

ISSN 2541-8866

ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Выпуск № 2 - 2022





ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический рецензируемый журнал № 2, 2022

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.

Журнал входит в Перечень научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России

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 30.09.2022 г. Фактически 30.09.2022 г. Дата выхода 30.09.2022 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 № 2, 2022

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.

The journal is on the List of the leading peer-reviewed scientific journals and editions recommended by the State Commission for Academic Degrees and Titles Russian Ministry of Education and Science

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 30.09.2022. In fact 30.09.2022.
Release date 30.09.2022
Distributed free of charge. Subscription index: П5518.

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.

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:
Abramovskikh 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)
Simbirtsev A. S., MD, Professor, corresponding member of RAS (Saint Petersburg)
Khismatullina Z. R., MD, Professor (Ufa) Shishkova Y. S., MD, associate Professor (Chelyabinsk)
Shanazarov N. A., MD, associate Professor (Chelyabinsk)
Sperling N. V., MD, Professor (Saint Petersburg)
Yutkovskaya J. A., MD, Professor (Moscow)

Technical editors:
Semenova N.V.
Frantseva O. V.

Содержание

Кузнецова Е.К., Мезенцева Е.А., Кудревич Ю.В., Долгушин И.И., Зиганшин О.Р. Сравнительный клинико-иммуногистохимический анализ состояния кожи лица после различных методов омоложения -----	4
Долгушин И.И., Шишкова Ю.С., Тимофеева А.В. Миелоидный компонент иммунного микроокружения опухоли при немелкоклеточном раке легкого -----	18
Абрамовских О.С., Четвернина Е.А., Мезенцева Е.А., Полторак М.А. Оценка взаимосвязей параметров врожденного иммунитета методом многофакторного анализа у пациентов с грамположительным и грамотрицательным сепсисом -----	30
Изюрова Н.В., Савочкина А.Ю., Узунова А.Н. Уровень цитокинов в сыворотке крови у часто болеющих детей с внебольничной пневмонией в дошкольном возрасте -----	41
Красильникова Е.С., Хисматуллина З. Р., Камалов Э.С. Психосоматические аспекты пруритго взрослых -----	52
Беляева С.В., Тазова А.А., Сташкевич Д.С. Особенности распределения полиморфизмов гена <i>tlr 9</i> (-1237т/с) у больных туберкулезом легких русских челябинской области -----	57
Кайкенов Б.Т., Бенберин В.В., Асанова Д.К., Шаназаров Н.А., Купешова С.Т. Анализ причин, влияющих на тяжесть состояния пациентов с COVID-19 в ОРПТ ----	63
Сидоренко О.А., Опруженкова Е.П., Гребенникова С.В. Влияние средств лечебной косметики на эффективность терапии атопического дерматита, осложненного бактериальной инфекцией -----	70
Мельникова Е.Д., Рульнов А.Г., Сергеева И.Г. Аногенитальные бородавки у мужчин в повседневной практике дерматовенеролога -----	76
Балтабаев А.М., Балтабаев М.К. Клинический случай cd30+ анапластической крупноклеточной лимфомы кожи, протекающей по типу хронической язвенно-вегетирующей пиодермии -----	83
Нефедьева Ю.В., Зиганшин О.Р., Старцева Е.Ю., Бобкина Ю.В., Латанская О.А. Клинический случай акантолитической пузырчатки -----	91
Требования к оформлению материалов -----	98

УДК: 613.495+616.5-089]-02:612.793.4-097-07

Для ссылки: Кузнецова Е.К. Сравнительный клинико-иммуногистохимический анализ состояния кожи лица после различных методов омоложения / Кузнецова Е.К.¹, Мезенцева Е.А.², Кудревич Ю.В.², Долгушин И.И.², Зиганшин О.Р.²// Южно-Уральский медицинский журнал. – 2022. – №2 – С. 4-17

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ КЛИНИКО-ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ КОЖИ ЛИЦА ПОСЛЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ОМОЛОЖЕНИЯ

Кузнецова Е.К.¹, Мезенцева Е.А.², Кудревич Ю.В.², Долгушин И.И.², Зиганшин О.Р.²

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Оренбургский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

COMPARATIVE CLINICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL ANALYSIS OF THE CONDITION OF THE FACIAL SKIN AFTER VARIOUS METHODS OF REJUVENATION

Kuznetsova E.K.¹, Mezentseva E.A.², Kudrevich Y.V.², Dolgushin I.I.², Ziganshin O.R.²

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Orenburg State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation

РЕЗЮМЕ

Одним из методов омоложения кожи является фракционный лазерный фототермолиз (ФЛФ), основанный на контролируемом повреждении под воздействием пучка лазерных микролучей и запускающий процесс репарации и обновления. Однако для адекватного восстановления, с учётом возрастных изменений, коже требуются средства для повышения репаративного потенциала, к которым можно отнести гидролизаты плаценты человека (ГПЧ). Цель – провести комплексный сравнительный анализ параметров сенесцентной кожи лица после процедуры абляционного ФЛФ в виде монотерапии и проведённой после курса инъекций ГПЧ.

Методы. 50 женщин в возрасте 39-59 лет были разделены на 2 группы. В одной группе женщинам была проведена однократная процедура ФЛФ. В другой группе женщины получали курс из 5 инъекций ГПЧ с последующей процедурой ФЛФ. Всем женщинам до лечения и на 45 сутки после процедуры ФЛФ проводилась клинико-инструментальная и иммуногистохимическая оценка состояния кожи.

Результаты. Оба метода лечения привели к достоверному уменьшению глубины морщин и повышению увлажнённости кожи лица, сопровождавшихся увеличением объ-

ёмной плотности коллагена I и III, ламинина, FGF 2, VEGF и IL-4 с одновременным снижением PDGF в дерме. Уровень IL-6, достоверно уменьшающийся после монотерапии, значимо возростал после комбинированного лечения, а содержание IGF 1, несколько понижаясь после монопроцедуры ФЛФ, достоверно увеличивалось в дерме после ГПЧ+ФЛФ.

Заключение. На основании полученных данных можно предположить, что процедура ФЛФ после терапии ГПЧ является более действенной с точки зрения влияния на компоненты кожи, что, вероятно, может давать более продолжительный и стойкий клинический эффект.

Ключевые слова: старение кожи, гидролизат плаценты, фракционный лазерный фототермолиз, факторы роста, цитокины, фибробласты

SUMMARY

One of the methods of skin rejuvenation is fractional laser photothermolysis (FLP), based on controlled damage under the influence of a beam of laser microbeams and starting the process of repair and renewal. However, for adequate recovery, taking into account age-related changes, the skin needs means to increase the reparative potential, which include human placenta hydrolysates (HPH). The aim is to conduct a comprehensive comparative analysis of the senescent facial skin parameters after the procedure of ablative FLP in the form of monotherapy and after a course of HPH injections.

Methods. 50 women aged 39-59 were divided into 2 groups. In one group, women underwent a single FLP procedure. In the other group, women received a course of 5 HPH injections followed by a FLP procedure. Before treatment and on the 45th day after the FLP procedure all the women underwent clinical-instrumental and immunohistochemical assessment of the skin condition.

Results. Both treatments resulted in a significant reduction in wrinkle depth and an increase in facial skin hydration, accompanied by an increase in the bulk density of collagen I and III, laminin, FGF 2, VEGF, and IL-4, with a simultaneous decrease in PDGF in the dermis. The level of IL-6, which significantly decreased after monotherapy, significantly increased after combined treatment, and the content of IGF 1, slightly decreasing after a single FLP procedure, significantly increased in the dermis after HPH+FLP.

Conclusion. Based on the data obtained, it can be assumed that the FLP procedure after HPH therapy is more effective in terms of influencing skin components, which can probably provide a longer and more stable clinical effect.

Keywords: skin aging, placenta hydrolyzate, fractional laser photothermolysis, growth factors, cytokines, fibroblasts

ВВЕДЕНИЕ

Старение кожи представляет собой сложный комплексный процесс, на который влияют как внутренние (генетические, эпигенетические, метаболические, гормональные и др.), так и внешние (солнечное излучение, загрязнение воздуха, характер питания, косметические средства и др.) факторы, приводящие к изменениям структуры, функций и внешнего вида кожи, что сопровождается её хрупкостью, обвисанием и образованием морщин [1]. Гистологически стареющая кожа обычно демонстрирует атрофию эпидермиса вследствие снижения количества и качества дифференцировки кератиноцитов с уменьшением

экспрессии в них ряда белков (филаггрина, десмоплакинов и др.), уплощение дермо-эпидермального соединения (ДЭС) [1, 2]. В дерме с возрастом происходит изменение содержания и свойств белков внеклеточного матрикса (ВКМ), прежде всего коллагена, эластина и протеогликанов, которые в комплексе отвечают за прочность, упругость, эластичность и гидратацию кожи [1]. При старении снижается продукция коллагенов, в первую очередь I и III типов, нарушается плотность и архитектура коллагеновых волокон, свойственная для молодой кожи [3]. Ключевой причиной таких трансформаций является старение дермальных фибробластов (ДФ), проявляющееся в изменении их пролиферативной и биосинтетической активности, снижении миграционной способности и коммуникативности со стволовыми клетками, клетками-предшественниками и недифференцированными кератиноцитами эпидермиса [4, 5]. При старении происходит фрагментация/деградация кожной коллагеновой матрицы, а ДФ не могут прикрепляться к фрагментированному коллагену, что приводит к недостатку/потере получения фибробластами механической информации от их опоры и последующему апоптозу, лишает ДФ возможности находиться в растянутом состоянии («морфологический коллапс»), которое является обязательным условием для их метаболической активности, в том числе и для продукции коллагена [4, 6]. При этом важно, что ДФ стареющей кожи сохраняют способность и могут восстанавливать свой внешний вид и функциональную активность при контакте с интактным ВКМ [6].

Одним из методов омоложения кожи является фракционный лазерный фототермоллиз (ФЛФ) – метод аппаратной косметологии, основанный на контролируемой травматизации кожи под воздействием лазерных микроручей, формирующих «поле» микрозон термического повреждения (микротермальных лечебных зон, МЛЗ), окруженных интактной тканью с жизнеспособными клетками, что снижает риски осложнений и ускоряет процесс реабилитации [7, 8]. При абляционном ФЛФ (А-ФЛФ) образуются конусовидные МЛЗ с повреждением рогового слоя эпидермиса [7]. Обновление кожи при данном воздействии является итогом процесса регенерации, включающего сменяющие друг друга фазы воспаления, пролиферации и ремоделирования, и приводящего к реструктуризации компонентов как эпидермиса, так и дермы [9]. В недавней работе J.D Sherrill и коллег, проводивших транскриптомный анализ биоптатов кожи спины 14 женщин 30-55 лет в разные временные точки после однократной процедуры А-ФЛФ, было отмечено, что после лазерного воздействия увеличивается экспрессия ряда генов, ответственных за синтез компонентов ВКМ дермы, в то время как экспрессия этих же генов при старении снижается [10]. Так, на 28 суток после А-ФЛФ наиболее значимо активировались гены коллагена, которые демонстрировали наибольшее снижение экспрессии в образцах кожи 50-летних при сравнении с образцами кожи 20-летних людей. На основании полученных данных авторами было сделано заключение о возможности ФЛФ «обращать вспять» возраст-ассоциированный дефицит компонентов ВКМ [10].

Однако следует помнить, что воздействие повреждающих стимуляционных процедур влечет за собой функциональное напряжение репаративных механизмов дермы. При этом с возрастом кожа проявляет явные признаки замедления регенерации, ключевой причиной чего является ослабление/отсутствие нужных сигналов и старение окружения, «ниши», стволовых клеток; в стареющей коже снижается содержание ряда молекулярных регуляторов, необходимых для восстановления на клеточном и тканевом уровне, в частно-

сти, белка декорина, отвечающего за организацию коллагеновых фибрилл [8]. Поэтому в условиях старения кожи, используя процедуры, основанные на контролируемой альтерации, важно не только нанести повреждение, но и позаботиться о повышении репаративного потенциала кожи для адекватного сбалансированного её восстановления [8].

Полипептидный препарат Лаеннек (Japan Bio Products, Япония), являющийся гидролизатом плаценты человека (ГПЧ), зарегистрированный в России как иммуномодулятор (код по АТХ: L03 Иммуностимуляторы) и гепатопротектор (код по АТХ: A05BA Препараты для лечения заболеваний печени), производится по GMP-стандарту с использованием многоступенчатого молекулярного фракционирования, позволяющего удалять все белковые и небелковые продукты с молекулярным весом более 100 кДа, что даёт возможность вводить препарат внутримышечно, в том числе и фармакопунктурно, и внутривенно [11, 12]. Систематический обзор данных по фармакологии и доказательной медицине ГПЧ позволил выделить ряд направлений их терапевтического использования, охватывающих клиническую терапию, эстетическую медицину, повышение адаптационных резервов организма, лечение возрастных расстройств [11, 12], на основании разносторонности их клинических эффектов, таких как иммунорегуляция, активация регенераторных процессов, нормализация пигментации кожи, гепатопротекция, нейропротекция [13, 14]. Было отмечено, что пептиды в составе лёгкой фракции Лаеннека (до 3 000 Да) наиболее яркий клинический эффект демонстрируют именно в поврежденных тканях, включая резаные и ожоговые раны кожи, воспалительные повреждения соединительной ткани суставов и др., и способствуют тканевой регенерации не только за счёт протективного воздействия на выживание клеток в очаге повреждения, но и за счёт восстановления сложной иерархии взаимодействий между клетками и внеклеточным матриксом, а также обеспечения антиоксидантной защиты [13, 15].

Целью нашего исследования явился комплексный сравнительный анализ параметров кожи после использования однократной процедуры А-ФЛФ в виде монотерапии и после курса инъекций препарата Лаеннек (комбинированной терапии), проведенных для коррекции возраст-ассоциированных модификаций кожи лица.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 50 женщин с инволюционными изменениями кожи лица в возрасте от 39 до 59 лет. Первой группе пациенток (25 человек) проводилась однократная процедура А-ФЛФ (группа ФЛФ) с помощью аппарата MCL 31 Dermablade (Asclepion Laser Technologies GmbH, Германия) – абляционного эрбиевого лазера (Er:YAG) с длиной волны 2940 нм, используя насадку MicroSPOT с флюенсом 96 Дж/см². Процедура заключалась в контролируемом повреждении эпидермиса до середины его толщины (8 импульсов/стеков в каждую зону) в течение 5-7 минут и проводилась под местной анестезией с использованием крема, содержащего 2,5% лидокаина и 2,5% прилокаина, наносившегося на кожу лица и правой заушной области на 20 минут. Пациенткам второй группы (25 человек) проводилась процедура А-ФЛФ после курса из пяти инъекций препарата Лаеннек по биологически активным точкам в мышцы лица 1 раз в 5 дней (группа ГПЧ+ФЛФ). Лазерное воздействие осуществляли однократно на следующий день после последней инъекции ГПЧ по такой же методике, как и для первой группы.

До начала терапии и через 45 суток после процедуры А-ФЛФ оценивали состояние кожи женщин обеих групп. Клинико-инструментальная оценка статуса кожи заключалась в измерении глубины морщин периорбитальной и периоральной зон лица, степени деформации овала лица и увлажненности кожи с помощью прибора – дермосканера «SKINCON-SULT»^{AL} Vichy.

Для иммуногистохимического исследования (ИГХИ) кожных структур под местной анестезией методом Punch-биопсии забирался фрагмент кожи правой заушной области, высотой 2 мм, диаметром 3 мм, для изучения параметров как эпидермиса, так и дермы. В эпидермисе определяли объёмную плотность (в объёмных процентах, об%) филаггрина, ламинина, гиалуронидазы, эпидермального фактора роста (EGF), инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1), трансформирующего фактора роста β (TGF β), IL-1 α , IL-10; в дерме – коллагенов I и III типа, ламинина, гиалуронидазы, каспазы 8, фактора роста фибробластов 2 (FGF2), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), тромбоцитарного фактора роста (PDGF), EGF, IGF1, TGF β , IL-1 α , IL-10, IL-20, IL-8, IL-6, IL-4. На первом этапе ИГХИ применяли первичные антитела: Collagen I antibody [COL-I], Collagen III antibody [FH-7A], Laminin antibody [Polyclonal], HYAL1 antibody [Polyclonal], Caspase 8 antibody [Polyclonal], FGF2 antibody [AS24], EGF antibody [9D7F11], VEGF antibody [Polyclonal], PDGF beta antibody [Polyclonal], IGF1 antibody [Polyclonal], TGF beta 1 antibody [7F6], IL1 alpha antibody [Polyclonal], IL10 antibody [Polyclonal], IL20 antibody [Polyclonal], CXCL8/IL8 antibody [Polyclonal], IL6 antibody [Polyclonal], GeneTex (США); anti-IL-4 antibody [C1], Abcam (Беликобритания). Затем использовали полимерную систему детекции Histofine[®] Simple Stain MAX PO MULTI (Nichirei Biosciences, Япония) с вторичными антителами. Учет результатов проводили с помощью системы фиксации микроскопических изображений, в состав которой входил микроскоп «Carl Zeiss Axioskop 40», цифровая камера «Jenoptik ProgRes[®] СТ3», персональный компьютер на базе Intel[®] Core™ i7 с программным обеспечением «ProgRes[®] CapturePro 2.5». Количественную оценку осуществляли с помощью программы «Морфология 5.1» (ВидеоТест, Россия), рассчитывая относительную плотность каждого фактора по отношению к общей площади исследуемого кадра.

Для статистической обработки данных использовали программный статистический пакет «IBM SPSS Statistics 19». Для оценки нормальности распределения рассчитывали критерий Колмогорова-Смирнова. Т.к. большинство выборок имело распределение, отличное от нормального, для описания полученных результатов использовали медианы (Me) и квартили (Q1; Q3), для сравнения применяли непараметрические методы, рассчитывая критерий Уилкоксона, который позволяет выявлять значимые различия между двумя зависимыми выборками (повторных измерений в динамике, т.е. до и после лечения в каждой группе обследуемых) по величине изучаемого признака. Различия считали статистически значимыми при $P < 0,050$.

Всеми пациентками было подписано информированное добровольное согласие на проведение терапии и обследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-инструментальная оценка состояния кожи после процедуры ФЛФ и комбинированной терапии ГПЧ+ФЛФ показала, что оба метода лечения приводят к значимому уменьшению глубины морщин разных локализаций, степени деформации овала лица и

повышению гидратации кожи в сравнении с исходным уровнем перечисленных параметров (таблица 1).

Таблица 1. Клинические показатели кожи лица до и после монотерапии ФЛФ и комбинированной терапии ГПЧ+ФЛФ.

Клинические показатели	Показатели статистики	До ФЛФ (n=25)	После ФЛФ (n=24)	р*	До ГПЧ+ ФЛФ (n=25)	После ГПЧ+ ФЛФ (n=23)	р*
Увлажненность кожи, у.е.	Медиана	50	55	P<0,010	50	58	P<0,010
	Q1;Q3 квантили	45;52	55;60		50;53	56;60	
Глубина морщин «гусиных лапок», у.е.	Медиана	2,3	1,7	P<0,010	2,3	1,7	P<0,010
	Q1;Q3 квантили	2,3;2,4	1,7;1,8		2,3;2,4	1,6;1,7	
Глубина морщин в области нижнего века, у.е.	Медиана	3,5	2,8	P<0,010	3,5	2,7	P<0,010
	Q1;Q3 квантили	3,3;3,5	2,8;3,0		3,4;3,6	2,7;2,8	
Глубина морщин в области верхней губы, у.е.	Медиана	1,6	1,2	P<0,010	1,6	1,2	P<0,010
	Q1;Q3 квантили	1,6;1,7	1,1;1,4		1,6;1,6	1,2;1,2	
Степень деформации овала лица, у.е.	Медиана	2,5	2,4	P<0,010	2,5	2,4	P<0,010
	Q1;Q3 квантили	2,5;2,6	2,4;2,5		2,4;2,6	2,4;2,5	
*Р – значимость отличий между показателями внутри группы до и через 45 дней после терапии по критерию Уилкоксона.							

При ИГХИ структурных компонентов и цитокинов эпидермиса (таблица 2) было установлено, что в ответ на монотерапию ФЛФ произошли статистически значимые изменения в двух из восьми исследованных показателей, в то время как комбинация ГПЧ и ФЛФ привела к достоверным сдвигам в пяти параметрах. Так, объёмная плотность EGF и IGF 1 значимо возрастала в обеих группах обследованных. Уровни ламинина и IL-1α, показавшие явную тенденцию к повышению в группе ФЛФ ($P>0,050$), статистически достоверно увеличивались в группе ГПЧ+ФЛФ ($P=0,015$, $P=0,030$, соответственно). Содержание TGFβ, практически остававшееся на начальном уровне после одиночного лазерного воздействия ($P>0,050$), демонстрировало значимый рост в ответ на влияние лазера после курса инъекций ГПЧ ($P=0,011$). В изменении объёмной плотности филаггрина и гиалуронидазы в разных группах выявились разнонаправленные тенденции: в группе ФЛФ оба показателя несколько снижались, в то время как в группе ГПЧ+ФЛФ, наоборот, увеличивались после терапии, не имея, однако, статистически значимых отличий от начальных значений ($P>0,050$). IL-10 демонстрировал некоторую тенденцию к уменьшению в обеих группах обследованных ($P>0,050$).

Таблица 2. Содержание структурных компонентов, ферментов и цитокинов в эпидермисе до и после монотерапии ФЛФ и комбинированной терапии ГПЧ+ФЛФ.

Показатели эпидермиса	Показатели статистики	До ФЛФ (n=25)	После ФЛФ (n=24)	P*	До ГПЧ+ ФЛФ (n=25)	После ГПЧ+ ФЛФ (n=23)	P*
Ламинин, об%	Медиана	11,6	14,12	P>0,050	11,3	15,9	P=0,015
	Q1;Q3 квартили	12,1;15,8	12,6;16,8		12,1;15,9	13,1;17,4	
Филаггрин, об%	Медиана	5,15	4,73	P>0,050	5,13	5,59	P>0,050
	Q1;Q3 квартили	4,32;6,41	3,26;6,25		4,33;6,41	3,94;7,16	
Гиалуронидаза, об%	Медиана	27,4	25,8	P>0,050	28,0	30,8	P>0,050
	Q1;Q3 квартили	23,6;32,5	22,8;29,8		24,7;33,4	29,2;33,9	
EGF, об%	Медиана	22,75	24,26	P=0,002	22,75	28,2	P=0,002
	Q1;Q3 квартили	19,1;25,3	20,4;28,1		19,3;25,7	24,1;33,6	
IGF 1, об%	Медиана	3,95	4,19	P=0,022	3,95	4,77	P=0,022
	Q1;Q3 квартили	3,19;4,67	3,41;5,75		3,17;4,69	3,16;5,49	
TGFβ, об%	Медиана	37,1	37,7	P>0,050	37,2	45,0	P=0,011
	Q1;Q3 квартили	31,2;40,5	34,6;40,3		31,4;42,6	35,5;51,9	
IL–1α, об%	Медиана	12,35	13,9	P>0,050	12,30	13,15	P=0,030
	Q1;Q3 квартили	11,6;14,7	11,7;15,6		10,9;13,3	12,1;14,5	
IL–10, об%	Медиана	7,05	6,58	P>0,050	7,09	6,5	P>0,050
	Q1;Q3 квартили	4,0;8,45	5,94;8,9		4,1;8,84	4,28;8,68	
*P – значимость отличий между показателями внутри группы до и через 45 дней после терапии по критерию Уилкоксона.							

При изучении параметров дермального компартмента кожи (таблица 3) мы выявили, что оба использованных метода терапии привели к значимому увеличению содержания коллагена I и III типа, ламинина, FGF 2, VEGF и IL-4 с одновременным снижением объёмной плотности PDGF; уровень же IL-6, достоверно уменьшающийся после моновоздействия лазером, значимо возрастал после комбинированного лечения. В группе ФЛФ объёмные плотности EGF и IL-20 демонстрировали некоторую тенденцию к повышению (P>0,050), а IL-8 – к снижению (P>0,050), в то время как в группе ГПЧ+ФЛФ эти изменения приобретали статистическую достоверность (P=0,033, P=0,002, P=0,010, соответственно). Уровень IGF 1, несколько понижаясь после монотерапии лазером (P>0,050), после комбинированного лечения менялся в противоположном направлении, достоверно увеличиваясь (P=0,039).

Модификации уровней гиалуронидазы, каспазы 8, TGF β , IL-1 α и IL-10 в обеих группах прослеживались на уровне тенденций ($P>0,050$). При этом содержание гиалуронидазы несколько снижалось, а IL-1 α – увеличивалось в обеих группах; у каспазы 8, TGF β , и IL-10 изменения в группах были разнонаправленные: у пациентов после монотерапии ФЛФ все три показателя демонстрировали тенденцию к повышению, в то время как после комбинированного лечения ГПЧ+ФЛФ они менялись в обратном направлении относительно исходных значений ($P>0,050$).

Таблица 3. Содержание структурных компонентов, ферментов и цитокинов в дерме до и после монотерапии ФЛФ и комбинированной терапии ГПЧ+ФЛФ.

Показатели дермы	Показатели статистики	До ФЛФ (n=25)	После ФЛФ (n=24)	P*	До ГПЧ+ФЛФ (n=25)	После ГПЧ+ФЛФ (n=23)	P*
1	2	3	4	5	6	7	8
Коллаген I типа, об%	Медиана	25,0	29,8	P=0,001	25,1	30,3	P=0,001
	Q1;Q3 квартили	23,0;28,2	19,0;34,2		22,3;27,4	24,2;40,1	
Коллаген III типа, об%	Медиана	32,8	41,4	P=0,021	32,2	40,7	P=0,002
	Q1;Q3 квартили	31,1;40,4	35,5;44,8		29,5;38,4	34,5;48,0	
Ламинин, об%	Медиана	1,96	2,83	P=0,006	1,84	1,97	P=0,002
	Q1;Q3 квартили	1,58;3,01	2,14;3,43		1,54;2,42	1,44;3,33	
Гиалуронидаза, об%	Медиана	3,2	3,01	P>0,050	3,3	2,84	P>0,050
	Q1;Q3 квартили	2,42;3,96	2,39;4,07		2,59;4,21	1,74;3,71	
Каспаза 8, об%	Медиана	3,34	3,91	P>0,050	3,15	2,75	P>0,050
	Q1;Q3 квартили	2,71;4,12	2,82;5,08		2,48;3,89	1,85;4,4	
FGF 2, об%	Медиана	0,48	0,54	P=0,002	0,39	0,55	P=0,021
	Q1;Q3 квартили	0,34;0,59	0,34;0,66		0,30;0,55	0,52;0,88	
EGF, об%	Медиана	2,16	2,22	P>0,050	2,22	3,03	P=0,033
	Q1;Q3 квартили	1,71;2,68	1,78;2,78		1,62;2,55	2,11;4,06	
VEGF, об%	Медиана	1,35	1,50	P=0,026	1,34	1,94	P=0,033
	Q1;Q3 квартили	0,76;1,99	1,12;2,39		0,76;1,99	1,18;2,49	
PDGF, об%	Медиана	1,03	0,81	P=0,001	1,03	0,7	P=0,001
	Q1;Q3 квартили	0,86;1,31	0,7;1,1		0,85;1,36	0,57;0,77	
IGF 1, об%	Медиана	1,68	1,58	P>0,050	1,64	1,85	P=0,039
	Q1;Q3 квартили	1,09;2,11	1,0;1,82		0,90;1,90	1,78;2,11	

Продолжение таблицы 3.

1	2	3	4	5	6	7	8
TGFβ, об%	Медиана	3,35	4,42	P>0,050	3,4	2,57	P>0,050
	Q1;Q3 квар- тили	2,34;5,61	2,16;5,92		1,49;4,22	1,7;3,01	
IL-1α, об%	Медиана	3,0	3,42	P>0,050	2,85	3,42	P>0,050
	Q1;Q3 квар- тили	2,4;3,82	2,51;4,26		2,11;3,53	2,55;4,14	
IL-10, об%	Медиана	1,78	2,2	P>0,050	1,75	1,61	P>0,050
	Q1;Q3 квар- тили	1,29;2,56	1,69;2,41		1,2;2,13	1,03;2,08	
IL-20, об%	Медиана	0,7	0,74	P>0,050	0,78	1,28	P=0,002
	Q1;Q3 квар- тили	0,59;0,77	0,48;1,0		0,6;0,75	0,87;1,64	
IL-8, об%	Медиана	0,82	0,76	P>0,050	0,84	0,68	P=0,010
	Q1;Q3 квар- тили	0,71;1,19	0,55;1,13		0,79;1,44	0,56;0,86	
IL-6, об%	Медиана	0,47	0,43	P=0,005	0,42	0,62	P=0,035
	Q1;Q3 квар- тили	0,39;0,64	0,3;0,53		0,27;0,49	0,47;0,71	
IL-4, об%	Медиана	0,86	0,93	P=0,005	0,82	1,01	P=0,039
	Q1;Q3 квар- тили	0,69;1.01	0,73;1,04		0,62;0,93	0,73;1,44	
*Р – значимость отличий между показателями внутри группы до и через 45 дней после терапии по критерию Уилкоксона.							

ОБСУЖДЕНИЕ

При А-ФЛФ микропучки лазера вызывают разрушение эпидермиса, формируя эпидермальные «окна», через которые происходит диффузия тепла в дерму, приводящая к определённому термическому повреждению с последующим запуском процесса репарации [16]. 45 сутки после абляционного лазерного воздействия, когда мы оценивали клинические и иммуногистохимические эффекты от терапии, соответствуют фазе ремоделирования процесса регенерации, которая начинается в среднем с 21 дня и может продолжаться до года [17]. К этому времени, по нашим данным, происходит повышение в дерме уровня коллагенов I и III типов, что сопровождается клиническим эффектом в виде уменьшения глубины морщин кожи лица и соотносится с результатами других исследований [10]. Именно коллагены I и III являются главными фибриллярными коллагенами кожи. При этом коллаген I, ключевой структурный белок кожи, образует волокна, обеспечивая основные биомеханические свойства, прочность и упругость, а коллаген III, являясь в большей степени сигнальной молекулой, играет регулирующую роль в обмене коллагена I и в образовании его фибрилл [18]. Кроме того, рост содержания ламинина также, вероятно, вносит свой вклад в выравнивание рельефа и уплотнение кожи после процедуры А-ФЛФ, т.к. этот белок способствует укреплению базальной мембраны эпидермиса и структурной целостности ДЭС [19]. Основная популяция клеток кожи, осуществляющая функцию синтеза и секреции компонентов межклеточного матрикса, в том числе и коллагенов, – это

дермальные фибробласты (ДФ) [4]. При этом пролиферативная и функциональная активность ДФ, а также их коммуникации с кератиноцитами и другими клетками кожи опосредуются целым рядом цитокинов, к которым, в частности, относятся интерлейкины и ростовые факторы.

Наиболее сильными индукторами биосинтеза коллагена являются инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF 1) и трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) [18]. По нашим данным, ни монотерапия ФЛФ, ни комбинированная терапия ГПЧ+ФЛФ не приводила к значимому росту TGF β в дерме на 45 сутки после лечения. Сложно однозначно интерпретировать и дать оценку полученному результату, т.к. TGF β , с одной стороны, является ключевым фактором, активирующим экспрессию генов коллагенов, фибронектина, декорина и версикана в ДФ и биосинтез компонентов ВКМ [6]; с другой стороны, дисрегуляция и устойчивая TGF β -опосредованная активация клеток могут играть существенную роль в переходе от репаративной регенерации к рубцеванию, в инициации и поддержании фиброза, который характеризуется хронической активацией миофибробластов с избыточной продукцией компонентов ВКМ, особенно коллагенов I, III, VI и фибронектина [20]. Поэтому отсутствие повышения TGF β на 45 сутки после А-ФЛФ, а в случае комбинированной терапии – даже некоторое снижение его уровня, может, возможно, свидетельствовать о физиологичности протекания процесса репарации.

Интересно, что в эпидермальном отделе кожи, в отличие от дермы, после лечения ГПЧ+ФЛФ наблюдалось достоверное повышение TGF β ; аналогичные изменения, но на уровне тенденции, происходили после монопроцедуры А-ФЛФ. TGF β в неповрежденном эпителии участвует в поддержании тканевого гомеостаза, как цитокин, контролирующий клеточный цикл кератиноцитов и ингибирующий эпидермальную гиперплазию в ответ на различные внешние факторы [21]. При альтерации кожи TGF β необходим для адгезии, миграции кератиноцитов и реэпителизации зоны повреждения, что подтверждается ослаблением TGF β -сигналинга и снижением количества TGF β в длительно незаживающих ранах [21].

Что касается второго фактора, индуцирующего синтез коллагена, IGF 1, то воздействие лазером после курса инъекций ГПЧ привело к значимому повышению объёмной плотности IGF 1 в дерме, в то время как после монопроцедуры ФЛФ она имела тенденцию к снижению. Следует отметить, что IGF 1, помимо стимуляции коллагеногенеза в ДФ, выступает в качестве важного регулятора трансляции двух протеогликанов, декорина и бигликана, необходимых для формирования, созревания и стабилизации коллагеновых волокон, защиты их от деградации ММП [22]. Одновременно с этим декорин связывает и ингибирует TGF β , проявляя антифибротическую активность и препятствуя образованию рубцов [22], чем отчасти, вероятно, можно объяснить тенденцию к снижению уровня TGF β в дерме у женщин группы ГПЧ+ФЛФ.

Ещё одним важным отличием в показателях дермы явилось значительное повышение объёмной плотности IL-6 после комбинированного лечения в отличие от монотерапии ФЛФ, после которой уровень данного медиатора достоверно снижался. IL-6 представляет собой многофункциональный цитокин, который играет ключевую роль в реакциях острой фазы, а также регулирует пролиферацию, активацию и дифференцировку разных клеток, в том числе ДФ, повышая в них экспрессию генов и продукцию коллагена I и одновременно снижая уровень фибронектина, что не позволяет однозначно назвать его профибротиче-

ским цитокином в отличие от TGF β [20]. Кроме того, IL-6 через рецепторы на кератиноцитах способствует восстановлению эпидермального барьера [23].

