

ISSN 2541-8866

ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Выпуск №1 - 2023





ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический рецензируемый журнал № 1, 2023

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 20.03.2023 г. Фактически 20.03.2023 г. Дата выхода 20.03.2023 г.
Распространяется бесплатно. Подписной индекс: П5518.

Перепечатка материалов допускается только с письменного разрешения редакционного совета

16+
Тираж: 500 экземпляров
Выходит не менее 2 раз в год

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

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

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

Евстигнеева Н.П., д.м.н. (Екатеринбург)
Казачков Е.Л., д.м.н., профессор (Челябинск)
Кохан М.М., д.м.н., профессор (Екатеринбург)
Латюшина Л.С., д.м.н., доцент (Челябинск)
Малова И.О., д.м.н., профессор (Иркутск)
Молочков В.А., д.м.н., профессор (Москва)
Охлопков В.А., д.м.н., профессор (Москва)
Привалов А.В., д.м.н., профессор (Челябинск)
Сергеева И.Г. д.м.н., профессор (Новосибирск)
Симбирцев А.С., д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Санкт-Петербург)
Хисматуллина З.Р., д.м.н., профессор (Уфа)
Шишкова Ю.С., д.м.н., доцент (Челябинск)
Шаназаров Н.А., д.м.н., доцент (Челябинск)
Шперлинг Н.В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
Юцковская Я.А., д.м.н., профессор (Москва)

Технические редакторы:
Семенова Н.В.
Францева О.В.

SOUTH URAL MEDICAL JOURNAL

Scientific and practical journal № 1, 2023

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 20.03.2023. In fact 20.03.2023. Release date 20.03.2023
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:
Abramovskiy O. S., MD, associate Professor (Chelyabinsk)
Arifov S. S., MD, Professor (Uzbekistan)
Baltabayev M. K., MD, Professor (Kyrgyzstan)
Vazhenin A.V., MD, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences (Chelyabinsk)
Vasiliev Y.S., MD (Chelyabinsk)
Gizinger O. A., Sc. D., associate Professor (Moscow)

Dolgushina V. F., MD, Professor (Chelyabinsk)
Evstigneeva N. P., MD (Yekaterinburg)
Kazachkov E. L., MD, Professor (Chelyabinsk)
Kokhan M. M., MD, Professor (Ekaterinburg)
Latushina L. S., MD, associate Professor (Chelyabinsk)
Malova I. O., doctor of medical Sciences, Professor (Irkutsk)
Molochkov V. A., MD, Professor (Moscow)
Okhlopov V. A., MD, Professor (Moscow)
Privalov A. V., MD, Professor (Chelyabinsk)
Sergeeva I.G. MD, Professor (Novosibirsk)
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

Осиков М.В., Коробкин Е.А., Федосов А.А., Синеглазова А.В.

Иммунологические аспекты патогенеза остеопороза

у больных с хроническим лимфолейкозом ----- 4

Ковалев М.А., Давыдова Е.В., Зурочка А.В., Первухина Ю.А.

Клинико-иммунологическая эффективность применения

топической озонотерапии после хирургического лечения

экссудативных поражений пространства Рейнке ----- 18

Нефедьева Ю.В., Зиганшин О.Р., Захарова М.А.,

Семенова И.В., Латанская О.А.

Современные особенности иммунопатогенеза псориаза

на примере клинического случая ----- 27

Жукова О.В., Касихина Е.И., Кочетков М.А.,

Окенаева А.К., Острецова М.Н.

Оценка тяжести течения мастоцитоза

на примере клинического случая ----- 34

Чернова Н.И., Багаева М.И.

Клинический случай склероатрофического лишая вульвы

в сочетании с ВПЧ- инфекцией у молодой пациентки ----- 42

Осиков М.В., Гречишкин М.В., Шишкова Ю.С.

Состояние микробиоты и локальных факторов иммунитета

при воспалительных заболеваниях кишечника

и выбор экспериментальной модели ----- 50

Требования к оформлению материалов ----- 60

Для ссылки: Осиков М.В. Иммунологические аспекты патогенеза остеопороза у больных с хроническим лимфолейкозом / Осиков М.В.¹, Коробкин Е.А.¹, Федосов А.А.^{2,3}, Синеглазова А.В.⁴ // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2023. – №1. – С. 4-17.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ОСТЕОПОРОЗА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ

Осиков М.В.¹, Коробкин Е.А.¹, Федосов А.А.^{2,3}, Синеглазова А.В.⁴

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Челябинск, Россия

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия

⁴ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Казань, Россия

IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF THE PATHOGENESIS OF OSTEOPOROSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

Osikov M.V.¹, Korobkin E.A.¹, Fedosov A.A.^{2,3}, Sineglazova A.V.⁴.

¹South State Medical University, Chelyabinsk, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

³Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

⁴Kazan State Medical University, Kazan, Russia

РЕЗЮМЕ

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) занимает второе место по распространенности среди гемобластозов без тенденции к снижению заболеваемости, в структуре его осложнений одну из ведущих позиций занимает остеопороз (ОП). Цель работы – провести анализ современных данных о роли иммунных механизмов в возникновении, развитии, прогрессировании ОП, в том числе у больных с ХЛЛ в источниках, индексированных в РИНЦ, Pubmed, Medline. Ключевую роль в регуляции костного метаболизма играет система рецептора активатора ядерного фактора каппа-β (RANK), его лиганда (RANKL) и остеопротегерина (OPG), отвечающая за ремоделирование костной ткани, в том числе при взаимодействии с факторами врожденного и адаптивного иммунитета. Моноциты, макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, эозинофилы, тучные и НК-клетки, лимфоидные клетки врожденного иммунитета могут дифференцироваться в остеокласты, являются продуцентами IL-6, TNF-α, IFN-γ, IL-1β, активных форм кисло-

рода, а также посредством экспрессии Толл-подобных рецепторов выступают регуляторами активации и гибели остеокластов, остеобластов, экспрессии RANK и RANKL. Активированные Т-лимфоциты могут подавлять или снижать остеокластогенез, В-лимфоциты – напрямую стимулировать дифференцировку остеокластов. Иммунная система опосредует влияние на костную ткань микробиоты кишечника за счет короткоцепочечных жирных кислот, инсулиноподобного фактора роста-1, синтеза серотонина, микроРНК, витамина К2, биодоступности витамина D, усиления барьерной функции кишечника. При ХЛЛ ключевые механизмы активации остеокластогенеза, снижения остеобластогенеза, изменения ремоделирования костной ткани в сторону преобладания резорбции включают повышенную экспрессию RANKL на клетках ХЛЛ, синтез клетками ХЛЛ проостеокластических, ингибирующих дифференцировку остеобластов цитокинов (TNF- α , IL-6, IL-8, IL-11), факторов роста (родственный паратгормону белок), перекрестное активирующее пролиферацию взаимодействие лейкемических В-клеток и остеокластов костного микроокружения.

