

УДК: 616.33.1:577.27- 616.5-007.61

ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ПАРАМЕТРОВ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ В КРОВИ И РОЗАЦЕА

Татьяна ХЕГАЙ¹, Баходир АЗИЗОВ.², Саида АГЗАМХОДЖАЕВА², Шахноза
АЮПОВА²

¹ *Институт иммунологии и геномики человека РУз*

² *Ташкентский Государственный стоматологический институт*
saidakhon1234@gmail.com

STUDYING THE RELATIONSHIP OF PARAMETERS OF INFLAMMATORY MARKERS IN THE BLOOD AND ROSACEA

Tatyana KHEGAY T.R.¹, Bakhodir AZIZOV², Saida AGZAMKHODJAEVA²,
Shahnoza AYUPOVA²

¹ *Institute of Immunology and Human Genomics of the Republic of Uzbekistan*

² *Tashkent State Dental Institute*
saidakhon1234@gmail.com

QON YALLIG'LANISH MARKERLARINING PARAMETRLARINI VA ROSACEANI O'ZARO BOG'LIQLIGINI O'RGANISH

Tatyana KHEGAY¹, Bakhodir AZIZOV², Saida AGZAMKHODJAEVA², Shahnoza
AYUPOVA²

¹ *O'zbekiston Respublikasi Immunologiya va inson genomikasi instituti*

² *Toshkent davlat stomatologiya instituti*
saidakhon1234@gmail.com

АННОТАЦИЯ

Повышение эффективности прогнозирования результатов лечения больных розацеа одна из важных задач современной дерматологии. Была изучена прогностическая ценность иммунологических маркеров PLR (platelet-lymphocyte ratio - тромбоцито-лимфоцитарный индекс), NLR (neutrophil lymphocyte ratio - нейтрофильно-лимфоцитарный индекс) и SII (systemic immune-inflammation index - индекса системного иммунного воспаления) у пациентов с розацеа. В исследование были включены 38 пациентов с розацеа с эритемато-телеангиэктатическим и папуло-пустулезным подтипом заболевания в возрасте от 18 лет до 63. Группу контроля составили 20 здоровых. В сравниваемых группах

отмечена статистически значимая разница в среднем объеме тромбоцитов (PLT), в соотношении нейтрофилов и лимфоцитов (NLR), тромбоцитов и лимфоцитов (PLR), а также в показателях индекса системного иммунного воспаления (SII).

Ключевые слова: розацеа, маркеры воспаления крови

ABSTRACT

Increasing the efficiency of predicting the results of treatment of patients with rosacea is one of the important tasks of modern dermatology. The predictive value of the immunological markers PLR (platelet-lymphocyte ratio), NLR (neutrophil lymphocyte ratio) and SII (systemic immune-inflammation index) in patients with rosacea was studied. The study included 38 patients with rosacea with erythematotelangiectatic and papulopustular subtype of the disease, aged 18 to 63 years. The control group consisted of 20 healthy people. In the compared groups, there was a statistically significant difference in the average platelet volume (PLT), in the ratio of neutrophils and lymphocytes (NLR), platelets and lymphocytes (PLR), as well as in the index of systemic immune inflammation (SII).

Keywords: rosacea, blood inflammation markers

XULOSA

Rosacea bilan og'rigan bemorlarni davolash natijalarini bashorat qilish samaradorligini oshirish zamonaviy dermatologiyaning muhim vazifalaridan biridir.

Rosacea bilan og'rigan bemorlarda PLR (trombotsitlar-limfotsitlar nisbati), NLR (neytrofil limfotsitlar nisbati) va SII (tizimli immun-yallig'lanish indeksi) immunologik markerlarining prognozli qiymati o'rganildi. Tadqiqotda 18 yoshdan 63 yoshgacha bo'lgan eritematotelangiektatik va papulopustulyar turdagi rosacea bilan og'rigan 38 nafar bemor ishtirok etdi. Nazorat guruhi 20 nafar sog'lom odamdan iborat edi. Taqqoslangan guruhlarda trombotsitlarning o'rtacha hajmida (PLT), neytrofillar va limfotsitlar (NLR), trombotsitlar va limfotsitlar (PLR) nisbatida, shuningdek, tizimli immun yallig'lanish indeksida (SII) statistik jihatdan sezilarli farq bor edi.