Оба метода лечения приводили к достоверному повышению дермального уровня FGF 2, который является мультипотентным гликопротеином, стимулирующим ДФ, кератиноциты, эндотелиальные клетки и меланоциты, обладающим митогенными и ангиогенными характеристиками, способствующим, с одной стороны, миграции кератиноцитов и реэпителизации раны на начальных этапах, пролиферации фибробластов, ремоделированию и неоваскуляризации на более поздних стадиях заживления [24, 25]; с другой стороны, ингибирующий и предотвращающий образование келоидных и гипертрофических рубцов, в том числе и после ожогов [26], являясь прямым антагонистом TGF β [27]. Ангиогенезу также способствует VEGF, активирующий эндотелиоциты и другие клетки кровеносных и лимфатических сосудов [25, 28], уровень которого в дерме значимо повышался после монотерапии и комбинированного лечения. Росту содержания VEGF может способствовать в том числе и IL-20 [29], в большей степени возраставший в дерме после комбинированной терапии ГПЧ+ФЛФ, который также способен индуцировать антимикробные защитные механизмы кератиноцитов, включая синтез β -дефензинов [29].

EGF, уровень которого наиболее значительно увеличивался после ГПЧ+ФЛФ, несмотря на своё название, оказывает влияние не только на клетки эпидермиса. В дерме он играет важную роль в стимуляции образования коллагена фибробластами через активацию рецепторов EGFR [30]. Кроме того, человеческий рекомбинантный EGF *in vitro* усиливает сократительную и миграционную активность стареющих фибробластов, доводя её до такого же или даже более высокого уровня, чем у молодых фибробластов, являясь, таким образом, потенциальным средством обновления [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что однократная процедура А-ФЛФ как сама по себе, так и в комбинации с предшествующим курсом фармакопунктурных инъекций препарата Лаеннек, приводит к значимому выравниванию рельефа и повышению увлажненности сенесцентной кожи лица через 1,5 месяца после терапии. Основной причиной этих трансформаций, по-видимому, является стимуляция коллагеногенеза, укрепление дермо-эпидермального соединения и улучшение трофики эпидермиса. Безусловно, однократное изучение объёмной плотности даже спектра цитокинов и ростовых факторов в коже не позволяет в полной мере представить сложные взаимоотношения клеток эпидермиса, дермы и иммунной системы *in vivo*. Однако ряд отличий в динамике изменений содержания интерлейкинов (в частности IL-6) и факторов роста (особенно IGF 1 и EGF), прежде всего в дермальном компартменте кожи, позволяет предположить, что комбинированное лечение ГПЧ+ФЛФ является более действенным с точки зрения влияния на компоненты кожи по сравнению с лазерной монотерапией, что, вероятно, может приводить к более продолжительному и стойкому клиническому эффекту.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Lee H., Hong Y., Kim M. Structural and Functional Changes and Possible Molecular Mechanisms in Aged Skin. *Int J Mol Sci* 2021; 22 (22): 12489.

2. Haydont V., Bernard B.A., Fortunel N.O. Age-related evolutions of the dermis: Clinical signs, fibroblast and extracellular matrix dynamics. *Mech Ageing Dev* 2019; (177): 150-156.
3. Russell-Goldman E., Murphy G.F. The Pathobiology of Skin Aging. New Insights into an Old Dilemma. *Am J Pathol* 2020; 190 (7): 1356-1369.
4. Zorina A., Zorin V., Cherkasov V. Dermal fibroblasts: diversity of phenotypes and physiological functions, role in skin aging. *Esteticheskaya meditsina* 2012; 11(1): 15-31. [Зорина А., Зорин В., Черкасов В. Дермальные фибробласты: разнообразие фенотипов и физиологических функций, роль в старении кожи. *Эстетическая медицина* 2012; 11(1): 15-31].
5. Solé-Boldo L., Raddatz G., Schütz S. et al. Single-cell transcriptomes of the human skin reveal age-related loss of fibroblast priming. *Communications Biology* 2020; (3): 188.
6. Shin J., Kwon S., Choi J. et al. Molecular Mechanisms of Dermal Aging and Antiaging Approaches. *Int J Mol Sci* 2019; 20 (9): 2126.
7. Krayushkin P.V. Fractional photothermolysis: a modern view of the method. *Apparatnaya kosmetologiya* 2016; (1): 56-70. [Краюшкин П.В. Фракционный фототермолиз: современный взгляд на метод. *Аппаратная косметология* 2016; (1): 56-70].
8. Hernandez E.I., Margolina A.A. New cosmetology. Fundamentals of modern cosmetology. Moscow: LLC "ID "Cosmetics and Medicine"; 2017. [Эрнандес Е.И., Марголина А.А. Новая косметология. Основы современной косметологии. Москва: ООО «ИД «Косметика и медицина»; 2017].
9. Karabut M.M., Gladkova N.D., Feldchtein F.I. Fractional laser photothermolysis in the treatment of skin defects: possibilities and effectiveness (review). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2016; 8(2): 98-108. [Карабут М.М., Гладкова Н.Д., Фельдштейн Ф.И. Фракционный лазерный фототермолиз в лечении кожных дефектов: возможности и эффективность (обзор). *Современные технологии в медицине* 2016; 8 (2): 98-108].
10. Sherrill J.D., Finlay D., Binder R.L. et al. Transcriptomic analysis of human skin wound healing and rejuvenation following ablative fractional laser treatment. *PLoS One* 2021; 16 (11): e0260095.
11. Maksimov V.A., Karimova I.M. Possibilities of placental medicine in restoration treatment. *Vestnik vosstanovitel'noi meditsiny* 2018; 83 (1): 32-37. [Максимов В.А., Каримова И.М. Возможности плацентарной медицины в восстановительном лечении. *Вестник восстановительной медицины* 2018; 83 (1): 32-37].
12. Torshin I.Yu., Gromova O.A. Worldwide experience of the therapeutic use of the human placental hydrolytes. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2019; 170 (10): 79-89. [Торшин И.Ю., Громова О.А. Мировой опыт использования гидролизатов плаценты человека в терапии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2019; 170 (10): 79-89].
13. Torshin I.Yu., Zgoda V.G., Gromova O.A. et al. Analysis of the light peptide fraction of Laennec by proteomic methods. *Farmakokinetika i farmakodinamika* 2016; (4): 31-42. [Торшин И.Ю., Згода В.Г., Громова О.А. и др. Анализ лёгкой пептидной фракции Лаеннека методами современной протеомики. *Фармакокинетика и фармакодинамика* 2016; (4): 31-42].
14. Leonov S.V., Marusich Ye.I., Gromova O.A. et al. Anti-aging effect of human placenta hydrolysate. Evidence-based standard. *Terapiya* 2017; 4 (14): 130-138. [Леонов С.В., Марусич Е.И., Громова О.А. и др. Антивозрастной эффект гидролизата плаценты человека. Доказательный стандарт. *Терапия* 2017; 4 (14): 130-138].
15. Torshin I., Gromova O., Dibrova E. et al. The effect of Laennec on the markers of aging. *Esteticheskaya meditsina* 2017; XVI (2): 1-11. [Торшин И., Громова О., Диброва Е. и др. Влияние препарата Лаеннек на маркеры старения. *Эстетическая медицина* 2017; XVI (2): 1-11].
16. Trelles M.A., Velez M., Mordon S. Correlation of histological findings of single session Er: YAG skin fractional resurfacing with various passes and energies and the possible clinical implications. *Lasers Surg Med* 2008; 40 (3): 171-177.

17. Ellis S., Lin E.J., Tartar D. Immunology of Wound Healing. *Curr Dermatol Rep* 2018; 7 (4): 350-358.
18. Borzykh O.B., Shnayder N.A., Karpova E.I. et al. Collagen synthesis in the skin, its functional and structural features. *Meditinskii vestnik Severnogo Kavkaza* 2021; 16 (4): 443-450. [Борзых О.Б., Шнайдер Н.А., Карпова Е.И. и др. Синтез коллагена в коже, его функциональные и структурные особенности. *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2021; 16 (4): 443-450].
19. Roig-Rosello E., Rousselle P. The Human Epidermal Basement Membrane: A Shaped and Cell Instructive Platform That Aging Slowly Alters. *Biomolecules* 2020; (10): 1607.
20. Juhl P., Bondesen S., Hawkins C.L. et al. Dermal fibroblasts have different extracellular matrix profiles induced by TGF- β , PDGF and IL-6 in a model for skin fibrosis. *Sci Rep* 2020; (10): 17300.
21. Ramirez H., Patel S.B., Pastar I. The Role of TGF β Signaling in Wound Epithelialization. *Adv Wound Care* 2014; 3 (7): 482-491.
22. Lee H., Lim J., Oh J. et al. IGF-1 Upregulates Biglycan and Decorin by Increasing Translation and Reducing ADAMTS5 Expression. *Int J Mol Sci* 2021; 22 (3): 1403.
23. Piipponen M., Li D., Landén N.X. The Immune Functions of Keratinocytes in Skin Wound Healing. *Int J Mol Sci* 2020; (21): 8790.
24. Dehkordi A.N., Babaheydari F.M., Chehelgerdi M., Dehkordi S.R. Skin tissue engineering: wound healing based on stem-cell-based therapeutic strategies. *Stem Cell Res Ther* 2019; (10): 111.
25. Vaidyanathan L. Growth Factors in Wound Healing – A Review. *Biomed Pharmacol J* 2021; 14 (3): 1469-1480.
26. Akita S., Akino K., Hirano A. Basic Fibroblast Growth Factor in Scarless Wound Healing. *Adv Wound Care* 2013; 2 (2): 44-49.
27. At'kova E.L., Reyn D.A., Yartsev V.D., Subbot A.M. Influence of TGF- β cytokine and a number of other biochemical factors on regenerative process. *Vestnik oftal'mologii* 2017; (4): 89-96. [Атькова Е.Л., Рейн Д.А., Ярцев В.Д., Суббот А.М. Влияние цитокина TGF- β и других факторов на процесс регенерации. *Вестник офтальмологии* 2017; (4): 89-96].
28. Bolotna L., Serbina I., Sarian O. Vascular endothelial growth factor and its pathogenetic meaning under the skin diseases. *Dermatovenerologiya. Kosmetologiya. Seksopatologiya* 2011; (1-4): 88-94. [Болотная Л.А., Сербина И.М., Сариан Е.И. Сосудистый эндотелиальный фактор роста и его патогенетическое значение при заболеваниях кожи. *Дерматовенерология. Косметология. Сексopatология* 2011; (1-4): 88-94].
29. Sa S.M., Valdez P.A., Wu J. et al. The Effects of IL-20 Subfamily Cytokines on Reconstituted Human Epidermis Suggest Potential Roles in Cutaneous Innate Defense and Pathogenic Adaptive Immunity in Psoriasis. *J Immunol* 2007; 178 (4): 2229-2240.
30. Kim D., Kim S.Y., Mun S.K. et al. Epidermal growth factor improves the migration and contractility of aged fibroblasts cultured on 3D collagen matrices. *Int J Mol Med* 2015; 35 (4): 1017-1025.

Сведения об авторах:

Кузнецова Евгения Константиновна, к.м.н. доцент кафедры Дерматовенерологии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России;

Мезенцева Елена Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры Микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, alena_mez_75@mail.ru, автор, ответственный за переписку;

Кудревич Юлия Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры Дерматовенерологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России;

Долгушин Илья Ильич, д.м.н., профессор, зав. кафедрой Микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России;

Зиганшин Олег Раисович, профессор, зав. кафедрой Дерматовенерологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

Information about the authors:

Kuznetsova Evgenia Konstantinovna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Dermatovenereology, Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia;

Mezentseva Elena Anatolyevna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, alena_mez_75@mail.ru, Responsible author;

Kudrevich Yuliya Valerievna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Dermatovenereology, South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia;

Dolgushin Ilya Ilyich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia;

Ziganshin Oleg Raisovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Dermatovenereology, South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia.

УДК: 616-006+579.3

Для ссылки: Долгушин И.И. Миелоидный компонент иммунного микроокружения опухоли при немелкоклеточном раке легкого / Долгушин И.И., Шишкова Ю.С., Тимофеева А.В. // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2022. – №2 – С. 18-29

МИЕЛОИДНЫЙ КОМПОНЕНТ ИММУННОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ ОПУХОЛИ ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО

Долгушин И.И., Шишкова Ю.С., Тимофеева А.В.

Федеральное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Россия, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

MYELOID COMPONENT OF THE TUMOR IMMUNE MICROENVIRONMENT IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Dolgushin I.I., Shishkova Yu.S., Timofeeva A.V.

South-Ural State Medical University Russian Federation, 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64

РЕЗЮМЕ

В последние годы все большее внимание исследователей посвящено изучению микроокружения опухоли, в первую очередь иммунного, как определяющего фактора канцерогенеза и метастазирования опухолей. Рак легкого является ведущей причиной смертности от злокачественных новообразований по всему миру. Наиболее распространенным типом рака легкого является немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ – аденокарцинома легкого и плоскоклеточный рак легкого), который составляет 85% рака легких и имеет вероятность 5-летней выживаемости 15%. Среди клеток иммунной системы первыми на неоантигены реагируют миелоидные клетки, функциональная активность которых во многом определит дальнейшую возможность опухоли перепрограммировать иммунное микроокружение и избежать обнаружения лимфоидным компонентом. Таким образом, понимание структурного и функционального состояния иммунокомпетентных клеток микроокружения опухоли легкого и процессов, происходящих в нем, дает возможность для разработки специфической иммунной терапии НМРЛ.

Ключевые слова: иммунное микроокружение, миелоидный компонент, опухоль, немелкоклеточный рак легкого

SUMMARY

In recent years, more and more attention of researchers has been devoted to the study of the tumor microenvironment, primarily the immune one, as a determining factor in carcinogenesis and tumor metastasis. Lung cancer is the leading cause of malignant death worldwide. The most common type of lung cancer is non-small cell lung cancer (NSCLC – lung adenocarcinoma and squamous cell lung cancer), which accounts for 85% of lung cancers and has a 15% 5-year survival rate. Among the cells of the immune system, myeloid cells are the first to react to neoan-

tigens, the functional activity of which will largely determine the further ability of the tumor to reprogram the immune microenvironment and avoid detection by the lymphoid component. Thus, understanding the structural and functional state of the immunocompetent cells of the lung tumor microenvironment and the processes occurring in it makes it possible to develop specific immune therapy for NSCLC.

Keywords: immune microenvironment, myeloid component, tumor, non-small cell lung cancer

ВВЕДЕНИЕ

Широко известно, что онкогенез начинается после ступенчатого накопления генетических и эпигенетических изменений и возникновения неопластических фенотипов в нормальных клетках. Однако, в последние десятилетия появились новые экспериментальные данные, которые продемонстрировали, что генетические aberrации необходимы, но недостаточны, чтобы развился рак, и как правило, не приводят к образованию опухоли. Трансформированные клетки выживают и превращаются в инвазивные опухоли только в такой окружающей среде, которая обеспечит их в достаточном количестве питательными веществами и где отсутствуют сильные цитотоксические сигналы. В настоящее время, по мнению большинства ученых, решающую роль в развитии рака может играть окружение опухоли – микросреда, которая образуется в результате взаимодействия и образования перекрестных связей между опухолевыми и разными типами окружающих клеток [1].

Рак легкого является ведущей причиной смертности от злокачественных новообразований по всему миру. Наиболее распространенным типом неоплазий легких является немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ – аденокарцинома легкого и плоскоклеточный рак легкого), который составляет 85% среди всех разновидностей рака легких и имеет вероятность 5-летней выживаемости 15% [2, 3, 4, 5]. НМРЛ часто диагностируется на поздних стадиях из-за отсутствия очевидных клинических симптомов, что и приводит к низкой выживаемости [4]. По этой причине, помимо достижений в лечении, очень важен поиск диагностических стратегий для раннего выявления рака легких [5].

В настоящее время, по мнению ряда ученых, решающую роль в развитии рака может играть микроокружение опухоли – микросреда, которая образуется в результате взаимодействия и образования перекрестных связей между опухолевой клеткой и разными типами окружающих клеток (иммунные клетки, фибробласты, эндотелиальные клетки) [5]. По морфологии иммунные клетки микроокружения опухоли представлены миелоидным и лимфоидным звеньями.

В данном обзоре будет представлена информация о миелоидном звене микроокружения опухоли.

Дендритные клетки. Дендритные клетки (ДК) имеют миелоидное происхождение и считаются центральными организаторами противоопухолевого иммунитета. ДК являются самыми эффективными антигенпрезентирующими клетками (АПК) и включают две подгруппы: плазмоцитоидные (пДК) и миелоидные (мДК) [1].

Тканевые дендритные клетки стимулируются «сигналом опасности», который получают при связывании специфических собственных толл-подобных рецепторов (TLR) с молекулярными паттернами, ассоциированными с повреждением (DAMPs – damage-associated molecular patterns) [5], выделяемыми опухолевыми клетками [4]. Антиген, по-

павший при эндоцитозе внутрь клетки, подвергается процессингу. В это время ДК мигрируют через лимфатические сосуды в регионарный лимфатический узел, где контактируют с наивными $CD8^+$ и $CD4^+$ Т-лимфоцитами. Образовавшиеся пептидные фрагменты внутри АПК формируют комплексы с подходящими для этого антигенами главного комплекса гистосовместимости МНС I или II класса и транспортируются на клеточную мембрану АПК, где и представляются для распознавания Т-клеточным рецепторам Т-лимфоцитов (TCR), что приводит к дальнейшей дифференцировке и клональной экспансии Т-клеток. В результате появляется достаточное количество эффекторных клеток, способных реализовать иммуно-опосредованную элиминацию опухолевых антигенов [6].

Кроме активации Т-клеток, ДК способны стимулировать В-лимфоциты, НК-клетки и НКТ-клетки. Известно, что НК-клетки являются очень важными неспецифическими эффекторами противоопухолевого иммунитета. ДК могут участвовать в активации НК-клеток несколькими путями:

- 1) для пДК характерная продукция IFN I типа, необходимого для активации НК-клеток;
- 2) для мДК характерна продукция интерлейкинов (IL-12, IL-15, IL-18), участвующих в стимуляции цитотоксичности, пролиферации и продукции IFN- γ НК-клетками;
- 3) запуск и усиление эффекторной активности НК-клеток через их взаимодействие с костимулирующими молекулами ДК [4].

Однако, опухолевые клетки могут подавлять функцию ДК или изменять микроокружение, чтобы увеличить количество иммуносупрессивных ДК, которые продуцируют трансформирующий фактор роста- β (TGF β) и индоламин-2,3-диоксигеназу (IDO) [7, 8]. IDO индуцирует дифференцировку $CD4^+$ Т-клеток в Т-регуляторные (Treg $CD4^+CD25^+P3(FOXP3)^+$), которые подавляют пролиферацию Т-цитотоксических лимфоцитов. Доклиническое исследование показало, что введение в опухоль ДК, трансдуцированных хемокином группы CC – CCL21, привело к увеличению инфильтрации ДК, $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-лимфоцитами микроокружения неоплазии легких, и следовательно, к снижению опухолевой нагрузки. При НМРЛ внутриопухолевая вакцинация аутологичными (собственными) ДК, экспрессирующими CCL21, продемонстрировала увеличение инфильтрации Т-цитотоксическими лимфоцитами опухоли, а также усиление экспрессии лиганда запрограммированной клеточной смерти (PDL1) на малигнизированных клетках [2]. Рецептор PD1 представлен на поверхности активированных Т- и В-лимфоцитов. Его взаимодействие с лигандом PDL1 на опухолевых и разных типах окружающих клеток приводит к увеличению иммуносупрессивного эффекта и способствует подавлению противоопухолевого иммунного ответа [3].

Активация Т-клеток в присутствии измененных опухолью ДК, выделенных от больных с метастазами, приводит к более выраженному увеличению количества апоптотических Т-цитотоксических на фоне уменьшения доли активно пролиферирующих Т-клеток. Усиление апоптоза Т-киллеров в присутствии ДК во многом обусловлено функциональными особенностями ДК, которые высоко экспрессируют PDL1, что приводит к анергии и апоптозу Т-лимфоцитов и, соответственно, нарушению противоопухолевого иммунитета [7, 9].

Учитывая, что эффективность ДК-вакцин в качестве монотерапии ограничена иммуносупрессивными механизмами микроокружения, эти результаты дают основание для

комбинирования иммунотерапии с вакцинацией *in situ*. Основная цель ДК-вакцинации состоит в активации наивных Т-клеток и/или стимуляции Тх1 иммунного ответа как наиболее эффективного в элиминации опухолевых клеток [4]. Использование данного подхода в сочетании с другими методами лечения, включая ингибиторы иммунных контрольных точек (PD1/PDL1) и стандартные методы лечения солидных опухолей, включая НМРЛ [2].

Макрофаги, ассоциированные с опухолью. Макрофаги (Мф) являются крупными фагоцитирующими клетками с высоким деструктивным потенциалом. Мф способны расщеплять чужеродные агенты до пептидов и представлять комплексы антиген – молекулы главного комплекса гистосовместимости II класса (МНС II) наивным Т-хелперам, которые распознают их и получают сигнал к активации. Таким образом, макрофаги несут ответственность за уничтожение патогенов и активацию Т-клеточного иммунного ответа [6].

В микроокружении опухоли выделяются два фенотипа Мф: М1 (классически активированный, с провоспалительной и противоопухолевой активностью) и М2 (альтернативно активированный, с проангиогенной, иммунодепрессивной и проопухолевой активностью), функциональная активность которых регулируется характером микроокружения [2]. Для определения фенотипа Мф используют CD68 – маркер, общий для М1 и М2, или маркеры CD163 и CD204, которые во многих исследованиях рассматривают как маркеры М2 [10].

Мф, ассоциированные с опухолью (МАО), выполняют большое количество функций, необходимых для поддержания ее жизнедеятельности. Они способны к стимуляции ангиогенеза. В МАО, находящихся в условиях гипоксии, активируется транскрипционный, индуцированный гипоксией фактор-2 альфа (HIF2 α). HIF2 α , в свою очередь, активирует продукцию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [11, 6, 12]. Кроме того, продукция VEGF усиливается стимуляцией Мф макрофагальным колониестимулирующим фактором (M-CSF). Помимо ангиогенной активности, VEGF обладает свойствами хемоаттрактанта для Мф, что стимулирует МАО к производству других проангиогенных цитокинов. МАО секретируют ингибиторные цитокины IL-10 и TGF- β , которые подавляют пролиферацию лимфоцитов в микроокружении и приводят к конверсии Т-клеток в Treg [1]. Мф являются основным источником IL-1 и TNF- α , продукция которого повышается при инвазивном росте опухоли. TNF- α , в свою очередь, стимулирует экспрессию матриксной металлопротеинкиназы 9 (MMP9), которая способна активировать латентную форму VEGF [13].

Управляемые KRAS (проонкоген, представитель семейства белков RAS, по сути – ГТФаза), МАО у мышей выделяют IL-6, который взаимодействует с рецепторами к IL-6 на раковых клетках, что запускает последовательную активацию внутриклеточных тирозинкиназ и фактора STAT3, стимулирующих рост опухоли [2].

При НМРЛ МАО с фенотипом М1 ассоциировались с хорошей выживаемостью, а высокое число макрофагов М2 коррелировало с плохим прогнозом [14, 15]. МАО также секретируют протеазы, такие как цистеиновые катепсины [13], которые являются протеолитическими ферментами, обеспечивающими деградацию белков в лизосомах и эндосомах [12]. При онкогенезе цистеиновые катепсины выявляют в микроокружении опухолей, где эти ферменты участвуют в процессах пролиферации, инвазии и метастазирования [13], обеспечивая деградацию внеклеточного матрикса, разрушение межклеточных взаимодействий и стимулируя ангиогенез [12].

Считается, что различные фенотипы Мф, присутствующие в микроокружении опухоли, тесно взаимосвязаны друг с другом и не могут быть четко дифференцированы на две

субпопуляции М1 и М2. Учитывая такую гетерогенность фенотипов, прогностическая и клиническая значимость МАО при НМРЛ остается нерешенной, что требует дальнейших исследований [2].

Миелоидные супрессорные клетки. Миелоидные супрессорные клетки (МСК) представляют собой гетерогенную популяцию незрелых миелоидных предшественников Мф, гранулоцитов и ДК [13]. Основные субпопуляции МСК: моноцитарные (М-МСК) – имеют сходство с незрелыми моноцитами; гранулоцитарные или полиморфонуклеарные клетки (ГР-МСК) – имеют много общих морфологических и фенотипических свойств с нейтрофилами. Все субпопуляции имеют разные молекулярные и биохимические характеристики, которые полностью не описаны [2, 16]. Различные факторы, продуцируемые клетками злокачественной опухоли, блокируют дифференцировку МСК в ДК, гранулоциты и Мф, облегчают их миграцию в микроокружение опухоли [13].

В настоящее время до конца не изучено, как покоящиеся МСК трансформируются в агрессивные иммуносупрессивные клетки. Однако, установлено, что при патологических состояниях повышается аккумуляция факторов роста (GM-CSF, VEGF), хемокинов (CXCL12, CCL2) и цитокинов (TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, TGF- β), которые активируют миграцию МСК из костного мозга, что приводит к увеличению количества этих клеток в очаге воспаления, в том числе в опухолевых тканях [15].

В основном МСК онкологических больных экспрессируют общие миелоидные маркеры CD33 и CD11b, а также CD14 (моноцитарный) и CD15 (гранулоцитарный) рецепторы. На их поверхности отсутствуют маркеры зрелости миелоидных или лимфоидных клеток, такие как HLA-DR [13]. Миграция МСК в микроокружение опухоли легкого происходит под действием хемокина группы CC – CCL2, секретируемого опухолевыми клетками. Кроме того, CCL2 может регулировать и активировать фосфорилирование фактора STAT3 в МСК, что приводит к активации и увеличению количества МСК [4].

МСК являются основными супрессорами иммунного ответа, т.к. способны подавлять цитотоксическую активность NK и NKT-клеток, а также пролиферацию CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток [13].

Механизмы иммуносупрессии МСК следующие:

1. Воздействие на цитотоксические лимфоциты.

а) Истощение запасов питательных веществ для Т-лимфоцитов из окружающей среды, например, аргинина. L-аргинин является аминокислотой, необходимой для пролиферации Т-клеток и синтеза ζ -цепи (дзета-цепи) TCR. МСК продуцируют фермент аргиназу-1, который разрушает аргинин, вызывая повреждение ζ -цепи TCR, что блокирует активацию и пролиферацию Т-лимфоцитов [16, 17].

МСК также лишают среду L-цистеина за счет его потребления. L-цистеин в окружающей среде находится в форме цистина и необходим для активации Т-клеток. Т-лимфоциты не имеют возможности поглощать цистин и зависят от цистеина, который обычно синтезируют зрелые ДК и Мф во время презентации антигена. Эти клетки поглощают цистин, расщепляют до цистеина и частично передают его Т-клеткам. В свою очередь МСК поглощают цистин, но не передают его Т-лимфоцитам [16, 18].

б) Генерирование окислительного стресса за счет производства активных форм кислорода (АФК) и азота с помощью ферментов NADPH-оксидазы и iNOS. Хотя экспрессия iNOS в М1 МАО является отличительной чертой противоопухолевого фенотипа, у М-

МСК экспрессия iNOS способствует супрессивной деятельности. Этот сдвиг в деятельности iNOS, вероятно, отражает его взаимодействие с другими ферментами, продуцируемыми МСК, такими как аргиназа-1 и NADPH-оксидаза [18]. Например, совместная деятельность этих ферментов предотвращает взаимодействие TCR с МНС [16, 19].

2. МСК препятствуют миграции лимфоцитов.

МСК снижают экспрессию рецептора CD62L на CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитах, что блокирует их миграцию в лимфатический узел [16].

На поверхности МСК может быть представлена молекула PD-L1, которая связываясь с рецептором PD-1 на Т-лимфоцитах, вызывает их анергию или гибель [20, 21].

3. NK-клетки и МСК.

В опытах на мышах МСК подавляли активность NK-клеток через мембраносвязанный TGF-β, цитотоксичность NK-клеток, экспрессию на их мембране NKG2D рецептора и продукцию ими IFN-γ *in vitro* и *in vivo*. В опыте с клетками человека МСК подавляли цитотоксичность и секрецию цитокинов NK-клетками. Это зависит от площади клеточного контакта, а наиболее значимым является взаимодействие с рецептором NKp30 на NK-клетках.

4. МСК и Treg.

МСК участвуют в привлечении и поддержке Treg CD4⁺CD25⁺ клеток. Механизмы этого процесса до конца неизвестны, но могут включать в себя CD40–CD40L взаимодействия [10]. Другим механизмом привлечения Treg является продукция МСК TGF-β [16].

5. МСК могут способствовать опухолевому ангиогенезу и метастазированию.

В экспериментах на мышах с опухолевыми тканями МСК продуцировали MMP9, под действием которой некоторые МСК дифференцировались в эндотелиальные клетки, поддерживающие генерацию новых сосудов. МСК могут увеличивать устойчивость опухоли к анти-VEGF-терапии. Есть исследования, показывающие, что МСК способствуют созданию иммунной толерантности в микроокружении метастазов [17].

Нейтрофилы.

Нейтрофилы являются одними из первых клеток, реагирующих на инфекцию и повреждение тканей [21, 22]. Являются микрофагами, т.к. способны поглощать относительно небольшие объекты [23]. Диапедез нейтрофилов из кровотока к месту воспаления осуществляется благодаря адгезии, обеспечивающейся молекулами клеточной адгезии, и посредством хемотаксиса – движения в направлении стимулирующих молекул (хемоаттрактантов или хемотаксинов). В процессе фагоцитоза в нейтрофилах образуется фагосома, к которой добавляется содержимое нейтрофильных гранул, содержащих специфические вещества и лизосомальные ферменты. Способствовать фагоцитозу могут опсонины (иммуноглобулины и белки системы комплемента) [24].

После фагоцитирования чужеродных частиц большинство нейтрофилов подвергается апоптозу, в результате чего в экстрацеллюлярное пространство высвобождается большое количество биологически активных лизосомальных ферментов, которые вызывают киллинг патогенов, катализируют хемотаксис иммунных клеток в очаг воспаления [25]. Выделение биологически активных веществ нейтрофилами также оказывает цитотоксическое действие [23].

Нейтрофилы способны к выработке АФК, ферментов, входящих в состав гранул нейтрофила, и различных хемоаттрактантов [25, 26]. Продуцируемые нейтрофилами цито-

кины привлекают и активируют такие клетки врожденного и адаптивного иммунитета, как Мф, естественные киллерные клетки, ДК, Т- и В-лимфоциты, которые, в свою очередь, приступают к киллингу и элиминации чужеродных агентов, в том числе и опухолевых клеток [23]. Кроме того, хемоаттрактанты, ингибируя ангиогенез, приводят к ишемии и некрозу опухоли. Таким образом, обеспечивается взаимодействие врожденного и адаптивного иммунитета.

У нейтрофилов существует еще одна особая функция – нетоз (от англ. NETosis (от NET – Neutrophil Extracellular Trap) [21, 22, 25]. Нетоз – один из трех основных типов клеточной смерти нейтрофилов. Однако, в отличие от апоптоза, при котором хроматин конденсируется и происходит фрагментация молекулы ДНК эндонуклеазами без нарушения целостности ядерной оболочки, в процессе нетоза происходит деконденсация хроматина без фрагментации ДНК, дезинтеграция ядерной оболочки с параллельным нарушением целостности структуры мембран лизосомальных гранул. Нетоз активируется обязательной предварительной стимуляцией механизма респираторного взрыва с высвобождением АФК. В результате образовавшиеся внутриклеточные компоненты распределяются по всей цитоплазме, тем самым подготавливаясь к выходу в экстрацеллюлярное пространство. Жизнеспособность такого нейтрофила еще сохраняется, в нем происходит смешивание ядерного хроматина с содержимым бактерицидных гранул, и далее формируется сетеподобная структура (NET), которая впоследствии секретируется во внеклеточное пространство [24, 25]. В итоге нейтрофил погибает, таким образом, осуществляя третий механизм клеточной гибели – нетоз [25, 26]. При некрозе же клетка подвергается лизису, происходит нарушение ее целостности без развития изменений в гранулах и ядерной мембране [24]. В формировании внеклеточных ловушек молекула ДНК является основным структурным элементом [25, 26]. Эффективность киллинга нейтрофильными внеклеточными ловушками (НВЛ) патогенов обуславливается катионными белками (сериновые лейкоцитарные протеазы, гистоны, антибактериальные пептиды), адсорбирующимися на сетеподобных структурах ДНК. Наряду со всеми антимикробными свойствами НВЛ, они обладают избирательной бактерицидностью. Так, сетеподобные структуры подавляют рост патогенных и условно патогенных микроорганизмов, и, одновременно с этим, практически никак не воздействуют на нормальную микробиоту макроорганизма [27].

К формированию внеклеточных ловушек способны также моноциты, базофильные и эозинофильные гранулоциты, но в значительно меньшей степени [27].

В процессе воспалительной реакции нейтрофилы продуцируют большое количество цитокинов и ростовых факторов, контролирующих, например, пролиферацию эндотелиальных клеток, их миграцию и апоптоз, тем самым, осуществляя регуляцию ангиогенеза [26]. Такая активная продукция стимулирующих факторов, а также АФК, влияет на микроокружение. Такие изменения могут приводить к непосредственному усилению пролиферации опухолевых клеток, к индукции апоптоза Т-лимфоцитов, к продукции хемоаттрактантов, обеспечивающих метастазирование опухолевых клеток и другим нарушениям микроокружения, что обуславливает проопухолевое действие [23].

При НМРЛ человека нейтрофилы доминируют в иммунном ландшафте.

Было установлено, что нейтрофилы, инфильтрирующие опухоли мышей, могут либо способствовать канцерогенезу, поддерживая связанное с опухолью воспаление, ангиогенез и метастазирование, и представлять подгруппу N1, либо ограничивать рост опухоли

за счет экспрессии противоопухолевых и цитотоксических медиаторов, и представлять подгруппу N2 [23, 26]. Однако, такое функциональное разнообразие при раке легких человека не оценивалось [17, 21, 22].

По мнению некоторых ученых, высокое количество нейтрофилов связано с более высоким риском рецидива заболевания, но не с выживаемостью. Их потенциально различный, специализированный функциональный фенотип никогда не учитывался в этих научных работах [15].