Ключевые слова: остеопороз, патогенез, иммунный статус, хронический лимфолейкоз

SUMMARY

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) ranks second in prevalence among hemoblastoses without a tendency to decrease the incidence, in the structure of its complications, osteoporosis (OP) occupies one of the leading positions. The aim of the work is to analyze modern data on the role of immune mechanisms in the occurrence, development, and progression of OP, including in patients with CLL in sources indexed in the RSCI, Pubmed, Medline. A key role in the regulation of bone metabolism is played by the kappa- β nuclear factor activator receptor (RANK), its ligand (RANKL) and osteoprotegerin (OPG), which is responsible for bone tissue remodeling, including in interaction with factors of innate and adaptive immunity. Monocytes, macrophages, neutrophils, dendritic cells, eosinophils, mast and NK cells, lymphoid cells of innate immunity can differentiate into osteoclasts, are producers of IL-6, TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , reactive oxygen species, and also through the expression of Toll-like receptors act as regulators of activation and death of osteoclasts, osteoblasts, expression of RANK and RANKL. Activated T-lymphocytes can suppress or reduce osteoclastogenesis, B-lymphocytes can directly stimulate osteoclast differentiation. The immune system mediates the effect of intestinal microbiota on bone tissue due to short-chain fatty acids, insulin-like growth factor-1, serotonin synthesis, microRNA, vitamin K2, bioavailability of vitamin D, strengthening of intestinal barrier function. In CLL, the key mechanisms of activation of osteoclastogenesis, reduction of osteoblastogenesis, changes in bone remodeling towards the predominance of resorption include increased expression of RANKL on CLL cells, synthesis by CLL cells of proosteoclastic cytokines inhibiting osteoblast differentiation (TNF- α , IL-6, IL-8, IL-11), growth factors (parathormone-related protein), cross-proliferation-activating interaction of leukemic B cells and osteoclasts of the bone microenvironment.

Keywords: osteoporosis, pathogenesis, immunity status, chronic lymphocytic leukemia

Актуальность исследования.

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) – это медленно растущая лимфопролиферативная злокачественная опухоль из малых В-лимфоцитов с вовлечением клеток костного мозга, периферической крови, селезенки и лимфатических узлов, значительным лимфоцитозом ($\geq 5 \times 10^9/\text{л}$ моноклональных В-лимфоцитов) и преимущественным поражением лиц пожилого возраста [1]. Заболевание возникает в результате разрастания одного CD5^+ В-лимфоцита, экспрессирующего низкие уровни одного типа легкой цепи поверхностного мембранного иммуноглобулина, а также CD79b^+ , CD20^+ и CD23^+ [2].

В европейской популяции частота ХЛЛ растет с возрастом: от 3–4 случаев на 100 тыс. в год в возрасте 50–60 лет до 30 и выше на 100 тыс. в год в возрасте старше 80 лет. В РФ ХЛЛ выявляется реже: в 2017 г. заболеваемость составила 2,95 случая, в 2018 г. – 2,94 на 100 тыс., медиана возраста на момент установления диагноза – 68 лет [3]. В Уральском федеральном округе, по данным МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, заболеваемость ХЛЛ в 2019 г. составила 2,95, в 2020 г. – 2,33 и в 2021 г. – 2,41 на 100 тыс. В Челябинской области заболеваемость ХЛЛ в 2019 г. составила 3,31 на 100 тыс., в 2020 г. – 3,01 и в 2021 г. – 3,03 на 100 тыс.

Этиология и патогенез ХЛЛ остаются недостаточно изученными. ХЛЛ чаще встречается после перенесенного вирусного гепатита С (HCV), особое внимание уделяется генетическим аномалиям: трисомии 12-й пары хромосом, делеции длинного плеча 13-й хромосомы (13q-), делеции 11q и 17q- и/или мутации в гене TP53 [4,5,6]. В большинстве источников связи воздействия ионизирующего излучения, химических агентов, онковирусов (Эпштейн-Барр, Т-лимфотрофный вирус человека) с развитием ХЛЛ не выявлено. Повторяющаяся антигенная стимуляция приводит к появлению генетических аномалий у В-лимфоцитов, немутировавшие гены варибельной области иммуноглобулинов обеспечивают синтез аутоантител и антител, связывающих антигены, включая углеводные остатки гликопротеинов, бактерий и вирусов, нуклеиновые кислоты и фосфолипиды. В случае появления избыточного количества долгоживущих, слабопролиферирующих В-лимфоцитов возникает их неопластическая трансформация, образование клона лейкемических клеток. Ключевую роль в онкогенезе при ХЛЛ играет нарушение регулируемой клеточной гибели лимфоцитов на одном из этапов дифференцировки [7]. В патогенезе ХЛЛ имеют значение повреждение ДНК, изменения генома, процессинг РНК и рибосом, клеточного цикла, внутриклеточных сигнальных путей, включая NOTCH1, BCR, NF- κ B [4]. Начальные онкогенные события происходят на уровне гемопоэтических стволовых клеток, которые в ходе многоступенчатого канцерогенеза дают начало клону клеток ХЛЛ [8].

Остеопороз (ОП) – это системное заболевание, характеризующееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани, повышением хрупкости костей и склонностью их к переломам. В настоящее время ОП рассматривается как заболевание, связанное с глубокими метаболическими изменениями не только в костях, но и с изменениями гомеостаза всего организма. Социальная значимость ОП определяется его последствиями – переломами, наиболее типичными из них считаются переломы проксимального отдела бедренной кости, лучевой кости и переломы тел позвонков,

других крупных костей скелета (таза, ребер, грудины, голени, плечевой кости) [9]. Перелом дистального отдела предплечья – один из наиболее распространенных при падении с высоты собственного роста. В России частота переломов шейки бедренной кости составляет в среднем 239 случаев на 100 тыс., у мужчин в возрасте 50-64 года она была в 2 раза выше, чем у женщин, а в возрасте 75 лет и старше эта тенденция противоположна, частота переломов костей предплечья составляет 426 на 100 тыс. [10]. Вторичный ОП, развивающийся вследствие различных заболеваний или состояний, а также приема лекарственных средств, в структуре ОП занимает 5% у женщин и до 20% у мужчин. У мужчин причинами вторичного ОП выступают в возрасте 15-80 лет – эндокринные нарушения, включая гиперпаратиреоз, тиреотоксикоз, в возрасте 20-80 лет – применение глюкокортикоидов, глютенная энтеропатия, в возрасте 30-80 лет – гипогонадизм, гиперкальциурия, в возрасте 40-80 лет – алкоголизм, заболевания крови, включая множественную миелому [11]. Распространенность ОП среди больных с ХЛЛ составляет не менее 67% [12]. Сведения об особенностях патогенеза ОП у больных с ХЛЛ в доступной литературе крайне малочисленны, зачастую противоречивы и неоднозначны, что приводит к пробелам в ранней диагностике, профилактике и терапии ОП при ХЛЛ. В тоже время парадигма о преобладающей роли гормонального дисбаланса в патогенезе ОП изменяется в сторону плеiotропной дисрегуляции костного метаболизма с ключевой позицией факторов иммунной системы.

