

ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический рецензируемый журнал № 1, 2021

ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
Научно-практический рецензируемый журнал

Журнал зарегистрирован Управлением Роскомнадзора по Челябинской области Федеральной службы по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия. Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ №ТУ74-00953 от 20 мая 2013г.

Адрес редакции: 454048, г. Челябинск, ул. Яблочкина, 24

Редакция и издательство журнала:
«ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ»
тел.: 8 (351) 232-00-13
E-mail: sumed74@mail.ru
www.sumj.ru

При информационной поддержке:
Министерства здравоохранения Челябинской области
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»

Издательство:
Журнал отпечатан с оригинал-макетов в типографии Южно-Уральского Государственного гуманитарно-педагогического университета, 454080, г. Челябинск, пр. Ленина, 69

Номер подписан в печать 11.05.2021 г. Фактически 11.05.2021 г. Дата выхода 11.05.2021 г.
Распространяется бесплатно. Подписной индекс: П5518.

Перепечатка материалов допускается только с письменного разрешения редакционного совета

16+

Тираж: 500 экземпляров
Выходит не менее 2 раз в год

Главный редактор:

Летяева О.И., д.м.н., доцент (Челябинск)
Заместитель главного редактора
Аклеев А.А., д.м.н.

Редакционный совет:

Долгушин И.И., д.м.н., профессор, академик РАН (Челябинск)
Зиганшин О.Р., д.м.н., профессор (Челябинск)
Москвичева М.Г., д.м.н., профессор (Челябинск)
Телешева Л.Ф., д.м.н., профессор (Челябинск)
Осиков М.В., д.м.н., профессор (Челябинск)

Члены редакционной коллегии:

Абрамовских О.С., д.м.н., доцент (Челябинск)
Арифов С.С., д.м.н., профессор (Узбекистан)
Балтабаев М.К., д.м.н., профессор (Киргизия)
Важенин А.В., д.м.н., профессор, академик РАН (Челябинск)
Васильев Ю.С., д.м.н. (Челябинск)
Гизингер О.А., д.б.н., профессор (Москва)

Долгушина В.Ф., д.м.н., профессор (Челябинск)

Евстигнеева Н.П., д.м.н. (Екатеринбург)

Казачков Е.Л., д.м.н., профессор (Челябинск)

Кохан М.М., д.м.н., профессор (Екатеринбург)

Латюшина Л.С., д.м.н., доцент (Челябинск)

Малова И.О., д.м.н., профессор (Иркутск)

Молочков В.А., д.м.н., профессор (Москва)

Охлопков В.А., д.м.н., профессор (Москва)

Привалов А.В., д.м.н., профессор (Челябинск)

Сергеева И.Г. д.м.н., профессор (Новосибирск)

Симбирцев А.С., д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Санкт-Петербург)

Хисматуллина З.Р., д.м.н., профессор (Уфа)

Шишкова Ю.С., д.м.н., доцент (Челябинск)

Шаназаров Н.А., д.м.н., доцент (Челябинск)

Шперлинг Н.В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

Юцковская Я.А., д.м.н., профессор (Москва)

Технические редакторы:

Семенова Н.В.

Францева О.В.

SOUTH URAL MEDICAL JOURNAL

Scientific and practical journal № 1, 2021

SOUTH URAL MEDICAL JOURNAL
Scientific and practical peer-reviewed journal

The journal is registered by the Department of Roskomnadzor for the Chelyabinsk Region of the Federal Service for Supervision of Compliance with Legislation in the Field of Mass Communications and Protection of Cultural Heritage. Certificate of registration of the mass media PI no. TU74-00953 dated May 20, 2013.

Editorial address: 454048, Chelyabinsk, street Yablochkina, 24

Editorial board:
"THE SOUTH URAL MEDICAL JOURNAL"
tel: 8 (351) 232-00-13
E-mail: sumed74@mail.ru
www.sumj.ru

With the information support:
The Ministry of health of the Chelyabinsk region
Of the "South Ural state medical University"

Publisher:
The magazine printed the original layouts in South Ural State Humanitarian and Pedagogical University, 69 Lenin Ave., Chelyabinsk, 454080 Room signed print on schedule 11.05.2021. In fact 11.05.2021. Release date 11.05.2021.
Distributed free of charge. Subscription index: II5518.

The reprint of materials is allowed only with the written permission of the editorial Board

16+

Circulation: 500 copies
Published at least 2 times a year

Editor in chief:
Letyaeva O. I., MD, associate Professor (Chelyabinsk)
Deputy editor in chief:
Akleev A.A.

Simbirtsev A. S., MD, Professor, corresponding member of
RAS (Saint Petersburg)

Editorial Board:
Dolgushin I. I., MD, Professor, academician of the Russian
Academy of Sciences (Chelyabinsk)
Ziganshin O. R., MD, Professor (Chelyabinsk)
Moskvicheva M. G., MD, Professor (Chelyabinsk)
Telesheva L. F., MD, Professor (Chelyabinsk)
Osikov M. V., MD, Professor (Chelyabinsk)

Members of the editorial Board:
Abramovskiy O. S., MD, associate Professor (Chelyabinsk)
Arifov S. S., MD, Professor (Uzbekistan)
Baltabayev M. K., MD, Professor (Kyrgyzstan)
Vazhenin A.V., MD, Professor, academician of the Russian
Academy of Sciences (Chelyabinsk)
Vasiliev Y.S., MD (Chelyabinsk)
Gizinger O. A., Sc. D., associate Professor (Moscow)
Dolgushina V. F., MD, Professor (Chelyabinsk)
Evstigneeva N. P., MD (Yekaterinburg)
Kazachkov E. L., MD, Professor (Chelyabinsk)
Kokhan M. M., MD, Professor (Ekaterinburg)
Latushina L. S., MD, associate Professor (Chelyabinsk)
Malova I. O., doctor of medical Sciences, Professor (Irkutsk)
Molochkov V. A., MD, Professor (Moscow)
Okhlopov V. A., MD, Professor (Moscow)
Privalov A. V., MD, Professor (Chelyabinsk)
Sergeeva I.G. MD, Professor (Novosibirsk)

Содержание

Лысенко О.В., Шестакова Ю.Л. Латанская О.А. Нестероидная локальная терапия пеленочного дерматита -----	4
Дольникова О.А., Летяева О.И., Гладкова А.А. Психоэмоциональная эффективность лечения акне средствами базового ухода -----	9
Зотов С.О., Антонов В.Н., Осиков М.В., Игнатова Г.Л. Роль факторов иммунной системы в патогенезе изменений гемостаза при новой коронавирусной инфекции Covid-19 -----	19
Деева Н.В., Сергеева И.Г. Характеристика меланинсодержащих придатков кожи у женщин с витилиго -----	32
Дольникова О.А., Летяева О.И., Контактный дерматит в условиях Covid-19 -----	42
Бахлыкова Е.А., Матусевич С.Л., Соловьева О.Г., Давудова О.А., Манцурова С.А., Ковкова Г.Ю. Клинические случаи саркоидоза кожи в сочетании с шизофренией и легочной патологией -----	53
Осиков М.В., Давыдова Е.В., Абрамов К.С. Влияние системной озонотерапии на активность нейтрофилов и концентрацию цитокинов в крови в динамике изолированного перелома бедренной кости -----	64
Бархатова Н.А., Киселёв А.С., Киселёв И.С., Бархатова Е.И. Параимплантные реакции тканей и осложнения в травматологии: современный междисциплинарный взгляд на основы патологии -----	76
Гизингер О.А., Хисамова А.А. Исследования по изучению улучшения растворимости при разработке лекарственной формы с метионином и экстрактом куркумы длинной (<i>Curcuma longa</i>) -----	89
Семёнова Е.М., Довгань Д.С., Еншова А.В., Малинина Е.В. Синдром Мюнхгаузена (литературный обзор) -----	97
Требования к оформлению материалов -----	111

Для ссылки: Лысенко О.В. Нестероидная локальная терапия пеленочного дерматита / Лысенко О.В., Шестакова Ю.Л.² Латанская О.А.¹// Южно-Уральский медицинский журнал. – 2021. – №1. – С. 4-8.

НЕСТЕРОИДНАЯ ЛОКАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПЕЛЕНОЧНОГО ДЕРМАТИТА

Лысенко О.В.¹, Шестакова Ю.Л.² Латанская О.А.¹

¹. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Челябинск. Российская Федерация

Российская Федерация, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64

². ООО «Аллергоцентр»

Краснодарский край, г. Новороссийск, ул. Алексеева 22

Автор ответственный за переписку:

Лысенко О.В. 454084, г. Челябинск, ул. Набережная, д.11, кв. 8

Тел +79222305425 olga_lisenko@bk.ru

NONSTEROID LOCAL THERAPY OF DIAPER DERMATITIS

Lysenko, O.V.¹, Shestakova Y. L.², Latanskaya, O.A.¹

¹. Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Russian Federation, 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo St., 64

². ООО "Allergocenter"

Krasnodar region, Novorossiysk, Alexeeva, 22,

Резюме

Пеленочный дерматит наиболее часто встречающееся заболевание кожи детей раннего возраста. Изучение новых методов терапии до настоящего времени остается актуальным. Проведено одноцентровое проспективное исследование с участием 64 детей в возрасте от 2 недель до 1 года. Для лечения использован крем Белобаза Цинк применяемый у детей 1 группы 3 раза в сутки, у детей 2 группы – 2 раза в сутки. В процессе лечения ДИШС в 1 группе снизился с 15,6 ед. до 0 ед. за 9 дней применения, во 2 группе с 15,8 ед. до 2,8 ед. за 12 дней. Осложнений при использовании крема Белобаза Цинк не отмечено.

Ключевые слова: пеленочный дерматит, лечение

Abstract

Diaper dermatitis is the most popular skin disease among tender-age infants. Learning of new methods of therapy still remains of general interest. 64 children at the age within 2 weeks to 1

year passed the single-center study. Belobaza Zinc cream was used for treatment of children 3 times a day for the first group and 2 times a day for the second group. During the treatment process the Dermatology Symptoms Scale Index (DSSI) decreased from 15,6 to 0 in 9 days in the first group, and from 15,8 to 2,8 in 12 days in the second group. There were no complications registered while using the Belobaza Zinc cream.

Keywords: diaper dermatitis, treatment

Пеленочный дерматит – проблема, встающая перед дерматологами значительно реже, чем перед педиатрами. Однако, в тех случаях, когда родители маленьких пациентов обращаются всё-таки к дерматовенерологу, этот довольно частый процесс обычно бывает уже очень запущен и требует особенно изысканных методов лечения. Корифеи российской детской дерматологии Ю.К. Скрипкин, Ф.А. Зверькова, Г.Я. Ширапова и А.А. Студеницин (1983) однозначно относят пеленочный дерматит к категории дерматитов аллергических [1]. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных пеленочным дерматитом Российского общества дерматовенерологов 2016 года определяют данный процесс как распространенное заболевание детей в возрасте до 2 лет, характеризующееся островоспалительными высыпаниями на коже в области ношения подгузника, имеющее мультифакториальную природу, обеспеченную трением, мацерацией, воздействием химических факторов, аллергическим влиянием средств ухода и присоединением грибковой инфекции [2]. Клинические рекомендации 2019 – 2020 годов уточняют это положение, определяя пеленочный дерматит, как «воспалительные поражения кожи аногенитальной области, развивающиеся вследствие окклюзии кожи подгузниками и воздействия сочетанных неблагоприятных физических, химических и биологических факторов».

В любом случае, пеленочный дерматит – частое поражение кожи детей до двухлетнего возраста, возникающее значительно чаще, чем диагностируемое, поскольку большинство родителей, особенно пользующихся услугами интернета, за медицинской помощью просто не обращаются. Особенно частым делает этот процесс желание современных родителей тратить на уход за ребенком как можно меньше времени, объясняя это тем, что могут найти на эти минуты гораздо более интеллектуальное занятие. Наверняка большинство практикующих дерматологов на своих приемах встречали плохо ухоженных детей у обеспеченных, образованных и социально активных родителей.

Причины развития пеленочного дерматита в настоящее время хорошо изучены. Это мацерация кожи в связи с редко сменяемым подгузником, раздражение мочой и каловыми массами, сдвигающими кислотность кожного покрова под подгузником в щелочную сторону, присоединение вторичной инфекции и использование синтетических средств ухода за кожей. И эта последняя причина продолжает изучаться в связи с тем, что по мере отказа от одних, скомпрометировавших себя средств появляются новые, иногда также неприемлемые. Таким образом, пеленочный дерматит – это одновременно простой дерматит, аллергический дерматит, аммиачный дерматит, перианальный дерматит, аногенитальный кандидоз и стрептодермия [3].

Провести профилактику пеленочного дерматита значительно легче, чем его лечение. Эта профилактика давно известна и хорошо разработана. Прежде всего она подразумевает своевременное очищение и аэрацию кожи младенцев. Очищение можно проводить совре-

менными средствами в виде специальных салфеток, приобретаемых в аптеках, а не в парфюмерных отделах торговых сетей. Этот способ очищения более быстр и менее трудозатратен для родителей, но салфетка в любом случае имеет тот или иной химический наполнитель, воздействие которого в этом случае исключить не удастся. Не менее эффективно использование воды и хлопковой материи. Воздействие химических компонентов при этом исключается. Следующим этапом профилактики должно стать нанесение барьерных составов, обычно содержащих цинк и вазелин, предотвращающих контакт с калом и мочой [3]. И всё же основным моментом профилактики пеленочного дерматита является аэрация: воздушные ванны для очищенной кожи, минимальное по частоте использование подгузников, особенно у детей после одного года.

Лечение пеленочного дерматита, безусловно, представлено только наружными средствами. В связи с многопричинностью процесса и набор предлагаемых для терапии лекарств разнообразен. Рекомендуются антибактериальные средства, антимикотики, препараты, обладающие противовоспалительным действием [3]. Н.Г. Короткий, Н.М Шарова (2011) обоснованно рекомендуют пимафукорт крем, указывая на его антибактериальное, антимикотическое и противовоспалительное за счет присутствия топического глюкокортикостероида действие, М.В. Муратова (2016) успешно применяла банеоцин, Г.В. Молокова, Е.В. Букина (2019) использовали атопик, Н.Н. Мурашкин с соавторами (2015, 2018) оценили положительный эффект декспантенола, как средства, обладающего противовоспалительным и барьерным действием [4,5,6,7,8]. Вопросам лечения пеленочного дерматита в своих исследованиях определенное внимание уделяли и мы [9,10].

Тем не менее, подбор новых методов ухода за кожей ребенка первых месяцев жизни по-прежнему остается актуальным. Вследствие тонкого и чувствительного поверхностного слоя эпидермиса, хорошо развитой капиллярной сети и особенностей микробиома, защитная функция кожи, предохраняющая от неблагоприятных внешних воздействий, у новорожденных значительно снижена. Длительное использование топических глюкокортикостероидов невозможно, а пеленочный дерматит в некоторых случаях может не только протекать длительно, но и рецидивировать. Данное рассуждение привело нас к необходимости исследовать нестероидные средства, которые могли бы обладать многонаправленным действием, оказывая, как и комбинированные стероиды, антибактериальный, антимикотический и противовоспалительный эффект. Именно таким действием обладает цинк, многие века успешно используемый в дерматологии. В то же время, общеизвестно, что препараты цинка оказывают и подсушивающее действие, которое при пеленочном дерматите может быть, с одной стороны, благоприятным, но, с другой стороны, может стать причиной раздражения кожи и плохо переноситься детьми. Выходом из этой ситуации может быть эмомент с добавлением цинка – Белобаза-Цинк.

Цель настоящего исследования – изучение эффективности и переносимости наружного нестероидного препарата Белобаза-Цинк при лечении пеленочного дерматита.

Материалы и методы

На кафедре дерматовенерологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России проведено одноцентровое проспективное сравнительное исследование с участием 64 детей в возрасте от 2 недель до 1 года. Средний возраст пациентов равнялся 4,4 месяца, 23 мальчика составили 35,9%, а 41 девочка – 64,1%. Критериями включения в исследование были доброволь-

ное согласие родителей, возраст до 1 года, отсутствие сопутствующих заболеваний в течение 1 года жизни, проведение своевременной вакцинации. С помощью метода рандомизации 64 ребенка были разделены на 2 группы по 32 человека равные по полу и возрасту. В первой группе было 20 девочек (62,5%) и 12 мальчиков (37,5%), во второй – 21 девочка (65,6%) и 11 мальчиков (34,4%). Клиническое мониторирование проводилось путем сбора анамнеза, описания исходного дерматологического статуса и фотодокументации. Крем Белобаза Цинк детям 1й подгруппы наносился 3 раза, детям 2й подгруппы – 2 раза в сутки. Динамику процесса изучали в течение 2 недель каждые 3 дня. Эффективность терапии оценивали по динамике дерматологического индекса шкалы симптомов (ДИШС), который индексировался по 5 симптомам (эритема, отек, шелушение, трещины, зуд), каждый по 4-бальной шкале. Максимальные значения ДИШС – 20 единиц, минимальные – 0 единиц. Всем детям крем наносился после гигиенической обработки кожи области подгузника.

Результаты и обсуждения

Исходный ДИШС у больных 1й группы составил 15,6 единиц, во 2й группе – 15,8 единиц.

У детей первой группы во время первого осмотра (через 3 дня) индекс ДИШС составил 10,7 ед., при этом у всех детей отмечено улучшение клинической картины процесса, а у 3 детей (9,4%) полное исчезновение симптомов заболевания. На момент второго осмотра (шестой день лечения) у 12 (37,5%) детей не выявлены симптомы пеленочного дерматита, индекс ДИШС снизился до 4,1 ед. Третий осмотр (через 9 дней) показал исчезновение всех симптомов пеленочного дерматита у 17 (53,1%) детей, ДИШС составил 0 ед.

У детей второй группы при первом осмотре клинические симптомы не выявлены у 1 (3,1%) ребенка и средний ДИШС в группе составил 13,2 ед. Второй осмотр выявил снижение ДИШС до 10,2 ед., при этом клиническая картина пеленочного дерматита не наблюдалась у 11 (34,4%). Во время 3 осмотра исчезновение признаков пеленочного дерматита имело место у 14 (43,8%) пациентов, средний ДИШС равнялся 5,6 ед., а на 12 день терапии выздоровление отмечено у 6 (18,8%) детей. Динамика ДИШС в 1 и 2 группе в процессе лечения отображена на графике (рисунок 1).

При любой кратности использования крема аллергических реакций у детей, принимавших участие в исследовании выявлено не было, родители отмечали приятную консистенцию препарата, комфортность использования.

Выводы:

Белобаза Цинк крем эффективен при лечении пеленочного дерматита у детей от 2 недель до 1 года.

2. При нанесении крема Белобаза Цинк 3 раза в сутки регресс воспалительных изменений происходит быстрее и наступает к девятому дню терапии.

3. При нанесении крема 2 раза в сутки патологический процесс разрешается медленнее.

4. Крем Белобаза Цинк приятен в использовании, не вызывает аллергических процессов при нанесении под окклюзию подгузника.

Литература:

1. Скрипкин Ю.К., Зверькова Ф.А., Шарапова Г.Я., Студеницин А.А. Руководство по детской дерматовенерологии. Л.: Медицина;1983

2. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5. М.: Деловой экспресс; 2016.
3. Пеленочный дерматит. Клинические рекомендации 2019 – 2020. <https://cnikvi.ru/content.php>
4. Короткий Н.Г., Шарова Н.М. Современные подходы к лечению пеленочного дерматита. Вопросы практической педиатрии 2011; 6: (2): 74-77.
5. Муратова М.В. Перспективы применения препарата банеоцин для местной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных. Практика педиатра 2016; (3): 25-29.
6. Молокова М.В., Букина Е.В. Пеленочный дерматит у детей с чувствительной кожей. Педиатрия. Consilium Medicum 2019; (1): 116-118.
7. Мурашкин Н.Н., Материкин А.И. Епишев Р.В., Амбарчян Э.Т. Особенности течения и профилактики пеленочного дерматита у новорожденных и детей грудного возраста. Вопросы современной педиатрии 2015; 14: (6): 710-713.
8. Мурашкин Н.Н. Круглова Л.С., Материкин А.И. и др. Вопросы профилактики и лечения пеленочного дерматита у детей в свете современных представлений о патогенезе заболевания. Практическая фармакология 2018; 15: 86-89.
9. Лысенко О.В., Подшивалова Т.В. Особенности наружной терапии аллергодерматозов у детей грудного возраста. Клиническая дерматология и венерология 2013; 11: (1): 72-76.
10. Лысенко О.В. Опыт применения крема Белобаз-Цинк при лечении пеленочного дерматита. Дерматология и эстетическая медицина. Ташкент 2019; (3): 116.

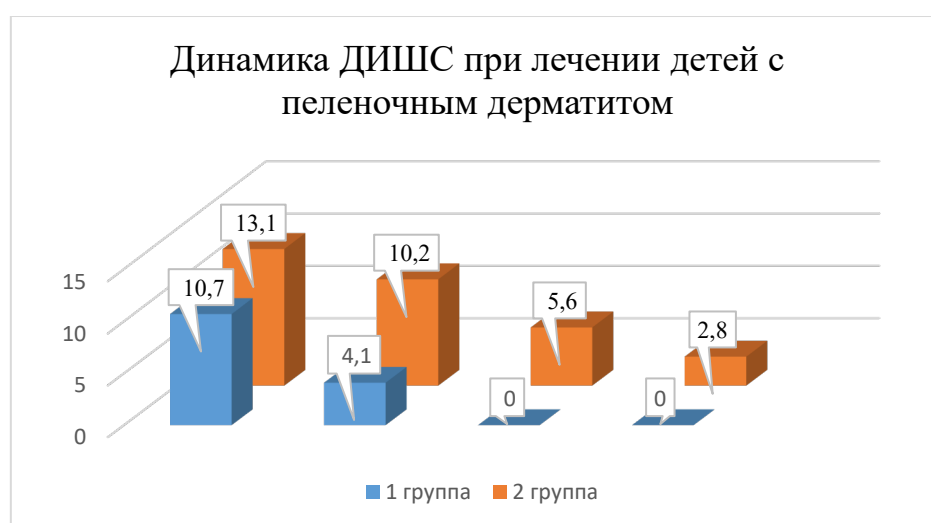


Рисунок 1. Динамика индекса ДИШС у детей с пеленочным дерматитом при лечении кремом Белобаз-Цинк

Для ссылки: Дольникова О.А Психоэмоциональная эффективность лечения акне средствами базового ухода / Дольникова О.А., Летяева О.И., Гладкова А.А.//Южно-Уральский медицинский журнал. – 2021. – №1. – С. 9-18.

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ АКНЕ СРЕДСТВАМИ БАЗОВОГО УХОДА

Дольникова О.А., Летяева О.И., Гладкова А.А.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации,
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д.64

PSYCHOEMOTIONAL EFFECTIVENESS OF ACNE TREATMENT WITH BASIC CARE PRODUCTS

O.A. Dolnikova, O.I. Letyaeva, A.A. Gladkova

Federal State-Owned Publicly-Funded Institution of Higher Education "South Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation
454092, Chelyabinsk, Vorovskogo St., 64

РЕЗЮМЕ

Выявление взаимосвязи психоэмоционального состояния пациента с клиническими проявлениями акне.

Актуальность: акне легкой степени тяжести у лиц с комбинированным типом кожи на сегодняшний день представляет серьезную медико-социальную проблему, которая существенно влияет на качество жизни каждого пациента.

Цель исследования: дать оценку психоэмоционального и клинического проявления терапии средствами базового ухода, в составе которых входят Церастерол-2F и TLR-2 REGUL комплексы для решения проблемы у пациентов с акне и комбинированным типом кожи.

Материал и методы: В исследование вошли 30 мужчин и женщин возрастной категории от 18 до 35 лет, с комбинированным типом кожи, папуло-пустулезной формой акне, легкой степени тяжести. В проведенном анкетировании учитывалось влияние акне на психоэмоциональный фон пациентов. В базовый уход вошли средства : очищающий крем и восстанавливающий гель для комбинированной кожи лица.

Основные результаты: использование препаратов базового ухода показало уменьшение числа рецидивов и возникновения акне, хорошую переносимость и отсутствие побочных эффектов. Улучшился психоэмоциональный фон у пациентов с угревой сыпью после применения базисного ухода.

Заключение: ежедневное применение базисного ухода в терапии акне способствует уменьшению интенсивности клинических проявлений заболевания, снижению частоты рецидивов воспалительных эпизодов, нормализации показателей себорегулирующего обмена,

что позволяет повысить эффективность основного лечения. Применение препаратов базового ухода способствовало нормализации психоэмоционального фона пациентов.

Ключевые слова: акне, психоэмоциональный фон, средства базового ухода, косметика

ABSTRACT

Revealing the interrelation of a patient's psychoemotional state with clinical manifestations of acne.

Topicality: today mild acne in persons with combination skin type is a serious medical and social problem that significantly affects the quality of life of each patient.

Purpose of the study: to evaluate the psychoemotional and clinical manifestation of therapy with basic care products containing Cerasterol-2F and TLR-2 REGUL complexes to solve the problem in patients with acne and combination skin type.

Material and methods: The study included 30 men and women of the age category from 18 to 35 years old with a combined type of skin, papulopustular form of acne of mild severity. The questionnaire took into account the influence of acne on the psychoemotional background of the patients. The basic care included products: cleansing cream and regenerating gel for combination skin.

Main results: the use of basic care preparations showed a decrease in the number of relapses and the occurrence of acne, good tolerance and the absence of side effects. Psychoemotional background of patients with acne improved after the use of basic care.

Conclusions: daily use of basic care in acne therapy contributes to the reduction of the intensity of clinical manifestations of the disease, reduction of the frequency of recurrent inflammatory episodes, normalization of sebo-regulating metabolism parameters, which allows to increase the effectiveness of the main treatment. Application of basic care preparations promoted normalization of the psychoemotional background of patients.

Keywords: acne, psychoemotional background, basic care products, cosmeceuticals

ВВЕДЕНИЕ

Акне входит в список самых распространенных заболеваний в дерматологии, характеризующиеся папуло-пустулезными высыпаниями. Занимая 3 место по распространенности, уступая лишь псориазу и экземе [1].

Наибольшая частота встречаемости у 85% лиц в юношеском возрасте от 12-24 лет, 8% лиц в возрасте от 25 до 34 лет и 3% лиц в возрасте от 35 до 44 лет. Примерно в 2% случаев заболевание протекает в тяжелой форме, в виде : узловой, конглобатной форме. После разрешения акне в большинстве случаев остаются рубцы, которые чаще атрофические, реже гипертрофические и келоидные [2]. В пубертатном возрасте мальчики и девочки болеют акне в равных соотношениях, в то время как при поздних акне встречаемость воспалительного процесса у женщин несколько выше, чем у мужчин [3]. В настоящее время проблема воспалительных изменений на лице недооценивается, хотя она тесно связана с психоэмоциональным фоном человека. Проявление заболевания может привести к снижению самооценки, дискомфорту при общении для пациента и, в крайних случаях, может привести к депрессии или мысли о суициде. Таким людям тяжело наладить контакт с внешним миром,

устроиться на престижное рабочее место, формируется барьер перед выступлением на публике, сложности в общении с противоположным полом и все эти комплексы с каждым разом увеличиваются и копятся. Решение проблемы с акне подразумевает достижение полного здоровья в плане физического, душевного и социального благополучия. И для решения этих проблем необходимо знать причины, патогенез самого заболевания, разобраться с клиникой акне и после этого подбирать лечение с необходимым базисным уходом за кожей.

Акне вульгарные (*acne vulgaris*) – хроническое воспалительное заболевание, проявляющееся открытыми или закрытыми комедонами и воспалительными поражениями кожи в виде папул, пустул, узлов [4]. Основным этиологическим фактором является генетическая предрасположенность, это примерно 75% случаев, но есть и предрасполагающие факторы, которые провоцируют данное заболевание, это: гиперсекреция, гипертрофия сальной железы, нарушения кератинизации фолликулярного эпителия, нарушения выработки себума, размножение патогенной микрофлоры с последующим воспалением, а так же соматические заболевания эндокринной, пищеварительной и половой системы [5]. Не стоит забывать и про вредные привычки, такие как курение и злоупотребление алкогольными и энергетическими напитками, каждый из них вносит свои коррективы в изменение качества кожных покровов, и влияет на организм в целом [6]. А так же в период полового созревания, как уже известно, идет изменение работы сальных желез, и конечно же гормонального фона, приводящие к выработке огромного количества секрета сальной железы, изменению качества секрета, провоцирующих кожные высыпания за счет дисбаланса выработки и усвоения андрогенов – тестостерона и дегидроэпиандростерона [7, 8]. В патогенезе акне можно выделить условно 4 стадии, где в первой стадии происходит увеличение продукции кожного сала, во второй стадии образуется избыточный фолликулярный гиперкератоз эпителия и в третьей стадии идет активное размножение *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*), а завершается весь процесс локальным воспалением кожи [9]. В первой стадии под действием андрогенов в организме происходит гиперсекреция кожного сала, что ведет к снижению его бактерицидных свойств и изменению консистенции липидного слоя. Секрет сальных желез, выделяемых на поверхность кожи, становится плотным, образует пробки в протоках и закупоривает их [10].

Во второй стадии формирования воспалительного процесса, формирующего акне, происходит нарушение постоянного обновления клеток волосяных фолликулов и кожных покровов. Утолщение поверхностного рогового слоя волосяных фолликулов наряду с сальными пробками создает дополнительное нарушение для оттока секрета сальных желез [11, 12].

В третьей стадии за счет повышенной секреции липидов на поверхности кожи происходит стимуляция *Propionibacterium acnes*. Эти бактерии заселяют кожу при нормальной флоре, но при воздействии раздражающего фактора, микроорганизмы активизируются в росте и влекут за собой воспалительный процесс [13].

Последняя четвертая стадия отображает ответную реакцию тканей и развитие в них воспаления, за счет активного распространения на поверхности кожи *Propionibacterium acnes* [14].

Высыпания могут локализоваться не только на лице, но и на других зонах, таких как спина, шея, верхняя часть грудной клетки и имеют разнообразную клиническую картину. С учетом клиники заболевания выделяют: комедональные высыпания – это скопление кожного

сала в волосяном фолликуле; папуло-пустулезные высыпания – это образование пустул, папул красного цвета, не превышающих размера 5 мм в диаметре; узловатые и конглобатные акне характеризующиеся, помимо комедонов и папуло-пустулезных угрей большим количеством крупных узлов, расположенных в основном на коже спины и задней поверхности шеи, со временем кожа над конглобатными акне приобретает синюшно-розовый цвет, истончается, и в ней появляются отверстия, из которых выделяется гной, расположенные рядом узлы могут сливаться в инфильтраты [15]. Соответственно и течения воспаления бывают разные: легкое, где присутствуют закрытые и открытые комедоны, а также единичные папулы, средняя степень тяжести это, примерно, от 10 до 15 папул и незначительное количество пустул и тяжелая степень тяжести проявляется в виде выраженных воспалительных элементов, представленных множественной папуло-пустулезной сыпью, единичными узлами. Вне зависимости от того какая клиника самого заболевания, психоэмоциональный фон очень изменяется и для восстановления пациента и полноценного существования его в социуме, необходима правильная стратегия в лечении и восстановлении кожи.

За последние 15-20 лет произошли значительные изменения в восприятии пациентами своего здоровья, это касается не только внутреннего состояния, но и внешних проявлений заболевания. Особенно это касается лиц, с высокой частотой заболеваемости акне, молодых, социально активных людей, с длительным течением и частыми рецидивами патологического процесса. Заболевание влечет за собой серьезные косметологические дефекты кожи, которые существенно влияют на качество жизни у каждого пациента. На месте воспалительных элементов, часто образуются вторичные косметические дефекты. К сожалению, проводимая терапия не всегда может повлиять на устранение данной проблемы, поэтому важно создавать оптимальные условия для поддержания баланса липидов кожи. В клинических рекомендациях при любой степени тяжести акне рекомендованы средства дерматокосметического базового ухода за кожей, применяемые для ее бережного очищения и увлажнения, в состав которых включены мягкие компоненты прекрасно сочетающиеся с этиотропной терапией в борьбе с акне. В стандарт лечения данной проблемы так же включены антибактериальные препараты, системные глюкокортикостероидные препараты, топические ретиноиды и азелаиновая кислота [16]. Используемые средства ухода должны обладать противовоспалительным действием и не содержать раздражающих кожу веществ (спирты, кератолитические элементы, кислоты с высокой процентовкой и др.) Из состава должны быть полностью исключены комедогенные вещества, а увлажняющие и себорегулирующие компоненты должны быть представлены максимально широко и полно. Бережный уход за кожей лица также всегда должен сопровождать наружную и системную лекарственную терапию акне [17, 18]. Кроме того, персонифицированный подбор и постоянное применение средств базового ухода в значительной степени способны решить многие проблемы пациентов, связанные с клиническими проявлениями акне. При подборе базового ухода для проведения исследования эффективности терапии акне у пациентов мы выбрали в качестве базового ухода хорошо зарекомендовавшие себя косметические препараты : очищающий крем и восстанавливающий гель для кожи.

Первым препаратом стал очищающий крем URIAGE ® HYSEAC CLEANSING CREAM, он успокаивает и восстанавливает пересушенный, раздраженный и поврежденный в результате длительного лечения высокоактивными средствами эпидермальный барьер, об-

ладает себорегулирующим и противовоспалительным эффектом. Великолепным дополнением к основному составу (Церастерол-2F комплекс, в который входит Омега 3,6 длинноцепочечных церамидов, устойчивых к окислению и фитостеролов) стала термальная вода Урьяж, она укрепляет кожный барьер, предотвращает обезвоженность, насыщает кожу за счет микро и макроэлементов. Именно такой состав соответствует клиническим рекомендациям лечения акне, восполняет влагу в коже, укрепляет кожный барьер, обладает противовоспалительным и себорегулирующим эффектом [19]. Вторым препаратом, включенным в исследование стал восстанавливающий крем URIAGE ® HYSEAC R RESTRUCTURING SKIN-CARE, так как в нем содержится TLR-2 REGUL комплекс, который регулирует активность рецепторов врожденного иммунитета, значительно снижает воспалительные реакции [20]. В составе этого средства активным компонентом являются фитоскваланы – липиды, родственные составу кожного сала, которые получают из зародышей пшеницы или оливкового масла. Свойства фитоскваланов проявляются в восстановлении водного баланса кожи, в ускорении заживления ран и предотвращении появления рубцов. Кроме того состав препарата включает мощные антиоксидантные вещества [21]. Одним из важных компонентов для восстановления кожи является Экстракт Опунии – растение из семейства кактусовых, он обладает свойствами: повышает иммунитет кожи, обладает противовоспалительным эффектом, тонизирует и укрепляет сосуды, способствует регенерации поврежденных тканей [22]. Дополнением к основному составу стал глицерин, его эффектами являются, ускорение метаболизма в верхних слоях эпидермиса, очищение пор от токсинов и грязи, так же он обладает незаменимым выраженным увлажняющим эффектом для кожи лица. Таким образом, опираясь на все рекомендации по составу в клинических протоколах по лечению акне, можно сказать, что выбранные базовые средства отлично подходят для разрешения данной проблемы.

Показанием для применения этих средств являются акне при легкой степени тяжести, для использования при монотерапии, так как состав очень мягкий и подойдет для восстановления водно-липидной мантии и снятия воспаления [23,24]. Несомненным достоинством препаратов является низкая токсичность, отсутствие мутагенных, кислотосодержащих, токсических, спиртосодержащих свойств, что и рекомендовало в клинических протоколах общества дерматовенерологов и косметологов по уходу за кожей при акне [25]. За счет состава выбранных препаратов процесс восстановления кожи идет быстрее и эффективнее.

Цель исследования: оценка эффективности лечения современными косметологическими препаратами, в состав которых входят Церастерол-2F и TLR-2 REGUL комплексы для решения психоэмоциональных проблем у пациентов с акне с легкой степенью тяжести.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 30 мужчин и женщин возрастной категории от 18 до 35 лет с комбинированным типом кожи, папуло-пустулезной формой акне, легкой степени тяжести. Проведена клиническая и психоэмоциональная оценка состояния до и после терапии с использованием средств базового ухода в течение 2-х месяцев. Анкетирование было направлено на субъективную оценку состояния кожи и психоэмоционального состояния самим пациентом, до и после применения средств базового ухода. Вопросы анкет выявили основные проблемные психологические точки у пациентов в отношении своего заболевания, к

состоянию кожи, определяющие выраженную степень депрессии, психоэмоциональное напряжение и социальный фон при заболевании акне.

Основные результаты: использование космецевтических средств базового ухода за лицом, в составе которых присутствуют Церастерол-2F и TLR-2 REGUL комплексы, показало уменьшение числа рецидивов и частоты возникновения клинических проявлений акне, хорошую переносимость и отсутствие побочных эффектов. Выявленная положительная динамика после применения средств базового ухода, привела к восстановлению психоэмоционального фона и снижению депрессивного состояния у пациентов. Результаты тестирования отображены в таблицах.

Таблица 1. Самооценка состояния кожи и эмоционального фона у пациентов с папуло-пустулезным акне легкой степени тяжести до и после использования средств базового ухода

Вопрос из анкеты :	Ответ: ДО применения базис- ного ухода за лицом	Ответ: ПОСЛЕ применения базис- ного ухода за лицом
1.Было ли чувство раздражения или жжения кожи?	55%	45%
2.Насколько выражено ощущение застенчивости в связи с состоянием кожи?	64%	36%
3.Насколько состояние кожи мешало вам делать покупки, работать?	64%	36%
4.Насколько состояние кожи мешало в выборе одежды?	60%	40%
5.Насколько состояние кожи мешало общению?	80%	20%
6.Насколько состояние кожи мешало занятию спортом?	52%	48%
7.Насколько состояние кожи мешало учебе и работе?	60%	40%
8.Насколько состояние кожи мешало с партнером в браке, родными и близкими?	52%	48%
9.Насколько состояние кожи мешало вашей половой жизни?	62%	38%

Резюмируя данные таблицы, можно отметить изменения состояния кожи лица и отношение к данному заболеванию после двухмесячного лечения, с использования базового ухода. Пациенты, получившие сбалансированный косметический уход, отметили эффективность применяемых средств, в частности, отметили улучшение состояния кожи, снижение зуда и раздражения. Кроме того, психологическое состояние у пациентов нормализовалось.

Таблица 2. Результаты самооценки пациентов для определения наличия депрессии и степени ее уровня тяжести у пациентов с папуло-пустулезным акне, легкой степени тяжести до и после использования средств базового ухода.

Вопрос из анкеты:	Вариант ответа : ДО применения базисного ухода за лицом	Ответ: ПОСЛЕ применения базисного ухода за лицом
Меня часто беспокоят тревожные мысли	52%	48%
Я могу успокоиться и расслабиться самостоятельно	44%	56%
Мне нравится, как я выгляжу на последних фотографиях	32%	42%
Мне хотелось бы выглядеть лучше	52 %	48%

Анализируя ответы пациентов, можно сказать о выраженном депрессивном состоянии пациентов, включенных в исследование до применения базового ухода, и значительной положительной динамике после использования средств основного ухода.