Исследование 25 злокачественных новообразований, включая НМРЛ, показало, что обилие нейтрофилов является ведущим прогностическим параметром негативного исхода [28].

Нейтрофилы выделяют IL-1 β , который обеспечивает активацию ядерного фактора- κ B (NF- κ B) в экспериментальной модели опухоли, управляемой KRAS, у мышей. NF- κ B в отсутствие стимулов находятся в цитоплазме в неактивном состоянии – в комплексе с белками семейства I κ B. В результате действия различных провоспалительных стимулов, например, IL-1 β , TNF, запускаются пути сигнальной трансдукции, что немедленно приводит к активации специфической I κ B киназы – IKK. Активация IKK комплекса и последующая деградация I κ B приводит к освобождению NF- κ B. Освобожденный NF- κ B перемещается в ядро и связывается с κ -B-сайтами внутри промоторов соответствующих генов для активации их транскрипции [8].

Altorki N.K. и соавторы установили, что секреция растворимого рецептора конечного продукта гликозилирования (RAGE) аденокарциномами лёгких, управляемыми KRAS, у мышей системно активировала остеокальцин-положительные остеобласты в костном мозге. Активация миелопоэза приводила к увеличению количества нейтрофилов, связывающих сиаловую кислоту иммуноглобулиноподобным лектином F (SiglecF; также известного как Siglec5). Перемещение таких нейтрофилов в легкие способствовало росту опухоли путем активации ангиогенеза, дифференцировки миелоидных клеток, пролиферации опухолевых клеток и подавления Т-клеток. Хотя актуальность данного вида нейтрофилов для человека остается неизвестной, авторы все же идентифицировали популяцию таких нейтрофилов, как SiglecF^{high}, и ассоциировали ее с плохой выживаемостью пациентов с раком легких. Таким образом, актуальность исследований, направленных на изучение фенотипов нейтрофилов, инфильтрирующих опухоль, у людей с НМРЛ несомненна, т.к. позволит в дальнейшем более точно определять мишени для элиминации специфических проонкогенных факторов или активации противоопухолевых факторов [2].

Кроме того, в данной работе авторы определили, что существует уникальная группа инфильтрирующих опухоль нейтрофилов, которые экспрессируют маркеры как фагоцитов, так и АПК. Это позволяет таким клеткам перекрестно представлять антигены, а также усиливать противоопухолевые ответы Т-клеток [2].

Diet S. и соавторы установили, что анти-PD1 терапия при преобладании нейтрофилов над лимфоцитами у людей с НМРЛ приводит к снижению общей выживаемости, а также к незначительному ухудшению выживаемости без прогрессирования онкозаболевания [30]. Это подтверждает то, что преобладание нейтрофилов ведет к терапевтической устойчивости НМРЛ.

Таким образом, нейтрофилы составляют значительную часть инфильтрирующих воспалительных клеток, но их роль в развитии НМРЛ изучена недостаточно.

Тучные клетки. Тучные клетки (ТК) – это мультифункциональные гранулярные клетки, присутствующие во всех органах и тканях. Многочисленные гранулы, заполняющие их цитоплазму, содержат широкий спектр полифункциональных медиаторов, таких как цитокины, хемокины, монокины, интерлейкины, протеазы, протеоглики, ростовые факторы и др. [31].

Традиционно ТК считаются ключевыми клетками иммунопатологической реакции I типа и воспаления. Однако за последние десятилетия знания об этих клетках существенно обогатились. В частности, сформировалось понимание их роли в регуляции ангиогенеза [31]. Показано, что инфильтрация ТК характерна для многих опухолей, в том числе и для рака легкого [32].

ТК тесно взаимосвязаны с опухолевым неоангиогенезом. Эти клетки могут воздействовать на него различными путями:

1. через факторы VEGF, bFGF, TGF- β , TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8;
2. нейтральные протеазы (химаза, триптаза);
3. гепарин;
4. матричные металлопротеиназы;
5. гистамин;
6. факторы хемотаксиса, взаимодействующие с моноцитами/макрофагами и лимфоцитами, которые способны к модулирующим воздействиям на сосуды;
7. активацию тромбоцитов, содержащих ангиогенные факторы [33].

Несмотря на тесную связь ТК с процессом ангиогенеза, не во всех случаях количество этих клеток влияет на исход/прогноз онкозаболевания. Например, исследования, посвященные изучению НМЛР, показали, что количество/инфильтрация опухоли ТК является независимым фактором прогноза. В то же время было установлено, что при раке легких число ТК не связано с показателями выживаемости [32].

Заключение. Ведущим компонентом микроокружения опухоли, проявляющим высокую активность, являются иммунокомпетентные клетки, которые могут подавлять канцерогенез или способствовать опухолевому росту и метастазированию.

В ходе анализа литературы изучено микроокружение опухоли легкого. Установлено, что среди миелоидного компонента микроокружения опухоли в настоящее время рассматривают ДК, МАО (M1 – противоопухолевые, M2 – проопухолевые), МСК, нейтрофилы (N1 – противоопухолевые; N2 – проонкогенные) и ТК.

Широко известно, что провоспалительная направленность иммунной системы определяется, в том числе, нарушениями в микробиоценозе организма человека. В связи с чем, в последние годы появляется все больше исследований, указывающих на потенциальную возможность участия микробного сообщества организма человека и/или их метаболитов в канцерогенезе [34].

Понимание процессов, происходящих в микроокружении опухоли легкого дает возможность для разработки специфической иммунной терапии НМРЛ. На фоне возрастающего интереса к иммунотерапии для лечения онкологических больных становится крайне важным понять, какие факторы формируют гетерогенность и определяют специфику иммунного профиля в микроокружении с целью дальнейшей разработки рациональных персонализированных комбинированных подходов к ее применению.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Busch S.E., Hanke M.L., Kargl J. et al. Lung cancer subtypes generate unique immune responses. *J Immunol* 2016; 197(11): 4493-4503.
2. Altorki N.K., Markowitz G.J., Gao D. et al. The lung microenvironment: an important regulator of tumour growth and metastasis. *Nat Rev Cancer* 2019; 19(1): 9-31.
3. Bremnes R.M., Busund L.T., Kilvåg T.L. et al. The role of tumor-infiltrating lymphocytes in development, progression, and prognosis of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11(6): 789-800.
4. Lin A., Wei T., Meng H. et al. Role of the dynamic tumor microenvironment in controversies regarding immune checkpoint inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutations. *Mol Cancer* 2019; 18(1): 139.
5. Marrugal Á., Ojeda L., Paz-Ares L. et al. Proteomic-based approaches for the study of cytokines in lung cancer. *Dis Markers* 2016; 2016: 213-8627.
6. Sarantseva K.A., Laktionova L.V., Reutova E.V. et al. Immunology: immune response as leading protection factor against cancer. *Zlokachestvennyye opukholi* 2016; (2): 5-14. [Саранцева К.А., Лактионова Л.В., Реутова Е.В. и др. Иммунология: формирование иммунного ответа как ведущего фактора противоопухолевой защиты. *Злокачественные опухоли* 2016; (2): 5-14].
7. Kozlova A.I., Voropayev E.V., Konoplya A.I. The role of dendritic cells in formation of anti-tumoral immunity (literature review). *Problemy zdorov'ya i ekologii* 2014; (4): 19-42. [Козлова А.И., Воропаев Е.В., Конопля А.И. Роль дендритных клеток в формировании противоопухолевого иммунитета (обзор литературы). *Проблемы здоровья и экологии* 2014; (4): 19-42].
8. Khaitov R.M., Kadagidze Z.G. Immunity and cancer. Moscow : GEOTAR-Media; 2018. [Хаитов Р.М., Кадагидзе З.Г. Иммунитет и рак. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018].
9. Hanke N., Alizadeh D., Katsanis E. Dendritic cell tumor killing activity and its potential applications in cancer immunotherapy. *Crit Rev Immunol* 2013; 33(1): 1-21.
10. Pan P.Y., Ma G., Weber K.J. et al. Immune stimulatory receptor CD40 is required for T-cell suppression and T regulatory cell activation mediated by myeloid-derived suppressor cells in cancer. *Cancer Res* 2010; 70(1): 99-108.
11. Borobova E.A., Zheravin A.A. Natural killer cells in immunotherapy for cancer. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal* 2018; (6): 97-104. [Боробова Е.А., Жеравин А.А. Натуральные киллеры в иммунотерапии онкологических заболеваний. *Сибирский онкологический журнал* 2018; (6): 97-104].
12. Luc de Chaisemartin L., Goc J., Damotte D. et al. Characterization of chemokines and adhesion molecules associated with T cell presence in tertiary lymphoid structures in human lung cancer. *Cancer Res* 2011; 71(20): 6391-6399.
13. Mittal V., El Rayes T., Narula N. et al. The Microenvironment of lung cancer and therapeutic implications. *Adv Exp Med Biol* 2016; 890: 75-110.
14. Gratchev A.N., Samoilova D.V., Rashidova M.A. et al. Tumor associated macrophages: current research and perspectives of clinical use. *Uspekhi molekulyarnoi onkologii* 2018; 5(4): 20-28. [Грачев А.Н., Самойлова Д.В., Рашидова М.А. и др. Макрофаги, ассоциированные с опухолью: современное состояние исследований и перспективы клинического использования. *Успехи молекулярной онкологии* 2018; 5(4): 20-28].
15. Remark R., Becker C., Gomez J.E. et al. The non-small cell lung cancer immune contexture. A major determinant of tumor characteristics and patient outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191(4): 377-390.
16. Ponomarev A.V. Myeloid suppressor cells: general characteristics. *Immunologiya* 2016; 37(1): 47-49. [Пономарев А.В. Миелоидные супрессорные клетки: общая характеристика. *Иммунология* 2016; 37(1): 47-49].

17. Germain C., Gnjatic S., Tamzalit F. et al. Presence of B cells in tertiary lymphoid structures is associated with a protective immunity in patients with lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189(7): 832-844.
18. Srivastava M.K., Sinha P., Clements V.K. et al. Myeloid-derived suppressor cells inhibit T cell activation by depleting cystine and cysteine. *Cancer Res* 2010; 70(1): 68-77.
19. Lu T., Ramakrishnan R., Altioek S. et al. Tumor-infiltrating myeloid cells induce tumor cell resistance to cytotoxic T cells in mice. *J Clinical Investigation* 2011; 121(10): 4015-4029.
20. Klyuchagina Yu.I., Sokolova Z.A., Baryshnikova M.A. Role of PD-1 receptor and its ligands PD-L1 and pd-l2 in cancer immunotherapy. *Onkopediatriya* 2017; (1): 49-55. [Ключагина Ю.И., Соколова З.А., Барышникова М.А. Роль рецептора PD1 и его лигандов PDL1 и PDL2 в иммунотерапии опухолей. *Онкопедиатрия* 2017; (1): 49-55].
21. Dolgushin I.I. Neutrophil granulocytes: new faces of old acquaintances. *Byulleten' sibirskoi meditsiny* 2019; 18(1): 30-37. [Долгушин И.И. Нейтрофильные гранулоциты: новые лица старых знакомых. *Бюллетень сибирской медицины* 2019; 18(1): 30-37].
22. Dolgushin I.I., Mezentsseva E.A., Savochkina A.Yu., Kuznetsova E.K. Neutrophil as a multi-functional relay in immune system. *Infektsiya i immunitet* 2019; 9(1): 9-38. [Долгушин И.И., Мезенцева Е.А., Савочкина А.Ю., Кузнецова Е.К. Нейтрофил как «многофункциональное устройство» иммунной системы. *Инфекция и иммунитет* 2019; 9(1): 9-38].
23. Neutrophil granulocytes: reflection in the mirror of modern ideas. Edited by I.V. Nesterova, G.A. Chudilova. M.: Kaprikorn Publishing; 2018. [Нейтрофильные гранулоциты: отражение в зеркале современных представлений. Под редакцией И.В. Нестеровой, Г.А. Чудиловой. М.: Кэприкорн Паблишинг; 2018].
24. Dolgushin I.I., Bukharin O.V. Neutrophils and homeostasis. Yekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 2001. [Долгушин И.И., Бухарин О.В. Нейтрофилы и гомеостаз. Екатеринбург: УрО РАН; 2001].
25. Restructuring of chromatin of neutrophil granulocytes in norm and pathology. Edited by I.V. Nesterova, A.A. Yevglevsky. Moscow : Capricorn Publishing; 2017. [Реструктуризация хроматина нейтрофильных гранулоцитов в норме и патологии. Под ред. И.В. Нестеровой, А.А. Евглевского. М.: Capricorn Publishing; 2017].
26. Dolgushin I.I., Semenova A.B., Shishkova Yu.S. et al. Functional activity of neutrophils and processes of formation of extracellular DNA networks after their contact with tumor cells of breast carcinoma. *Meditinskii vestnik Bashkortostana* 2014; 9(5): 132-135. [Долгушин И.И., Семенова А.Б., Шишкова Ю.С. и др. Функциональная активность нейтрофилов и процессы формирования ими сетей внеклеточной ДНК при встрече с опухолевыми клетками карциномы молочной железы. *Медицинский вестник Башкортостана* 2014; 9(5): 132-135].
27. Netosis: at the intersection of cell biology, microbiology, and immunology. Eds.: M.J. Kaplan, M. Radic. [S.l.] : Frontiers Media SA; 2013.
28. Gabrilovich D.I., Ostrand-Rosenberg S., Bronte V. Coordinated regulation of myeloid cells by tumours. *Nat Rev Immunol* 2012; 12(4): 253-268.
29. Mollaoglu G., Jones A., Wait S.J. et al. The lineage-defining transcription factors SOX2 and NKX2-1 determine lung cancer cell fate and shape the tumor immune microenvironment. *Immunity* 2018; 49(4): 764-779.
30. Diem S., Schmid S., Krapf M. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) as prognostic markers in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with nivolumab. *Lung Cancer* 2017; 111: 176-181.
31. Reck M., Heigener D., Reinmuth N. Immunotherapy for small-cell lung cancer: emerging evidence. *Future Oncol* 2016; 127: 931-943.

32. Hanahan D., Coussens L.M. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell* 2012; 21(3): 309-322.

33. Lazarev A.F., Bobrov I.P., Cherdantseva T.M. Sibirskii et al. Mast cells and tumor growth *onkologicheskii zhurnal* 2011; (4): 59-63. [Лазарев А.Ф., Бобров И.П., Черданцева Т.М. и др. Тучные клетки и опухолевый рост. *Сибирский онкологический журнал* 2011; (4): 59-63].

34. Gui Q., Li H., Wang A. et al. The association between gut butyrate-producing bacteria and non-small-cell lung cancer. *J Clin Lab Anal* 2020; 34(8): e23318.

Сведения об авторах:

Долгушин Илья Ильич – доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Шишкова Юлия Сергеевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Арина Вячеславовна Тимофеева – кандидат биологических наук, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. Автор ответственный за переписку, avtimofeewa@gmail.com.

Information about the authors:

Dolgushin Ilya I. – DM, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Professor of Department of microbiology, Virology and Immunology, South Ural State Medical University.

Shishkova Yulia S. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, South Ural State Medical University.

Arina Timofeeva – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, South Ural State Medical University. Address for correspondence, avtimofeewa@gmail.com.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

УДК: 616.94- 012.7-076-053

Для ссылки: Абрамовских О.С. Оценка взаимосвязей параметров врожденного иммунитета методом многофакторного анализа у пациентов с грамположительным и грамотрицательным сепсисом / Абрамовских О.С.¹, Четвернина Е.А.¹, Мезенцева Е.А.¹, Полторак М.А.² // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2022. – №2 – С. 30-40

ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗЕЙ ПАРАМЕТРОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА МЕТОДОМ МНОГОФАКТОРНОГО АНАЛИЗА У ПАЦИЕНТОВ С ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ И ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫМ СЕПСИСОМ

Абрамовских О.С.¹, Четвернина Е.А.¹, Мезенцева Е.А.¹, Полторак М.А.²

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск, Россия

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

EVALUATION OF RELATIONSHIPS OF INGENENT IMMUNE PARAMETERS BY THE METHOD OF MULTIVARIATE ANALYSIS IN PATIENTS WITH

GRAM-POSITIVE AND GRAM-NEGATIVE SEPSIS

Abramovskikh O.S.¹, Chetvernina E.A.¹, Mezentseva E.A.¹, Poltorak M.A.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

²State Budgetary Institution of Health Care "Chelyabinsk Regional Clinical Hospital", Chelyabinsk, Russia

РЕЗЮМЕ

Введение. Для выявления наиболее значимых многомерных корреляционных взаимосвязей между параметрами иммунного ответа эффективным является использование методов многофакторного анализа, а именно метода главных компонент (МГК). Неотъемлемой составляющей развития сепсиса является дисбаланс функционирования механизмов врожденного и приобретенного иммунитета.

Цель исследования – анализ показателей врожденного иммунитета с целью определения скрытых взаимосвязей между ними методом многофакторного анализа у пациентов с грамположительным и грамотрицательным сепсисом.

Организация и методы. Иммунологическое исследование проводилось на базе НИИ ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, включало изучение показателей функциональной активности нейтрофилов, определение НВЛ, РАD4, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18 и ФНО- α в периферической крови. При определении структуры взаимосвязей между переменными использовали МГК, в основе которого лежит техника оптимального шкалирования.

Результаты. Полученные данные свидетельствуют как о многофакторности иммунного ответа, так и о более сложном комплексе ответных реакций на инвазию грамположительной микрофлоры. В то же время в процессе МГК при сепсисе выявлены и общие закономерности, проявляющиеся в дисбалансе реакций, в первую очередь со стороны функциональной активности нейтрофилов.

Заключение. Использование МГК дает возможность выявить комбинации связей между клеточными и гуморальными факторами, формирующими комплексы (главные компоненты), и определить вклад каждой компоненты в патогенез сепсиса.

Ключевые слова: грамтрицательный и грамположительный сепсис, нетоз, функциональная активность нейтрофилов, метод главных компонент

SUMMARY

Introduction. It is effective to use the methods of multivariate analysis namely the method of principal components (PCA) to identify the most significant multidimensional correlation relationships between the parameters of the immune response. An integral component in the development of sepsis is an imbalance in the functioning of the mechanisms of innate and acquired immunity.

The purpose of the study was to analyze the indicators of innate immunity in order to determine the hidden relationships between them by the method of multivariate analysis in patients with gram-positive and gram-negative sepsis.

Organization and methods. The immunological study was carried out on the basis of the Research Institute of the South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia. It included the study of indicators of the functional activity of neutrophils, the determination of NET, PAD4, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-18 and TNF- α in peripheral blood. The PCA which is based on the technique of optimal scaling was used during the structure determining of relationships between variables.

Results. The obtained data indicate both the multifactorial nature of the immune response and a more complex set of responses to the invasion of a gram-positive infection. At the same time general patterns manifested in the imbalance of reactions primarily in terms of the functional activity of neutrophils were also revealed during the process of PCA in sepsis.

Conclusion. The use of PCA makes it possible to identify combinations of relationships between cellular and humoral factors that form complexes (main components) and to determine the contribution of each component to the pathogenesis of sepsis.

Keywords: gram-negative and gram-positive sepsis, netosis, functional activity of neutrophils, principal component analysis

ВВЕДЕНИЕ

Непременным условием корректной интерпретации результатов исследования иммунной системы в норме и при патологии является его оценка с использованием комплекса разнообразных количественных и функциональных показателей. В связи с большим количеством показателей, участвующих в иммунном ответе, использование простых методов анализа данных может быть менее эффективным. Одним из наиболее результативных средств выявления наиболее значимых многомерных корреляционных взаимосвязей меж-

ду параметрами иммунного ответа при различных заболеваниях является использование методов факторного анализа и, прежде всего, метод главных компонент [1].

Иммунный ответ при сепсисе можно рассматривать как многопризнаковую систему, нарушение регуляции которой, опосредованно распознающими паттерн-рецепторами после инвазии патогена, при котором важен баланс между воспалительными и противовоспалительными реакциями, величина которых зависит от множества факторов [2]. Одним из наиболее важных факторов является сам патоген, который вызывает начальную инфекцию и частично определяет тяжесть сепсиса. Первоначально считалось, что это происходит в основном из-за грамотрицательных патогенов, но современная эпидемиология в настоящее время предполагает значимую роль грамположительных микроорганизмов [3, 4].

Немаловажную роль в запуске сигнального пути, ведущего к высвобождению воспалительных цитокинов и хемокинов при сепсисе, играют нейтрофилы, которые благодаря своим многогранным функциям – продукции активных форм кислорода, фагоцитозу, дегрануляции и высвобождению ядерных нитей в виде нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ, NET), – проявляют антимикробную активность [5, 6]. Практически все микроорганизмы, вызывающие сепсис, способны индуцировать образование НВЛ [7]. Следует отметить, что наряду с микробной стимуляцией, образование ловушек также может быть обусловлено различными сигналами, включая цитокины, иммунные комплексы и другие [8].

Цель исследования – анализ показателей врожденного иммунитета с целью определения скрытых взаимосвязей между ними методом многофакторного анализа у пациентов с грамположительным и грамотрицательным сепсисом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Условием для проведения анализа состояния иммунной системы методом главных компонент является получение данных у изучаемой категории пациентов. В связи с чем, проведено изучение параметров врожденного иммунитета в периферической крови 30 пациентов с сепсисом в 1 сутки заболевания, находившихся на лечении в отделениях ОРИТ ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница». Средний возраст пациентов составил $53 \pm 15,6$ лет. У всех пациентов был получен рост микроорганизмов в крови, и для решения поставленной цели они были разделены на 2 группы: 1 группа ($n=16$) – пациенты, у которых в крови обнаруживались грамотрицательные микроорганизмы (далее группа «грамотрицательный сепсис») и 2 группа ($n=14$) – пациенты, у которых в крови обнаруживались грамположительные микроорганизмы (далее группа «грамположительный сепсис»). Критерии включения в исследование: бактериальная этиология сепсиса, подтвержденная микробиологическим исследованием материала (кровь). Критерии исключения из исследования: грибковая этиология сепсиса; вирусные заболевания (ВИЧ, гепатиты); туберкулез; аутоиммунные заболевания.

Иммунологическое исследование проводили на базе научно-исследовательского института иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России и оно включало изучение показателей функциональной активности нейтрофилов (оценка поглотительной функции, способность к спонтанной и индуцированной продукции активных форм кислорода), определение количества нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ), пептидиларгинин-деимидазы 4 (PAD4), интерлейкинов (ИЛ) – ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18 и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) в периферической крови. Изучение способности нейтро-

филов периферической крови к фагоцитозу проводили по методу Фрейдлин И.С. (1986). Оценку внутриклеточного кислородзависимого метаболизма нейтрофилов периферической крови осуществляли в реакции восстановления нитро-синего тетразолия (НСТ-тест) в спонтанном и индуцированном вариантах с оценкой результата с помощью световой иммерсионной микроскопии в модификации А.Н. Маянского и М.К. Виксмана (1979). Обнаружение нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) проводили путем окраски препарата по Романовскому-Гимзе [9]. Определение уровней PAD4 и цитокинов проводили методом ИФА на автоматическом иммуноферментном анализаторе Adaltis Personal Lab (Италия) с помощью тест-систем производства «Fine Biotech» (Китай) для PAD4 и «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия) для цитокинов.

В ходе анализа полученных данных использовали методы описательной статистики, многомерные эксплораторные методы. Для получения собственных значений и их дисперсии, а также оценки показателей иммунной системы в величину главной компоненты использовали программный пакет IBM SPSS Statistics Base 26. Различия показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для выявления обобщающих факторов у пациентов в группе с грамположительным и в группе с грамотрицательным сепсисом на 1 сутки был применен вариант многомерного анализа – метод главных компонент (МГК). Данный метод предназначен для решения задачи снижения размерности пространства исходных данных, измеренных в любых шкалах, который преобразует больший набор переменных в меньший с минимальными потерями информативности [10]. Обработка данных МГК включает в себя два этапа. На первом этапе происходит процедура стандартизации переменных, которая опирается на принципы оптимального шкалирования, на втором этапе выполняется редукция размерности данных. Для выделения основных взаимодействий в каждом комплексе необходимо учитывать величину коэффициентов корреляции, r (от -1 до 0 и от 0 до 1). В соответствии с рекомендациями Крамбейна и Грейбилла, связи считаются сильными, если коэффициенты корреляции превышают 0,7; умеренными – при значении от 0,4 до 0,7. Значения меньшие 0,3-0,4 говорят о слабых связях или их отсутствии [11]. Окончательное количество анализируемых показателей, как правило, зависит от дисперсии, которая определяется для каждого параметра, и на основании критерия Кайзера анализируются собственные значения, имеющие показатель более 1.

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. В соответствии с положениями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации последнего пересмотра, у всех участников исследования (родственников пациентов) было получено информированное согласие на участие в исследовании и использование биологического материала в научных целях.

РЕЗУЛЬТАТЫ

МГК последовательно выявляет скрытые взаимосвязи между анализируемыми признаками, учитывая прямые и обратные корреляционные связи между ними, формирует главные компоненты, выстраивая их в определенной последовательности [11]. При анализе полученных данных выявлены наиболее важные главные компоненты иммунологических показателей с учетом величины коэффициентов корреляции у пациентов с грамположительным и грамотрицательным сепсисом. Анализ данных показал, что собственные зна-

чения компонент более 1, варьируют от 5, 17 до 1,09 у пациентов с грамположительным сепсисом и от 4,26 до 1,07 у пациентов с грамотрицательным сепсисом.

С применением критерия «каменистой осыпи» Кэттела и Кайзера у пациентов с грамотрицательным сепсисом были определены 6 главных компонент, определяющих 86,59% процентов дисперсии. У пациентов с грамположительным сепсисом обнаружены 5 компонент, которые объясняли в сумме 85,09% общей изменчивости показателей. В таблицах 1, 2 представлены нагрузки, которые показывают с какой силой и знаком тот или иной показатель «участвует» в факторе.

У пациентов с грамотрицательным сепсисом (таблица 1) в первую компоненту, объясняющую 25,38% общей дисперсии, вошли положительные связи количества лейкоцитов, нейтрофилов, НВЛ, показателей фагоцитоза и отрицательные связи спонтанного НСТ-теста, ИЛ-8, ИЛ-18. Вторая компонента с 20,15% общей дисперсии определяла обратные связи между показателями спонтанного и индуцированного НСТ-теста, PAD4 с уровнями ИЛ-1 β и ИЛ-18. Третья компонента была сформирована показателями цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , ИЛ-10) и индуцированной продукцией активных форм кислорода, что отражено в положительных связях преимущественно средней силы. Четвертая компонента включала 11,33% общей дисперсии и объясняла положительную связь абсолютного количества нейтрофилов с общим количеством лейкоцитов и отрицательные связи показателей фагоцитарной функции данных клеток. Выявлены обратные зависимости количества нейтрофилов, НВЛ (слабая связь), PAD4 с ИЛ-18 в пятой компоненте с 7,8% общей дисперсии и уровня ИЛ-6 с ФНО- α в шестой компоненте.

Таблица 1 – Нагрузки показателей на нелинейные главные компоненты для пациентов с грамотрицательным сепсисом в 1 сутки наблюдения

Показатели	Главные компоненты					
	1	2	3	4	5	6
1	2	3	4	5	6	7
Общее количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	0,472	0,223	0,027	0,711	0,344	-0,239
Нейтрофилы, %	0,630	-0,033	0,030	0,266	-0,417	0,306
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	0,576	0,235	0,000	0,685	0,257	-0,172
НВЛ, %	0,695	-0,314	0,007	0,214	-0,375	0,362
НВЛ, $\times 10^9/\text{л}$	0,790	0,080	0,055	0,307	-0,160	-0,010
НСТ-тест спонтанный, %	-0,429	0,806	0,055	-0,071	-0,139	0,228
НСТ-тест спонтанный, у.е.	-0,377	0,848	-0,045	-0,072	-0,152	0,197
НСТ-тест индуцированный, %	0,074	0,766	0,495	-0,098	0,285	0,035
НСТ-тест индуцированный, у.е.	0,052	0,793	0,501	-0,089	0,202	-0,004
Фагоцитарная активность, %	0,706	-0,119	0,333	-0,507	-0,036	-0,155
Интенсивность фагоцитоза, у.е.	0,771	-0,090	0,335	-0,472	0,190	-0,052
Фагоцитарное число, у.е.	0,761	-0,055	0,247	-0,465	0,243	-0,049
PAD4, пг/мл	0,202	0,486	0,020	0,094	-0,495	-0,329
ИЛ-1 β , пг/мл	-0,375	-0,626	0,519	-0,076	-0,140	0,008
ИЛ-6, пг/мл	-0,259	-0,217	0,679	0,123	-0,330	-0,421
ИЛ-8, пг/мл	-0,481	-0,012	0,573	0,215	-0,240	-0,372
ИЛ-10, пг/мл	0,036	-0,015	0,804	0,113	-0,115	0,260

Продолжение таблицы 1.

1	2	3	4	5	6	7
ИЛ-18, пг/мл	-0,491	-0,534	0,177	0,239	0,465	-0,034
ФНО-α, пг/мл	-0,193	-0,215	0,606	0,309	0,191	0,588
Объяснённая дисперсия, %	25,38	20,15	15,24	11,33	7,80	6,69
Примечание:	Жирным шрифтом выделены весовые нагрузки показателей высокой и средней силы.					

В таблице 2 представлены 5 главных компонент, сформированных из изучаемых показателей иммунной системы у пациентов с грамположительным сепсисом, с учетом их долей объяснённой дисперсии.

Таблица 2 – Нагрузки показателей на нелинейные главные компоненты для пациентов с грамположительным сепсисом в 1 сутки наблюдения

Показатели	Главные компоненты				
	1	2	3	4	5
Общее количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	-0,415	-0,740	-0,016	0,421	0,208
Нейтрофилы, %	-0,451	0,031	-0,448	0,660	0,145
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	-0,470	-0,692	-0,064	0,504	0,140
НВЛ, %	-0,214	0,413	0,744	-0,174	-0,120
НВЛ, $\times 10^9/\text{л}$	-0,484	-0,036	0,694	0,312	0,102
НСТ-тест спонтанный, %	0,841	-0,187	0,215	0,309	0,117
НСТ-тест спонтанный, у.е.	0,883	-0,151	0,225	0,266	0,084
НСТ-тест индуцированный, %	0,863	0,112	0,168	0,417	-0,107
НСТ-тест индуцированный, у.е.	0,891	-0,004	0,080	0,296	-0,236
Фагоцитарная активность, %	-0,279	0,610	-0,251	0,492	0,023
Интенсивность фагоцитоза, у.е.	-0,401	0,780	-0,051	0,162	-0,043
Фагоцитарное число, у.е.	-0,402	0,817	0,175	-0,126	0,026
РАD4, пг/мл	-0,311	0,052	0,591	0,463	-0,489
ИЛ-1β, пг/мл	-0,475	-0,540	-0,425	-0,266	-0,134
ИЛ-6, пг/мл	-0,056	0,431	-0,482	0,636	-0,175
ИЛ-8, пг/мл	0,428	0,606	-0,502	-0,139	-0,087
ИЛ-10, пг/мл	0,004	0,639	-0,369	0,093	0,143
ИЛ-18, пг/мл	0,340	-0,337	-0,672	-0,095	-0,199
ФНО-α, пг/мл	0,303	0,323	0,134	0,008	0,826
Объяснённая дисперсия, %	26,42	23,10	16,25	12,80	6,52
Примечание:	Жирным шрифтом выделены весовые нагрузки показателей высокой и средней силы.				

Первая компонента (26,42% общей дисперсии) отражает бактерицидную активность нейтрофилов, что выражается в прямых связях показателей НСТ-теста (спонтанного и индуцированного) с ИЛ-8 и обратной зависимости с количеством нейтрофилов и лейкоцитов, НВЛ, интенсивностью фагоцитоза нейтрофилов, фагоцитарным числом, ИЛ-1β. Значения функционального состояния нейтрофилов (активность и интенсивность фагоцитоза, фагоцитарное число) определяют и 2 компоненту с 23,1% общей дисперсии, имея прямую зави-

симость с показателями НВЛ, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и обратную с ИЛ-1 β , количеством нейтрофилов и общим количеством лейкоцитов. Значительный вклад в 3 компоненту, объясняющую 16,25% общей дисперсии, вносят количество НВЛ, которые положительно коррелируют с PAD4 и отрицательно – с ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18. Наибольшая роль в 4 компоненте принадлежит количеству нейтрофилов и ИЛ-6, которые связаны прямой зависимостью с PAD4, показателями индуцированного НСТ-теста и фагоцитарной активностью нейтрофилов. В пятой компоненте, которая объясняет 6,52% общей изменчивости признаков, выявлена лишь одна обратная зависимость между показателями ФНО- α и PAD4.

ОБСУЖДЕНИЕ

Применение большого числа показателей (переменных) увеличивает глубину и полноту исследования и в то же время скрывает имеющиеся закономерности. Для выявления скрытых взаимосвязей был использован метод главных компонент (МГК), отражающий связи между отдельными признаками, формирующими представление о целостной работе системы [11]. Использование в данной работе МГК дало возможность свести изучаемые характеристики факторов врожденного иммунитета к значительно меньшему ряду обобщающих факторов – комбинаций иммунологических показателей, отражающих количество и функциональное состояние нейтрофильных гранулоцитов, НВЛ, PAD4 и цитокинов. Последовательность выделения комплексов отражает их вклад (значимость) в общую оценку клеточных и гуморальных факторов врожденного иммунитета [11].

Полученные данные с одной стороны свидетельствуют о многофакторности иммунного ответа, с другой стороны демонстрируют, что комплекс ответных реакций на инвазию грамположительной микрофлоры является более сложным по сравнению с таковым при выделении из крови грамотрицательных микроорганизмов, что согласуется с литературными данными [12]. В то же время в процессе МГК выявлены и общие закономерности, характерные для сепсиса, проявляющиеся в изменениях параметров функциональной активности нейтрофилов, которые нашли отражение в первой и второй компонентах. Полученные результаты подтверждают решающую роль нейтрофильных гранулоцитов в реакциях врожденного иммунитета при изучаемой патологии.

У пациентов с грамотрицательным сепсисом третья компонента отражает работу кислородзависимых механизмов бактерицидности и большинства изучаемых цитокинов при развитии системной воспалительной реакции в ответ на липополисахарид (ЛПС) бактериальной стенки грамотрицательных бактерий. Для цитокинов характерен сложный сетевой характер функционирования, при котором продукция одного из них влияет на образование или проявление активности ряда других [13].