Цель работы – провести анализ современных данных о роли иммунных механизмов в возникновении, развитии, прогрессировании ОП, в том числе у больных с ХЛЛ в источниках литературы, индексируемых в РИНЦ, Pubmed преимущественно с 2018 по 2023 гг.

Результаты исследования и их обсуждение.

Нарушение баланса между процессами костного ремоделирования является центральным звеном патогенеза остеопороза (рис.1). Костная ткань состоит из минерализованного матрикса с высокоактивной клеточной фракцией, включающей остециты, остеобласты и остеокласты. Остеобласты происходят из мезенхимальных клеток костного мозга, формируют новую кость и инициируют резорбцию кости, играют ключевую роль в непрерывном процессе ремоделирования и регуляции активности клеток костной ткани [13]. Функция остеобластов – это продукция костного матрикса, включая коллаген I типа (до 95% костной ткани), неколлагеновые белки (остеокальцин, остеоонектин и остеоопонтин, протеингликаны (декорин и бигликан), ранним маркером их активности выступает костная щелочная фосфатаза. Основные регуляторы функции остеобластов – это паратиреоидный гормон (ПТГ), витамин D3 и половые гормоны. Остециты самая многочисленная группа клеток костной ткани, благодаря механосенсорной активности регулируют баланс остеобластов и остеокластов, сохраняют целостность костного матрикса (остеоцитарная остеоплазия), обладают остеолитическим действием за счет продукции протеолитических ферментов. Остеокласты, клетки-симпласты, участвуют в резорбции минеральных и органических компонентов матрикса кости, происходят из гемопоэтических предшественников.

Ключевую роль в регуляции костного метаболизма играет система рецептора активатора ядерного фактора каппа-β (RANK), его лиганда (RANKL) и остеопротегерина

(OPG), отвечающая за остеокластогенез, резорбцию и remodelирование костной ткани [14,15]. OPG является членом семейства TNF, синтезируется клетками сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, легких, почек, кроветворной и иммунной систем, костной тканью, остеобластами. Рецепторы к OPG расположены на остеобластах, лимфоцитах и преостеокластах. OPG – растворимый рецептор для RANKL, ингибирует остеокластогенез. RANK, обогащенный лейцином G-белок, связанный с рецептором 4 (LGR4), экспрессируется на остеокластах и действует как регулятор их дифференцировки. RANKL является основным стимулятором дифференцировки остеокластов и определяет продолжительность их жизни, синтезируется остеоцитами, остеобластами, активированными Т-лимфоцитами. Экспрессия RANKL регулируется провоспалительными цитокинами, глюкокортикостероидами и ПТГ. Расщепление RANKL происходит при участии металлопротеиназы-дизинтерин-TNF-конвертазы. Взаимодействие RANKL с рецепторами RANK активирует транскрипционный фактор каппа- β через связанный с рецептором протеин рецептора TNF (TRAF 6), активируется ядерный фактор Т-лимфоцитов (NFATc1) – инициатор резорбции костной ткани. Макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF), синтезируемый остеобластами, активирует внутриклеточную тирозинкиназу, посредством чего запускается пролиферация и дифференцировка предшественников остеокластов – моноцитов, макрофагов, преостеокластов.

Регулятором дифференцировки остеобластов выступает внутриядерный фактор транскрипции (RUNX2), он повышает активность генов белков костного матрикса, таких как коллаген I типа, остеопонтин, остеокальцин и сиалопротеин. Остеоциты являются основными клетками, регулирующими remodelирование, вырабатывая RANKL, а также важнейший ингибитор костеобразования склеростин. На remodelирование костной ткани влияют ПТГ, кальцитонин, гормон роста, глюкокортикоиды, половые гормоны, гормоны щитовидной железы, 1,25-дигидроксивитамин D3 и цитокины. Эстрогены, взаимодействуя с рецепторами остеобластов, повышают синтез OPG, снижая активность остеокластов. TNF- α влияет на функцию и дифференцировку остеобластов через ингибирование синтеза компонентов внеклеточного матрикса (коллагена I типа) или снижение экспрессии остеокальцина и щелочной фосфатазы. TNF- α ингибирует экспрессию фактора дифференцировки остеобластов RUNX2.

Установлена связь между ингибированием тирозинкиназы Брутона (BTK) и снижением остеокластической резорбции костной ткани [16]. BTK регулирует экспрессию генов *Ppargc1b*, *Fosl2*, *Nfkb2*, *Atp6v1h*, *C1cn7*, *SRC* и *Itgb3* в остеокластах и их дифференцировку. Протоонкогенная тирозинкиназа SRC необходима для остеокластической костной резорбции, поскольку при дефиците SRC наблюдается тяжелый остеопетроз из-за отсутствия костно-резорбтивной активности остеокластов. Протеинтирозинкиназа-2 (PTK2), также известная как киназа фокальной адгезии (FAK) и белок основных цитоскелетных структур Талин 1 (TLN1) играют важную роль в регуляции актинового кольца в сотрудничестве с интегринами и SRC. Первоначальная индукция в значительной степени зависит от фактора транскрипции, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла NF κ B, которые активируются стиму-

ляцией RANKL на ранней стадии дифференцировки остеокластов, а затем активируются путем дефосфорилирования под действием кальциневрина, белковой фосфатазы, регулируемой кальциевым сигналом.

Количество новой костной ткани, образованной остеобластами, равно количеству резорбируемой остеокластами. При нарушении этого цикла, когда разрушение кости превалирует над костеобразованием, происходит потеря костной ткани. Одним из факторов выступает дисбаланс между сигнальными путями RANKL/RANK и WNT с последующим увеличением костной резорбции и снижением костеобразования [17]. Индивидуальная костная масса достигает пика между 25 и 30 годами и начинает снижаться после 40 лет [18]. Цикл ремоделирования костной ткани нарушается с наступлением менопаузы и с возрастом, когда костная резорбция превышает костеобразование. Со снижением уровня эстрогена во время менопаузы скорость ремоделирования костей увеличивается в 2-4 раза. Усиленная резорбция костной ткани приводит к ускоренной потере костной ткани и оттоку кальция из костной ткани во внеклеточную жидкость. Эти изменения приводят к отрицательному балансу общего кальция в организме, что еще больше усугубляет потери костной ткани.

Другие системные нарушения могут привести к ускоренной потере костной массы независимо от возраста и эстрогенного статуса: дефицит витамина D3, гиперпаратиреоз, гиперкортизолизм, гипертиреоз, нервная анорексия, воспалительные заболевания (например, ревматоидный артрит), заболевания ЖКТ (хронические заболевания печени, целиакия, воспалительные заболевания кишечника и др.), дисциркуляции плазматических клеток (например, множественная миелома), заболевания почек, лекарственные препараты (например, стероиды, противоэпилептические препараты, гепарин, витамин А, петлевые диуретики, ингибиторы серотониновых рецепторов и др.).