Таблица 3. Самооценка пациентов с папуло-пустулезным акне, легкой степени тяжести для выявления нарушений социальной адаптации

Вопрос из анкеты:	Вариант ответа : До применения базис- ного ухода за лицом	Вариант ответа : После применения базисного ухода за лицом
Насколько угревая сыпь мешает вам совершать поездки в др. города?	72 %	28 %
Насколько угревая сыпь мешает вам общению с друзьями?	56%	44%
Насколько угревая сыпь мешает посещать рестораны, находиться в гостях и местах большого скопления людей?	54%	48%
Насколько угревая сыпь мешает вам по вашему мнению трудоустроиться?	56%	44%

Анализируя данные, указанные в таблице, выявлено уменьшение проявления психологических нарушений, связанных с социальной адаптацией пациентов.

По результатам проведенного исследования можно прийти к выводу, что пациентам с акне адаптироваться в социуме крайне сложно и для решения данной проблемы необходимо подобрать в каждом конкретном случае правильное лечение, используя не только медикаментозные препараты, но и средства базового ухода за комбинированной кожей. С этой целью мы и предложили нашим пациентам попробовать 2 препарата линейки компании URIAGE® для коррекции проблем акне, в состав которых входили Церастерол-2F и TLR-2 REGUL комплексы. Данные показали, что использование выбранных препаратов привело не только

к ожидаемому уменьшению интенсивности клинических проявлений (снижению частоты рецидивов воспалительных высыпаний, нормализации показателей себорегулирующего обмена), но и отразилось на психоэмоциональном состоянии пациентов, что повысило эффективность лечения и приверженность проводимой терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Топическое применение средств базового ухода при акне папуло-пустулезной формы легкой степени тяжести в течение 2-х месяцев у мужчин и женщин возрастом от 18 до 35 лет, с комбинированным типом кожи, дало положительную динамику течения заболевания и повысило эффективность терапии акне. Это подтверждает не только изменение клинической картины (уменьшение интенсивности высыпаний, снижение частоты рецидивов, нормализации показателей себорегулирующего обмена) но и положительная динамика в психоэмоциональном фоне и снижение депрессивного состояния.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Afanas'eva I.G. The use of medical cosmetics sebum in the treatment of acne. *Dermatologiya v Rossii* 2018; S1: 10-11. [Афанасьева И.Г. Применение лечебной косметики себиум в лечении акне. *Дерматология в России* 2018; S1: 10-11].
2. Clinical recommendations. Acne is vulgar. 2020. URL: https://cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/ [Клинические рекомендации. Акне вульгарные. 2020. URL: https://cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/ (дата обращения: 27.05.2021)].
3. Acne. Pod red. A.A. Kubanovoi. Moscow : DEKS-Press; 2010. [Акне. Под ред. А.А. Кубановой. Москва : ДЭКС-Пресс; 2010].
4. Uzalaeva Sh.A., Sanova A.Z. Acne: etiopathogenesis and diagnosis. *Molodoi uchenyi* 2019; 28 (266): 194-197. [Узалаева Ш.А., Санова А.З. Акне: этиопатогенез и диагностика. *Молодой ученый* 2019; 28 (266): 194-197].
5. Danby F.W. Acne. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. [Дэнби Ф.У. Акне. Москва : ГЭОТАР-Медиа; 2018].
6. Kubanov A.A., Proshutinskaya D.V., Sysoeva T.A. Acne. Moscow: GBOU DPO RMAPO; 2015. [Кубанов А.А., Прошутинская Д.В., Сысоева Т.А. Акне. Москва : ГБОУ ДПО РМАПО; 2015].
7. Ogurtsova A.N. Criteria for assessing severity in the choice of acne treatment tactics//*Dermatologia ta venerologia*. – 2004. – № 1 (23). [Огурцова А.Н. Критерии оценки степени тяжести в выборе тактики лечения угревой болезни // *Дерматология и венерология*. – 2004. – № 1 (23).]
8. Klimiankova N., Shimanskaya I. Modern approaches to the treatment of acne and postacne. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'e* 2017; 3 (26): 59-68. [Клименкова Н.В., Шиманская И.Г. Современные подходы к лечению акне и постакне. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье* 2017; 3 (26): 59-68].
9. Krivonogova P.L., Bitkina O.A., Martusevich A.K. Pathogenetic grounding of acne treatment methods: overview of modern approaches and own data. *Meditinskii al'manakh* 2017; 2 (47): 122-126. [Кривоногова П.Л., Биткина О.А., Мартусевич А.К. Патогенетическое обоснование методов лечения акне: обзор современных представлений и собственные данные. *Медицинский альманах* 2017; 2 (47): 122-126].
10. Adaskevich V.P. Akne vulgar and pink. – Moscow: Medical Book, N. Novgorod: NGMA Publishing House, 2003. – 160 s. [Адаскевич В.П. Акне вульгарные и розовые.-Москва: Медицинская книга, Н. Новгород: Издательство НГМА, 2003. – 160 с.]
11. Kruglova L., Talibova A.M., Gluzmina M.M. Genetic study of the gene polymorphism distribution frequency in atrophic postacne scars. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskii vestnik* 2018; (1):

21-26. [Круглова Л.С., Талыбова А.М., Глузмина М.М. Акне и симптомокомплекс постакне: клиническая картина и методы терапии. Кремлевская медицина. Клинический вестник 2018; (1): 21-26].

12. Butareva M.M., Znamenskaya L.F., Kapusheva I.A., Spiridonova E.V., Egorova Yu.Yu. Principles of combined therapy of acne // Journal of Dermatology and Venereology. 2011 – № 6 [Бутарева М.М., Знаменская Л.Ф., Капушева И.А., Спиридонова Е.В., Егорова Ю.Ю. Принципы комбинированной терапии акне // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011 – №6]

13. Linnik M.S., Vovk Y.R. A systematic approach to the treatment of acne. Sovremennye nauchnye issledovaniya i razrabotki 2018; 12 (29): 341-343. [Линник М.С., Вовк Я.Р. Системный подход к лечению угревой болезни. Современные научные исследования и разработки 2018; 12 (29): 341-343].

14. Rusak Y.E., Kuyarov A.V., Sprindis L.G. et al. Microbial flora in patients with acne. Vestnik SurGU. Meditsina 2016; 2 (28): 53-55. [Русак Ю.Э., Куяров А.В., Сприндис Л.Г. и др. Микробная флора у больных угревой болезнью. Вестник СурГУ. Медицина 2016; 2 (28): 53-55].

15. Mekhova G.A. Modern view on a problem of pathogenesis of acne. Torsuevskie chteniya 2018; 2 (20): 29-35. [Мехова Г.А. Современный взгляд на проблему патогенеза угревой болезни. Торсуевские чтения 2018; 2 (20): 29-35].

16. Masyukova S.A., Akhtyamov S.N. Acne: problem and solution // Consilium medicum. – 2002. – Т. 4. – № 5. – С. 217-223. [Масюкова С. А., Ахтямов С. Н. Акне: проблема и решение // Consilium medicum. – 2002. – Т. 4. – № 5. – С. 217-223.]

17. Ragimova Z.E. Acne in dermatology practice: the problem and solutions. Dermatologiya: prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum 2017; (2): 24-27. [Рагимова З.Э. Угревая болезнь в практике дерматолога: проблема и пути решения. Дерматология: приложение к журналу Consilium Medicum 2017; (2): 24-27].

18. Samtsov A.V. Acne and acneiform dermatoses. Moscow: OOO "YUTKOM"; 2009. [Самцов А.В. Акне и акнеиформные дерматозы. Москва : ООО «ЮТКОМ»; 2009].

19. Federal clinical guidelines. Dermatovenereology 2015: Skin diseases. Sexually transmitted infections. Moscow: Delovoy Express; 2016. [Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. Москва : Деловой экспресс; 2016].

20. Nast A., Dréno B., Bettoli V. et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016 – short version. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2016; 30(8): 1261-1268.

21. Araviiskaia E., Dréno B. The role of topical dermocosmetics in acne vulgaris. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2016; 30(6): 926-935.

22. Perlamutrov Yu.N., Olkhovskaya K.B. Clinical psychological abnormalities in patients with acne and methods of their correction. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2012; 4: 70–2. [Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б. Клинико-психологические отклонения у больных акне и методы их коррекции. Клиническая дерматология и венерология. 2012; 4: 70–2.]

23. Dreno B., Araviiskaia E., Berardesca E., Bieber T. The science of dermocosmetics and its role in dermatology. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2014; 28(11): 1409-1417.

24. Strauss J.S., Rapini R.P., Shalita A.R. et al. Isotretinoin therapy for acne: results of a multicenter dose-response study. Journal of the American Academy of Dermatology 1984; 10: 490-496.

25. Maibach H. Second-generation tetracyclines, a dermatologic overview: clinical uses and pharmacology. Cutis 1991; 48 (5): 411-417.

Сведения об авторах:

Дольникова Ольга Александровна – ассистент кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Автор, ответственный за переписку: 454092, г. Челябинск, ул. Елькина д.96а, кв.55, dolnmoa74@mail.ru, 83519080415

Летяева Ольга Ивановна – д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Гладкова Арина Александровна – студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Для ссылки: Зотов С.О. Роль факторов иммунной системы в патогенезе изменений гемостаза при новой коронавирусной инфекции covid-19 /Зотов С.О.^{1,2}, Антонов В.Н.^{1,2}, Осиков М.В.^{2,3}, Игнатова Г.Л.^{1,2}//Южно-Уральский медицинский журнал. – 2021. – №1. – С. 19-31.

РОЛЬ ФАКТОРОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИЗМЕНЕНИЙ ГЕМОСТАЗА ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Зотов С.О.^{1,2}, Антонов В.Н.^{1,2}, Осиков М.В.^{2,3}, Игнатова Г.Л.^{1,2}

¹ГБУЗ «Областная клиническая больница №3», 454136, пр-т Победы 287, Челябинск, Россия

²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 454048, ул. Воровского д. 64, Челябинск, Россия

³ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», 454048, ул. Воровского д. 70, Челябинск, Россия

THE ROLE OF IMMUNE SYSTEM FACTORS IN THE PATHOGENESIS OF CHANGES IN HEMOSTASIS AT THE NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

Zotov S.O.^{1,2}, Antonov V.N.^{1,2}, Osikov M.V.^{2,3}, Ignatova G.L.^{1,2}

¹State-funded healthcare institution «Regional Clinic Hospital №3», Chelyabinsk, Russia

²State educational institution of higher professional education «Chelyabinsk State Medical Academy of Federal Agency of Health Care and Social Development», Chelyabinsk, Russia

³State-funded healthcare institution «Chelyabinsk Regional Hospital», Chelyabinsk, Russia

Конфликт интересов отсутствует.

РЕЗЮМЕ

Продолжающаяся глобальная пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, поразила миллионы людей и остается угрозой до сих пор. У большинства пациентов, в критическом состоянии наблюдается дыхательная недостаточность и в глобальном масштабе предпринимаются попытки понять механизмы и предикторы тяжести заболевания. Коагулопатия, характеризующаяся повышенным содержанием D-димера и продуктов деградации фибрина/фибриногена (ПДФ) в плазме, связана с тяжелым течением заболевания и смертностью у пациентов с COVID-19. Кроме того, все больше сообщений о микрососудистых и макрососудистых тромбах свидетельствуют о том, что гемостатический дисбаланс может вносить вклад в патофизиологию инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Проведен анализ литературных данных о лабораторных и клинических характеристиках пациентов с COVID-19-ассоциированной коагулопатией, а также исследованиях гемостаза при других вирусных инфекциях и остром респираторном дистресс-синдроме. Дисбаланс между факторами гемостаза и антигемостаза и воспалением может привести к гиперкоагуляции. Полагают, что тромбоз, инициированный избыточным ответом иммунной системы, ограничивает распространение SARS-

CoV-2, aberrантная активация этой системы может вызвать повреждение эндотелия, потерю тромбозащитных механизмов, избыточное образование тромбина и нарушение регуляции фибринолиза и тромбообразования. Роль различных компонентов, включая нейтрофилы, их внеклеточные ловушки, аутокоиды, цитокины, компоненты комплемента, активированные тромбоциты, факторы свертывания, являются объектом пристального внимания при изучении COVID-19-ассоциированных изменений гемостаза.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, тромбоз, гемостаз, тромбоциты, эндотелий, иммунитет, воспаление, нейтрофилы

SUMMARY

An ongoing global pandemic of coronavirus disease 2019 (COVID-19), due to the virus SARS-CoV-2, has infected millions of people and remains a threat to many more. Most critically ill patients have respiratory failure and there is an international effort to understand mechanisms and predictors of disease severity. Coagulopathy, characterized by elevations in D-dimer and fibrin(ogen) degradation products (FDPs), is associated with critical illness and mortality in patients with COVID-19. Furthermore, increasing reports of microvascular and macrovascular thrombi suggest that hemostatic imbalances may contribute to the pathophysiology of SARS-CoV-2 infection. We review the laboratory and clinical findings of patients with COVID-19-associated coagulopathy, and prior studies of hemostasis in other viral infections and acute respiratory distress syndrome. We hypothesize that an imbalance between coagulation and inflammation may result in a hypercoagulable state. Although thrombosis initiated by the innate immune system is hypothesized to limit SARS-CoV-2 dissemination, aberrant activation of this system can cause endothelial injury resulting in loss of thromboprotective mechanisms, excess thrombin generation, and dysregulation of fibrinolysis and thrombosis. The role various components including neutrophils, neutrophil extracellular traps, activated platelets, microparticles, clotting factors, inflammatory cytokines, and complement play in this process remains an area of active investigation and ongoing clinical trials target these different pathways in COVID-19.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, thrombosis, hemostasis, platelets, vascular endothelium, thrombosis, immunity, inflammation, neutrophils

ВВЕДЕНИЕ

За последние два десятилетия коронавирусы были причиной вспышек инфекционных заболеваний в Восточной Азии и на Ближнем Востоке. Тяжелый острый респираторный синдром (SARS) и ближневосточный респираторный синдром (MERS) возникли в 2002 и 2012 годах соответственно. В конце 2019 года появился новый коронавирус, SARS-CoV-2, вызывающий коронавирусное заболевание 2019 (COVID-19), представляющий собой глобальную угрозу для здоровья человека.

У пациентов с COVID-19 в качестве осложнения часто наблюдаются нарушения свертывания крови, в том числе венозный, артериальный и катетерный тромбоз. Лабораторный гематологический профиль пациента COVID-19 состоит из нарушений в количестве иммунокомпетентных клеток в крови, маркеров воспаления и каскаде свертывания крови. Как показала клиническая практика, антикоагулянты нашли применение в лечении COVID-19. Таким образом, инфекцию SARS-CoV-2 следует рассматривать как фактор риска нарушений гемостаза, а полное понимание ее патогенеза должно включать тщательное изучение

механизмов нарушения гемореологии. Было предложено несколько гипотез возникновения коагулопатии, вызванной COVID-19. SARS-CoV-2 способствует чрезмерной выработке медиаторов воспаления, таких как цитокины IL-2R, IL-6 и IL-10 и TNF- α , а также прокальцитонина, ферритина и С-реактивного белка [1, 2]. Нарушение регуляции иммунного ответа, гиперергическое воспаление, синдром цитокинового шторма и вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз были определены как ключевые компоненты коагулопатии при COVID-19 [3]. Учитывая лабораторные и клинические данные пациентов с тяжелой формой COVID-19, в клинических испытаниях исследуются перспективные методы лечения для предотвращения или снижения интенсивности неконтролируемой коагуляции.

Этиология COVID-19-ассоциированных изменений гомеостаза. Имеющаяся на данный момент информация дает основания предполагать, что SARS-CoV-2 связывается с клетками через металлопептидазу рецептора ангиотензинпревращающего фермента АПФ-2 [4]. Матричная РНК АПФ-2 присутствует во всех основных органах, однако экспрессия ее белка наиболее высока в нескольких местах. К ним относят носоглотку, ротоглотку, легкие, желудок, тонкий кишечник, селезенку, печень, почки и головной мозг. АПФ-2 локализуется преимущественно на эпителиальных, эндотелиальных клетках и энтероцитах. Плотность АПФ-2 особенно высока в легких, сердце, венах и артериях [5].

Среди структурных белков коронавируса по крайней мере четыре кодируются всеми коронавирусами: белок нуклеокапсида (N), белок мембраны (M) и белок оболочки (E), которые участвуют в сборке вируса, и (S) шип-белок, который участвует в проникновении вируса в клетки. В целом, связывание SARS-CoV-2 с АПФ-2 в организме человека является трехэтапным процессом. Белок S1 (субъединица белка S) связывается с протеазным доменом АПФ-2 [6]. Затем белок расщепляется на две части (S1 и S2) рецепторной трансмембранной сериновой протеазой 2. После расщепления часть S2 перестраивается и завершает слияние двух мембран, что позволяет вирусу проникать в клетку, реплицироваться и продолжать инфицировать другие клетки [7].

Сравнение коагулопатии при COVID-19 и других вирусных инфекциях. Повышение уровня D-димера является обычным явлением при критических состояниях и связано с серьезностью заболевания и смертностью при многих тяжелых инфекциях [8-10]. У пациентов с гриппом, SARS, ВИЧ, хантавирусом, вирусом Эбола и лихорадкой денге наблюдается повышение уровня в крови D-димера и фрагментов протромбина, комплексов тромбин-антитромбин и/или комплексов плазмин- α 2-антиплазмин [11]. У пациентов с COVID-19 существует связь между уровнем D-димера и смертностью, как и у больных гриппом H1N1 и H5N1, чего не наблюдается при SARS [12-14]. Кроме того, во время пандемии H1N1 у пациентов с тяжелым течением заболевания часто встречалась венозная тромбоэмболия (ВТЭ), а у многих пациентов с тромбоэмболией не было признаков системного ДВС-синдрома [15-18]. У пациентов с ОРДС, вызванном инфекцией H1N1, наблюдалось более чем 20-кратное увеличение риска тромбоэмболии легочной артерии по сравнению с пациентами с ОРДС другой этиологии [18]. Эмпирическое использование антикоагулянтов у пациентов с ОРДС приводило к снижению частоты ВТЭ у пациентов с ОРДС при H1N1, но не оказывало влияния на частоту ВТЭ у пациентов с ОРДС другой этиологии. Хотя данных по-прежнему мало, появляется все больше сообщений об артериальных тромботических событиях, включая ишемические инсульты, у пациентов с COVID-19 [19-21]. Повреждение миокарда, определяемое повышением уровня сердечного тропонина, часто встречается у пациентов,

госпитализированных с COVID-19, и ассоциируется с тяжелым течением заболевания и высоким риском смерти [22]. Повреждение миокарда может быть результатом синдрома системного воспалительного ответа, а также острых тромботических событий [23, 24]. Подобные повреждения миокарда были обнаружены у пациентов и с другими вирусными инфекциями, в частности с гриппом [25].

Патогенез изменений гемостаза при COVID-19. Роль факторов системы иммунобиологического надзора. Несмотря на ускользание от механизмов врожденного иммунитета на ранней стадии инфицирования, SARS-CoV-2 эффективно запускает иммунные сигнальные пути. Вероятно, это связано с увеличением вирусной нагрузки и продукции вирусной РНК и вирусных белков, а также повреждением клеток-мишеней, которое высвобождает ассоциированные с повреждениями молекулярные паттерны, инициирующие пути врожденного иммунного ответа.

Вскрытие пациентов, умерших от пневмонии при COVID-19, выявило белок SARS-CoV spike (S) в клетках, экспрессирующих рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2) [26, 27], основного рецептора для связывания SARS-CoV-2 [28]. Связывание белка S с ACE2 индуцирует экспрессию ядерного фактора каппа В (NFκB), что приводит к выработке провоспалительных цитокинов, включая моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (MCP-1), трансформирующий фактор роста-бета 1 (TGF-β1), фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α), интерлейкин (IL) -1β и IL-6, которые участвуют в тромбообразовании [29]. Связывание SARS-CoV-2 с АПФ-2 приводит к образованию эндосом, снижению экспрессии АПФ-2 на поверхности клетки и переводит систему RAS в провоспалительный режим, вызывая выработку активных форм кислорода (АФК), образование фиброза, отложение коллагена и создание провоспалительной реакции, включая продукцию IL-6 и IL-8 макрофагами и привлечение нейтрофилов в очаг воспаления.

Таким образом, связывание и проникновение SARS-CoV-2 через АПФ-2 в клетку, вероятно, является первым шагом в усилении иммунного ответа при COVID-19, что включает активацию врожденного иммунитета, образование инфламмасом и пироптоз, активацию естественных киллеров, гиперактивацию макрофагов, нейтрофилов и врожденных Т-клеток и в итоге индукцию цитокинового шторма. Хотя воспалительные реакции важны для защиты организма в целом, гиперергическое воспаление приводит к повреждению тканей, нарушению эндотелиального барьера и неконтролируемой активации коагуляции [30]. Данные результаты согласуются с моделью, в которой SARS-CoV и SARS-CoV-2 напрямую инфицируют эндотелиальные и эпителиальные клетки, повышая уровни провоспалительных цитокинов, вызывающих иммуноопосредованное повреждение сосудистой сети и окружающей ткани с воздействием тканевого фактора и связанными с ним тромбовоспалительными изменениями [31]. Образование таких имунотромбов изначально служит защитной цели, способствуя распознаванию патогенов и создавая стерильный барьер против дальнейшей инвазии, но в дальнейшем может стать фактором дезадаптации и нарушить перфузию тканей и органов [32]. Во время этого процесса наблюдается обильное внутри- и внесосудистое отложение фибрина и нарушение фибринолиза, что и соответствует ОРДС [33, 34]. В посмертных исследованиях, как макро-, так и микрососудистые тромбы часто встречаются у пациентов с ОРДС (наблюдаются у 95% пациентов) [35].

Значительная экспрессия рецепторов АПФ-2 в эндотелиальных клетках поднимает вопрос об их уязвимости для связывания с SARS-CoV-2 и проникновения вируса, что вызывает воспаление, сопутствующие сосудистые повреждения и дисфункцию клетки. Накопление иммунокомпетентных клеток и вирусных включений в эндотелии сосудов сердца, тонкой кишки, почек и легких было идентифицировано с помощью световой и электронной микроскопии. При аутопсии в тканях выявлен диффузный лимфоцитарный эндотелиит и апоптозные тельца. Важно учитывать, что апоптоз может быть вызван не непосредственным проникновением вируса в клетку, а его связыванием с поверхностью клетки и последующей активацией апоптоза [36]. Ретикулярные включения, в первую очередь в эндотелиальных клетках, состоят из гликопротеинов и фосфолипидов, которые образуются внутри эндоплазматического ретикулума в ответ на экспрессию интерферонов I типа (IFN-I) [37]. Вирусные инфекции и аутоиммунные заболевания являются наиболее частыми причинами высокой экспрессии IFN-I, что в свою очередь вызывает повреждение эндотелиальных клеток и экспрессию протромботических генов.

Эндотелиальные клетки обладают эндогенным механизмом борьбы с активацией тромбоцитов. Эта функция зависит от экспрессии на поверхности эндотелия экто-АДФазы (CD39), а также от высвобождения оксида азота (II) и простациклина [38]. Вместе этот набор антикоагулянтных и антитромботических свойств в значительной степени определяет способность эндотелиальной клетки препятствовать образованию внутрисосудистых тромбов в нормальных условиях. Если на внутренней выстилке кровеносного сосуда образуется случайный тромб, эндотелиальные клетки могут экспрессировать активаторы плазминогена, усиливающие эндогенный фибринолиз [39]. Эндотелиальные клетки могут продуцировать активатор плазминогена тканевого типа (tPA) и активатор плазминогена урокиназы (uPA) [40], а также за счет высвобождения оксида азота (II) подавлять функцию тромбоцитов и усиливать местный кровоток, чтобы механически разрушить образующийся тромб. Хотя нормальный эндотелий обладает этой палитрой антикоагулянтных, антиагрегантных и профибринолитических свойств, баланс между их компонентами, способствующими образованию тромба, может изменяться на динамически регулируемой основе.

Эндотелиальная клетка обычно обладает небольшим прокоагулянтным потенциалом. Однако при стимуляции провоспалительными цитокинами и связанными с патогенами молекулярными структурами, такими как бактериальные эндотоксины или внеклеточные ловушки нейтрофилов (NET), эндотелиальные клетки могут повышать активность тканевого фактора [41]. Тканевый фактор активирует коагуляцию, многократно усиливая ферментативную способность факторов VII и X, запуская генерацию тромбина и образование тромбов. Эндотелиальная клетка также хранит предварительно накопленный фактор фон Виллебранда (vWF) во внутриклеточных гранулах, называемых тельцами Вейбеля-Паладе. После активации эндотелиальные клетки могут высвобождать этот крупный белок, который в мультимерах с более высокой молекулярной массой обеспечивает мостик для агрегатов тромбоцитов и сборки тромба, способствуя образованию организованного тромба. Эндотелиальные клетки могут продуцировать тромбоксан, способствующий агрегации тромбоцитов и сужающий сосуды [42]. Активированные эндотелиальные клетки могут продуцировать ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1), который сдерживает фибринолитические свойства в связи с экспрессией uPA и tPA, как отмечалось выше. Таким образом, бу-

дучи обычно запрограммированным на борьбу с образованием тромбов, эндотелий (при активации воспалительными или инфекционными сигналами) может выполнять противоположную функцию.

Хотя эндотелиальная поверхность критически важна для остановки кровотечения или других травм, во время болезни она может способствовать тромбозу артерий, капилляров и вен. Эти изменения, по-видимому, преимущественно возникают в легких, но эндотелиит при COVID-19 наблюдается так же в почках, печени, сердце и кишечнике [31]. Дополнительные исследования SARS-CoV и вируса гриппа показали, что нарушение регуляции путей урокиназы, коагуляции и фибринолиза способствует повреждению легких, возможно, за счет изменения гемостатического баланса с последующим ишемическим повреждением, вызванным коагуляцией [43]. Показано, что плазминоген защищает от тяжелого гриппа А, H5N1 и H1N1 [44]. Высказано предположение, что усиление фибринолиза приводит к усилению проницаемости сосудов, привлечению лейкоцитов и образованию фибрина. Интересно, что одна из гипотез предполагает, что повышенный уровень плазминогена может быть фактором риска заражения SARS-CoV-2, поскольку плазмин может расщеплять белок S вируса и повышать его патогенность [45]. Эти результаты подчеркивают тонкий баланс между ограничением распространения инфекции и неконтролируемым воспалением и тромбозом.

Поскольку пациенты с COVID-19 часто имеют только признаки изолированного поражения дыхательных путей, начальная гемостатическая дисрегуляция может быть локализована в легких как следствие двунаправленной связи между врожденной иммунной системой и тромбозом. Активированные тромбоциты посредством дегрануляции и взаимодействия с моноцитами, дендритными клетками и нейтрофилами, а также активированными Т-клетками, нейтрофильными ловушками, микрочастицами, несущими тканевый фактор, и протеазами свертывания могут способствовать этому перекрестному взаимодействию [46, 47]. В этой модели иммунные клетки, воспалительные цитокины и молекулярные паттерны, связанные с патогенами, вызывают образование тромбов, состоящих из фибрина, моноцитов, нейтрофилов и тромбоцитов [48]. При COVID-19 альвеолярная иммунотромботическая реакция может быть попыткой ограничить распространение SARS-CoV-2 за пределы альвеол. Результаты эпидемии атипичной пневмонии указывают на возможные вирусно-специфические механизмы ОРДС и неконтролируемой коагуляции.

Исследование образцов легких у больных с ранней стадией COVID-19 показывает характерные признаки ОРДС и свидетельства окклюзии мелких сосудов [49, 50]. Существует несколько механизмов, с помощью которых SARS-CoV-2 может привести к микрососудистому и макрососудистому тромбозу, включая цитокиновый шторм с активацией лейкоцитов, эндотелия и тромбоцитов, что приводит к усилению экспрессии тканевого фактора, активации коагуляции, генерации тромбина и образованию фибрина [51], нарушению коагуляции с дисбалансом PAI-1, ингибитора пути тканевого фактора и С-реактивного белка, что способствует образованию фибрина и ограничивает фибринолиз [52, 53] (рис. 1). Остается не до конца ясным, являются ли эти механизмы специфичными для инфекции SARS-CoV-2 или общим путем тромбовоспалительного ответа на вирусные инфекции и маркером тяжести заболевания. Результаты аутопсии больных с COVID-19 указывают на возможную роль нейтрофилов в развитии коагулопатии, поскольку тромбы микрососудов содержат множество нейтрофилов, которые в некоторых случаях были частично разрушены, что является признаком образования внеклеточных ловушек нейтрофилов (NET) [54]. NET представляют

собой нити ДНК с антимикробными и ядерными белками, которые высвобождаясь из нейтрофилов, способствуют развитию внутрисосудистого тромбоза [48]. NET инициируют как внешний, так и контактный пути тромбообразования, усиливая экспрессию тканевого фактора, активируя фактор XII, а также связывая и активируя тромбоциты [55]. В соответствии с этими наблюдениями, пациенты с тяжелой формой COVID-19 имеют повышение уровня маркеров активации нейтрофилов и образования NET в сыворотке крови [56]. В одном исследовании активация нейтрофилов, измеренная в сыворотке крови, коррелировала с ВТЭ у пациентов с COVID-19, а иногда и предшествовала ей [57].

Тромбы в легочной микро- и макрососудистой сети наблюдаются у пациентов с ОРДС с явным ДВС-синдромом или без него, и изменения, соответствующие протромботическому состоянию, были обнаружены как в крови, так и в исследованиях альвеолярной жидкости у этих пациентов [58]. Более высокие уровни продуктов деградации фибрина/фибриногена (ПДФ) и D-димера в плазме наблюдаются преимущественно у пациентов, с ОРДС [59]. Низкие уровни С-реактивного белка и высокие уровни растворимого тромбомодулина и PAI-1 связаны с полиорганной недостаточностью, тяжестью заболевания и смертностью от ОРДС [60, 61]. Наконец, уровни фактора свертывания крови III в плазме и альвеолах выше у пациентов с ОРДС, чем у пациентов с отеком легких [62]. У больных COVID-19 определяется повышенное образование тромбина в сочетании с нарушением процесса фибринолиза из-за повышения PAI-1. Повышение в плазме уровня D-димера, продукта распада активированного фибрина, может быть результатом остаточной активности тканевого активатора плазминогена/плазмина, а также альтернативных фибринолитических путей, таких как активность эластазы нейтрофилов человека [63, 64].

Повышение уровня D-димера в плазме регулярно выявляется у больных COVID-19, особенно с тяжелым течением заболевания [65]. Большая серия пациентов с COVID-19 (n = 5700) в Нью-Йорке включала исследование показателей D-димера [66]. Средний уровень составлял 438 нг/мл (IQR: 262–872 нг/мл) (референсный диапазон 0–229 нг/мл). Хотя присутствие D-димера в крови свидетельствует о существующем тромбе и напрямую коррелирует с уровнем фибрина, который подвергается лизису, оно не определяет место тромба. Хорошо изученный патогенез и диагностика диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) важны для обсуждения коагулопатии, связанной с COVID-19 [67].

Продукты распада фибрина/фибриногена, в том числе D-димер, вызывают активацию тромбоцитов [68]. Существует прямая корреляция между массой продуктов деградации фибрина/фибриноген и степенью активации тромбоцитов. Гликопротеин VI (GPVI) тромбоцитов в своей димерной форме связывается как с коллагеном (на ранней стадии тромбоза), так и с D-фрагментом фибрина и D-димером, способствуя агрегации тромбоцитов в местах образования фибрина [69]. Фактически, GPVI тромбоцитов может служить рецептором для полимеризованного фибрина, который усиливает образование тромбина и привлекает дополнительные циркулирующие тромбоциты к месту развития тромба. Доступные доказательства, полученные из клинических наблюдений и серий аутопсий, позволяют различать коагулопатию, связанную с COVID-19, от тромботической микроангиопатии и ДВС-синдрома. Потенциальное совпадение этих состояний может наблюдаться у тяжелобольных пациентов, у которых недостаточность кровообращения, полиорганная недостаточность, рефрактерная гипоксемия и ОРДС вызывают полномасштабный ДВС-синдром.

Вывод. Наличие коагулопатии, характеризующейся повышением D-димера и продуктов деградации фибрина/фибриногена у пациентов с COVID-19, неизменно связано с более тяжелым течением заболевания и смертностью. Лабораторные, клинические и ранние гистопатологические данные свидетельствуют о том, что эта коагулопатия отличается от вызванной сепсисом ДВС-синдрома и может отражать нарушение регуляции гемостаза. Подобные результаты были связаны с несколькими другими вирусными инфекциями и остается неясным, является ли эта коагулопатия специфичной для SARS-CoV-2 или это общий путь тромбовоспалительного ответа организма человека на тяжелые вирусные инфекции. Предпринимаются усилия по изучению многочисленных компонентов тромбо-воспалительного пути для поиска прогностических маркеров исходов у пациентов с тяжелой формой COVID-19. Оптимальная тактика ведения таких пациентов, включая стратегии диагностики ВТЭ, определение доз и продолжительности антикоагулянтной терапии, а также эффективности новых методов лечения, требует активного исследования в рамках текущей пандемии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Liu J., Xie W., Wang Y. et al. A comparative overview of COVID-19, MERS and SARS: Review article. *International Journal of Surgery* 2020; 81, 1-8.
2. Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E. Remdesivir for the treatment of Covid-19 – Final report. *The New England Journal of Medicine* 2020; 383: 1813-1826.
3. Horby P., Lim W.S. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 – Preliminary Report. *The New England Journal of Medicine* 2021; 384(8): 693-704.
4. Becker R.C. Toward understanding the 2019 Coronavirus and its impact on the heart. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2020; 50(1): 33-42.
5. Hamming I., Timens W., Bulthuis M. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of Pathology* 2004; 203: 631-637.
6. Verdecchia P., Cavallini C., Spanevello A., Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *European Journal of Internal Medicine* 2020; 76: 14-20.
7. Yan R., Zhang Y., Li Y. et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science* 2020; 367(6485): 1444-1448.
8. Shorr A.F., Thomas S.J., Alkins S.A. D-dimer correlates with proinflammatory cytokine levels and outcomes in critically ill patients. *Chest* 2002; 121: 1262-1268.
9. Rodelo J.R., De la Rosa G., Valencia M.L. D-dimer is a significant prognostic factor in patients with suspected infection and sepsis. *American Journal of Emergency Medicine* 2012; 30: 1991-1999.
10. Wan J., Yang X., He W. Serum D-dimer levels at admission for prediction of outcomes in acute pancreatitis. *BMC Gastroenterology* 2019; 19: 67.
11. Goeijenbier M., van Wissen M., van de Weg C. Review: Viral infections and mechanisms of thrombosis and bleeding. *Journal of Medical Virology* 2012; 84: 1680-1696.
12. Wong R.S., Wu A., To K.F. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: Retrospective analysis. *British Medical Journal* 2003; 326: 1358-1362.
13. Soepandi P.Z., Burhan E., Mangunegoro H. Clinical course of avian influenza A(H5N1) in patients at the Persahabatan Hospital, Jakarta, Indonesia, 2005-2008. *Chest* 2010; 138: 665-673.
14. Wang Z.F., Su F., Lin X.J. Serum D-dimer changes and prognostic implication in 2009 novel influenza A (H1N1). *Thrombosis Research* 2011; 127: 198-201.
15. Napolitano L.M., Park P.K., Sihler K.S. et al. Intensive-care patients with severe novel influenza A (H1N1) virus infection – Michigan, June 2009. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 2009; 58: 749-752.

16. Avnon L.S., Munteanu D., Smoliakov A. et al. Thromboembolic events in patients with severe pandemic influenza A/H1N1. *European Journal of Internal Medicine* 2015; 26: 596-598.
17. Bunce P.E., High S.M., Nadjafi M. Pandemic H1N1 influenza infection and vascular thrombosis. *Clinical Infectious Diseases* 2011; 52: 14-17.
18. Obi A.T., Tignanelli C.J., Jacobs B.N. Empirical systemic anticoagulation is associated with decreased venous thromboembolism in critically ill influenza A H1N1 acute respiratory distress syndrome patients. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders* 2019; 7: 317-324.
19. Klok F.A., Kruip M., van der Meer N.J.M. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research* 2020; 191: 141-147.
20. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thrombosis Research* 2020; 191: 9-14.
21. Oxley T.J., Mocco J., Majidi S. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *The New England Journal of Medicine* 2020; 382: 60.
22. Guo T., Fan Y., Chen M. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology* 2020; 5: 811-818.
23. Lacour T., Semaan C., Genet T. Insights for increased risk of failed fibrinolytic therapy and stent thrombosis associated with COVID-19 in ST-segment elevation myocardial infarction patients. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2021; 97(2): E241-E243.
24. Corrales-Medina V.F., Madjid M., Musher D.M. Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes. *The Lancet Infectious Diseases* 2010; 10: 83-92.
25. Kwong J.C., Schwartz K.L., Campitelli M.A. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *The New England Journal of Medicine* 2018; 378: 345-353.
26. He Y., Zhou Y., Liu S. Receptor-binding domain of SARS-CoV spike protein induces highly potent neutralizing antibodies: Implication for developing subunit vaccine. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2004; 324: 773-781.
27. Li W., Greenough T.C., Moore M.J. Efficient replication of severe acute respiratory syndrome coronavirus in mouse cells is limited by murine angiotensin-converting enzyme 2. *Journal of Virology* 2004; 78: 11429-11433.
28. Li W., Moore M.J., Vasilieva N. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003; 426: 450-454.
29. He L., Ding Y., Zhang Q. Expression of elevated levels of pro-inflammatory cytokines in SARS-CoV-infected ACE2+ cells in SARS patients: Relation to the acute lung injury and pathogenesis of SARS. *The Journal of Pathology* 2006; 210: 288-297.
30. Frantzeskaki F., Armaganidis A., Orfanos S.E. Immunothrombosis in acute respiratory distress syndrome: Cross talks between inflammation and coagulation. *Respiration* 2017; 93: 212-225.
31. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020; 395: 1417-1418.
32. Yadav V., Chi L., Zhao R. Ectonucleotidase tri(di)phosphohydrolase-1 (ENTPD-1) disrupts inflammasome/interleukin 1 β -driven venous thrombosis. *Journal of Clinical Investigation* 2019; 129: 2872-2877.
33. Glas G.J., Van Der Sluijs K.F., Schultz M.J. Bronchoalveolar hemostasis in lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2013; 11: 17-25.
34. Tomashefski J.F.Jr. Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. *Clinics in Chest Medicine* 2000; 21: 435-466.
35. Vesconi S., Rossi G.P., Pesenti A. Pulmonary microthrombosis in severe adult respiratory distress syndrome. *Critical Care Medicine* 1988; 16: 111-113.
36. Sharma A., Garcia G., Wang Y. et al. Human iPSC-derived cardiomyocytes are susceptible to SARS-CoV-2 infection. *Cell reports. Medicine* 2020; 1(4): 100052.

