинический ординатор кафедры кожных болезней ГБОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России

Проведены анализ заболеваемости желудочно-кишечного тракта, исследование морфологии и функциональной активности слизистой оболочки разных отделов желудка, выявление *H. pylori*, определение цитокинового профиля (провоспалительных цитокинов) у 55 больных с различными формами розацеа в сравнении с 20 здоровыми добровольцами и 55 пациентами из группы риска, обследовавшихся или лечившихся у гастроэнтеролога по поводу желудочно-кишечных заболеваний, но без проявлений дерматоза. Кроме того, оценено влияние эрадикации *H. pylori* на течение заболевания и цитокиновый профиль иммунного ответа у больных розацеа. Показано, что в группе больных розацеа заболевания желудка (гастрит, гастродуоденит, язвенная болезнь) встречаются значительно реже, чем в группе больных с повышенным риском развития этих заболеваний. *H. pylori* у больных розацеа, напротив, выявляется чаще (83%), чем в группе здоровых лиц (20%) и в группе пациентов с заболеваниями желудка (47%), хотя степень обсемененности у них ниже (I—II, а в группе риска — III—IV).

Показатели цитокинового профиля свидетельствуют о том, что у больных розацеа формируется иммунный ответ по смешанному Th1/Th2 типу реагирования. Это и приводит к персистенции микроба, хроническому воспалению и вероятности аутоиммунных реакций, сохраняющихся даже после эрадикации *H. pylori* и улучшения клинической картины заболевания, что, возможно, и объясняет хроническое течение заболевания и возникновение рецидивов.

**Ключевые слова:** розацеа, *Helicobacter pylori*, заболевания желудочно-кишечного тракта, роль иммунного ответа, эрадикации *H. pylori*.

The authors conducted an analysis of diseases of the gastrointestinal tract, a study of morphology and functional activity of the mucous coat of different stomach sections, determination of *H. pylori*, determination of the cytokine profile (anti-inflammatory cytokines) in 55 patients with different forms of rosacea vs. 20 healthy volunteers and 55 patients from the risk group consulted or treated by a gastroenterologist because of gastrointestinal disorders but without any manifestations of dermatosis. Moreover, the authors evaluated the effect of the eradication of *H. pylori* on the course of the disease and cytokine profile of the immune response in patients suffering from rosacea.

It was shown that the group of patients with rosacea have much fewer cases of stomach diseases (gastritis, gastroduodenitis, ulcer) than the group of patients with an increased risk of the development of these diseases. On the contrary, patients with rosacea have more cases of *H. pylori* (83%) than the group of healthy volunteers (20%) and group of patients with stomach diseases (47%) though the bacterial load is lower (I—II vs. III—IV in the risk group).

Indices of the cytokine profile demonstrate that patients with rosacea form an immune response based on the mixed Th1/Th2 response type. This results in the microbial persistence, chronic inflammation and possible autoimmune reactions lasting even after the eradication of *H. pylori* and improvement of the clinical picture of the disease, which possibly explains the chronic course of the disease and development of recurrences.

**Key words:** rosacea, *Helicobacter pylori*, diseases of the gastrointestinal tract, role of the immune response, eradication of *H. pylori*.

■ Розацеа — относительно частое (4—7% среди дерматозов) хроническое, рецидивирующее заболевание кожи лица, степень тяжести которого определяется главным образом косметическим дефектом. По современным представлениям, это заболевание имеет полиэтиологичную природу и характеризуется стадийным течением.

В настоящее время существуют три классификации розацеа, предложенные отечественными и зарубежными авторами [1, 2], которые учитывают последовательность стадий дерматоза и его атипичные варианты. В 2002 г. Экспертный комитет Национального общества розацеа, обобщив все классификации, предложил выделять: подтип I — эритематотелеангиэктатический, подтип II — папулопустулезный, подтип III — фиматозный, подтип IV — окулярный.