Kalit so'zlar: rosacea, qon yallig'lanish belgilari

SUMMARY

Background. Rosacea is a chronic inflammatory facial skin condition that mainly affects fair-skinned people and usually begins in middle age. Increasing the efficiency of predicting the results of rosacea treatment is one of the tasks of modern dermatology.

Aims. To assess the prognostic immunological markers PLR (platelet-lymphocyte ratio), NLR (neutrophil-lymphocyte ratio) and SII (systemic immune-inflammatory index) in patients with rosacea. The state of indicators of cellular immunity with the identification of CD3+, CD4+, CD8 was also studied. The material for the study of indicators of cellular immunity was the peripheral blood of patients with the study of the above subpopulations.

Materials and methods. The study included 38 patients diagnosed with rosacea with erythematous-telangiectatic and papulopustular subtype, aged 19 to 63 years, the mean age was 37.5 ± 14.7 years. The control group consisted of 20 healthy people, similar in age and sex. The duration of the disease ranged from 3 months to 16 years.

Results. In the compared groups, there was a statistically significant difference in the average platelet volume (PLT), in the ratio of neutrophils and lymphocytes (NLR), platelets and lymphocytes (PLR), as well as in the index of systemic immune inflammation (SII). In the study, in patients with rosacea, a deficiency in the T-cell link of immunity was revealed, characterized by a decrease in CD3+ and CD4+ cells, on the contrary, an increase in CD8+ cells, both absolute and relative values, was found. The CD4+/CD8+ ratio was lower in the study group - 1.24 relative to the control group - 1.75.

Conclusions. Our results suggest that inexpensive and simple analysis of inflammatory markers can be valuable in identifying high-risk patients with rosacea, predicting disease severity and treatment efficacy.

Розацеа - хроническое воспалительное заболевание кожи лица, которое главным образом поражает людей со светлой кожей и, как правило, начинается в среднем возрасте. В структуре дерматологической патологии розацеа составляет от 2% до 10% (Адаскевич В.П., 2005). Типичные клинические признаки включают эритему, приливы, телеангиоэктазии, папулы и пустулы, расположенные на центральной части лица. Хотя распространенность розацеа наиболее высока среди белого населения североευропейского происхождения, недавние исследования показали, что розацеа часто встречается у людей с широким спектром расового/этнического происхождения и типов кожи. Когда розацеа проявляется на

более темных типах кожи, диагностика часто бывает более сложной из-за маскировки черт лица повышенным уровнем эпидермального меланина. Отмечается поздняя диагностика заболевания из-за трудности распознавания эритемы и телеангиоэктазии на темной коже. Тем не менее, исследования, проведенные во всем мире, показали корреляцию между розацеа и такими факторами, как более жаркий климат и повышенное пребывание на солнце [1,2,3,16]. Не исключается провоспалительное действие ультрафиолетового излучения на кожу, а также присутствие клещей демодекса.

Целью исследования было изучить показатели общего анализа крови, маркеры системного воспаления и показатели иммунологического статуса у пациентов с розацеа.

Материалы и методы: В исследование были включены 38 пациентов с диагнозом розацеа с эритематозно-телеангиэктатическим и папуло-пустулезным подтипом в возрасте от 19 до 63 лет, средний возраст составил 37.5 ± 14.7 лет. Группу контроля составили 20 здоровых человека, аналогичных по возрасту и полу. Давность заболевания составила от 3 месяцев до 16 лет.

В исследовании изучается прогностическое значение трех маркеров: отношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), отношения тромбоцитов к лимфоцитам (PLR) и индекса системного иммунного воспаления (SII) при розацеа. Проводилось так же внутригрупповое исследование этих показателей при разных подтипах заболевания. Исследование было направлено на установление взаимосвязи между NLR, PLR, SII и тяжестью течения разных подтипов розацеа. NLR рассчитывали путем деления абсолютного количества нейтрофилов (ANC) на абсолютное количество лимфоцитов (ALC); PLR рассчитывали путем деления абсолютного количества тромбоцитов (PLT) на абсолютное количество лимфоцитов (ALC). Также изучалось состояние показателей клеточного иммунитета с идентификацией CD3+, CD4+, CD8. Материалом для исследования показателей клеточного иммунитета служила периферическая кровь пациентов с изучением вышеуказанных субпопуляций.

Результаты исследования: согласно классификации розацеа, предложенной G.Plewig и A.M.Kligman (1994), эритематозно-телеангиэктатический подтип регистрировался у 16 больных (42,1%), папуло-пустулёзный подтип - 20 (52,6%). Кроме того, у 2 больного (5,2%) диагностировано фиматозное состояние (ринофима). У 24 (63 %) пациентов с розацеа был обнаружен Demodex fol. Распределение больных по клиническим формам розацеа представлено в таблице 1.