Факторы врожденного и адаптивного иммунитета рассматриваются как ключевые регуляторы метаболизма костной ткани в норме и факторы патогенеза при иммуноопосредованной патологии в контексте интенсивно развивающейся остеоиммунологии [14]. Более того, подчеркивая исключительную роль изменений иммунного статуса в патогенезе остеопороза Srivastava R.K. et al. в 2018 г. вводят термин «иммунопороз» [19,20,21]. Ключевой системой при взаимодействии иммунных клеток и костной ткани выступает ось RANK-RANKL-OPG. Активированные Т-лимфоциты экспрессируют RANKL и активируют остеокластогенез, в тоже время CD4⁺ Т- лимфоциты, синтезируя IFN- γ , и Treg, вырабатывая IL-10, IL-4, OPG цитотоксический белок Т-лимфоцитов 4 (CTLA4) ингибируют остеокластогенез. Th17 могут индуцировать остеокластогенез через синтез IL-17A, который напрямую стимулирует экспрессию RANKL, или активирует секрецию провоспалительных цитокинов (IL-6 и TNF) макрофагами, дендритными и эндотелиальными клетками. В-лимфоциты через синтез антител и формирование иммунных комплексов могут напрямую стимулировать дифференцировку остеокластов.

Участие факторов врожденного иммунитета в регуляции метаболизма костной ткани связано с реализацией воспалительного процесса и рецепцией экзогенных факторов при помощи PAMPs (молекулярные структуры, связанные с патогенами) и DAMPs (молекулярные структуры, связанные с повреждением), а медиаторы воспаления играют

ключевую роль в патогенезе остеопороза, в том числе при локальных инфекциях, низкоинтенсивном воспалении [22,23,24]. Клетки врожденного иммунитета (моноциты, макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, эозинофилы, тучные и NK-клетки, лимфоидные клетки врожденного иммунитета) являются основными продуцентами провоспалительных цитокинов – регуляторов ремоделирования костной ткани: IL-6, TNF- α , IFN- γ , IL-1 β [25]. Они имеют значение в миграции, активации и слиянии остеокластов, ограничении дифференцировки остеобластов, увеличении экспрессии RANK и секреции RANKL. Еще одним механизмом участия провоспалительных цитокинов (IL-1 β и IL-18) в патогенезе ОП выступает активация под их влиянием пироптоза остеобластов [26]. Противовоспалительные цитокины (IL-4, IL-10, IL-33), TGF- β из макрофагов, тучных, Th2-клеток подавляют остеокластогенез и функциональную активность остеокластов, экспрессию RANKL на остеобластах, RANK на остеокластах [27]. Толл-подобные рецепторы (TLR) регулируют остеокластогенез и резорбцию костей через домен рецептора TLR/IL-1, содержащего адаптер-индуцирующий сигнальные пути IFN- β или с помощью сигнального внутриклеточного пути MyD88 [28].

Ключевые функции клеток врожденного иммунитета в ремоделировании костной ткани резюмированы на рис. 2 и 3. M1 макрофаги, а также M2 макрофаги при дефиците эстрогенов, моноциты, дендритные клетки в условиях воспалительного микроокружения могут дифференцироваться в остеокласты. M2 макрофаги способствуют образованию костей, стимулируя дифференцировку клеток-предшественников в зрелые остеобласты и минерализацию костей [29]. Нейтрофилы и NK-клетки способствуют резорбции костей за счет повышенной экспрессии RANKL. Эозинофилы опосредуют изменения в костной ткани за счет дефицита витамина D3, а также при постменопаузальном остеопорозе за счет синтеза IL-31 [30]. Тучные клетки помимо синтеза провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-6 являются источником гистамина и АФК. Факторы иммунной системы при дефиците эстрогенов, воспалении, аутоиммунной патологии и других состояниях имеют значение в усилении остеокластогенеза, резорбции костей и в конечном итоге формировании остеопороза (рис. 4).

Иммунная система опосредует влияние микробиоты кишечника на костную ткань в норме и при различной патологии [31,32,33,34]. Регуляция метаболизма костной ткани кишечной микробиотой опосредована синтезом короткоцепочечных жирных кислот, таких как пропионат, бутират и ацетат, а затем инсулиноподобным фактором роста-1 (IGF-1), витамином K2, участвующего в синтезе остеокальцина (применение антагонистов витамина K сопряжено со снижением МПК), биодоступностью витамина D, синтезом серотонина, микроРНК, усилением барьерной функции кишечника и др. факторами. Короткоцепочечные жирные кислоты кишечного происхождения рассматривают как прямые ингибиторы дифференцировки остеокластов и резорбции костей за счет индукции метаболического перепрограммирования остеокластов, что приводит к усилению гликолиза, снижению активности таких генов остеокластов, как TRAF6 и NFATc1 [35,36]. В связи с этим, применение пробиотиков, содержащих *Bacillus subtilis*, *Bifidobacterium*, *Lactobacterium*, а также метабиотиков и пребиотиков рассматривается как перспективное направление терапии остеопороза [37,38].

Несмотря на то, что регуляторная ось RANK-RANKL-OPG является ключевой для понимания механизмов кросс-взаимодействия костной ткани и иммунной системы, существуют дополнительные сигнальные пути, которые действуют независимо либо совместно с RANK: ITAM (тирозин-зависимый мотив активации иммунных рецепторов), сигнальные пути врожденного иммунитета, включая TLR и рецепторы P2X.

Изменения осевой структуры костей у пациентов с ХЛЛ встречаются чаще, чем у пациентов, не страдающих ХЛЛ. В некоторых случаях при ХЛЛ наблюдается резорбция костной ткани вместе с гиперкальциемией [39]. Однако механизмы, лежащие в основе костной резорбции у пациентов с ХЛЛ, до сих пор не изучены и могут быть частью сложного комплекса событий, участвующих в патогенезе. При ХЛЛ на метаболизм костной ткани могут влиять сывороточные уровни TNF- α , IL-6, IL-8, CCL-3, витамина D3, экспрессия RANKL.

Данные клинических исследований показали, что взаимодействия между стромальными и лейкоэмическими клетками способствуют выживанию и экспансии неопластического клона и одновременно влияют на функции клеток микроокружения. Перекрестное взаимодействие микроокружения и лейкоэмических В-клеток регулирует костный гомеостаз [40]. Стромальные клетки костного мозга, индуцированные дифференцироваться в остеобласты в костной ткани, не могут завершить созревание при совместном культивировании с клетками ХЛЛ [41]. При морфологическом исследовании трепанобиоптата у пациентов с ХЛЛ лейкоэмические клетки обнаруживаются в непосредственной близости от остеокластов, дифференцированные остеокласты защищают лейкоэмические В-клетки от апоптоза, регулируют экспрессию Ki-67 и стимулируют их пролиферацию, что свидетельствует об активном взаимодействии между этими популяциями клеток.