37. Willicombe M., Moss J., Moran L. et al. Tubuloreticular inclusions in renal allografts associate with viral infections and donor-specific antibodies. *Journal of the American Society of Nephrology* 2016; 27: 2188-2195.
38. Marcus A., Broekman M., Drosopoulos J.H.F. et al. The endothelial cell ecto-ADPase responsible for inhibition of platelet function is CD39. *Journal of Clinical Investigation* 1997; 99: 1351-1360.
39. Sawdey M.S., Loskutoff D.J. Regulation of murine type 1 plasminogen activator inhibitor gene expression in vivo. Tissue specificity and induction by lipopolysaccharide, tumor necrosis factor-alpha, and transforming growth factor-beta. *Journal of Clinical Investigation* 1991; 88: 1346-1353.
40. Levin E.G., Loskutoff D.J. Cultured bovine endothelial cells produce both urokinase and tissue-type plasminogen activators. *Journal of Cell Biology* 1982; 94: 631-636.
41. Folco E.J., Mawson T.L., Vromman A. et al. Neutrophil extracellular traps induce endothelial cell activation and tissue factor production through interleukin-1 α and cathepsin G. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2018; 38: 1901-1912.
42. Lüscher T.F., Vanhoutte P.M. Endothelium-dependent contractions to acetylcholine in the aorta of the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension* 1986; 8: 344-348.
43. Gralinski L.E., Bankhead A. 3rd, Jeng S. et al. Mechanisms of severe acute respiratory syndrome coronavirus-induced acute lung injury. *mBio* 2013; 4: e00271-13.
44. Berri F., Rimmelzwaan G.F., Hanss M. et al. Plasminogen controls inflammation and pathogenesis of influenza virus infections via fibrinolysis. *PLoS Pathogens* 2013; 9: e1003229.
45. Ji H.L., Zhao R., Matalon S. et al. Elevated plasmin(ogen) as a common risk factor for COVID-19 susceptibility. *Physiological Reviews* 2020; 100: 1065-1075.
46. Koupenova M., Clancy L., Corkrey H.A. et al. Circulating platelets as mediators of immunity, inflammation, and thrombosis. *Circulation Research* 2018; 122: 337-351.
47. Mackman N. The many faces of tissue factor. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2009; 7(1): 136-139.
48. Ali R.A., Gandhi A.A., Meng H. et al. Adenosine receptor agonism protects against NETosis and thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Nature Communications* 2019; 10: 1916.
49. Tian S., Hu W., Niu L. et al. Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2020; 15: 700-704.
50. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet. Respiratory medicine* 2020; 8: 420-422.
51. Sebag S.C., Bastarache J.A., Ware L.B. Therapeutic modulation of coagulation and fibrinolysis in acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Current Pharmaceutical Biotechnology* 2011; 12: 1481-1496.
52. Ware L.B., Fang X., Matthay M.A. Protein C and thrombomodulin in human acute lung injury. *The American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* 2003; 285: 514-521.
53. Fox S.E., Akmatbekov A., Harbert J.L. et al. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: An autopsy series from New Orleans. *Lancet Respiratory Medicine* 2020; 8: 681-686.
54. Barnes B.J., Adrover J.M., Baxter-Stoltzfus A. et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *Journal of Experimental Medicine* 2020; 217 (6): e20200652.
55. Kambas K., Mitroulis I., Ritis K. The emerging role of neutrophils in thrombosis – The journey of TF through NETs. *Frontiers in Immunology* 2012; 3: 385.
56. Zuo Y., Yalavarthi S., Shi H. et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight* 2020; 5(11): e138999.
57. Zuo Y., Zuo M., Yalavarthi S. et al. Neutrophil extracellular traps and thrombosis in COVID-19. *JCI Insight* 2020; 5 (11): e138999.

58. Bone R.C., Francis P.B., Pierce A.K. Intravascular coagulation associated with the adult respiratory distress syndrome. *The American Journal of Medicine* 1976; 61: 585-589.
59. Haynes J.B., Hyers T.M., Giclas P.C. et al. Elevated fibrin(ogen) degradation products in the adult respiratory distress syndrome. *The American Review of Respiratory Disease* 1980; 122: 841-847.
60. Sapru A., Calfee C.S., Liu K.D. et al. Plasma soluble thrombomodulin levels are associated with mortality in the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Medicine* 2015; 41: 470-478.
61. Ware L.B., Matthay M.A., Parsons P.E. et al. Pathogenetic and prognostic significance of altered coagulation and fibrinolysis in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Critical Care Medicine* 2007; 35: 1821-1828.
62. Bastarache J.A., Wang L., Geiser T. et al. The alveolar epithelium can initiate the extrinsic coagulation cascade through expression of tissue factor. *Thorax* 2007; 62: 608-616.
63. Bach-Gansmo E.T., Halvorsen S., Godal H.C. et al. D-dimers are degraded by human neutrophil elastase. *Thrombosis Research* 1996; 82: 177-186.
64. Gando S., Hayakawa M., Sawamura A. et al. The activation of neutrophil elastase-mediated fibrinolysis is not sufficient to overcome the fibrinolytic shut-down of disseminated intravascular coagulation associated with systemic inflammation. *Thrombosis Research* 2007; 121: 67-73.
65. Becker R.C. Covid-19 treatment update: follow the scientific evidence. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2020; 50 (1): 43-53.
66. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020; 323(20): 2052-2059.
67. Gando S., Fujishima S., Saitoh D. et al. The significance of disseminated intravascular coagulation on multiple organ dysfunction during the early stage of acute respiratory distress syndrome. *Thrombosis Research* 2020; 191: 15-21.
68. Onselaer M.B., Hardy A.T., Wilson C. et al. Fibrin and D-dimer bind to monomeric GPVI. *Blood Advances* 2017; 1: 1495-1504.
69. Induruwa I., Moroi M., Bonna A. et al. Platelet collagen receptor glycoprotein VI-dimer recognizes fibrinogen and fibrin through their D-domains, contributing to platelet adhesion and activation during thrombus formation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2018; 16: 389-404.
70. Meaghan E.C., Yogendra K. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vascular Medicine* 2020; 25(5): 471-478.

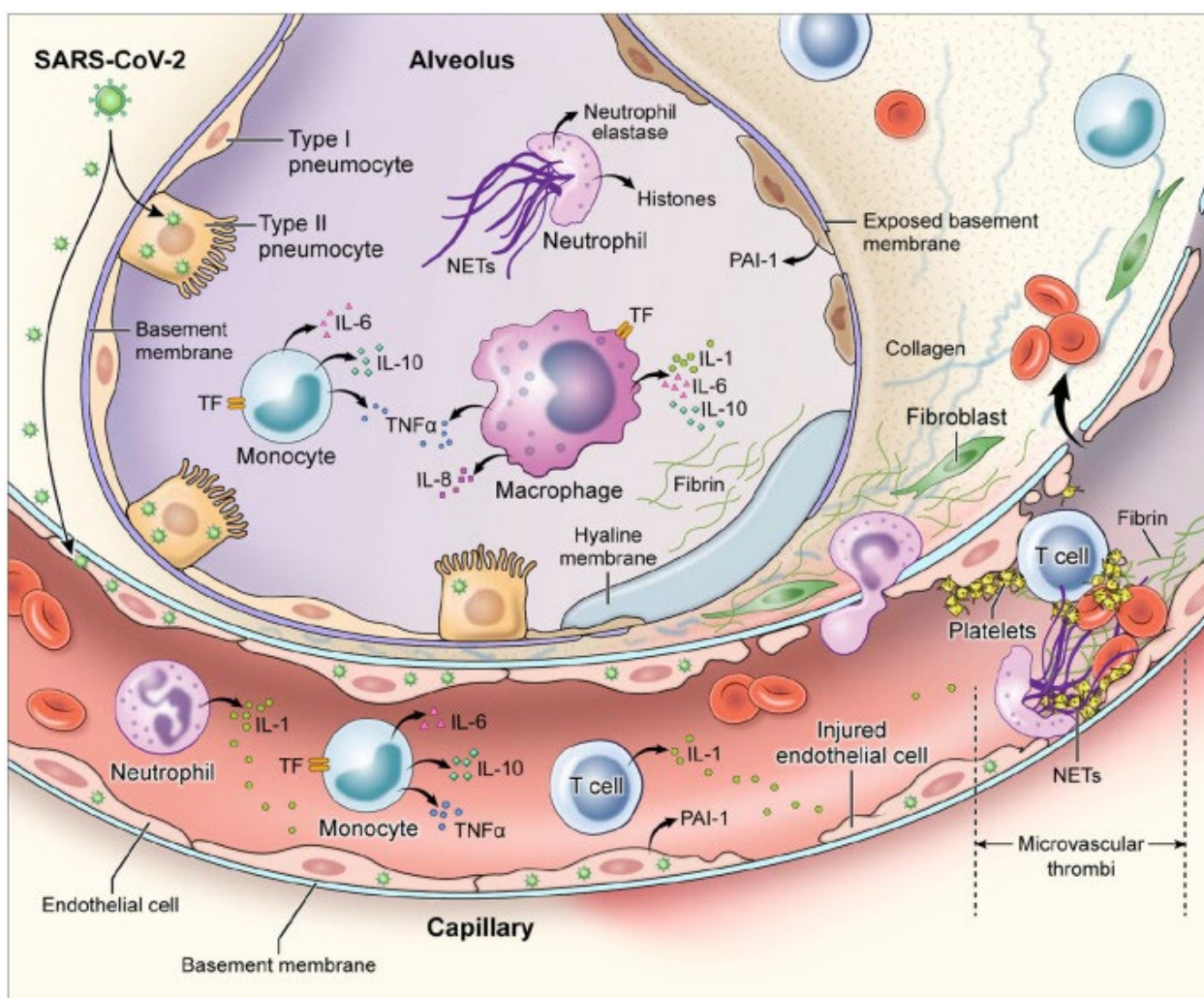


Рисунок 1. Иммунная активация и механизмы коагулопатии у пациентов с COVID-19. 1) Многочисленные процессы могут способствовать коагулопатии, связанной с COVID-19, включая прямое инфицирование пневмоцитов и эндотелиальных клеток типа II, что приводит к дисфункции барьера и повышенной проницаемости; 2) воспаление характеризуется активацией Т-клеток, нейтрофилов, моноцитов, макрофагов и тромбоцитов, приводящей к обильному высвобождению воспалительных цитокинов (включая IL-1, IL-6, IL-10, TNF- α), моноцитарного тканевого фактора, и экспрессии PAI-1; 3) Завершается процесс развитием микрососудистых и макрососудистых тромбов, состоящих из фибрина, внеклеточных нейтрофильных ловушек и тромбоцитов. Цитирование по Meaghan E.C., Yogendra K. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. Vascular Medicine. 2020; 25(5): 471-478 [70].

Сведения об авторах:

Зотов Семён Олегович – пульмонолог ГБУЗ «Областная клиническая больница №3», старший лаборант кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск

Антонов Владимир Николаевич – д.м.н., доцент, главный внештатный пульмонолог Управления здравоохранения администрации г. Челябинск, заведующий учебной частью и профессор кафедры терапии института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск

Осиков Михаил Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии, начальник отдела научной и инновационной работы ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель отдела научной работы ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», г. Челябинск

Игнатова Галина Львовна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск, главный внештатный пульмонолог Уральского Федерального округа, заведующая консультативно-диагностическим отделением для пульмонологических больных ГБУЗ «Областная клиническая больница №3», г. Челябинск

УДК 616.5-003.829.85

Для ссылки: Деева Н.В. Характеристика меланинсодержащих придатков кожи у женщин с витилиго/ Деева Н.В., Сергеева И.Г.// Южно-Уральский медицинский журнал. – 2021. – №1. – С. 32-41.

ХАРАКТЕРИСТИКА МЕЛАНИНСОДЕРЖАЩИХ ПРИДАТКОВ КОЖИ У ЖЕНЩИН С ВИТИЛИГО

Деева Н.В., Сергеева И.Г.

ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск, Российская Федерация

CHARACTERISTIC OF MELANIN-CONTAINING SKIN ADDITIONS IN WOMEN WITH VITILIGO

Deeva N.V., Sergeeva I.G.

Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

Конфликт интересов отсутствует

РЕЗЮМЕ

Нарушение волосяного стержня при витилиго чаще всего проявляется уменьшением содержания пигмента в волосе (лейкотрихия), также витилиго может сочетаться с гнездовой алопецией. Другие нарушения состояния меланинсодержащих придатков кожи при витилиго, как модели аутоиммунного заболевания, остаются малоизученными.

Цель исследования: изучить трихоскопические особенности патологии меланинсодержащих придатков кожи у пациенток с витилиго при жалобах на выпадение волос.

Материалы и методы. В исследование включены 90 женщин в возрасте от 15 до 64 лет: 18 пациенток с витилиго (средний возраст – $33,4 \pm 13,1$ лет), 21 – с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) (средний возраст – $34,5 \pm 8,9$ лет), 40 – без витилиго и АИТ (средний возраст – $33,3 \pm 10,3$ лет), обратившиеся с жалобами на выпадение волос; 11 пациенток контрольной группы без жалоб на выпадение волос (средний возраст – $24,8 \pm 7,7$ лет). У пациентов всех групп проводили исследование густоты и толщины волос в теменной, височной и затылочной областях по стандартной методике видеотрихоскопии.

Результаты. Среди 18 пациенток с витилиго с жалобами на выпадение волос, у 9 (50%) обнаружена андрогенетическая алопеция (L63, МКБ-10), у 9 (50%) выявлена телогеновое выпадение волос (L65.0, МКБ-10). Для пациенток с витилиго и телогеновым выпадением волос было характерно уменьшение густоты волос в височной области (у 66,7% больных) и редкое уменьшение толщины волос в затылочной области (у 11,1%) по сравнению с пациентками с АИТ (37,5 и 56,3% соответственно) ($p < 0,05$).

Выводы. У пациенток с витилиго наблюдаются следующие изменения меланинсодержащих придатков кожи: уменьшение густоты волос в височной (ассоциированное с те-

логеновым выпадением волос) и теменной (ассоциированное с андрогенетической алопецией) областях, сохранение у большинства пациенток толщины волос при телогеновом выпадении волос и андрогенетической алопеции.

Ключевые слова: витилиго, трихоскопия, телогеновое выпадение волос, андрогенетическая алопеция

SUMMARY

Changes in the hair follicle in vitiligo are mainly accompanied by leukotrichia; vitiligo is also often associated with alopecia areata. No other disorders melanin-containing skin appendages in vitiligo are known to date.

Objective: to study the trichoscopic features of the pathology of melanin-containing skin appendages in patients with vitiligo with complaints of hair loss.

Material and methods. The study included 90 women aged 15 to 64 years 18 patients with vitiligo (average age – 33.4 ± 13.1 years), 21 – with autoimmune thyroiditis (AIT) (average age – 34.5 ± 8.9 years), 40 – without vitiligo and AIT (average age – 33.3 ± 10.3 years) who have complained of hair loss; 11 patients of the control group without complaints of hair loss (average age – 24.8 ± 7.7 years). Trichoscopy was performed on the «Soft plus» device. We measured hair density and thickness in the parietal, temporal and occipital regions.

Results. Among 18 patients with vitiligo with complaints of hair loss, 50% of patients had AGA and TA – in 50%. Patients with vitiligo and TA were characterized by a decrease in hair density in the temporal region (in 66.7% of patients) and a rare decrease in hair thickness in the occipital region (in 11.1%) compared with patients with AIT (37.5 and 56, 3%, respectively) ($p < 0.05$).

Conclusion. In patients with vitiligo, the following changes in melanin-containing skin appendages are observed: a decrease in hair density in the temporal (associated with TA) and parietal (associated with AGA) regions, and the preservation of hair thickness in most patients with TA and AGA.

Keywords: vitiligo, trichoscopy, telogen effluvium, androgenetic alopecia

Витилиго является хроническим приобретенным аутоиммунным заболеванием, которое имеет непредсказуемое клиническое течение, характеризующееся появлением де- или гипопигментированных пятен на коже в связи с исчезновением и нарушением функциональной активности меланоцитов в пораженной области, с или без лейкотрихии [1, 2].

В настоящее время в литературе описаны поражения меланинсодержащих придатков кожи у пациентов с витилиго в виде исчезновения пигмента в волосе (лейкотрихия) [3, 4]. Другие ассоциации витилиго с нарушением роста волос, учитывая аутоиммунную составляющую в патогенезе заболевания, недостаточно изучены.

Цель исследования: изучить трихоскопические особенности патологии меланинсодержащих придатков кожи у пациенток с витилиго при жалобах на выпадение волос.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Методом последовательной случайной выборки проведено исследование 90 женщин в возрасте от 15 до 64 лет. Все пациенты разделены на 4 группы: 18 пациенток с витилиго

(средний возраст $-33,4 \pm 13,1$ лет), 21 – с АИТ (средний возраст $-34,5 \pm 8,9$ лет), 40 – без витилиго и АИТ (средний возраст $-33,3 \pm 10,3$ лет), которые обратились с жалобами на выпадение волос; 11 пациенток контрольной группы без жалоб на выпадение волос (средний возраст $-24,8 \pm 7,7$ лет). У всех пациентов брали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Длительность витилиго у пациенток составила $15,8 \pm 14,1$ лет. У 97,2% пациенток наблюдали несегментарное витилиго и прогрессирующее течение заболевания в 94,4% случаях.

Диагноз аутоиммунного тиреоидита был поставлен на основании наличия повышенного уровня антител к ткани щитовидной железы и ультразвуковых признаков аутоиммунной патологии щитовидной железы.

Протокол обследования включал: анкетирование, осмотр волос, оценку роста волос методом трихоскопии.

Трихоскопическое обследование проводили на аппарате «Soft plus» (Callegari S.p.A, Италия) со встроенной микровидеокамерой с увеличительными линзами $\times 100$ и $\times 400$. Датчик для измерения устанавливали на кожу волосистой части головы. Густоту и толщину волос измеряли в трех локализациях: в теменной, височной и затылочной областях. В теменной области датчик устанавливали на 2 см от фронтальной линии роста волос по средней линии, в височной области с одной стороны, в затылочной области на 2 см в сторону от затылочного бугра. Густоту волос определяли под увеличением в 100 раз. Толщину волос измеряли под увеличением в 400 раз; определяли среднее значение толщины волос в поле зрения.

За норму принимали значения густоты волос во всех локализациях более 100 волос/см² и толщину волоса более 50 μ м соответственно. Поредением и истончением волос считали значения менее 100 волос/см² и менее 50 μ м соответственно.

К трихоскопическим критериям андрогенетической алопеции (АГА) у женщин в соответствии с *Harries M. et al* (2016) относили:

- а) различие в диаметре волос в теменной области более чем 20% волос по сравнению с затылочной, наличие 7 и более пушковых волос (веллюса) в теменной области на 1 см²;
- б) уменьшение доли тройных волос и увеличение доли единичных волос на фолликулярную единицу в теменной области (более 25%) по сравнению с затылочной областью.

К трихоскопическим критериям телогенового выпадения волос (телогеновой алопеции, ТА) у женщин в соответствии с *Mubki T. et al* (2014) относили:

- а) отсутствие значительных различий толщины и густоты волос в трихоскопической картине затылочной и теменной областей;
- б) увеличение доли единичных волос на фолликулярную единицу в теменной и затылочной областях;
- в) множественные короткие вертикальные отрастающие волосы во время фазы возобновления роста в височной, теменной и затылочной областях.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы «Statistica 10,0» (StatSoft, США). Результаты представлены как медиана и интерквартильный размах в виде 25 и 75% перцентилей – Me (25%; 75%) и частота случаев в процентах. Для оценки межгрупповых различий использовали *H* – критерий Краскела-Уоллиса для множественного сравнения, при обнаружении статистически значимых различий между группами

далее проводили апостериорные сравнения с помощью критерия Манна-Уитни. Для сравнения качественных признаков в группах использовали критерий χ^2 Пирсона с точным критерием Фишера. Минимальную вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при 5 % уровне значимости ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди 18 пациенток с витилиго, с жалобами на выпадение волос, при трихоскопии обнаружены объективные признаки болезней придатков кожи, классифицированные как андрогенетическая алопеция (АГА, L63 по МКБ-10) – у 9 (50%) больных, телогеновое выпадение волос (ТА, L65.0 по МКБ-10) – у 9 (50%). Не было выявлено случаев других рубцующих и нерубцующих алопеций.

Наличие более 7 пушковых волос на 1 см² в теменной области, характерное для АГА, было выявлено у всех пациенток с АГА и витилиго, а также у ряда пациенток наблюдали истончение волос, чаще в теменной области (55,6% пациенток), в одном случае более 10% пушковых волос в височной области (таблица 1). У пациентов с витилиго и АГА густота волос в теменной, височной и затылочной областях составляла 170 [160; 206], 165 [139; 201] и 227 [222; 263] волос/см² соответственно. Толщина волос при АГА в теменной, височной и затылочной областях была 48 [48; 60], 52 [47; 59] и 57 [51; 58] мкм соответственно.

У пациенток с витилиго и ТА наиболее часто встречали поредение волос в височной области – у 6 (66,7%) пациенток (таблица 2). У пациентов с витилиго и ТА густота волос в теменной, височной и затылочной областях составляла 155 [137; 204], 93 [77; 149] и 160 [149; 170] волос/см² соответственно. Толщина волос при ТА в теменной, височной и затылочной областях была 56 [52; 66], 50 [49; 59] и 54 [52; 61] мкм соответственно.

Среди пациенток с витилиго и АГА более частые изменения наблюдали в теменной области в виде поредения волос.

У 21 пациентки с АИТ и жалобами на выпадение волос после проведения трихоскопического исследования у 5 (23,8%) человек обнаружены признаки АГА и у 16 (76,2%) – ТА, не выявлено других заболеваний волос.

Наличие более 7 пушковых волос на 1 см² в теменной области, характерное для АГА, было выявлено у всех пациенток с АГА и АИТ, а также у большинства пациенток было истончение волос не только в теменной, но и в височной и затылочной областях, в 2 случаях обнаружено более 10% пушковых волос в височной области (таблица 1). У пациентов с АИТ и АГА густота волос в теменной, височной и затылочной областях составляла 160 [155; 160], 113 [103; 139] и 175 [170; 222] волос/см² соответственно. Толщина волос при АГА в теменной, височной и затылочной областях была 45 [45; 49], 49 [48; 49] и 48 [48; 52] мкм соответственно.

У пациенток с АИТ и ТА наиболее часто встречали поредение волос в височной области – у 6 (37,5%) пациенток, больше половины пациенток имели истончение волос в височной – у 8 (50%) и затылочной – у 9 (56,3%) человек (таблица 2). При ТА густота волос в теменной, височной и затылочной областях составляла 180 [170; 204], 118 [64; 149] и 185 [149; 201] волос/см² соответственно. Толщина волос при ТА в теменной, височной и затылочной областях была 50 [47; 52], 47 [37; 53] и 46 [41; 53] мкм соответственно.

Среди пациенток с АИТ при АГА и ТА наиболее частым симптомом было истончение волос.

Из 40 пациенток без витилиго и АИТ у 12 (30%) выявлена АГА, у 28 (70%) – ТА.

Наличие более 7 пушковых волос на 1 см² в теменной области, характерное для АГА, было выявлено у всех пациенток с АГА, а также у половины пациенток наблюдали поредение волос в височной области, более половины больных имели истончение волос и наличие более 10% пушковых волос в теменной и височной областях (таблица 1). При АГА густота волос в теменной, височной и затылочной областях составляла 127 [116; 149], 106 [88; 142] и 175 [158; 180] волос/см² соответственно. Толщина волос при АГА в теменной, височной и затылочной областях была 48 [39; 57], 45 [43; 51] и 53 [45; 57] мкм соответственно.

У пациенток с ТА, без витилиго и АИТ наиболее часто встречали истончение волос в височной и затылочной областях – у 18 (64,3%) и у 14 (50%) больных соответственно (таблица 2). При ТА густота волос в теменной, височной и затылочной областях составляла 168 [158; 194], 124 [108; 149] и 165 [127; 180] волос/см² соответственно. Толщина волос при ТА в теменной, височной и затылочной областях была 56 [45; 65], 48 [42; 55] и 50 [42; 54] мкм соответственно. Для пациенток этой группы характерно частое изменение волос височных областей при АГА и ТА.

Среди 11 пациенток контрольной группы во всех локализациях (теменная, височная, затылочная) густота волос была в норме, истончение волос в единичных случаях (таблица 1). В этой группе густота волос в теменной, височной и затылочной областях составляла 180 [170; 232], 165 [150; 180] и 186 [165; 210] волос/см² соответственно. Толщина волос у пациенток без патологии волос в теменной, височной и затылочной областях была 58 [50; 70], 64 [54; 68] и 63 [53; 70] мкм соответственно.

У пациенток всех групп клинические проявления АГА соответствовали 1 стадии заболевания по Людвигу.

Для пациенток с трихоскопическими признаками АГА при витилиго было характерно отсутствие поредения волос на коже головы во всех локализациях. Также реже наблюдали истончение волос в височной области ($p < 0,05$) и наличие более 10% пушковых волос в этой локализации по сравнению с пациентками с АИТ и пациентками без АГА и витилиго. При АИТ частота изменений в височной области (истончение волос и наличие более 10% пушковых волос) не отличалась от пациенток без АИТ и витилиго (рисунок 1).

Пациенты с витилиго и ТА отличались от пациентов без витилиго и АИТ частым поредением волос в височной области (66,7%), которое также встречали у пациенток с АИТ, но значительно реже (37,5% случаев). При ТА 56,3% пациенток с АИТ имели истончение волос в затылочной области, которое наблюдали только у 11,1% больных при витилиго ($p < 0,05$) (рисунок 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Меланоциты волосяных фолликулов отличаются от меланоцитов других участков кожи. При развитии витилиго предшественники меланоцитов и стволовые клетки остаются в области бугорка волосяного фолликула, где они могут активироваться с последующей пролиферацией, мигрировать и подвергаться дифференцировке [5]. Этот процесс клинически отражается в виде перифолликулярной репигментации, характерной при витилиго.

В исследованиях, посвященных клиническим особенностям течения витилиго, основное внимание уделяется изменению цвета волоса [6, 7], при этом возможности развития

других нарушений волосяного фолликула, проявляющихся различной патологией волос, недостаточно изучены.

Большинство исследований волос при витилиго посвящено ассоциации витилиго и гнездной алопеции, которое объясняется наличием общих генов восприимчивости к данным заболеваниям [8]. В нашем исследовании среди 18 пациенток с витилиго и жалобами на выпадение волос не было встречено случаев гнездной алопеции. Но было обнаружено, что 50% этих пациенток имели андрогенетическую алопецию и у 50% встречали телогеновое выпадение волос, что подтверждалось данными трихоскопии.

При изучении меланоцитов волосяного фолликула при гнездной алопеции была показана их роль в формировании новых волос [5]. Стволовые клетки и предшественники меланоцитов в области бугорка волосяного фолликула заселяют вторичный зародыш волоса меланоцитами и кератиноцитами, генерируют матрицу волоса и образуют стержень волоса и внутреннюю корневую оболочку, при этом луковица волоса подвергается апоптоз-управляемой регрессии во время катагена с инволюцией и втягиванием проксимального конца стержня волоса, верхняя часть волосяного фолликула, содержащая бугорок, при этом не регрессирует [9]. Описаны молекулярные пути, которые регулируют баланс между состоянием стволовых клеток меланоцитов в области бугорка волосяного фолликула и дифференцировки меланоцитов и кератиноцитов [10].

Одними из клеток-мишеней при аутоиммунном процессе при алопеции длительное время считались меланоциты, однако до сих пор не обнаружены специфические аутоантитела против этих клеток [11].

Принимая во внимание гипотезу о вовлечении меланоцитов в аутоиммунный процесс при витилиго [12], а также то, что витилиго часто сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями как у пациентов, так и их родственников, такими как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, псориаз, аутоиммунный тиреоидит [13], нами было проведено сравнительное исследование состояния волосяных фолликулов кожи головы по данным трихоскопии у пациенток с витилиго, аутоиммунным тиреоидитом по сравнению с пациентками без аутоиммунных заболеваний. В процессе исследования проводили анализ густоты и толщины волос в трех локализациях (затылочная, теменная и височная области).

Среди пациенток с витилиго и жалобами на выпадение волос андрогенетическая алопеция была выявлена у 50%, что было чаще, чем у пациенток с АИТ (23,8%) и пациенток без аутоиммунных заболеваний (30%). Пациентки с витилиго и АГА были в возрасте $33,4 \pm 13,1$ лет. По данным литературы первые клинические признаки андрогенетической алопеции выявляются у 3% пациенток уже в возрасте 29 лет [14]. Для пациенток с витилиго и АИТ была характерно меньшая частота клинических проявлений в виде поредения и истончения волос при наличии трихоскопических признаков АГА, что отличало этих пациентов от пациентов без аутоиммунных заболеваний. Но при витилиго реже, чем при АИТ, встречали истончение волос, особенно в височной области.

Таким образом, у пациенток с витилиго и жалобами на выпадение волос, мы считаем обоснованным проведение трихоскопического исследования с определением признаков АГА, даже при отсутствии значимых клинических проявлений заболевания.

Также в нашем исследовании 50% пациенток с витилиго и жалобами на выпадение волос имели ТА, что было реже, чем у пациенток с АИТ и пациенток без аутоиммунных заболеваний с подобными жалобами (76,2% и 70% соответственно).

Среди телогенового выпадения волос выделяют «аутоиммунную» алопецию [15], когда проводят некоторую аналогию с гнездной алопецией, так как присутствует запускающая роль эмоционального стресса, триходиния и частая ассоциация с аутоиммунным тиреоидитом. Повышение уровня антител к тиреопероксидазе определяется чаще у пациентов с очаговой алопецией (38,9%), но также достаточно часто у пациентов с телогеновой алопецией и телогеновой алопецией совместно с андрогенетической (24,1%), у 17,6% пациентов с хронической телогеновой алопецией в стадии ремиссии, у 4,5% пациентов с андрогенетической алопецией [16].

В нашем исследовании при ТА у пациенток с витилиго все клинические проявления в виде уменьшения густоты и толщины волос встречали реже, чем у пациенток с АИТ, кроме поредения волос в височной области, которое выявляли у 66,7% пациенток с витилиго и 37,5% больных с АИТ, и еще реже в группе женщин без аутоиммунных заболеваний – 21,4%. Важно обратить внимание на сохранение толщины волос у пациенток с витилиго при ТА во всех рассматриваемых областях, в отличие от пациенток с АИТ и женщин без аутоиммунных заболеваний, более значимое для затылочной области ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование трихоскопических особенностей патологии меланинсодержащих придатков кожи у пациенток с витилиго при жалобах на выпадение волос в сравнении с пациентками с АИТ и пациентками без аутоиммунных заболеваний показало, что при наличии трихоскопических признаков АГА и ТА у пациенток с витилиго значительно реже встречаются изменения густоты и толщины волос, что может повлиять на своевременную диагностику данных состояний и начало терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rashighi M., Agarwal P., Richmond J.M. et al. CXCL10 is critical for the progression and maintenance of depigmentation in a mouse model of vitiligo. *Science translational medicine* 2014; 6(223): 223ra23.
2. Wang X.X., Wang Q.Q., Wu J.Q. et al. Increased expression of CXCR3 and its ligands in patients with vitiligo and CXCL10 as a potential clinical marker for vitiligo. *The British journal of dermatology* 2016; 174(6): 1318-1326.
3. Colucci R., Lotti F., Dragoni F. et al. High prevalence of circulating autoantibodies against thyroid hormones in vitiligo and correlation with clinical and historical parameters of patients. *The British journal of dermatology* 2014; 171(4): 786-798.
4. Akay B.N., Bozkir M., Anadolu Y., Gullu S. Epidemiology of vitiligo, associated autoimmune diseases and audiological abnormalities: Ankara study of 80 patients in Turkey. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2010; 24(10): 1144-1150.
5. Goldstein N.B., Koster M.I., Hoaglin L.G. et al. Narrow Band Ultraviolet B Treatment for Human Vitiligo Is Associated with Proliferation, Migration, and Differentiation of Melanocyte Precursors. *The Journal of investigative dermatology* 2015; 135(8): 2068-2076.
6. Gunaabalaji D.R., Pangti R., Challa A. et al. Comparison of efficacy of noncultured hair follicle cell suspension and noncultured epidermal cell suspension in repigmentation of leukotrichia and skin patch in vitiligo: a randomized trial. *International journal of dermatology* 2020; 59(11): 1393-1400.
7. Pangti R., Gupta V., Gupta S. Follicular unit extraction of leukotrichia and replacement with follicular units from scalp in combination with epidermal cell suspension in a case of vitiligo. *Dermatologic therapy*. 2020; 33(6): e13916.

8. Harris J.E. Vitiligo and alopecia areata: apples and oranges? *Experimental dermatology* 2013; 22(12): 785-789.
9. Barbulescu C.C., Goldstein N.B., Roop D.R. et al. Harnessing the Power of Regenerative Therapy for Vitiligo and Alopecia Areata. *The Journal of investigative dermatology* 2020; 140(1): 29-37.
10. Birlea S.A., Costin G.E., Roop D.R., Norris D.A. Trends in Regenerative Medicine: Repigmentation in Vitiligo Through Melanocyte Stem Cell Mobilization. *Medicinal research reviews* 2017; 37(4): 907-935.
11. Noso S., Park C., Babaya N. et al. Organ specificity in autoimmune diseases: thyroid and islet autoimmunity in alopecia areata. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2015; 100(5): 1976-1983.
12. Bergqvist C., Ezzedine K. Vitiligo: A Review. *Dermatology* 2020; 236(6): 571-592.
13. Hadi A., Wang J.F., Uppal P. et al. Comorbid diseases of vitiligo: A 10-year cross-sectional retrospective study of an urban US population. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2020; 82(3): 628-633.
14. Plewig G., Landthaler M., Burgdorf W. et al. *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. Berlin : Springer; 2012.
15. Rebora A. Telogen effluvium revisited. *Giornale italiano di dermatologia e venerologia* 2014; 149(1): 47-54.
16. Baldari M., Guarrera M., Rebora A. Thyroid peroxidase antibodies in patients with telogen effluvium. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology* 2010; 24(8): 980-982.

Таблица 1. Характеристика пациентов с АГА по частоте встречаемости изменений характера роста и толщины меланинсодержащих придатков кожи по данным трихоскопии

	Пациентки с витилиго, n = 9	Пациентки с АИТ, n = 5	Пациентки без витилиго и АИТ, n = 12	Контроль- ная группа, n = 11
Поредение волос (меньше 100 волос/см ²):				
в теменной области			2 (16,7%)	
в височной области		1 (20%)	6 (50%)*	
в затылочной области				
Истончение волос (меньше 50 µм):				
в теменной области	5 (55,6%)	4 (80%)	7 (58,3%)	2 (18,2%)
в височной области	4 (44,4%)	4 (80%)*	9 (75%)*	1 (9,1%)
в затылочной области	2 (22,2%)	3 (60%)	5 (41,7%)	1 (9,1%)
Наличие 10% пушковых волос (<0,03 мм) в 1 см ²				
в теменной области			8 (66,7%)*	
в височной области	1 (11,1%)	2 (40%)	9 (75%)*	2 (18,2%)
в затылочной области			1 (8,3%)	
Примечание: * p < 0,05. Точный критерий Фишера.				

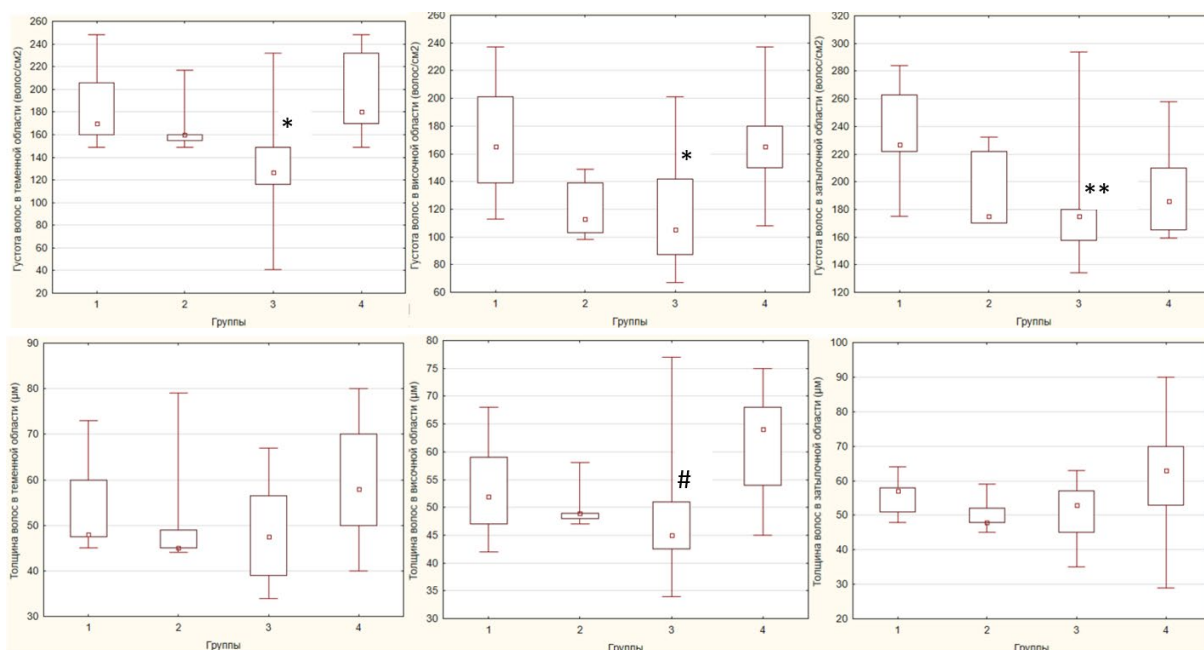


Рисунок 1. Сравнение густоты и толщины волос у обследованных пациентов с АГА. Примечание. * – достоверность различий 3 группы с 1 и 4 группами по густоте волос в теменной и височной области; ** – достоверность различий 3 группы с 1 группой по густоте волос в затылочной области ($P < 0,05$); # – достоверность различий 3 группы с 4 группой по толщине волос в височной области ($P < 0,05$). Н – критерий Краскела-Уоллиса.

Таблица 2. Характеристика пациентов с телогеновым выпадением волос по частоте встречаемости изменений характера роста и толщины меланинсодержащих придатков кожи по данным трихоскопии

	Пациентки с витилиго, n=9	Пациентки с АИТ, n=16	Пациентки без витилиго и АИТ, n=28	Контроль-ная группа, n=11
Поредение волос (меньше 100 волос/см ²):				
в теменной области	1 (11,1%)	3 (18,8%)*		
в височной области	6 (66,7%)*	6 (37,5%)	6 (21,4%)	
в затылочной области	1 (11,1%)	1 (6,3%)	1 (3,6%)	
Истончение волос (меньше 50 µm):				
в теменной области	1 (11,1%)	7 (43,8%)	10 (35,7%)	2 (18,2%)
в височной области	2 (22,2%)	8 (50,0%)*	18 (64,3%)*	1 (9,1%)
в затылочной области	1 (11,1%)	9 (56,3%)*	14 (50,0%)*	1 (9,1%)
Примечание: * $p < 0,05$. Точный критерий Фишера.				