В этиологии заболевания обсуждается роль генетических, экзогенных факторов: алиментарных, метеорологических, экологических, физических, инфекционных (грамотрицательные бактерии, микобактерия туберкулеза, *Helicobacter pylori*, паразитарных (клещ *Demodex folliculorum*); желудочно-кишечных заболеваний; патологии эндокринной и иммунной систем; психовегетативных и гемостатических нарушений; влияние сосудистой патологии и вазоактивных пептидов; взаимосвязь с другими заболеваниями. Хотя в настоящее время многими исследователями в развитии розацеа ведущим механизмом признается сосудистый компонент — генетически обусловленное расположение терминальных сосудов в области лица, гистологические исследования подтверждают лишь то, что розацеа является воспалительным заболеванием аппарата волосных фолликулов и сальных желез, в результате чего происходит расширение сосудов и ангиогенез [1—7]. В последнее время была установлена роль фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) в генезе дерматоза [6]. Под воздействием провоспалительных цитокинов кератиноциты синтезируют VEGF, в результате чего усиливаются проницаемость и вазодилатация, что приводит к развитию стойкой эритемы. Пустулы при розацеа в основном стерильны [3—5].

По мнению многих авторов, ведущая роль в возникновении розацеа принадлежит заболеваниям желудочно-кишечного тракта, многие из которых инициированы *H. pylori* [5—10]. Причем большее значение в развитии розацеа придают не самим заболеваниям, а степени обсемененности слизистой желудка этой бактерией [10]. *H. pylori* — микроорганизм, который является грамотрицательной, активной, подвижной, оксидазо- и каталазоположительной, макроаэрофильной бактерией. В настоящее время доказана роль *H. pylori* в патогенезе гастрита, дуоденита, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, лимфомы и рака желудка. Чаще всего инфекция передается фекально-оральным и орально-оральным путем или через предметы. *H. pylori* обитает

в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки. Наиболее высокая концентрация бактерий отмечается в антральном отделе желудка. Многочисленные адгезины (к цитоскелету, клеточной мембране, вибронектину, ламинину, холестеролу) осуществляют прикрепление *H. pylori* в тканевой среде, завершая начальную стадию инфицирования.

Бактерии продуцируют высокоактивный фермент уреазу, которая позволяет им выжить в желудке, так как расщепляет мочевины до аммиака, создавая щелочное «облако». Защелачивание антрального отдела желудка приводит к гиперсекреции гастрина, постоянной стимуляции обкладочных клеток и гиперпродукции соляной кислоты. Аммиак нарушает митохондриальное и клеточное дыхание слизистой оболочки желудка, снижая таким образом жизнеспособность клеток. Проникновение *H. pylori* в межклеточное пространство происходит за счет разрушения ферментами микроба защитного сульфомукополисахарида слизистой оболочки и целостности эпителиального слоя. Колонизировав слизистую желудка, *H. pylori* выделяет значительное количество ферментов, в том числе каталазы и алкогольдегидрогеназы. Генерируемые ими перекисные радикалы и алкоголь способны повреждать эпителий и защищать микроб от фагоцитов макроорганизма, а также способствовать вазодилатации, что является важным механизмом развития розацеа. Важнейшим фактором патогенности является секретируемый *H. pylori* цитотоксин белковой природы, ответственный за вакуолизацию и повреждение тканевых клеток, его высокая концентрация в крови приводит к иммунному воспалению, выделяя не только цитокинов, но и простагландина E, обладающего способностью вызывать приливы [11, 12].

*H. pylori* стимулирует образование антител, которые вступают в перекрестную реакцию с человеческими антигенами антрального отдела желудка. Это ведет к гипергастринемии, воздействию соляной кислоты на незащищенную муцином слизистую оболочку и поддерживает антигенную стимуляцию.

Реализация факторов патогенности *H. pylori* запускает ряд механизмов развития инфекции: деструктивные процессы на молекулярном уровне, цитотоксические эффекты, нарушение секреции, компенсаторные реакции желез, интенсивную воспалительную реакцию с преобладанием нейтрофильной инфильтрации и большим числом плазматических клеток в слизистой оболочке. Связывание с эпителием желудка сопровождается развитием местной воспалительной и системной иммунной реакций. Это приводит к увеличению проницаемости эпителия. Другим фактором, позволяющим *H. pylori* избежать защитного влияния иммунной системы слизистой оболочки, является антигенная мимикрия — сходство с Lewis-антигенами крови человека. Это же свойство обуславливает и возникновение «перекрестной иммунизации». В хо-

де инфекционного процесса, обусловленного *H. pylori*, появляются антитела к слизистой оболочке антрального отдела, т.е. реализуется аутоиммунный механизм в развитии ассоциированных с *H. pylori* заболеваний [13, 14].