Опухолевые клетки при ХЛЛ влияют на remodelирование костной ткани через изменение активности как остеобластов, так и остеокластов. Они усиливают остеокластопосредованный остеолит с помощью нескольких механизмов, включая экспрессию RANKL. Существует прямая корреляция между уровнем повышенной экспрессии RANKL на клетках ХЛЛ и степенью разрушения костной ткани [42,43]. RANKL индуцирует синтез клетками ХЛЛ проостеокластических цитокинов, таких как TNF- α , IL-6 и IL-8, которые ингибируют дифференцировку остеобластов при формировании костной ткани и одновременно стимулируют экспансию предшественников остеокластов или зрелых остеокластов, остеокластогенез [41]. Цитокины из клеток ХЛЛ, такие как IL-6 и IL-11, могут способствовать дифференцировке моноцитов и участвовать в избыточной стимуляции остеокластогенеза в отсутствие предварительной стимуляции RANKL, что проявляется повышенной экспрессией в моноцитах мРНК катепсина К и MMP-9. TNF α ингибирует экспрессию фактора дифференцировки остеобластов (RUNX2), подавляет синтез компонентов внеклеточного матрикса (коллагена I типа), экспрессию остеокальцина и щелочной фосфатазы. Уровень TNF- α в сыворотке значительно выше у пациентов с прогрессирующим заболеванием, чем у пациентов со стабильным заболеванием [43]. Нокдаун цитокинов, использование нейтрализующих моноклональных антител или блокирующих связывание цитокинов с их рецепторами зна-

чительно ограничивали резорбцию внеклеточного костного матрикса, что особенно выражено при использовании инфликсимаба, моноклональных антител против TNF- α , что предполагает важную роль TNF α в изменении костного ремоделирования при ХЛЛ.

Опухолевые клетки могут экспрессировать факторы роста, такие как PTHrP (родственный ПТГ белок), которые повышают экспрессию RANKL на остеобластах, что приводит к дифференцировке многоядерных остеокластов из миелоидных предшественников. Как следствие зрелые остеокласты резорбируют костный матрикс, позволяя опухолевым клеткам расти и мигрировать в тканях [44].

Таким образом, ключевую роль в регуляции костного метаболизма играет система рецептора активатора ядерного фактора каппа- β (RANK), его лиганда (RANKL) и остеопротегерина (OPG), отвечающая за ремоделирование костной ткани, в том числе при взаимодействии с факторами врожденного и адаптивного иммунитета. Моноциты, макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, эозинофилы, тучные и NK-клетки, лимфоидные клетки врожденного иммунитета могут дифференцироваться в остеокласты, являясь продуцентами IL-6, TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , активных форм кислорода, а также посредством экспрессии Толл-подобных рецепторов выступают регуляторами активации и гибели остеокластов, остеобластов, экспрессии RANK и RANKL. Активированные Т-лимфоциты могут подавлять или снижать остеокластогенез, В-лимфоциты – напрямую стимулировать дифференцировку остеокластов. Иммунная система опосредует влияние на костную ткань микробиоты кишечника за счет короткоцепочечных жирных кислот, инсулиноподобного фактора роста-1, синтеза серотонина, микроРНК, витамина K2, биодоступности витамина D, усиления барьерной функции кишечника. При ХЛЛ ключевые механизмы активации остеокластогенеза, снижения остеобластогенеза, изменения ремоделирования костной ткани в сторону преобладания резорбции включают повышенную экспрессию RANKL на клетках ХЛЛ, синтез клетками ХЛЛ проостеокластических, ингибирующих дифференцировку остеобластов цитокинов (TNF- α , IL-6, IL-8, IL-11), факторов роста (родственный паратгормону белок), перекрестное активирующее пролиферацию взаимодействие лейкемических В-клеток и остеокластов костного микроокружения.

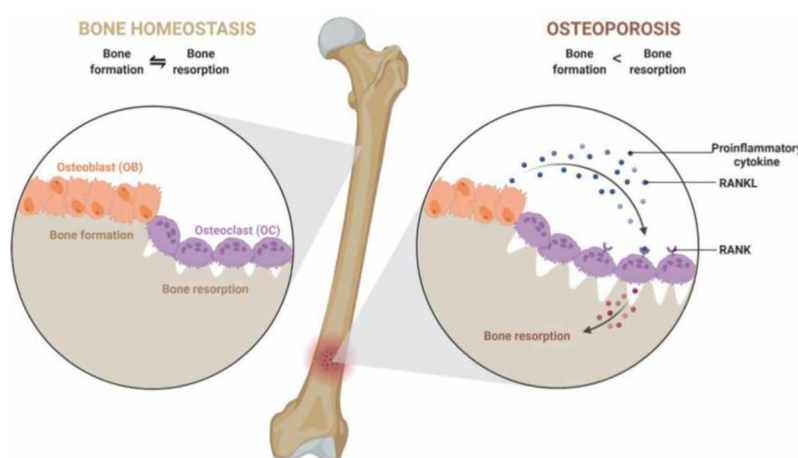


Рис.1. Остеопороз как результат нарушения динамического равновесия между образованием и резорбцией при ремоделировании костной ткани. По [22].

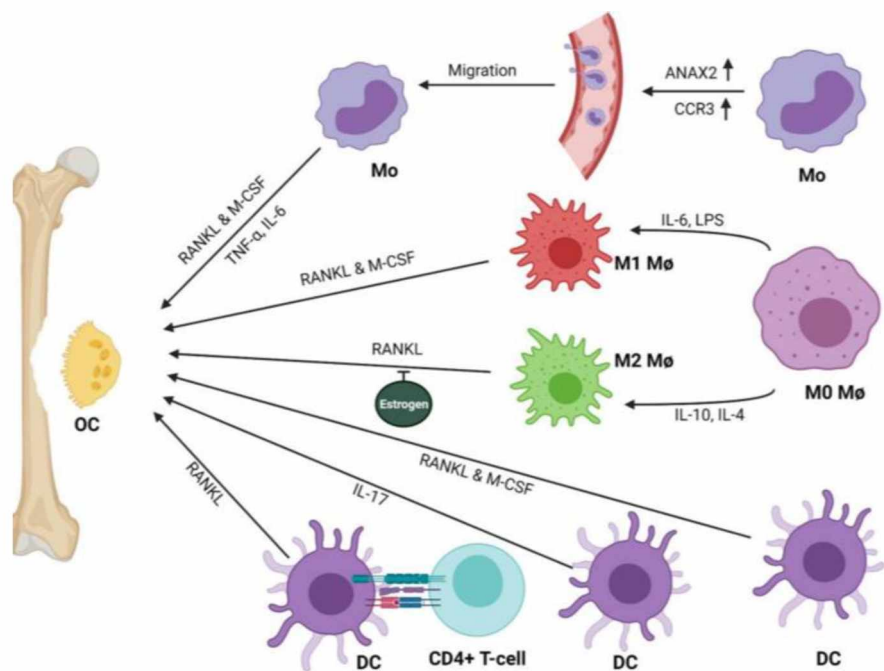


Рис.2. Роль моноцитов, макрофагов и дендритных клеток в ремоделировании костной ткани. По [22].