У пациентов с грамположительным сепсисом третья компонента была представлена положительными связями НВЛ с PAD4 и отрицательными – с провоспалительными цитокинами, в том числе с ИЛ-18. Следует отметить, что обратная зависимость НВЛ и PAD4 с ИЛ-18 определяла всю пятую компоненту у пациентов с грамотрицательным сепсисом.

На сегодняшний день известны NADPH-оксидаза (NOX)-зависимые и NOX-независимые механизмы формирования НВЛ [14]. Первоначально сообщалось о механизме, который зависит от АФК, генерируемых NADPH-оксидазой нейтрофилов, причем независимо от стимула и типа гранулоцитов [15]. В этом случае интенсивность образова-

ния НВЛ зависит от активности АФК и связана с величиной НСТ-теста [16, 17], что и продемонстрировали первые главные компоненты обеих изучаемых групп. В деконденсации хроматина также принимает участие PAD4 – фермент, который конвертирует положительно заряженный аргинин гистонов в нейтрально заряженный цитруллин, изменяя тем самым общий заряд молекул и способствуя диссоциации гистонов и ДНК [14]. Однако роль PAD4 в NOX-зависимом формировании НВЛ по-прежнему остается предметом дискуссии. В 2016 году Andrade F. описал процесс, названный лейкотоксической гиперцитруллинацией, при котором активация PAD4 кальцием приводила к образованию НВЛ, не зависящему от АФК [18]. Все больше исследований в последнее время связывают PAD4 или лейкотоксическую гиперцитруллинацию с заболеваниями человека, включая сепсис. Ионифоры кальция (иономицин, A23187) действительно могут запускать NOX-независимый механизм формирования НВЛ. Приток и повышение уровня Ca^{2+} в цитозоле нейтрофила, с одной стороны, активирует кальций-зависимые калиевые каналы и выработку митохондриальных АФК, а с другой стороны, вызывает активацию PAD4 и ее транслокацию в ядро с последующей цитруллинацией гистонов и деконденсацией хроматина [14, 19]. Следует обратить внимание на еще один полученный в нашем исследовании результат – участие в этом процессе ИЛ-18. Ранее названный IFN- γ -индуцирующим фактором, ИЛ-18 относится к суперсемейству ИЛ-1 и играет важную роль в воспалении. Недавняя работа продемонстрировала новую связь между ИЛ-18 и продукцией НВЛ: ИЛ-18 увеличивал приток кальция в нейтрофилы, что приводило к продукции митохондриальных АФК (мАФК) и образованию НВЛ. Кроме того, ИЛ-18 индуцировал выработку цитруллинированных гистонов в нейтрофилах [20].

У больных с грамположительным сепсисом в четвертой компоненте PAD4 давал прямые связи с ИЛ-6, а в пятой компоненте – обратные с ФНО- α . Ранее показано, что ЛПС, липотейхоевая кислота, зимозан, ФНО- α индуцируют активность PAD4 и цитруллинацию гистонов [21]. Но также в литературе есть данные, свидетельствующие о том, что дефицит PAD4 приводит к снижению выраженности воспалительного ответа [22, 23], что может объяснить связи между показателями цитокинов и PAD4 в нашем исследовании. Значение PAD4 при бактериемиях, вызванных грамотрицательными и грамположительными микроорганизмами, у пациентов с сепсисом ранее не изучалось. Эти знания расширяют представление о роли нейтрофилов в противомикробной защите хозяина и воспалительном повреждении тканей, а также помогут обозначить новые мишени в фармакологической терапии сепсиса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты демонстрируют возможность применения МГК для оценки параметров врожденного иммунитета. Представление материала в сгруппированном виде позволяет извлечь больше информации из анализируемых данных, выявить комбинации связей между клеточными и гуморальными факторами, формирующими комплексы (главные компоненты), и определить вклад каждой компоненты в патогенез сепсиса. Все это позволяет рассматривать главные компоненты в качестве интегративных характеристик иммунитета, которые могут быть использованы в диагностических и исследовательских целях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Gelfgat E.L., Ostanin A.A., Chernykh H.R., Konenkov V.I. Optimization of the human immune status evaluation by using of the principal components method. *Meditinskaya immunologiya* 2002; (1): 65-74. [Гельфгат Е.Л., Останин А.А., Черных Е.Р., Коненков В.И. Оптимизация оценки иммунного статуса человека на основе применения метода главных компонент. *Медицинская иммунология* 2002; (1): 65-74].
2. Wiersinga W.J., Leopold S.J., Cranendonk D.R. et al. Host innate immune responses to sepsis. *Virulence* 2014; 5(1): 36-44.
3. Dickson K., Lehmann C. Inflammatory Response to Different Toxins in Experimental Sepsis Models. *Int J Mol Sci* 2019; 20(18): 4341.
4. Gomanova L.I., Fokina M.A. Modern ideas about the pathogenetic mechanisms of septic shock. *Elektronnoe nauchnoe izdanie Al'manakh Prostranstvo i Vremya* 2018; 16(3-4). URL: <http://www.j-spacetime.com/2227-9490e-aprov-e-ast16-3-4-2018-072.php> (accessed : 23.09.2022) [Гоманова Л.И., Фокина М.А. Современные представления о патогенетических механизмах септического шока. *Электронное научное издание Альманах Пространство и Время* 2018; 16(3-4). URL: <http://www.j-spacetime.com/2227-9490e-aprov-e-ast16-3-4-2018-072.php> (дата обращения: 23.09.2022)].
5. Chen Z., Zhang H., Qu M. et al. The Emerging Role of Neutrophil Extracellular Traps in Sepsis and Sepsis-Associated Thrombosis. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; (11): 653228.
6. Anisimova N.Yu., Gromova E.G., Kuznetsova L.S. et al. Features of the functional activity of innate immunity effectors in cancer patients with sepsis. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal* 2011; (3): 51-55. [Анисимова Н.Ю., Громова Е.Г., Кузнецова Л.С. и др. Особенности функциональной активности эффекторов врожденного иммунитета онкологических больных на фоне сепсиса. *Сибирский онкологический журнал* 2011; (3): 51-55].
7. Achouiti A., Vogl T., Urban C.F. et al. Myeloid-related protein-14 contributes to protective immunity in gram-negative pneumonia derived sepsis. *PLoS Pathog* 2012; 8(10): e1002987.
8. Koshelev R.V., Vatazin A.V., Zulkarnayev A.B., Faenko A.P. The state of the immune system in abdominal sepsis. *Terapevticheskii arkhiv* 2019; 91(2): 82-86. [Кошелев Р.В., Ватазин А.В., Зулкарнаев А.Б., Фаенко А.П. Состояние иммунной системы при абдоминальном сепсисе. *Терапевтический архив* 2019; 91(2): 82-86].
9. Patent №2715557 Russian Federation. Savochkina A.Yu., Pykhova L.R., Abramovskikh O.S. et al. Method for detecting extracellular DNA in whole peripheral blood: №2019119629: application 24.06.2019: publ. 02.03.2020. [Патент №2715557 Российская Федерация. Савочкина А.Ю., Пыхова Л.Р., Абрамовских О.С. и др. Способ обнаружения внеклеточной ДНК в цельной периферической крови: №2019119629: заявл. 24.06.2019: опубл. 02.03.2020].
10. Fomina E.E. Factor analysis and categorical principal component analysis: comparative analysis and practical application for processing of questionnaire survey results. *Gumanitarnyi vestnik* 2017; (10). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/faktornyy-analiz-i-kategorialnyy-metod-glavnyh-komponent-sravnitelnyy-analiz-i-prakticheskoe-primeneniye-dlya-obrabotki-rezultatov/viewer> (accessed : 23.09.2022) [Фомина Е.Е. Факторный анализ и категориальный метод главных компонент: сравнительный анализ и практическое применение для обработки результатов анкетирования. *Гуманитарный вестник* 2017; (10). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/faktornyy-analiz-i-kategorialnyy-metod-glavnyh-komponent-sravnitelnyy-analiz-i-prakticheskoe-primeneniye-dlya-obrabotki-rezultatov/viewer> (дата обращения : 23.09.2022)].
11. Kuzmina E.G., Zatsarenko S.V. Multivariate modelling of the immune status in detection of secondary immunodeficiency and the allergy. *Meditinskaya immunologiya* 2017; 19(3): 275-284. [Кузьмина Е.Г., Зацаренко С.В. Многофакторное моделирование иммунного статуса в выявлении вторичных иммунодефицитных состояний и аллергии. *Медицинская иммунология* 2017; 19(3): 275-284].

12. Gyulazyan N.M., Belaia O.F., Malov V.A. et al. Lipopolysaccharides/endotoxins of gram-negative bacteria: their role in the development of intoxication. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni* 2014. (2): 11-16. [Гюлазян Н.М., Белая О.Ф., Малов В.А. и др. Липополисахариды/эндотоксины грамотрицательных бактерий: роль в развитии интоксикации. *Эпидемиология и инфекционные болезни* 2014. (2): 11-16].
13. Isamulaeva A.Z., Spitsyna A.V., Magomedov Sh.Sh. et al. The significance of cytokine regulation in the pathogenesis of oral diseases. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2014; (6). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=15411> (accessed : 23.09.2022). [Исамулаева А.З., Спицына А.В., Магомедов Ш.Ш. и др. Значимость цитокиновой регуляции в патогенезе заболеваний полости рта. *Современные проблемы науки и образования* 2014; (6). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=15411> (дата обращения : 23.09.2022)].
14. Dolgushin I.I., Mezentseva E.A. Neutrophil extracellular traps in the fight against biofilm-forming microorganisms: hunters or prey? *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* 2020; 97(5): 468-481. [Долгушин И.И., Мезенцева Е.А. Нейтрофильные внеклеточные ловушки в борьбе с биопленкообразующими микроорганизмами: охотники или добыча? *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии* 2020; 97(5): 468-481].
15. Abed U., Goosmann C., Hurwitz R. et al. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. *J Cell Biol* 2007; 176(2): 231-241.
16. Dolgushin I.I., Andreeva Yu.S., Savochkina A.Y. Neutrophil extracellular traps and methods for assessing the functional status of neutrophils. Moscow : Publishing House of the Russian Academy of Medical Sciences; 2009. [Долгушин И.И., Андреева Ю.С., Савочкина А.Ю. Нейтрофильные внеклеточные ловушки и методы оценки функционального статуса нейтрофилов. М.: Изд-во РАМН; 2009].
17. Shevlyaeva M.A., Karipidi G.K., Avakimyan S.V. et al. Diagnostic and prognostic value of NBT-test in different forms of acute pancreatitis colic fistulas. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik*. 2010; (9): 171-175. [Шевляева М.А., Карипиди Г.К., Авакимян С.В. и др. Диагностическое и прогностическое значение НСТ-теста при различных формах острого панкреатита. *Кубанский научный медицинский вестник* 2010; (9): 171-175].
18. Konig M.F., Andrade F. A critical reappraisal of neutrophil extracellular traps and NETosis mimics based on differential requirements for protein citrullination. *Front Immunol* 2016; 7: 461.
19. Ravindran M., Khan M.A., Palaniyar N. Neutrophil extracellular trap formation: physiology, pathology, and pharmacology. *Biomolecules* 2019; 9(8): 365.
20. Liao T.L., Chen Y.M., Tang K.T. et al. MicroRNA-223 inhibits neutrophil extracellular traps formation through regulating calcium influx and small extracellular vesicles transmission. *Sci Rep* 2021; 11(1): 15676.
21. Hemmers S., Teijaro J.R., Arandjelovic S., Mowen K.A. PAD4-mediated neutrophil extracellular trap formation is not required for immunity against influenza infection. *PLoS One* 2011; 6(7): e22043.
22. Yu H.C., Tung C.H., Huang K.-Y. et al. The Essential Role of Peptidylarginine Deiminases 2 for Cytokines Secretion, Apoptosis, and Cell Adhesion in Macrophage. *Int J Mol Sci* 2020; 21(16): 5720.
23. He W., Zhou P., Chang Z. et al. Inhibition of peptidylarginine deiminase attenuates inflammation and improves survival in a rat model of hemorrhagic shock. *J Surg Res* 2016; 200(2):610-618.

Сведения об авторах:

Абрамовских Ольга Сергеевна – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой Клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный меди-

цинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, abramoschel@mail.ru

Четвернина Елена Андреевна – старший преподаватель кафедры Клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, elena45r@mail.ru

Мезенцева Елена Анатольевна – доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, alena_mez_75@mail.ru

Полторак Мария Андреевна – врач отделения ультразвуковой диагностики ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», г. Челябинск, ул. Воровского, 70, MZelinskaya@yandex.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.24-002-08:615.382-053.4

Для ссылки: Изюрова Н.В. Уровень цитокинов в сыворотке крови у часто болеющих детей с внебольничной пневмонией в дошкольном возрасте / Изюрова Н.В., Савочкина А.Ю., Узунова А.Н. // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2022. – №2 – С. 41-51.

УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ В ДОШКОЛЬНОМ ВОЗРАСТЕ

Изюрова Н.В., Савочкина А.Ю., Узунова А.Н.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

THE LEVEL OF CYTOKINES IN THE BLOOD SERUM OF FREQUENTLY ILL CHILDREN WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN PRESCHOOL AGE

Iziurova N.V., Savochkina A.Y., Uzunova A.N.

Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "South Ural Medical State University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 454092, Chelyabinsk, Vorovsky str., 64

РЕЗЮМЕ

Введение. Особую актуальность внебольничная пневмония приобретает у часто болеющих детей, которых в иностранной литературе относят к группе детей с рекуррентными респираторными заболеваниями. Дети этой группы имеют изменения иммунного реагирования, незрелость иммунной системы и несостоятельность мукоцилиарной защиты.

Цель исследования – определить уровень и характер изменения цитокинов в сыворотке крови у часто болеющих детей с внебольничной пневмонией дошкольного возраста.

Материалы и методы. В исследование были включены 71 ребенок в возрасте от 1 года до 7 лет с верифицированным диагнозом внебольничной пневмонии, подтвержденной рентгенологически. Дети были разделены на группы: часто болеющие дети с внебольничной пневмонией – 32 ребенка, дети с внебольничной пневмонией не из группы часто болеющих – 39 детей. Группа сравнения сформирована при плановой диспансеризации здоровых детей и составила 14 детей в возрасте с 1 года до 7 лет, не имеющих на момент обследования признаков острой респираторной вирусной инфекции и не состоящих на диспансерном учете по поводу хронической патологии. Всем детям в сыворотке крови определяли уровень цитокинов IL-1 β , IFN- γ , IL-6, IL-4, IL-2, IL-10, TNF- α , IL-8, MCP-1, IL-17AF, GM-CSF, IFN- λ 2 (IL-28A), IFN- λ 3 (IL-28B). Исследование проводилось по методикам, приложенным к тест-системам.

Выводы. Были выявлены статистически значимые изменения уровня цитокинов в группе часто болеющих детей с внебольничной пневмонией у дошкольников, которые могут свидетельствовать о снижении иммунологической резистентности у часто болеющих детей в данной возрастной группе.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, часто болеющие дети, цитокины, интерферон, хемокины, рекуррентные респираторные заболевания

SUMMARY

Introduction. Community-acquired pneumonia is of particular relevance in frequently ill children, who in foreign literature are referred to as a group of children with recurrent respiratory diseases. Children of this group have changes in the immune response, immaturity of the immune system and the failure of mucociliary protection.

The aim of the study was to determine the level and nature of changes in cytokines in the blood serum of frequently ill children with community-acquired pneumonia of preschool age.

Materials and methods. The study included 71 children aged 1 to 7 years with a verified diagnosis of community-acquired pneumonia, confirmed radiologically. The children were divided into groups: children with community-acquired pneumonia who are often ill – 32 children, children with community-acquired pneumonia who are not from the group of those who are often ill – 39 children. The comparison group was formed during routine medical examination of healthy children and consisted of 14 children aged from 1 to 7 years who did not have signs of acute respiratory viral infection at the time of examination and were not registered at the dispensary for chronic pathology. The blood serum levels of cytokines IL-1 β , IFN- γ , IL-6, IL-4, IL-2, IL-10, TNF- α , IL-8, MCP-1, IL-17AF, GM-CSF, IFN- λ 2 (IL-28A) were determined in all children, IFN- λ 3 (IL-28B). The study was conducted according to the methods applied to the test systems.

Conclusions. Statistically significant changes in cytokine levels were revealed in the group of frequently ill children with community-acquired pneumonia in preschoolers, which may indicate a decrease in immunological resistance in frequently ill children in this age group

Keywords: community-acquired pneumonia, frequently ill children, cytokines, interferons, chemokines, recurrent respiratory diseases

ВВЕДЕНИЕ

В практике врача педиатра достаточно часто встречаются дети, которых определяют к группе «часто болеющих детей» (ЧБД), выделяя группу детей с более высоким, чем у сверстников, уровнем заболеваемости респираторными инфекциями [1]. Эта группа диспансерного наблюдения в зарубежной литературе соответствует понятию «пациенты с рекуррентными острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ)» [2].

Многие факторы могут способствовать развитию частых рекуррентных острых респираторных заболеваний, включая ранний детский возраст, раннее посещение детского сада, загрязнение воздуха, неблагоприятное течение беременности, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, раннее искусственное вскармливание, пассивное курение табака, низкий социально-экономический уровень и атопия. Была выдвинута гипотеза, что аллергия может играть особую роль в возникновении частых ОРЗ, поскольку иммунный ответ у детей с атопией нарушен, а аллергическое воспаление способствует развитию инфекций [3]. Фактически, дети с аллергией имеют дефект иммунного ответа, который заключается в снижении выработки IFN- γ [3, 4, 5, 6].

Известно, что дети раннего возраста болеют острыми респираторными инфекциями в 2-2,5 раза чаще, чем дети 10 лет и старше. Частые и повторные респираторные заболевания способствуют сенсibilизации организма, и приводят к снижению иммунного статуса, что способствует образованию хронических воспалительных процессов респираторного тракта, а также замедлению физического и нервно-психического развития детей [2, 4].

Основными критериями выделения пациентов в группу ЧБД являются статистические показатели, основанные на оценке частоты эпизодов острых респираторных инфекций (ОРИ) за определенный период наблюдения. В основном, используют подсчет эпизодов ОРИ в течение 1 календарного года и при превышении значений, пороговых для определенного возраста, констатируют принадлежность к группе ЧБД. При этом в согласительных документах и руководствах подчеркивается, что ЧБД – это не диагноз, не определенная нозологическая форма, а группа диспансерного наблюдения [7].

По критериям ВОЗ к группе детей с частыми рекуррентными респираторными заболеваниями относят детей в соответствии со следующими критериями: 1) более 6 ОРЗ в год; 2) более 1 ОРЗ в месяц с поражением верхних дыхательных путей с сентября по апрель; 3) более 3 ОРЗ с поражением нижних дыхательных путей [3].

Внебольничная пневмония (ВП) может развиваться в любом возрасте, но чаще всего она возникает у детей раннего возраста. Особую актуальность ВП приобретает у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями. Дети этой группы имеют изменения иммунного реагирования, незрелость иммунной системы и несостоятельность мукоцилиарной защиты [8, 9, 10]. Протекающая на фоне частых респираторных инфекций ВП характеризуется особенностями клинической картины заболевания, имеющей ареактивный и рецидивирующий тип течения [11, 12].

Высокая частота заболеваемости ВП в группе часто болеющих детей связана не только с особенностями созревания иммунной системы ребенка, но и с угнетением как показателей местного иммунитета респираторного тракта, так и системного иммунитета. Проведенные исследования позволили установить, что у детей дошкольного возраста с ВП, протекающей на фоне частых рекуррентных респираторных заболеваний при сопоставлении с детьми с ВП без признаков изменения резистентности организма, имеет место дисбаланс провоспалительных и регуляторных цитокинов с повышением уровней IL-1 и IL-10 и снижением уровней IL-8, IFN- γ [13]. В некоторых исследованиях у детей дошкольного возраста с частыми рекуррентными респираторными заболеваниями было отмечено повышение в сыворотке крови уровня IL-4 и IL-10 и снижение уровня IFN- γ , IL-12 [14].

В литературе имеются публикации о дисбалансе противовоспалительных и провоспалительных цитокинов у детей с ВП, относящихся к группе детей с частыми рекуррентными заболеваниями. Однако комплексная оценка изменений профиля цитокинов у часто болеющих детей с ВП отсутствует.

Цель исследования – определить уровень и характер изменения цитокинов в сыворотке крови у часто болеющих детей с ВП дошкольного возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа проведена на кафедре микробиологии, вирусологии, иммунологии, клинической лабораторной диагностики, кафедре пропедевтики детских болезней и педиатрии и в НИИ иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В исследование вошли 71 ребенок в возрасте от 1 года до 7 лет с рентгенологически подтвержденным диагнозом внебольничной пневмонии, госпитализированные в отделения респираторных инфекций МБУЗ ДГКБ №7 и МАУЗ ДГКБ №8 г. Челябинска. В ходе статистического анализа дети

были разделены на группы: часто болеющие дети с ВП – 32 ребенка (группа В), дети с ВП не входящие в диспансерную группу часто болеющих – 39 детей (группа С).

Группа сравнения (группа А) сформирована при плановой диспансеризации здоровых детей и составила 14 детей в возрасте с 1 года до 7 лет, не имеющих на момент обследования признаков острой респираторной вирусной инфекции и не состоящих на диспансерном учете по поводу хронической патологии. Все дети были сопоставимы по полу и возрасту.

Для определения уровня IL-1 β , IFN- γ , IL-6, IL-4, IL-2, IL-10, TNF- α , IL-8, MCP-1 использованы тест-системы АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск), IL-17AF, GM-CSF применялась система ELISA Kit Bender MedSystems (GmbH Campus Vienna Biocenter 2, Wien, Austria). Для определения уровня IFN- λ 2 (IL-28A), IFN- λ 3 (IL-28B) использована тест-система OmniKine™ ELISA Kit (Assay Biotechnology Company, Inc. Fremont, United States of America). Исследование проводилось по методикам, приложенным к тест-системам. Эти тест-системы основаны на «сэндвич»-методе твердофазного ИФА с применением пероксидазы в качестве индикаторного фермента. Учет результатов проводили на ИФА анализаторе. Результаты выражались в пг/мл.

Обработка полученных результатов выполнена с помощью статистических программ в пакете IBM SPSS (v. 23). В ходе статистической обработки рассчитывали медианы и квартили, сравнение групп проводили с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Для апостериорных групп использовали критерий Данна с поправкой Бонферрони. Статистически значимыми считали эффекты при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные по изучению показателей системного иммунитета у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями (группа В) представлены в таблице 1, из которой видно, что в группе часто болеющих детей зарегистрирована динамика изучаемых показателей системного иммунитета – отмечено повышение в крови уровня IFN- γ , IL-4, IL-2, IL-17AF, TNF- α , GM-CSF, IFN- λ 3 (IL-28B) по отношению к здоровым детям. Кроме того, отмечалась большая вариабельность показателей уровня IL-8, MCP-1, IFN- λ 2 (IL-28A) в сыворотке крови, концентрация которых превышает аналогичные показатели в группе сравнения более чем в 10 раз.

У детей с внебольничной пневмонией, не относящихся к группе часто болеющих детей (группа С), по отношению к здоровым детям отмечалось достоверное повышение уровня в сыворотке крови IFN- γ , IL-2, IL-17AF, TNF- α , GM-CSF, IFN- λ 3 (IL-28B), IL-8, MCP-1, IFN- λ 2 (IL-28A), IL-1 β , IL-10 (таблица 1).

Таблица 1. – Концентрация цитокинов (пг/мл) в сыворотке крови детей дошкольного возраста в анализируемых группах, $Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})$.

The concentration of cytokines (pg/ml) in the blood serum of preschool children in the analyzed groups, $Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})$.

Цитокины (пг/мл) Cytokines (pg/ml)	Группа сравнения (А) Comparison group (n=14)	Дети с ВП из группы ЧБД (В) (n=32)	Дети с ВП не ЧБД (С) (n=39)
1	2	3	4
IL-1 β	2,9 (2,9–3,1)	3,08 (2,0–9,2) ($p_{A-B}=0,7$)	3,3 (0,4–13,0) ($p_{A-C}=0,042$)
IFN- γ	1,6 (1,3–1,8)	2,8 (1,0–16,0) ($p_{A-B}<0,001$)	1,6 (0,9–16,7) ($p_{A-C}<0,001$)
IL-6	1,3 (1,0–3,7)	1,7 (0,2–53,8) ($p_{A-B}=0,5$)	2,3 (0,001–13,9) ($p_{A-C}=0,8$)
IL-4	1,7 (1,5–2,0)	2,03 (1,3–61,7) ($p_{A-B}=0,035$)	2,03 (1,0–10,1) ($p_{A-C}=0,6$)
IL-2	1,7 (1,0–2,2)	2,2 (0,7–4,8) ($p_{A-B}=0,024$)	2,3 (0,2–7,1) ($p_{A-C}=0,005$)
IL-10	1,7 (1,5–2,3)	1,9 (0,001–5,8) ($p_{A-B}=0,5$)	2,1 (0,01–18,2) ($p_{A-C}=0,047$)
IL-8	2,1 (2,1–9,5)	48,3 (0,7–360,7) ($p_{A-B}<0,001$)	48,8 (2,1–461,1) ($p_{A-C}<0,001$)
IL-17AF	1,1 (1,1–7,5)	7,2 (1,1–120,8) ($p_{A-B}=0,002$)	8,6 (0,001–39,1) ($p_{A-C}=0,001$)
TNF- α	1,4 (0,3–1,9)	1,6 (0,3–4,1) ($p_{A-B}=0,047$)	1,6 (0,4–2,9) ($p_{A-C}=0,01$)
MCP-1	18,9 (0,8–358,7)	136,1 (2,5–1113,2) ($p_{A-B}=0,045$)	132,4 (15,5–1113,2) ($p_{A-C}=0,019$)
GM-CSF	2,4 (1,5–2,4)	3,5 (1,5–53,7) ($p_{A-B}<0,001$)	3,5 (1,5–28,3) ($p_{A-C}<0,001$)

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4
IFN- λ 2 (IL-28A)	12,8 (6,7–12,8)	408,1 (14,1–8218,6) ($p_{A-B}<0,001$)	758,4 (12,8–3183,2) ($p_{A-C}<0,001$)
IFN- λ 3 (IL-28B)	5,4 (5,4–15,4)	23,2 (14,0–37,2) ($p_{A-B}<0,001$)	25,7 (10,1–2090,5) ($p_{A-C}<0,001$)

Примечание к таблице: жирным шрифтом выделены статистически значимые различия

p_{A-B} – различия между исследуемыми показателями группы А от группы В

p_{A-C} – различия между исследуемыми показателями группы В от группы С

Note: statistically significant differences are highlighted in bold

p_{A-B} – differences between the studied indicators of group A from group B

p_{A-C} – differences between the studied indicators of group B from group C

При сравнении уровня цитокинов в сыворотке крови детей с внебольничной пневмонией из группы часто болеющих (группа В) с аналогичными показателями цитокинов у детей с внебольничной пневмонией, не имеющих частых рекуррентных инфекций (группа С), выявлены более низкие значения уровня IFN- λ 2 (IL-28A) в группе В (таблица 2).

Таблица 2. – Концентрация цитокинов (пг/мл) в сыворотке крови часто болеющих детей с внебольничной пневмонией и детей, не имеющих частых респираторных инфекций, Me ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$).

The concentration of cytokines (pg/ml) in the blood serum of frequently ill children with community-acquired pneumonia and children without frequent respiratory infections, Me ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$).

Цитокины (пг/мл) Cytokines (pg/ml)	Дети с ВП из группы ЧБД (В) (n=32)	Дети с ВП не ЧБД (С) (n=39)
1	2	3
IL-1 β	3,08 (2,0–9,2)	3,3 (0,4–13,0) ($p_{B-C}=0,2$)
IFN- γ	2,8 (1,0–16,0)	1,6 (0,9–16,7) ($p_{B-C}=0,3$)
IL-6	1,7 (0,2–53,8)	2,3 (0,001–13,9) ($p_{B-C}=0,6$)
IL-4	2,03 (1,3–61,7)	2,03 (1,0–10,1) ($p_{B-C}=0,6$)

Продолжение таблицы 2

1	2	3
IL-2	2,2 (0,7–4,8)	2,3 (0,2–7,1) <i>(p_{B-C}=0,3)</i>
IL-10	1,9 (0,001–5,8)	2,1 (0,01–18,2) <i>(p_{B-C}=0,2)</i>
IL-8	48,3 (0,7–360,7)	48,8 (2,1–461,1) <i>(p_{B-C}=0,3)</i>
IL-17AF	7,2 (1,1–120,8)	8,6 (0,001–39,1) <i>(p_{B-C}=0,6)</i>
TNF- α	1,6 (0,3–4,1)	1,6 (0,4–2,9) <i>(p_{A-C}=0,5)</i>
MCP-1	136,1 (2,5–1113,2)	132,4 (15,5–1113,2) <i>(p_{B-C}=0,9)</i>
GM-CSF	3,5 (1,5–53,7)	3,5 (1,5–28,3) <i>(p_{B-C}=0,8)</i>
IFN- λ 2 (IL-28A)	408,1 (14,1–8218,6)	758,4 (12,8–3183,2) <i>(p_{B-C}=0,048)</i>
IFN- λ 3 (IL-28B)	23,2 (14,0–37,2)	25,7 (10,1–2090,5) <i>(p_{B-C}=0,5)</i>

Примечание к таблице: жирным шрифтом выделены статистически значимые различия *p_{B-C}*- различия между исследуемыми показателями группы В от группы С

Note: statistically significant differences are highlighted in bold

p_{B-C} – differences between the studied indicators of group В from group С

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам исследования у детей с внебольничной пневмонией независимо от их отношения к группе часто болеющих детей отмечалось повышение IFN- γ , IL-2, IL-17AF, TNF- α , GM-CSF, IFN- λ 2 (IL-28A), IFN- λ 3 (IL-28B), IL-8, MCP-1 в сыворотке крови по отношению к группе сравнения, поскольку цитокины являются важнейшими медиаторами, которые контролируют и регулируют иммунные и воспалительные реакции и являются важными клеточными сигнальными молекулами и медиаторами иммунной системы [15]. Однако выраженность изменений концентрации цитокинов отличалась от групповой принадлежности.

По результатам различных исследований уровни в сыворотке крови таких цитокинов как IL-8, IL-4, IL-17AF, MCP-1, IFN- λ 2 (IL-28A), IFN- λ 3 (IL-28B), GM-CSF были увеличены у детей с внебольничной пневмонией. В литературе имеются данные, которые свидетельствуют о более выраженном увеличении концентрации цитокинов у детей с тяжелой пневмонией, что подтверждается результатами данного исследования [16, 17, 18, 19, 20].

В литературе встречаются данные о повышении уровня IFN- γ , IL-4, IL-8 в сыворотке крови детей с частыми рекуррентными заболеваниями, что, возможно, обусловлено постоянным воздействием эндотелиальных клеток дыхательных путей на оставшееся воспалительное микроокружение и совпадает с результатами данного исследования. Цитокиновый профиль этих пациентов может привести к потенциально более высокой восприимчивости к инфекции, а неполная зрелость их иммунной системы может способствовать рецидиву заболевания [13, 14, 21]. Частые инфекции обуславливают напряжение, а затем истощение иммунной системы, нарушение компенсаторно-адаптационных механизмов и снижение иммунологической резистентности, что и приводит к хронизации заболеваний. Возникающий при этом иммунный дефицит оказывается патологическим фоном, который ведет к формированию группы детей с рекуррентными респираторными инфекциями [4].

По результатам исследования уровень IL-10 в сыворотке крови у детей с ВП, не относящихся к группе часто болеющих детей, достоверно увеличивался по отношению к здоровым детям. Однако в группе В данный показатель не изменялся по отношению к группе сравнения, что возможно, может свидетельствовать об иммунном дефиците, поскольку IL-10 является противовоспалительным цитокином. IL-10, воздействуя на антигенпрезентирующие клетки, ингибирует высвобождение ими провоспалительных цитокинов, таких, как TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, GM-CSF, а также хемокинов, включая MCP-1, IL-8 [22].

Более низкие значения уровня IFN- λ 2 (IL-28A) у часто болеющих детей с внебольничной пневмонией относительно детей с внебольничной пневмонией, не имеющих частых рекуррентных заболеваний, могут свидетельствовать о более тяжелом течении заболевания. В исследовании у пациентов с коронавирусной инфекцией было показано, что выработка IFN- λ 2 (IL-28A) в сыворотке крови была низкой у пациентов с тяжелой формой COVID-19 и IL-28A был независимым фактором тяжести COVID-19 [19]. В экспериментальном исследовании Major J, Crotta S. и др., опубликованном в 2020 году, проводимом на мышах, IFN- λ , секретируемый дендритными клетками в легких мышей, подвергшихся воздействию синтетической вирусной РНК, вызывает повреждение эпителия легких, что повышает восприимчивость к летальным бактериальным суперинфекциям [23].

Кроме того, в литературе встречаются данные о связи семейства IFN- λ и IL-10. Считается, что члены подсемейства IFN- λ и IL-10 выполняют параллельные функции в защите эпителиальной ткани от вирусных и бактериальных инфекций соответственно [22]. Интерферон λ производится эпителиальными клетками дыхательных путей в ответ на вирусную инфекцию, поэтому играет роль в устранении вирусной инфекции и обеспечивает защиту дыхательных путей [19].

Однако проблемами в интерпретации концентраций интерферонов у детей являются отсутствие установленных нормальных диапазонов и ограниченные знания о возрастных различиях. По данным некоторых исследований, имеются существенные отличия в концентрации цитокинов в плазме крови детей раннего возраста, что может быть связано незрелостью иммунной системы у детей данной возрастной группы [24].