Таким образом, колонизация *H. pylori* заканчивается двумя вариантами: воспалением и повреждением слизистой оболочки (при гастрите, дуодените, язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки и других заболеваниях) или его персистенцией с вытекающими из этого иммунными нарушениями.

Длительное персистирование *H. pylori* в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки создает условия для активного поступления в ткани организма токсичных веществ. Некоторые из них могут вызвать вазодилатацию, приливы, активировать иммунокомпетентные клетки, обуславливая развитие хронического воспаления с формированием иммунопатологического процесса, затрагивающего не только эпителий и мезенхимальную ткань желудка, но и, возможно, сходные по строению и функциям эпидермис и дерму [12, 13]. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о возможной патогенетической роли инфекции *H. pylori* в развитии и течении заболеваний, не относящихся к органам пищеварения (атеросклероза, сахарного диабета, тромбоцитопенической пурпуры, болезни Шегрена), в том числе кожных (хроническая крапивница, атопический дерматит, кожный зуд, псориаз, красный плоский лишай, очаговая алопеция, розацеа) [14].

Имеются сведения, что иммунный ответ на *H. pylori* идет по Th1-клеточному типу, а индуцирование Th2 реакции может давать благоприятный эффект при этой инфекции [12]. *H. pylori* вызывает экспрессию молекул MHC II класса и молекул B7, активизирующих Т-лимфоциты. Избыточная экспрессия молекул MHC II класса превращает Т-клетки в эффекторные клетки памяти, что может привести к повышенной презентации собственных антигенов и, следовательно, к развитию аутоиммунных процессов. Особенностью функционирования иммунной системы на слизистых оболочках и коже является так называемый хоуминг-эффект (эффект возврата), т.е. включение иммунного ответа во всех слизистых оболочках одновременно, вне зависимости от очага антигенного воздействия (кишечник, бронхи, железы — молочные, слюнные) [12]. Такой же характер активации Т-лимфоцитов, которые специализированы для возврата в эпителий, описывают при псориазе [15]. Можно предположить, что то же самое происходит и в сальных железах, и в коже. Цитокины, секретируемые Th1 при появлении *H. pylori*, относятся к провоспалительным. Интерлейкины (IL): IL-1 (вырабатываемый клетками слизистой оболочки), IL-2 (вырабатываемый Th1 лимфоцитами и играющий наряду с фактором некроза опухоли (TNF-а) ведущую роль

в клеточном иммунитете), IL-6, IL-8, TNF-а способствуют не только хемотаксису, но и клеточной пролиферации, усиливающей воспаление. Активированные макрофаги усиливают высвобождение интерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) натуральными киллерами ( $\gamma$ ), определяющими цитотоксический тип иммунного воспаления. Высокая концентрация INF- $\gamma$  приводит к блокированию продукции Th2-цитокинов (IL-4 и IL-10). В последние годы выявлены и другие цитокины (IL-17, IL-18), обладающие мощным провоспалительным свойством [15].

В связи с вышеизложенным мы посчитали целесообразным исследовать цитокиновый профиль у больных розацеа. Работ по исследованию иммунного ответа у больных розацеа немного, их данные противоречивы, число исследуемых цитокинов небольшое (IL-1 $\beta$ , TNF-а, IL-4, IL-10) [14].

**Целью** нашей работы явился анализ заболеваемости желудочно-кишечного тракта, исследование морфологии и функциональной активности слизистой оболочки разных отделов желудка, выявление *H. pylori*, определение цитокинового профиля у больных с различными формами розацеа и оценка влияния эрадикации этой бактерии на течение заболевания кожи и на цитокиновый профиль иммунного ответа.

## Материал и методы

Обследованы 55 больных розацеа (14 мужчин и 41 женщина в возрасте от 26 до 60 лет). Продолжительность болезни составляла от 1—2 мес. до 20 лет. Острое течение процесса отмечено у 18 больных, подострое — у 24, хроническое — у 23 (у 4 больных — торпидное практически без ремиссий, у 20 — рецидивирующее). Эритематозная стадия розацеа диагностирована у 9 больных, папулезная — у 28, пустулезная — у 14, инфильтративно-продуктивная (нос, лоб, щеки, подбородок) — у 4.