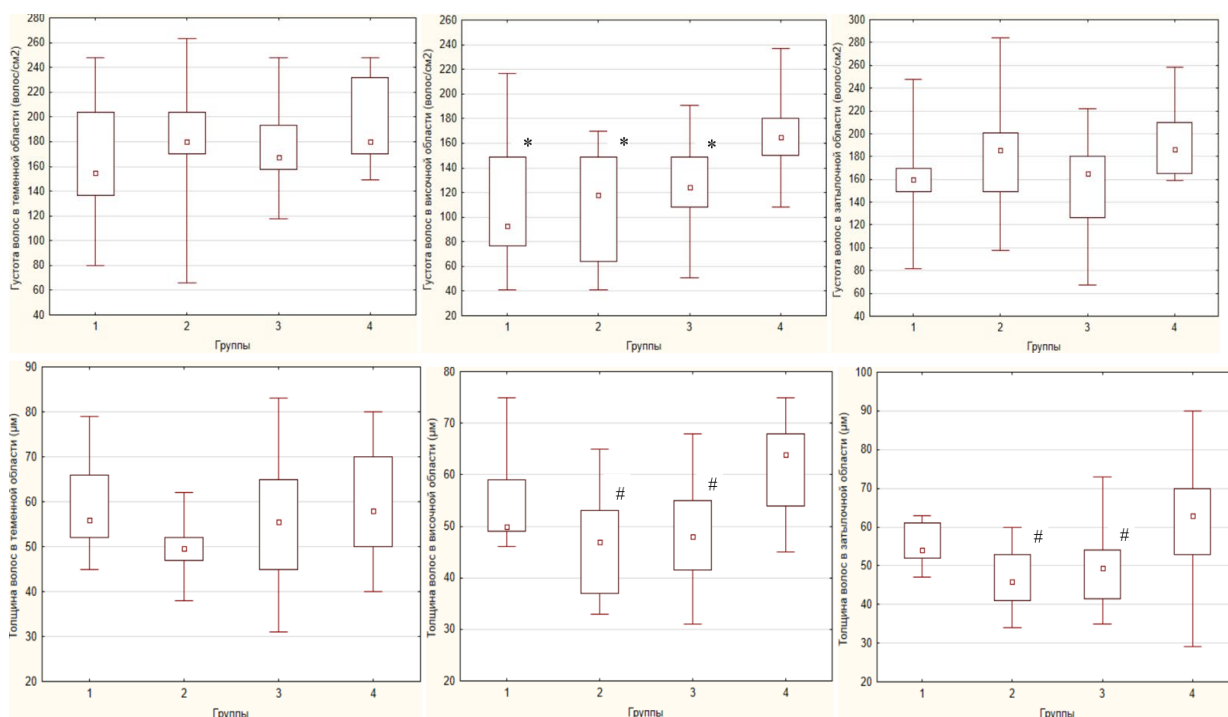


Рисунок 2. Сравнение густоты и толщины волос у обследованных пациентов с ТА. Примечание. * – достоверность различий 1, 2, 3 групп с 4 группой по густоте волос в височной области ($P < 0,05$); # – достоверность различий 2 и 3 групп с 4 группой по толщине волос в височной и затылочной областях ($P < 0,05$). Н – критерий Краскела-Уоллиса.

Сведения об авторах:

Деева Наталья Владимировна – ассистент кафедры фундаментальной медицины Новосибирского национального исследовательского государственного университета, врач-дерматовенеролог Медицинского научно-образовательного центра ИМПЗ НГУ

Сергеева Ирина Геннадьевна – д.м.н., профессор кафедры фундаментальной медицины, директор Центра постдипломного медицинского образования Новосибирского национального исследовательского государственного университета

Для ссылки: Дольникова О.А Контактный дерматит в условиях COVID-19 / Дольникова О.А., Летяева О.И., Прозорова Ю.П. // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2021. – №1. – С. 42-52.

КОНТАКТНЫЙ ДЕРМАТИТ В УСЛОВИЯХ COVID-19

Дольникова О.А., Летяева О.И.,

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д.64

CONTACT DERMATITIS IN COVID-19 CONDITIONS

O.A. Dolnikova, O.I. Letyaeva, Yu.P. Prozorova

Federal State-Owned Publicly-Funded Institution of Higher Education "South Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation
454092, Chelyabinsk, Vorovskogo St., 64

РЕЗЮМЕ

Актуальность: контактный дерматит – одно из самых распространенных профессиональных заболеваний кожи (на его долю приходится 80% случаев таких заболеваний). Но профессиональные вредности – не единственная причина, заболеть может каждый: для этого достаточно контакта кожи с раздражающим веществом.

Пандемия COVID-19 внесла значительные коррективы в социальную жизнь общества: мы ограничены в своих привычных действиях, вынуждены соблюдать определенные предписания Минздрава России, в первую очередь остро стоит вопрос о практически постоянном использовании средств индивидуальной защиты, не зависимо от возраста и рода деятельности. Оказалось, что постоянное ношение защитной медицинской маски, использование антисептических препаратов способствует развитию контактных аллергических дерматитов.

Цель исследования: изучение эффективности восстановительной терапии при использовании изолирующего крема барьердерм цика-крем с си-zn в монотерапии контактного дерматита у взрослых.

Материалы и методы: В исследование вошли 30 человек, из них 20 девушек, 10 мужчин в возрасте от 17 до 50 лет с контактным дерматитом, вызванным профессиональными факторами.

Основные результаты: использование в монотерапии препарата барьердерм цика-крем с си-zn показало уменьшение клинической симптоматики (уменьшение шелушения, сухости, чувства жжения кожи, покраснения, трещин, зуда) за 10 дней применения, хорошую переносимость и отсутствие побочных эффектов.

Заключение: Изолирующий крем Барьердерм находит свое применение в профилактике и лечении контактного дерматита. Препарат может с успехом использоваться для про-

филактики и лечения контактного дерматита и при необходимости изоляции кожи от агрессивных факторов. В ходе десятидневных исследований были полностью подтверждены клиническая эффективность, прекрасная переносимость изолирующего крема Барьердерм, что позволяет дерматологам рекомендовать его пациентам.

Ключевые слова: контактный дерматит, COVID-19, барьердерм цика-крем с cu-zn

ABSTRACT

Relevance: Contact dermatitis is one of the most common occupational skin diseases (it accounts for 80% of cases). However, occupational hazards are not the only cause, anyone can get it: contact of the skin with an irritant is enough.

The COVID-19 pandemic has made significant adjustments in the social life of society: we are limited in our habitual activities, forced to comply with certain prescriptions of the Ministry of Health of the Russian Federation, first of all, the issue of almost constant use of personal protective equipment, regardless of age and occupation is acute. It turned out that the constant wearing of a protective medical mask, the use of antiseptic preparations contributes to the development of contact allergic dermatitis.

Purpose of the study: to study the effectiveness of restorative therapy with the use of Bariederm Cica-Creme Cu Zn isolating cream in the monotherapy of contact dermatitis in adults.

Materials and methods: The study included 30 people, including 20 girls, 10 men aged 17 to 50 years with contact dermatitis caused by occupational factors.

Main results: the use of Bariederm Cica-Creme Cu Zn in monotherapy showed a reduction of clinical symptoms (reduction of peeling, dryness, burning of the skin, redness, cracks, itching) for 10 days of use, good tolerability and no side effects.

Conclusion: Bariederm Cica-Creme Cu Zn isolating cream finds its application in the prevention and treatment of contact dermatitis. The product can be successfully used for the prevention and treatment of contact dermatitis and when it is necessary to isolate the skin from aggressive factors. Ten-day studies have fully confirmed the clinical efficacy and excellent tolerability of Bariederm Cica-Creme Cu Zn isolating cream, which allows dermatologists to recommend it to patients.

Keywords: contact dermatitis, COVID-19, Bariederm Cica-Creme Cu Zn

ВВЕДЕНИЕ

Контактный дерматит – это обобщенное понятие о воспалительных заболеваниях кожи, острых и хронических, формирующихся в результате прямого воздействия на кожу аллергенов, химических веществ [1].

Простой контактный дерматит и аллергический контактный дерматит – это особенно часто встречающиеся дерматозы. В России в 2018 году распространенность заболевания составляла 1211,2 на 100 тысяч населения, заболеваемость – 1023,2 на 100 тысяч населения. Простой контактный дерматит встречается чаще, нежели аллергический. Рассчитывается, что на процент простого контактного дерматита приходится 80% всех случаев контактного дерматита [2]. Контактный дерматит чаще отмечается у лиц женского пола, в результате их наиболее частой связи с широким спектром раздражающих аллергенов (косметические, моющие средства, ювелирные изделия). Проявления аллергического контактного дерматита к одному или нескольким аллергенам встречаются в течение жизни у 15-25% людей.

Распространение заболеваемости в Европе профессиональным контактным дерматитом составил 0,5-1,9 инцидентов в год на 1000 работников, занятых полный рабочий день [3].

Повреждение защитного барьера кожи облегчает проникновение химических веществ через кожу и способствует формированию контактных заболеваний кожи. Во всём мире профессиональные заболевания кожи считаются важной проблемой [4]. Объясняется это высокой распространённостью профессиональных заболеваний кожи, плохим прогнозом для выздоровления и заметным экономическим влиянием на общество и на людей. Привычно полагать, что профессиональные дерматозы – удел работников различных производств и соответствующих профессий. Но с недавнего времени заставляют обращать на себя всё большее внимание профессиональные заболевания кожи у людей, занятых в непроеизводственных сферах деятельности. Чаще стали выявляться профессиональные дерматозы и у медицинских работников [5, 6]. У медицинского персонала отмечено развитие таких различных по своей природе профессиональных дерматозов, как ирритантный дерматит, аллергический дерматит, контактная и аллергическая крапивница [7, 8, 9]. Это связано с тем, что условия труда медицинского персонала требуют контакта работающих с разнообразными веществами, оказывающими различные биологические эффекты, среди которых следует выделить реакцию раздражения и сенсибилизацию. В первую очередь воздействие этих веществ испытывает кожа как орган, осуществляющий барьерную функцию. Отражением химического воздействия являются нарушения барьерной функции кожи у операционных медсестёр [10]. Разрушение защитного барьера кожи облегчает проникновение химических веществ через кожу и способствует развитию контактных заболеваний кожи. Высокая вероятность развития профессиональных дерматозов кожи у медицинских работников требует выяснения особенностей формирования профессиональной патологии кожи у медработников и выявления факторов, влияющих на уровень заболеваемости.

Простой контактный дерматит вызывают вещества, обладающие выраженными раздражающими действиями. К таковым можно отнести: лекарственные средства (антибиотики, анестетики, глюкокортикоиды), мыла, консерванты (химические вещества, а также формальдегид), детергенты, изделия из резины (латексные перчатки).

Из всех побочных действий лекарств одними из наиболее распространенных являются кожные проявления. Кожные побочные реакции на лекарства (CADR) не всегда удается диагностировать, поэтому нет достоверных данных по истинной распространенности данной проблемы [11, 12]. Значительное количество кожных аллергических реакций вызывают противомикробные соединения [13]. Антибиотики стали поистине королями аллергических реакций как по разнообразию вызываемых ими кожных высыпаний, так и по объему посвященной этому вопросу литературы. Особенно осторожно следует пользоваться комбинациями антибиотиков друг с другом [14].

Лекарственное средство может вызвать высыпания, начиная от сравнительно легких до генерализованных, зудящих сыпей и эритем, фиксированных высыпаний, контактных дерматитов. В то же время одна и та же картина может быть обусловлена совершенно разными лекарствами, принятыми в терапевтических, а иногда и значительно меньших дозах. Следует отметить, что в последние годы фронт аллергического действия лечебных препаратов на кожу отнюдь не сужается. Причина данного явления, по видимо кроется в том, что при аллергизации организма большую роль играет перекрестная сенсибилизация, в основе

которой лежит способность макроорганизма реагировать повышенной чувствительностью на отдельные группы соединений.

Кроме того, у организма, сенсibilизированного каким-либо аллергеном (не обязательно даже медикаментозного происхождения), значительно повышается иммунологическая реактивность, т.е. увеличивается потенциальная возможность дать реакцию на любой другой полный или неполный антиген. В связи с этим спектр препаратов, к которым наблюдается повышенная чувствительность у больного, имеет потенциальную возможность непрерывно расширяться [15]. Лекарственные реакции обычно возникают в течение 1-3 недель после начала медикаментозной терапии, часто появляются довольно внезапно и сохраняются в течение 1-3 недель после прекращения приема вещества.

Риск развития простого контактного дерматита могут усугублять факторы окружающей среды – скорость воздушного потока, температура, влажность и присутствие окклюзии. Низкая температура и низкая влажность увеличивают трансэпидермальную потерю жидкости и способствуют формированию реакции раздражения кожи. Высокая влажность, в свою очередь, содействует формированию реакций раздражения кожи, разрушая её кожный барьер. Есть профессии, в которых контакт с аллергеном происходит во время профессиональной деятельности человека. У него присутствует риск формирования простого контактного дерматита от соприкосновения с моющими средствами, органическими соединениями, водой и различными по химической структуре веществами. Наибольшим риском развития простого контактного дерматита подвержены медицинские работники (медицинские сестры, стоматологи, хирурги, акушеры-гинекологи).

Простой контактный дерматит – это результат токсического действия химических веществ на клетки эпидермиса (различные кислоты, щелочи, извести, органические растворители) [16, 17]. Острая форма заболевания может появиться у человека после однократной связи с аллергеном. Для каждого из раздражителей имеется предельная доза, начиная с которой проявляется их токсическое влияние. Тяжесть поражения будет обуславливаться от концентрации попавшего на кожу раздражителя и от индивидуальных особенностей кожи человека (толщина кожного покрова, проницаемость рогового слоя эпидермиса). Сильные раздражители провоцируют дерматит чуть ли не сразу после попадания на кожу. Тем не менее большинство случаев заболевания является результатом кумулятивного токсического воздействия одного или нескольких раздражителей. Чаще всего страдают руки.

В патогенезе заболевания главную роль исполняют внешние факторы (свойство аллергена), личные свойства организма, формирующие выраженность явлений простого контактного дерматита. Свойство раздражителя может указывать на особенность патогенеза простого дерматита. К примеру, органические растворители приспособлены при попадании на кожу растворять и вымывать липиды рогового слоя эпидермиса, разрушать липидный барьер, нарушать его функциональные способности. Проявления нарушения кожного покрова определяются интенсивностью действий – дозы вещества, продолжительностью и частотой контакта с кожей. Сильные аллергены, к примеру, концентрированные неорганические кислоты, основания при попадании на кожу приводят к химическим ожогам различной степени тяжести, вплоть до некроза тканей. В незначительных концентрациях они представляются слабыми раздражителями и могут вызывать клинически не столь выраженное повреждение кожи [18].

Систематически повторяющиеся действия аллергенов приводят к нарушению защитного барьера кожи, которые усугубляют реакцию врожденной иммунной системы, формируя неспецифическую воспалительную реакцию в коже. Воздействия патологических аллергенов на эпидермис приводят к освобождению из кератиноцитов провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-1 β , ИЛ-1 α , ГМ-КСФ, ФНО- α , ИЛ-8 и ИЛ-6. Между тем, данные цитокины стимулируют дендритные клетки кожи, клетки Лангерганса и эндотелиальные клетки. После этого, эти клетки освобождают хемокины, приводя в очаг поражения таких клеток, как нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов, и тучных клеток, поддерживая воспалительную реакцию [19].

На склонность к развитию простого контактного дерматита оказывают влияние такие факторы, как возраст пациента, пол, область тела и присутствие атопии [20]. У пациентов, страдающих атопическим дерматитом, легко возникает воспалительная реакция кожи при влиянии раздражителя вследствие нехватки филаггрина в роговом слое эпидермиса и нарушения функций защитного барьера. Подразумевается наличие и других генетических факторов, предрасполагающих к формированию простого контактного дерматита.

Клиника острого простого контактного дерматита отображена эритемой, отеком, папулами, везикулёзными высыпаниями. Появляются мокнутие, эрозии и эксфолиации. При непродолжительном сильном воздействии аллергена образуется эритема, на месте которой формируются пузыри, вплоть до некроза кожных покровов [21].

В результате продолжительного повторяющегося воздействия аллергенов болезнь достигает хронического течения и характеризуется шелушением, сухостью кожных покровов, очагами неяркой эритемы, развивается инфильтрация, формируются трещины, присутствуют эксфолиации. У больных с хроническим течением заболевания и длительно существующим поражением кожи после исключения действия этиологических факторов патологический процесс может существовать длительное время (месяцы, годы) [22]. Субъективные ощущения заболевания представлены зудом, жжением и болезненностью кожи в области поражения. Диагноз простого и аллергического контактного дерматита складывается на основании: анамнеза заболевания и физикальных данных: устанавливается область поражения в местах воздействия раздражителя или аллергена [23].

Принципы терапии КД такие же, как и при любом аллергодерматозе: устранение этиологически значимого аллергена или раздражителя; фармакотерапия, например, антигистаминными препаратами (эбастин и др.); наружная терапия; контроль сопутствующих заболеваний. Лечение контактного дерматита должно быть направлено как на купирование обострения заболевания, так и на профилактику последующих обострений. Наружная терапия является важнейшей составной частью комплексной терапии дерматита [24]. Эффект наблюдается при нанесении на кожу 1 раз в день, но можно назначать до 3 раз в сутки.

Изолирующий восстанавливающий крем Барьердерм представляет собой нежирную эмульсию «вода в масле». В состав крема Барьердерм входят запатентованный комплекс POLY-2P®, растительный сквалан и стеролы, глицерин, полидецены и термальная вода Урьяж. Оригинальность и эффективность средств Барьердерм основана на разработке комплекса POLY-2P® в сочетании с экспертным подходом дерматологических лабораторий Урьяж к созданию текстуры. POLY-2P® – это активный ингредиент, полученный в результате научных изысканий лабораторий Урьяж, представляющий собой высокоэффективную комбинацию двух полимеров, обладающую двойным действием. Первый полимер пирролидон изолирует поверхность

эпидермиса, создавая настоящую неокклюзивную защитную сетку, препятствующую проникновению агрессивных молекул. Он соединен с биомиметическим полимером фосфорилхолина, который является точной копией двойных липидных пластинок рогового слоя. Сродство с эпидермисом позволяет ему проникать в кожу, восстанавливая ее изнутри. Тем самым POLY-2P® одновременно защищает кожу и способствует ее заживлению, участвуя в процессе восстановления кожного барьера. Термальная вода Урьяж, входящая в состав крема Барьедерм, обладает увлажняющим и успокаивающим действием, стимулирует синтез филагрина и клаудина, предотвращает обезвоживание рогового слоя эпидермиса и усиливает межклеточные соединения в нем. Содержащиеся в креме глицерин и полидецены усиливают увлажняющий эффект, смектит + Poly 2P: барьерный эффект, комплекс GF-Repair: стимулирует факторы роста (NGF, VEGF, TGF beta) для улучшения заживления кожи, D-пантенол (витамин B5): стимулирует рост клеток и уменьшает время заживления, *глюконат меди и оксид цинка* уничтожают патогенные бактерии и микроорганизмы, повышают кожный иммунитет, стимулируют клеточное обновление, синтез эластина и коллагена, гиалуроновая кислота и органический кремний увлажняют и разглаживают кожу, препятствуют образованию пигментных пятен и других остаточных явлений. Изолирующий крем Барьедерм не содержит ароматизаторов, парабенов, неокклюзивный, водостойкий, гипоаллергенен. Он быстро впитывается, невидим после нанесения. Барьедерм показан при использовании агрессивных моющих средств бытовой химии, растворителей, для защиты от грубой ткани, обуви, растирания, агрессивных факторов домашнего хозяйства [25].

Цель исследования: изучение эффективности терапии при использовании изолирующего крема барьедерм цика-крем с cu-zn в монотерапии профессионального контактного дерматита у взрослых.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 30 человек, из них 20 девушек, 10 мужчин в возрасте от 17 до 50 лет с контактным дерматитом, вызванным профессиональными факторами. Пациенты исследуемой группы в течении 10 дней 2 раза в день наносили изолирующий крем барьедерм цика-крем с cu-zn на кисти рук. Эффективность назначенной терапии оценивалась клинически через 5 и 10 дней лечения.

Результаты и обсуждение: пациенты при обращении к дерматовенерологу предъявляли жалобы на зуд, жжение разной степени выраженности. Кроме того, пациенты отмечали выраженную сухость и гиперемии кожных покровов.

Результаты обследования до лечения представлены в таблице №1.

Таблица №1. Выраженность симптомов контактного дерматита до лечения

Клинические проявления	Оценка выраженности симптомов по 5-ти бальной шкале				
	1	2	3	4	5
Зуд кожи				+	
Жжение кожи				+	
Сухость				+	
Эритема			+		
Шелушение			+		
Трещины				+	

Через 5 дней применения препарата проведен контрольный осмотр кожи пациентов и получены дополнительные данные анамнеза и проведена оценка состояния кожных покровов. Пациенты отметили уменьшение выраженности клинических проявлений контактного дерматита. Особенно стоит отметить тот факт, что во время лечения исследуемые продолжали свою профессиональную деятельность в лечебных учреждениях. Данные приведены в таблице №2.

Таблица №2 Выраженность симптомов контактного дерматита через 5 дней терапии

Клинические проявления	Оценка выраженности симптомов по 5-ти бальной шкале				
	1	2	3	4	5
Зуд кожи		+			
Жжение кожи		+			
Сухость		+			
Эритема		+			
Шелушение		+			
Трещины		+			

После десятидневного лечения проведено завершающее обследование кожных покровов и фото фиксация результатов терапии. Пациенты отметили отсутствие таких симптомов контактного дерматита как жжение кожи и шелушение. Результаты представлены в таблице №3.

Таблица №3 Выраженность симптомов контактного дерматита через 10 дней терапии

Клинические проявления	Оценка выраженности симптомов по 5-ти бальной шкале				
	1	2	3	4	5
Зуд кожи	+				
Жжение кожи					
Сухость	+				
Эритема	+				
Шелушение					
Трещины		+			

Фотофиксация результатов исследования позволяет наглядно представить полученные результаты десятидневного лечения.

Фотографии до лечения



Фотографии после лечения



Таким образом, применение крема барьердерм цика-крем с cu-zn для лечения профессионального контактного дерматита у медицинских работников способствовало восстановлению кожных покровов и исчезновению жалоб пациентов в течении десятидневного периода, что позволяет сделать вывод об эффективности применения изолирующего крема.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Itchy dermatitis. In: Wolfe K., Johnson R., Surmond D. Dermatology by Thomas Fitzpatrick. Atalas-reference book. Moscow: Praktika; 2007. p. 58-97. [Зудящие дерматиты. В: Вулф К., Джонсон Р., Сюрмонд Д. Дерматология по Томасу Фицпатрику. Аталас-справочник. Москва: Практика; 2007. с. 58-97].
2. Dikovitskaya I. G., Korsunskaya I. M., Nevozinskaya Z. Contact dermatitis: Clinic and therapy. Journal of Modern Problems of Dermatovenereology, Immunology and Medical Cosmetology 2010, volume 4, number 4, 49-51. [Диковицкая И.Г., Корсунская И.М., Невозинская З. Контактный дерматит: Клиника и терапия. Журнал Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии 2010, том 4, номер 4, 49-51].
3. Clinical recommendations. Contact dermatitis 2020. URL: https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/ (accessed: 27.05.2021). [Клинические рекомендации. Контактный дерматит 2020. URL: https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/ (дата обращения : 27.05.2021)].
4. Mazlov A.M., Ivanova A.V., Salikhova E. Z. K. Occupational diseases of the skin. Journal of the Eurasian Scientific Association 2019, 5-3(51), 192-193. [Мазлов А.М., Иванова А.В., Салихова Э.З.К. Профессиональные заболевания кожи. Журнал Евразийское научное объединение 2019, 5-3(51), 192-193.]
5. Popovkina S. V., Izmerova N. I., Ivanova L. A., Chikin V. V. Occupational skin diseases in medical workers. Journal of Occupational Medicine and Industrial Ecology 2011, (11), 43-47. [Поповкина С.В., Измерова Н.И., Иванова Л.А., Чикин В.В. Профессиональные заболевания кожи у медицинских работников. Журнал Медицина труда и промышленная экология 2011, (11), 43-47.]
6. Korsunskaya I. M., Guseva S. D., Nevozinskaya Z. A. Allergic contact dermatitis. Journal of Dermatology. Appendix to the journal CONSILIUM MEDICUM 2013, (2-3), 27-30. [Корсунская И.М., Гусева С.Д., Невозинская З.А. Аллергический контактный дерматит. Журнал Дерматология. Приложение к журналу CONSILIUM MEDICUM 2013, (2-3), 27-30.]
7. Stepanova E. V. Allergic contact dermatitis: Basic approaches to diagnosis, treatment and prevention. Journal of the Attending Physician 2009, (10), 15-19. [Степанова Е.В. Аллергический контактный дерматит: Основные подходы к диагностике, лечению и профилактике. Журнал Лечащий врач 2009, (10), 15-19.]
8. Luss L. V. Modern problems of diagnostics and therapy of allergic contact dermatitis. Doctor magazine.Ru 2009, 2(46), 63-67. [Лусс Л.В. Современные проблемы диагностики и терапии аллергического контактного дерматита. Журнал Доктор.Ру 2009, 2(46), 63-67.]
9. Erina I. A., Sadretdinov R. A. On the clinical picture and differential diagnosis of professional dermatoses. Journal of Synergy of Sciences 2018, (29), 717-720. [Ерина И.А., Садретдинов Р.А. О клиникой картине и дифференциальной диагностике профессиональных дерматозов. Журнал Синергия наук 2018, (29), 717-720.]
10. Balabolkin I.I., Eliseeva T.I., Bulgakova V.A. et al. Modern views on the development of medical hypersensitivity and approaches to its therapy. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya 2019; 82(7): 38-44. [Балаболкин И.И., Елисеева Т.И., Булгакова В.А. и др. Современный взгляд на

развитие лекарственной гиперчувствительности и подходы к терапии. Экспериментальная и клиническая фармакология 2019; 82(7): 38-44].

11. Shirikina M.V., Obolonska O.Yu., Linnik V.O., Deev V.V. Current status of drugs side effects in medicine Dermatovenerologiya. Kosmetologiya. Seksopatologiya 2016; 1-4: 275-283. [Ширикينا М.В., Оболонская О.Ю., Линник В.А., Деев В.В. Современное состояние проблемы побочного действия лекарственных средств в медицине. Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология 2016; 1-4: 275-283].

12. Novikov D.K., Sergeev Yu.V., Novikov P.D., Sergeev A.Yu. Adverse allergic reactions on drugs and other preparations in dermatology. Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya 2003; (3): 45-67. [Новиков Д.К., Сергеев Ю.В., Новиков П.Д., Сергеев А.Ю. Побочные аллергические реакции на лекарства и медикаменты в дерматологии. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2003; (3): 45-67].

13. Bogun L.V., Bereznyakov I.G. Adverse drug reactions and interactions during antibiotic therapy: allergic reactions. Meditsina neotlozhnykh sostoyanii 2015; 7 (70): 137-146. [Богун Л.В., Березняков И.Г. Нежелательные лекарственные реакции и взаимодействия при антибиотикотерапии: аллергические реакции. Медицина неотложных состояний 2015; 7 (70): 137-146].

14. Crob H.A., Fleischer A.B., D'Agostino R. et al. Prevalence and relevance of contact dermatitis allergens. Zhurnal amerikanskoi akademii dermatologii 2004; (51): 349-353. [Кроб Х.А., Флайшер А.Б., Д'Агостино Р. и др. Распространенность и актуальность аллергенов контактного дерматита. Журнал американской академии дерматологии 2004; (51): 349-353].

15. Akimov V. G. Side effects of medicines: skin manifestations of allergic reactions. Journal of CONSILIUM MEDICUM 2005, volume 7, number 3, 168-172. [Акимов В.Г. Побочные эффекты лекарственных средств: кожные проявления аллергических реакций. Журнал CONSILIUM MEDICUM 2005, том 7, номер 3, 168-172.]

16. Dermatitis. In: Dermatovenerology. National leadership. Pod red. Yu.S. Butova, Yu.K. Skripkina, O.L. Ivanova. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. -р. 896. [Дерматиты. В: Дерматовенерология. Национальное руководство. Под ред. Ю.С. Бутова, Ю.К. Скрипкина, О.Л. Иванова. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2013. – с.896].

17. Chebotarev V.V., Karakov K.G., Chebotareva N.V. et al. Dermatovenerology. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. [Чеботарев В.В., Караков К.Г., Чеботарева Н.В. и др. Дерматовенерология. Москва : ГЭОТАР-Медиа; 2012].

18. Chebotarev V.V., Tamrazova O.B., Chebotareva N.V., Odinets A.V. Dermatovenerology. Moscow : GEOTAR-Media; 2013. [Чеботарев В.В., Тамразова О.Б., Чеботарева Н.В., Одинец А.В. Дерматовенерология. Москва : ГЭОТАР-Медиа; 2013].

19. Chebotarev V.V., Askhakov M.S. Dermatovenerology. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. [Чеботарёв В.В., Асхаков М.С. Дерматовенерология. Москва : ГЭОТАР-Медиа; 2016].

20. Stukanova N.P. Dermatovenerology. Moscow: KNORUS; 2016. [Стуканова Н.П. Дерматовенерология. Москва : КНОРУС; 2016].

21. Platonova A.N., Bakulev A.L., Utts S.R. Dermatovenerology. Atlas. Moscow : GEOTAR-Media; 2017. [Платонова А.Н., Бакулев А.Л., Утц С.Р. Дерматовенерология. Атлас. Москва : ГЭОТАР-Медиа; 2017].

22. Dermatovenerology. Pod red. A.V. Samtsova, V.V. Barbinova. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. [Дерматовенерология. Под ред. А.В. Самцова, В.В. Барбинова. Москва : ГЭОТАР-Медиа; 2016].

23. Kishkun A.A. Clinical laboratory diagnostics. Moscow : GEOTAR-Media; 2010. [Кишкун А.А. Клиническая лабораторная диагностика. Москва : ГЭОТАР-Медиа; 2010].

24. Wolfe K., Johnson R., Surmond D. Dermatology by Thomas Fitzpatrick: an atlas-reference. Moscow: Praktika; 2007. [Вулф К., Джонсон Р., Сюрмонд Д. Дерматология по Томасу Фицпатрику: атлас-справочник. Москва : Практика; 2007].

25. Sokolova T.V., Gladko V.V., Safonova L.A. Practical skills in dermatovenerology: a handbook for doctors. Moscow: MIA; 2011. [Соколова Т.В., Гладко В.В., Сафонова Л.А. Практические навыки в дерматовенерологии: справочник для врачей. Москва : МИА; 2011].

Сведения об авторах:

Дольникова Ольга Александровна – ассистент кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Летяева Ольга Ивановна – д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Прозорова Юлия Павловна – студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Для ссылки: Бахлыкова Е.А. Клинические случаи саркоидоза кожи в сочетании с шизофренией и легочной патологией / Бахлыкова Е.А.¹, Матусевич С.Л.¹, Соловьева О.Г.¹, Давудова О.А.¹ Манцурова С.А.², Ковкова Г.Ю.¹//Южно-Уральский медицинский журнал. – 2021. – №1. – С. 53-63.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ САРКОИДОЗА КОЖИ В СОЧЕТАНИИ С ШИЗОФРЕНИЕЙ И ЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Бахлыкова Е.А.¹, Матусевич С.Л.¹, Соловьева О.Г.¹, Давудова О.А.¹,
Манцурова С.А.², Ковкова Г.Ю.¹

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Тюмень

²ГАУЗ ТО «Областной кожно-венерологический диспансер», г. Тюмень

CLINICAL CASES OF SARCOIDOSIS OF THE SKIN IN COMBINATION WITH SCHIZOPHRENIA AND PULMONARY PATHOLOGY

Bakhlykova E.A.¹, Matusevich S.L.¹, Soloveva O.G.¹, Davudova O.A.¹,
Mantsurova S.A.², Kovkova G.U.¹

¹Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tyumen, Russia

²Tyumen regional dermatovenerologic dispensary

РЕЗЮМЕ

Саркоидоз – заболевание неизвестной этиологии, характеризуется развитием гранулематозного воспаления в различных органах и тканях. В настоящее время основными теориями манифестации саркоидоза признаны генетическая и иммунная. Распространенность в России изучена недостаточно, диагностика зависит от квалификации специалистов и возможности скрининга. Кожные проявления при саркоидозе встречаются в 10-30 %. В статье представлены два клинических случая заболевания саркоидозом у женщины 49 лет, в сочетании с шизофренией, и мужчины 35 лет в сочетании с легочной патологией. Диагностика проведена на основании клинико-лабораторных данных, компьютерной томографии и морфологического исследования биоптата кожи лица. Мультидисциплинарный подход в ведении пациентов значительно повышают качество оказания медицинской помощи.

Ключевые слова: саркоидоз кожи, саркоидоз легких, диагностика, лечение

SUMMARY

Sarcoidosis is a disease of unknown etiology, characterized by the development of granulomatous inflammation in various organs and tissues. The main theories of sarcoidosis manifestation are currently genetic and immune. The prevalence in Russia is not sufficiently studied, the diagnosis depends on the qualifications of specialists and the possibility of screening. Cutaneous

manifestations in sarcoidosis occur in 10-30 %. The article presents two clinical cases of sarcoidosis in a 49-year-old woman, combined with schizophrenia, and a 35-year-old man, combined with pulmonary pathology. The diagnosis was carried out on the basis of clinical and laboratory data, computed tomography and morphological examination of the facial skin biopsy. A multidisciplinary approach to patient management significantly improves the quality of medical care.

Keywords: sarcoidosis skin, sarcoidosis lung, diagnosis, treatment

ВВЕДЕНИЕ

Саркоидоз или болезнь Бенъе-Бека-Шауманна (sarx – мясо, ides – подобный) – это системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием эпителиоидно-неказеифицирующихся гранулём, мультисистемным поражением различных органов и активацией Т-клеток в месте гранулёматозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов, включая фактор некроза опухоли (TNF- α) [1]. Данное заболевание носит имена первооткрывателей дерматологов, впервые описавших проявления саркоидоза кожи в XIX веке. Поражение кожи при саркоидозе может быть как единственным проявлением заболевания, так и одним из симптомов полиорганного системного процесса [2, 3]. Органы-мишени при саркоидозе: внутригрудные и медиастинальные лимфатические узлы, легкие, реже кожа, глаза, печень, сердце, селезенка, кости, нервная система [4, 5, 6]. Существуют данные, что частота вовлечения кожных покровов составляет от 10% до 30 %. Выделяют два пика заболеваемости: первый – после 20 лет, второй после 50 лет, причем женщины болеют чаще мужчин [1, 6, 7]. Несмотря на то, что открытие саркоидоза датируется в 1877 году, до сих пор нет общепринятой единой концепции этиологии данного заболевания. Основными теориями манифестации саркоидоза признаны генетическая и иммунная. Согласно первой: выделены гены-кандидаты восприимчивости к болезни и связь с наличием аллелей HLA (-DRB1, -DPB2 и -DQA2) с клиническими проявлениями саркоидоза. Описаны триггер-факторы, которые могут спровоцировать саркоидоз у генетически детерминированного организма: *Chlamydophila pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi*, *Propionibacterium acnes*, микобактерии, вирусы гепатита С и герпеса. Согласно второй концепции, в основе патогенеза лежит реакция гиперчувствительности замедленного типа. Существует дефект иммунного ответа в виде изменения соотношения Т-супрессоров и Т-хелперов, что характерно для аутоиммунных процессов и приводит к неполной элиминации неизвестного агента. Циркуляция в организме антигена приводит к превращению макрофагов в эпителиоидные клетки, секретирующие TNF- α . Активация провоспалительных цитокинов способствует повышению активации фибробластов, которые ограничивают зону воспаления и завершают образование саркоидной гранулемы [1, 2, 3]. Проявления саркоидоза кожи полиморфны и подразделяются на специфические и неспецифические. К неспецифическим относят узловатую эритему, которая характеризуется воспалительным поражением сосудов кожи и подкожной жировой клетчатки. Саркоидных гранулём узловатая эритема не содержит, биопсия её элементов не имеет диагностического значения [7]. Если появление узловатой эритемы говорит об остром (раннем) процессе, то специфические кожные проявления имеют гранулёматозное строение и характеризуют хроническую (позднюю) стадию. Выделяют крупноузелковую, мелкоузелковую и диффузно-инфильтративную, цирцинарную форму; озноблённую волчанку Бенъе-Тенессона (lupus pernio), ангиолюпоид

Брока-Потрие; подкожные саркоиды Дарье-Русси и атипичные формы – пятнистый, лихеноидный, псориазоподобный саркоиды. Клинически саркоидоз кожи проявляется папулами, гладкими или шелушащимися бляшками, их количество разнообразно, красновато-фиолетового или бледно-розового цвета, полушаровидные, плотные, с четкими границами, склонны к слиянию. Далее высыпания регрессируют, приобретая желто-коричневую окраску, на месте бывших элементов остается атрофический рубчик. При диаскопии положительный феномен «пылинок». Высыпания могут локализоваться на любых участках кожи, но наиболее часто поражается кожа лица, шеи и верхней части туловища [1, 4, 5, 6]. При гистологии кожного саркоидоза выявляются четко ограниченные эпителиоидноклеточные неказеозные гранулемы, без воспалительной реакции окружающей ткани и состоящие из эпителиоидных клеток с примесью клеток Пирогова-Лангханса и лимфоцитов [1].

Шизофрения – одно из наиболее распространенных психических расстройств, характеризующееся сочетанием продуктивной (галлюцинаторно-бредовой, кататонгебефренной, аффективной и др.) и негативной (апатия, абулия, алогия, эмоциональная и социальная отгороженность и др.) симптоматики, поведенческих и когнитивных нарушений (памяти, внимания, мышления и др.) [8]. Распространенность шизофрении в мире оценивается в пределах 0,8-1%, заболеваемость составляет 15 на 100 000 населения [9]. Как и при саркоидозе, этиология возникновения шизофрении до сих пор не установлена. На сегодняшний день общепринята стресс-диатезная модель происхождения шизофрении, в которой отражено значение не только наследственного, но и средовых, в том числе социальных факторов. Патогенез шизофрении основан на нейрохимической теории, главным звеном которой является нарушение обмена нейромедиаторов, в частности дофамина, в головном мозге. Имеются данные о достаточно частой встречаемости и связи шизофрении с аутоиммунными заболеваниями, в частности с целиакией [10].

Представляем клинические случаи, наблюдаемые в ГАУЗ ТО «Областной кожно-венерологический диспансер».

Больная С., 49 лет, поступила 20.08.2020 г. с жалобами на появление и распространение высыпаний на коже лица. Считает себя больной в течение 7 лет, отмечает наличие высыпаний на коже лица, постепенное появление новых высыпаний, зуд не был выражен, ощущение сухости кожи. За эти годы однократно обращалась к дерматологу по месту жительства, была диагностирована экзема, применяла топические глюкокортикостероиды, в том числе самостоятельно, без эффекта. Высыпания распространялись, появлялись новые очаги на коже лица. Анамнез жизни: диагноз шизофрения был установлен в возрасте 27 лет, связывает со смертью матери, ежегодно проходит лечение в специализированном стационаре, принимает антидепрессанты, психотропные препараты на регулярной основе.