Табл.1

Признак	Исследуемая группа (N= 38)	Контрольная группа (N=20)
Возраст – лет	37.5±14.7	35.2±9.1
Мужской пол – абс (%)	20 (53%)	11 (55%)
Женский пол – абс (%)	18 (47%)	9 (45%)
St.localis:		
эритема – абс (%)	38 (100%)	-
телеангиэктазии – абс (%)	34 (89%)	-
папулы – абс (%)	20 (53%)	-
пустулы – абс (%)	20 (53%)	-
Ринофима – абс (%)	2(5%)	-
Локализация:		
щеки – абс (%)	38 (100%)	-
лоб – абс (%)	20 (53%)	-
крылья носа – абс (%)	18 (47%)	-
подбородок– абс (%)	18 (47%)	-
Demodex fol.– абс (%)	24 (63%)	-
Жалобы:		
зуд – абс (%)	38 (100%)	-
жжение – абс (%)	20 (53%)	-
чувство стягивания – абс (%)	10 (26%)	-
повышенная чувствительность – абс (%)	10 (26%)	-
Астено-невротический синдром – абс (%)	16(21%)	2 (10%)

Сахарный диабет – абс (%)	4 (10.5%)	1 (5%)
Микоз стоп – абс (%)	4(10.5%)	-
ЖКТ:		
гастродуоденит – абс (%)	6 (16%)	2 (10%)
холецистит– абс (%)	6 (16%)	-
гастрит – абс (%)	4(10,5%)	2 (10%)

При изучении показателей крови были выявлены статистически значимые различия ($p < 0.05$) по следующим показателям: общее количество тромбоцитов (PLT) в группе сравнения было выше, чем в группе контроля, и составило $297,7 \cdot 10^9/L$, отношение тромбоцитов к лимфоцитам (PLR) составило 169,4 в группе сравнения и 117,5 в группе контроля, соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) - 2,92 в группе сравнения и 1,9 в группе контроля, IgA – 2,43 и 1,7 г/л, IgG – 11,84 и 10,23 г/л соответственно, индекс системного иммунного воспаления (SII) составил – 925,6. (рис.1, 2)

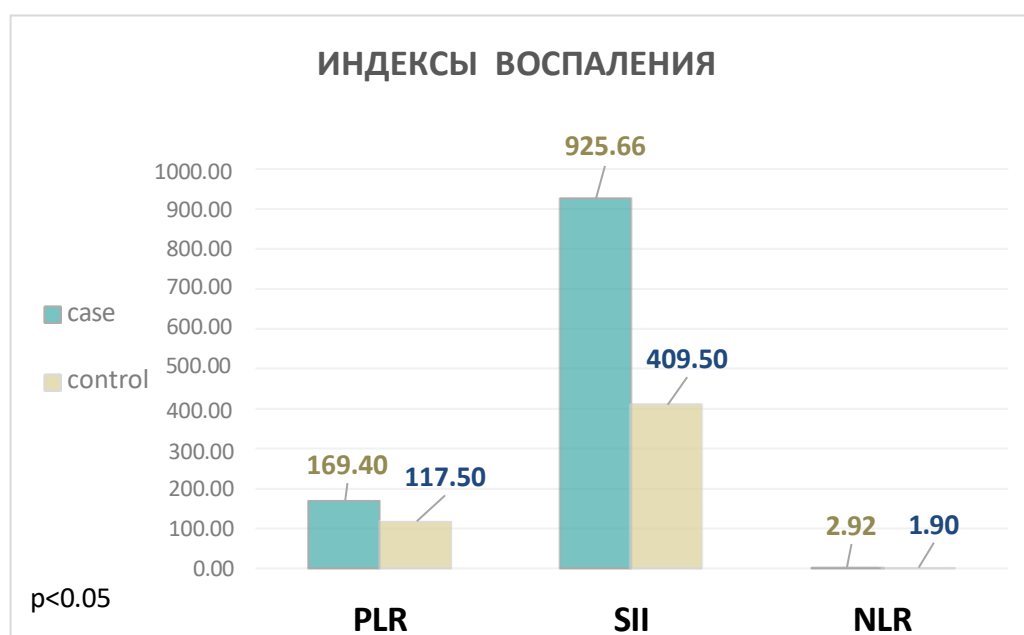


Рис.1 Значение индексов воспаления в исследуемой и контрольной группе ($p < 0.05$)

Таким образом, в сравнении с контрольной группой индекс PLT у пациентов с розацеа был значительно выше. Кроме того, показатели PLR и NLR в группе больных были выше, чем у здоровых людей.