Критериями исключения из группы наблюдения были больные розацеа, у которых обнаруживали демодекс, стафилококк при посеве пустикул на микрофлору, туберкулез в анамнезе (для исключения возможности влияния другого инфекционного стимула, кроме *H. pylori*).

Контрольных групп было две: первую составили 55 пациентов, обследовавшихся с профилактическими целями по рекомендации врачей при подозрении на гастрит, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки или уже имевших этот диагноз в анамнезе, но вне обострения (группа риска); вторую (20 человек) — практически здоровые лица (доноры).

При обследовании больных розацеа и лиц группы риска использовали стандарты (протоколы) диагностики болезней органов пищеварения, утвержденные приказом МЗ РФ от 14.04.98 № 12 и Международную классификацию болезней (МКБ-10) (язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальная язва, гастрит, гастродуоденит, хронический гастрит

антральный, фундальный, ассоциированные и не-ассоциированные с *H. pylori*). Кроме того, учитывали патогистологические и эндоскопические изменения и тяжесть процесса.

В стандартное обследование входили: общий анализ крови, анализ кала на скрытую кровь, гистологическое исследование биоптата, цитологическое исследование биоптата, два теста на *H. pylori*, общий белок и белковые фракции, общий анализ мочи. Обязательные инструментальные исследования: эзофагогастродуоденоскопия с прицельной биопсией и щеточным цитологическим исследованием, ультразвуковое исследование (УЗИ) печени, желчных путей и поджелудочной железы.

Для исследования функциональной активности слизистой желудка больных розацеа и лиц двух контрольных групп использовалась тест-система «Гастропанель» (производитель — «Biohit», Россия), с помощью которой определяли 4 показателя в крови обследованных: содержание IgA /IgG антител к *H. pylori*, уровень пепсиногена 1 (ПГ-1) и 2 (ПГ-2), секретиремого главными клетками желудочных желез, который под действием соляной кислоты — продукта обкладочных клеток превращается в пепсин; продукцию гормона, контролирующего выработку соляной кислоты и пепсина, — гастрин = 17 (базальный уровень). Физиологическая роль гастрин заключается в его секреторном, моторном и трофическом воздействии на пищеварительный тракт. Базальный уровень секреции кислоты обратно пропорционален содержанию гастрин в сыворотке крови. Применялись наборы для иммуноферментного анализа (ИФА) компании «Biohit» (Россия). Исследования выполнялись на иммуноферментном анализаторе «Стат-Факс».

Для определения *H. pylori*, в том числе в случаях проведения эрадикации, в настоящее время рекомендуется использовать два или три различных диагностических метода. В нашей работе использовались серологический и инвазивный методы (цитологическое исследование мазков со слизистой оболочки желудка с применением иммунохимической реакции с моноклональными антителами к *H. pylori*), причем в данном случае специфическое окрашивание приобретают не только бактериальные, но и кокковые формы *H. pylori*. Этот метод применяли лишь при обследовании больных розацеа и пациентов первой контрольной группы (группа риска), так как лишь у них проводили фиброгастроскопию. Кроме того, для определения *H. pylori* в кале использовался высокочувствительный специфический метод — ИФА для выявления антигена и полимеразная цепная реакция (ПЦР) с детекцией генов острова патогенности *H. pylori* (*ureC*, *saA*). Этот метод признан стандартом в диагностике *H. pylori*. Его мы применили для оценки результатов эрадикации *H. pylori* у больных розацеа до лечения и спустя 1—1,5 мес. после него.

Для анализа цитокинового профиля у больных розацеа и лиц контрольных групп (группа риска и доноры) определяли ряд провоспалительных цитокинов в периферическом кровотоке: IL-1, 6, 8, 12, 17, 18, а также противовоспалительный IL-10.

Исследование продукции цитокинов проводили с помощью метода твердофазного ИФА с использованием диагностических наборов производства ЗАО «Вектор — Бест» (Россия), а также «Bender Medsystems» (Австрия).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ «Statistica» for Windows 6,0 («Stat. Soft, Inc.») с использованием параметрических и непараметрических методов. Различия считались достоверными при  $p \leq 0,05$ .