При поступлении патологический процесс носит распространенный характер, локализуется на коже надбровной и височной области, лба, щёк, подбородка и носогубного треугольника. Высыпания представлены крупными сочными инфильтрированными очагами, застойного красного цвета с фиолетовым оттенком, неправильной формы, склонными к слиянию в крупные бляшки размером от 3 до 10 см, на поверхности плотные, белые чешуйки, атрофические рубцы отсутствовали (рис.1, 2). Представляем данные лабораторных и инструментальных исследований, заключения узких специалистов. Общий анализ крови от 02.07.2020 г.: гемоглобин 119 г/л, нейтрофилы 70,9%; общий анализ мочи от 02.07.2020 г.: без изменений; биохимический анализ крови от 02.07. 2020 г.: мочева кислота 453,2

мкмоль/л, СРБ 17мг/л, глюкоза 7,1 ммоль/л. Заключение КТ легких от 06.07.2020 г.: увеличенные обызвествленные лимфоузлы в средостении до 19 мм. Лимфоаденопатия. КТ 0. Результаты спирографии от 02.07.2020 г.: нарушение вентиляционной способности легких по рестриктивному типу умеренно выраженное. Исследование на антиядерные антитела (ANA) от 09.07.2020 г.: отрицательный результат. Заключение психиатра: шизофрения, параноидная форма. Морфологическое исследование биоптата кожи от 27.08.2020 г.: отмечается нарушение структуры кожи с резко выраженной атрофией эпидермиса, наличие эпителиоидно-клеточных гранулем с фиброзированием, с вытянутыми и сочными ядрами, с лимфоидной инфильтрацией вокруг, выраженная инфильтрация вокруг капилляров. Заключение: морфологическая картина соответствует гранулематозному поражению кожи. Выраженный продуктивный васкулит (капиллярит). Диагноз: саркоидоз кожи, крупноузловатая форма. Лечение: Таб. Преднизолон в дозировке 40 мг в сутки длительно (4-6 месяцев) до достижения терапевтического эффекта, с последующим снижением дозы препарата; Омепразол по 40 мг в день; таб. Хлорохин по 250 мг 2 раза в день 10 дней прием, 3 дня перерыв, 3 курса; Аспаркам по 1 таблетке 3 раза в день. Местно на кожу лица применялась мазь бетаметазон в виде аппликаций 2 раза в день. На фоне лечения отмечалось улучшение состояния кожного процесса, однако произошло обострение по психиатрическому статусу, пациентка была госпитализирована в психиатрический стационар на длительный срок. После выписки высказывает планы лечиться средствами народной медицины.

Пациент У., 35 лет, поступил 07.12.2020 г. с жалобами на появление и распространение высыпаний на коже лица, конечностей в течение 4х лет. Впервые высыпания появились на коже лица, в тот период работал в условиях крайнего Севера. Анамнез жизни: наблюдался у пульмонолога 6 лет назад, был установлен диагноз саркоидоз легких, высыпания на коже появились позже, лечение не получал. Объективно: процесс локализуется на коже лица, верхних конечностях, туловище. На коже лица очаги располагаются в области щек, лба, с переходом на волосистую часть головы, представлены округлыми бляшками с выраженным контуром, в виде периферического валика, незначительным западением в центральной части, кожа атрофична, более белого цвета, волосы в очагах сохранены. На конечностях бляшки округлой формы, синюшно-красного цвета, на поверхности белые чешуйки (рис.3, 4, 5, 6, 7, 8).

Представляем данные лабораторных и инструментальных исследований, заключения узких специалистов: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови без изменений. Заключение КТ легких от 26.11.2020 г.: в паренхиме верхних и средних полей обоих легких сохраняются множественные перибронховаскулярные очаги с нечеткими контурами, местами сливающиеся в фокусы инфильтрации, 17х40 мм, Лимфатические узлы множественные, паратрахеальные, парааортальные, бифуркационные от 12-18 мм. КТ – картина не противоречит саркоидозу легких 2 ст. Морфологическое исследование биоптата кожи от 09.12.2020г: в дерме наличие гранулем, состоящих из эпителиальных клеток, гистиоцитов, лимфоцитов, небольшого количества нейтрофилов. Морфологическая картина соответствует гранулематозному воспалению кожи; с наличием гранул саркоидного типа. Диагноз: саркоидоз легких. Саркоидоз кожи, цирцинарная форма. Лечение: Таб. Преднизолон в дозировке 40 мг в сутки длительно (4-6 месяцев) до достижения терапевтического эффекта, с последующим снижением дозы препарата; Омепразол по 40 мг в день; таб. Хлорохин по 250 мг 2 раза в день 10 дней прием, 3 дня перерыв, 3 курса; Аспаркам по 1 таблетке

3 раза в день. Местно на кожу лица применялась мазь бетаметазон в виде аппликаций 2 раза в день 14 дней, затем увлажняющие средства. В процессе лечения отмечалось уплотнение и уменьшение инфильтрации бляшек, на их поверхности сохраняется единичное мелкопластинчатое шелушение, гиперемия папул и бляшек снижена, не наблюдалось появление новых элементов. Пациент также отмечает улучшение процесса на коже, доволен предварительным результатом лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на то, что саркоидоз кожи и шизофрения относятся к совершенно разным клиническим разделам медицины, можно выделить общие закономерности: 1) причинный фактор развития обоих заболеваний не выявлен; 2) в обеих нозологиях прослеживается аутоиммунный механизм патогенеза; 3) возможно влияние стрессовых ситуаций как факторов риска развития саркоидоза и шизофрении; 4) тяжесть и распространенность кожного процесса при саркоидозе коррелирует с нарушением психологического состояния пациента. У пациентки С. первые признаки расстройства психики появились после тяжелой жизненной ситуации (потеря близкого родственника). Саркоидоз кожи нужно дифференцировать от псориаза, красного плоского лишая, розацеа, бугорковой формы сифилидов, дискоидной красной волчанки, туберкулезной волчанки, кольцевидной гранулемы, туберкулоидной формы лепры и лейшманиоза [6]. Отсутствие диспансерного наблюдения за пациентом У. с саркоидозом легких привело к развитию патологического процесса на кожных покровах и более позднему началу лечения. Пациенты испытывали эмоциональный дискомфорт в связи с наличием высыпаний на открытых участках кожи, особенно в области лица.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ведущую роль в правильной постановке диагноза саркоидоза кожи отводят междисциплинарному подходу, а также морфологическому методу исследования гистологического биоптата. Важно психологическое состояние больного и положительная установка на лечение, которое занимает продолжительное время. Все пациенты с подозрением на саркоидоз кожи должны быть комплексно обследованы на полиорганный, системный процесс в специализированных учреждениях здравоохранения. Пациенты с установленным диагнозом саркоидоза должны находиться на диспансерном учете и динамическом наблюдении у специалистов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Sarcoidosis. Federal clinical guidelines. 2019. URL: https://spulmo.ru/download/2020_klin_rek_sarkoidoz_final.pdf (accessed 27.05.2021). [Саркоидоз. Федеральные клинические рекомендации. 2019. URL: https://spulmo.ru/download/2020_klin_rek_sarkoidoz_final.pdf (дата обращения: 27.05.2021)].
2. Kalamkaryan A.A., Mordovtsev V.N., Trofimova L.Ya. Clinical dermatology: rare and atypical dermatoses. Erevan: Hayastan; 1989. [Каламкарян А.А., Мордовцев В.Н., Трофимова Л.Я. Клиническая дерматология: редкие и атипичные дерматозы. Ереван: Айастан; 1989].
3. Samtsov A.A. Sarcoidosis and sarcoidic skin reactions. In: Fundamentals of dermatovenerology in questions and answers: a guide for doctors. Saint-Petersburg: SpetsLit; 2000. p. 91-95. [Самцов А.А. Саркоидоз и саркоидные реакции кожи. В: Основы дерматовенерологии в вопросах и ответах: руководство для врачей. Санкт-Петербург : СпецЛит; 2000. с. 91-95].

4. Dermatovenerology. National leadership. Pod red. Yu.K. Skripkina, Yu.S. Butova, O.L. Ivanova. Moscow; 2013. [Дерматовенерология. Национальное руководство. Под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова, О.Л. Иванова. Москва; 2013].
5. Clinical dermatovenerology. Vol. 1. Papular and tubercular dermatoses. Pod red. E.V. Sokolovskogo, T.V. Krasnosel'skikh. Saint-Petersburg: SpetsLit; 2020. p. 204-208. [Клиническая дерматовенерология. Т.1. Папулезные и бугорковые дерматозы. Под ред. Е.В. Соколовского, Т.В. Красносельских. Санкт-Петербург : СпецЛит; 2020. с. 204-208].
6. Akimov V.G. Manifestations of Besnier-Boeck-Schaumann sarcoidosis on skin. Meditsinskii alfavit 2020; (6): 83-86. [Акимов В.Г. Проявления саркоидоза Бенъе-Бека-Шауманна на коже. Медицинский алфавит 2020; (6): 83-86].
7. Orlova N.V., Udzhukhu V.Yu., Gavva T.N. et al. Clinical case of sarcoidosis with skin involvement. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya 2020; 19(6): 831-835. [Орлова Н.В., Уджуху В.Ю., Гавва Т.Н. и др. Клинический случай саркоидоза с поражением кожи. Клиническая дерматология и венерология 2020; 19(6): 831-835].
8. Psychiatry: handbook of the practical doctor. Pod red. A.G. Gofmana. Moscow: MEDpress-inform; 2010. [Психиатрия: справочник практического врача. Под ред. А.Г. Гофмана. Москва : МЕДпресс-информ; 2010].
9. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of schizophrenia. 2013. URL: <https://psychiatr.ru/download/1269?view=1&name=1&name=Шизофрения+проект+clin+рекоменд+ноябрь+13.pdf> (accessed: 27.05.2021). [Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению шизофрении. 2013. URL: <https://psychiatr.ru/download/1269?view=1&name=1&name=Шизофрения+проект+clin+рекоменд+ноябрь+13.pdf> (дата обращения : 27.05.2021)].
10. Zharikov N.M., Tulpin Yu.G. Psychiatry. Moscow: MIA; 2009. [Жариков Н.М., Тюльпин Ю.Г. Психиатрия. Москва: МИА; 2009].

Сведения об авторах:

Бахлыкова Елена Анатольевна – к.м.н., доцент, доцент кафедры инфекционных болезней с курсами детских инфекций, дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, 625003, г. Тюмень, ул. Республики 3/2, тел. 89222603414, elbah@yandex.ru

Матусевич Сергей Львович – д.м.н., доцент, профессор кафедры инфекционных болезней с курсами детских инфекций, дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, 625003, г. Тюмень, ул. Республики 3/2, тел. 89028180261, slvovich72@yandex.ru

Соловьева Ольга Георгиевна – д.м.н., профессор кафедры гистологии с эмбриологией ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач пульмонолог, 625000, г. Тюмень, ул. Одесская 54, тел. 89821343949, solovyeva@tyumsmu.ru

Давудова Оксана Абдурагимовна – клинический ординатор кафедры по специальности дерматовенерология, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, 625003, г. Тюмень, ул. Республики 3/2, тел. 89220006905, davudovaoksana95_95@mail.ru

Манцурова Снежана Анатольевна – врач дерматовенеролог высшей категории, заведующий стационарным отделением ГАУЗ ТО «Областной кожно-венерологический диспансер», 625003, г. Тюмень, ул. Республики 3, тел. 89091830720, samantsurova77@mail.ru

Ковкова Галина Юрьевна – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней с курсами детских инфекций, дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, 625003, г. Тюмень, ул. Республики 3/2, тел. 89044932788, gala6689@mail.ru

Участие авторов:

- 1) Разработка концепция и дизайна – Е.А. Бахлыкова, О.А. Давудова;
- 2) Сбор и обработка материала – Е.А. Бахлыкова, О.Г. Соловьева, С.А. Манцурова, О.А. Давудова;
- 3) Написание текста – Е.А. Бахлыкова, О.А. Давудова;
- 4) Редактирование – С.Л. Матусевич;
- 5) Обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания – С.Л. Матусевич, О.Г. Соловьева, Г.Ю. Ковкова;
- 6) Окончательное утверждение на представление рукописи – С.Л. Матусевич



Рис. 1. Пациентка С., 49 лет, саркоидоз кожи, крупноузловатая форма, поражение кожи лица.



Рис. 2. Пациентка С., 49 лет, саркоидоз кожи, крупноузловатая форма, поражение кожи лица



Рис. 3. Пациент У., 35 лет, саркоидоз кожи, цирцинарная форма, поражение кожи лица.



Рис. 4. Пациент У., 35 лет, саркоидоз кожи, цирцинарная форма, поражение кожи волосистой части головы, кожи лба.



Рис. 5. Пациент У., 35 лет, саркоидоз кожи, цирцинарная форма, поражение кожи лица.



Рис. 6. Пациент У., 35 лет, саркоидоз кожи, цирцинарная форма, поражение кожи лица, диа- скопия очага.



Рис. 7. Пациент У., 35 лет, саркоидоз кожи, поражение кожи локтевого сустава.



Рис. 8. Пациент У., 35 лет, саркоидоз кожи, поражение кожи спины.

УДК: 616-001.58

Для ссылки: Осиков М.В. Влияние системной озонотерапии на активность нейтрофилов и концентрацию цитокинов в крови в динамике изолированного перелома бедренной кости /Осиков М.В.^{1,2}, Давыдова Е.В.^{1,2}, Абрамов К.С.^{1,2} //Южно-Уральский медицинский журнал. – 2021. – №1. – С. 63-75

ВЛИЯНИЕ СИСТЕМНОЙ ОЗОНОТЕРАПИИ НА АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ И КОНЦЕНТРАЦИЮ ЦИТОКИНОВ В КРОВИ В ДИНАМИКЕ ИЗОЛИРОВАННОГО ПЕРЕЛОМА БЕДРЕННОЙ КОСТИ

Осиков М.В.^{1,2}, Давыдова Е.В.^{1,2}, Абрамов К.С.^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Россия

EFFECT OF SYSTEMIC OZONE THERAPY ON NEUTROPHIL ACTIVITY AND CYTOKINE CONCENTRATION IN THE BLOOD IN THE DYNAMICS OF ISOLATED FEMORAL FRACTURE

Osikov M.V.^{1,2}, Davydova E.V.^{1,2}, Abramov K.S.^{1,2}

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia

²Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia

РЕЗЮМЕ

Механизмы формирования провоспалительного иммунного ответа и сопутствующей ему иммуносупрессии в ответ на травматическое повреждение тканей при переломах длинных трубчатых костей до конца не изучены. Нейтрофилы и цитокины могут выступать в роли участников и регуляторов репарации костной ткани после изолированного перелома бедренной кости (ИПБК), что имеет значение в разработке терапевтических подходов. Одним из факторов модуляции функции нейтрофилов при ИПБК может выступать озонотерапия.

Цель исследования. Исследовать функциональную активность нейтрофилов крови и концентрацию в сыворотке некоторых цитокинов в динамике консолидации изолированного перелома бедренной кости в условиях системной озонотерапии.

Организация и методы. В исследование включены 70 мужчин с переломом диафиза бедренной кости (АО/ASIF 32A, 32B), разделенных после закрытой репозиции отломков с интрамедуллярным остеосинтезом на 7 сутки после травмы на 2 подгруппы: получавших стандартный курс послеоперационной терапии и в дополнение к этому процедуру малой аутогемоозонотерапии (МАГОТ), курсом 7-9 инъекций через день. Концентрация озона в озонкислородной смеси составляла 20 мг/л в 10 мл венозной крови, которую вводили внутримышечно. Контрольную группу составили 30 здоровых мужчин. В динамике после

травмы на 5-е, 7-е, 18-е сутки определяли функциональную активность нейтрофилов, выделенных из крови, по показателям поглотительной и НСТ-редуцирующей способности и концентрацию в сыворотке IL-4 и IL-6.

Результаты и заключение. В динамике после ИПБК выявлено повышение функциональной активности нейтрофилов крови (поглотительной способности, спонтанной и индуцированной НСТ-редуцирующей способности) на 5 и 7 сутки, повышение концентрации в сыворотке IL-4 и IL-6 на 5, 7, 18 сутки наблюдения. Применение МАГОТ приводит на 18 сутки наблюдения к повышению спонтанной НСТ-редуцирующей активности нейтрофилов крови, снижению концентрации в сыворотке IL-6.

Ключевые слова: нейтрофилы, IL-4, IL-6, изолированный перелом бедренной кости, озонотерапия

SUMMARY

The mechanisms of the formation of a pro-inflammatory immune response and its accompanying immunosuppression in response to traumatic tissue damage in fractures of long tubular bones are not fully understood. Neutrophils and cytokines can act as participants and regulators of bone repair after isolated femoral fracture (IFF), which is important in the development of therapeutic approaches. One of the factors of neutrophil function modulation in IFF may be ozone therapy.

The objective of the study. To investigate the functional activity of blood neutrophils and the serum concentration of certain cytokines in the dynamics of consolidation of an isolated femoral fracture under conditions of systemic ozone therapy.

Organization and methods. The study included 70 men with a femoral diaphysis fracture (AO/ASIF 32A, 32B), divided after closed reposition of fragments with intramedullary osteosynthesis on day 7 after the injury into 2 subgroups: those who received a standard course of postoperative therapy and, in addition, a small autohemoozone therapy (MAGOT), a course of 7-9 injections every other day. The concentration of ozone in the ozone-oxygen mixture was 20 mg / l in 10 ml of venous blood, which was administered intramuscularly. The control group consisted of 30 healthy men. On the 5th, 7th, 18th day, the day after the injury. In dynamics on the 5th, 7th, and 18th days, the functional activity of neutrophils isolated from the blood was determined by the indicators of absorption and NST-reducing ability and the concentration of IL-4 and IL-6 in the serum.

Results and conclusion. In the dynamics after IPBC, an increase in the functional activity of blood neutrophils (absorption capacity, spontaneous and induced NST-reducing capacity) was detected on days 5 and 7, and an increase in serum concentrations of IL-4 and IL-6 on days 5, 7, and 18 of observation. The use of MAGOT leads to an increase in the spontaneous NST-reducing activity of blood neutrophils on the 18th day of observation, and a decrease in the concentration of IL-6 in the serum.

Keywords: neutrophils, IL-4, IL-6, isolated femoral fracture, ozone therapy

ВВЕДЕНИЕ

По данным Росстата за 2019 год, переломы костей нижней конечности фиксировались в 713,4 случаях на 100 тыс. населения России. Среди переломов длинных трубчатых костей на долю бедренной кости приходится до 25% случаев. Травматические переломы бедренной кости наиболее распространены в странах с низким и средним уровнем дохода и

преимущественно встречаются у молодых людей трудоспособного возраста, чему способствует развитие профессионального спорта высоких достижений, многоэтажное строительство, темпы урбанизации, скоростной режим автострад [1, 2]. Травматическое повреждение тканей при переломах длинных трубчатых костей активирует систему иммунобиологического надзора уже через несколько минут после травмы [3, 4]. Избыточная продукция нейтрофилами и моноцитами/макрофагами активных форм кислорода, матриксных металлопротеиназ и др. протеаз, лактата, провоспалительных цитокинов, одновременная активация вегетативной нервной системы в совокупности приводят к дисфункции и повреждению эндотелия [5, 6]. Генерация активных форм кислорода, вызывающая изменения редокс-статуса, способствует расширению зоны альтерации, способствует усугублению дисфункции эндотелия и эндотоксикозу. Активное участие в регуляции репарации костной ткани принимают про- и противовоспалительные цитокины. Кроме этого, повышение концентрации в крови провоспалительных цитокинов (в ранние сроки после травматического повреждения тканей) вносит вклад в активацию эндотелиоцитов и повышение их проницаемости, обеспечивая доступ медиаторов повреждения в межклеточное пространство, формирование SIRS и PICS [7]. Позднее снижается уровень провоспалительных цитокинов, наряду с этим, возрастает в крови и уровень ИЛ-4, ИЛ-10, ТФР-бета и др. растворимых медиаторов посттравматического иммунного ответа [8]. В контексте рассматриваемой проблемы изменений иммунного статуса и процессов свободно-радикального окисления представляют интерес направления иммунокоррекции и вмешательства в редокс-статус пациентов с высокоэнергетическими травматическими переломами. Перспективными направлениями коррекции при переломах бедренной кости выступают многочисленные факторы модуляции клеточного ответа [9, 10]. Патогенетически обоснованным методом модуляции иммунного статуса при переломах бедренной кости может выступать озонотерапия, эффективность которой продемонстрирована в лечении широкого спектра терапевтической и хирургической патологии [11, 12]. Наличие биорегуляторного эффекта озонотерапии позволяет предположить влияние озона на функциональную активность моноцитов и нейтрофилов, непосредственно участвующих в резорбции некротически измененных тканей и являющихся неотъемлемыми участниками воспалительного процесса как в окружающих мягких тканях, так и в костной ране. Механизм терапевтического действия озона многогранен и включает про- и антиоксидантные, иммуномодулирующие, антигипоксические свойства, модулирование процессов репарации тканей [13, 14].

Цель исследования. Исследовать функциональную активность нейтрофилов крови и концентрацию в сыворотке некоторых цитокинов в динамике консолидации изолированного перелома бедренной кости в условиях системной озонотерапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 70 пациентов мужского пола с изолированным переломом бедренной кости (ИПБК), средний возраст 47,8 лет, находящихся на лечении в отделении травматологии и ортопедии №2 ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница» на основании добровольного информированного согласия, одобренного этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол №3 от 15.03.2019 г). Верификацию диагноза перелома бедренной кости проводили в соответствии с МКБ-10 (S72.3 Перелом тела (диафиза) бедренной кости) и универсальной классификацией переломов

АО/ASIF [15]. Контрольную группу составили условно здоровые мужчины, средний возраст 47,5 лет (группа 1, n=30). Всем пациентам на 5 сутки после травмы до начала лечения производили взятие венозной крови для исследований (группа 2, n=70). Кровь стабилизировали гепарином из расчета 10 ЕД/мл. Пациентам основной группы на 7 сутки проводилась закрытая репозиция отломков, с последующим блокируемым интрамедуллярным остеосинтезом. При проведении операции использовались стандартные хирургические доступы. Дальнейшее послеоперационное лечение осуществлялось в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи при переломах длинных костей конечностей и национальным руководством по травматологии и ортопедии [16]. Сразу после хирургического лечения (7 сутки после травмы) методом простой рандомизации пациенты 2-й группы были разделены на 2 подгруппы: 2а (n=35) получала стандартный курс послеоперационной терапии, включающий нестероидные противовоспалительные препараты, антибиотики; 2б подгруппа пациентов (n=35) в дополнение к стандартному послеоперационному лечению получала озонотерапию в виде процедуры малой аутогемооозонотерапии (МАГОТ) на озонотерапевтической автоматической установке с деструктором озона УОТА-60-01 «Медозон» (ООО «Медозон», Москва). Концентрация озона в озонкислородной смеси составляла 20 мг/л в 10 мл венозной крови, которую вводили внутримышечно, в ягодичную или бедренную область. Курс озонотерапии составил 7-9 инъекций через день. На 7 сутки после травмы, а также сразу после окончания курса МАГОТ (18 сутки) в обеих подгруппах осуществляли забор венозной крови. Фракции нейтрофилов и мононуклеаров из периферической крови выделяли с помощью двойного градиента плотности фиколла-верографина (1,077 и 1,092 г/мл) при центрифугировании (400g 45 минут). Поглотительную способность нейтрофилов исследовали с использованием частиц монодисперсного (диаметр 1,7 мкм) полистирольного латекса, учитывая активность, интенсивность фагоцитоза и фагоцитарное число. Кислородзависимый метаболизм нейтрофилов исследовали, учитывая интенсивность восстановления НСТ в его нерастворимую форму диформазан, оценивали активность и интенсивность спонтанного и индуцированного НСТ-теста. На иммуноферментном анализаторе «Personal LAB» (Италия) с помощью тест-систем фирмы «ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) определяли концентрацию в сыворотке IL-4 и IL-6 (пг/мл). Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics v. 19. Характеристика выборок представлена в формате «Me (Q25; Q75)», где Me – медиана, Q25, Q75 – значение нижнего и верхнего квартиля соответственно. Проверку статистических гипотез в группах проводили с использованием непараметрических критериев (Краскела-Уоллиса, Манна-Уитни, Вальда-Вольфовитца, Колмогорова-Смирнова).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты оценки функциональной активности нейтрофилов крови в динамике травмы у пациентов с ИПБК представлены в табл. 1. Выявлено повышение активности, интенсивности фагоцитоза, фагоцитарного числа на 5 и 7 сутки после травмы и восстановление поглотительной способности нейтрофилов крови на 18 сутки после травмы. Оценка НСТ-редуцирующей способности нейтрофилов крови показала повышение активности и интенсивности спонтанного и индуцированного НСТ-теста на 5 и 7 сутки после ИПБК с восстановлением данных показателей к 18 суткам наблюдения. Концентрация в сыворотке IL-6 у больных после ИПБК на 5 сутки, 7 сутки и 18 сутки после травмы значимо возрастала

относительно значений в контрольной группе (табл. 2). Концентрация в сыворотке IL-4 после ИПБК также значимо увеличивалась группе на 5, 7, 18 сутки после травмы. В динамике наблюдений прирост концентрации в сыворотке IL-4 был более плавный, достигал максимальных значений на 18 сутки, что отражает постепенную смену цитокинового профиля крови с провоспалительного на противовоспалительный. Следующим важным этапом исследования явилось изучение фагоцитарной активности нейтрофилов на фоне применения МАГОТ, поскольку процесс внутриклеточного киллинга объектов фагоцитоза происходит непосредственно с участием кислородзависимых механизмов. Показатели функциональной активности нейтрофилов на этапах травматического процесса в условиях системной озонотерапии, представлены в табл.1. После проведения курса МАГОТ на 7 сутки не обнаружено значимых изменений поглотительной активности нейтрофилов. На 18 сутки после травмы показатели активности фагоцитоза нейтрофилов, интенсивности фагоцитоза и фагоцитарное число нейтрофилов оказались сравнимы с параметрами контрольной группы, что отражает завершение «воспалительного этапа» травматического процесса и отсутствие инфекционных осложнений после травмы. Активность кислородзависимых механизмов нейтрофилов на фоне озонотерапии на 7 сутки после травмы не отличались от соответствующих значений в группе больных с ИПБК в условиях стандартной терапии. На 18 сутки после травмы активность и интенсивность спонтанного НСТ-теста значимо превышала показатели в контрольной группе и подгруппе 2а. Параметры индуцированной НСТ-редуцирующей способности нейтрофилов после МАГОТ не отличались от значений контрольной группы и группы больных с ИПБК в условиях стандартной терапии.

В условиях применения МАГОТ после ИПБК на 7 сутки наблюдений не зафиксировано значимых изменений концентрации в сыворотке IL-6 и IL-4 (табл. 2). На 18 сутки выявлено значимое снижение в сыворотке уровня IL-6 в сравнении с показателями подгруппы 2а, находящихся на стандартной терапии, что в определенной мере свидетельствует о наличии противовоспалительного эффекта озонотерапии. В то же время, динамика противовоспалительного цитокина IL-4 на фоне МАГОТ не имела значимых различий с подгруппой 2а, но превышала концентрацию в сыворотке данного цитокина у здоровых лиц.

ОБСУЖДЕНИЕ

Реакции врожденного иммунитета имеют принципиальное значение в регенерации костной ткани после перелома и описываются известными закономерностями в контексте остеоиммунологии [17]. В большинстве случаев ранние ключевые события после перелома длинных трубчатых костей включают формирование гематомы, острый воспалительный процесс (с эффектами нейтрофилов и моноцитов/макрофагов – клиренс некротических тканей, синтез провоспалительных медиаторов, хемокинов, факторов роста, активация МСК, фибробластов). Накопление нейтрофилов в зоне повреждения в ответ на хемокины, а также активация резидентных макрофагов в пери- и эндосте обеспечивает удаление погибших клеток и костных фрагментов и активацию МСК, фибробластов, остеопрогениторных клеток секреторными продуктами – ИЛ-1, ИЛ-6, ТНФ-альфа, CCL2 и др. [18]. Противовоспалительные эффекты нейтрофилов включают секрецию цитокинов, генерацию активных форм кислорода, фагоцитоз, образование нейтрофильных ловушек и др. [19]. Избыточные или недостаточные реакции нейтрофилов в очаге механического повреждения нарушают все процессы восстановления тканей после перелома, принимая во внимание общие для иммунных

клеток и клеток костной ткани цитокины, рецепторы, сигнальные молекулы, транскрипционные факторы [20]. Повышение активности фагоцитоза нейтрофилов крови, то есть относительного количества нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе, на 5 и 7 сутки после ИПБК является следствием активации фагоцитов в очаге повреждения в условиях массивного повреждения тканей. Показатели интенсивности фагоцитоза и фагоцитарного числа повышены на 5 и 7 сутки после травмы, что обусловлено активацией нейтрофилов в условиях травмы с наличием сохраненного функционального резерва, что можно рассматривать как отражение непосредственно поглотительной способности, так и степень выраженности изменений в тканях в зоне повреждения. Увеличение спонтанной НСТ-редуцирующей активности отражает напряженность эффекторных кислородзависимых механизмов врожденного иммунитета и характеризует способность нейтрофилов к завершённому фагоцитозу. В тоже время, повышение активности и интенсивности индуцированного НСТ-теста нейтрофилов крови на 5 и 7 сутки после травмы в сравнении с показателями контрольной группы может отражать наличие достаточного функционального резерва нейтрофилов. Необходимо отметить, что к 18 суткам после ИПБК произошла нормализация функциональной активности нейтрофилов, свидетельствующая о завершении воспалительного процесса в зоне травматического повреждения. Известно, что антигенная стимуляция иммунокомпетентных клеток продуктами деградации поврежденных тканей приводит к индукции синтеза провоспалительных цитокинов, способных пролонгировать воспалительный процесс. Индуцированная цитокинемия и синхронность в стимулированной продукции амбивалентных цитокинов отражает четкую структурированность всей цитокиновой системы и обеспечивает необходимую последовательность механизмов, ответственных за включение процессов репарации поврежденных тканей. В то же время, дисбаланс оппозитных цитокинов, участвующих в процессе репаративной регенерации может отражаться на сроках и качестве образования костного регенерата. Оценка цитокинового репертуара сыворотки в динамике после ИПБК позволяет анализировать активность и направленность метаболических процессов в костной ткани, включая резорбцию и репарацию. Известно, что провоспалительные цитокины (IL-6, TNF- α и др.) обладают проостеокластогенной активностью, стимулируют процессы резорбции костной ткани, в частности, через индукцию RANKL и терминальную дифференцировку прекурсоров остеокластов стимулируют резорбтивную активность зрелых остеокластов. IL-6 регулирует дифференцировку остеокластических прекурсоров в зрелые остеокласты [21]. IL-4 связан с активацией хемотаксиса остеобластов, способен напрямую стимулировать пролиферацию последних на уровне костного мозга через стимуляцию мезенхимальных стромальных клеток к дифференцировке в остеобластическом направлении, опосредованном индукцией BMP-2 [22]. Кроме того, IL-4, наряду с ионами кальция, IL-13 и пероксидами, образующимися в результате реакций СРО способен регулировать адгезию остеокластов и угнетать простагландин-зависимую резорбцию костной ткани остеокластами. Иммунотропные эффекты МАГОТ могут быть многофакторными. Известно, что озон может генерироваться *in vivo* из синглетного кислорода в активированных нейтрофилах, что предположительно является следствием активации связанных генов, не исключается наличие в нейтрофилах эндогенного фермента (озоназы), способной детоксицировать озон [23, 24, 25]. В то же время, хорошо известен иммуномодулирующий эффект низких концентраций озона, заключающийся в стимуляции синтеза провоспалительных цитокинов [13, 14]. Низкие кон-

центрации озона способствуют накоплению на мембранах фагоцитирующих клеток, моноцитов и макрофагов, гидрофильных соединений (озонидов), индуцирующих синтез провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6). Озониндуцированное окисление арахидоновой кислоты, входящей в состав фосфолипидов клеточных мембран, уменьшает образование простагландинов, имеющих двойные связи и способных к окислению, тем самым обеспечивая противовоспалительный и анальгетический ответ озонотерапии. При этом, нами не обнаружено снижения концентрации в сыворотке IL-6 до значений контрольной группы, что вполне объяснимо, учитывая возможную дополнительную индукцию озонидами синтеза провоспалительных цитокинов и значимую роль IL-6 в процессах ремоделирования костной ткани. Полученные нами данные согласуются с результатами исследования, о том, что сочетание перорального приема нимесулида и внутрисуставной озонотерапии не приводит к ранней нормализации уровней провоспалительных цитокинов [26]. В то же время, МАГОТ не оказывает значимого влияния на концентрацию в сыворотке противовоспалительного цитокина IL-4, уровень которого все-таки превышал значения у здоровых лиц. Известно, что данный IL-4, наряду с IL-6, участвует в процессах костного ремоделирования, в частности, индуцирует хемотаксис остеобластов, способен напрямую стимулировать пролиферацию последних на уровне костного мозга [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В динамике после изолированного перелома бедренной кости выявлено повышение функциональной активности нейтрофилов крови (поглотительной способности, НСТ-редуцирующей способности) на 5 и 7 сутки, повышение концентрации в сыворотке IL-4 и IL-6 на 5, 7, 18 сутки наблюдения. Применение процедуры малой аутогемоозонотерапии приводит на 18 сутки наблюдения к повышению спонтанной НСТ-редуцирующей активности нейтрофилов крови, снижению концентрации в сыворотке IL-6. Полученные результаты, во-первых, дополняют имеющиеся представления о роли факторов врожденного иммунитета, в частности, функциональной активности нейтрофилов крови, концентрации в сыворотке некоторых цитокинов в патогенезе изменений гомеостаза после изолированного перелома бедренной кости, что может иметь значение в процессах ремоделирования костной ткани и являться предпосылкой для проведения дальнейших исследований по изучению регуляции репарации костной ткани после механического повреждения, выявления диагностических маркеров нарушений гомеостаза костной ткани и разработки патогенетически обоснованных методов их коррекции. Во-вторых, данные об изменении кислородзависимого метаболизма нейтрофилов и концентрации в сыворотке IL-6 в условиях применения малой аутогемоозонотерапии в комплексном лечении изолированного перелома бедренной кости расширяют современные сведения о механизме системного действия озона при травматических повреждениях длинных трубчатых костей и предполагают проведение дальнейших исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Bommakanti K., Feldhaus I., Motwani G. Trauma registry implementation in low- and middle-income countries: challenges and opportunities. The Journal of surgical research 2014; 223: 72-86.
2. Alobaidi A.S., Al-Hassani A., El-Menyar A. Early and late intramedullary nailing of femur fracture: A single center experience. International journal of critical illness and injury science 2016; 6 (3): 143-147.

3. Seshadri A., Brat G.A., Yorkgitis B.K. Phenotyping the immune response to trauma: a multiparametric systems immunology. *Critical care medicine* 2017; 45: 1523-1530.
4. Hazeldine J., Naumann D.N., Toman E. Prehospital immune responses and development of multiple organ dysfunction syndrome following traumatic injury: A prospective cohort study. *PLoS medicine* 2017; 14(7): e1002338.
5. Billiar T.R., Vodovotz Y. Time for trauma immunology. *PLoS medicine* 2017; 14(7): e1002342.
6. Johansson P.I. Traumatic endotheliopathy: a prospective observational study of 424 severely injured patients. *Annals of surgery* 2017; 265: 597-603.
7. Lord J.M., Midwinter M.J., Chen Y.F. The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment. *Lancet* 2014; 384 (9952): 1455-1465.
8. Islam M.N., Bradley B.A., Ceredig R. Sterile post-traumatic immunosuppression. *Clinical & translational immunology* 2016; 5(4): e77.
9. Relja B., Mörs K., Marzi I. Danger signals in trauma. *European journal of trauma and emergency surgery* 2018; 44(3): 301-316.
10. Bryant C.E. Advances in Toll-like receptor biology: modes of activation by diverse stimuli. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology* 2015; 50(5): 359-379.
11. Zakhvatov A.N., Belyaev A.N., Atkina N.A. The effect of intra-articular ozone therapy in the correction of cytokine imbalance in experimental post-traumatic arthritis. *Bioradikaly i antioksidanty* 2016. (3): 44-48. [Захватов А.Н., Беляев А.Н., Аткина Н.А. Влияние внутрисуставной озонотерапии в коррекции цитокинового дисбаланса при экспериментальном посттравматическом артрите. Биорадикалы и антиоксиданты 2016; (3): 44-48].
12. Torgashin A.N., Rodionova S.S., Torgashina A.V. Ozone therapy: underestimated opportunities in the treatment of large joint diseases. *Sovremennaya revmatologiya* 2019; 13 (3): 126-129. [Торгашин А.Н., Родионова С.С., Торгашина А.В. Озонотерапия – недооцененные возможности в лечении заболеваний крупных суставов. Современная ревматология 2019; 13 (3): 126-129].
13. Bocci V.A., Zanardi I., Travagli V. Ozone acting on human blood yields a hormetic dose-response relationship. *Journal of translational medicine* 2011; 9: 66.
14. Bocci V.A., Valacchi G. Nrf2 activation as target to implement therapeutic treatments. *Frontiers in chemistry* 2015; 3: 4.
15. Pomogaeva E.V. Modern classifications of fractures of the bones of the lower extremity. Yekaterinburg: UGMU; 2016. [Помогаева Е.В. Современные классификации переломов костей нижней конечности. Екатеринбург: УГМУ; 2016].
16. Kotelnikov G.P., Mironov S.P. National leadership. Traumatology. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. [Котельников Г.П., Миронов С.П. Национальное руководство. Травматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008].
17. Loi F., Córdova L.A., Pajarinen J. Inflammation, fracture and bone repair. *Bone* 2016; 86: 119-130.
18. Raggatt L.J., Wulschleger M.E., Alexander K.A. Fracture healing via periosteal callus formation requires macrophages for both initiation and progression of early endochondral ossification. *The American journal of pathology* 2014; 184: 3192-3204.
19. Jones H.R., Robb C.T., Perretti M., Rossi A.G. The role of neutrophils in inflammation resolution. *Seminars in immunology* 2016; 28: 137-145.
20. Arboleya L., Castañeda S. Osteoimmunology: The Study of the Relationship Between the Immune System and Bone Tissue. *Reumatología clínica* 2013; 9 (5): 303-315.
21. Pankov I.O., Gabdullin M.M., Emelin A.L. Study of interleukin-6 in patients with severe lower limb trauma complicated by fat embolism syndrome. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2016; (2). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24272> (accessed 26.05.2021). [Панков И.О.,

Габдуллин М.М., Емелин А.Л. Исследование интерлейкина-6 у пациентов с тяжелой травмой нижних конечностей, осложненных синдромом жировой эмболии. Современные проблемы науки и образования 2016; (2). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24272> (дата обращения: 26.05.2021)].

22. Aganov D.S., Tyrenko V.V., Tsygan E.N. et al. The role of cytokine system RANKL/RANK/OPG in the regulation of bone metabolism. *Geny i kletki* 2014; (4): 50-52. [Аганов Д.С., Тыренко В.В., Цыган Е.Н. и др. Роль цитокиновой системы RANKL/RANK/OPG в регуляции минерального обмена костной ткани. *Гены и клетки* 2014;(4): 50-52].

23. Martínez-Sánchez G., Schwartz A., Donna V.D. Potential Cytoprotective Activity of Ozone Therapy in SARS-CoV-2/COVID-19. *Antioxidants (Basel)* 2020; 9(5): 389.

24. Clavo B., Rodríguez-Esparragón F., Rodríguez-Abreu D. et al. Modulation of Oxidative Stress by Ozone Therapy in the Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Toxicity: Review and Prospects. *Antioxidants (Basel)* 2019; 8(12): 588.