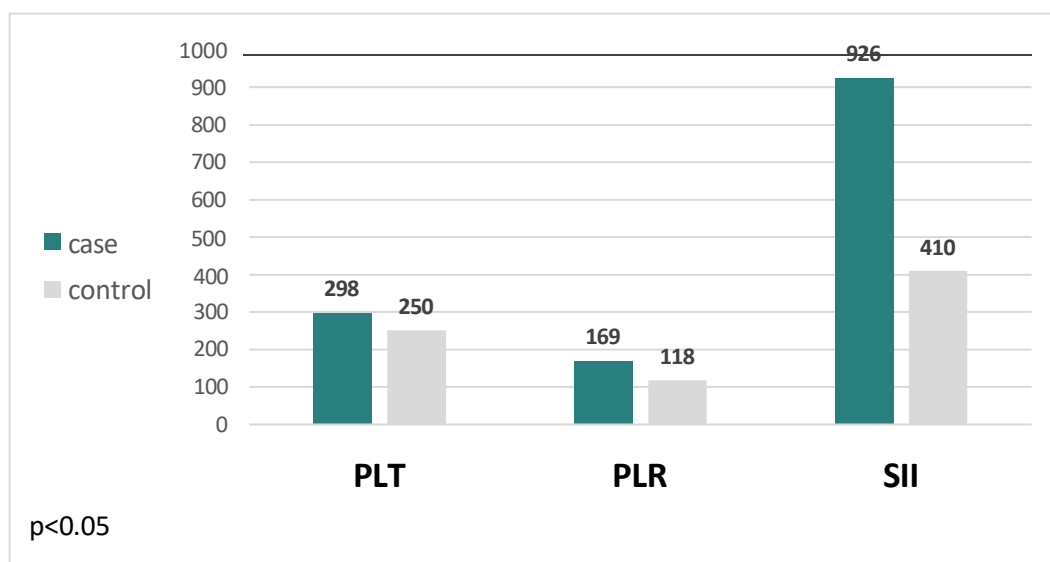


Рис.2 Роль тромбоцитов в патогенезе розацеа. Сравнение показателей, включающих тромбоциты, в исследуемой группе и группе контроля ($p<0.05$)

Анализ количества клеток и определение вида CD маркеров, позволяет характеризовать тип, силу и характер иммунного ответа. Нами исследованы CD маркеры общей популяции лимфоцитов - Т-лимфоциты (CD3+), а так же Т-хелперы (CD4+), Т-цитотоксические (CD8+), индекс соотношения CD4+/CD8+.

В проведенном исследовании у пациентов с розацеа выявлен дефицит в Т-клеточном звене иммунитета, характеризующийся снижением CD3+ и CD4+ клеток, напротив, установлено повышение CD8+ клеток как абсолютных, так и относительных величин. Соотношение CD4+/CD8+ оказалось ниже в исследуемой группе - 1,24 относительно группы контроля- 1,75. Также были выявлены различия в уровнях лимфоцитов, а именно количество CD3+ в исследуемой группе составило 50,99% и оказалось ниже, чем в контрольной группе- 59,5%. Количество CD4+ аналогично оказалось ниже в исследуемой группе - 29,42%, чем в группе контроля – 36,5%. Количество CD8+ напротив в исследуемой группе оказалось выше (24,32%), чем в группе контроля (22%). ИРИ оказался ниже в исследуемой группе -1,24 относительно группы контроля- 1,75. (рис.3)