В комплекс эрадикационной терапии *H. pylori* включили правовращающий моноизомер омепропозола — эзомепразол, препарат нексиум — единственный из ингибиторов протонной помпы, созданный на основе уникальной технологии. Он эффективен в лечении заболеваний гастрита, гастродуоденита, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, в том числе ассоциированных с *H. pylori*-инфекцией, так как дает до 90% ее эрадикации и возможность курса терапии не более 7 дней.

## Результаты и их обсуждение

При обследовании 55 больных розацеа, среди которых только 17 (30%) человек предъявляли жалобы, связанные с патологией желудочно-кишечного тракта, при фиброгастродуоденоскопии обнаружен поверхностный антральный гастрит, характеризовавшийся умеренным отеком, гиперемией слизистой оболочки, ее ранимостью, увеличением слизиобразования. У 4 (7,2%) больных верифицирован гастродуоденит (гиперемия, кровоизлияния, участки белого налета на слизистой луковицы двенадцатиперстной кишки). У 5 (5,1%) пациентов отмечен атрофический гастрит с явлениями истончения слизистой бледно-серого цвета, сглаженным рельефом складок. Лишь у 1 (1,8%) больной обнаружены следы (рубец) язвы в бульбарной части двенадцатиперстной кишки.

В группе риска 48 (87,3%) пациентов предъявляли жалобы, связанные с патологией желудка или двенадцатиперстной кишки. При фиброгастроскопии признаки гастрита обнаружены у 37 (67,3%) больных, гастродуоденита — у 16 (29%), язва желудка — у 2 (3,6%), язва двенадцатиперстной кишки — у 7 (12,7%), рубцовые изменения — у 6, язвенный дефект — у 1.

Результаты исследования функциональной активности желез слизистой оболочки желудка путем определения ферментов и гормонов, вырабатываемых клетками этих желез, в сыворотке крови с помощью программы «Гастропанель» представлены в табл. 1.

Таким образом, сопоставляя результаты фиброгастродуоденоскопии и исследований функциональной активности слизистой желудка, можно прийти к выво-



ТАБЛИЦА 1

Показатели функциональной активности желез слизистой оболочки желудка в сыворотке крови больных розацеа и лиц двух контрольных групп (программа «Гастропанель»)

Группа обследованных	ПГ-1, мкг/л	ПГ-2, мкг/л	Гастрин-17, пмоль/мл
Доноры (n = 20)	30—165 (89,8 ± 4,9)	3,0—19,0 (11,0 ± 2,6)	28,4—87,6 64,5 ± 7,1
Больные розацеа (n = 55)	28,1—145,5 (109,5 ± 16,4) p > 0,5	11,2—87,4 (54,2 ± 14,7) p < 0,5	0,7—63,3 (17,1 ± 6,7) p > 0,5
Группа риска (n = 55)	7,7—734,0 (233,1 ± 9,4) p < 0,05	0,6—22,8 (16,4 ± 4,9) p < 0,05	0,2—32,4 (9,4 ± 3,6) p < 0,05

ду, что при розацеа заболевания пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки выявляются реже, чем у пациентов группы риска по этим нозологиям. Результаты исследований ферментов и гормонов, выделяемых клетками слизистой различных отделов желудка, свидетельствуют, что при розацеа в антральном отделе желудка вырабатывается большое количество гастринина, это снижает выработку соляной кислоты, так как базальный уровень секреции соляной кислоты обратно пропорционален количеству выделяемого гастринина. Это может привести к персистенции *H. pylori* или быть ее результатом. Низкая концентрация гастринина-17 у больных группы риска доказывает довольно частое обнаружение у них язвы двенадцатиперстной кишки (13%) и желудка (3,6%), так как она свидетельствует о большой выработке соляной кислоты. Данные факты взаимосвязаны с уровнем ПГ-2, который обнаруживается только в антральной части желудка и проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки. У больных розацеа низкий уровень ПГ-2 указывает на наличие антрального гастрита (у 43,6% — подострый или хронический, у 5,1% — атрофический), а высокие значения ПГ-2 у лиц первой контрольной группы — на риск развития язвенной болезни.

Уровень ПГ-1, вырабатываемого главными клетками желез тела желудка, во всех трех группах (больные розацеа, группа риска и доноры) мало различался, но все-таки был выше в первой контрольной группе, что подтверждает большую частоту выявляемости острого и хронического гастрита в группе риска (67,3%) по сравнению с группой больных розацеа (2,7%).