25. Clavo B., Martínez-Sánchez G., Rodríguez-Esparragón F. et al. Modulation by Ozone Therapy of Oxidative Stress in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: The Background for a Randomized Clinical Trial. *International journal of molecular sciences* 2021; 22(6):2802.

26. Zakhvatov A.N., Belyaev A.N., Atkina N.A. The effect of intra-articular ozone therapy in the correction of cytokine imbalance in experimental post-traumatic arthritis. *Bioradikaly i antioksidanty* 2016 (3): 44-48. [Захватов А.Н., Беляев А.Н., Аткина Н.А. Влияние внутрисуставной озонотерапии в коррекции цитокинового дисбаланса при экспериментальном посттравматическом артрите. *Биорадикалы и антиоксиданты* 2016 (3): 44-48].

27. Korshunova E.Y., Dmitrieva L.A., Lebedev V.F. Cytokine regulation of metabolism in bone tissue. *Politравма* 2012; (3): 82-86. [Коршунова Е.Ю., Дмитриева Л.А., Лебедев В.Ф. Цитокиновая регуляция метаболизма костной ткани. *Политравма* 2012; (3): 82-86].

Таблица 1. Влияние озонотерапии на показатели функциональной активности нейтрофилов крови после изолированного перелома бедренной кости (Ме (Q₂₅; Q₇₅))

Показатели	Группа 1 (n=10)	Группа 2 5 сутки (n=70)	Группа 2а (n=35)		Группа 2б (n=35)	
			7 сутки	18 сутки	7 сутки	18 сутки
АФ, %	40,1 (39,0;40,0)	58,0 (47,0;60,0) *	57,0 (45,6;62,0) *	43,6 (41,0;48,0)	58,6 (46,3;64,2) *	41,4 (38,7-42,4)
ИФ, у.е.	1,45 (1,33;1,58)	1,67 (1,59;1,7) *	1,64 (1,58;1,69) *	1,49 (1,4;1,6)	1,68 (1,56;1,70) *	1,46 (1,34-1,58)
ФЧ, у.е.	3,62 (3,4;3,7)	3,86 (3,6;3,9) *	4,27 (3,8;4,6) *	3,5 (3,38;3,68)	4,36 (3,5;4,7) *	3,59 (3,4-3,72)
НСТ-тест спонт., акт-ть, %	17,8 (17,0;18,0)	21,3 (21,0;24,0) *	22,7 (20,0;29,3) *	18,0 (15,0;19,2)	22,9 (21,1;28,4) *	22,3 (21,7- 25,4) * #
НСТ-тест спонт.,инт-ть, у.е.	0,21 (0,21; 0,22)	0,32 (0,24;0,35) *	0,34 (0,21; 0,22) *	0,20 (0,18; 0,21)	0,35 (0,23; 0,41) *	0,35 (0,25-0,36) * #
НСТ-тест инд., акт-ть, %	41,01 (40,8;43,0)	62,5 (50,0; 64,0) *	61,0 (50,7; 62,3) *	46,2 (42,0; 49,3)	62,1 (52,4;63,4) *	43,7 (41,0-48,8)
НСТ-тест инд., инт-ть, у.е.	0,57 (0,54; 0,59)	0,62 (0,56; 0,64) *	0,65 (0,64; 0,68) *	0,60 (0,54; 0,63)	0,64 (0,63;0,67) *	0,55 (0,40-0,65)

Примечание. АФ – активность фагоцитоза, ИФ – интенсивность фагоцитоза, ФЧ – фагоцитарное число; * – значимые (p<0,02) различия с группой контроля, # – с группой 2а.

Таблица 2. Влияние озонотерапии на концентрацию цитокинов в сыворотке после изолированного перелома бедренной кости (Ме (Q₂₅; Q₇₅))

Показатели	Группа 1 (n=10)	Группа 2 (n=70) 5 сутки	Группа 2а (n=35)		Группа 2б (n=35)	
			7 сутки	18 сутки	7 сутки	18 сутки
IL-6, пг/мл	1,85 (0,69; 1,98)	156,3 (123,5; 178,4) *	154,8 (135,6; 182,2)*	149 (128,7; 154,9)*	155,1 (136,1;180,0*	98,0 (83,2;112,4)* #
IL-4, пг/мл	2,23 (0,06; 3,10)	5,8 (3,6; 6,9) *	9,3 (9,1; 10,6)*	58,9 (42,5; 62,9)*	9,6 (9,2; 10,4)*	56,6 (45,3; 64,3) *

Примечание * – значимые ($p < 0,02$) различия с группой контроля, # – с группой 2а

Сведения об авторах:

Осиков Михаил Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск, руководитель отдела научной работы ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», prof.osikov@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6487-9083. Автор, ответственный за переписку.

Давыдова Евгения Валерьевна – д.м.н., доцент, профессор кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск, заведующий отделением реабилитации ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», dav-zhenya@yandex.ru

Абрамов Кирилл Сергеевич – ассистент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск, заведующий отделением травматологии и ортопедии №2 ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», kirill-abramov86@mail.ru

Для ссылки: Бархатова Н.А. Параимплантные реакции тканей и осложнения в травматологии: современный междисциплинарный взгляд на основы патологии / Бархатова Н.А.¹, Киселёв А.С.², Киселёв И.С.¹, Бархатова Е.И.¹// Южно-Уральский медицинский журнал. – 2021. – №1. – С. 76-88

ПАРАИМПЛАНТНЫЕ РЕАКЦИИ ТКАНЕЙ И ОСЛОЖНЕНИЯ В ТРАВМАТОЛОГИИ: СОВРЕМЕННЫЙ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ВЗГЛЯД НА ОСНОВЫ ПАТОЛОГИИ

Бархатова Н.А.¹, Киселёв А.С.², Киселёв И.С.¹, Бархатова Е.И.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия

² Муниципальное автономное учреждение здравоохранения, Ордена Трудового Красного Знамени, Городская клиническая больница №1, Челябинск, Россия

PARA-IMPLANT TISSUE REACTIONS AND COMPLICATIONS IN TRAUMATOLOGY: A MODERN INTERDISCIPLINARY VIEW OF THE FOUNDATIONS OF PATHOLOGY

Barkhatova N.A.¹, Kiselev A.S.², Kiselev I.S.¹, Barkhatova E.I.¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia

² Municipal Autonomous Healthcare Institution, Order of the Red Banner of Labor, City Clinical Hospital №1, Chelyabinsk, Russia

РЕЗЮМЕ

Современную травматологию и ортопедию отличает активное развитие хирургических способов коррекции опорно-двигательного аппарата, а также совершенствование методов остеосинтеза с использованием биоинертных погружных и внешних фиксаторов и использование различных методик протезирования суставов. Рост оперативных методов лечения неизбежно повышает число и разнообразие осложнений, ранняя диагностика и лечение которых поддерживает актуальность данной проблемы.

Цель работы – провести анализ публикаций, посвящённых вопросам этиопатогенеза различных вариантов параимплантных реакций тканей и осложнений за последние 10-15 лет.

Результаты исследований. В настоящее время спектр параимплантных осложнений не ограничивается проявлениями раневой инфекции. Наряду с осложнениями бактериальной природы отмечается рост различных вариантов асептических иммуно-аллергических, гранулематозных и фиброзно-пролиферативных изменений параимплантных тканей. Изучение вопросов ранней диагностики, профилактики и тактики лечения параимплантных инфекций разработаны

в достаточной мере и представлены в виде клинических рекомендаций и алгоритмов тактики лечения. Несколько иначе обстоит дело с асептическими вариантами реакций и осложнений, изучением которых в большей мере заняты патоморфологи, патофизиологи, иммунологи и цитологи. Сложные клеточные реакции с разнообразными структурными и функциональными изменениями макрофагов, фибробластов и других иммунных и мезенхимальных клеток в ответ на присутствие имплантов отличаются разнообразием, сложностью межклеточных взаимодействий, разнообразием местных и системных эффектов.

Закключение. Диагностика варианта параимплантных осложнений и реакций тканей требует планомерного подхода, специфичных междисциплинарных знаний и направленности поиска причин. Подтверждение инфекционной природы осложнения позволяет использовать разработанные варианты тактики лечения в зависимости от вида и формы инфекции. При этом подтверждение гранулематозного, фиброзно-пролиферативного или иммуно-аллергического характера воспаления в отсутствии бактериального триггера требует индивидуальной тактики лечения, многие аспекты которого сейчас находятся на стадии изучения.

Ключевые слова: параимплантная инфекция, параимплантная реакция, гранулематозное воспаление, многоядерные клетки Лангханса

SUMMARY

Modern traumatology and orthopedics are distinguished by the active development of surgical methods for correcting the musculoskeletal system, as well as the improvement of osteosynthesis methods using bioinert immersed and external fixators and the use of various methods of joint prosthetics. The growth of surgical methods of treatment inevitably increases the number and variety of complications, early diagnosis and treatment of which maintains the urgency of this problem.

The purpose of work – to analyze publications devoted to the etiopathogenesis of various variants of paraimplant tissue reactions and complications over the past 10-15 years.

Research results. Currently, the spectrum of paraimplant complications is not limited to manifestations of wound infection. Along with complications of a bacterial nature, there is an increase in various variants of aseptic immuno-allergic, granulomatous and fibro-proliferative changes in paraimplant tissues. The study of issues of early diagnosis, prevention and treatment tactics for para-implant infections have been sufficiently developed and presented in the form of clinical guidelines and treatment tactics algorithms. The situation is somewhat different with aseptic variants of reactions and complications, the study of which is mostly occupied by pathomorphologists, pathophysiologists, immunologists and cytologists. Complex cellular reactions with various structural and functional changes in macrophages, fibroblasts and other immune and mesenchymal cells in response to the presence of implants are distinguished by a variety, complexity of intercellular interactions, and a variety of local and systemic effects.

Conclusion. Diagnosis of a variant of paraimplant complications and tissue reactions requires a systematic approach, specific interdisciplinary knowledge and a focus on finding the causes. Confirmation of the infectious nature of the complication allows the use of the developed treatment tactics, depending on the type and form of infection. At the same time, confirmation of the granulomatous, fibro-proliferative, or immuno-allergic nature of inflammation in the absence of a bacterial trigger requires individual treatment tactics, many aspects of which are currently under study.

Keywords: paraimplant infection, paraimplant reaction, granulomatous inflammation, multinucleated Langhans cells.

ВВЕДЕНИЕ

Современная травматология и ортопедия за последние десятилетия серьёзно изменила подходы к лечению переломов костей и патологии суставов. Превалирующие в XX веке методики консервативного лечения переломов и остеоартрозов сейчас всё чаще заменяет активная хирургическая тактика с использованием погружного металлостеосинтеза, аппаратов внешней фиксации и протезирования суставов [1,2].

Несомненно, внедряемые технологии и тактика лечения ставят перед собой основную цель – улучшить результаты и сократить сроки лечения, максимально активизировать больных и решить вопрос хронического болевого синдрома при артрозах. Использование биоинертных металлических сплавов, применение прочных полимерных материалов, современные нанотехнологии и индивидуальное 3D-моделирование имплантов и протезов, делают применение методик более широко доступными и адекватными поставленным клиническим задачам. Но, тем не менее, не всё так идеально, как хотелось бы [2].

Рост числа случаев металлостеосинтеза и протезирования суставов при переломах существенно увеличил количество больных с послеоперационным остеомиелитом и параимплантными осложнениями. В спектре гнойных заболеваний становится всё больше пациентов с ранними и особенно поздними осложнениями после протезирования суставов по поводу артрозов и ревматической патологии [4].

Ведение больных с осложнениями после протезирования суставов является особой проблемой гнойной хирургии, так как требует нестандартных решений и особого подхода при выборе тактики лечения. В настоящее время существуют ряд принципиальных подходов, принятых международной согласительной конференцией в 2013 году. Длительные курсы антибактериальной терапии, применение одноэтапного и двухэтапного ревизионного протезирования, применение артродезирования суставов при безуспешности избранной тактики лечения осложнений сейчас являются отправными алгоритмами лечения перипротезных инфекционных осложнений [1, 5, 6].

Но в этой связи остаются нерешёнными вопросы устранения воспалительных изменений в области суставов при безуспешном поиске возбудителя инфекции, который сейчас расценивают как сложность идентификации бактерий из-за их низкой вирулентности, трудной культивируемости или формирования биоплёнки [7, 8].

Публикации специалистов по травматологии, ортопедии и гнойной хирургии, посвящённые этой тематике, в вопросах этиопатогенеза осложнений, как правило, ограничиваются превалированием инфекционной природы патологии, на долю которой отводят от 1,5% до 12,5% всех прооперированных больных. При этом на этапах лечения доля подтверждённых случаев параимплантной инфекции возрастает до 58-75% случаев [2]. Именно поиск возбудителя инфекции в наши дни ставится главной задачей клинициста при наличии воспалительных проявлений в области установленного импланта или протеза. Асептический характер воспаления сейчас принято считать весьма редким и отрицательные посевы рекомендуется трактовать как недоказанный вариант вялотекущей инфекции, к которому следует применять длительные курсы антибактериальной терапии. При этом клиницистов часто не смущает отсутствие положительного эффекта от лечения [9, 10].

Почему не всегда возможно доказать инфекционную природу осложнения после металлостеосинтеза или протезирования суставов? Как трактовать такие клинические случаи? Какова их природа? Как подобрать адекватное лечение в сложных и неоднозначных клинических ситуациях? Эти вопросы поддерживают и определяют актуальность исследований в данном разделе травматологии и гнойной хирургии и требуют расширения границ познания с выходом за привычные рамки хирургии.

Цель исследования – провести анализ публикаций, посвящённых вопросам этиопатогенеза различных вариантов параимплантных реакций тканей и осложнений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленной цели был проведён анализ публикаций отечественных и зарубежных авторов за последние 5-10 лет, посвящённых вопросам особенностей этиопатогенеза параимплантных реакций тканей и осложнений с точки зрения междисциплинарного подхода, включающего мнения клиницистов различных специальностей, а также микробиологов, иммунологов, патоморфологов, патофизиологов, включая результаты различных экспериментальных исследований в этой области.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Учитывая тот факт, что любой инородный материал, вживляемый в организм человека с лечебной, коррекционной или иной целью на различный срок называют имплантом, отпадает необходимость разделять некоторые, общие для всех имплантаций осложнения. Так, раневые инфекции могут быть одним из таких примеров. Как показал анализ публикаций именно гнойные инфекции большинство исследователей считают наиболее частой причиной воспалительных изменений и несостоятельности протезов суставов, параимплантных раневых гнойных осложнений в раннем послеоперационном периоде и послеоперационных остеомиелитов на более поздних стадиях развития патологии. Частота инфекционных осложнений составляет 1,5-4,7% при протезировании и 5-19% после металлостеосинтеза при переломах [2, 4, 9].

Среди источников инфекции в равной степени отводится роль и экзогенным и эндогенным штаммам возбудителей. Среди экзогенной микрофлоры наибольшее значение имеют стафилококки, синегнойная палочка, ацинетобактерии, протей, энтеробактерии, стрептококки. В развитии экзогенной инфекции важное значение придают наличию первичного инфицирования тканей при открытых переломах [11].

Определённую роль в развитии экзогенной инфекции отводят нарушениям правил асептики и антисептики во время хирургических операций и в раннем послеоперационном периоде. В таких случаях возрастает роль госпитальных полирезистентных штаммов возбудителей, среди которых преобладают ацинетобактерии, синегнойная палочка в форме моноинфекции или в сочетании с различными видами стафилококков, кишечной палочки, протей и более редких видов возбудителей (коринебактерии, пептококки, фузобактерии, пептострептококки, вейлонеллы, моракселлы) [6].

Немаловажное значение отводят и эндогенным источникам инфекции, из которых возбудители гематогенным путём попадают в зону имплантации металлоконструкции или протезированного сустава. Среди таких вялотекущих и хронических очагов чаще всего выступает одонтогенная и урогенная инфекции. На фоне сахарного диабета и метаболических

расстройств возможными источниками становятся хронические язвы кожи и мягких тканей, воспалительные и дисбиотические процессы в желудочно-кишечном тракте, а также хронические инфекции ЛОР органов. В раннем посттравматическом и послеоперационном периоде особое значение придают сосудистым реакциям стрессового типа, при которых возможна транслокация микрофлоры из естественных биоценозов с формированием очага инфекции в зоне импланта или установленного протеза сустава [12].

Верификация штамма микрофлоры и идентификация её источника могут быть выполнены при бактериологических исследованиях проб, взятых не только из очага раневой послеоперационной инфекции, но и из потенциальных источников инфекции. Так как подобный масштабный поиск источника возбудителя достаточно затратный, его используют в случаях тяжёлых форм генерализованной инфекции, когда возникает необходимость санации не только вторичных очагов воспаления, но и первичного источника инфекции [12, 13].

Важным аспектом сложности лечения и диагностики параимплантных инфекций является тенденция патогенных возбудителей к формированию биоплёнок. Микрофлора, попавшая в ткани с имплантированным биоинертным и бионедеградируемым инородным телом (протез, металлоконструкция) получает возможность свободно адгезироваться и колонизировать его поверхность. В условиях ограниченного доступа иммунных клеток к зоне импланта патогенные штаммы быстро переходят из стадии образования первичной колонии в стадию созревающей и зрелой биоплёнки, при которой бактерии практически прекращают своё деление и переходят в своеобразный «стазис». В таком состоянии они не проявляют агрессивные свойства, что определяет минимальную ответную реакцию организма на их присутствие, особенно в отношении условно-патогенной флоры, к которой имеется определённый уровень «антигенной терпимости». В составе микст-инфекции условно-патогенные штаммы располагаются в поверхностных слоях биоплёнки, а патогенная флора расположена в глубине биоматрикса, что имеет важное биологическое значение для «выживания» основных патогенов [14].

На определённом этапе биоплёнка неизбежно переходит в стадию деградации, в которой происходит нарушение структуры биоматрикса, его разрыхление и формирование планктонных форм возбудителей. На стадии «расселения» и проникновения в окружающие ткани бактерии приобретают более высокие патогенные свойства, необходимые для преодоления факторов иммунной защиты организма, в ответ активируются воспалительные реакции организма, что приводит к манифестации острого очага инфекции [15].

Элиминация патогенных штаммов в стадии планктонной формы более вероятна и достижима за счёт активной хирургической санации очага воспаления и продолжительных курсов местной и системной антибактериальной терапии. Полная элиминация микрофлоры позволяет сохранить установленный протез или выполнить успешное репротезирование. В тоже время наличие резистентной флоры или неадекватность дозы, курса, вида антибактериальной терапии может привести к снижению числа возбудителей ниже порогового уровня и открыть для них возможность повторной колонизации и формирования биоплёнки, что клинически совпадает с фазой ремиссии при послеоперационных остеомиелитах или минимальных воспалительных изменениях в области протезированных суставов. Понимание сути данных биологических процессов объясняет сложности верификации патогена и определяет возможные пути решения клинических задач [15].

Но если взглянуть на клинические особенности вторичных воспалительных изменений параимплантных тканей и несостоятельности протезов чуть более широко, то станет очевидным, что в тех случаях, когда бактериальный агент не удаётся идентифицировать в острой стадии воспалительных реакций, инфекционная природа осложнения становится менее очевидной или достаточно спорной.

Публикации специалистов по микробиологии и антибактериальной химиотерапии предлагают использовать для верификации возбудителей методику ПЦР, газохроматографию, применять микробиологические исследования синовиальной жидкости, гомогенизированных биоптатов параимплантных тканей и соникационной жидкости, полученной при ультразвуковой обработке имплантов и элементов протеза [13, 14].

Среди лабораторных показателей, которые считают достоверными признаками инфекции, лейкоцитоз, палочкоядерный нейтрофиллёз, определённые иммунофенотипы лимфоцитов и моноцитов периферической крови, увеличение СОЭ, рост уровня С-реактивного белка и ферритина. При тяжёлых формах параимплантной инфекции с клиникой сепсиса и септического шока отмечают существенное повышение уровня цитокинов (ИЛ-1, -4, -6, -17, ФНО) и прокальцитонина [16].

Рост уровня данных показателей, безусловно, говорит о наличии инфекционного очага воспаления, но не всегда помогает с его топической диагностикой. В сложных случаях к более достоверным признакам инфекции относят результаты цитоморфологических и гистологических исследований клеточных и тканевых биоптатов параимплантных и парaproтезных тканей, синовиальной жидкости и отделяемого из свищей и ран. Ряд авторов придерживается мнения о том, что наличие D-лактата, лейкоцитэстеразы, цитоза более 1300 клеток в мкл и рост удельного содержания нейтрофилов выше 71% в синовиальной жидкости, а также наличие нейтрофилов в биоптатах параимплантных тканей будет иметь решающее значение при определении инфекционной природы осложнения [17, 18, 19].

В настоящее время большинство травматологов и гнойных хирургов, сходятся во мнении, что на долю острых и хронических инфекций приходится 42-78% случаев клинических проявлений воспаления после металлостеосинтеза и протезирования. При этом в сложных для диагностики случаях описанные выше методики позволяют повысить долю подтверждённой инфекции ещё на 1,5-19% [6].

Тем не менее, по данным других авторов для 24-57% клинических случаев причина воспалительных изменений параимплантных тканей остаётся не установленной даже после многократных попыток верификации возбудителя и определения содержания маркёров воспаления. У таких пациентов поиск возбудителя затягивается на длительный срок, не позволяет своевременно сделать адекватный выбор тактики лечения, а применяемая терапия *ex juvantibus* часто не приносит желаемого клинического эффекта [1, 20].

Оказавшись в подобном диагностическом и тактическом «тупике», клиницисту не остаётся иного выхода, как выйти за рамки гнойной хирургии и травматологии, и вспомнить о том, что инфекция лишь один из возможных вариантов реакций организма на импланты. Бурному развитию травматологии и ортопедии на рубеже столетий предшествовали инновационные технологии XX века в рамках стоматологии, пластической и сердечно-сосудистой хирургии. Появление новых биodeградируемых материалов и полимерных сетчатых имплантов привлекло внимание патоморфологов, иммунологов, стоматологов, хирургов, гинеколо-

гов и урологов [21]. В настоящее время в литературе представлено достаточно много публикаций челюстно-лицевых и пластических хирургов об особенностях и природе осложнений после имплантации металлоконструкций и полимерных материалов [20]. Имеются сообщения, о развитии вторичных воспалительных изменений слизистой дёсен на фоне гальваноза при металлостеосинтезе, который сопровождается ростом на костных потенциометрических показателей при послеоперационном остеомиелите нижней челюсти [22].

Публикации патоморфологов и патофизиологов не обошли вниманием особенности клеточных реакций в ответ на присутствие биodeградируемых и бионedeградируемых сетчатых имплантов и шовных материалов различной химической природы (полигидроскиалканоаты, полипропилен, силикон, полилактиды, полигликолиды). Результаты экспериментальных и клинических исследований указывают на характерную стадийность местных реакции тканей, в которой асептическое воспаление «призвано» сформировать фиброзную капсулу вокруг импланта с последующим длительным процессом элиминации его компонентов за счёт ферментативной и фагоцитарной активности макрофагов. Результаты многих клинических и экспериментальных исследований доказывают возможность асептического воспаления с преобладанием иммуно-аллергических и воспалительно-пролиферативных реакций тканей в ответ на наличие импланта [23, 24].

В 2011 году мировое научное сообщество признало существование, так называемого, ASIA синдрома (Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants) или синдрома Шонфельда, при котором контакт с внутренними или внешними триггерными факторами (адьювантами) сопровождается ответной гиперергической реакцией иммунной системы с развитием клинических проявлений аутоиммунного воспалительного изменения в тканях и органах. В качестве таких иммунных триггеров рассматривают грудные силиконовые импланты (силиконоз), косметические филлеры (силиконовый гель, минеральные масла), гидроксид алюминия, липополисахариды, сквален, входящие в качестве иммунных адьювантов вакцин (против гриппа, кори, вирусного гепатита, папилломавируса человека) (синдром Персидского залива, поствакцинальный макрофагальный миофасциальный синдром). К подобным иммунным триггерам относят фенол, полистирол, аммиак, полимерные композиты (синдром «больных» зданий). Такие вещества, поступая в организм человека при имплантации или в составе лечебно-профилактических препаратов, стимулируют В-лимфоциты, которые вырабатывают антитела, активируют Toll и NOD рецепторный аппарат иммунных клеток, что сопровождается каскадным ростом уровня интерлейкина-1В и интерлейкина-18, отвечающих за обеспечение хронического воспалительного процесса. Клиническим проявлением синдрома Шонфельда является фиброзное изменение тканей, гранулематозное воспаление вокруг имплантов, а также частое развитие аутоиммунных ревматических заболеваний, гранулематозных васкулитов, патологии нервной, пищеварительной и дыхательной систем [25].

Развитие асептических воспалительных, иммуно-аллергических, продуктивно-воспалительных и фиброзно-пролиферативных реакций иногда связывают с генетической предрасположенностью. Так, синдром Шонфельда ассоциируется с носительством HLA-DRB1 или HLA-DRB4, а развитие первично хронического очага послеоперационного остеомиелита чаще отмечают у лиц с повышенной экспрессией интерлейкина-4, обусловленного генотипом 589С/Т, в то время как генотип 589Т/Т сопряжён с низкой выработкой данного цитокина, что определяет более частое развитие острой формы инфекции [24, 25].

Несмотря на все достижения клинической медицины в наши дни для морфологов и патофизиологов остаются своеобразной «загадкой» клеточные модификации макрофагов, которые способны трансформироваться в эпителиоидные или многоядерные клетки, роль и функцию которых до сих пор изучают. По мнению одних исследователей эти реакции связаны с несостоятельностью иммунного ответа и с неспособностью элиминировать имеющийся биогенный (бактерии, грибы, простейшие) или абиогенный объект (имплант, протез, химический адъювант). Другие исследователи считают, что данные модифицированные клетки, напротив, обеспечивают иммунные реакции приспособительного плана для поддержания «нестерильного» иммунитета при инфекциях или обеспечивают долговременную каскадную реакцию иммунной системы, сосудистой и соединительной ткани при наличии инородного тела абиогенной природы [26].

Процесс образования гигантских клеток инородных тел в ответ на присутствие биоиндеградируемого импланта напрямую зависит от адгезивных свойств материала. Инициатором трансформации макрофагов в многоядерные клетки служит процесс их прикрепления к поверхности импланта. При невозможности реализовать механизмы фагоцитоза, макрофаги безрезультатно экскретируют гидролитические ферменты с целью лизиса инородного тела. При этом утрата лизосомального аппарата запускает генетически детерминированные механизмы аутофагии, апоптоза, которому противостоит формирование многоядерных симпластов. Первоначально за счёт амитоза происходит формирование двуядерных макрофагов, которые в последующем за счёт многократного слияния с одноядерными макрофагами образуют гигантские клетки инородных тел [27, 28].

Исследования цитокинового профиля эпителиоидных и многоядерных клеток показывает превалирование их гуморальной регуляции воспалительных реакций, сходное с элементами гранулематозного воспаления при хронических инфекциях (туберкулёз, лепра) или аутоиммунных заболеваниях (гранулематозный васкулит, болезнь Крона, хроническая гранулематозная болезнь и т.д.), что объясняет признаки воспаления тканей в зоне импланта в отсутствии бактериального агента (асептическое воспаление) [29]. Присутствие многоядерных клеток в парапротезных тканях описывают многие исследователи, отмечая взаимосвязь между их наличием и выраженностью остеолитических процессов, приводящих к расшатыванию компонентов протеза и его вторичной нестабильности [1, 10].

Ещё одним важным эффектом присутствия многоядерных и эпителиоидных клеток в тканях считают их активирующее влияние на размножение, активацию и созревание тканевых фибробластов, что определяет фиброзно-пролиферативные изменения вокруг протезов и имплантов. В тоже время результаты экспериментальных исследований гранулематозного воспаления с участием многоядерных клеток указывают на то, что рост числа ядер в клетках Лангхганса сопряжено с ростом уровня гамма интерферона и активацией матриксных металлопротеиназ, которые обеспечивают противofiбротический эффект, поддерживая воспалительную и гидролитическую активность макрофагов для элиминации или биодеградации адъюванта, импланта или бактерий [30].

В этой связи интересны сообщения пластических хирургов, описывающие закономерные стадии изменения тканей вокруг силиконовых имплантов грудной железы, среди которых неизбежно регистрируют фиброз параимплантных тканей. При этом скорость формирования и толщина фиброзной капсулы вокруг протеза во многом зависит от индивидуальных особенностей организма [23].

Подобные этим изменения парапротезных тканей описаны и после протезирования суставов. В таких случаях даже при отсутствии воспалительных проявлений в области сустава, фиброз параартикулярных тканей существенно ограничивает объём движений в протезированном суставе, снижая качество жизни и двигательную активность пациентов [1].

Следует отметить, что наличие асептических воспалительных реакций, гранулематозных и фиброзных изменений параимплантных тканей может осложнить присоединение вторичной экзогенной или эндогенной инфекции, который протекает менее активно, чаще соответствуя клинике подострой или хронической вялотекущей формы инфекции. При этом в зоне очага воспаления лишённые вакуолей макрофаги в форме эпителиоидных или многоядерных клеток, сохраняют способность к фагоцитозу, но в отсутствии его завершения (блокировка лизиса и накопление фагосом) в них отмечается эндоцитобиоз условно-патогенной флоры. Этот процесс сопровождается остановкой роста и размножения микрофлоры, переводя её в своеобразное дормантное состояние, когда она не способна инициировать инфекционное воспаление, а при бактериологических исследованиях часто проявляет свойства трудной культивируемости [26].

Эпителиоидные и многоядерные трансформации макрофагов сейчас рассматривают как возможные резервуары и источники вторичной параимплантной инфекции. И в этой связи важны наблюдения морфологов, которые выделяют гранулематозное воспаление иммунного и неиммунного типа. Для иммунных гранулём характерно наличие эпителиоидных и многоядерных клеток Пирогова-Лангханса, у которых ядра расположены в виде короны по периметру цитолеммы. Для неиммунных гранулём характерны гигантские клетки инородных тел, ядра которых расположены чаще всего хаотично в центральной части клетки. Эти цитоморфологические особенности клеток следует учитывать на этапах диагностики клинического варианта осложнения [26, 31].

Что касается тактики лечения, при наличии параимплантных осложнений с признаками местных иммуно-аллергических клеточных реакций определённый положительный эффект может быть получен при использовании курсов антигистаминных средств или стероидных гормонов. Применение последних чаще показано при сопутствующей ревматической патологии и требует полного исключения возможного наличия инфекции в области протеза.

Наиболее сложным представляется лечение параимплантного гранулематозного воспаления. Описано получение определённого клинического эффекта снижения активности многоядерных макрофагов путём применения стероидных гормонов (Дексаметазон), нестероидных противовоспалительных (Ибупрофен), неспецифических антицитокиновых (Пентоксифиллин), гипополипидемических препаратов (Симвастатин), а также антигипоксантов (Гипоксен). Но следует отметить, что эти методы лечения лишь облегчают симптомы воспаления, практически не влияя на параимплантные фиброзно-пролиферативные процессы, инициированные этими видоизменёнными макрофагами [32].

В настоящее время большинство исследователей и клиницистов сходятся во мнении, что единственным способом полностью прекратить вторичные изменения тканей и нивелировать имеющиеся воспалительные, пролиферативные и гранулематозные клеточные реакции является удаление установленных имплантов, так как только в отсутствии чужеродного материала отпадает необходимость в особых формах реакции на уровне тканей и клеток организма. Такой вариант лечения приемлем при металлостеосинтезе, но при осложнениях

после протезирования аналогичный подход к лечению потребует формирование артродеза, что более существенно влияет на качество жизни больных и требует принятия индивидуального обоснованного и взвешенного решения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совершенствование способов лечения травматических повреждений и воспалительно-дегенеративных заболеваний костно-суставной системы является одной из главных задач современной травматологии и ортопедии. Активная хирургическая тактика при лечении переломов и применение современных минимально инвазивных операций металлоостеосинтеза, совершенствование биоинертных свойств материалов для имплантов и техники протезирования суставов являются отличительной чертой современной клинической травматологии.

Безусловно, подобные инновации отвечают требованиям времени, но при этом следует помнить, что человеческий организм остаётся сложной биологической системой, внедрение в жизнедеятельность которого не всегда остаётся без индивидуального ответа на уровне клеток и тканей. Применение любых оперативных методик снижает защитную барьерную функцию кожи и повышает риск вторичных раневых инфекций, возбудители которых в современных условиях приобретают особые черты сосуществования с организмом человека, трудно поддающиеся элиминации и сохраняя устойчивость к проводимому лечению.

Но даже при отсутствии инфекционного агента в зоне импланта нередко наблюдаются вторичные воспалительные, иммуно-аллергические или фиброзно-пролиферативные изменения, которые нивелируют положительные эффекты применяемого лечения, замедляют репаративные процессы в костной ткани или сопровождаются формированием очага хронического воспаления, который существенно влияет на качество жизни, функциональное состояние и двигательную активность пациента.

В этих условиях понимание сути и механизмов развития патофизиологических вариантов ответной реакции параимплантных тканей для клинициста особенно важно, так как позволяет сократить сроки диагностики варианта осложнения и подобрать индивидуальную адекватную и успешную тактику лечения. При этом следует отметить, что многие аспекты диагностики и лечения параимплантных осложнений и реакций в настоящее время находятся на стадии изучения и поиска наиболее эффективных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Revision knee arthroplasty: a guide for doctors / ed. D.J. Jacofsky, E.K. Headley. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. [Ревизионное эндопротезирование коленного сустава: руководство для врачей / под ред. Д.Дж. Джакофски, Э.К. Хедли. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015]
2. Shymon V.M., Kubash V.I. Current state of the problem of osteomyelitis (analytical review of literature). *Trauma* 2018; 19 (4): 101-106. [Шимон В.М., Кубаш В.И. Современное состояние проблемы остеомиелита (аналитический обзор литературы). *Травма* 2018; 19 (4): 101-106.]
3. Samartsev V.A., Kadyntsev I.V. Prevention and surgical techniques for treatment of posttraumatic extremity osteomyelitis. *Permskii meditsinskii zhurnal* 2015; 32 (5): 18-23. [Самарцев В.А., Кадынцев И.В. Пути профилактики и способы хирургического лечения посттравматического остеомиелита костей конечностей. *Пермский медицинский журнал* 2015; 32 (5): 18-23.]
4. Mironov S.P., Tsiskarashvili A.V., Gorbatiuk D.S. Chronic post-traumatic osteomyelitis as a problem of contemporary traumatology and orthopedics (literature review). *Orthopaedic genius* 2019; 25

(4): 610-621. [Миронов С.П., Цискарашвили А.В., Горбатьюк Д.С. Хронический посттравматический остеомиелит как проблема современной травматологии и ортопедии (обзор литературы). *Гений ортопедии* 2019; 25 (4): 610-621.]

5. Consensus conference on the problems of periprosthetic infection 30.07-01.08.2013. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* 2013; (4): 108-110. [Согласительная конференция по проблемам перипротезной инфекции 30.07-01.08.2013. *Травматология и ортопедия России* 2013; (4): 108-110.]

6. Kliushin N.M., Ermakov A.M., Naumenko Z.S. et al. Etiology of acute periprosthetic joint infection and the results of its surgical treatment. *Orthopaedic genius* 2017; 23 (4): 417-422. [Клюшин Н.М., Ермаков А.М., Науменко З.С. и др. Этиология острой перипротезной инфекции суставов и результаты её хирургического лечения. *Гений ортопедии* 2017; 23 (4): 417-422.]

7. Murylev V., Kukovenko G., Elizarov P. et al. Periprosthetic infection during hip arthroplasty. *Vrach* 2018; 29 (3): 17-22. [Мурылев В., Куковенко Г., Елизаров П. и др. Перипротезная инфекция при эндопротезировании тазобедренного сустава. *Врач* 2018; 29 (3): 17-22.]

8. Zimmerli W. Orthopaedic device-associated infection. *Clinical microbiology and infection* 2018; (34): 1160-1161.

9. Khramov A.E., Makarov M.A., Byalik E.I. et al. Periprosthetic joint infection in patients with rheumatic diseases: the problems of diagnosis, prevention, and treatment. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* 2015; 53 (5): 558-563. [Храмов А.Э., Макаров М.А., Бялик Е.И. и др. Проблемы диагностики, профилактики и лечения перипротезной инфекции у больных ревматическими заболеваниями. *Научно-практическая ревматология* 2015; 53 (5): 558-563.]

10. Oshkukov S.A. Surgical treatment of periprosthetic infection of the hip and knee joints: abstract dis. ... candidate of medical sciences. Moscow; 2017. [Ошкуков С.А. Хирургическое лечение перипротезной инфекции тазобедренного и коленного суставов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2017.]

11. Shchukin P.P., Strel'nikova N.V., Kol'tsov I.P. Clinically significant strains of microorganisms in chronic postoperative osteomyelitis of the sternum. *Tendencii razvitiya nauki i obrazovaniya* 2019; (47): 73-76. [Щукин П.П., Стрельникова Н.В., Кольцов И.П. Клинически значимые штаммы микроорганизмов при хронических послеоперационных остеомиелитах грудины. *Тенденции развития науки и образования* 2019; (47): 73-76.]

12. Sheraliev T.U., Pavlov V.V., Kretien S.O. et al. Early deep periprosthetic hip infection of odontogenic origin (case report). *Travmatologiya i ortopediya Rossii* 2019; 25(4): 141-149. [Шералиев Т.У., Павлов В.В., Кретьен С.О. и др. Ранняя глубокая перипротезная инфекция тазобедренного сустава одонтогенной этиологии (клинический случай). *Травматология и ортопедия России* 2019; 25(4): 141-149.]

13. Kimaikina O.V., Grigoricheva L.G. The role of microbiological examination of synovial fluid at the preoperative stage in the diagnosis of periprosthetic infection. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* 2017; 19(1): 21. [Кимайкина О.В., Григоричева Л.Г. Роль микробиологического исследования синовиальной жидкости на дооперационном этапе в диагностике перипротезной инфекции. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2017; 19(1): 21.]

14. Petukhova I.N., Sokolovskii A.V., Grigor'evskaya Z.V. et al. Infections associated with the installation of foreign materials (prostheses, meshes, implants). *Zlokachestvennye opukholi* 2017; 7 (3): 57-60. [Петухова И.Н., Соколовский А.В., Григорьевская З.В. и др. Инфекции, связанные с установкой инородных материалов (протезы, сетки, импланты). *Злокачественные опухоли* 2017; 7 (3): 57-60.]

15. Shpinyak S.P., Barabash A.P., Barabash Yu.A. Optimization of diagnosis and treatment for periprosthetic knee infection. *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova* 2017; (3): 14-19. [Шпиняк С.П., Барабаш А.П., Барабаш Ю.А. Оптимизация диагностики и лечения перипротезной инфекции коленного сустава. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова* 2017; (3): 14-19.]

16.Paskova E.V., Markelova E.V., Shakhgeldyan K.I. et al. Role of cytokine-mediated mechanisms in development of post-traumatic mandibular osteomyelitis. *Meditinskaya immunologiya* 2019; 21 (5): 953-958. [Паскова Е.В., Маркелова Е.В., Шахгельдян К.И. и др. Роль цитокин-опосредованных механизмов в развитии посттравматического остеомиелита нижней челюсти. *Медицинская иммунология* 2019; 21 (5): 953-958.]