ВЫВОДЫ

По результатам исследования, у детей с внебольничной пневмонией, независимо от их принадлежности к группе часто болеющих, уровни цитокинов IFN- γ , IL-2, IL-17AF, TNF- α , GM-CSF, IFN- λ 2 (IL-28A), IFN- λ 3 (IL-28B), IL-8, MCP-1 были достоверно повышены по сравнению со здоровыми детьми. IL-10 достоверно повышался в группе детей с внебольничной пневмонией, не относящихся к группе часто болеющих, по отношению к здоровым детям, в то время как IL-4 был более повышен в группе часто болеющих детей с внебольничной пневмонией по отношению к группе сравнения. У часто болеющих детей с внебольничной пневмонией уровень в сыворотке крови IFN- λ 2 (IL-28A) был более низкий по отношению к детям с внебольничной пневмонией, не имеющих частых респираторных заболеваний, что может свидетельствовать о более тяжелом течении внебольничной пневмонии и снижении иммунологической резистентности. Изменения концентрации цитокинов в группе часто болеющих детей с внебольничной пневмонией может быть связано с незрелостью иммунной системы у детей дошкольного возраста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Karpova E.P., Zaplatnikov A.L., Tulupov D.A. Immunoprophylaxis of infections of the upper respiratory tract in the frequently ill children. Vestnik otorinolaringologii 2015; 80(5): 80-84. [Карпова Е.П., Заплатников А.Л., Тулупов Д.А. Иммунопрофилактика инфекций верхнего отдела респираторного тракта у часто болеющих детей. Вестник оториноларингологии 2015; 80(5): 80-84].
2. Kazumian M.A., Vasilenok A.V., Teplyakova E.D. Modern view on a problem "children with recurrent infections" (frequently ill children) and their immune status. Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii 2018; 9(3): 37- 43. [Казумян М.А., Василенок А.В., Теплякова Е.Д. Современный взгляд на проблему «дети с рекуррентными инфекциями» (часто болеющие дети) и их иммунный статус. Медицинский вестник Юга России 2018; 9(3): 37-43].
3. Ameli F., Brocchetti F., Mignosi S. et al. Recurrent respiratory infections in children: a study in clinical practice. Acta Biomed 2020; 91(4): e2020179.
4. Sachkova L.A., Balashov A.L., Trukhmanov M.S. Children with recurrent infections. University Therapeutic Journal 2020; 2(4): 75-85. [Сачкова Л.А., Балашов А.Л., Трухманов М.С. Часто болеющие дети. University Therapeutic Journal 2020; 2(4): 75-85].
5. Egorova V.B., Cherkashin M.P., Kolmakova A.Yu. Children who get sick often: clinical features and microbiological characteristics of upper respiratory ways. Vestnik Severo-Vostochnogo federal'nogo universiteta im. M.K. Ammosova. Meditsinskie nauki 2019; 2(15): 43-47. [Егорова В.Б., Черкашин М.П., Колмакова А.Ю. Часто болеющие дети: клинические особенности и микробиоценоз верхних дыхательных путей. Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Медицинские науки 2019; 2(15): 43-47].
6. Ciprandi G., Tosca M.A., Fasce L. Allergic children have more numerous and severe respiratory infections than non-allergic children. Pediatr Allergy Immunol 2006; 17(5): 389-391.
7. Zaplatnikov A.L., Fiocchi A., Girina A.A. et al. Frequently ill children: causes of insufficient effectiveness of recovery and reserves of immunoprophylaxis. Russkiy meditsinskiy zhurnal 2015; 23(3): 178-182. [Заплатников А.Л., Фиocchi А., Гирина А.А. и др. Часто болеющие дети: причины недостаточной эффективности оздоровления и резервы иммунопрофилактики. Русский медицинский журнал 2015; 23(3): 178-182].
8. Pneumonia (community-acquired). Clinical recommendations. 2022. URL : https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/714_01 (accessed : 18.09.2022). [Пневмония (внебольничная). Клинические рекомендации. 2022. URL : https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/714_01 (дата обращения : 18.09.2022)].

9. le Roux D.M., Zar H.J. Community-acquired pneumonia in children – a changing spectrum of disease. *Pediatr Radiol* 2017; 47(11): 1392-1398.
10. Ngocho J.S., de Jonge M.I., Minja L. et al. Modifiable risk factors for community-acquired pneumonia in children under 5 years of age in resource-poor settings: a case-control study. *Trop Med Int Health* 2019; 24(4): 484-492.
11. Geppe N.A., Malakhov A.B., Dronov I.A., Khabibullina E.A. Community-acquired pneumonia in children: diagnosis, treatment and prevention challenges. *Doktor.Ru* 2015; 13(114): 20-27. [Геппе Н.А., Малахов А.Б., Дронов И.А., Хабибуллина Е.А. Внебольничная пневмония у детей: проблемы диагностики, лечения и профилактики. *Доктор.Ру* 2015; 13(114): 20-27].
12. Malanicheva T.G., Agafonova E.V., Mozhkina S.S. Features of mucosal immunity in pre-school children with community-acquired pneumonia, occurring against the background of recurrent respiratory diseases. *Prakticheskaya meditsina* 2016; 7(99): 68-72. [Маланичева Т.Г., Агафонова Е.В., Можгина С.С. Особенности мукозального иммунитета у детей дошкольного возраста с внебольничной пневмонией, протекающей на фоне рекуррентных респираторных заболеваний. *Практическая медицина* 2016; 7(99): 68-72].
13. Malanicheva T.G., Agafonova E.V. The effectiveness of immunomodulatory therapy of community-acquired pneumonia in frequently ill children. *Detskie infektsii* 2018; 17(4): 38-42. [Маланичева Т.Г., Агафонова Е.В. Эффективность иммуномодулирующей терапии внебольничной пневмонии у часто болеющих детей. *Детские инфекции* 2018; 17(4): 38-42].
14. Malaponte G., Bevelacqua V., Li Volti G. et al. Soluble adhesion molecules and cytokines in children affected by recurrent infections of the upper respiratory tract. *Pediatr Res* 2004; 55(4): 666-673.
15. Liu C., Chu D., Kalantar-Zadeh K. et al. Cytokines: From Clinical Significance to Quantification. *Adv Sci (Weinh)* 2021; 8(15): e2004433.
16. Haugen J., Chandyo R.K., Brokstad K.A. et al. Cytokine Concentrations in Plasma from Children with Severe and Non-Severe Community Acquired Pneumonia. *PLoS One* 2015; 10(9): e0138978.
17. Lu B., Liu M., Wang J. et al. IL-17 production by tissue-resident MAIT cells is locally induced in children with pneumonia. *Mucosal Immunol* 2020; 13(5): 824-835.
18. Cavalcanti N.V., Torres L.C., da Matta M.C. et al. Chemokine Patterns in Children with Acute Bacterial Infections. *Scand J Immunol* 2016; 84(6): 338-343.
19. Fukuda Y., Homma T., Inoue H. et al. Serum IL-28A/IFN- λ 2 is linked to disease severity of COVID-19. *Sci Rep* 2022; 12(1): 5458.
20. Gibellini L., De Biasi S., Paolini A. et al. Altered bioenergetics and mitochondrial dysfunction of monocytes in patients with COVID-19 pneumonia. *EMBO Mol Med* 2020; 12(12): e13001.
21. Namazova-Baranova L.S., Alekseeva A.A., Kharit S.M. et al. Efficacy and safety of pidotimod in the prevention of recurrent respiratory infections in children: a multicentre study. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2014; 27(3): 413-419.
22. Wang X., Wong K., Ouyang W., Rutz S. Targeting IL-10 Family Cytokines for the Treatment of Human Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2019; 11(2): a028548.
23. Major J., Crotta S., Llorian M. et al. Type I and III interferons disrupt lung epithelial repair during recovery from viral infection. *Science* 2020; 369(6504): 712-717.
24. Kleiner G., Marcuzzi A., Zanin V. et al. Cytokine levels in the serum of healthy subjects. *Mediators Inflamm* 2013; 2013: 434010.

Сведения об авторах:

Изюрова Наталья Владимировна – ассистент кафедры пропедевтики детских болезней и педиатрии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава РФ, ORCID: 0000-0002-0049-2194,

e-mail: Natusaz@live.ru, г. Челябинск, ул. Воровского 64, 454092, тел. 89630814678, автор, ответственный за переписку.

Савочкина Альбина Юрьевна – д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава РФ, ORCID: 0000-0002-0536-0924, e-mail: alina7423@mail.ru, г. Челябинск, ул. Воровского 64, 454092, тел. 89127725806

Узунова Анна Николаевна – д.м.н., профессор, заведующий кафедры пропедевтики детских болезней и педиатрии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава РФ, ORCID: 0000-0002-2367-875X, e-mail: propeddet@mail.ru, г. Челябинск, ул. Воровского 64, 454092, тел. 83519043616

Information about the authors:

Iziurova Natalia Vladimirovna – Assistant of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Pediatrics of the Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "South Ural Medical State University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, ORCID: 0000-0002-0049-2194, e-mail: Natusaz@live.ru, Chelyabinsk, Vorovsky str., 64, 454092, Phone: 89630814678

Savochkina Albina Yurievna – MD, Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics of the Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "South Ural Medical State University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, ORCID: 0000-0002-0536-0924, e-mail: alina7423@mail.ru, Chelyabinsk, Vorovsky str., 64, 454092, Phone: 89127725806

Uzunova Anna Nikolaevna – MD, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Pediatrics of the Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "South Ural Medical State University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, ORCID: 0000-0002-2367-875X, e-mail: propeddet@mail.ru, Chelyabinsk, Vorovsky str., 64, 454092, Phone: 83519043616

У исследования не было спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.515

Для ссылки: Красильникова Е.С. Психосоматические аспекты пруриго взрослых / Красильникова Е.С., Хисматуллина З. Р., Камалов Э.С.// Южно-Уральский медицинский журнал. – 2022. – №2 – С. 52-56

ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРУРИГО ВЗРОСЛЫХ

Красильникова Е.С., Хисматуллина З. Р., Камалов Э.С.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа, Россия

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республиканский кожно-венерологический диспансер №1, г. Уфа, Россия

PSYCHOSOMATIC ASPECTS OF PRURIGO ADULTS

Krasilnikova E.S., Khismatullina Z.R., Kamalov E.S.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Bashkir State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Russia

State Budgetary Institution of Healthcare Republican Dermatovenereological Dispensary №1, Ufa, Russia

РЕЗЮМЕ

Исследование социально-психологической специфики лиц, у которых диагностированы дерматозы в целом и почесухи в частности, представляет собой весьма актуальную проблему в современных научных реалиях. Поскольку на сегодняшний день вопросы этиопатогенеза такого дерматоза, как почесуха, до конца не изучены, а также ввиду отсутствия этиотропной терапии и роста пациентов, рефрактерных к стандартной терапии, анализ психологической специфики таких пациентов может оказаться полезным в разработке комплексного подхода к лечению этого дерматоза.

Целью данного исследования явилось выявление факторов, нарушающих социальную адаптацию пациентов в связи с выраженностью зуда у пациентов с пруриго взрослых.

Материалы и методы. Были обследованы 120 пациентов с почесухой, находящиеся под наблюдением в ГБУЗ РКВД №1 г. Уфа. В проведенном анкетировании учитывалась оценка качества жизни и воздействие травмирующих событий.

Заключение. Этиология и патогенез почесухи не полностью изучены и есть множество аспектов, требующих детальной проработки. В качестве основного триггера, запускающего изменения в разных отделах ЦНС, может выступать несколько внешних раздражителей. В частности, это могут быть негативные эмоции и события, вызвавшие их, психологические травмы и чрезмерные стрессы.

Ключевые слова: психосоматика почесухи, социально-психологические особенности, этиопатогенез пруриго

SUMMARY

The study of the socio-psychological characteristics of persons diagnosed with dermatosis in general and pruritus in particular is a very acute topic in modern scientific realities. Since the issues of the etiopathogenesis of such dermatosis as pruritus have not been sufficiently studied to date, due to the lack of etiotropic therapy and the growth of patients refractory to standard therapy, an analysis of the psychological characteristics of such patients may be useful in developing an integrated approach to the treatment of this dermatosis.

Purpose of the study. To establish the factors that violate the social adaptation of patients in connection with the severity of such a symptom as itching of pruritus in adults.

Materials and methods. The study included 120 adult patients diagnosed with pruritus. The examination took into account the assessment of the quality of life and the impact of traumatic events.

Conclusion. The etiology and pathogenesis of pruritus are not fully understood and there are many aspects that require detailed study. Several external stimuli can act as the main trigger that triggers changes in different parts of the central nervous system. In particular, it can be negative emotions and events that caused them, psychological trauma and excessive stress.

Keywords: psychosomatics of prurigo, socio-psychological features, etiopathogenesis of prurigo

Актуальность. Печесуха, или пруриго, представляет собой хронический нейро-дерматоз. Ему свойственны узловатые папуло-везикулёзные, папулёзные высыпания, которым сопутствует сильный зуд. Это заболевание отрицательно влияет на психику пациентов и существенно снижает качество жизни [1-4]. Имеются сообщения, что за последнее время участились случаи тяжелого течения дерматоза, резистентные к традиционному лечению [5-7].

Цель исследования: исследование взаимосвязей между появлением печесухи у взрослых людей и наличием психогенного стресса.

Материалы и методы исследования:

Было проведено обследование 120 взрослых пациентов, у которых диагностирована печесуха. Среди них 87 (72,5%) пациентов женского пола и 33 (27,5%) мужского. В основном испытуемые ($n = 67$, 55,8%) в возрастных пределах 45-60 лет.

При проведении исследования мы воспользовались следующими методологическими инструментами:

1. Клинико-дерматологический, при котором использовался опросник дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ).

Параметры оценки ДИКЖ:

Количество баллов	Интерпретация
0 – 1 балл	Отсутствует воздействие на жизнь больного
2 – 5 баллов	воздействие на жизнь пациента незначительное
6 – 10 баллов	воздействие на жизнь пациента является умеренным
11 – 20 баллов	воздействие на жизнь пациента весьма существенное
21 – 30 баллов	воздействие на жизнь пациента является исключительно сильным

2. Экспериментально-психологический, подразумевающий шкалу оценки воздействия травмирующих событий.

Для того чтобы проанализировать полученные данные, мы разработали базу, используя программу Microsoft Excel 2010. Процесс статистической обработки происходил в программе STATISTICA 7.0. Корреляция между показателями отражается через критерии Спирмена. В качестве существенных с точки зрения статистики мы установили различия с $p < 0,5$. При этом p представляет собой показатель достоверности.

Основные результаты:

Итоги изучения данных по опроснику ДИКЖ. Совокупный балл составляет 16-20 (печесуха у взрослых людей очень существенно воздействует на качество жизни пациента) ($p = 0,003$). Фактор истинной психогении, а также субъективно важные факторы психогенного характера представляли собой манифестирующие предпосылки появления кожной болезни. У 67 больных (55,8 %) удалось установить истинную психогению. Рассматривая истинную психогению, следует отметить, что в нее вошли объективно остро существенные либо продолжительные по времени психические травмы (тяжелое заболевание либо гибель родных) у 34 опрошенных (50,7%), расторжение брака – у 20 (29,8%), принудительная продажа недвижимого имущества 13 – (19,4%). (Рис.1) Если рассматривать половую отнесенность, то у пациентов женского пола статистически более часто ($p = 0,03$) печесуха обострялась как реакция на тяжелое заболевание или гибель родных людей.



Рис.1 Структура истинных психогений

Также следует отметить. Что у больных, у которых наблюдается истинная психогения диагностированы и некоторые соматические болезни в виде: бронхиальной астмы – 5 (7,46%), хронического холецистита – 20 (29,8%), язвы желудка и двенадцатиперстной кишки – 20 (29,8%), артериальной гипертензии – 34 (50,7%), ИБС (ишемической болезни сердца) – 34 (50,7%), хронического гастрита – 34 (50,7%).

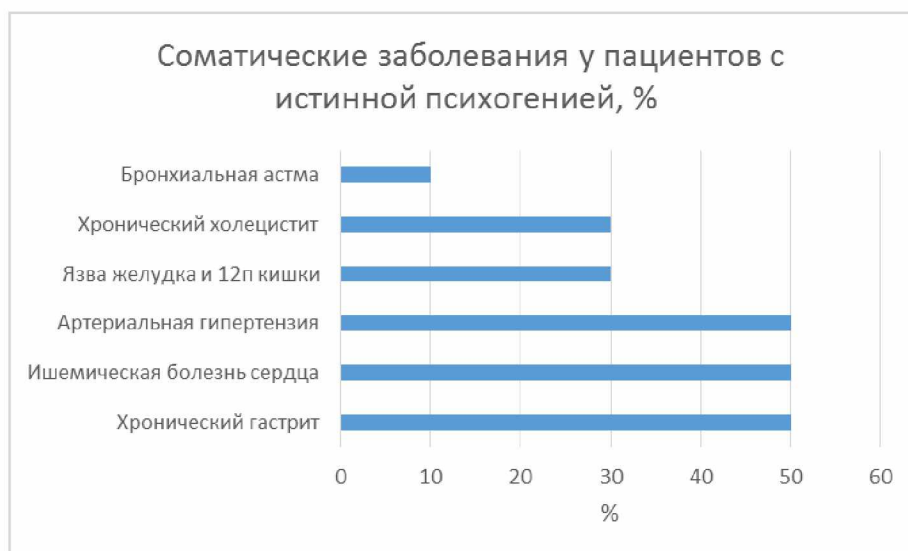


Рис.2 Соматические заболевания у пациентов с истинной психогенией

У 53 больных удалось обнаружить субъективно важные психогенные факторы (44,1%). Эта категория включает в себя межличностные и производственные конфликты и разногласия – 26 (49,0%), чрезмерное продолжительное эмоциональное напряжение, связанное с тем, что пациент изменил свой социальный статус (продвинулся по карьерной лестнице, увеличил степень ответственности) – 26 (49,0%), потребность успеть в срок сделать значимый производственный проект – 6 (11,3%).

У 40 больных (33,3%) были выявлены вызванные стрессом экзацербации в связи с условно патогенными психогенными факторами.

Заключение:

Исследовав полученные результаты, можно говорить о том, что мы подтвердили воздействие психогенных факторов на развитие почесухи взрослых. Вполне закономерно при этом включить случаи этого заболевания, вызванные стрессом, в категорию психосоматических болезней.

Выявленные в ходе исследования данные дают возможность значительной оптимизации ведения пациентов с рассматриваемым заболеванием, так как можно учитывать структуру и тяжесть перенесенного психогенного стресса. Гипотеза настоящего исследования основывалась на предположении о том, что у опрошенных имеются социально-психологические специфики личности. Можно утверждать, что исследования, подобные проведенному, характеризуются наличием огромных перспектив. Полученную информацию можно использовать как в психологии и смежных науках с целью расширить толкование психосоматической взаимосвязи между заболеванием и психологическими характеристиками личности, так и в медицинской сфере, с целью оптимизировать, помимо прочего, взаимодействие между врачом и больным. Подытоживая приведённые сведения, мы можем заключить, что патогенез и этиологию почесухи необходимо изучать и дальше, так как в этой сфере есть большое количество нерассмотренных проблем. При этом, толчком к развитию разнообразных сложных изменений в тех или иных отделах ЦНС могут выступать внешние раздражители. Это, в частности, могут быть стрессы, психологические травмы, отрицательные эмоции и вызвавшие их обстоятельства. Но, результаты рассмотренных исследований указывают на то, что огромное значение в процессе

появления и развития почесухи взрослых отводится разнообразным отклонениям в вегетативной нервной системе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Jedlowski P.M., Fazel M., Foshee J.P., Curiel-Lewandrowski C. A patient with concurrent prurigonodularis and squamous cell carcinomas of keratoacanthoma type: The role of aprepitant in diagnostic clarity. JAAD Case Rep. 2019; 6(1): 3-5.
2. Kwon C.D., Khanna R., Williams K.A. et al. Diagnostic Workup and Evaluation of Patients with Prurigo Nodularis. Medicines (Basel) 2019; 6(4): 97.
3. Ohnishi T., Kisa H., Ogata E., Watanabe S. Prurigo pigmentosa associated with diabetic ketoacidosis. Acta Derm Venereol 2000; 80(6): 447-448.
4. Rambhia P.H., Levitt J.O. Recalcitrant prurigo nodularis treated successfully with dupilumab. JAAD CaseRep 2019; 5(5): 471-473.
5. Vornicescu C., Șenilă S.C., Cosgarea R. et al. Pemphigoid nodularis – rare presentation of bullous pemphigoid: A case report and literature review. ExpTher Med 2019; 17(2): 1132-1138.
6. Arthur R., Shelley W. Peripheral mechanism of itching in humans. In: Nervous mechanisms of pain and itching. Ed. P.K. Anokhin. Moscow : Foreign literature; 1962. p. 118-134. [Артур Р., Шелли У. Периферический механизм возникновения зуда у человека. В: Нервные механизмы боли и зуда. Ред. П.К. Анохин. М.: Иностранная литература; 1962. с. 118-134].
7. Galliamova Yu.A. Prurigo: a modern view on etiology, diagnosis and treatment. Lechashchii vrach 2010; (6): 23-24. [Галлямова Ю.А. Пруриго: современный взгляд на этиологию, диагностику и лечение. Лечащий врач 2010; (6): 23-24].

Сведения об авторах:

Красильникова Екатерина Сергеевна – ассистент кафедры дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, kat89ufa@mail.ru, тел. 8-937-155-19-99, автор, ответственный за переписку

Хисматуллина Зарема Римовна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, hzr07@mail.ru

Камалов Эдуард Салихьянович – заведующий венерологическим отделением ГБУЗ Республиканский кожно-венерологический диспансер №1, Ed-03-k@mail.ru

Information about the authors:

Krasilnikova Ekaterina Sergeevna – assistant of the Department of dermatology with courses of dermatology and cosmetology of the Bashkir State Medical University, Ministry of health of Russia, kat89ufa@mail.ru, 8-937-155-19-99, <https://orcid.org/0000-0001-5472-8724>, Address 450008, Republic of Bashkortostan, Ufa, Lenin str, 3, Phone numbers +7-937-155-19-99, corresponding author

Khismatullina Zarema Rimovna – MD, Professor, Head of Department of dermatology and venereology with courses of dermatology and cosmetology of the Bashkir State Medical University, Ministry of health of Russia, hzr07@mail.ru

Kamalov Eduard Salihyanovich – Head of the venerology Department State Budgetary Institution of Healthcare Republican Dermatovenerological Dispensary №1, Ed-03-k@mail.ru

УДК 575.17

Для ссылки: Беляева С.В. Особенности распределения полиморфизмов гена *tlr 9* (-1237Т/С) у больных туберкулезом легких русских челябинской области / Беляева С.В., Тазова А.А., Сташкевич Д.С. // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2022. – №2 – С. 57-62.

ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА *TLR 9* (-1237Т/С) У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ РУССКИХ ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ

Беляева С.В., Тазова А.А., Сташкевич Д.С.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

DISTRIBUTION OF *TLR 9* GENE POLYMORPHISMS (-1237T/C) IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS OF RUSSIANS OF THE CHELYABINSK REGION

Belyaeva S.V., Tazova A.A., Stashkevich D.S.

Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia

РЕЗЮМЕ

Туберкулез – это инфекционное заболевание, вызываемое *Mycobacterium tuberculosis*. В настоящее время более 1,7 млрд. человек инфицированы микобактериями туберкулеза, но только у 5-15% заболевание переходит в активные формы. При попадании в организм хозяина *M. tuberculosis* взаимодействует с различными рецепторами и, в первую очередь, с Toll-подобными рецепторами (TLR).

Полиморфизм *TLR 9* в точке Т-1237С в его промоторной части связан с уровнем транскрипционной активности *TLR 9*. В нашем исследовании мы оценили особенности распределения полиморфизма гена *TLR 9* (Т-1237С) у больных разными формами туберкулеза легких русских Челябинской области.

Для исследования использовали ДНК, выделенную из венозной крови, генотипирование *TLR 9* (Т-1237С) проводили с помощью комплекта реагентов для аллель-специфической ПЦР (ООО НПФ «Литех»). Детекция продуктов производилась методом электрофореза в 3% агарозном геле.

При рассмотрении распределения аллелей и генотипов гена *TLR 9* было выявлено, что в контрольной группе аллель С встречался с частотой 11,8%, что соответствует среднеевропейской. У больных туберкулезом легких чаще встречался генотип *TLR 9* (-1237)*Т/Т в сравнении с контрольной группой, связанный с более высоким уровнем экспрессии рецептора. Также у больных с фиброзно-кавернозной формой туберкулеза встречались только аллель *TLR 9* (-1237)*Т и его гомозиготный генотип *TLR 9* (-1237)*Т/Т.

Ключевые слова: туберкулез, *Mycobacterium tuberculosis*, *TLR 9*, генотип

SUMMARY

Tuberculosis is an infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*. More than 1,7 billion people are currently infected by mycobacterium, but only 5-15% of the disease becomes in active forms. When it enters the host organism, *M. tuberculosis* interacts with various receptors, primarily the Toll-like receptors (TLR).

The *TLR 9* polymorphism at the T-1237C point in its promoter part is associated with the levels of *TLR 9* transcriptional activity. In our study we assessed the features of the distribution of the *TLR 9* gene polymorphism (T-1237C) in patients with different forms of pulmonary tuberculosis in Russians of the Chelyabinsk region.

DNA isolated from venous blood was used for the study, genotyping of *TLR 9* (T-1237C) was performed using a set of reagents for allele-specific PCR. The products were detected by electrophoresis in a 3% agarose gel.

When considering the distribution of alleles and genotypes of the *TLR 9* gene it was found that in the control group, allele C occurred with a frequency of 11.8%, which corresponds to the European average. In patients with pulmonary tuberculosis, the genotype *TLR 9* (-1237)*T/T is more common in comparison with the control group, associated with a higher level of receptor expression. Also, in patients with a fibrous-cavernous form of tuberculosis, only the *TLR 9* (-1237)*T allele and its homozygous genotype *TLR 9* (-1237)*T/T were encountered.

Keywords: tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, TLR 9, genotype

ВВЕДЕНИЕ

Туберкулез остается серьезной проблемой человечества, являясь одной из главных причин смертности людей по всему миру [2, 3].

В последнее время активно изучаются иммунологические аспекты этого заболевания, в центре исследований – факторы врожденного иммунитета, которые стали новой мишенью для диагностики и терапии воспалительных заболеваний [1, 3].

Толл-подобные рецепторы (TLR) являются главными компонентами системы врожденного иммунитета, которые опосредуют специфическое распознавание эволюционно консервативных молекулярных структур патогенов (PAMP – pathogen associated molecular patterns) [1, 8]. Мутации и полиморфизмы в генах факторов, участвующих в пути TLR, приводят к чрезмерной или недостаточной активации рецепторов, что определяет цитокиновый дисбаланс и развитие неконтролируемой реакции [7, 8].

В настоящее время считается, что TLR представляют собой ключевые рецепторы для распознавания микобактериальных антигенов и активации макрофагов и дендритных клеток, а также других клеток врожденного иммунитета. Одним из основных рецепторов, участвующих в распознавании микобактерий, является TLR 9 [9, 13].

TLR 9 активируется ДНК, содержащей неметилованный динуклеотид C-G (CpG) [10]. В связи с особенностями структуры трансмембранного участка этих TLR они представлены только на мембране эндоплазматического ретикулума [11]. В настоящее время известно, что однонуклеотидные полиморфизмы гена *TLR 9* могут быть связаны с различиями в заболеваемости и течении туберкулеза [12]. Полиморфизм гена *TLR 9* T-1237C в промоторной части связан с увеличением транскрипционной активности *TLR9*, при этом аллель *TLR 9* (-1237)*T приводит к более высокой активности промотора и экспрессии гена, а аллель *TLR 9* (-1237)*C связан с более низкими уровнями экспрессии *TLR 9* [8]. При

исследовании у пациентов европеоидной расы, установили, что этот полиморфизм являлся биомаркером повышенного риска развития туберкулеза ($TLR\ 9\ (-1237)*T/T$ генотип) [8].

Цель исследования: оценить особенности распределения полиморфизмов гена $TLR\ 9\ (T-1237C)$ у больных туберкулезом легких русских Челябинской области.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Группу обследуемых лиц составили 77 больных туберкулезом легких русской национальности, проживающие в Челябинской области и являющиеся пациентами ГБУЗ «Челябинский областной клинический противотуберкулезный диспансер». В контрольную группу вошли 102 здоровых донора крови ГБУЗ «Челябинская областная станция переливания крови». Для сравнения использовали 3 группы больных с разной степенью поражения органа-мишени (очаговая, инфильтративная и фиброзно-кавернозная).

Для исследования использовалась ДНК, выделенная из цельной крови с помощью набора PROTRANS DNABox 500 (Германия). Определение SNPs в положении -1237 гена $TLR\ 9$ проводилось с помощью комплекта реагентов для аллель-специфической ПЦР ООО НПФ «Литех». Детекция продуктов производилась методом электрофореза в 3% агарозном геле.

Сравнение двух групп проводилось критерием хи-квадрат Пирсона, также использовался OR с 95% доверительным интервалом. Различия считались статистически значимыми при значении $p \leq 0,05$ и незначимыми при $p > 0,10$; при промежуточном значении обсуждалась тенденция к различиям [4]. Расчеты выполнялись в онлайн-калькуляторе «Медицинская статистика» [3].

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе исследования мы рассмотрели аллели и генотипы гена $TLR\ 9\ (T-1237C)$, которые теоретически могли бы быть маркерами возможного риска развития туберкулеза.

При проведении сравнительного анализа распределения аллелей $TLR\ 9\ (-1237)*T/C$ были обнаружены достоверные различия между группами больных и здоровых лиц. Наблюдалось достоверное повышение частоты встречаемости генотипа $TLR\ 9\ (-1237)*T/T$ у больных туберкулезом в сравнении с контрольной группой (88,3% и 76,5%, соответственно; $\chi^2=4,091$, $p=0,044$, $OR=2,325$, $CI=1,011-5,344$).

Кроме того, частота встречаемости гетерозиготного генотипа $TLR\ 9\ (-1237)*T/C$ была снижена у больных туберкулезом русских Челябинской области в сравнении с потенциально здоровыми людьми (10,4% и 26,5%, соответственно; $\chi^2=4,30$, $p=0,03$, $OR=0,37$, $CI=0,159-0,893$).

Генотип $TLR\ 9\ (-1237)*C/C$ был обнаружен только в группе больных.

Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Анализ распределения частот аллелей и генотипов гена *TLR 9* (Т-1237С) у больных туберкулезом легких и потенциально здоровых русских Челябинской области

Полиморфизм <i>TLR 9</i> (-1237)*T/C	Больные туберкулезом	Контрольная группа	χ^2	p-value	OOR	Доверительный интервал	
	N=77, %	N=102, %					
Аллели							
T	93,5	88,2	2,837	0,093	1,920	0,889	4,145
C	6,5	11,8	2,257	0,134	0,521	0,241	1,124
Генотипы							
T/T	88,3	76,5	4,091	0,044	2,325	1,011	5,344
T/C	10,4	23,5	4,304	0,039	0,377	0,159	0,893
C/C	1,3	-	-	-	-	-	-

В соответствии с данными ВОЗ [2], где говорится о различиях в частоте встречаемости туберкулеза легких среди мужчин и женщин, был проведен анализ распределения частот аллелей и генотипов гена *TLR 9* (Т-1237С) в исследуемой и контрольной группах с учетом половой принадлежности, который не выявил достоверных различий ни в одной из групп.

При сравнении частоты встречаемости аллелей и генотипов гена *TLR 9* (Т-1237С) в трех группах больных: с инфильтративным, очаговым и фиброзно-кавернозным туберкулезом достоверных различий не было выявлено.

Результаты исследования представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Анализ распределения частот аллелей и генотипов гена *TLR 9* (Т-1237С) у больных туберкулезом с различными клиническими формами

Полиморфизм <i>TLR 9</i> (-1237)*Т/С	Инфильтративный туберкулез, N=50	Фиброзно-кавернозный туберкулез, N=11	Очаговый туберкулез, N=13
Генотипы, %			
Т/Т	84	100	92,3
Т/С	14	-	7,7
С/С	2	-	-
Аллели, %			
Т	91	100	96,2
С	9	-	3,8

В группе больных с тяжелой фиброзно-кавернозной формой туберкулеза встречался только аллель *TLR 9* (-1237)*Т и его гомозиготный генотип *TLR 9* (-1237)*Т/Т. Аллель *TLR 9* (-1237)*С у больных с данной формой не обнаружен.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Генетическая предрасположенность играет особую роль в развитии туберкулеза легких. Экспрессия гена *TLR 9* определяет восприимчивость/устойчивость организма к микобактериальной инфекции.

Оценив частоту аллелей *TLR 9* (Т-1237С) в контрольной группе (11%), мы установили, что она соответствует среднеевропейской (10-15%). Известно, что частота аллеля этого SNP в популяции азиатов ниже (0,7-3%), а у афроамериканцев – выше (25-39%) [12].

При сравнении частот аллелей и генотипов гена *TLR 9* (Т-1237С) между больными туберкулезом и контрольной группой, были установлены достоверные различия в распределении генотипов.

Было выявлено достоверное понижение частоты встречаемости генотипа *TLR 9* (-1237)*Т/С у больных туберкулезом русских Челябинской области в сравнении со здоровыми. При этом наблюдалось достоверное повышение частоты встречаемости генотипа *TLR 9* (-1237)*Т/Т у исследуемой группы в сравнении с контрольной, что позволяет рассматривать данный генотип в качестве потенциального маркера туберкулеза. Известно, что генотип Т/Т в промоторной части связан с увеличением транскрипционной активности *TLR 9* [6], что, вероятно, приводит к развитию неконтролируемого провоспалительного иммунного ответа при туберкулезе.

В соответствии с информацией ВОЗ, свидетельствующей, что мужчины больше подвержены туберкулезу легких, чем женщины [2], мы сравнили распределение аллелей и генотипов *TLR 9* (Т-1237С) с учетом половой принадлежности, но достоверных различий обнаружено не было. Однако, в исследуемой группе тяжелая фиброзно-кавернозная форма встречалась только у мужчин, тогда как у женщин была выше частота встречаемости очаговой формы.