При исследовании титра антител IgA/IgG к *H. pylori* в группе больных розацеа отрицательный результат отмечен лишь у 7 (2,7%) больных, что свидетельствует об инфицировании данной бактерией\*. В первой контрольной группе (группа риска) положительный тест отмечен лишь у 22 (40%) больных, во второй контрольной группе (доноры) — у 4 (20%).

Цитологическое исследование мазков-отпечатков слизистой антрального отдела желудка у больных розацеа и лиц группы риска подтверждало диагноз гастрита (пласты цилиндрического эпителия, лимфоциты в большом количестве, лейкоциты от 11 до 20 в поле зрения, кокки, палочки, иногда эритроциты, пенистые следы желчи). Степень обсемененности *H. pylori* у большего числа больных розацеа была невысокой (I—II, реже III). Напротив, у лиц группы риска она чаще была III или IV степени.

Этот факт доказывает возможность сочетания розацеа с инфекцией *H. pylori* без явных заболеваний желудочно-кишечного тракта. А также то, что для персистенции микроба с дальнейшими последствиями иммунных нарушений достаточно его небольшого количества, что диктует необходимость его раннего выявления и возможной эрадикации.

В результате проведения ДНК-диагностики (ПЦР) *H. pylori* в кале 55 больных розацеа положительный результат получен у 52 (94,5%) пациентов, т. е. даже выше, чем при серологическом исследовании на антигена *H. pylori*.

В общих анализах крови у больных розацеа значимых изменений не выявлено, в группе риска у 6 (11%) пациентов было снижено число эритроцитов и констатирован низкий уровень гемоглобина, возможно связанный со снижением фактора Кастла в результате гастрита.

При проведении УЗИ органов брюшной полости у 2 (3,6%) больных розацеа и 9 (16,4%) из группы риска обнаружена желчекаменная болезнь, признаки панкреатита выявлены соответственно у 3 (5,5%) и 7 (12,7%) пациентов.

Содержание общего белка, соотношение белковых фракций в сыворотке крови больных розацеа и лиц контрольных групп соответствовало норме.

В общем анализе мочи существенных изменений не обнаруживалось.

В реализации иммунного ответа на инфекционный или антигенный стимул главная роль принадлежит разнообразным цитокинам, определяющим характер иммунного ответа.

\* большинства пациентов.

Цитокины, выделяемые иммунокомпетентными клетками как реакция на *H. pylori*, направляемая по Th1 типу, относятся к провоспалительным. При обследовании больных с различными формами розацеа, среди которых у 50% диагностирована вторая стадия (или форма) заболевания (эритематозно-папулезная), у 25% — третья (папулезно-пустулезная), положительный результат на присутствие *H. pylori* получен в 94% случаев. В этой связи мы изучили цитокиновый профиль ряда провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (IL-1, 6, 8, 12, 17, 18) и противовоспалительного IL-10, определяющего переход на иммунный ответ по Th2 типу (табл. 2).

У больных розацеа показатели содержания в крови почти всех цитокинов провоспалительного профиля (IL-1, IL-6, IL-8, IL-17, IL-18) были достоверно выше, чем у здоровых лиц, и ниже, чем у пациентов из группы риска по желудочно-кишечным заболеваниям. Из этих цитокинов наименее значительным было увеличение уровня IL-1 $\beta$ , всего в 2,46 раза ( $p < 0,01$ ). Содержание IL-6 повышалось в 3,3 раза ( $p < 0,001$ ), IL-8 — в 8,2 раза ( $p < 0,001$ ), IL-17 — в 3,49 раза ( $p < 0,001$ ), IL-18 — в 8,55 раза ( $p < 0,001$ ). Лишь содержание IL-12 было ниже, чем у здоровых лиц, хотя это снижение и не достоверно. Кроме того, проведенные исследования показали, что у больных розацеа в сыворотке крови имеются довольно значимые изменения соотношения про- и противовоспалительных цитокинов (см. табл. 1). Так, при повышенном по сравнению с донорами уровне основных провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , 6, 8, 17, 18) одновременно выражено возрастала и концентрация противовоспалительного цитокина IL-10 — в 37,4 раза ( $p \leq 0,001$ ). Такой дисбаланс в нарастании содержания основной группы про- и противовоспалительных цитокинов характерен для выраженных сдвигов в системе Т-клеточного иммунного ответа и связан с активацией Т-хелперов как 1-го, так и 2-го типа.