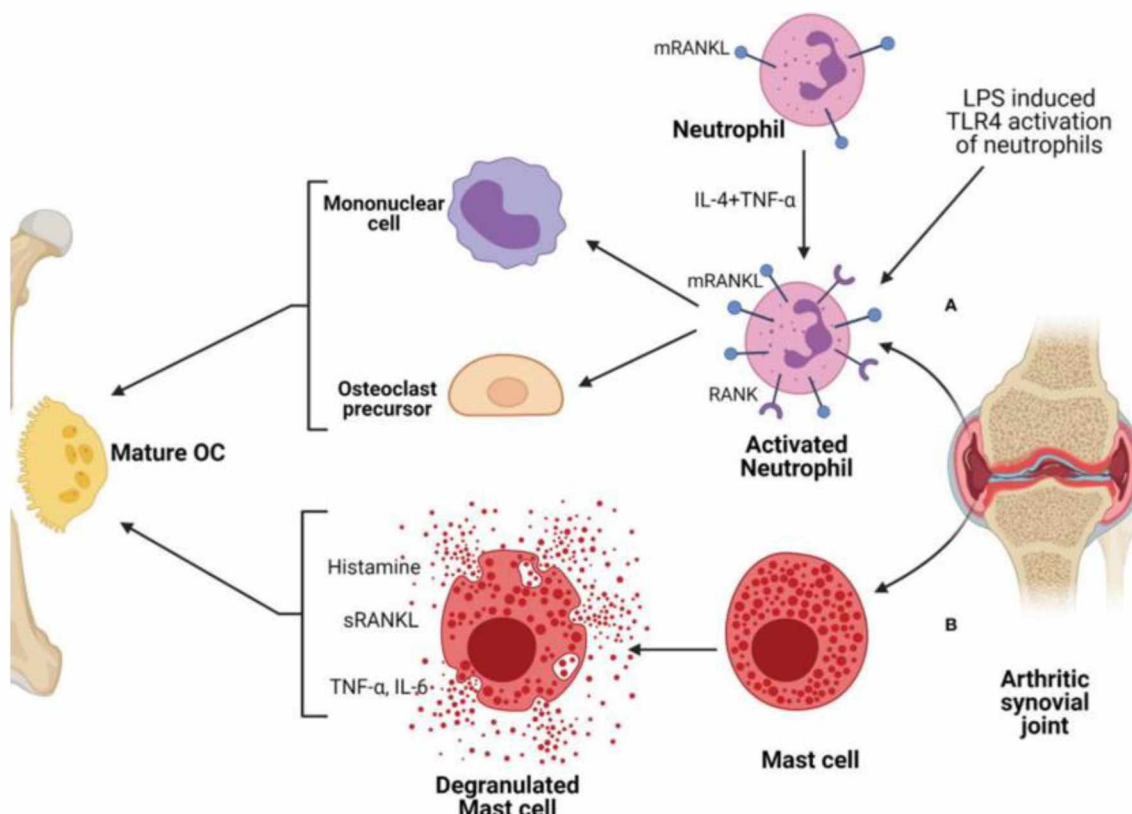


Рис.3. Роль нейтрофилов и тучных клеток в ремоделировании костной ткани. По [22].

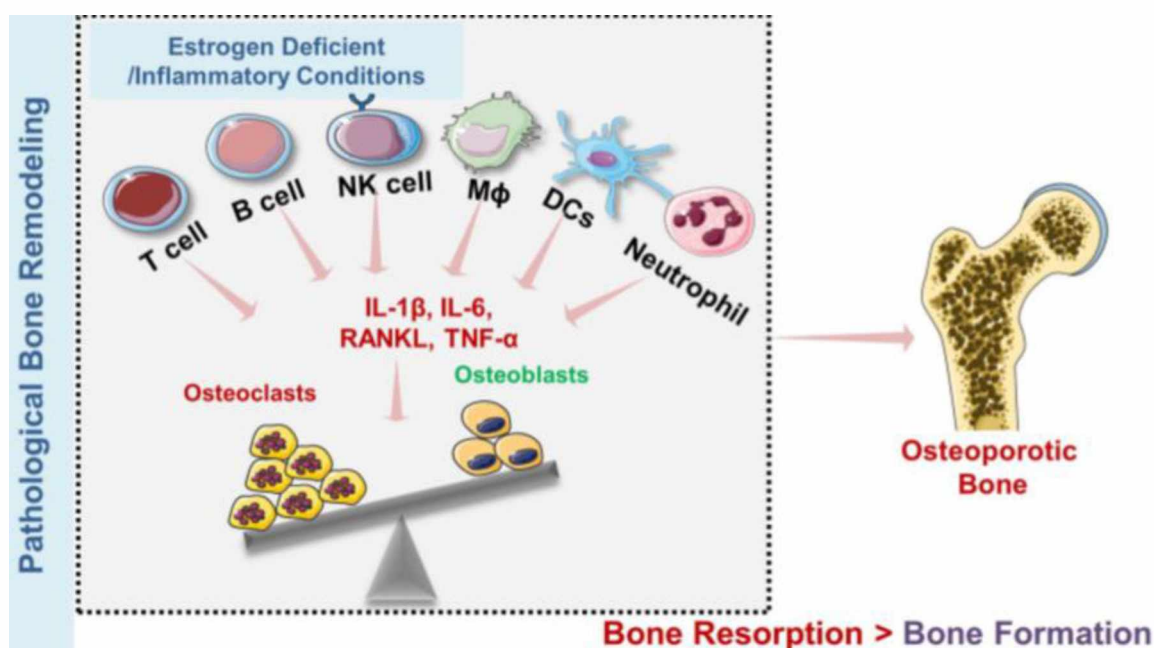


Рис.4. Роль факторов иммунной системы в ремоделировании костной ткани при патологии. По [27].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Edited by I.V. Poddubnaya, V.G. Savchenko. Moscow: Buki-Vedi; 2018.[Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. Москва: Буки-Веди; 2018].
2. Chiorazzi N., Chen S.S., Rai K.R. Chronic Lymphocytic Leukemia. Cold Spring Harb Perspect Med 2021;11(2):a035220.
3. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIC of Radiology" of the Ministry of Health of Russia; 2019. [Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019].
4. Kikushige Y. Pathophysiology of chronic lymphocytic leukemia and human B1 cell development. Int J Hematol 2020;111(5):634-641.
5. Eichhorst B., Robak T., Montserrat E. et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2021;32(1):23-33.
6. Campo E., Cymbalista F., Ghia P. et al. TP53 aberrations in chronic lymphocytic leukemia: an overview of the clinical implications of improved diagnostics. Haematologica 2018;103(12):1956-1968.
7. Hematology: a guide for doctors. Edited by N.N. Mamaev. 3rd ed., supplemented and corrected. Saint Petersburg: SpecLit; 2019.[Гематология: руководство для врачей. Под ред. Н.Н. Мамаева. 3-изд., доп. и испр. Санкт-Петербург: СпецЛит; 2019].
8. Brazdilova K., Plevova K., Skuhrova Francova H. et al. Multiple productive IGH rearrangements denote oligoclonality even in immunophenotypically monoclonal CLL. Leukemia 2018;32(1):234-236.

9. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Belaia Z.E., Rozhinskaia L.I. Osteoporosis: from a rare symptom of endocrine diseases to the tacit epidemic of XX-XXI centuries. *Problemy endokrinologii* 2011; 57(1): 35-45. [Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Остеопороз – от редкого симптома эндокринных болезней до безмолвной эпидемии 20-21 века. *Проблемы эндокринологии* 2011; 57(1): 35-45].
10. Ershova O.B., Belova K.Yu., Belov M.V. et al. Epidemiology of fractures of the proximal femur in the urban population of the Russian Federation: results of a multicenter study. In: Materials of the scientific and practical conference "Osteoporosis is the most important multidisciplinary health problem of the XXI century". Saint Petersburg; 2012. p. 23-27. [Ершова О.Б., Белова К.Ю., Белов М.В. и др. Эпидемиология переломов проксимального отдела бедренной кости у городского населения Российской Федерации: результаты многоцентрового исследования. В: Материалы научно-практической конференции «Остеопороз – важнейшая мультидисциплинарная проблема здравоохранения XXI века». Санкт-Петербург; 2012. с. 23-27].
11. Rosen C.J. The Epidemiology and Pathogenesis of Osteoporosis. 2020 Jun 21. In: Feingold K.R., Anawalt B., Blackman M.R. et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. URL :https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278943/ (accessed 16.03.2023).
12. Petty L., Stephens D., Sharma A. ODP090 Fragility Fractures and Osteoporosis Screening in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Endocr Soc* 2022;6(Suppl.1): A162-A163.
13. Aganov D.S., Tyrenko V.V., Tsygan E.N. et al. The role of cytokine system rankl/rank/opg in the regulation of bone metabolism. *Geny & kletki* 2014; 9(4): 50-52. [Аганов Д.С., Тыренко В.В., Цыган Е.Н. и др. Роль цитокиновой системы RANKL/RANK/OPG в регуляции минерального обмена костной ткани. *Гены & клетки* 2014; 9(4): 50-52].
14. Walsh M.C., Choi Y. Regulation of T cell-associated tissues and T cell activation by RANKL-RANK-OPG. *J Bone Miner Metab* 2021;39(1):54-63.
15. Walsh M.C., Takegahara N., Kim H., Choi Y. Updating osteoimmunology: regulation of bone cells by innate and adaptive immunity. *Nat Rev Rheumatol* 2018;14(3):146-156.
16. Shinohara M., Chang B.Y., Buggy J.J. et al. The orally available Btk inhibitor ibrutinib (PCI-32765) protects against osteoclast-mediated bone loss. *Bone* 2014;60:8-15.
17. Kleber M., Ntanas-Stathopoulos I., Dimopoulos M.A., Terpos E. Monoclonal antibodies against RANKL and sclerostin for myeloma-related bone disease: Can they change the standard of care? *Expert Rev Hematol* 2019; 12: 651-663.
18. Anam A.K., Insogna K. Update on Osteoporosis Screening and Management. *Med Clin North Am* 2021;105(6):1117-1134.
19. Srivastava R.K., Dar H.Y., Mishra P.K. Immunoporosis: Immunology of Osteoporosis-Role of T Cells. *Front Immunol* 2018;9:657.
20. Srivastava R.K., Sapra L. The Rising Era of "Immunoporosis": Role of Immune System in the Pathophysiology of Osteoporosis. *J Inflamm Res* 2022;15:1667-1698.
21. Sapra L., Azam Z., Rani L. et al. "Immunoporosis": Immunology of Osteoporosis. *Proc Natl Acad Sci India Section B: Biol Sci* 2021;91: 511-519.
22. Saxena Y., Routh S., Mukhopadhyaya A. Immunoporosis: Role of Innate Immune Cells in Osteoporosis. *Front Immunol* 2021;12:687037.
23. Liu J., Zhang D., Cao Y. et al. Screening of crosstalk and pyroptosis-related genes linking periodontitis and osteoporosis based on bioinformatics and machine learning. *Front Immunol* 2022;13:955441.
24. Saalbach A., Kunz M. Impact of Chronic Inflammation in Psoriasis on Bone Metabolism. *Front Immunol* 2022;13:925503.