Полиморфизмы в генах Toll-рецепторов отвечают за изменение продукции медиаторов, что может лежать в основе нарушения механизмов реализации защитных функций организма и приводить к изменению характера течения заболевания, а также влиять на его исход. Поэтому мы сравнили распределение аллелей и генотипов в гене *TLR 9* (Т-1237С) у больных с разной степенью поражения органа-мишени. Было обнаружено, что в группе больных с тяжелой фиброзно-кавернозной формой встречался только аллель *TLR 9* (-1237)*Т и его гомозиготный генотип *TLR 9* (-1237)*Т/Т, связанные с более высоким уровнем экспрессии рецептора и развитием гипервоспалительной реакции [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Генетические факторы хозяина играют значительную роль в устойчивости/восприимчивости к туберкулезу путем изменения иммунитета к возбудителю. Изучение модификаций различных генов может помочь в определении предрасположенности к туберкулезу и прогнозировании тяжести течения заболевания, а также являться точкой приложения при лечении.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Belyaeva, S.V. Immune response genes and their combinations as predictive markers of the potential risk of developing active pulmonary tuberculosis and its clinical phenotypes in representatives of the Russian population of the Chelyabinsk region : dis. ... cand. biol. sciences. Chelyabinsk; 2014. [Беляева, С.В. Гены иммунного ответа и их комбинации в качестве предиктивных маркеров потенциального риска развития активного туберкулеза легких и его клинических фенотипов у представителей русской популяции Челябинской области : дис. ... канд. биол. наук. Челябинск; 2014].
2. Tuberculosis. Newsletter. World Health Organization. 2020. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis> (accessed : 22.09.2022). [Туберкулез. Информационный бюллетень. Всемирная организация здравоохранения. 2020. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis> (дата обращения : 22.09.2022)].

3. Medical statistics. URL: <https://www.medstatistic.ru/index.php> (accessed : 22.09.2022). [Медицинская статистика. URL: <https://www.medstatistic.ru/index.php> (дата обращения : 22.09.2022)].
4. Nokhrin D.Y. Laboratory workshop on biostatistics. Chelyabinsk : Chelyabinsk State University Publishing House; 2018. [Нохрин Д.Ю. Лабораторный практикум по биостатистике. Челябинск : Издательство Челябинского государственного университета; 2018].
5. Ankrah A.O., Glaudemans A.W.J.M., Maes A. et al. Tuberculosis. Semin Nucl Med 2018; 48(2): 108-130.
6. Bharti D., Kumar A., Mahla R.S. et al. The role of TLR9 polymorphism in susceptibility to pulmonary tuberculosis. Immunogenetics 2014; 66(12): 675-681.
7. Carvalho A., Osório N.S., Saraiva M. et al. The C allele of rs5743836 polymorphism in the human TLR9 promoter links IL-6 and TLR9 up-regulation and confers increased B-cell proliferation. PLoS One 2011; 6(11): e28256.
8. Chen Z., Wang W., Liang J. et al. Association between toll-like receptors 9 (TLR9) gene polymorphism and risk of pulmonary tuberculosis: meta-analysis. BMC Pulm Med 2015; 15: 57.
9. Dheda K., Schwander S.K., Zhu B. et al. The immunology of tuberculosis: from bench to bedside. Respirology 2010; 15(3): 433-450.
10. Glaziou P., Floyd K., Raviglione M.C. Global Epidemiology of Tuberculosis. Semin Respir Crit Care Med 2018; 39(3): 271-285.
11. Graustein A.D., Graustein A.D., Horne D.J. et al. TLR9 gene region polymorphisms and susceptibility to tuberculosis in Vietnam. Tuberculosis (Edinb) 2015; 95(2): 190-196.
12. Mukherjee S., Huda S., Babu S.P.S. Toll-like receptor polymorphism in host immune response to infectious diseases: A review. Scand J Immunol 2019; 90(1): e12771.
13. Saraav I., Singh S., Sharma S. Outcome of Mycobacterium tuberculosis and Toll-like receptor interaction: immune response or immune evasion? Immunol Cell Biol 2014; 92(9): 741-746.

Сведения об авторах:

Беляева Светлана Валерьевна – канд. биол. наук, доцент кафедры Микробиологии, иммунологии и общей биологии ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», телефон: +7 (908) 052 18 66, shshvetlana@yandex.ru

Тазова Алина Александровна – магистрант биологического факультета ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет»

Сташкевич Дарья Сергеевна – канд. биол. наук, декан биологического факультета ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет».

Information about the authors:

Belyaeva Svetlana Valeryevna – PhD, associate professor of the department of Microbiology, Immunology and General Biology Chelyabinsk State University.

Tazova Alina Aleksandrovna – magistrate of Biological faculty of Chelyabinsk State University.

Stashkevich Darya Sergeevna – PhD, dean of the Biological faculty of Chelyabinsk State University.

УДК 614.2

Для ссылки: Кайкенов Б.Т., Анализ причин, влияющих на тяжесть состояния пациентов с COVID-19 в ОРИТ/ Кайкенов Б.Т.¹, Бенберин В.В.¹, Асанова Д.К.², Шаназаров Н.А.², Купешова С.Т.²// Южно-Уральский медицинский журнал. – 2022. – №2 – С. 63-69.

АНАЛИЗ ПРИЧИН, ВЛИЯЮЩИХ НА ТЯЖЕСТЬ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 В ОРИТ

¹Кайкенов Б.Т., ¹Бенберин В.В., ²Асанова Д.К., ¹Шаназаров Н.А., ²Купешова С.Т.

¹Больница медицинского центра управления делами Президента Республики Казахстан, Нур-Султан, Казахстан

²Казахский национальный университет им. Аль-Фараби

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты проведенного анализа в рамках исследования по организации деятельности ОРИТ в периоды вспышек инфекционных заболеваний, к числу которых относится COVID-19. В качестве материала исследования служила база коморбидных пациентов с COVID-19, мониторинг которых проводится службами здравоохранения на ежедневной основе. Анализ проводился с целью выяснить основные причины, влияющие на тяжесть состояния пациентов и причину смертности.

Ключевые слова: COVID-19, деятельность ОРИТ, ключевые показатели ОРИТ, мониторинг пациентов с COVID-19, оценка результатов

ROOT CAUSE ANALYSIS AFFECTING THE SEVERITY OF COVID-19 PATIENTS' CONDITION IN ICU

Kaikenov B.T, Benberin V.V., Asanova D.K., Shanazarov N.A., Kupeshova S.T.

Hospital of the Medical Center for the Administration of the President of the Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan, Kazakhstan

Al-Farabi Kazakh National University

SUMMARY

The article indicates the outcomes of the overview taking part of a study on the methodological approaches of ICU activities during outbreaks of infectious diseases, such as COVID-19. A database of comorbid patients with COVID-19 monitored by health services on a daily basis, serves as the study material for the analysis. The analysis goal is to find out the main causes affecting the severity of the patients' condition and the cause of death.

Keywords: COVID-19, ICU activities, ICU key indicators, monitoring of patients with COVID-19, evaluation of results

ВВЕДЕНИЕ

С начала пандемии COVID-19 в мире зарегистрировано 448 313 293 подтвержденных случаев заболевания COVID-19, в том числе 6 011 482 летальных случаев (по состоя-

нию на 18:11 по центрально-европейскому времени 9 марта 2022 года) [1]. В Казахстане статистика по COVID-19 предоставляется в разрезе COVID-19 (ПЦР+, вирус идентифицирован) и COVID-19 (ПЦР-, вирус не идентифицирован). В таблице 1 представлены данные по заболеваемости и смертности по состоянию на 8 марта 2022 года.

Таблица 1. – Данные по заболеваемости и смертности COVID-19 в Казахстане (по состоянию на 8.03.2022)

COVID-19 (ПЦР+)			COVID-19 (ПЦР-)		
Заболели	Выздоровели	Умерло	Заболели	Выздоровели	Умерло*
1 304 101	1 278 409	13 641	88 326	81 948	5 344
* по состоянию на 6.03.2022					

Источник: <https://www.coronavirus2020.kz/>

Как видно из таблицы 1, с начала пандемии число летальных случаев в Казахстане (как ПЦР+, так и ПЦР-) достигло почти 19 000 случаев. Причину смертности от COVID-19 тяжело установить вследствие разнообразия симптомов и последствий заболевания, а также наличия у пациентов сопутствующей патологии, которая очевидно усугубляет течение заболевания.

По определению случая смерти от COVID-19, согласно Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), смерть от коронавирусной инфекции COVID-19 для целей эпиднадзора определяется как смерть, наступившая в результате клинически установленного заболевания, подтвержденного или определенного как вероятное, если нет четко установленной альтернативной причины смерти, которая не может быть связана с заболеванием COVID-19 (например, травма). При этом не должно быть периода полного выздоровления от COVID-19 между болезнью и смертью [2].

В рамках исследования по разработке методических подходов к управлению ресурсами здравоохранения для оптимизации ведения пациентов с COVID-19 был проведен анализ базы данных пациентов с COVID-19, мониторинг которых проводился на ежедневной основе в инфекционных стационарах г. Нур-Султан в период с 01.11.21 по 17.12.21 г. В ходе анализа преследовалась цель выяснить основные причины, влияющие на тяжесть состояния пациентов и причину смертности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ результатов исследования проводился на основе применения описательного подхода основных переменных (общее количество пациентов, основной и сопутствующий диагнозы, количество пациентов в разрезе показателей перевода в ОРИТ, подключения к ИВЛ, введения противовирусных препаратов, антикоагулянтов, гормональных средств). На основе конвергентного и дивергентного подходов мы стремились сопоставить тактики ведения и результаты оценки работы ОРИТ, как части системы здравоохранения, работа которой зависит от деятельности других ее частей (ПМСП, стационары, мобильные службы). Для понимания особенностей работы ОРИТ мы провели структурированный анализ рецензируемой литературы с упором на оценочных показателях работы ОРИТ. Расчеты процентных значений производились в программе Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Паспорт исследования включает:

1. Пациенты с COVID-19 с тяжелой и крайне тяжелой формами, госпитализированные в многопрофильные городские больницы №№ 1, 2 и 3, городской центр фтизиопульмонологии и Медицинский многопрофильный центр, находящиеся в ведении Управления общественного здравоохранения г. Нур-Султан.

2. Период мониторинга пациентов: 01.11.21-17.12.21 г.

3. База данных представлена в виде таблицы Excel с разбивкой листов по ежедневному мониторингу ведения тяжелых (коморбидных) пациентов с COVID-19, находящихся в стационарах (в т.ч. ОРИТ) г. Нур-Султан.

4. Листы содержат следующую информацию о пациентах:

- ФИО, регион, ИИН, возраст, пол,
- мониторинг на уровне ПМСП (самообращение, самолечение, вызов на дом, обращение к участковому врачу, наименование МО, консультация),
- мониторинг на стационарном уровне (основной диагноз, сопутствующий диагноз, сутки поступления в стационар, тяжесть состояния, показатели сатурации, степень тяжести состояния, показатели летальности, сутки перевода в ОРИТ, перевод на ИВЛ, лечение противовирусными препаратами, лечение антикоагулянтами, лечение гормональными препаратами, наличие КТ или рентгенографии легких, наличие лабораторных обследований).

Критерии включения пациентов в анализ: пациенты с диагнозом «COVID-19, вирус идентифицирован» (U07.1); «предполагается COVID-19, вирус не идентифицирован» (U07.2); пациенты, находившиеся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с признаками дыхательной недостаточности. Критериями исключения из анализа являлись: возраст пациента моложе 18 лет. Общее количество пациентов в базе мониторинга составляет 284. После исключения пациентов до 18 лет количество пациентов для анализа составило 282. Результаты проведенного анализа представлены в таблице 1.

На первоначальном этапе было произведено изучение базы данных пациентов с COVID-19 с целью упорядочения и систематизации информации, которая была представлена в виде массива данных в программе Excel в ежедневном разрезе, распределенных по отдельным вкладкам. Каждая вкладка содержала информацию по пациентам, находящимся на мониторинге на представленную дату. При этом, каждая вкладка повторяла информацию по предыдущей вкладке, а также дополнительно содержала информацию по новым пациентам.

Таблица 1. – Распределение результатов оценки основных тактик ведения пациентов с COVID-19 у взрослых в стационарных условиях

Наименование показателя	Кол-во (абс.)	Кол-во (%)
1	2	3
переведенные в ОРИТ	254	89,4%
пролеченные вне ОРИТ (в т.ч. нет данных по переводу в ОРИТ)	30	10,6%
подключенные к ИВЛ (в т.ч. НИВЛ, ВПНО)	218	76,8%
пациенты без ИВЛ	66	23,2%

Продолжение таблицы 1.

1	2	3
получавшие противовирусное лечение	51	18,0%
не получавшие противовирусное лечение	233	82,0%
получавшие антикоагулянтное лечение	250	88,0%
не получавшие антикоагулянтное лечение (в т.ч. нет данных)	34	12,0%
получавшие гормональную терапию	128	45,1%
не получавшие гормональную терапию (в т.ч. нет данных)	156	54,9%
КТ/Рентген исследование (наличие)	271	95,4%
пациенты без КТ/Рентген	13	4,6%
наличие лаб. исследований на биомаркеры (Д димеры, фибриноген, СРБ, ферритин, лактат дегидрогеназа ЛДГ, исследование газов артериальной крови с определением РаО ₂ , РаСО ₂ , рН, бикарбонатов, лактата)	273	96,1%
Лаб. исследований на биомаркеры не проводилось (в т.ч. нет данных)	11	3,9%

ОБСУЖДЕНИЕ

Из полученных результатов наибольшее внимание в рамках нашего исследования заслуживает показатель перевода пациентов в ОРИТ. Помимо этого показателя нас интересовал показатель перевода пациентов в ОРИТ в первые сутки после госпитализации. В соответствии с таблицей 1 видно, что почти 90% пациентов были переведены в ОРИТ, остальные были пролечены вне ОРИТ, однако, тем не менее, судя по диагнозам этих пациентов, нет однозначного утверждения, что эти пациенты возможно так же могли нуждаться в помощи в условиях ОРИТ, но у больниц, вследствие разных причин, не было возможности разместить их там. В частности, вследствие высокой загруженности инфекционных коек в стационаре в момент госпитализации, пациента лечат в условиях палаты, что вероятно может влиять на исход заболевания для пациента. Очевидно, что на уровне стационара, при поступлении тяжелого пациента с признаками дыхательной недостаточности на госпитализацию, уже тяжело определить причину запущенности и факторы, повлиявшие на его состояние, так как многие моменты зависят от того, насколько среагировали на пациента на амбулаторном уровне. То есть от работы ПМСП зависит тяжесть состояния пациента во время поступления в стационар. Так, проведенный анализ показал, что чуть более половины всех пациентов, госпитализированных в стационар (50,4%), сразу переводятся в ОРИТ в первые же сутки. Этот факт свидетельствует о недооценке состояния пациента на предыдущих этапах, от работы которых зависит возможность на уровне стационара предотвратить развитие осложнений и своевременно начать лечебные мероприятия.

Таблица 2. – Распределение пациентов с досуточным переводом в ОРИТ в разрезе основного диагноза и наличия сопутствующей патологии

Диагноз	Кол-во пациентов всего (в т. ч. с сопутствующей патологией)	Доля в %
U07.1 (вирус идентифицирован)	77 (71)	54,2% (92,2%)
<i>Из них: БСК</i>	41	57,7%
СД+ожирение	13	18,3%
ХОБЛ	6	8,4%
U07.2 (вирус не идентифицирован)	56 (51)	39,4% (91,1%)
<i>Из них: БСК</i>	28	54,9%
СД+ожирение	9	17,6%
ХОБЛ	3	5,9%
Другое (в т.ч. без указания диагноза)	9 (3)	6,3%

В таблице 2 приведено распределение пациентов, которых перевели в ОРИТ в первые сутки, по основному диагнозу (U07.1 – вирус идентифицирован и U07.2 – вирус не идентифицирован), а также по основной сопутствующей патологии, имевшейся у этих пациентов. У более половины всех пациентов (54,2%) вирус SARS-CoV-2 выявлен на ПЦР, менее 40% пациентов были госпитализированы с COVID-19-ассоциированной пневмонией (ПЦР-). В категорию «Другое» были отнесены все диагнозы, не относящиеся к U07.1 и U07.2, а также без указания диагноза.

При анализе сопутствующей патологии выявлено, что основные заболевания относятся на хронические неспецифические состояния, такие как артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, стенокардия, нарушение сердечного ритма, перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения, которые были объединены в группу БСК. Что в группе U07.1, что в группе U07.2, БСК патология той или иной степени сопровождала более чем половине пациентов (57,7% и 54,9% соответственно). Далее на втором месте расположились эндокринные нарушения (сахарный диабет и ожирение) и хронические заболевания бронхо-легочной системы.

Согласно авторам клинических исследований течения COVID-19 это заболевание является угрозой для людей, страдающих выше описанными хроническими состояниями [3-8]. Из этого следует вывод, что нашей службе здравоохранения необходимо уделять большее внимание мониторингу пациентов с хронической сопутствующей патологией до попадания пациента в стационар и далее в ОРИТ. Другими словами, необходимо выстроить процессы с мониторингом пациентов на уровне ПМСП и отслеживания маршрута пациента во время перевода из/в другие стационары.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенный анализ пациентов с тяжелой формой COVID-19 дал возможность понять, что адекватная оценка тяжести состояния пациентов является одним из ключевых для решения вопроса загруженности ОРИТ во время всплеск заболевания и своевременного начала лечения пациента на более ранних этапах. Это дает возможность стационарам более рационально распределять пациентов, оставляя ОРИТ возможность

спасти как можно большее количество пациентов, которым требуются реанимационные мероприятия. Недооценка тяжести состояния на этапе ПМСП влечет за собой ухудшение течения заболевания, которое вынуждает стационары переводить таких пациентов в условия ОРИТ в первые сутки после госпитализации. Это создает дополнительную нагрузку на ОРИТ, а также нерациональное использование ресурсов больницы в целом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. URL: <https://covid19.who.int/> (accessed : 26.09.2022)
2. COVID-19 – Guidelines for death certification and coding. International guidelines on the identification and coding of COVID-19 as a cause of death are based on the International Statistical Classification of Diseases and Health-related Problems (ICD). April 20, 2020. URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/files/news/WHO_death_covid19.pdf (accessed : 26.09.2022). [COVID-19 – Guidelines for death certification and coding. Международные методические рекомендации по удостоверению и кодированию COVID-19 в качестве причины смерти основаны на международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ). 20 апреля 2020 года. URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/files/news/WHO_death_covid19.pdf (дата обращения : 26.09.2022)].
3. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020; 395(10223): 497-506.
4. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. JAMA 2020; 323(13): 1239-1242.
5. Pranata R., Lim M.A., Huang I. et al. Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2020; 21(2): 1470320320926899.
6. Ferrario C.M., Jessup J., Gallagher P.E. et al. Effects of reninangiotensin system blockage on renal angiotensin-(1-7) forming enzymes and receptors. Kidney Int 2005; 68: 2189-2196.
7. Thachil J., Tang N., Gando S. et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. J Thromb Haemost 2020; 18(5): 1023-1026.
8. Guzik T.J., Mohiddin S.A., Dimarco A. et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. Cardiovasc Res 2020; 116(10): 1666-1687.

Информация об авторах:

Кайкенов Берик Талгатович, магистр общественного здравоохранения. Докторант ДВА Деловое администрирование в здравоохранении, Казахский Национальный Университет им. Аль-Фараби.

Руководитель хирургической службы Больницы Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан, 010000, Республика Казахстан, г. Нур-Султан, пр-т. Мангилик Ел. 80, моб.тел. +7-701-2224577, раб.тел. 8(7172)706005, e-mail: k_berik@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6355-5335>

Бенберин Валерий Васильевич, профессор, доктор медицинских наук. Академик Национальной Академии наук Республики Казахстан. Лауреат Государственной премии Республики Казахстан. Председатель Евразийской ассоциации геронтологов, председатель общества геронтологов Республики Казахстан.

Директор Больницы Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан, 010000, Республика Казахстан, г. Нур-Султан, пр-т. Мангилик Ел. 80, тел. раб. 8(7172)708010

Асанова Дания Касымовна – кандидат биологических наук, доцент, доктор делового администрирования. Начальник отдела аттестации научных Казахского национально-го университета им. Аль-Фараби

Казахстан, 050040, г. Алматы, пр. Аль-Фараби, 71, тел.+77017663550

Шаназаров Насрулла Абдуллаевич, доктор медицинских наук, профессор. Заместитель директора Больницы Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан, 010000, Республика Казахстан, г. Нур-Султан, пр-т. Мангилик Ел. 80, тел. раб. 8(7172)708081

Купешова Сауле Телеухановна, кандидат экономических наук. Старший преподаватель кафедры менеджмента Казахского национального университета им. Аль-Фараби
Казахстан, 050040, г. Алматы, пр. Аль-Фараби, 71

Information about authors:

Kaykenov Berik Talgatovich, master in Public Health. Doctoral student DBA Business Administration in Healthcare, Al-Farabi Kazakh National University, 050040, Republic of Kazakhstan, Almaty, Al-Farabi Avenue 71.

Head of the Surgical Service of the Hospital of the Medical Center of the Administrative Department of the President of the Republic of Kazakhstan, 010000, Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan, ave. Mangilik El. 80, mob. + 7-701-2224577, office tel. 8 (7172) 706005, e-mail: k_berik@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6355-5335>

Benberin Valeriy Vasilyevich? professor, Doctor of Medical Sciences. Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan. Laureate of the State Prize of the Republic of Kazakhstan. Chairman of the Eurasian Association of Gerontologists, Chairman of the Society of Gerontologists of the Republic of Kazakhstan.

Director of the Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration of The Republic of Kazakhstan, 010000, Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan, ave. Mangilik El. 80, office tel. 8 (7172) 708010

Asanova Daniya Kasymovna, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Doctor of Business Administration. Head of the department of attestation of scientific Kazakh National University. Al-Farabi

Kazakhstan, 050040, Almaty, Al-Farabi Ave., 71, tel. +77017663550

Shanazarov Nasrulla Abdullaevich, Doctor of Medical Sciences, professor. Deputy Director of the Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration of The Republic of Kazakhstan, 010000, Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan, ave. Mangilik El. 80, office tel. 8 (7172) 708081

Kupeshova Saule Teleukhanovna

Candidate of Economic Sciences. Senior Lecturer, Department of Management, Kazakh National University named after. Al-Farabi

Kazakhstan, 050040, Almaty, Al-Farabi Ave., 71

УДК 616.5-001/-002:616.9-022:615.45

Для ссылки: Сидоренко О.А. Влияние средств лечебной косметики на эффективность терапии атопического дерматита, осложненного бактериальной инфекцией / Сидоренко О.А., Опруженкова Е.П., Гребенникова С.В.// Южно-Уральский медицинский журнал. – 2022. – №2 – С. 70-75.

ВЛИЯНИЕ СРЕДСТВ ЛЕЧЕБНОЙ КОСМЕТИКИ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА, ОСЛОЖНЕННОГО БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Сидоренко О.А., Опруженкова Е.П., Гребенникова С.В.

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

ФГБОУ ВО «Донской Государственный Технический Университет», Ростов-на-Дону, Россия

THE IMPACT OF MEDICAL COSMETICS ON THE THERAPY EFFECTIVENESS FOR ATOPIC DERMATITIS COMPLICATED BY BACTERIAL INFECTION

Sidorenko O.A., Opruzhenkova E.P., Grebennikova S.V.

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Don State Technical University, Rostov-on-Don, Russia

РЕЗЮМЕ

Актуальность. В статье представлены современные данные об этиопатогенезе атопического дерматита (АтД) и, в частности, о ключевой роли изменений микробиома кожи. Данные механизмы способствуют частым осложнениям АтД в виде бактериальной инфекции (около 60-70% пациентов). В свою очередь, бактериальные осложнения утяжеляют АтД, способствуют более упорному его течению.

Материалы и методы. Приведены данные собственных исследований. В исследовании участвовали 30 пациентов с АтД, осложненным бактериальной инфекцией. Проведен сравнительный анализ влияния лечебного продукта Барьердерм Цика с медью и цинком на эффективность терапии АтД, осложненного пиодермией, а также его действия на продолжение межрецидивного периода и уменьшение частоты обострений.

Заключение. Установлено, что включение данного средства в комплексную терапию пациентов с АтД, осложненным пиодермией, увеличивает эффективность терапии, уменьшает тяжесть течения и увеличивает межрецидивный период.

Ключевые слова: атопический дерматит, осложненный пиодермией, лечебная косметика

SUMMARY

Relevance. The article presents current data on the etiopathogenesis of atopic dermatitis and key role of skin microbiome changes. These mechanisms contribute to frequent complica-

tions of atopic dermatitis in the form of bacterial infection (about 60-70% of patients). Bacterial complications make atopic dermatitis severe and lead to its more persistent course.

Materials and methods. Our own research's data is presented. Thirty patients, who had atopic dermatitis, participated in the study. Pyoderma had been an important complication of the atopic dermatitis in these patients. The comparative analysis of the therapeutic product Uriage Bariederm Cica cream with copper and zinc was conducted. The goal of the analysis was to find out how the product exposed to the atopic dermatitis therapy effectiveness complicated by pyoderma as well as its effect on prolonging the inter-relapse period and reducing the frequency of exacerbations.

Conclusion. It was discovered that Uriage Bariederm Cica cream with copper and zinc in addition to the complex therapy of patients with atopic dermatitis, complicated by pyoderma, increases the therapy effectiveness, reduces the severity of the course and increases the inter-relapse period.

Keywords: atopic dermatitis complicated by pyoderma, medical cosmetics

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) – мультифакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [1, 2, 3].

Течение АтД часто осложняется присоединением вторичной инфекции (бактериальной, микотической или вирусной). Эта особенность, свойственная пациентам с АтД, отражает нарушение противомикробной защиты, обусловленное нарушением синтеза антимикробных пептидов и эпидермального барьера [3, 4].

Наследственная детерминированность в патогенезе АтД имеет ведущее значение и приводит к нарушению барьерных свойств кожи, дефектам в иммунной системе. АтД уже давно ассоциируется с колонизацией кожи *Staphylococcus aureus* и обычно в состав терапии включаются противомикробные средства [5, 6].

Взаимодействие микроорганизмов между собой играет решающую роль в развитии АтД. Многочисленные исследования показали, что обострения заболевания связаны с потерей микробного разнообразия и доминированием определённого вида бактерий, чаще всего *S. aureus* [7].

Встречаемость *S. aureus* на коже пациентов с атопическим дерматитом варьирует от 30 до 100%, в то время как у здоровых людей распространённость *S. Aureus* составляет около 20% [8].

В своей практической деятельности мы наблюдаем в среднем у 60-70% пациентов с АтД осложненное течение, которое способствует более тяжелому течению основного заболевания и увеличению частоты обострений.

Методы лечения направленные на влияние на микробиом кожи при АтД крайне эффективны [9].

Таким образом, практикующим специалистам будет интересен опыт применения в комбинированной терапии средства французской дерматологической лечебной косметики ТМ Урьяж. Барьедерм Цика крем с медью и цинком предназначен для ухода для сухой, очень сухой кожей с раздражением или повреждениями. Оказывает не только противовос-

палительное, увлажняющее действие, но и предотвращает риск присоединения вторичной инфекции. Способствует регенерации тканей при поверхностных повреждениях кожи. Уменьшает риск образования рубцов. Крем с нежирной текстурой, быстро впитывается.

Барьердерм Цика крем с медью и цинком представляет собой нежирную эмульсию «вода в масле». Содержит в своем составе уникальные компоненты, полученные в результате научных изысканий Дерматологических Лабораторий Урьяж: POLY-2P® это активный ингредиент, который представляет собой комбинацию двух полимеров. Обладает двойным действием: POLY-2P® одновременно защищает кожу и способствует ее заживлению, участвует в процессе восстановления кожного барьера. Полимер пирролидон изолирует поверхность эпидермиса, создает неокклюзивную защитную сетку, которая препятствует проникновению агрессивных молекул. Пирролидон соединен с биомиметическим полимером фосфорилхолина, являющегося точной копией двойных липидных пластинок рогового слоя кожи. Сродство с эпидермисом дает ему возможность проникать в кожу и восстанавливать ее изнутри. Термальная вода Урьяж, входящая в состав Барьердерм Цика крема с медью и цинком, обладает увлажняющим и успокаивающим действием, стимулирует синтез филагрина и клаудина, предотвращает обезвоживание и усиливает межклеточные соединения в роговом слое эпидермиса. Глицерин и полидецены усиливают увлажняющий эффект средства. Сметит в сочетании с POLY-2P® оказывает изолирующее действие на поверхности кожи для защиты ее от внешней агрессии. Комплекс GF-Repair стимулирует факторы роста (NGF, VEGF, TGF beta), улучшая заживление кожи. D-пантенол (витамин B5) восстанавливает эпидермис, ускоряет процесс заживления. Глюконат меди и оксид цинка оказывают успокаивающее и антибактериальное действие, уменьшают раздражение, оздоравливают кожу. Гиалуроновая кислота и органический кремний стимулируют выработку коллагена и увлажняют. Барьердерм Цика крем с медью и цинком не содержит ароматизаторов, парабенов, неокклюзивный, водостойкий, гипоаллергенен, быстро впитывается, невидим после нанесения.

В зависимости от клинической картины средства лечебной косметики применяются либо в качестве монотерапии, либо комбинируется с топическими ГКС и ТИК [10].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 30 детей в возрасте от 3 до 16 лет, средний возраст $9 \pm 1,32$ лет (основная группа), страдающих АтД, осложненным вторичной инфекцией (стрепто-стафилодермия, с преобладанием стрептококкового компонента).

Критериями включения пациентов в исследование явились: возраст от 3 до 16 лет, АтД, осложненный бактериальной инфекцией.

Пациенты основной группы получали крем (Бетаметазон+Фузидовая кислота) 2 раза в день, Барьердерм Цика крем с медью и цинком 2 раза в день с 1 по 14 день терапии.

Через 14 дней лечения основная группа пациентов методом случайной выборки была поделена на 2 подгруппы: 1 подгруппа больных ($n=15$) получала крем (Метилпреднизолона ацепонат) 1 раз в день, Барьердерм Цика крем с медью и цинком 2 раза в день, фототерапию 311 нм с 15 по 30 день терапии; 2 подгруппа пациентов ($n=15$) – крем (Метилпреднизолона ацепонат) 1 раз в день и фототерапию 311 нм с 15 по 30 день терапии.

Степень тяжести АтД определяли, рассчитывая индекс SCORAD (более 40 баллов – тяжелая степень АтД, от 20 до 40 баллов – средняя степень тяжести, менее 20 баллов – легкая степень), оценивали до лечения, через 14 и 30 дней терапии.

Выраженность субъективных симптомов, таких как интенсивность зуда и нарушение сна у пациентов оценивали с помощью визуальных аналоговых шкал от 0 до 10 баллов (отсутствие симптомов – 0 баллов, слабая выраженность – 1-3 балла, умеренная – 4-7 балла, выраженная степень – 8-10 баллов) оценивали до лечения и через 30 дней терапии.

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы Statistica 10.0 («StatSoft Inc.», США). Достоверность различий показателей оценивали с помощью параметрического *t*-критерия Стьюдента при нормальном законе распределения и непараметрического критерия Манна-Уитни. Критическим считали уровень значимости $p = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

До лечения у пациентов основной группы наблюдалась средняя степень тяжести заболевания, величина индекса SCORAD составила в среднем $36 \pm 1,5$ балла.

Через 14 дней терапии в основной группе индекс SCORAD снизился с $36 \pm 1,5$ до $30 \pm 0,53$ баллов. Через 30 дней терапии индекс SCORAD в 1-ой подгруппе снизился до $13 \pm 0,67$, во 2-ой подгруппе – до $21 \pm 0,67$ ($p < 0,01$) (рис.1), процент снижения индекс SCORAD в 1-ой группе составил 57%, во 2-ой подгруппе – 30% ($p < 0,05$) (рис.2).

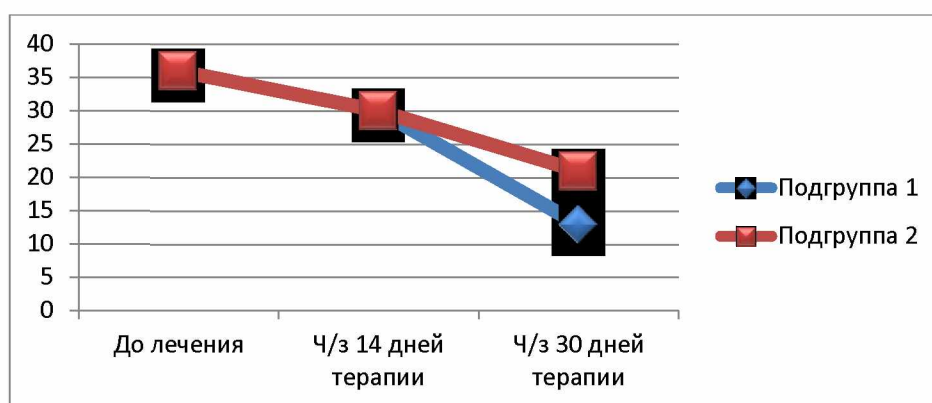


Рис.1 Динамика индекса SCORAD на фоне терапии ($p < 0,01$)

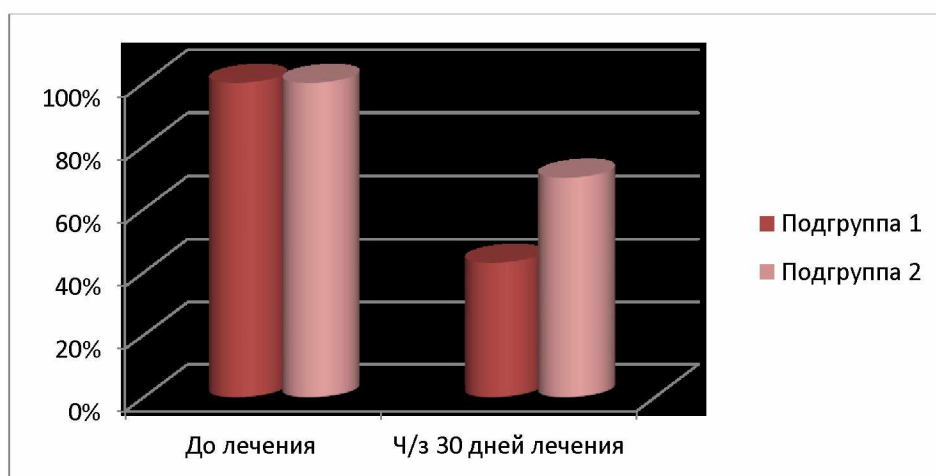


Рис.2 Процент снижения индекса SCORAD в 1-ой и 2-ой подгруппах больных через 30 дней терапии

При оценке динамики зуда и нарушений ночного сна на фоне проводимой терапии, было выявлено достоверное снижение интенсивности зуда и улучшение качества ночного сна в обеих подгруппах.