Одновременное увеличение содержания в сыворотке крови у больных розацеа IL-10 свидетельствует о хронизации воспаления, связанного с возможной персистенцией *H. pylori*, в результате чего формируются изменения иммунного ответа по смешанному типу Th1/ Th2 реагирования. Данный цитокин участвует в механизме поддержания периферической толерантности и отрицательной регуляции (downregulation) патологического иммунного ответа, в том числе аутоиммунного характера. Снижение концентрации провоспалительного IL-12 в сыворотке крови у больных розацеа также свидетельствует о нарушении иммунного ответа на инфекционный стимул, в частности на *H. pylori*. Известно, что характер и течение многих инфекций зависят от способности возбудителя индуцировать синтез IL-12. Селективная ингибция продукции IL-12, даже при сохранении выделения других провоспалительных цитокинов, позволяет возбудителю длительно персистировать в организме хозяина. В динамике воспалительного ответа в течение первых 2 сут. макрофаги усиленно продуцируют IL-12. Через 4 дня его продукция начинает регулироваться в соответствии с характером иммунного ответа: поддерживается или усиливается в случае преобладания Th1 и снижается при перевесе Th2 типа [12,15].

В группе риска содержание всех провоспалительных цитокинов, включая IL-12, значительно превышало показатели доноров, а концентрация IL-10 была достоверно снижена. Следовательно, у больных гастритом, язвой желудка и с обсеменением слизистой *H. pylori* III—IV степени иммунный ответ развивался по Th1 типу реагирования, наиболее характерному для инфекционного процесса, что и объясняет более выраженные клинические проявления воспалительной реакции в стенке желудка.

У 48 больных розацеа (с выявленным обсеменением слизистой желудка *H. pylori*) в составе комплекс-

ТАБЛИЦА 2

Содержание цитокинов (в пг/мл) у больных розацеа в периферической крови

Показатель	Доноры	Больные розацеа	Группа риска	Больные розацеа после лечения
ИЛ-1 $\beta$	1,17 $\pm$ 0,55	6,48 $\pm$ 0,64*	16,0 $\pm$ 1,14* **	1,16 $\pm$ 1,05
ИЛ-6	6,7 $\pm$ 2,4	16,5 $\pm$ 2,45*	25,3 $\pm$ 2,33*	8,4 $\pm$ 0,78
ИЛ-8	5,6 $\pm$ 1,5	45,8 $\pm$ 1,63*	28,6 $\pm$ 3,3*	19,04 $\pm$ 2,92
ИЛ-10	2,8 $\pm$ 1,3	104,4 $\pm$ 2,45*	10,05 $\pm$ 1,18**	25,6 $\pm$ 12,6
ИЛ-12	3,14 $\pm$ 0,97	2,04 $\pm$ 0,3	12,9 $\pm$ 2,11**	5,32 $\pm$ 0,34
ИЛ-17	6,56 $\pm$ 5,5	18,8 $\pm$ 2,54	22,9 $\pm$ 3,2*	15,7 $\pm$ 1,4
ИЛ-18	15,5 $\pm$ 5,43	80,5 $\pm$ 12,72*	132,6 $\pm$ 12,86*	38,9 $\pm$ 2,22

Примечание. \* Статистически достоверные различия ( $p < 0,05$ ) по сравнению с нормой. \*\* Статистически достоверные различия ( $p < 0,05$ ) между показателями у больных розацеа и пациентов группы риска (больные, наблюдающиеся у гастроэнтеролога).

ной трехкомпонентной эрадикационной терапии использовали: амоксициллин (500 мг 4 раза в день или 1000 мг 2 раза в день); кларитромицин (500 мг 2 раза в день); в качестве ингибиторов протонного насоса — нексиум по 1 таблетке 1 раз в сутки. Курс лечения составлял 7 дней.

Для контроля результатов эрадикации проводили серологические исследования через 7—10 дней после окончания курса лечения, а ДНК-диагностику (ПЦР) *H. pylori* в кале — спустя 1—1,5 мес.

У 15 (31,3%) больных отрицательные серологические реакции отмечены после одного курса лечения, у остальных 33 (68,8%) — после двух. Отрицательный результат ПЦР на *H. pylori* в кале отмечен у всех 48 больных розацеа.