17.Kimaikina O.V., Grigorieva L.G., Naidanov V.F. et al. Experience in using the reaction zone of leukocytetesterase test strips in the diagnosis of periprosthetic joint infection. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 2016; 61 (9): 580. [Кимайкина О.В., Григоричева Л.Г., Найданов В.Ф. и др. Опыт использования реакционной зоны тест-полосок на лейкоцитэстеразу в диагностике перипротезной инфекции суставов. *Клиническая лабораторная диагностика* 2016; 61 (9): 580.]

18.Popovtseva A.V., Zolovkina A.G., Grigorieva L.G. The effectiveness of the study of synovial fluid for the diagnosis of periprosthetic infection. *Laboratoriya* 2017; (S2): 44. [Поповцева А.В., Золовкина А.Г., Григоричева Л.Г. Эффективность исследования синовиальной жидкости для диагностики перипротезной инфекции. *Лаборатория* 2017; (S2): 44.]

19.Zolovkina A.G., Popovceva A.V. D-lactate – clinical efficacy of a laboratory marker in the diagnosis of periprosthetic infection. *Laboratornaya sluzhba* 2018; 7 (3-2): 135. [Золовкина А.Г., Поповцева А.В. D-лактат – клиническая эффективность лабораторного маркера в диагностике перипротезной инфекции. *Лабораторная служба* 2018; 7 (3-2): 135.]

20.Hryhorovskiy V.V., Hrytsai M.P., Kolov H.B. et al. Morphological indicators of a tissue condition, allied to metal plates, at infectious complications of osteosynthesis, frequency of occurrence and correlation dependences. *Vestnik ortopedii, travmatologii i protezirovaniya* 2016; (2): 17-24. [Григорьевский В.В., Грицай Н.П., Колов Г.Б. и др. Морфологические показатели состояния тканей, прилежащих к металлическим пластинам, при инфекционных осложнениях остеосинтеза, частота встречаемости, корреляционные зависимости. *Вестник ортопедии, травматологии и протезирования* 2016; (2): 17-24.]

21.Kuznetsova I.V., Maiborodin I.V., Shevela A.I. et al. Peculiarities of tissue reactions to implantation of non-degradable surgical materials. *Morfologiya* 2014; 145 (1): 53-59. [Кузнецова И.В., Майбородин И.В., Шевела А.И. и др. Особенности перифокальных тканевых реакций после имплантации нелизируемых хирургических материалов. *Морфология* 2014; 145 (1): 53-59.]

22.Tymofieiev O., Vasadze N. Bone potentiometric indexes at posttraumatic osteomyelitis, developing after metalosteosynthesis *Sovremennaya stomatologiya* 2014; (3): 76. [Тимофеев А.А., Васадзе Н. Накостные потенциометрические показатели при посттравматическом остеомиелите нижней челюсти, развившемся после металлостеосинтеза. *Современная стоматология* 2014; (3): 76.]

23.Maiborodin I.V., Shevela A.I., Kuznetsova I.V. et al. Tissue responses to silicone materials in the body. *Arkhiv patologii* 2013; 75 (4): 28-33. [Майбородин И.В., Шевела А.И., Кузнецова И.В. и др. Тканевые реакции на силиконовые материалы в организме. *Архив патологии* 2013; 75 (4): 28-33.]

24.Maiborodin I.V., Kuznetsova I.V., Shevela A.I. et al. Tissue reactions to the use of implants manufactured from lactic acid polymers. *Morfologiya* 2014; 146 (4): 78-89. [Майбородин И.В., Кузнецова И.В., Шевела А.И. и др. Тканевые реакции при использовании имплантов из полимеров молочной кислоты. *Морфология* 2014; 146 (4): 78-89.]

25.Radenska-Lopovok S.G., Volkova P. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *Arkhiv patologii* 2018; 80 (5): 56-62. [Раденска-Лоповок С.Г., Волкова П. Аутоиммунный/воспалительный синдром, ассоциированный с адьювантами. *Архив патологии* 2018; 80 (5): 56-62.]

26.Paukov V.S., Kogan E.A. Immune granulomatous inflammation as the body's adaptive response. *Arkhiv patologii* 2014; 76(4): 39-44. [Пауков В.С., Коган Е.А. Иммунное гранулематозное воспаление как приспособительная реакция организма. *Архив патологии* 2014; 76(4): 39-44.]

27. Arkhipov S.A., Shkurupii V.A., Il'in D.A. et al. Morphofunctional and phenogenetic aspects of the formation of multinucleated macrophages. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya* 2008; (9): 87. [Архипов С.А., Шкурупий В.А., Ильин Д.А. и др. Морфофункциональные и феногенетические аспекты формирования многоядерных макрофагов. *Успехи современного естествознания* 2008; (9): 87.]

28. Dolzhikov A.A., Kolpakov A.Ya., Yarosh A.L. et al. Giant foreign body cells and tissue reactions on the surface of implants. *Kurskii nauchno-prakticheskii vestnik «Chelovek i ego zdorov'e»* 2017; (3): 86-94. [Должиков А.А., Колпаков А.Я., Ярош А.Л. и др. Гигантские клетки инородных тел и тканевые реакции на поверхности имплантатов. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»* 2017; (3): 86-94.]

29. Yukhacheva D.V., Pershin D.E., Uskova N.G. et al. Granulomatous inflammation in the manifestation of chronic granulomatous disease: a clinical case report. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* 2019; 18 (4): 99-104. [Юхачева Д.В., Першин Д.Е., Ускова Н.Г. и др. Гранулематозное воспаление в манифестации хронической гранулематозной болезни: клинический случай. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2019; 18 (4): 99-104.]

30. Shkurupiy V.A., Ilin D.A., Arkhipov S.A. Polynuclearity phenomenon – macrophage response to *M. tuberculosis* persistence in macrophages. *Mezhdunarodnyi zhurnal fundamental'nykh i prikladnykh issledovaniy* 2017; 11 (2): 218-222. [Шкурупий В.А., Ильин Д.А., Архипов С.А. Феномен многоядерности – реакция макрофагов на персистенцию в них *M. tuberculosis*. *Международный журнал фундаментальных и прикладных исследований* 2017; 11 (2): 218-222.]

31. Akhrieva Kh.M., Zayrat'yants O.V., Tertychnyy A.S. Features of granulomatous inflammation in Crohn's disease. *Zhurnal anatomii i gistopatologii* 2017; 16 (2): 101-107. [Ахриева Х.М., Зайратьянц О.В., Тертычный А.С. Особенности гранулематозного воспаления при болезни Крона. *Журнал анатомии и гистопатологии* 2017; 16 (2): 101-107.]

32. Khnychenko L.K., Okunevich I.V. Experimental assessment of inflammatory effect of hypoxen. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii* 2015; 13 (3): 35-38. [Хныченко Л.К., Окуневи́ч И.В. Противовоспалительная активность гипоксена в эксперименте. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии* 2015; 13 (3): 35-38.]

Сведения об авторах:

Киселёв Антон Сергеевич, kiselevtrauma@gmail.com, Муниципальное автономное

Бархатова Наталия Анатольевна, barhatova.2020@mail.ru, Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей и детской хирургии, 454092, Российская Федерация, г. Челябинск, ул. Воровского, 16.

SPIN-код: 5792-8909 ORCID: orcid.org/0000-0002-6069-4433

Киселёв Иван Сергеевич, kiselevvano@mail.ru Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Бархатова Екатерина Игоревна, Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Для ссылки: Гизингер О.А Исследования по изучению улучшения растворимости при разработке лекарственной формы с метионином и экстрактом куркумы длинной (*curcuma longa*) / Гизингер О.А.¹, Хисамова А.А.² // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2021. – №1. – С. 89-96.

ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ИЗУЧЕНИЮ УЛУЧШЕНИЯ РАСТВОРИМОСТИ ПРИ РАЗРАБОТКЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ С МЕТИОНИНОМ И ЭКСТРАКТОМ КУРКУМЫ ДЛИННОЙ (CURCUMA LONGA)

Гизингер О.А.¹, Хисамова А.А.²

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН)

¹кафедра микробиологии и вирусологии Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва

²кафедра иммунологии и аллергологии Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва

RESEARCH ON THE IMPROVEMENT OF SOLUBILITY IN THE DEVELOPMENT OF A DOSAGE FORM WITH METHIONINE AND EXTRACT OF CURCUMA LONGA

RUDN University, Moscow

Gizinger O. A., Khisamova A. A.

Конфликт интересов отсутствует.

РЕЗЮМЕ

Введение. Куркума длинная (*Curcuma longa*) – лекарственное растение и приправа, широко используемая в кулинарии Азии. Куркумин (диферулоилметан) – основное действующее вещество, гидрофобный биоактивный компонент, содержащийся в корневищах куркумы длинной (*Curcuma longa*). В последние годы куркумин привлек огромное внимание не только применением в кулинарии, но и своими плеiotропными биологическими и фармакологическими эффектами. Однако его плохая растворимость в воде, низкая биодоступность и быстрый метаболизм представляют собой серьезные недостатки для внедрения в терапевтическую практику. Поэтому исследователями предпринимаются попытки повысить биологическую и фармакологическую активность куркумина с помощью эффективных систем доставки и добавления биоэнхансеров.

Цель исследования. Обобщение и анализ данных, представленных в базах данных PubMed, Web of science, Scopus, Google.Scholar о методах повышения растворимости и биодоступности куркумина при разработке фармацевтических композиций на его основе.

Материалы и методы. Объектом исследования и поиска в базах данных Pub Med, Web of science, Scopus, Google, Scholar служило вещество куркумин, полученное из сертифицированного растительного сырья- корневищ куркумы длинной (*Curcuma longa*). Были проанализированные данные, представленные в открытой печати за последние 20 лет (2000-2021), запрос включал в себя термины: показатели растворимости и биодоступности куркумина *in vitro* и *in vivo*.

Результаты и обсуждение. Различные фармацевтические исследования применения комбинаций для перорального приема, включая твердые дисперсии, нано/микрочастицы, полимерные мицеллы, наносuspензии, наноносители на основе липидов, циклодекстрины, конъюгаты, были разработаны для улучшения пероральной биодоступности куркумина. Они доказано повышают растворимость куркумина, улучшают кишечную стабильность, изменяют путь абсорбции.

Заключение. Было обнаружено, что некоторые фармацевтические технологии или особые комбинации с другими соединениями, такими как пиперин или лецитин, нанокапсулирование, инкапсуляции в мицеллы, увеличивают растворимость куркумина, продлевают пребывание в плазме и улучшают фармакокинетический профиль и поглощение клетками. Новые системы доставки: твердые липидные частицы, мицеллярная система, гидрофильные наночастицы, могут увеличивать концентрацию куркумина в несколько раз.

Ключевые слова: куркумин, корневища куркумы длинной, растворимость, биодоступность

Abstract

Introduction. Turmeric (*Curcuma longa*) is a medicinal plant and seasoning in Asia. Curcumin (diferuloylmethane) is the main active ingredient; a hydrophobic bioactive component contains in the rhizomes of turmeric (*Curcuma longa*). In recent years, curcumin has attracted tremendous attention not only for its use in cooking, but also for pleiotropic biological and pharmacological effects. However, its poor water solubility, low bioavailability and rapid metabolism are serious disadvantages for implementation in therapeutic practice. Therefore, researchers are attempting to increase the biological and pharmacological activity of curcumin using effective delivery systems and the addition of bioenhancers.

Aim. Generalization and analysis of data presented in the databases PubMed, Web of science, Scopus, Google Scholar on methods of increasing the solubility and bioavailability of curcumin in the development of pharmaceutical compositions based on it.

Materials and methods. The object of research and search in the PubMed, Web of science, Scopus, Google Scholar databases was the substance curcumin, obtained from plant raw materials of long turmeric (*Curcuma longa*). We analyzed the data presented in the open press for the last 20 years (2000-2021), the request included indicators of the solubility and bioavailability of curcumin *in vitro* and *in vivo*.

Conclusion. Various pharmaceutical studies of the use of oral combinations, including solid dispersions, nano / microparticles, polymer micelles, nanosuspensions, lipid-based nanocarriers, cyclodextrins, conjugates, have been developed to improve the oral bioavailability of curcumin. They have been shown to increase the solubility of curcumin, improve intestinal stability, and alter the absorption pathway.

Key words: curcumin, rhizomes of turmeric long, solubility, bioavailability

ВВЕДЕНИЕ

С архаичных времен люди во всем мире использовали возможности растительного сырья в лечебных целях. С течением времени интерес к изучению лечебных преимуществ естественной среды обитания возрастает и теперь стал одним из основных направлений научных исследований [1,2]. Куркума длинная (*Curcuma longa*), называемая куркумой, принадлежит к семейству имбирных (Zingiberaceae) и широко используется в качестве ингредиента приправы карри [3,4]. История использования куркумы длинной (*Curcuma longa*) восходит к временам Аюрведы, обычно встречающейся в тропических, субтропических и юго-восточных регионах, которые широко культивируются для использования в качестве ингредиента специй. Растение куркума длинная (*Curcuma longa*) содержит крахмал, эфирные масла, куркумин, δ -фелландрен, цингиберен (2,5 %), сабинен. Куркумин, который составляет 2-5 % от состава куркумы длинной, является наиболее изученным с точки зрения использования в медицине компонентом [5].

Среди большого количества компонентов, выделенных из куркумы, куркумин оказался наиболее активным извлеченным полифенолом, о чем на данный момент имеется огромное количество ссылок в литературе [6]. Куркумин – природное нутрицевтическое соединение, обладающее рядом терапевтических и биологических активностей, таких как антиоксидантная, противовоспалительная, противодиабетическая, противоопухолевая и кардиозащитная. Традиционно куркумин как пряность используется в кулинарии, аюрведе и народной медицине для лечения ряда заболеваний и ликвидации последствий стресса, депрессии. Современная наука предоставила научную основу для обоснования использования куркумы против таких патологических состояний. Из этой специи были выделены различные химические составляющие, включая полифенолы, сесквитерпены, дитерпены, тритерпеноиды, стеролы и алкалоиды.

Целью данного обзора является обобщение и анализ данных, представленных в базах данных PubMed, Web of science, Scopus, Google.Scholar о методах повышения растворимости и биодоступности куркумина при разработке фармацевтических композиций на его основе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сбор и обобщение данных в базах PubMed, Web of science, Scopus, Google Scholar. Ключевое слово для поиска – «Куркумин», полученное из растительного сырья куркумы длинной (*Curcuma longa*). Проанализированы данные, представленные в открытой печати 2000-2021, запрос включал в себя показатели растворимости и биодоступности куркумина.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Куркумин представляет собой химическое вещество с большим биологическим и фармацевтическим потенциалом действия в направлении активации сигнальных путей клетки и антиоксидантными свойствами [7].

Номенклатура куркумина по IUPAC – 1,7-бис (4-гидрокси-3-метоксифенил) -1,6-гептадиен-3,5-дион (1E-6E), состоящий из двух арильных колец, содержащих орто-метоксифенольный ОН – группы симметрично связаны с фрагментом β -дикетона. Это уникальное полифенольное соединение, состоящее из гептадиендионовой группы, было обнаружено в

куркумине с молекулярной массой 368,37 г/моль и температурой плавления 183 °С [8]. Куркумин содержит две парагидроксильные группы, кетогруппы, метоксигруппы, активную метиленовую группу [9]. Раствор куркумина имеет енольную группу, хотя значительно большую стабильность он проявляет в кето-форме [10]. Куркумин является гидрофобным полифенольным соединением, нерастворим в воде как в кислых, так и нейтральных условиях pH, растворим в метаноле, этаноле, диметилсульфоксиде и ацетоне [11]. Температура плавления 176,0 °С ± 2,0 °С.

Куркумин может стать активным компонентом лекарственных средств, применяемых в комплексной терапии воспалительных и дегенеративных заболеваний, в патогенезе которых присутствуют явления окислительного стресса. Проявляя противовоспалительные, противоопухолевые, антиоксидантные и антиангиогенные свойства за счет модуляции многочисленных биохимических медиаторов он способен модулировать процессы активации факторов роста, повышать активность ферментов антиоксидантной защиты, усиливать активность факторов транскрипции, регулировать проапоптотическую и антиапоптотическую активность белков.

Клинические и экспериментальные исследования показали, что куркумин восстанавливает содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови: фактор некроза опухоли (TNF-α), интерлейкин-1 (IL-1), ядерный фактор-kB (NK-B) [12].

Куркумин имеет некоторые недостатки, такие как низкая биодоступность, высокая скорость метаболизма и быстрое выведение из организма. Для их преодоления предложены различные формы и способы доставки, в том числе куркумин, заключенный в нано-капсулы для высокой биодоступности, более длительной циркуляции, повышенным биораспределением, что дает значительный фармакологический эффект [13].

Последние данные говорят, что куркумин при приеме отдельно и в сочетании с биоэнхансерами ослабляет окислительный стресс, уменьшая перекисное окисление липидов и повышая активность антиоксидантных ферментов [14].

Результаты исследования, проведенного Liu Jiping с соавторами показали, что куркумин и деметоксикуркумин могут нормализовать апоптотическую активность лимфоцитов, индуцированную конечными продуктами гликирования, до нормальных уровней ($IC_{50} = 3,874 \times 10^{-11}$ М для куркумина и $IC_{50} = 6,085 \times 10^{-11}$ М для деметоксикуркумина), значительно уменьшают образование активных форм кислорода в мезангиальных клетках. В экспериментальных условиях куркумин и деметоксикуркумин резко повышали сниженную активность супероксиддисмутазы, при одновременном значительном снижении содержания малонового диальдегида в супернатанте клеточной культуры [15].

Низкая биодоступность куркумина при пероральном приеме может рассматриваться как вероятный фактор, ограничивающий его воздействие. Следовательно, использование новаторских подходов к увеличению биодоступности может улучшить клинические исходы при его использовании. Lu Jing Wang и соавторы показали, что абсолютная пероральная биодоступность исходного куркумина как правило является низкой, но при этом прием куркумина *per os* демонстрировал высокие показатели фармакодинамики в результате индукции Nrf2-опосредованных антиоксидантных генов, что указывает на высокий потенциал куркумина, способствующего общему положительному влиянию на терапию [16].

Растворимость куркумина в воде составляет 11±1,2 нг / мл [17], кроме того, он подвергается разложению в щелочной среде. При pH <7 катаболизм куркумина происходит

намного медленнее, показано, что менее 20% от общего количества куркумина разлагается в течение 60 минут [18].

В исследованиях Ajaikumar B. Kunnumakara с соавторами показано, что низкая биодоступность куркумина может быть нивелирована при использовании более высоких концентраций в нетоксичных пределах либо в композиции с другими соединениями [19]. Для увеличения биодоступности куркумина, его более длительной циркуляции, лучшей проницаемости и устойчивости к метаболическим процессам были проведены исследования составов, которые включали наночастицы, липосомы, мицеллы и фосфолипидные комплексы. Описано использование состава наноэмульсии на основе нано-глобул для оценки потенциала и повышения растворимости куркумина. Во время эксперимента *ex vivo* авторами было обнаружено, что высвобождение куркумина из наноэмульсии намного выше, чем из суспензии куркумина, что свидетельствовало о повышении растворимости куркумина в водном растворе [20]. Исследование D. Guzman-Villanueva показало, что инкапсуляция куркумина в наночастицы гидрогеля давала гомогенную дисперсию куркумина в водном растворе по сравнению с его свободной формой. Профиль высвобождения куркумина *in vitro* показал высвобождение до 95% куркумина из разработанных наносистем [21].

Проблему низкой растворимости пытаются решить добавлением циклических олигосахаридов – циклодекстрина. Было обнаружено, что инкапсулированный в циклодекстрин куркумин имел большее клеточное поглощение и более длительный период полураспада в раковых клетках по сравнению со свободным куркумином, что указывает на то, что лекарственная форма имеет лучшие характеристики по сравнению со свободным куркумином в отношении клеточного поглощения [22].

Некоторые природные соединения используются для увеличения биодоступности куркумина. Одним из них является пиперин – компонент черного перца, известный как ингибитор глюкуронизации печени и кишечника. Показано, что влияние пиперина на фармакокинетику куркумина намного сильнее у людей, чем, например у лабораторных животных (крыс). У людей биодоступность куркумина увеличилась на 2000% через 45 минут после одновременного перорального приема куркумина с пиперином, тогда как у крыс одновременное введение пиперина 20 мг/кг с куркумином 2 г/кг увеличивало сывороточную концентрацию куркумина только на 154% в течение короткого периода 1-2 часа после приема. Исследование показывает, что в используемых дозировках пиперин увеличивает концентрацию куркумина в сыворотке крови [23].

Высказаны предположения, что фосфолипидно-фитохимические комплексы (фитосомы) улучшают всасывание в желудочно-кишечном тракте плохо растворимых в воде фитохимических веществ за счет амфипатических свойств фосфолипидов [24]. Перекрестное исследование было проведено на здоровых добровольцах ($n=9$) для измерения концентраций куркуминоидов в плазме после приема двух доз смеси куркуминоидов в составе с лецитином (200 или 400 мг/день) и одной дозы смеси куркуминоидов без рецепта (около 2 г/день). После ферментативного гидролиза концентрации общего куркуминоида составляли: (1) $206,9 \pm 164,7$ нг/мл через $2,7 \pm 1$ ч после введения 400 мг составленного препарата, (2) $68,9 \pm 50,8$ нг/мл через $3,3 \pm 1$ ч после введения 200 мг сформулированного препарата и (3) $14,4 \pm 12,5$ нг/мл через $6,9 \pm 6,7$ ч после введения приготовленной куркуминоидной смеси. Что касается только куркумина, концентрации (нг/мл) составляли $50,3 \pm 12,7$ при 3,8

$\pm 0,6$ ч (400 мг приготовленного препарата), $24,2 \pm 5,9$ при $4,2 \pm 0,8$ часов (200 мг приготовленного препарата) и $9,0 \pm 2,8$ через $6,9 \pm 2,2$ часа (неочищенный порошок куркумина) соответственно. Состав фосфолипидов с лецитином увеличивал биодоступность куркуминоидов [25].

Использование коллоидных наночастиц выявили 15-кратное увеличение концентрации введенного куркумина в результате усиленного всасывания в желудочно-кишечном тракте в результате коллоидной дисперсии [26]. Состав, содержащий экстракт куркумы длинной, (гидрофильный носитель – поливинилпирролидон), производные целлюлозы и природные антиоксиданты (токоферол и аскорбилпальмитат), сравнивали со стандартным куркумином у здоровых добровольцев. Этот препарат с повышенной растворимостью обеспечил 46-кратное увеличение перорального всасывания по сравнению с необработанным куркумином [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Куркумин тысячелетиями использовался в традиционной азиатской медицине из-за его противовоспалительного и антиоксидантного профиля. Пероральный прием куркумина продемонстрировал терапевтическую эффективность во многих клинических испытаниях, но его нутрицевтическая активность невысока из-за низкой абсорбции, ограниченной биодоступности, быстрого метаболизма и выведения. Некоторые фармацевтические технологии или особые комбинации с другими соединениями, такими как пиперин или лецитин, нанокапсулирование, инкапсуляции в мицеллы, увеличивают растворимость куркумина, продлевают пребывание в плазме и улучшают фармакокинетический профиль и поглощение клетками. Различные новые системы доставки, такие как твердые липидные частицы, мицеллярная система или гидрофильные наночастицы, могут увеличивать концентрацию куркумина до 15-20 раз.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Cragg G.M., Newman D.J. Medicinals for the Millennia. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2001; 953: 3-25.
2. Schmidt B.M., Ribnicky D.M., Lipsky P.E., Raskin I. Revisiting the ancient concept of botanical therapeutics. *Nature chemical biology* 2007; 3: 360-366.
3. Duvoix A., Blasius R., Delhalle S. et al. Chemopreventive and therapeutic effects of curcumin. *Cancer letters* 2005; 223: 181-190.
4. Li H.L., Liu C., de Couto G. et al. Curcumin prevents and reverses murine cardiac hypertrophy. *The Journal of clinical investigation* 2008; 118: 879-893.
5. Kocaadam B., Şanlıer N. Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2017; 57(13): 2889-2895.
6. Tyagi A.K., Prasad S., Yuan W. et al. Identification of a novel compound (β -sesquiphellandrene) from turmeric (*Curcuma longa*) with anticancer potential: comparison with curcumin. *Invest New Drugs* 2015; 33: 1175-1186.
7. Khisamova A.A., Khanferyan R.A. Curcumin for the correction of impairment of oxidative reactions during exercise. *Терапевт* 2020; (4): 4-12. [Хисамова А.А., Ханферьян Р.А. Куркумин в коррекции оксидативных нарушений при физических нагрузках. *Терапевт* 2020; (4): 4-12].
8. Jovanovic S.V., Steenken S., Boone C.W., Simic M.G. H-atom transfer is a preferred antioxidant mechanism of curcumin. *Journal of the American Chemical Society* 1999; 121: 9677-9681.

9. Sreejayan N., Rao M.N. Free radical scavenging activity of curcuminoids. *Arzneimittel-Forschung* 1996; 46: 169-171.
10. Hoehle S.I., Pfeiffer E., Sólyom A.M., Metzler M. Metabolism of curcuminoids in tissue slices and subcellular fractions from rat liver. *Journal of agricultural and food chemistry* 2006; 54: 756-764.
11. Priyadarsini K.I. Photophysics photochemistry and photobiology of curcumin: Studies from organic solutions bio-mimetics and living cells. *Journal of Photochemistry and Photobiology* 2009; 10: 81-95.
12. Barchitta M., Maugeri A., Favara G. et al. Nutrition and Wound Healing: An Overview Focusing on the Beneficial Effects of Curcumin. *International journal of molecular sciences* 2019; 20: 1119.
13. Sahni J.K., Baboota S., Ali J. Promising role of nanopharmaceuticals in drug delivery. *Pharma Times* 2011; 43: 16-18.
14. Abdel-Diam M.M., Samak D.H., El-Sayed Y.S. et al. Curcumin, and quercetin synergistically attenuate subacute diazinon-induced inflammation and oxidative neurohepatic damage, and acetylcholinesterase inhibition in albino rats. *Environmental science and pollution research international* 2019; 26(4): 3659-3665.
15. Liu J.P., Feng L., Zhu M.M. et al. The in vitro protective effects of curcumin and demethoxy-curcumin in *Curcuma longa* extract on advanced glycation end products-induced mesangial cell apoptosis and oxidative stress. *Planta medica* 2012; 78(16): 1757-1760.
16. Wang L., Li W., Cheng D. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of three oral formulations of curcumin in rats. *Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics* 2020; 47(2): 131-144.
17. Zhang L., Zhu W., Yang C. et al. A novel folate-modified self-microemulsifying drug delivery system of curcumin for colon targeting. *International journal of nanomedicine* 2012; 7: 151-162.
18. Palanikumar L., Panneerselvam N. Curcumin: A putative chemopreventive agent. *Journal of life science* 2009; 3: 47-53.
19. Kunnumakkara A.B., Harsha C., Banik K., Vikkurthi R. Is curcumin bioavailability a problem in humans: lessons from clinical trials. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 2019; 15(9): 705-733.
20. Kumar A., Ahuja A., Ali J., Baboota S. Curcumin loaded nano globules for solubility enhancement: preparation, characterization and ex vivo release study. *Journal of nanoscience and nanotechnology* 2012; 12(11): 8293-8302.
21. Guzman-Villanueva D., El-Sherbiny I.M., Herrera-Ruiz D., Smyth H.D. Design, and in vitro evaluation of a new nano-microparticulate system for enhanced aqueous-phase solubility of curcumin. *BioMed research international* 2013; 2013: 724763.
22. Yadav V.R., Prasad S., Kannappan R. et al. Cyclodextrin-complexed curcumin exhibits anti-inflammatory and antiproliferative activities superior to those of curcumin through higher cellular uptake. *Biochemical pharmacology* 2010; 80: 1021-1032.
23. Shoba G., Joy D., Joseph T. et al. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta medica* 1998; 64: 353-356.
24. Kidd P.M. Bioavailability and activity of phytosome complexes from botanical polyphenols: The silymarin, curcumin, green tea, and grape seed extracts. *Alternative medicine review* 2009; 14: 226-246.
25. Cuomo J., Appendino G., Dern A.S. et al. Comparative absorption of a standardized curcuminoid mixture and its lecithin formulation. *Journal of natural products* 2011; 74: 664-669.
26. Sasaki H., Sunagawa Y., Takahashi K. et al. Innovative preparation of curcumin for improved oral bioavailability. *Biological & pharmaceutical bulletin* 2011; 34(5): 660-665.
27. Jäger R., Lowery R.P., Calvanese A.V. et al. Comparative absorption of curcumin formulations. *Nutrition journal* 2014; 13: 11.

Сведения об авторах:

Гизингер Оксана Анатольевна – кафедра микробиологии и вирусологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.8, тел. 89193194604, ogizinger@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9302-0155>

Хисамова Анна Александровна – кафедра иммунологии и аллергологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.8, тел. 89059374755, khisamova.ann@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1221-2150>

УДК:616.891-08

Для ссылки: Семёнова Е.М. Синдром Мюнхгаузена (литературный обзор)

/Семёнова Е.М., Довгань Д.С., Еншова А.В., Малинина Е.В.// Южно-Уральский медицинский журнал. – 2021. – №1. – С. 97-110.

СИНДРОМ МЮНХГАУЗЕНА (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Семёнова Е.М., Довгань Д.С., Еншова А.В., Малинина Е.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 454092, г. Челябинск, Российская Федерация

MUNCHAUSEN SYNDROME (LITERATURE REVIEW)

Semyonova E.M., Dovgan D.S., Enshova A.V., Malinina E.V.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 454092, Chelyabinsk, Russian Federation

РЕЗЮМЕ

В данной работе представлен обзор литературы по синдрому Мюнхгаузена и отдельной его формы – синдрому Мюнхгаузена by proxy. Синдром Мюнхгаузена [СМ] и Делегированный СМ представляют собой одну из форм расстройства личности и ее поведения, которые могут привести к тяжелым физическим и психическим осложнениям. Хотя синдром Мюнхгаузена был описан более 60 лет назад, большинство исследований о нем представляют собой отдельные отчеты о случаях заболевания и обзоры литературы. В литературе отсутствуют более последовательные исследования по эпидемиологии этого синдрома, его диагностики, терапевтическому ведению и прогнозу. Проведён анализ литературы и представлены эпидемиология, клинический профиль, диагностика и возможный прогноз течения СМ. Обзор направлен на предоставление базовой информации об обоих синдромах для студентов и медицинских работников, заинтересованных в получении знаний об этих расстройствах, обычно неизвестных или неправильно диагностируемых, однако наблюдаемых в медицинских учреждениях. Синдром Мюнхгаузена и его вариативные формы – это проблемы, с которыми может столкнуться врач любой специальности. В литературном обзоре приводятся данные по истории, эпидемиологии, усредненный портрет пациентов, классификация и диагностика синдромов.

Ключевые слова: синдром Мюнхгаузена, делегированный синдром Мюнхгаузена, имитируемое расстройство, фиктивное расстройство.

SUMMARY

This paper provides a review of the literature on Munchausen's syndrome and its separate form – Munchausen's syndrome by proxy. Munchausen's Syndrome and Munchausen syndrome by

proxy (MSBP/MSP) are forms of personality disorder and behavioral disorder that can lead to severe physical and mental complications. Although Munchausen syndrome was described more than 60 years ago, most of the research on it consists of isolated case reports and literature reviews. More consistent studies on the epidemiology of this syndrome, its diagnosis, therapeutic management and prognosis are absent in the literature. We have analyzed the literature and presented the epidemiology, clinical profile, diagnosis and possible prognosis of the course of MS. This review aims to provide basic information about both syndromes for students and healthcare professionals interested in learning about these disorders, usually unknown or misdiagnosed but present in the healthcare settings. Munchausen's syndrome and its variable forms are problems which a doctor of any specialty can face. In the literature review, we provide their history, data from the epidemiological studies, the average portrait of patients, classification and diagnosis of the syndromes.

Keywords: Munchausen syndrome, Munchausen syndrome by proxy, factitious disorder, factitious disorder [FD].

Актуальность. *На сегодняшний день синдром Мюнхгаузена и Делегированный синдром Мюнхгаузена все чаще освещаются в зарубежных фильмах и сериалах: «Острые предметы», «Притворство» (основан на реальных событиях), «Взаперти», поэтому интерес к данной проблеме неуклонно возрастает и никого не оставляет равнодушным.* Несмотря на то, что СМ описан уже более 60 лет, очевиден дефицит информации по его эпидемиологии, терапевтическому ведению и прогнозу. Большинство исследований по фиктивным расстройствам представляют собой отдельные отчеты о случаях заболевания и несистематические обзоры литературы. Это отсутствие достоверных эпидемиологических исследований связано со спецификой данных пациентов, которые достаточно редко попадают в поле зрения психиатров. Так или иначе, люди с синдромом Мюнхгаузена встречаются, однако идут они в первую очередь к хирургам, гастроэнтерологам, к терапевтам и врачам других специальностей. В практической деятельности почти каждого клинициста встречались и встречаются ситуации, когда у пациента имеется много симптомов какого-то заболевания, но нет самого органического заболевания. В таких случаях, после проведения дифференциальной диагностики и использования множества не всегда нужных дополнительных методов исследования, приходится думать о психическом заболевании у пациента.

Исследования фиктивных расстройств [FD] демонстрируют сильное влияние ненужных обследований, лечения и госпитализаций на систему здравоохранения – нерациональное потребление ресурсов, сил и времени медицинских организаций. Помимо этого, многократные госпитализации часто связаны с ятрогенезом, если фиктивное расстройство вовремя не обнаружено врачами. Действия, при помощи которых создаются симптомы болезни, могут наносить непоправимый вред здоровью и представлять опасность для жизни пациента и негативно отражаются на окружении больного.

Врачи первичной медико-санитарной помощи имеют уникальное положение для выявления потенциальных предупреждающих признаков делегированного СМ. Независимо от того, причиняется ли болезнь ребенка непосредственно семьей или с помощью ненужных исследований, заказанных или проведенных медицинскими работниками, раннее распознавание факторов риска и прерывание пагубного поведения семьи и врачей может предостеречь ребёнка от опасности. Повышение осведомленности о роли медицинских работников в диагностике делегированного СМ может помочь снизить детскую заболеваемость и смертность.

Определение. Синдром Мюнхгаузена (имитируемое расстройство (factitious disorder)) – пограничная психическая патология, которая представляет собой одну из форм расстройства личности и ее поведения, при котором человек симулирует, преувеличивает или искусственно вызывает у себя симптомы болезни, чтобы подвергнуться медицинскому обследованию, лечению, госпитализации, хирургическому вмешательству и т.п., причем сам процесс лечения и пребывания в больнице для них важнее, чем результат. Симуляция болезни занимает одно из центральных мест в жизни человека с СМ. Причины такого поведения полностью не изучены, однако известно, что эти пациенты не ищут вторичной выгоды и вызывают симптомы заболевания самостоятельно без какого-то конкретного мотива и цели получения материальной выгоды или уклонения от социальных обязанностей в отличие от симуляции [1, 2].

В DSM-V проводятся различия между симуляцией (англ. malingering), имитируемым расстройством и истерической конверсией. Так, симуляция не считается психическим расстройством. Симуляция определяется как преднамеренное и осознанное производство ложных или преувеличенных физических или психологических симптомов (имитация), мотивированных внешними стимулами, с целью уклонения от обязательной военной службы, уклонения от работы, получения финансовой компенсации, бегства от уголовного процесса или получения наркотических веществ. В целом, такое поведение считается социально предосудительным и может расцениваться как обман. Особенностью имитируемого расстройства является то, что высказывание жалоб или вызывание и поддержание у себя симптомов болезни – осознанно, а вот мотив подобного поведения исходит из области бессознательного. Для истерической конверсии характерно то, что пациент не в состоянии контролировать потерю одной или более физических функций, а также не осознает конфликтов, лежащих в основе этих функциональных потерь, то есть при соматоформных расстройствах нет доказательств обмана [3].

Предполагается, что причины синдрома Мюнхгаузена более глубокие, чем простое желание привлечь к себе внимание. Мотивы такого поведения могут включать в себя желание получить заботу, психологическую поддержку, сострадание, симпатию, «выброс адреналина» от прохождения медицинских процедур или чувство контроля со стороны специалистов здравоохранения. Эти побуждения могут быть настолько сильными, что пациент соглашается и в некоторых случаях желает провести инвазивные обследования и операции даже с риском осложнений, боли и дискомфорта. Поскольку данные больные, как правило, не сотрудничают с исследователями и не проходят психиатрическую экспертизу, их мотивация обычно неизвестна, и очень трудно дать точное описание и определить основные психологические расстройства [4].

К факторам, предрасполагающим к этому расстройству, относятся долгосрочное лечение или госпитализация в детском или подростковом возрасте, наличие жалоб на медицинских работников, опыт работы в сфере здравоохранения и сопутствующие расстройства личности. Разубеждать пациента с СМ бесполезно – он и не стремится быть здоровым. Не получая ожидаемого внимания к своим симптомам, больные с синдромом Мюнхгаузена часто становятся скандальными и агрессивными.

Течение фиктивных расстройств может быть ограничено одним или несколькими краткими эпизодами, но в целом оно носит хронический характер [1].

История. В 1843 году Gavin H. выпустил сборник эссе «О притворных и надуманных болезнях, главным образом солдат и моряков, о средствах, используемых для их моделирования или создания, и о лучших способах обнаружения самозванцев», где описал случаи преднамеренно вызываемых заболеваний [5].

Впервые подробно имитируемые расстройства были описаны британским психиатром, эндокринологом и гематологом – Ричардом Ашером. Как правило, название нового открытия дается в честь ученого, кому оно принадлежит, однако Ашер предложил именно это (свое) название в честь персонажа литературных произведений Рудольфа Эриха Распэ (1737-1794). Мюнхгаузен Э. Распэ прославился как рассказчик необыкновенных историй и небылиц и стал литературным образцом напыщенного лжеца [6].

В 1951 году Ричард Ашер опубликовал статью «Munchausen's syndrome» в журнале *Lancet*, где описал модель самоповреждения, при которой люди сфабриковали истории, признаки и симптомы болезни: "Здесь описывается общий синдром, который наблюдали большинство врачей, но о котором мало что написано. Подобно знаменитому барону фон Мюнхгаузен, больные всегда много путешествовали; их истории, как и рассказы, приписываемые ему, одновременно драматичны и лживы. Соответственно, синдром почтительно посвящен барону и назван в его честь" [7].

Номенклатура Ашера вызвала некоторые споры, и медицинские власти долго обсуждали уместность использования данного названия. Участники дискуссии возражали, что литературные намеки неуместны, учитывая серьезность болезни; что английское написание «Мюнхгаузен» имеет сложную и плохую форму; что название связывает болезнь с реальным Мюнхгаузеном, который не болел; и что связь названия с произведениями юмора и фэнтези, а также с нелепым персонажем вымышленного барона Мюнхгаузена является неуважительной по отношению к пациентам, страдающим этим расстройством. Имитируемое расстройство, по мнению некоторых авторов, «незаслуженно» получило название синдрома Мюнхгаузена. Истории, рассказываемые этим бароном из книги Э. Распэ, были невероятны, поэтому никто не верил, что подобные приключения действительно когда-либо произошли с бароном. Совершенно наоборот обстоят дела со способностью убеждать среди пациентов с фиктивным расстройством [8].