Добиться отсутствия зуда и полного восстановления ночного сна удалось у пациентов 1-ой подгруппы, получавших в составе терапии Барьердерм Цика крем с медью и цинком (рис.3, 4).

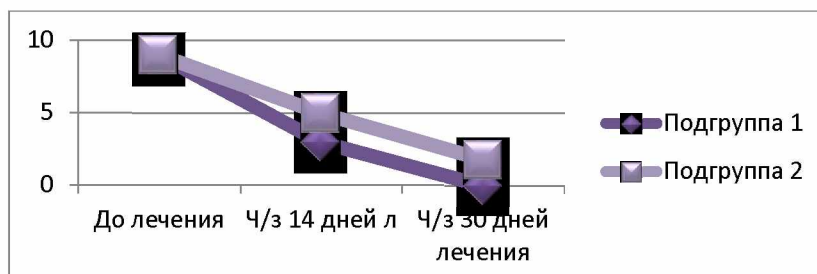


Рис.3 Динамика зуда на фоне терапии ($p < 0,01$)

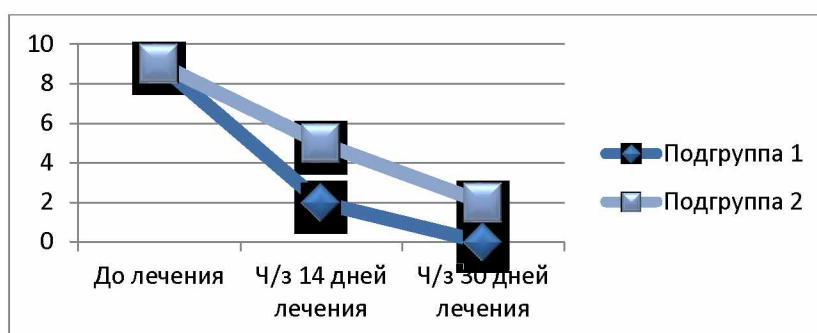


Рис.4 Динамика улучшения качества ночного сна на фоне терапии ($p < 0,0$)

У 70% пациентов 2-ой подгруппы, не получавших Барьердерм Цика крем с медью и цинком с 15 дня терапии, после отмены крема Фуцикорт на 5-6 день возобновилось присоединение вторичной инфекции, у пациентов 1-ой подгруппы отмечалась стойкая ремиссия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования мы отмечаем более выраженную положительную клиническую динамику у пациентов, в состав терапии которых были включены представленные средства лечебной косметики. Длительность межрецидивного периода у них была увеличена, тяжесть последующих обострений уменьшена. Таким образом, Барьердерм Цика крем с медью и цинком может быть рекомендован в качестве лечебной косметики у пациентов с АД, осложненным бактериальной инфекцией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Kong H.H., Oh J., Deming C. et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res* 2012; 22(5): 850-859.
2. Zeng J., Dou J., Gao L. et al. Topical ozone therapy restores microbiome diversity in atopic dermatitis. *Int Immunopharmacol* 2020; 80: 106191.
3. Atopic dermatitis. Clinical recommendations. 2021. URL: http://disuria.ru/_ld/11/1110_kr21L20MZ.pdf (accessed : 27.09.2022). [Атопический дерматит. Клинические рекомендации. 2021. URL: http://disuria.ru/_ld/11/1110_kr21L20MZ.pdf (дата обращения : 27.09.2022)].

4. Goldsmit L.A., Kats S.I., Gilkrest B.A. et al. Fitzpatrick's Dermatology in clinical practice: in 3 vols. Trans. from English. under the general editorship of N.N. Potekaev, A.N. Lvov. 2nd edition, corrected, revised, enlarged. Moscow: Panfilov Publishing House; 2015. Vol.1. p.1028-1031. [Голдсмит Л.А., Кац С.И., Джилкрест Б.А. и др. Дерматология Фицпатрика в клинической практике: в 3 т. Пер. с англ. под общ. ред. Н.Н. Потекаева, А.Н. Львова. 2-е изд., исп., перераб., доп. М.: Изд-во Панфилова; 2015. Т.1. с.1028-1031].
5. Guttman-Yassky E., Nograles K.E., Krueger J.G. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis part II: immune cell subsets and therapeutic concepts. J Allergy Clin Immunol 2011; 127 (6): 1420-1432.
6. Stott B., Lavender P., Lehmann S. et al. Human IL-31 is induced by IL-4 and promotes TH2-driven inflammation. J Allergy Clin Immunol 2013; 132 (2): 446-454.
7. Hou T., Sun X., Zhu J. et al. IL-37 Ameliorating Allergic Inflammation in Atopic Dermatitis Through Regulating Microbiota and AMPK-mTOR Signaling Pathway-Modulated Autophagy Mechanism. Front Immunol 2020; 11: 752.
8. Renert-Yuval Y., Guttman-Yassky E. Whats new in atopic dermatitis. Dermatol Clin 2019; 37(2): 205-213.
9. Kubanova A.A., Kubanov A.A., Karamova A.E., Proshutinskaya D.V. Biological therapeutic treatment of atopic dermatitis. Vestnik dermatologii i venerologii 2017; (5): 34-46. [Кубанова А.А., Кубанов А.А., Карамова А.Э., Прошутинская Д.В. Перспективные направления в терапии атопического дерматита. Вестник дерматологии и венерологии 2017; (5): 34-46].
10. Pothmann A., Illing T., Wiegand C. et al. The Microbiome and atopic dermatitis: a review. Am J Clin Dermatol 2019; 20(6): 749-761.

Сведения об авторах:

Сидоренко Ольга Анатольевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0002-7387-2497>

Опруженкова Евгения Павловна – к.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0002-5830-1768>

Гребенникова Светлана Викторовна – к.фарм.н., доцент кафедры Фармации и фармакологии ФГБОУ ВО «Донской государственный технический университет» <https://orcid.org/0000-0001-9158-271X>, svetgrva@yandex.ru, Автор, ответственный за переписку.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования (Сидоренко О.А. 100%)

Сбор и обработка материала (Сидоренко О.А. 40%, Опруженкова Е.П. 60%)

Статистическая обработка данных (Опруженкова Е.П. 100%)

Написание текста (Сидоренко О.А. 25%, Опруженкова Е.П. 50%, Гребенникова С.В. 25%)

Редактирование текста (Сидоренко О.А. 20%, Опруженкова 40%, Гребенникова С.В. 40%).

УДК 616-022.6

Для ссылки: Мельникова Е.Д. Аногенитальные бородавки у мужчин в повседневной практике дерматовенеролога / Мельникова Е.Д.¹, Рульнов А.Г.², Сергеева И.Г. // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2022. – №2 – С. 76-82.

АНОГЕНИТАЛЬНЫЕ БОРОДАВКИ У МУЖЧИН В ПОВСЕДНЕВНОЙ ПРАКТИКЕ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГА

Мельникова Е.Д.¹, Рульнов А.Г.², Сергеева И.Г.¹

¹ ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова 2, Россия

² ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кожно-венерологический диспансер», 630027, г. Новосибирск, ул. Объединения 35, Россия

ANOGENITAL WARTS IN MEN IN THE DAILY PRACTICE OF A DERMATOVENEROLOGIST

Melnikova E.D.¹, Rulnov A.G.², Sergeeva I.G.¹

¹ Novosibirsk State University, 630090, Pirogova 2, Novosibirsk, Russia

² Novosibirsk Regional Clinical Skin and Venereological Dispensary, 630027, г. Obedinenia 35, Novosibirsk, Russia

РЕЗЮМЕ

Аногенитальные бородавки являются одной из самых частых вирусных инфекций, передающихся половым путем во всем мире. Считается, что острые респираторные вирусные заболевания приводят к снижению общего иммунитета, что может способствовать развитию клинических проявлений ВПЧ в случае инфицирования кожи и слизистых оболочек.

Цель исследования: изучить анамнестические и клинико-лабораторные характеристики пациентов с аногенитальными бородавками, обратившихся в течение 6 месяцев после перенесенной ОРВИ.

Материалы и методы. В исследование включены 60 пациентов мужского пола от 18 до 72 лет с аногенитальными бородавками. 1 группа – 30 пациентов, после перенесенного 6 месяцев назад ОРВИ. 2 группа – 30 пациентов, не имеющих в анамнезе данные о перенесенной ОРВИ за 6 месяцев до обращения. Всем пациентам проводили клинический осмотр кожи и слизистых оболочек, оценивали количество аногенитальных бородавок и выполняли скрининг-исследование на ИППП.

Результаты. В 1-й группе единичные высыпания отмечены у 20 (66%) пациентов, множественные высыпания – у 10 (34%) человек. Во 2-й группе пациентов единичные высыпания выявлены у 21 (70%) человек, множественные высыпания у 9 (30%) пациентов. Сопутствующие ИППП выявлены у 3 (10%) пациентов из 1-й группы, и у 2 (7%) пациентов 2-й группы.

Выводы: ОРВИ не оказывает влияния на клинические проявления аногенитальных бородавок у мужчин.

Ключевые слова: аногенитальные бородавки, острая респираторная вирусная инфекция, ВПЧ, ИППП

SUMMARY

Anogenital warts are one of the most common sexually transmitted viral infections worldwide. Viral diseases lead to a decrease in general immunity, which can cause clinical manifestations of HPV if it infects the body.

The purpose of the study: to study the anamnestic and clinical and laboratory characteristics of patients with anogenital warts who applied within 6 months after ARVI.

Materials and methods. The study included 60 male patients aged 18 to 72 years with anogenital warts. Group 1 – 30 patients, after suffering 6 months ago ARVI. Group 2 – 30 patients with no history of viral infection in the past 6 months before treatment. All patients underwent a clinical examination of the skin and mucous membranes, the number of anogenital warts was assessed, and a screening study for STIs was performed.

Results. In group 1, single rashes were observed in 20 (66%) patients, multiple rashes – in 10 (34%) patients. In the 2nd group of patients, single rashes were detected in 21 (70%) patients, multiple rashes in 9 (30%) patients.

Concomitant STIs were detected in 3 (10%) patients from group 1, and in 2 (7%) patients who had ARVI.

Findings. It was found that there were no significant clinical differences in the studied groups.

Keywords: anogenital warts, viral respiratory infections, HPV, STIs

ВВЕДЕНИЕ

Аногенитальные бородавки являются одной из наиболее частых вирусных инфекций, передающихся половым путем (ИППП) в мире. Аногенитальные бородавки – это доброкачественные пролиферативные поражения, которые проявляются у мужчин в виде одиночных или множественных папул/папиллом/пятен, располагающихся на коже полового члена, перианальной области, промежности, мошонки, а также в мочеиспускательном канале [1, 2].

Аногенитальные бородавки вызываются вирусом папилломы человека (ВПЧ) генотипами 6 и 11 в более 95% случаев [3]. При инфицировании ВПЧ заболевание может протекать в латентной форме, при которой возможна самостоятельная элиминация вируса в течение двух лет. Также заболевание может проявляться клинически на коже и слизистых оболочках [4].

На персистенцию ВПЧ в организме человека могут влиять, как эндогенные (иммунодефицитные состояния, ИППП, авитаминоз), так и экзогенные (курение) факторы риска, которые могут инициировать переход заболевания из латентной стадии в стадию клинических проявлений [4].

За 2020 год был отмечен рост обращаемости пациентов с аногенитальными бородавками на мужской венерологический прием в Новосибирском областном клиническом кожно-венерологическом диспансере.

В 2020 году Всемирной организацией здравоохранения была объявлена пандемия новой коронавирусной инфекции, первый случай которой выявлен в декабре 2019 года [5].

Основываясь на упомянутых ранее событиях, выдвинута гипотеза о влиянии острых респираторных вирусных инфекций на персистенцию вируса папилломы в организме человека за счет снижения общего иммунного ответа, что может вызывать прогрессирование клинических проявлений ВПЧ.

Цель исследования – изучение анамнестических и клинико-лабораторных характеристик пациентов с аногенитальными бородавками, обратившихся в течение 6 месяцев после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции в течение 2020-2021 гг. наблюдения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включили 60 мужчин в возрасте от 18 до 72 (медиана возраста 26 [24; 36]) лет, которые проходили лечение на базе амбулаторного отделения №1 Новосибирского областного кожно-венерологического диспансера с установленным диагнозом «Аногенитальные бородавки».

Пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу включили 30 пациентов, имеющих в анамнезе данные о перенесенной ОРВИ за последние 6 месяцев до момента обращения, 14 из них перенесли коронавирусную инфекцию COVID-19, подтвержденную методом ПЦР и 1 пациент перенес атипичную пневмонию. Во 2-ю группу вошли 30 пациентов, не имеющих в анамнезе данные о перенесенной ОРВИ.

Критериями включения являлись: появление образований не более чем 3 месяца назад; наличие, либо отсутствие анамнестических данных о перенесенном вирусном заболевании (ОРВИ, пневмония, подтвержденный методом ПЦР COVID-19) за последние шесть месяцев.

Критерии исключения: женский пол; появление образований более трех месяцев назад; наличие анамнестических данных о перенесенном вирусном заболевании более 6 месяцев назад.

Всем пациентам проводили полный осмотр кожи и видимых слизистых оболочек. При наличии аногенитальных бородавок оценивали их количество. Единичными образованиями считали остроконечные кондиломы-или плоские папулы в количестве до 5 элементов, множественными – более 5.

Для диагностики сопутствующих ИППП пациентам проводили скрининг-исследование, включающее в себя: микроскопическое исследование мазка, окрашенного по Граму; культуральное исследование на *Trichomonas vaginalis*; серологическое исследование – ИФА на антитела к ВИЧ и суммарные антитела к *Treponema pallidum*; ПЦР ДНК: *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, *Chlamydia trachomatis*.

Статистическую обработку данных проводили в программе Microsoft Excel 2010. Результаты представлены как медиана и интерквартильный разброс в виде 25 и 75% перцентилей.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Возраст пациентов 1-й группы составил 28,5 [24;40] года.

При изучении данных анамнеза пациентов с аногенитальными бородавками незащищенный половой акт был в анамнезе у 15 (50%) пациентов 1-й группы. Реинфекция бы-

ла установлена у 4 (13%) больных, которые перенесли ОРВИ. ВИЧ-инфекция и вирусные гепатиты по данным анамнеза в 1-й группе пациентов отсутствовали.

При оценке клинической картины заболевания было обнаружено, что у пациентов 1-й группы единичные высыпания были в 20 (66%) случаях, множественные высыпания – в 10 (34%).

При скрининг-исследовании на ИППП пациентов из 1-й группы у одного пациента диагностировано урогенитальное заболевание, вызванное *Mycoplasma genitalium* и у одного больного впервые выявлена ВИЧ-инфекция.

Возраст пациентов 2-й группы был 26 [24; 28,75] года.

Незащищенный половой акт в анамнезе был у 16 (53%) пациентов. Реинфекция аногенитальных бородавок выявлена у 9 (30%) пациентов.

Установлено, что у двух пациентов в анамнезе были сопутствующие ИППП: у одного вирусный гепатит В, у второго – ВИЧ-инфекция и вирусный гепатит С.

Клинические проявления аногенитальных бородавок в этой группе пациентов характеризовались единичными высыпаниями у 21 (70%), множественными – у 9 (30%) пациентов.

Аногенитальные бородавки наиболее часто располагались на стволе полового члена и на внутреннем листке крайней плоти в обеих группах пациентов. Данные о локализации аногенитальных бородавок представлены на графике 1.

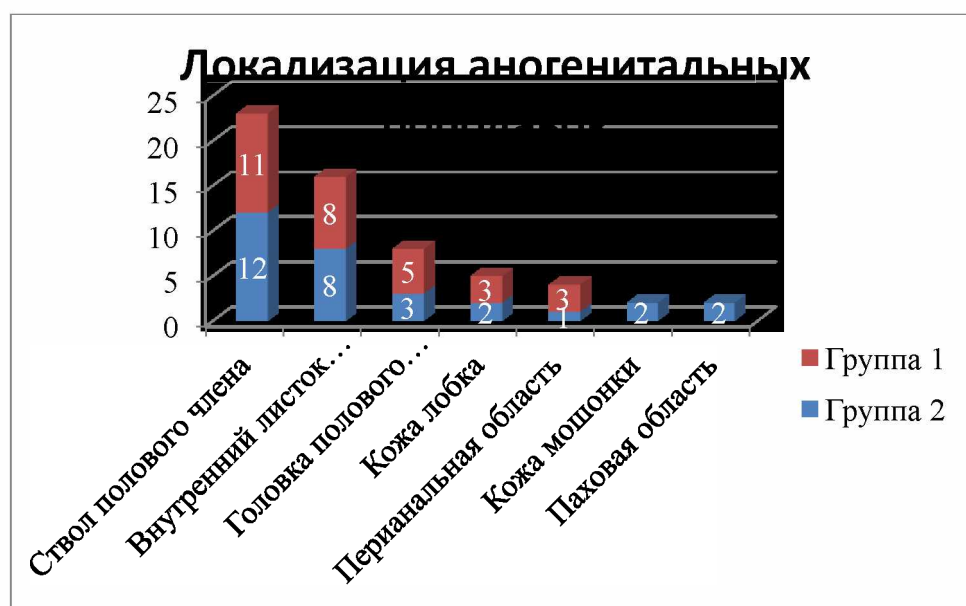


График 1. Локализация аногенитальных бородавок у пациентов

Сопутствующие, впервые выявленные ИППП, были диагностированы у двух пациентов из 2-й группы: у одного – ВИЧ-инфекция, у другого – хламидийная инфекция.

Урогенитальный трихомониаз и гонорея не были выявлены в рассматриваемых группах пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

О влиянии ОРВИ на течение аногенитальных бородавок литературные данные немногочисленны, что связано с затруднением объективности оценки как течения ОРВИ, так

и длительным инкубационным периодом, типичным для ВПЧ инфекции. В одном исследовании у шестнадцати из двадцати трех детей с ВПЧ в анамнезе были частые случаи (6-8 эпизодов в год) ОРВИ. По данным авторов, клиническая картина ВПЧ-инфекции у этих детей отличалась наличием множественных высыпаний, которые проявлялись плоскими папулами [6].

Кроме того, установлено, что у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией шейки матки имеются в анамнезе более частые ОРВИ, по сравнению со здоровыми женщинами. В исследовании указано, что у пациенток, которые болели ОРВИ, степень неоплазии была выше по сравнению с пациентками, не имеющими в анамнезе частые ОРВИ [7].

Описан случай наблюдения за пациенткой, которая состояла на учете по поводу ВПЧ. В апреле 2020 года она перенесла инфекцию COVID-19, после полного выздоровления, спустя два месяца, ей была проведена процедура кольпоскопии с биопсией, и была диагностирована цервикальная интраэпителиальная неоплазия шейки матки 1 степени [8].

Также в литературе присутствуют данные о положительном эффекте применения при ВПЧ системной неспецифической противовирусной [9, 10] и антиретровирусной терапии [11], что может указывать на взаимосвязь снижения общего иммунного ответа и прогрессировании клинической картины ВПЧ.

Следует отметить, что описаны случаи спонтанной регрессии резистентных к лечению вирусных бородавок через месяц после появления симптомов коронавирусной инфекции COVID-19 [12, 13].

Мнения о том, что повлияло на течение вирусных бородавок, расходятся. Известно, что Фавипиравир, который применяли для лечения COVID-19 в обоих случаях, оказывает противовирусное действие за счет ингибирования РНК-полимеразы, а ВПЧ, как известно, относится к ДНК-вирусам, поэтому маловероятно, что бородавки регрессировали на фоне терапии Фавипиравиром [12, 13].

Высказано предположение, что вирус SARS-COV-2 индуцирует активную иммунную реакцию с повышением уровня ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12 и ФНО- α , которые могут оказывать повреждающее действие на вирусные бородавки. Либо коронавирусная инфекция COVID-19 оказывает влияние на вирусные бородавки по неизвестному механизму [13].

Доказательством в пользу гипотезы служат наблюдения специалистов из Италии и Тайваня, которые отметили рост ИППП во время пандемии COVID-19, в частности хламидиоза, гонококковой инфекции и сифилиса. Однако они связывают данный рост с карантинными мерами, которые могли привести к продолжительному пребыванию в домашних условиях, тем самым увеличить риск небезопасного сексуального поведения [14, 15].

Противоположные результаты приводят исследователи из Швеции, по их данным заболеваемость хламидиозом и гонореей снизилась в 2020 году по сравнению с 2019 годом [16].

Проведенное нами исследование 60 мужчин молодого возраста не показало влияния ОРВИ (в том числе, подтвержденного COVID-19) на клиническое течение аногенитальных бородавок. По анамнестическим (ВИЧ, гепатиты в анамнезе), клиническим (локализация и количество аногенитальных бородавок) и лабораторным (наличие сопутствующих ИППП) данным достоверных различий в группах с перенесенными ОРВИ и без ОРВИ в анамнезе не выявлено.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Gilson R., Nugent D., Werner R.N. et al. 2019 IUSTI-Europe guideline for the management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34(8): 1644-1653.
2. Patel H., Wagner M., Singhal P., Kothari S. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infect Dis* 2013; 13(1): 1-14.
3. Ball S.L., Winder D.M., Vaughan K. et al. Analyses of human papillomavirus genotypes and viral loads in anogenital warts. *J Med Virol* 2011; 83: 1345-1350.
4. Folyak E.V., Sokolova T.M., Makarov K.Yu. et al. Papillomavirus infection of the urogenital tract of women. Information and methodological manual. Novosibirsk : Vector-Best; 2010. [Фоляк Е.В., Соколова Т.М., Макаров К.Ю. и др. Папилломавирусная инфекция урогенитального тракта женщин. Информационно-методическое пособие. Новосибирск : Вектор-Бест; 2010].
5. Yang J., Zheng Y., Gou X. et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020; 94: 91-95.
6. Tagirova M.N. Features of papillomavirus infection in children. In: *Volgamedscience : collection of abstracts of the V All-Russian Conference of Young Scientists and Students with international participation*. Nizhny Novgorod; 2019: 581-583. [Тагирова М.Н. Особенности папилломавирусной инфекции у детей. В: *Volgamedscience : сборник тезисов V Всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием*. Нижний Новгород; 2019: 581-583].
7. Kononova I.N., Martemyanova V.V., Korotaeva N.V. Predictor role of somatic pathology in patients with HPV-associated diseases of the cervix. *Lechenie i profilaktika* 2018; 8(3): 16-21. [Кононова И.Н., Мартемьянова В.В., Коротаева Н.В. Предикторная роль соматической патологии у пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки. *Лечение и профилактика* 2018; 8(3): 16-21].
8. Vavoulidis E., Margioulas-Siarkou C., Petousis S., Dinas K. SARS-CoV-2 infection and impact on female genital tract: an untested hypothesis. *Med Hypotheses* 2020; 144: 110162.
9. Rakhmatulina M.R. Combination therapy for papillomavirus infection. *Akusherstvo i ginekologiya* 2017; (12): 122-125. [Рахматулина М.Р. Комплексная терапия папилломавирусной инфекции. *Акушерство и гинекология* 2017; (12): 122-125].
10. Peranteau A.J., Vangipuram R., Sharghi K., Tying S.K. Systemic Antivirals in Dermatology. In: *Biologic and Systemic Agents in Dermatology*. Ed. P.S. Yamauchi. Cham : Springer International Publishing; 2018: 451-470.
11. Kelly H., Weiss H., Benavente M.Y. et al. Antiretroviral therapy, high-risk human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis. URL: <https://data.mendeley.com/datasets/cg8k3d7rc8/1> (accessed : 25.09.2022).
12. Demirbaş A., Eker H., Elmas Ö.F. et al. COVID-19 and human papillomavirus: Paradoxical immunity. *J Cosmet Dermatol* 2021; 20(7): 2001-2003.
13. Erkeyman M.H., Bilen H. Clearance of longstanding treatment-resistant warts during COVID-19 in a transplant recipient. *Transpl Infect Dis* 2021; 23(4): e13572.
14. Lee K.K., Lai C.C., Chao C.M., Tang H.J. Increase in sexually transmitted infection during the COVID-19 pandemic in Taiwan. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; 35(3): e171-e172.
15. Balestri R., Magnano M., Rizzoli L. et al. STIs and the COVID-19 pandemic: the lockdown does not stop sexual infections. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34(12): e766-e768.
16. Saarentausta K., Ivarsson L., Jacobsson S. et al. Potential impact of the COVID-19 pandemic on the national and regional incidence, epidemiology and diagnostic testing of chlamydia and gonorrhoea in Sweden, 2020. *Apmis* 2022; 30(1): 34-42.

Сведения об авторах:

Мельникова Екатерина Дмитриевна – ординатор 2 года обучения по направлению дерматовенерология Центра постдипломного медицинского образования Новосибирского национального исследовательского государственного университета

Рульнов Аркадий Геральдович – врач-дерматовенеролог Новосибирского областного кожно-венерологического диспансера

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

УДК 616.5-006.441-07

Для ссылки: Балтабаев А.М. Клинический случай cd30+ анапластической крупноклеточной лимфомы кожи, протекающей по типу хронической язвенно-вегетирующей пиодермии / Балтабаев А.М., Балтабаев М.К.// Южно-Уральский медицинский журнал. – 2022. – №2 – С. 83-90

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ CD30+ АНАПЛАСТИЧЕСКОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ КОЖИ, ПРОТЕКАЮЩЕЙ ПО ТИПУ ХРОНИЧЕСКОЙ ЯЗВЕННО-ВЕГЕТИРУЮЩЕЙ ПИОДЕРМИИ

Балтабаев А.М., Балтабаев М.К.

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования (ГОУВПО) Кыргызско-Российский Славянский университет имени первого президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина, ул. Киевская, 44, г. Бишкек, Кыргызстан, 720000

A CLINICAL CASE OF CUTANEOUS CD30+ ANAPLASTIC LARGE CELL LYMPHOMA RESEMBLING CHRONIC ULCERATIVE PYODERMA

Baltabaev A.M., Baltabaev M.K.

State Educational Institution of Higher Professional Education «The Kyrgyz-Russian Slavic University named after B.N. Yeltsin», Bishkek, Kyrgyzstan, Kievskaya str., 44, Bishkek, Kyrgyzstan, 720000

РЕЗЮМЕ

Актуальность. В статье представлены современные данные об этиопатогенезе Т-клеточных лимфом кожи (ТЗЛК) на основании обзора литературных источников. Клиническая картина различных вариантов Т-клеточных лимфом кожи имеет схожесть с рядом дерматозов, что затрудняет проведение дифференциальной диагностики и подчеркивает необходимость верификации диагноза патоморфологическим и иммуногистохимическим методами. Приведены данные собственного клинического наблюдения CD30+анапластической крупноклеточной лимфомы кожи протекавшей по типу хронической язвенно-вегетирующей пиодермии.

Результаты. Рассмотрены основные аспекты этиопатогенеза ТКЛК с учетом патоморфологических и иммуногистохимических паттернов с описанием дифференциальной диагностики с некоторыми дерматозами. На основании собственного оригинального наблюдения приведено описание клинического случая пациента с CD30+ анапластической крупноклеточной лимфомой кожи, протекавшей по типу язвенно-вегетирующей пиодермии.

Заключение. Литературные данные свидетельствуют о различных клинических вариантах течения Т-клеточных лимфом кожи в частности CD30+ анапластической крупноклеточной лимфомы кожи с определенными гистологическими характеристиками и иммунофенотипическими маркерами. Данные аспекты определяют возможности верификации диагноза и проведения таргетной терапии (ЦАВП).

Ключевые слова: CD30+ анапластическая крупноклеточная лимфома кожи, дифференциальная диагностика, гистологическое исследование, иммуногистохимическое исследование

SUMMARY

Relevance. The article contains relevant data on T-cell cutaneous lymphomas etiopathogenesis based on literature review. Clinical manifestation of T-cell cutaneous lymphomas may resemble various dermatoses which emphasizes the necessity of pathomorphological and immunohistochemical investigations to clarify the diagnosis. Clinical case of CD30+ skin anaplastic large cell lymphoma resembling chronic ulcerative vegetative pyoderma was presented.

Results. Main aspects of T-cell lymphomas etiopathogenesis reviewed along with pathomorphological and immunohistochemical patterns with emphasize on differential diagnosis with several dermatoses. Clinical case of patient with CD30+ cutaneous anaplastic large cell lymphoma manifested as ulcerative pyoderma was presented.

Conclusion. Literature data indicate various clinical variants of skin T-cell lymphomas, in particular, CD30+ cutaneous anaplastic large cell lymphoma with certain histological features and immunohistochemical markers. Abovementioned aspects give additional possibilities to verify the diagnosis and conduct targeted therapy.

Keywords: CD30+ cutaneous anaplastic large cell lymphoma, differential diagnosis, histological examination, immunohistochemical markers

Т-клеточные лимфомы кожи (ТЗЛК) – группа злокачественных образований кожи, состоящих из лимфоидного инфильтрата, экспрессирующих специфические опухолевые антигены и характеризующихся определенными клиническими, патогистологическими и иммуногенетическими признаками [1].

В структуре Т-клеточных лимфом кожи анапластическая CD30+ Т-лимфома занимает около 12%, преимущественно поражая мужской пол (2-3:1) в пожилом возрасте, однако прогноз благоприятный ввиду 10-летней выживаемости в 90% случаев. Регионарные узлы поражаются приблизительно в 10% случаев при внекожной локализации [1].

Этиология ТЗЛК остается неясной и многофакторной. В развитии заболевания исследователи указывают роль герпесвирусной инфекции: вируса Эпштейна-Барр, ВПГ-6 [2], также HTLV-1,2 (Т-лимфотропный вирус человека) [3] и возбудителя боррелиоза – *Borrelia burgdorferi* [4]. В качестве других провоцирующих факторов: физические факторы – УФО, ионизирующее излучение [5], лекарственные агенты и наличие хронических рецидивирующих дерматозов: псориаза, атопического дерматита трансформирующихся в лимфомы кожи [6]. В патогенезе указывается роль Th2 иммунного ответа со стимуляцией ИЛ-2,7,15, пролиферацией эозинофилов и снижение активности естественных киллеров [7].

Клинически Т-клеточная лимфома кожи может возникать самостоятельно или вторично при озлокачествлении и переходе из мелкоклеточных типов грибовидного микоза, педжетоидного и лимфатоидного папулезов в запущенных стадиях заболевания, что гистологически характеризуется замещением атипичных лимфоцитов на крупноклеточные [8, 9]. При патоморфологическом исследовании крупноклеточная лимфома выявляется при размерах лимфоцитов в 4 и более раз превышающих малые лимфоциты и в процентном соотношении клеточного состава более 25% [10] выявляется инфильтрат нодулярного вида

преимущественно из клеток среднего размера с небольшими полиморфными округлыми ядрами и прозрачной цитоплазмой, признаки без эпидермотропизма и примесь эозинофилов. Иммунофенотипически обнаруживаются клетки экспрессирующие активационный антиген CD30+ в 80%, высокая экспрессия Ki67+, CD2, CD3, CD 4+, цитолитические белки (perforin, TIA-1+), реже MuM.1 [11, 12].

Первичная анапластическая CD30+ Т-клеточная лимфома представлена солитарным узлом различной локализации, который впоследствии изъязвляется, однако описаны примеры множественных узлов в 10-40% случаев разрешавшихся спонтанно. Также характерным отличием узлов является низкая метастатическая активность и высокая чувствительность к радиотерапии [1]. При локализации узлов в гиподерме необходимо проводить дифференциацию со злокачественной фиброзной гистиоцитомой [13]. Возможность возникновения узловых очагов поражения на коже без хронических эритематозно-инфильтративных очагов, как при классической форма Алибера-Базена ранее именовались «обезглавленной» формой грибовидного микоза [1]. Благодаря иммунофенотипированию и выделению активационных антигенов удалось продемонстрировать иммунологическую гетерогенность первичных злокачественных опухолей кожи. Различают следующие морфологические варианты ТЗЛК: крупноклеточная анапластическая, иммунобластная и плеоморфная [9]. По способности экспрессировать CD 30 антигены крупноклеточные лимфомы делятся на: CD 30 позитивные (крупноклеточная анапластическая, плеоморфная и иммунобластная), к CD 30 негативным относят: иммуно- и лимфобластные лимфомы кожи [9].

Дифференциальная диагностика проводится с рядом дерматозов различных по этиопатогенезу, но имеющие схожие клинические проявления, такие как: глубокие микозы (бластомикозы, мадуromикоз), язвенными пиодермиями, язвенным туберкулезом кожи, собственно группой Т-клеточных лимфом, Т- и В- клеточными псевдолимфомами кожи [1]. Представляет интерес проведение дифференциации с группой язвенных пиодермий, в частности гангренозной пиодермией описанной американским дерматологом в 1930 г. L.A. Brungsting и соавт. [14]. Начальные ее проявления наблюдаются в образовании бляшек [15], плотных болезненных узлов по типу узловатой эритемы [16, 17] последующим образованием в центральной части пустулы и центральным некрозом и быстрым увеличением в размерах. При регрессе кожного процесса образуются атрофические рубцы с гипер- и гипо пигментациями. Очаги поражения преимущественно располагались на нижних конечностях [18, 19], в частности области мошонки, вульве. Описаны случаи гангренозной пиодермии, протекавшей по типу паранеопластического синдрома при злокачественных заболеваниях крови: миелоидным лейкозом [20], неходжкинской лимфомой [21].

Клинический случай

Пациент Д.О., 70 лет, со слов больного в ноябре 2020 года появилось образование на внутренней поверхности левого бедра, возвышавшееся над уровнем кожи в виде одиночного узла размерами 3×3 см вишнево-красного цвета, напоминавшего фурункул. С течением времени наблюдалось изъязвление образования в центральной части с развитием вялотекущих грануляций и гнойно-фибриновым налетом. Получал местное лечение перекисью водорода и мазью левомеколь. В течение месяца образование постепенно зажило и

в конце второго месяца полностью эпителизовалось, оставив после себя гиперпигментированный атрофический рубец.