В результате лечения наблюдали полный регресс высыпаний у 18 больных, у остальных 30 — значительное улучшение (полностью разрешились пустулезные и узелковые элементы, значительно уменьшились эритема и шелушение, инфильтрация кожи).

Исследования цитокинового профиля показали, что у больных розацеа, несмотря на клиническое улучшение и даже разрешение высыпаний на коже и положительные результаты эрадикации *H. pylori*, сохраняются довольно выраженные изменения цитокинового профиля, свидетельствующие о нарушениях иммунного ответа (см. табл. 2).

## Заключение

Проведенные исследования показали, что заболевания желудка (гастрит, гастродуоденит, язвенная болезнь) у больных розацеа встречаются значительно реже, чем в группе риска развития этих заболеваний. Об этом свидетельствуют не только фиброгастроскопические исследования, но и состояние функциональной активности ферментов и гормонов, вырабатываемых клетками слизистой оболочки желудка (гастрина-17, ПГ 1 и ПГ 2). *H. pylori* у больных розацеа, напротив, выявляется чаще, чем у здоровых лиц и больных с заболеваниями желудка, хотя степень обсемененности у них ниже (I—II, а в группе риска — III—IV).

Показатели цитокинового профиля свидетельствуют о формировании у больных розацеа иммунного ответа по смешанному Th1/Th2 типу реагирования, что и приводит к персистенции *H. pylori*, хроническому воспалению и вероятности аутоиммунных реакций, сохраняющихся даже после эрадикации *H. pylori* и улучшения клинической картины заболевания. Возможно, это и объясняет хронический, рецидивирующий характер течения заболевания. Кроме того, можно предположить, что в развитии розацеа *H. pylori* выполняет роль «инфекционного стимула» или триггерного фактора. В связи с этим раннее обнаружение и своевременное лечение инфекции *H. pylori* может предотвратить персистенцию этой бактерии и развитие аутоиммунных реакций в организме больных розацеа. ■

## Литература

1. Акне и розацеа. Под ред. Н.Н. Потеева М: Бином, 2007; 216.
2. Курдина М.И. Розацеа (этиология, патогенез, клиника, лечение). Эстетическая медицина, 2005; (3): 55—57.
3. Powell F.C. Rosacea. N Engl J Med 2005; 352: 793—803.
4. Barco D., Alomar A. Rosacea. Actas Dermo sifiligr 2008; (99): 244—256.
5. Сницаренко О.В. Вазоактивные полипептиды при розацеа. Вестн. дерматол. и венерол., 1989; 9: 42—44.
6. Frank S et al. Regulation of VEGF expression in cultured keratinocytes. Implications for normal and impaired wound healing. J Biol Chem 1995; 270: 12607—12613.
7. Moran A.P. Pathogenic properties of *Helicobacter pylori*. Scan J Gastroenterol 1996; 31; 215: 22—31.
8. Wolf R. Acne rosacea and *Helicobacter pylori* betrothed. Int J Dermatol 1996; 35: 4: 302—303.
9. Rebora A., Drago F., Parodi A. May *Helicobacter pylori* be important for dermatologist. Dermatolgy 1995; 191; 6—8.
10. Diaz C., Ocallaghan C.J., Khan A. et al. Rosacea: a cutaneous marker of *Helicobacter pylori* infection? Result of a pilot study. Acta Derm Venereol 2003; 4: 282—286.
11. Русак Ю.Э., Черняк А.Я., Солоница Л.П. и др. *Helicobacter pylori* у больных розацеа. Вестн. дерматол. и венерол., 2002; 1: 34—36.
12. Ивашкин В.Т., Мегро Ф., Лапина Т.Л. *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии. Триада-Х, 1999; 255.
13. Boni R., Burg G., Wirth H.P. *Helicobacter pylori* and skin diseases — a (still) intact myth? Schweiz Med Wochenschr 2000; Sep 16: 130 (37): 1305—8.
14. Циммерман Я.С. *Helicobacter pylori*-инфекция: внежелудочные эффекты и заболевания (критический анализ). Клиническая медицина, 2006; 4: 63—67.
15. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Николас Дж.Ф. и др. Иммунные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии. Вестн. дерматол. венерол., 2010; 1: 35—47.