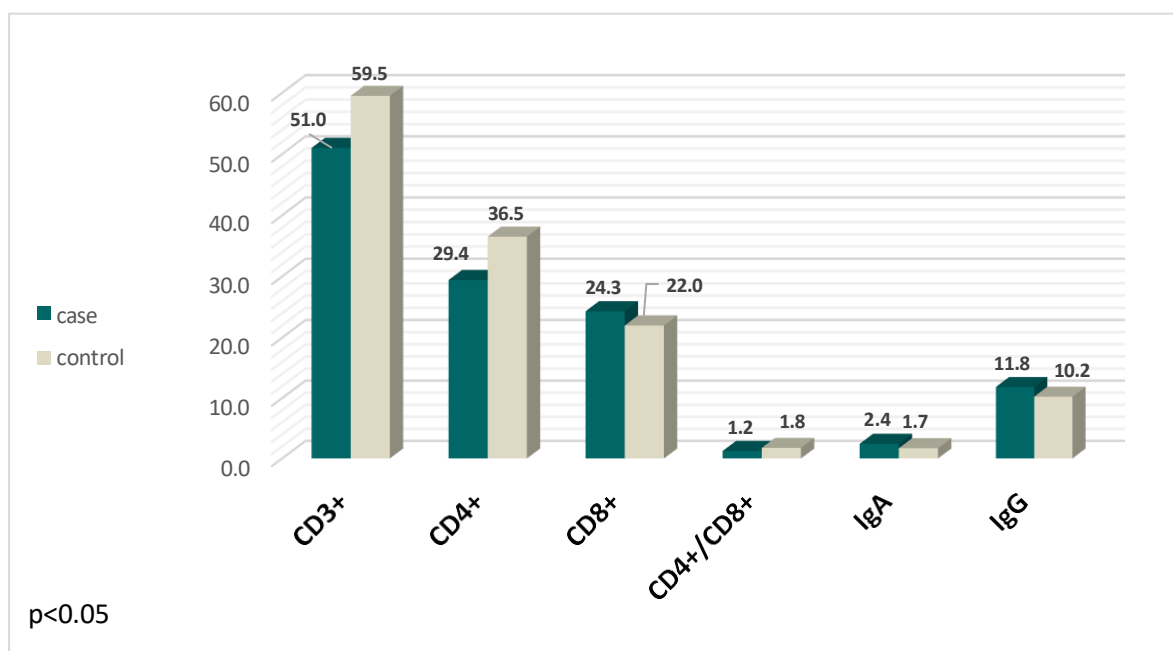
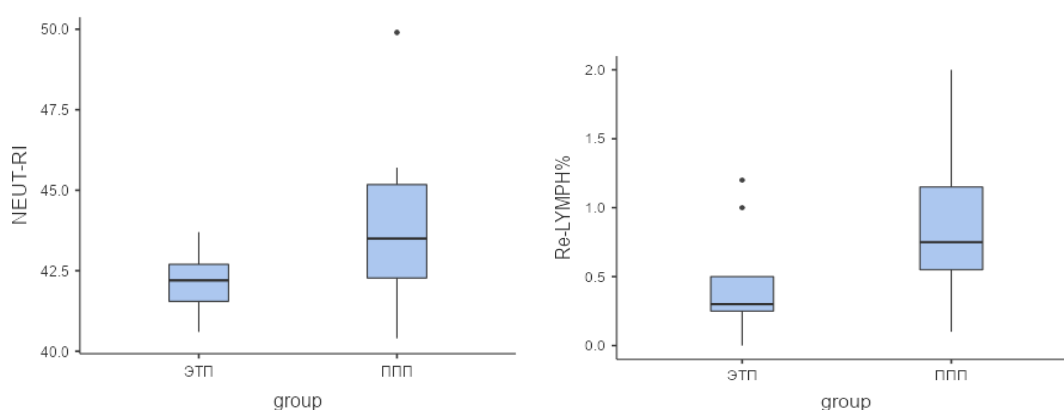


Рис.3 Уровень лимфоцитов в исследуемой группе и группе контроля ($p<0.05$)

Также исследуемая группа была разделена на 2 подгруппы по подтипу розацеа (ЭТП, ППП) и далее подгруппы сравнивались по показателям ИМГГ plus. В результате сравнения были выявлены статистически значимые различия, а также тенденции по следующим показателям: NEUT-RI, Re-LYMPH%, CD4+/CD8+, IG%, BASO%, PLT, которые имели статистически значимые различия. (рис.4)