В январе 2021 года стал беспокоить сильный зуд в промежности, и в указанной локализации появилось образование схожее с предшествовавшим на бедре, размерами 5×5 см, которое также изъязвилось и стало распространяться по периферии, затем покрылось грануляциями и гнойно-фибриновым налетом. До ноября 2021 года обращался к хирургу по месту жительства, были назначены системные антибиотики, ранозаживляющие мази, антисептики (фурацилин, хлоргексидина биглюконат 0,05%) без видимого эффекта; образование продолжало увеличиваться в размерах до 5х8 см, язвенный дефект был представлен четко очерченными краями с гнойно-фибриновым налетом и грануляциями. В течение указанного времени появился зуд в подмышечных областях, сопровождавшийся в дальнейшем появлением мягкотканых кожных образований на внутренней поверхности плеча, боковой поверхности живота без изъязвления.



а



б



в



г

Рис. 1. Пациент 70 лет. Фото диагностированной CD 30+ первично- кожной анапластической крупноклеточной лимфомы в области подмышечных впадин – а, б и области мошонки – в, г.

В ноябре 2021 г. обратился в отделение гнойной хирургии Национального госпиталя Кыргызской Республики, где был выставлен клинический диагноз: гангрена Фурнье. В течении месяца получал амбулаторное лечение в составе: системные антибиотики, антисептики, антибактериальные мази, однако болезнь продолжала прогрессировать.

В начале декабря 2021 г. обратился на прием, где был выставлен предварительный диагноз: лимфома неясного генеза и назначена биопсия по краю язвенного дефекта в области мошонки и образования на боковой поверхности живота, с последующим иммуногистохимическим исследованием.

При гистологическом исследовании обнаружены следующие признаки: эпидермис с признаками гипер-, пара-, ортокератоза, фокального спонгиоза, субэпидермально без признаков эпидермотропизма расположен мономорфный инфильтрат нодулярного вида из клеток среднего размера с небольшими округлыми ядрами и прозрачной цитоплазмой, имеется примесь крупных клеток с анаплазированным ядром, отмечены множественные эозинофилы. Инфильтрат распространяется на всю дерму, вплоть до гиподермы.

При иммунофенотипировании выявлены: клетки инфильтрата CD3 позитивные Т-лимфоциты с фокальной коэкспрессией CD30 в крупных анаплазированных клетках, уровень экспрессии Ki67 высокий до 60%. Экспрессия CD20 выявлена на немногочисленных скоплениях В-лимфоцитов, отсутствует экспрессия BCL2, CD23, CD10, Каппа, Lambda, CD138, BCL6.

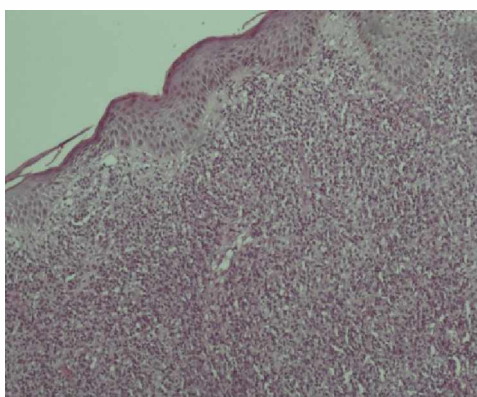


Рис.1. Наличие плотного мономорфного лимфоцитарного инфильтрата в дерме.



а



б

Рис. 2 Иммуногистохимическое исследование биоптата с экспрессией CD 30+ – а, и Ki67 в анаплазированных клетках – б

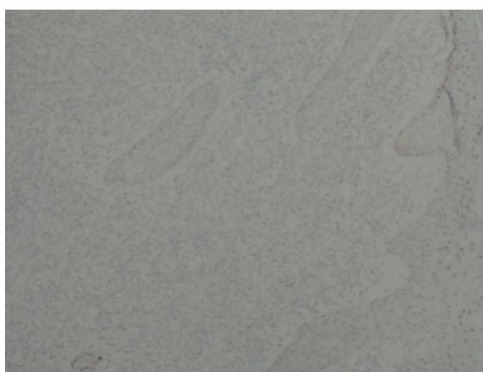


Рис.3.Отсутствие экспрессии BCL6

На основании указанных патогистологических и ИГХ признаков выставлен диагноз: первичнокожное CD30 позитивное лимфопролиферативное заболевание. Пациенту была проведена полихимиотерапия по схеме ЦАВП: 1. Доксорубин 50 мг один раз в 3-4 недели №6 на курс терапии, винкристин 1 мг №5 один раз в неделю, циклофосфамид 200 мг ежедневно №15, преднизолон по 30 мг ежедневно на протяжении всего курса лечения с панангином по одной таблетке три раза в день, витамины группы А и В в традиционных дозировках. После проведенного лечения отмечалась положительная кожная динамика. Очаг поражения в области мошонки и промежности значительно уменьшился. Боли в очаге поражения прекратились. Больной находится на диспансерном наблюдении для проведения дальнейших этапов цитостатической терапии.



Рис. 3. Пациент 70 лет. Фото CD 30+ первично кожная анапластическая крупноклеточная лимфома после проведенного лечения в области подмышечных впадин – а, б и области мошонки – в.

ВЫВОДЫ

Локализация CD30+ анапластической крупноклеточной лимфомы кожи в области промежности и мошонки является редким вариантом течения болезни. В связи с этим необходимо проведение тщательной дифференциальной диагностики с группой язвенных пиодермий с локализацией в области промежности, крестца, копчиковой области

(pyoderma fistulans sinifica), туберкулезом кожи, спиноцеллюлярной эпителиомой и глубокими микозами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Molochkov A.V., Kovrigina A.M., Kildyushevsky A.V., Karaulov A.V. Skin lymphoma. Moscow: Binom Publishing House; 2012. [Молочков А.В., Ковригина А.М., Кильдюшевский А.В., Караулов А.В. Лимфома кожи. М.: Издательство Бином; 2012].
2. Prinz B., Behrens W., Holzle E. et al. Extracorporeal photopheresis for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma – the Dusseldorf and Munich experience. Arch Dermatol Res 1995; 287(7): 621-626.
3. Su I.J., Tsai T.F., Chang A.I., Chan C.C. Cutaneous manifestations of Epstein-Barr virus-associated T-cell lymphoma. J Acad Dermatol 1993; 23(5): 685-692.
4. Broder S., Ederson R.L., Lutzner M. et al. The Sezary syndrome: A malignant proliferation of helper T-cells. J Clin Invest 1976; 58: 1297-1306.
5. Picker I.J., Michie S.A., Rott L.S. et al. A unique phenotype of skin-associated lymphocytes in humans. Preferential expression of the HECA-452 epitope by benign and malignant T-cells at cutaneous sites. Am J Pathol 1990; 136: 1053-1068.
6. Fine J. Mastocytosis. Int J Dermatol 1980; 19: 117.
7. Toonstra J., Wildschut A., Boer J. et al. Jessner's lymphocytic infiltration of the skin. A clinical study of 100 patients. Arch Dermatol 1989; 125: 125-1530.
8. Veelken H., Sklar J.L., Wood G.S. Detection of low-level tumor cells in allergic contact dermatitis induced by mechlorethamine in patients with mycosis fungoides. J Invest Dermatol 1996; 106: 685.
9. Dermatooncology. Edited by G.A. Galil-ogly, V.A. Molochkova, Yu.V. Sergeeva. M.: Medicine for all; 2005. [Дерматоонкология. Под ред. Г.А. Галил-оглы, В.А. Молочкова, Ю.В. Сергеева. М.: Медицина для всех; 2005].
10. Diamandidou E., Colome A., Grimmer M. et al. Transformation of mycosis fungoides (Sezary syndrome): clinical characteristics and prognosis. Blood 1998; 92(4): 1150-1159.
11. Heald P., Buckley P., Gilliam A. et al. Correlations of unique clinical, immunotypic, and histologic findings in cutaneous gamma/delta T-cell lymphoma. J Acad Dermatol 1992; 26(5, Pt 2). P. 865-870.
12. Lanzavecchia A., Sallusto f. Understanding the generation and function of memory T-cells subsets. Cur Opin Immunol 2005; 17: 326-332.
13. Chan J.K.C., Buchanan R., Fletcher C.D.M. Sarcomatoid variant of anaplastic large cell Ki-1 Lymphoma. Am J Surg Pathol 1990; 14: 983-988.
14. Brungsting L.A., Goeckerman W.H., O'Leary P.A. Pyoderma gangrenosum: clinical and experimental observations in five cases occurring in adults. Arch Dermatol Syph 1930; 22: 655-680.
15. Bishopric G.A., Bracken J.S. Pyoderma gangrenosum as the presenting sign of regional ileitis: observations recording the pathogenesis of the skin lesions. South Med J 1964; 57: 675-678.
16. Lee S.S., Lazlo B., Price E. Pyoderma gangrenosum with carcinoid tumor. Cutis 1976; 18: 791-794.
17. Lewis S.J., Poh-Fitzpatrick M.B., Walther R.R. Atypical pyoderma gangrenosum with leukemia. JAMA 1978; 239: 935-938.
18. Nerella P., Daniela A., Guido M., Fabbri P. Leukocyte chemotaxis and pyoderma gangrenosum. Internat J Dermatol 1985; 24(1): 45-47.
19. Moshella C.S.I. Pyoderma gangrenosum a patient successfully treated with intralesional injections of steroid. Arch Dermatol 1967; 95(1): 121-123.
20. Ortonne J.P., Thivolet J., Chouvet B., Coiffet J. Pyoderma gangrenosum, cystadenocarcinoma of ovarien traits par melaln et leucemie aigue myeloblastique. A propos dun cas. Ann Derm Venerol 1979; 106(3): 251-256.

21. Mahood J.M., Sneddon J.B. Pyoderma gangrenosum complicating non-Hodgkin's - lymphoma. Brit J Dermatol 1980; 102(2): 223-225.

Сведения об авторах:

Балтабаев Алиджон Мир-Алиевич (Baltabaev Alidzhon Mir-Alievich) – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и фтизиатрии ГОУВПО «Кыргызско-Российский Славянский университет им. Б.Н. Ельцина», 720000, г. Бишкек, Республика Кыргызстан. alidzhon.baltabayev@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-8807-464X>, +996558356095, автор, ответственный за переписку

Балтабаев Мир-Али Курбан-Алиевич (Baltabaev Mir-Ali Kurban-Alievich) – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и фтизиатрии ГОУВПО «Кыргызско-Российский Славянский университет им. Б.Н. Ельцина», 720000, г. Бишкек, Республика Кыргызстан, <http://orcid.org/0000-0003-3453-2876>

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: М.К. Балтабаев, А.М. Балтабаев

Сбор и обработка материала: М.К. Балтабаев

Написание текста: А.М. Балтабаев

Редактирование: М.К. Балтабаев

УДК: 616.5-002.157

Для ссылки: Нефедьева Ю.В. Клинический случай акантолитической пузырчатки / Нефедьева Ю.В., Зиганшин О.Р., Старцева Е.Ю., Бобкина Ю.В., Латанская О.А. // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2022. – №2 – С. 91-97.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АКАНТОЛИТИЧЕСКОЙ ПУЗЫРЧАТКИ

Нефедьева Ю.В., Зиганшин О.Р., Старцева Е.Ю., Бобкина Ю.В., Латанская О.А.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра дерматовенерологии, Челябинск, Россия, 454092

CLINICAL CASE OF ACANTHOLYTIC PEMPHIGUS

Nefed'eva J.V., Ziganshin O.R., Starceva E.J., Bobkina J.V., Latanskaya O.A.

Chelyabinsk State Medical University, Department of Dermatovenereology, Chelyabinsk, Russia, 454092

РЕЗЮМЕ

Пузырчатка относится к хроническим аутоиммунным буллезным дерматозам, встречаемость дерматоза невысокая (0,7-1,5% среди всех заболеваний кожи), однако по количеству осложнений и летальных исходов пузырчатка остается одним из наиболее тяжелых заболеваний, а ее лечение – одной из труднейших задач современной дерматологии. Истинная или акантолитическая пузырчатка – тяжелый системный дерматоз, в основе которого лежат аутоиммунные поражения кожи и слизистых, проявляющиеся акантолизом и образованием пузырей.

В статье обсуждаются этиопатогенез, клиника, диагностика и методы терапии акантолитической пузырчатки. Представлено клиническое наблюдение пациента с акантолитической пузырчаткой.

Ключевые слова: пузырчатка, клиника, диагностика, лечение

SUMMARY

Pemphigus belongs to chronic autoimmune bullous dermatosis, the incidence of dermatosis is not high (0,7-1,5% among all skin diseases), however, in terms of the number of complications and deaths, pemphigus remains one of the most serious diseases, and its treatment is one of the most difficult tasks of modern dermatology.

True or acantholytic pemphigus is a severe systemic dermatosis, which is based on autoimmune lesions of the skin and mucous membranes, manifested by acantholysis and blistering.

The article discusses the etiopathogenesis, clinic, diagnosis and treatment methods of acantholytic pemphigus. A clinical observation of a patient with acantholytic pemphigus is presented.

Keywords: pemphigus, clinic, diagnostics, treatment

Пузырчатка относится к аутоиммунным буллезным дерматозам, встречаемость дерматоза невысокая (0,7-1,5% среди всех заболеваний кожи), однако по количеству осложнений и летальных исходов пузырчатка остается одним из наиболее тяжелых заболеваний, а ее лечение – одной из труднейших задач современной дерматологии [1, 2].

Выделяют две основные клинические формы пузырчатки: вульгарная (акантолитическая) и листовидная [3]. Дебют акантолитической пузырчатки обычно наблюдается в возрасте 40-60 лет. В последние годы пузырчатка стала чаще регистрироваться в возрасте 18-25 лет и крайне редко возникает у детей и подростков [4].

Заболевание характеризуется нарушением межклеточных контактов кератиноцитов в супрабазальных слоях эпидермиса, обусловленным образованием IgG к специфическим молекулам межклеточной адгезии. Основная патогенетическая роль в формировании пузырей при пузырчатке отводится аутоантителам к структурным элементам десмосом: десмоглеины 1-го и 3-го типов, вызывающим их разрушение вследствие выделения протеолитических ферментов и формирование акантолиза [5].

Первые клинические проявления заболевания начинаются с поражения слизистой оболочки полости рта пузырями различных размеров и форм с тонкой покрывкой, прозрачным или мутным содержимым. Пузыри могут оставаться основным симптомом заболевания в течение нескольких лет. Больным доставляют дискомфорт и болезненность в местах высыпания и при приеме пищи, специфический запах изо рта, гиперсаливация. Вскрываясь, пузыри образуют кровоточащие эрозии красного цвета с влажной поверхностью, покрытые фибринозным налетом, который легко снимается. Затем процесс распространяется на кожные покровы, вызывая у пациента зуд и боль. При отсутствии своевременного лечения формируются обширные очаги поражения с ухудшением общего состояния и присоединением вторичной инфекции [6, 7].

Обследование пациентов с пузырчаткой основывается на клинических и лабораторных данных. Характерны положительные симптомы Никольского и Асбо-Хансена. Для точной диагностики проводят лабораторное исследование: цитодиагностика – метод Тцанка, непрямая реакция иммунофлюоресценции (НРИФ), иммунофлюоресцентное исследование, направленное на обнаружение методом прямой флюоресценции фиксированного IgG в межклеточном веществе эпителия. Фиксация IgG выявляется в коже на ранних стадиях заболевания [3, 8].

Как правило, пациент с первичными проявлениями пузырчатки, обращается к врачам стоматологических специальностей и лечится по поводу различных форм стоматита, гингивита, многоформной экссудативной эритемы и других патологий. Безуспешность местной терапии или присоединение проявлений пузырчатки со стороны других органов, ведет к необходимости консультации специалистов-дерматологов [9].

Лечение акантолитической пузырчатки должно быть направлено на купирование клинических симптомов, предупреждение развития осложнений и улучшение качества жизни и прогноза заболевания. При лечении пузырчатки применяется комбинированная терапия. Глюкокортикостероидные препараты назначаются для снятия воспалительного процесса. Для повышения эффективности лечения пузырчатки целесообразно использовать местную терапию, обладающую высоким адгезивным, обезболивающим, кератопластическим, противовоспалительным и сорбционным эффектом [6].

Приводим описание клинического наблюдения пациента с пузырчаткой.

Больная М., 45 лет, считает себя больной с 2017 г., когда впервые появились болезненные высыпания на слизистой оболочке полости рта в виде пузыря, который быстро решился с образованием эрозии. Развитие заболевания связала с приёмом горячей пищи.

В этот же период пациентка получала лечение у гинеколога антибиотиком амоксициллином 250 мг с клавулановой кислотой 125 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней, противомикробные комбинированные свечи с метронидазолом 500 мг и миконазолом 100 мг по 2 вагинальной суппозитории в сутки в течение 7 дней без клинического эффекта. Высыпания на коже и слизистой оболочке полости рта сохранялись. Появились единичные высыпания на коже спины.

В январе 2018 г. обратилась в частный медицинский центр к дерматологу, где был поставлен диагноз дерматит, назначено лечение фабомотизолом по 10 мг 3 раза в сутки в течение 4 недель и бетаметазон мазь 0,05% 3 раза в сутки на пораженные участки в течение 2 недель. Проведенное лечение не дало положительного эффекта.

С марта 2018 г. пациентка отмечает ухудшение дерматологического процесса: сохранялись единичные высыпания, появился распространенный кожный зуд. Пациентка обратилась к дерматологу по месту жительства, где был выставлен диагноз дерматит, назначено лечение: эссенциальные фосфолипиды по 2 капсулы 2-3 раза в сутки в течение 2 недель, антигистаминный препарат биластин по 20 мг 1 раз в сутки, наружно на высыпания бетаметазон мазь 0,05% и 2% салициловая мазь 2 раза в день 14 дней. Больная отмечала незначительный положительный эффект после лечения. На протяжении всего времени наблюдалась у стоматолога, назначено местное лечение на пораженный участок слизистой оболочки полости рта: антисептический препарат с лидокаином, лизозимом и цетилпиридиния хлоридом по 5 впрыскиваний 3 раза в сутки, полоска геля холисал 3 раза в сутки до еды, клотримазол 1% 10-20 капель препарата 3-4 раза в сутки. Лечение без эффекта.

С мая 2018 г. ухудшение дерматологического процесса. Высыпания распространились на слизистую оболочку полости рта, боль усилилась, пациентка перестала употреблять твердую и раздражающую пищу. На коже сохранялись единичные высыпания. Присоединился конъюнктивит. Пациентка начала самостоятельное лечение метронидазолом по 500 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней, флуконазолом однократно в дозе 150 мг 1 раз в сутки внутрь с ухудшением. В течение последних 3 лет пациентка ежедневно принимала витаминные комплексы с омега 3, 6, 9 жирными кислотами.

В июне 2018 г. обратилась к пародонтологу, который рекомендовал обратиться в Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер с целью консультации и исключения кожных заболеваний.

Перенесенные заболевания: острые респираторные вирусные инфекции. Соматические заболевания: хронический тонзиллит, хроническая венозная недостаточность. Травмы отрицает. В 2007 г. после операции кесарево сечение проведена гемотрансфузия. Гепатиты, туберкулез, сахарный диабет, венерические заболевания и ВИЧ-инфекцию отрицает. Донорство отрицает. Аллергоанамнез: аллергическая реакция на цитрусовые в виде высыпаний. Лекарственную непереносимость отрицает. Наследственный анамнез не отягощен.

Локальный статус: дерматологический процесс носит распространенный, симметричный характер. Локализуется на коже туловища, слизистой оболочке полости рта. На коже туловища процесс представлен единичными эрозиями округлой формы диаметром до 0,5 см, красного цвета, с четкими границами, по периферии эрозии обрывки покрывок пузырей,

а на поверхности эрозий геморрагические корки (рис.1). Язык обложен белым налетом. Слизистая оболочка в полости рта (в области – неба, щек, десен, боковых поверхностях языка) гиперемирована, имеются болезненные эрозии диаметром до 0,5см. По периферии эрозий видны обрывки покрывок пузырей. Положительный симптом Никольского (рис.2).

Данные лабораторных исследований

Общий анализ крови (от 28.06.2018 г.): эритроциты – $3,9 \times 10^9$ /л, гемоглобин – 126 г/л, цветной показатель 0,9, тромбоциты 254×10^3 /мкл, лейкоциты – $6,0 \times 10^9$ /л, эозинофилы – 2%, палочкоядерные нейтрофилы – 7%, сегментоядерные нейтрофилы – 55%, лимфоциты – 32%, моноциты – 4%, СОЭ – 18 мм/ч.

Биохимический анализ крови (от 28.06.2018 г.): общий белок – 70 г/л, альбумин – 45 г/л, креатинин – 130 мкмоль/л, мочевины – 5,1 ммоль/л, АСТ – 25 Ед/л, АЛТ – 9 Ед/л, щелочная фосфатаза 220 Ед/л, общий билирубин – 11,7 мкмоль/л, глюкоза – 5,0 ммоль/л, холестерин – 3,7 ммоль/л, С реактивный белок – 15,76 г/л. Анализ кала на яйца гельминтов (от 28.06.2019): яйца гельминтов не обнаружены.

В общем анализе мочи (от 28.06.2018 г.): цвет желтый, прозрачная, плотность – 1015, кислотность (pH) – 5.0, белок – 0,033 г/л, сахар – 1,0 ммоль/л, желчные пигменты – билирубин 1,0 мкмоль/л, уробилиноген 10 мкмоль/л, кетоновые тела – не обнаружены, нитриты – не обнаружены, эпителий – до 5 клеток в поле зрения, слизь – в незначительном количестве, эритроциты – до 2 в поле зрения, лейкоциты – покрывают все поле зрения, гемоглобин не обнаружен, цилиндры не обнаружены, соли не обнаружены, грибы не обнаружены. При бактериологическом посеве мочи была выявлена *Klebsiella pneumoniae* 10^8 КОЕ/мл.

Иммуноферментный анализ сифилис отрицательный. Антитела антиген ВИЧ 1, 2, HbsAg, HCVAg (от 07.07.2018 г.): не обнаружены. Флюорография (от 02.07.2018 г.): структурной патологии не визуализируется.

Бактериоскопическое исследование на грибы: нити мицелия не обнаружены. Цитологическое исследование: в мазках-отпечатках обнаружены клетки Тцанка, эозинофилия содержимого пузыря 3%. Кровь на антитела к десмоглеину 1,3 (от 23.07.2018 г.): обнаружены антитела.

Уровень тиреотропного гормона, тироксина в пределах референсных значений, антитела к микросомальной тиреопероксидазе: обнаружены в количестве 23,3 МЕ/мл.

УЗИ органов малого таза (от 10.07.2018 г.): признаки миомы тела матки. УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (от 11.07.2018 г.) – хронический цистит, хроническая задержка мочи, не исключено злокачественное новообразование мочевого пузыря. Диффузные изменения поджелудочной железы, деформация желчного пузыря, изменения паренхимы почек, изменения чашечно-лоханочной системы. Мультиспиральная компьютерная томография брюшной полости, забрюшинного пространства и органов малого таза (от 21.09.2018 г.): данных за патологический процесс брюшной полости и забрюшинного пространства не получено. Образование тела матки (больше данных за интерстициальную миому). Жидкостное образование малого таза (киста правого яичника?). Увеличение лимфоузлов правой паховой области. Образование крестцового канала (киста терминальной нити?).

Фиброгастродуоденоскопия с биопсией (от 09.07.2018 г.): признаки хронического гастрита. Фиброколоноскопия (от 10.08.2018 г.): признаки хронического колита.

Онкомаркеры: СА-123 маркер рака яичников, раковый эмбриональный антиген, СА-19 маркер карциномы поджелудочной железы (от 28.08.2018 г.): не выявлены.

Урологом исключено злокачественное новообразование мочевого пузыря и выявлены признаки хронического цистита, проведено лечение *Klebsiella pneumoniae*; эндокринологом выставлен диагноз диффузный токсический зоб; гастроэнтерологом выставлен диагноз цитобактериоз, лечение получает.

На основании клинических проявлений и данных лабораторных исследований был выставлен диагноз акантолитическая пузырчатка кожи и слизистых оболочек.

Больная получила системную медикаментозную терапию: преднизолон 80 мг (16 таблеток): 6 таблеток в 07:00, 6 таблеток в 09:00, 4 таблетки в 11:00 – 1 месяц. Через 1 месяц была достигнута стадия медикаментозной ремиссии. Пациентка постепенно снижала дозировку препарата, однако, доведя дозировку до 13 таблеток в сутки, самостоятельно отменила прием препарата.

После чего обратилась в ЧОККВД 07.02.2019 г. с обострением процесса, на коже и на слизистой оболочке полости рта стали появляться новые высыпания (рис. 3, 4). Больной назначен преднизолон внутрь 70 мг (14 таблеток): 6 таблеток в 07:00, 6 таблеток в 09:00, 2 таблетки в 11:00.

Рекомендации

Описанный случай представлен в связи с тем, что акантолитическая пузырчатка часто не диагностируется и пациенты с данной патологией состоят на учете с другими диагнозами, например, с диагнозом дерматит. Таким образом, знание о клинических проявлениях акантолитической пузырчатки, умение правильно провести диагностические исследования и назначить эффективное лечение, позволяет купировать клинические признаки обострения и уменьшить количество рецидивов болезни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Reshetnikova T.B., Yefremov A.V. Complex therapy for acantholytic pemphigus. Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei 2005; (5): 28-31. [Решетникова Т.Б., Ефремов А.В. Комплексная терапия акантолитической пузырчатки. Российский журнал кожных и венерических болезней 2005; (5): 28-31].
2. Litvinov V.A. Pemphigus vulgaris and complications after therapy by corticosteroids. Dermatovenerologiya. Kosmetologiya. Seksopatologiya 2012 (1-4): 235-237. [Литвинов В.А. Акантолитическая пузырчатка: осложнения после проведения терапии глюкокортикостероидами. Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология 2012 (1-4): 235-237].
3. Kershenovich R., Hodak E., Mimouni D. Diagnosis and classification of pemphigus and bullous pemphigoid. Autoimmun Rev 2014; 13 (4-5): 477-481.
4. Gainulin Sh.M., Grebenyuk V.N., Reznikova M.M., Tsatsanidi M.A. Pemphigus vulgaris. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya 2011; 9(2): 40-44. [Гайнулин Ш.М., Гребенюк В.Н., Резникова М.М., Цациниди М.А. Вульгарная пузырчатка (клиническое наблюдение атипичного случая). Клиническая дерматология и венерология 2011; 9(2): 40-44].
5. Kubanov A.A., Znamenskaya L.F., Abramova T.V., Svishchenko S.I. Revisited diagnostics of true (acantholytic) pemphigus. Vestnik dermatologii i venerologii 2014; (6): 121-130. [Кубанов А.А., Знаменская Л.Ф., Абрамова Т.В., Свищенко С.И. К вопросам диагностики истинной (акантолитической) пузырчатки. Вестник дерматологии и венерологии 2014; (6): 121-130].
6. Pemphigus. Clinical recommendations. 2020. URL: https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskije-rekomendatsii-2019-2020/ (accessed : 18.09.2022). [Пузырчатка. Клинические рекоменда-

дации. 2020. URL: https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/ (дата обращения : 24.09.2022)].

7. Kubanov A.A., Ivanova E.V., Sabantseva E.G., Abramova T.V. Diagnosis of bullous dermatoses with lesions of the oral mucosa. Stomatologiya 2015; 94 (4): 49-52. [Кубанов А.А., Иванова Е.В., Сабанцева Е.Г., Абрамова Т.В. Диагностика буллезных дерматозов с поражением слизистой оболочки рта. Стоматология 2015; 94 (4): 49-52].

8. Samtsov A.V., Belousova I.E. Bullous dermatoses. Saint-Petersburg: Kosta; 2012. [Самцов А.В., Белоусова И.Э. Буллезные дерматозы. СПб.: Коста; 2012].

9. Khamzina G.R. Optimization of diagnostics and complex treatment of pemphigus of the oral mucosa : dis. ... candidate of medical sciences. Ufa; 2019. [Хамзина Г.Р. Оптимизация диагностики и комплексного лечения пузырчатки слизистой оболочки рта : дис. ... канд. мед. наук. Уфа; 2019].



Рис.1 Пациентка М.45 лет.



Рис.2



Рис. 3



Рис.4

Сведения об авторах:

Нефедьева Юлия Владимировна – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, women200681@mail.ru. Автор, ответственный за переписку.

Зиганшин Олег Раисович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, ziganshin_oleg@mail.ru

Старцева Елена Юрьевна – врач дерматовенеролог ГБУЗ «Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер», 454048, г. Челябинск, ул. Яблочкина, д. 24

Бобкина Юлия Викторовна – студентка 5 курса ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, iulianikum@gmail.com

Латанская Оксана Андреевна – старший лаборант кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, oksana-latanskay@mail.ru

Information about the authors:

Nefed'eva Julia V. – assistant professor of Departament of Dermatovenerology, South Ural State Medical University, 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64, women200681@mail.ru

Ziganshin Oleg R. – DM, Professor of Departament of Dermatovenerology, South Ural State Medical University, 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64, ziganshin_oleg@mail.ru

Starceva Elena J. – dermatovenereologist, Chelyabinsk Regional Clinical Dermatovenerologic Dispensary, 454048, Chelyabinsk, Yablochkina str., 24

Bobkina Julia V. – fifth year student of the South Ural State Medical University, 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64, iulianikum@gmail.com

Latanskaya Oksana A. – assistant professor of Departament of Dermatovenerology, South Ural State Medical University, 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64, oksana-latanskay@mail.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 про- ставляется 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 информацион- ных системах и базах данных, индексирующих журнал.

1) Структура резюме: введение, цель исследования, организация и методы, результа- ты, 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 словосоче- таниями, 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; из- ложение 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 ан- глийском 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). Торго- вое 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 immunomodulatoris and systemic therapies. British Journal of Dermatology 2004; 151: 3-15

Статьи из журналов, разделенных наномера:

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 размещаются 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 заполнений).

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 полутонных 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.

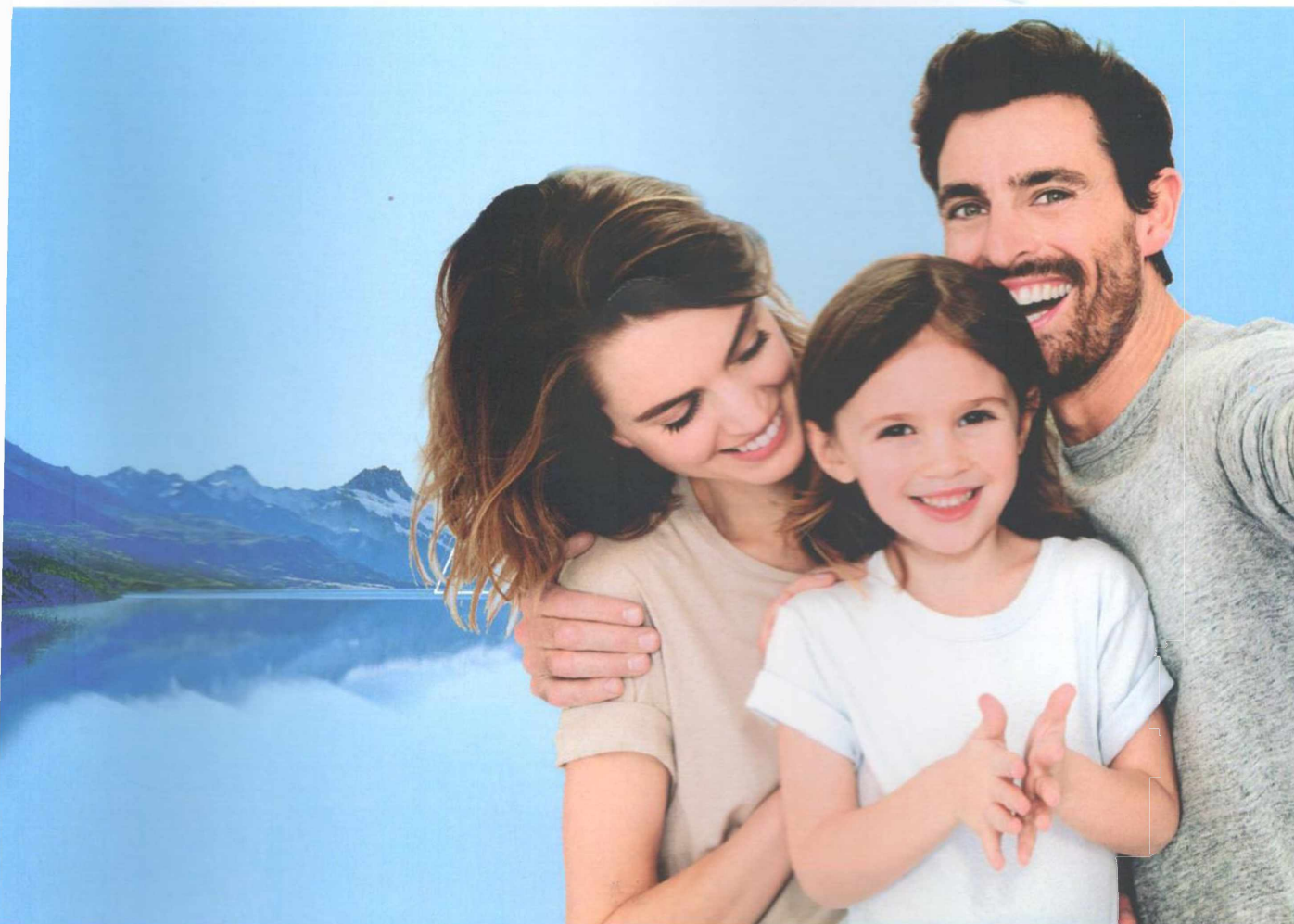
6) Сокращения перечисляются в сноске под таблицей в алфавитном порядке. Символы сносок приводятся в следующем порядке: *, †, ‡, §, ||, , #, **, † † и т.д.

7) Если используются таблицы, публиковавшиеся ранее, желательно указание на письменное разрешение от издателя.

URIAGE

EAU THERMALE

ГАММА БАРЬЕДЕРМ-ЦИКА



ВОССТАНАВЛИВАЮЩИЕ
СРЕДСТВА УХОДА ДЛЯ ПОВРЕЖДЕННОЙ,
РАЗДРАЖЕННОЙ КОЖИ



УРЬЯЖ, ТЕРМАЛЬНАЯ ВОДА ИЗ ФРАНЦУЗСКИХ АЛЬП



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