В 1968 году был опубликован обзор, где H. Spiro проанализировал 38 клинических случаев пациентов с личностными расстройствами, проявляющимися лживостью и аутоагрессией, конверсионными и самоиндуцируемыми симптомами. Он предложил термин «Хроническая фиктивная (искусственно вызываемая, артифициальная) болезнь». В последующем это название было принято Ассоциацией психиатров Америки при создании руководства по классификации психических заболеваний [9]. В DSM-5 «синдром Мюнхгаузена» и «Мюнхгаузен по доверенности» были заменены на «фиктивное расстройство» и «фиктивное расстройство по доверенности» соответственно. Однако название R. Asher осталось популярным и используется до сих пор [10].

В 1977 году английский педиатр R. Meadow выделил отдельный вариант синдрома Мюнхгаузена – Munchausen's syndrome by proxy [MSBP] («со слов свидетеля», делегированный, «по доверенности»), который представляет собой тяжелую форму плохого обращения с ребенком, когда родители искусственно вызывают и индуцируют у ребенка его заболевание, и ребенок является жертвой этой фальсификации. Автор зарегистрировал и описал два

случая искусственно вызванных матерями симптомов болезни у своих детей. В первом случае у ребёнка наблюдалась гипернатриемия, а во втором – в течение длительного времени периодически обнаруживалась кровь в моче. Гипернатриемия у ребенка была вызвана матерью, добавляющей в пищу большое количество поваренной соли. В 1994 г. Meadow сообщил, что после смерти ребенка мать призналась психиатру в совершении этого преступления. Второй случай мнимого воспалительного процесса в почках закончился выздоровлением ребенка после распознавания причины и лечения матери в психиатрической клинике. В 1994 году MSP был введен в DSM-IV [11, 12].

Эпидемиология. Частота синдрома Мюнхгаузена, по данным разных авторов, варьирует от 0,8 до 9 %. Так, в 1990 году из 1288 пациентов общего госпиталя в США, направленных на консультацию к психиатру у 0,8% больных был обнаружен СМ. Однако достоверных эпидемиологических исследований до сих пор нет, что прежде всего связано со сложностью диагностики таких состояний [10].

В 2016 году Gregory P. и Yates M.A. провели самое обширное исследование, проведенное до настоящего времени. Это исследование было направлено на составление демографического и клинического профиля FD путем систематического обзора случаев, описанных в профессиональной литературе. Был проведен систематический поиск тематических исследований на английском языке в базах данных MEDLINE, Web of Science и EMBASE, в которых сообщалось о взрослых пациентах, подходящих для диагностики FD по DSM-5 с преимущественно соматическими симптомами на основе клинической информации, предоставленной автором (авторами) с 1 января 1965 г. по 27 июля 2015 г.

Дополнительный поиск был проведен через GoogleScholar. Была составлена выборка из 455 случаев. Извлеченная информация включала возраст, пол, указанную профессию, сопутствующую психопатологию, признаки и симптомы, степень тяжести и факторы, приводящие к диагнозу имитируемого расстройства [4].

Для каждого случая были получены следующие количественные и качественные переменные (процент найденных данных указан в скобках):

возраст (99%), пол (100%), заявленное занятие (47%), индексное представление FD (100%), психопатология (37%) и факторы, приводящие к постановке диагноза FD (100%). Семейное положение, расовая и этническая принадлежность и образование были представлены лишь в небольшом количестве случаев и поэтому не рассматривались в обзоре.

По результатам исследования 66,2% пациентов в выборке составляли женщины; 33,8% пациентов с фиктивным расстройством составляли мужчины. Средний возраст на момент обращения составил 34,2 года; медиана – 32 года и диапазон – 61 год (максимум 79; минимум 18). Род занятий пациентов описан в 214 (47%) случаях. В 122 из этих случаев сообщалось о профессии врача/среднего медицинского работника/лаборанта. Самым распространенным из описанных занятий было сестринское дело ($N = 68$).

По всем специальностям 22,2% ложно сообщили о заболевании/травме, 19,1% – смоделированном заболевании/травме и 58,7% – вызванном заболеванием/травмой [4].

Наличие коморбидных психических расстройств в анамнезе оценено у 170 пациентов. Наиболее частым коморбидным психическим расстройством, обнаруженным в этой подвыборке, была депрессия, которая была выявлена у 41,8% этих пациентов. Другие общие расстройства, которые были выявлены, включали расстройство личности (16,5%), злоупо-

требление психоактивными веществами (15,3%), тревогу (14,7%), функциональные неврологические симптомы (5,3%) и расстройства пищевого поведения (4,1%). В общей сложности 14,1% пациентов сообщили о текущих суицидальных мыслях или попытках суицида в анамнезе. Авторы сообщили об отсутствии коморбидной психопатологии в 17,1% из 170 случаев.

Использование медицинских услуг в прошлом способствовало постановке диагноза в 47% случаев, атипичная картина течения болезни – в 40% случаев, неудача лечения – в 35% случаев, исследования, указывающие на фальсификацию, в 33% случаев, поведение пациента в 31% случаев, доказательства фальсификации в 31% случаев и информация предоставлена пациентом в 22% случаев. В двух случаях диагноз был поставлен исключительно на основании спонтанного признания [4].

Клиническая картина. Пациенты с FD могут сфабриковать симптомы болезни многими способами. Разнообразие методов, доступных этим пациентам, в принципе ограничивается только их уровнем самоотверженности, воображения и медицинских знаний; и зависит от характера медицинской проблемы, которую они намереваются смодулировать. Например, пациент с СМ, пытающийся воспроизвести урологическое заболевание, может ложно сообщить о наличии дискомфорта при мочеиспускании, намеренно удерживать мочу для имитации острой анурии; осуществить заражение путем самоинъекции с бактериальными культурами. Пациент, пытающийся сфабриковать дерматологическое состояние, может быть ограничен моделированием поражения (например, обесцвечиванием кожи чернилами) или созданием фактического поражения путем самоповреждения. Больные могут имитировать приступы астмы; гипертермию при помощи специально нагретого термометра, анизокорию, вызванную веществом расширяющим зрачок, гипертонию и т.д. Они делают ложные сообщения о ВИЧ или ЗНО, используют жгут, чтобы вызвать отек конечности, симулируют эпилептические приступы, глухоту или слепоту, жалуются на хроническую боль [4].

Примеры фальсифицирования некоторых заболеваний:

- Повышение уровня креатинкиназы (симуляция инфаркта миокарда): травмирование мышц (удары мокрым полотенцем)
- Катехоламин-секретирующая опухоль (феохромоцитома): введение адреналина в мочу или кровотоки
- Синдром Кушинга: тайный приём глюкокортикоидов
- Гипертиреоз: тайный приём левотироксина
- Гипогликемия: введение экзогенного инсулина или стимуляторов секреции инсулина
- Нарушение натриевого баланса: приём больших количеств поваренной соли
- Хроническая диарея: разбавленные водой образцы стула; Злоупотребление слабительными ЛС
- Рвота: употребление ипекакуаны, хотя возможно много альтернативных вариантов
- Протеинурия: инъекция яичного белка в мочевого пузырь, добавление в образцы мочи альбумина (белка)
- Гематурия: добавление крови животных в образцы мочи или через катетер в мочевого пузырь, преднамеренное травмирование уретры, введение инородных тел в мочевого пузырь

Пациенты с ФД могут использовать несколько из этих методов одновременно и часто имеют различную симптоматику. Причем изменение вида симптома может происходить мгновенно и зависеть от вида медицинских услуг, предоставляемых данной конкретной больницей.

Богатство медицинских знаний, доступных в настоящее время в Интернете, может позволить пациентам, не имеющим опыта работы в сфере здравоохранения, демонстрировать сложные медицинские проблемы. Редко удастся убедительно диагностировать имитируемое расстройство, но когда ставится диагноз, обычно следует исчерпывающий ряд медицинских процедур, предпринятых для исключения органического объяснения проблем пациента [10].

Диагностика. Cruz-Portelles A. с коллегами выделил симптомы, указывающие на симуляцию пациента с синдромом Мюнхгаузена:

1. Атипичное, драматическое, неопределенное и непоследовательное представление симптомов заболевания. Если после тщательного исследования жалоб нет четких доказательств того, что человек сталкивается с истинным клиническим состоянием, такие пациенты могут сообщать о других соматических и/или психологических проблемах и вызывать другие неспецифические признаки и/или симптомы.
2. Использование медицинских терминов при рассказе о своей болезни.
3. Несоответствие между историей болезни и объективными результатами.
4. Описание болезни, которое в точности сходится с описанием из медицинского учебника.
5. Большое количество госпитализаций в различные больницы на широкой географической территории (перигринация) с длительной историей болезни.
6. Работник из сферы здравоохранения или обучающийся в этой области.
7. Посещение отделений неотложной помощи чаще по праздникам или в ночное время. Как правило, они поступают без документов и без сопровождающих лиц, которые могли бы прояснить детали анамнеза.
8. Безразличное принятие рискованных и инвазивных процедур.
9. Появление симптомов только при наблюдении за пациентом.
10. Злоупотребление наркотиками, особенно обезболивающими или седативными средствами, отпускаемыми по рецепту.
11. Враждебность, особенно когда их не слышат, или когда их спрашивают об их прошлом, истории болезни, или когда их просят предоставить документы в качестве доказательства болезни.
12. Обращает на себя внимание обилие заболеваний с ургентным дебютом, множественные оперативные вмешательства (многочисленные послеоперационные шрамы на теле – “сетчатый живот”), обилие серьезных и тяжелых заболеваний без документального подтверждения.
13. Pseudologia fantastica (патологическая ложь). Характерными чертами pseudologia fantastica является то, что эти рассказы не используются для личной выгоды и в них нет четкой границы между фикцией и реальностью: рассказы не являются полностью неправдоподобными и часто строятся на основе реальности; рассказы устойчивы; имеют самопреувеличивающий характер; они отличаются от иллюзий тем, что, встречаясь с фактами, человек осознаёт их неправдоподобие. Патологическая ложь

описана, как самостоятельный синдром, в тоже время она считается необходимым критерием синдрома Мюнхаузена [10].

14. Симптомы, аналогичные другим пациентам, которые находятся с СМ во время госпитализации [6].

Делегированный СМ (Munchausen syndrome by proxy (MSBP)). Истории о больных с классическим синдромом Мюнхгаузена не так часто становились широко известными. Зато о такой разновидности расстройства как делегированный СМ общественность слышала чаще. Первоначально этот термин ограничивался обстоятельствами, при которых няня тайно травмировала ребёнка или симптомы ребёнка были сфабрикованы, что приводило как к ненужной, так и к потенциально вредной медицинской помощи. Со временем спектр синдрома Мюнхгаузена по доверенности (MSP) расширился. В настоящее время под синдромом Мюнхгаузена «по доверенности», или «делегированным» (англ. Munchausen Syndrome by Proxy, MSBP), понимают такое расстройство, когда родители или замещающие их лица (опекуны) намеренно вызывают у ребенка или уязвимого взрослого человека (например, инвалида) болезненные состояния или выдумывают их, чтобы обратиться за медицинской помощью. Поскольку пациент не управляет признаками и симптомами состояния, название этого состояния – синдром Мюнхгаузена по доверенности (MSBP). Сам автор, описавший данный синдром (Meadow) назвал MSP закулисным насилием над ребенком. Это является разновидностью насилия/жестокости обращения над детьми, которое порой не диагностируется врачами долгое время. В какой-то момент, и обычно только в ретроспективе, врачи осознают, что сама медицинская помощь не была оправдана с медицинской точки зрения и причинила реальный или потенциальный вред ребенку [13].

В последнее время количество публикаций по теме имитируемых расстройств, и в частности, по опосредованному синдрому Мюнхаузена (Munchausen by Proxy), растет, и в них авторы показывают огромное разнообразие симптомов, используемых при имитируемых расстройствах, а также обращают внимание на способы презентации жалоб и симптомов. В этой связи при MPS можно поднять вопрос о том, должна ли данная степень причинения вреда здоровью ребенка повлечь за собой уголовные последствия. Существующая практика показывает, что прокуратура склонна трактовать такое поведение как покушение на убийство, хотя с точки зрения психиатров, намерение совершить преступление против жизни другого человека не присутствует, но вероятность летального исхода для ребенка не всегда может быть исключена.

В исследовании, проходившем в Риме в течение 2,5 лет (ноябрь 2007-март 2010 года), группа итальянских медицинских специалистов проверяла «подозрительные» случаи госпитализации некоторых детей в больнице Агостино Джемели. Так, из 751 ребенка (количество госпитализированных детей за период исследования), фиктивные расстройства были диагностированы у 14 из 751 пациента, что составило 1,8%. Трое из 14 пациентов соответствовали критериям синдрома Мюнхаузена (0,4% от 751). Синдром Мюнхаузена по доверенности был идентифицирован у четырех из 751 пациента, что привело к распространенности 0,53%. В трех из четырех случаев преступником была мать.

Примерная заболеваемость составляет 0,4 на 100 000 детей младше 16 лет и 2 на 100 000 детей младше 1 года. Иногда преступниками могут быть отцы, но в 94-99% случаев виновниками являются только матери. Средний возраст детей-жертв опосредованного СМ обычно составляет 48,6 месяца, хотя имеются записи о случаях жертв в возрасте до 6 лет.

Раннее выявление имеет решающее значение, потому что если обман не будет раскрыт и фальсификация пациента будет продолжаться, то по мере взросления дети будут иметь тенденцию ложно воспринимать себя больными или неполноценными. Женщины, занятые в медицинских областях, таких как уход за больными или медицинские технологии, и мужчины среднего возраста с небольшой семейной привязанностью, не состоящие в браке, считаются особенно уязвимыми к этому расстройству. Синдром Мюнхгаузена либо предшествует синдрому MSP, либо сосуществует с ним вместе [14].

При MSBP создается образ мученика, несчастного родителя с больным ребенком на руках, который жертвенно заботится о нем всю свою жизнь; им нужна похвала и поощрение. Матери жертв обычно описываются как дружелюбные благодетельницы, часто имеют определенную степень подготовки в области медицины и, как правило, очень вовлечены в уход за своими детьми во время госпитализации. Отмечено, что матери, вызывающие у детей болезни, страдают от недостатка психологической поддержки вне семьи, несчастливы в браке, а часть из них страдает от психических расстройств. Подавляющее большинство среди них (более 90 %) в детстве сами подвергались физическому или психическому насилию. В случае обнаружения искусственной, вымышленной природы болезни ребенка они отрицают причинение вреда даже при наличии доказательств и отказываются от какой-либо терапии. Такие матери демонстрируют постоянную готовность к максимальному сотрудничеству, отличаются крайне вежливым поведением по отношению к медицинскому персоналу, проводящему диагностику, наблюдение и лечение их детей. В больничных палатах они в буквальном смысле «расцветают» и ведут себя так, как будто больница является родным домом, стараясь при этом как можно чаще бывать в центре внимания врачей, среднего и младшего медицинского персонала. В случаях улучшения состояния они прибегают к разнообразным уловкам и скрытым методам усиления болезненных проявлений, причиняя дополнительные физические повреждения или вводя различные токсические препараты [15].

При делегированном синдроме Мюнхгаузена ребенок воспринимается как средство для манипулятивных отношений с медицинским персоналом. Насилие над ребенком при MSP всегда носит тщательно продуманный, детально рассчитанный и ничем не спровоцированный характер. В процессе вызывания болезни, мать совершенствует свои знания данной патологии. Матери при появлении признаков вызванного ими заболевания иногда приглашают в качестве свидетелей соседей или знакомых, в некоторых случаях свидетелями оказываются лица с медицинским образованием. Их показания в дальнейшем используются для «объективизации» сообщаемых специалистам данных о болезни ребенка. В случаях, когда результаты анализов и данные объективного обследования не подтверждают наличия ожидаемой матерью патологии, она обращается в следующее медицинское учреждение или уезжает в другой город. При угрозе разоблачения мать может попытаться возложить вину на кого-нибудь из членов медицинского персонала [15].

Если MSBP совершается в условиях полной семьи, другие ее члены, в том числе и отец, зачастую не принимают активного участия в совершении насилия над ребенком. Отец, как правило, отстраняется от непосредственной заботы о ребенке еще до возникновения опосредованного СМ. В другом варианте пассивная позиция отца проявляется в отсутствии у него подозрений о реально происходящих в семье событиях и полной и всесторонней поддержке матери в ее манипуляциях ребенком. Правильность поведения матери сомнению не подвергается, ведь MSBP-матери обладают большой силой убеждения. Ребенку старшего

возраста, способному распознать вред наносимых ему действий, внушается мысль, что он болен некой таинственной болезнью и нуждается именно в том способе «лечения», который и осуществляется. Жертв заставляют подтверждать в контактах другими людьми и, прежде всего, с медицинскими работниками, именно ту информацию о болезни, которая выгодна матери. Дети боятся противоречить матери, во-первых, из-за страха утраты эмоциональных отношений с ней, а во-вторых, из-за убежденности, что взрослые им не поверят, и в дальнейшем мать отомстит за «предательство». Если MSP начинается в младенческом периоде и продолжается в дальнейшем, ребенок может приобрести уверенность в том, что все предпринимаемые по отношению к нему действия нормальны и, безусловно, правильны. Мать воспринимается как идеальный объект, вне зависимости от совершаемых ею действий. Подчеркивается, что при делегированном СМ родители всегда производят внешне положительное впечатление, демонстрируют привязанность, заботу и воспринимаются как «идеальные» родители, лишенные какого бы то ни было эгоцентризма [6].

Лицо с делегированным синдромом Мюнхгаузена знает, что, если у членов семьи или коллег появляются подозрения, они вряд ли озвучат их, так как боятся, что могут ошибаться. Редко кто-либо хочет обвинить MSBP-личность или подать заявление в органы расследования. Если MSBP-личность узнаёт, что такое обвинение было сделано, и сможет догадаться, кто сделал обвинение, это истолковывается как преследование, где личность является жертвой, и ситуация эксплуатируется как ещё более выгодная, чтобы такая личность снова оказалась в центре внимания. Когда это происходит в семье, это используется как возможность настроить всю семью против человека, сделавшего обвинение, либо против любого другого, кого MSBP-личность может идентифицировать как человека, который высказал подозрение. Также может быть сделано ответное обвинение о клевете.

Следует понимать, что MSP – это не одно состояние, а клинический спектр. Воображаемая или вызываемая болезнь может принимать практически любую форму; вред может наноситься любым способом, который не оставляет явных следов, однако чаще всего могут симулироваться или вызываться кровотечения (использование медикаментов, воздействующих на свертываемость крови, повреждение слизистой заднего прохода, полости рта, использование крови другого человека или животного, красок); судороги (инсценировка, использование препаратов, которые могут вызывать судороги, удушье); сонливость, вялость (использование препаратов, тормозящих ЦНС, удушье, ограничение ребенка в еде); диарея (использование слабительных); рвота; пищевые отравления; лихорадка; аллергические реакции и синдром внезапной детской смерти. MSBP-личность может давать человеку лекарства не в соответствии с назначениями: не давать назначенные препараты, повышать дозы, вводить лекарства, когда это не нужно [16].

Согласно данным ряда авторов, синдром Мюнхгаузена *by proxy* можно предполагать, если наблюдаются следующие признаки (эти характеристики встречаются в большинстве случаев):

- взаимодействие с системой здравоохранения приводит к многочисленным медицинским анализам и процедурам;

- проведенное обследование не показало патологии, однако жалобы продолжаются;
- результаты обследования не совпадают с течением болезни; этот случай считается "необычным" или "нетипичным". Дополнительные исследования не могут выявить причину симптомов.
- первичный диагноз – очень редкое заболевание;
- мать не удовлетворена выводом об отсутствии патологии; она может быть благодарна, но не успокоена и не довольна, что побуждает клинициста проводить дополнительные исследования или консультации, чтобы найти причину симптомов.
- мать располагает большим количеством медицинских сведений;
- исчезновение/уменьшение симптомов болезни у ребёнка, когда рядом нет матери;
- очень заботливая мать, которая под разными предлогами отказывается оставить своего ребенка хотя бы ненадолго;
- привычные методы лечения не дают результата, так как искусственные болезни очень плохо поддаются лечению [16].

В классическом сценарии MSP есть три взаимосвязанных компонента: 1) ребенок с постоянными симптомами, которые не поддаются медицинскому объяснению; 2) взрослый опекун, как правило, но не исключительно биологическая мать; 3) врач, стремящийся понять и улучшить запутанные постоянные симптомы. Что делает MSP уникальной формой жестокого обращения с детьми, так это активная роль медицинских работников в инициировании и закреплении опосредованного СМ. Наличие врача как одного из основополагающих звеньев привело к созданию новой концепции. Эта концепция была описана Roesler and Jenny и получила название "медицинского насилия над детьми" ("medical child abuse" (MCA). Они предлагают следующее определение: «медицинское насилие над детьми происходит, когда ребенок получает ненужную и вредную или потенциально вредную медицинскую помощь по наущению опекуна». Это определение основано исключительно на причинении вреда ребенку и учитывает роль медицинских работников в причинении вреда ребенку. Например, когда ребёнок получает прямой вред от взрослого как средство причинения или имитации заболевания (например, удушье, отравление, ударные ушибы), причинение травмы должно быть признано и правильно обозначено как физическое насилие над ребёнком. Когда вред, наносимый ребенку, на самом деле не причиняется родителем, а повторяющимися инвазивными действиями медицинских работников, реагирующих на сообщения и требования родителей или опекунов, надлежащей терминологией является МСА.

В настоящее время признано три формы MSP: 1) тайное повреждение/травма, вызванное опекуном; 2) «изготовление» или индуцирование симптомов у ребёнка опекуном; и 3) симптомы, не индуцированные и не сфабрикованные, но подчеркнутые и преувеличенные.

Тайная травма. Скрытая травма ребенка происходит по-разному. Классический пример – отравление ребенка солью, фосфором, ипекакуаной, инсулином, слабительными, седативными препаратами или антидепрессантами. Вещества могут вводиться подкожно или внутривенно, вызывая воспаление или инфекцию. Физическая травма, такая как ушибы или ожоги, может быть истолкована как повышенная кровоточивость вследствие болезней системы гемостаза или иммунодефицит. Жалобы на повторяющееся апноэ или явные

угрожающие жизни события должны повышать настороженность в связи с вероятностью удушья ребёнка. В редких случаях для оказания помощи в диагностике MPS показываются записи с видеорекамера, организованные общими усилиями по скрытому наблюдению.

Изготовление и фальсификация. Изготовление или фальсификацию симптомов трудно идентифицировать. Врачи ожидают, что история болезни семьи будет правдивой. Здесь необходим вдумчивый скептицизм, если история болезни не совпадает с объективными данными. Например, кровопотеря должна сопровождаться с некоторой степенью тахикардии или падением гематокрита. Если эти объективные данные отсутствуют, следует, по крайней мере, рассмотреть возможность фальсификации. Когда разумная диагностическая оценка не дает ожидаемых результатов, связанных с клиническим представлением, нужна пауза в диагностических мероприятиях в сочетании с повторным изучением известных фактов [17].

Преувеличенные симптомы. Преувеличенные симптомы, о которых сообщает обеспокоенный воспитатель, представляют собой серьезную проблему. Преувеличение симптомов само по себе не кажется удивительным, когда родители заботятся о благополучии своего ребенка. Все случаи начинаются с законной медицинской проблемы, и у ребенка может быть диагностировано реальное заболевание; однако со временем развиваются необъяснимые или сбивающие с толку симптомы, которые сохраняются или развиваются, несмотря на адекватные стратегии диагностики и лечения. Это может привести к дальнейшим вмешательствам, выходящим за рамки тех, которые разумно оправданы объективными данными. Исход зависит от признания того, что ребенок получает вред из-за ненужной медицинской помощи и отказа врачей продолжать манипуляции, которые являются небезопасными для здоровья ребенка [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Мюнхгаузена, как и Делегированный СМ, как и симулятивные расстройства в целом, до сих пор являются большой диагностической проблемой. Это всегда трудно диагностируемые пациенты; такой диагноз можно заподозрить, но невозможно его установить без всестороннего (порой не всегда нужного) обследования и длительного динамического наблюдения. Уровень реальности предъявляемых жалоб и/или симптомов таков, что пациенту удается убедить врача в том, что речь идет о возможном серьезном заболевании. К тому же врачи привыкли к тому, что люди обращаются к ним с целью лечения или облегчения жалоб. В случае синдрома Мюнхгаузена врач сталкивается с ложью и саморазрушительным поведением больного, который пытается втянуть в это и доктора.

MSBP – один из наиболее сложных диагнозов, с которыми сталкиваются педиатры, возможно, из-за присущих всем ценностей развития доверительных отношений с родителями и уважения их взглядов, потому что они знают своих детей лучше всего. Когда такие ценности ставятся под сомнение, это приводит к значительной степени дискомфорта. Раннее обнаружение FD имеет первостепенное значение для ограничения нерационального использования ресурсов здравоохранения и нанесения вреда самим пациентам. Поэтому необходим всесторонний и систематический обзор историй болезни и серий, имеющих в профессиональной литературе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Justus P.G., Kreutziger S.S., Kitchens C.S. Probing the Dynamics of Munchausen's Syndrome. Detailed Analysis of a Case. *Annals of Internal Medicine* 1980; 93: 120-127.
2. Kinns H., Housley D., Freedman D.B. Munchausen syndrome and factitious disorder : the role of the laboratory in its detection and diagnosis. *Annals of Clinical Biochemistry* 2013; 50 (pt.3): 194-203.
3. Ferrara P., Vitelli O., Bottaro G. et al. Factitious disorders and Munchausen syndrome: the tip of the iceberg. *Journal of Child Health Care* 2013; 17: 366-374.
4. Yates G.P., Feldman M.D. Factitious disorder: a systematic review of 455 cases in the professional literature. *General Hospital Psychiatry* 2016; 41: 20-28.
5. Gavin H. On Feigned and Factitious Diseases, Chiefly of Soldiers and Seamen; on the Means Used to Simulate or Produce Them, and on the Best Modes of Discovering Imposters; Being the Prize Essay in the Class of Military Surgery, in the University of Edinburgh Session, 1835-6, with Additions. London: John Churchill; 1843.
6. Sousa Filho D. de, Kanomata E.Y., Feldman R.J., Neto A.M. Munchausen syndrome and Munchausen syndrome by proxy: a narrative review. *Einstein (São Paulo, Brazil)* 2017; 15(4): 516-521.
7. Asher R. Munchausen's syndrome. *Lancet* 1951; 1; 339-341.
8. Raes B.C.M. Factitious disorder in clinical practice [Раас Б.К.М. Имитируемое расстройство в клинической практике. *Социальная и клиническая психиатрия* 2010; 20(2): 16-18].
9. Spiro H.R. Chronic factitious illness. *Arch Gen Psychiatry* 1968; 18: 569-579.
10. Dyukova G.M., Spasennikov B.A. Munchausen syndrome in medical practice. *NovaInfo* 2016; №56-2. URL: <https://novainfo.ru/article/9165> (accessed 14.05.2021). [Дюкова Г.М., Спасенников Б.А. Синдром Мюнхгаузена в медицинской практике. *NovaInfo* 2016; №56-2. URL: <https://novainfo.ru/article/9165> (дата обращения : 14.05.2021)].
11. Phillips, K.A. ed. Factitious disorder, in somatoform and factitious disorders. Washington : American Psychiatric Publishing; 2008.
12. Meadow R. Munchausen syndrome by proxy: the hinterland of child abuse. *Lancet* 1977; 2: 343-345.
13. Diamond S., Diamond A. Headache and Your Child: The Complete Guide to Understanding and Treating Migraine and Other Headaches in Children and Adolescents. New York: Simon and Schuster, 2010.
14. Strel'tsov E.A. Munchausen's syndrome. *Meditinskii vestnik Yuga Rossii* 2020; 11(2): 19-22. [Стрельцов Е.А. Синдром Мюнхгаузена. *Медицинский вестник Юга России* 2020; 11(2): 19-22].
15. Adshead A.G., Brooke D., eds. Munchausen Syndrome By Proxy. Singapore: Imperial College Press; 2001.
16. Wittkowski H., Hinze C., Hafner-Harms S. et al. Munchausen by proxy syndrome mimicking systemic autoinflammatory disease: case report and review of the literature. *Pediatric rheumatology online journal* 2017; 15(1):
17. Squires J.E., Squires R.H. A Review of Munchausen Syndrome by Proxy. *Pediatric Annals* 2013; 42(4): 67-71.

Сведения об авторах:

Семёнова Екатерина Михайловна – студентка VI курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Южно-Уральский Государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск, адрес для переписки: 454087 г. Челябинск, ул. Рылеева 2Б кв. 113, тел. 89222314112, ekaterina.sem1197@mail.ru

Довгань Даниель Сергеевич – студент III курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Южно-Уральский Государственный медицинский университет» Минздрава

России, г. Челябинск, адрес для переписки: 454028 г. Челябинск, ул. Толбухина 5 кв. 264, тел. 89000704020, dd96@bk.ru

Еншова Анастасия Вячеславовна – студентка III курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Южно-Уральский Государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск, адрес для переписки: 454079 г. Челябинск, ул. Эльтонская 2-я 34 кв. 43, тел. (982)-342-02-88, enshova25.03@mail.ru

Малинина Елена Викторовна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой психиатрии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский Государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск, адрес для переписки: 454087 г. Челябинск, ул. Кузнецова 2 «а», тел. (351)-269-73-50, malinina.e@rambler.ru

Требования к оформлению материалов

Общие правила:

1. Текст статьи подается в формате Microsoft Office Word.
2. Язык статьи: русский или английский.
3. Если статья написана на русском языке, обязателен перевод на английский язык (Ф.И.О. авторов, официальное название учреждений авторов, адреса, название статьи, резюме статьи, ключевые слова, информация для контакта с ответственным автором, а также список литературы (References)).
4. Объем рукописи с учетом таблиц, иллюстраций, списка литературы не менее 25 стр. для обзорных статей и 20 стр. для прочих материалов. Статьи большего объема печатаются только по согласованию с редакционной коллегией.
5. Шрифт Times New Roman 14, интервал — 1,5, ширина всех полей — 2,5 см, абзацный отступ (красная строка) — 1,27.
6. Нумерация страниц начинается с титульного листа.
7. Автоматический перенос слов запрещен.
8. При использовании рисунков, таблиц, схем, фотокопий, представленных в опубликованных ранее материалах, необходимы ссылки на авторов и источники публикации, а также разрешение на использование.
9. В конце статьи оформляют сведения об авторах.
10. Статьи предоставляются с сопроводительным письмом, содержащим информацию о том, что:
 - 1) документ не находится на рассмотрении в другом месте;
 - 2) статья не была ранее опубликована;
 - 3) все авторы читали и одобрили рукопись;
 - 4) документ содержит полное раскрытие конфликта интересов;
 - 5) автор(ы) несут ответственность за достоверность представленных в рукописи материалов;

В сопроводительном письме также должен быть указан автор, ответственный за переписку.

Авторство:

1. Каждый автор вносит значимый вклад в представленную для опубликования работу.
2. Если в авторском списке рукописи представлены более 4 авторов, желательно указание вклада в данную рукопись каждого автора в сопроводительном письме.
3. Если авторство приписывается группе авторов, все члены группы должны отвечать всем критериям и требованиям для авторов.
4. Для экономии места члены группы исследователей могут быть перечислены отдельным списком в конце статьи.
5. Участие авторов в работе, представленной в рукописи, может быть следующее:
 - 1) разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных;
 - 2) обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания;
 - 3) окончательное утверждение на представление рукописи.

6. Участие только в сборе данных не оправдывает авторство; по этому поводу может быть сделано соответствующее уведомление в разделе Благодарности.

Содержание рукописи:

1. Титульный лист: начинается с информации:

- 1) УДК;
- 2) Название статьи;
- 3) Фамилия, инициалы всех авторов;
- 4) Полное наименование учреждения, в котором работает каждый автор, в именительном падеже с обязательным указанием статуса организации, города, страны.

Если авторов несколько, у каждой фамилии и соответствующего учреждения представляется цифровой индекс. Если все авторы статьи работают в одном учреждении, указывать место работы каждого автора отдельно не нужно, достаточно указать учреждение один раз. Если у автора несколько мест работы, каждое обозначается отдельным цифровым индексом.

2. Резюме — источник информации в отечественных и зарубежных информационных системах и базах данных, индексирующих журнал.

- 1) Структура резюме: введение, цель исследования, организация и методы, результаты, заключение (выводы).
- 2) Объем текста авторского резюме: от 100 до 200 слов.
- 3) Оригинальный перевод резюме на английский язык должен быть оригинальными (не калька русскоязычной аннотации).
- 4) Резюме должно сопровождаться несколькими ключевыми словами или словосочетаниями, отражающими основную тематику статьи. Ключевые слова перечисляются через запятую. В конце перечисления ставится точка.
- 5) Цель работы указывается в том случае, если она не повторяет заглавие статьи; изложение методов должно быть кратким и давать представление о методических подходах и методологии исследования. Приводятся основные теоретические и экспериментальные результаты, новые научные факты, обнаруженные взаимосвязи и закономерности.
- 6) Сведения, содержащиеся в заглавии статьи, не должны повторяться в тексте резюме.
- 7) Резюме и ключевые слова должны быть представлены как на русском, так и на английском языках.

3. Текст:

- 1) Структурирование текста оригинальных работ на Введение, Материал и методы, Результаты, Обсуждение и Заключение.
- 2) Текст описания клинического случая или обзора может быть не структурирован, но рекомендуется включать разделы Обсуждение и Заключение (Выводы, Рекомендации).
- 3) В заголовке работы указывается МНН лекарственных средств. Исключения — случаи, когда использование торговых названий обосновано по существу (при публикации результатов исследований био- или терапевтической эквивалентности препаратов). Торговое название в тексте используется не более 2 раза на стандартную страницу (1800 зн. с пробелами).

4) Все единицы измерения в рукописи представлены в системе СИ. Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, терминов.

5) Каждый рисунок, схема, таблица, фотоиллюстрация, ссылка на литературу, источник должны быть указаны в тексте в порядке упоминания.

6) Ссылки в тексте обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках.

4.Статистика:

1) В разделе «Методы» должен присутствовать подраздел подробного описания статистических методов, включая конкретные методы, используемые для обобщения данных; методов, используемых для проверки гипотез (если таковые имеются), и уровень значимости для проверки гипотез.

2) При использовании более сложных статистических методов (помимо t-теста, хи-квадрата, простой линейной регрессии) указывается статистический пакет, применявшийся при обработке результатов, и номер его версии.

5.Благодарности:

1) Раздел «Благодарности» или «Приложение» должен содержать не более 100 слов.

6.Ссылки:

1) Список литературы оформляется через двойной интервал на отдельном листе, каждый источник с новой строки под порядковым номером.

2) Все документы, на которые делаются ссылки в тексте, включаются в список литературы.

3) Список литературы составляется в порядке цитирования авторов.

4) Используйте Index Medicus для поиска сокращений названий журналов.

5) В список литературы не включаются ссылки на диссертационные работы, авторефераты, тезисы, опубликованные более 2 лет назад, а также материалы, наличие которых невозможно проверить (материалы локальных конференций и т.п.).

6) Принадлежность материала к тезисам обозначается в скобках (тезисы).

7) Желательно ссылаться на печатные источники в периодических изданиях, входящих в список ВАК.

8) Для повышения цитирования авторов в журнале проводится транслитерация русскоязычных источников с использованием официальных кодировок в следующем порядке: авторы и название журнала транслитерируются при помощи кодировок, а название статьи — смысловая транслитерация (перевод). При наличии оригинальной транслитерации указанного источника используется последняя. Для удобства транслитерации используйте <http://translit.ru>

9) Список литературы должен соответствовать формату, рекомендуемому Американской Национальной Организацией по Информационным Стандартам (NLM).

Примеры оформления ссылок по рекомендациям NLM:

Статьи из журналов, разделенных на тома:

Kormeili T., Lowe N.J., Yamauchi P.S. Psoriasis: immunopathogenesis and evolving immunomodulators and systemic therapies. British Journal of Dermatology 2004; 151: 3-15

Статьи из журналов, разделенных номерами:

Кубанова А.А., Панова О.С., Мартынов А.А. Организационно-правовые аспекты врачебной косметологии и эстетической медицины. Вестник дерматологии и венерологии 2008; (2): 15-22.

Русскоязычные источники с транслитерацией:

Kubanova A.A., Frigo N.V., Rotanov S.V. et al. Modern approaches and prospects of development of laboratory diagnostics for sexually transmitted infections. Vestnik dermatologii i venerologii 2011;(5):54-63. [Кубанова А.А., Фриго Н.В., Ротанов С.В. и др.. Современные направления и перспективы развития лабораторной диагностики инфекций, передаваемых половым путем. Вестник дерматологии и венерологии 2011;(5):54-63]

Книги:

Дмитриев Г.А., Фриго Н.В. Сифилис. Дифференциальный клинико-лабораторный диагноз. Москва: Медицинская книга; 2004.

Глава в книге:

Кубанова А.А., Ковалык В.П. Гонорея. В: Клиническая дерматовенерология : в 2 т. Под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. I. с. 403-435.

Графики, схемы, рисунки:

1) Принимаются в электронном варианте в форматах "MS Excel", "Adobe Illustrator", "Corel Draw" или "MS PowerPoint".

2) В тексте статьи обозначаются места для желательного размещения графиков, схем и рисунков.

3) Графики, схемы и рисунки должны размещаться на отдельных страницах, нумеруются в порядке упоминания в тексте, не повторяют содержание таблиц, имеют название и при необходимости примечания.

4) Оси графиков имеют названия и размерность. График снабжается легендой (обозначением линий и заливок).

5) При сравнении диаграмм указывается достоверность различий. Запрещены 3-D модели для гистограммы.

6) Фотографии предоставляются с разрешением не менее 300 dpi. Место обрезки на микрофотографии показывает только основные поля.

7) Особенности фото отмечаются стрелками. Все символы, стрелки и надписи на полукруглых иллюстрациях должны контрастировать с фоном.

8) Все используемые сокращения определяются или после их первого упоминания в легенде, или в алфавитном порядке в конце каждой легенды.

9) Все используемые символы (стрелки, окружности и т.п.) должны быть объяснены.

10) Если используются данные, публиковавшиеся ранее, желательно указание на письменное разрешение от издателя.

8. Таблицы:

1) Печатаются через двойной интервал, имеют номер, соответствующий порядку упоминания в тексте, и название.

2) В таблицах указывается размерность показателей и форма представления данных ($M \pm m$; $M \pm SD$; Me; Mo; перцентили и т.д.).

3) Все цифры, итоги и проценты в таблицах должны быть тщательно выверены, а также соответствовать своему упоминанию в тексте.

- 4) Таблицы имеют заголовки колонок и строк, соответствующие их содержанию. Данные, представленные в таблицах, не дублируются в тексте или рисунке.
- 5) При необходимости приводятся пояснительные примечания ниже таблицы.
- 6) Сокращения перечисляются в сноске под таблицей в алфавитном порядке. Символы сносок приводятся в следующем порядке: *, †, ‡, §, ||, , #, **, † † и т.д.
- 7) Если используются таблицы, публиковавшиеся ранее, желательно указание на письменное разрешение от издателя.