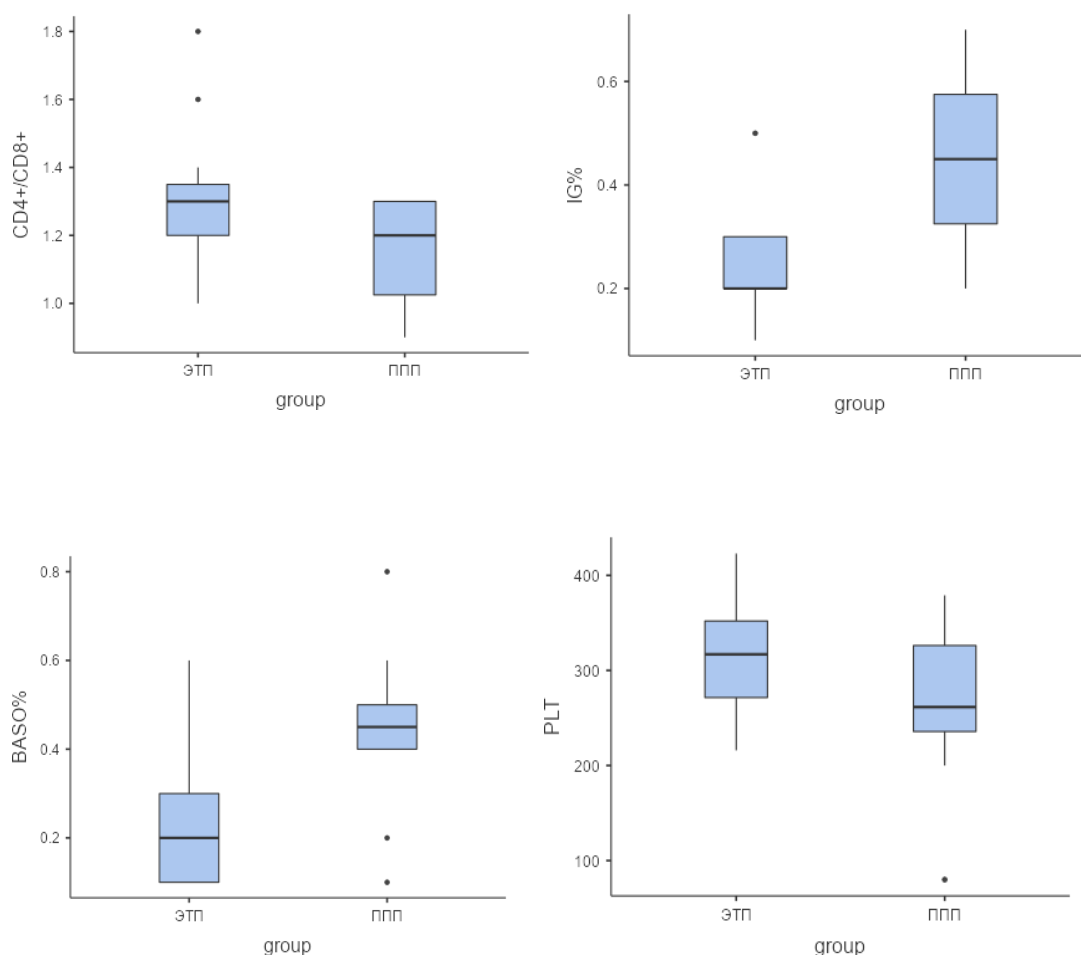


Рис.4 Внутригрупповые сравнения группы ЭТП с ППП. ($p < 0.05$)

Обсуждение: Розацеа — это хронический воспалительный дерматоз лица, характеризующийся частыми рецидивами, сопровождающимися стойкой эритемой, телеангиэктазиями, появлением папул и пустул. Предполагается, что в развитии заболевания имеют значение нарушения в системе врожденного и приобретенного иммунитета, нейровоспалительные механизмы, воздействие УФ-излучения, нарушения в регуляции кровеносных и лимфатических сосудов. Хроническое воспаление играет ключевую роль в патогенезе розацеа и появлении клинических симптомов. Конкретная причина повышения уровня воспалительных медиаторов при заболевании, неизвестна [20,21].

В качестве диагностических биомаркеров многих заболеваний, связанных с воспалительными процессами, используются показатели общего анализа крови [10,12].

В литературе имеется множество исследований, изучающих параметры ОАК как маркеры системного воспаления. Сообщалось также, что соотношение нейтрофилов и лимфоцитов (NLR), соотношение тромбоцитов и лимфоцитов (PLR), соотношение лимфоцитов и моноцитов (LMR), уровень С-реактивного белка (CRP), ширина распределения эритроцитов (RDW), средний объем тромбоцитов (MPV), который определяется как маркер активации тромбоцитов, были связаны с прогнозом и клинической тяжестью течения различных заболеваний [7,9,18]. Отношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), согласно недавним исследованиям, можно использовать как маркер воспаления при многих заболеваниях. Повышенный уровень RDW связан с увеличением количества цитокинов, включая IL1, IL6, IL10 и TNF- α [13,15].

В исследовании, проведенном İslamoglu et al., эти параметры изучались у больных гнездной алопецией и группы здоровых. Было установлено, что в группе больных и группе контроля не было статистически значимых различий по показателям RDW, MPV, LMR, NLR и PLR, в то время как значения CRP (С-реактивный белок) были значительно выше в группе больных [14].

Kim и коллеги обнаружили статистически значимую взаимосвязь между повышенными уровнями NLR и PLR и псориазом и псориатическим артритом. Кроме того, было обнаружено, что как NLR, так и PLR является прогностическим показателем развития псориатического артрита [11]. Zaragoza et al. сообщили, что повышенное значение NLR при карциноме Меркеля может быть связано с повышенным риском смертности [19]. Atas et al. обнаружили, что С-реактивный белок и NLR были статистически выше у пациентов с красным плоским лишаем по сравнению с контрольной группой [20].

Существует несколько исследований, изучающих параметры крови при розацеа. Akin Belli и соавторы в своем исследовании проанализировали соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), моноцитов к холестерину липопротеинов высокой плотности (HDL) (МНС) и тромбоцитов к лимфоцитам (PLR) у 60 больных розацеа в сравнении с контрольной группой, а также изучили взаимосвязь между этими показателями и метаболическими нарушениями у

больных розацеа. Они сообщили, что NLR, показатели липопротеинов низкой плотности (LDL), общего холестерина, триглицеридов, С-реактивного белка, средних уровней систолического и диастолического артериального давления и наличие резистентности к инсулину были значительно выше у пациентов с розацеа по сравнению с контрольной группой. Они сообщили, что уровни NLR и резистентности к инсулину в их исследовании подтверждают предыдущие исследования, указывающие на повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с розацеа. Они также предположили, что коэффициент МНС можно использовать в качестве простого и недорогого метода прогнозирования метаболических нарушений у пациентов с розацеа [14].

В нашем исследовании мы изучали воспалительные параметры крови при розацеа. Были выявлены статистически значимые различия по показателям PLT, PLR, NLR, SII - в группе сравнения эти показатели оказались статистически значимо выше, чем в группе контроля. Показатели IgA составили 2,43 г/л в группе сравнения и 1,7 г/л в группе контроля, IgG – 11,84 и 10,23 г/л.

В проведенном нами исследовании у пациентов с розацеа выявлен дефицит в Т- клеточном звене иммунитета, характеризующийся снижением CD3+ и CD4+ клеток, напротив, установлено повышение CD8+ клеток как абсолютных, так и относительных величин. Соотношение CD4+/CD8+ оказалось ниже в исследуемой группе - 1,24 относительно группы контроля- 1,75.

Мы также исследовали эти показатели у пациентов с розацеа в зависимости от подтипа розацеа. Для этого пациенты с розацеа были разделены на 2 подгруппы - ЭТП и ППП. Было обнаружено, что различия в NLR и PLR у пациентов с ЭТП и ППП были статистически значимыми только по сравнению с контрольной группой, а NEUT-RI, Re-LYMPH%, CD4+/CD8+, IG%, BASO%, PLT в группах сравнения имели статистически значимые различия. По остальным показателям статистически значимой разницы между группами не было.

Таким образом, мы изучили взаимосвязь между биомаркерами системного воспаления и тяжестью течения заболевания. У всех больных розацеа были определены высокие значения изучаемых показателей. Однако, при сравнении

этих же показателей в подгруппах в зависимости от подтипа розацеа статистических значимых различий не было обнаружено. Результаты исследования позволяют считать предварительные показатели NLR, PLR и SII полезными прогностическими индикаторами заболевания у пациентов с ранней стадией розацеа.

Заключение: Полученные результаты показывают, что системные воспалительные маркеры в образцах периферической крови могут иметь диагностическую ценность в группах высокого риска с розацеа. Существующие методы диагностики следует сочетать с оценкой маркеров системного воспаления в клинической практике. Необходимы дальнейшие проспективные исследования, включающие большее число пациентов, чтобы определить, можно ли использовать параметры воспаления в крови такие, как NLR, PLR и SII в качестве маркеров заболевания при розацеа. Кроме того, проспективные исследования, сравнивающие данные длительного наблюдения за больными розацеа, позволят оценить изменения уровней маркеров воспаления в течение заболевания.

Литература/References

1. Адашкевич В.П. Акне: вульгарные и розовые. М.: Медицинская книга. Н. Новгород: Издательство НГМА, 2005. 160 с.: ил
2. Бекмуратова Э.Э., Каримова М.К. //Опыт применения секнидокса в комплексной терапии розацеа. // Новости дерматовене-рологии и репродуктивного здоровья. Ташкент.- №2.- 2014.- С.80-84
3. Мигель-Гомес Л., Фонда-Паскуаль П., Вано-Гальван С., Каррильо-Хихон Р., Муньос-Зато Э., Экстрафациальная розацеа с преимущественным поражением кожи головы., Индийский *J Dermatol Venereol Leprol.* 2015; 81: 511-513
4. Салимова И.У., Аззамходжваева С.С.// Современные аспекты патогнеза и клинического течения розацеа (обзор) // Сборник материалов I-научно-практической конференции «Инновации в здравоохранении: тенденции и перспективы», Ташкент, 2020, С.94-102
5. Халед А., Хаммами Х., Зеглауи Ф. и другие. Розацеа: 244 случая в Тунисе. *Tunis Med.* 2010; 88 : 597-601
6. Ertam İ, Güler N. Etiopathogenesis of rosacea. *Turkiye Klinikleri J Cosm Dermatol-Special Topics.* 2018;11:1-8.
7. Mustafa Korkut ,Hamit Hakan Armağan. Can NLR, PLR and LMR be used as prognostic indicators in patients with pulmonary embolism? *Bosn J Basic Med Sci.* 2021 Aug 1;21(4):501.
8. Bakar Ö, Demirçay Z. The etiopathogenesis and the new classification system of rosacea. *Türkderm.* 2007;41:77-80.
9. Falay Gur T, Erdemir AV, Gurel MS, Kocyigit A, Guler EM, Erdil D. The investigation of the relationships of demodex density with inflammatory response and

- oxidative stress in rosacea. Arch Dermatol Res.2018;310:759-767
10. Akarsu M, Dikker O. The neutrophil lymphocyte rate and mpv relationship with helicobacter pyloripositivity. Dicle Med J. 2019;46:201-207.
 11. Ucuz İ, Özcan Ö, Mete B, Arı A, Tetik B, Yıldırım K. Evaluation of inflammatory markers in childhood-onset psychiatric disorders by using artificial intelligence architectures. *Anatolian Journal of Psychiatry*. 2019
 12. Asahina A, Kubo N, Umezawa Y, Honda H, Yanaba K, Nakagawa H. Neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and mean platelet volume in Japanese patients with psoriasis and psoriatic arthritis: response to therapy with biologics. *J Dermatol*. 2017;44:1112-1121.
 13. Yazici S, Yazici M, Erer B, et al. The platelet indices in patients with rheumatoid arthritis: mean platelet volume reflects disease activity. *Platelets*.2010;21:122-125.
 14. Fan Z, Tang S. Mean platelet volume and platelet count are elevated in patients with subacute thyroiditis. *Clin Lab*. 2017;63:1487-1492.
 15. İslamoğlu ZGK, Demirbaş A. Evaluation of complete blood cell and inflammatory parameters in patients with alopecia areata: their association with disease severity. *J Cosmet Dermatol*. 2019. <https://doi.org/10.1111/jocd.13131>
 16. Kim DS, Shin D, Lee MS, et al. Assessments of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in Korean patients with psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis. *J Dermatol*. 2016; 43: 305-310.
 17. Akin Belli A, Kara A, Ozbas GS. Can hematologic parameters be an indicator of metabolic disorders accompanying rosacea? *Acta Dermatovenerol Croat*. 2017;25:145-150
 18. Erbağcı Z. Rosacea: current thoughts on classification and etiopathogenesis. *T Klinikleri J Dermatol*. 2005; 15: 105-116.
 19. Zaragoza J, Kervarrec T, Touzé A, et al. A high neutrophil-to-lymphocyte ratio as a potential marker of mortality in patients with Merkel cell carcinoma: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 5: 712-721.
 20. Ataş H, Cemil BÇ, Kurmuş GI, Gönül M. Assessment of systemic inflammation with neutrophil-lymphocyte ratio in lichen planus. *Postepy Dermatol Alergol*. 2016; 33: 188-192.
 21. Gökçe C, Aycan-Kaya Ö, Yula E, et al. The effect of blood glucose regulation on the presence of opportunistic *Demodex folliculorum* mites in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Int Med Res*. 2013;41:1752-1758