25. Ponzetti M., Rucci N. Updates on Osteoimmunology: What's New on the Cross-Talk Between Bone and Immune System. *Front Endocrinol* 2019; 10:236.
26. Tao Z., Wang J., Wen K. et al. Pyroptosis in Osteoblasts: A Novel Hypothesis Underlying the Pathogenesis of Osteoporosis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;11:548812.
27. Srivastava R.K., Sapra L. The Rising Era of "Immunoporosis": Role of Immune System in the Pathophysiology of Osteoporosis. *J Inflamm Res* 2022;15:1667-1698.
28. Yim M. The Role of Toll-Like Receptors in Osteoclastogenesis. *J Bone Metab* 2020;27(4):227-235.
29. Yao Y., Cai X., Ren F. et al. The Macrophage-Osteoclast Axis in Osteoimmunity and Osteo-Related Diseases. *FrontImmunol* 2021; 12:664871.
30. Sirufo M.M., Suppa M., Ginaldi L., De Martinis M. Does Allergy Break Bones? Osteoporosis and Its Connection to Allergy. *Int J MolSci* 2020; 21(3):712.
31. Seely K.D., Kotenko C.A., Douglas H. et al. The Human Gut Microbiota: A Key Mediator of Osteoporosis and Osteogenesis. *Int J MolSci* 2021;22(17):9452.
32. Cronin O., Lanham-New S.A., Corfe B.M. et al. Role of the Microbiome in Regulating Bone Metabolism and Susceptibility to Osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2022;110(3):273-284.
33. Charoenngam N., Shirvani A., Kalajian T.A. et al. The effect of various doses of oral vitamin D(3) supplementation on gut microbiota in healthy adults: a randomized, double-blinded, dose-response study. *AnticancerRes* 2020;40:551-556.
34. Rizzoli R., Biver E. Are Probiotics the New Calcium and Vitamin D for Bone Health? *CurrOsteoporos Rep* 2020;18(3):273-284.
35. Wallimann A., Magrath W., Pugliese B. et al. Butyrate Inhibits Osteoclast Activity In Vitro and Regulates Systemic Inflammation and Bone Healing in a Murine Osteotomy Model Compared to Antibiotic-Treated Mice. *Mediators Inflamm* 2021;2021:8817421.
36. Zemanova N., Omelka R., Mondockova V. et al. Roles of Gut Microbiome in Bone Homeostasis and Its Relationship with Bone-Related Diseases. *Biology (Basel)* 2022;11(10):1402.
37. Zhao F., Guo Z., Kwok L.Y. et al. Bifidobacterium lactis Probio-M8 improves bone metabolism in patients with postmenopausal osteoporosis, possibly by modulating the gut microbiota. *Eur J Nutr* 2023;62(2):965-976.
38. Xu Q., Li D., Chen J. et al. Crosstalk between the gut microbiota and postmenopausal osteoporosis: Mechanisms and applications. *IntImmunopharmacol* 2022;110:108998.
39. Hua J., Ide S., Ohara S. et al. Hypercalcemia and osteolytic bone lesions as the major symptoms in a chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma patient: a rare case. *J ClinExpHematop* 2018;58(4):171-174.
40. Valderrábano R.J., Wu J.Y. Bone and blood interactions in human health and disease. *Bone* 2019;119:65-70.
41. Giannoni P., Marini C., Cutrona G. et al. Chronic lymphocytic leukemia cells impair osteoblastogenesis and promote osteoclastogenesis: role of TNF α , IL-6 and IL-11 cytokines. *Haematologica* 2021;106(10):2598-2612.
42. Alankus B., Ecker V., Vahl N. et al. Pathological RANK signaling in B cells drives autoimmunity and chronic lymphocytic leukemia. *J Exp Med* 2021; 218(2):e20200517.
43. Marini C., Bruno S., Fiz F. et al. Functional Activation of Osteoclast Commitment in Chronic Lymphocytic Leukaemia: a Possible Role for RANK/RANKL Pathway. *Sci Rep* 2017;7(1):14159.
44. El-Gazzar A., Högler W. Mechanisms of Bone Fragility: From Osteogenesis Imperfecta to Secondary Osteoporosis. *Int J MolSci* 2021;22(2):625.

Сведения об авторах:

Осиков Михаил Владимирович—д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патофизиологии, начальник управления по научной и инновационной работе, ведущий научный сотрудник НОЦ "Проблемы фундаментальной медицины" Южно-Уральского государственного медицинского университета, руководитель научного отдела ГБУЗ ЧОКБ, 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 64. Тел.: 8 (919) 122-37-99. Факс: 8 (351) 260-77-55, prof.osikov@yandex.ru

Коробкин Егор Александрович – Врач-гематолог ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», старший лаборант НОЦ "Проблемы фундаментальной медицины" Южно-Уральского государственного медицинского университета

Федосов Алексей Анатольевич—к.м.н., доцент кафедры анатомии человека Института анатомии и морфологии имени академика Ю.М. Лопухина ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия; доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Синеглазова Альбина Владимировна —д.м.н., доцент, заведующий кафедрой поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань

Для ссылки: Ковалев М.А. Клинико-иммунологическая эффективность применения топической озонотерапии после хирургического лечения экссудативных поражений пространства Рейнке /Ковалев М.А.¹, Давыдова Е.В.², Зурочка А.В.³, Первухина Ю.А.²// Южно-Уральский медицинский журнал. – 2023. – №1. – С.18-26.

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ТОПИЧЕСКОЙ ОЗОНОТЕРАПИИ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭКССУДАТИВНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПРОСТРАНСТВА РЕЙНКЕ

Ковалев М.А.¹, Давыдова Е.В.², Зурочка А.В.³, Первухина Ю.А.²

¹ Филиал №3 «ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр высоких Медицинских технологий (НМИЦ Минобороны РФ)», г. Одинцово, Московская обл., Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск, Российская Федерация

³ ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук», г. Екатеринбург, Российская Федерация

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EFFICACY OF TOPICAL OZONE THERAPY AFTER SURGICAL TREATMENT OF EXUDATIVE LESIONS OF REINKE'S SPACE

Kovalev M.A.¹, Davydova E.V.², Zurochka A.V.³, Pervukhina Yu.A.²

¹ Branch №3 of the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for High Medical Technologies (NMIC of the Ministry of Defense of the Russian Federation), Odintsovo, Moscow Region, Russian Federation

² South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk, Russian Federation

³ Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (Yekaterinburg), Russian Federation

РЕЗЮМЕ

Высокая медико-социальная значимость опухолеподобных экссудативных заболеваний голосовых складок обусловлена влиянием на профессиональную сферу пациентов. Современное хирургическое лечение включает малоинвазивные технологии деструкции полипозных разрастаний. Важное место в реабилитации занимает послеоперационная терапия, направленная на редукцию воспалительных процессов и фонопедическую коррекцию.

Материалы и методы: После лазерного удаления новообразований голосовых складок пациентам одной из равновеликих подгрупп проводилась топическая озоноте-

рапия в виде аппликаций озонированного оливкового масла ОТРИ®6000 на операционную зону, ежедневно, курсом 7 дней. Цитокины в слизистом отделяемом определяли при помощи мультиплексного анализа на иммуноанализаторе Luminex Magpix 100 (США), с использованием тест-системы мультиплексного анализа Bio-Plex (MERZ, Германия). Оценивали акустические характеристики по 5-ти балльной шкале и время максимальной фонации. Статистическую обработку проводили при помощи программы IBM SPSS Statistics 19.

Результаты: На фоне топической озонотерапии на 7-е сутки показано значимое уменьшение выраженности воспалительных изменений в ране, уровней провоспалительных цитокинов и хемокинов (TNF- α , IL-6, IL-8, I-TAC), степени охриплости голоса и увеличение времени максимальной фонации. 10-е сутки лечения характеризовались полной редукцией воспалительных явлений в зоне операции, снижением уровня провоспалительных цитокинов и хемокинов до показателей здоровых лиц, восстановлением фонаторной способности голосовых складок.

Заключение: применение топической озонотерапии в раннем послеоперационном периоде показало высокую клинико-иммунологическую эффективность, за счет реализации противовоспалительного, репаративного и других свойств озона и его дериватов.

Ключевые слова: хирургическое удаление экссудативных поражений пространства Рейнке, топическая озонотерапия

SUMMARY

The high medical and social significance of tumor-like exudative diseases of the vocal folds is due to the impact on the professional sphere of patients. Modern surgical treatment includes minimally invasive technologies for the destruction of polyposis growths. An important place in rehabilitation is occupied by postoperative therapy aimed at reducing inflammatory processes and phonopedic correction.

Materials and methods: After laser removal of vocal fold neoplasms, patients of one of the equal subgroups underwent topical ozone therapy in the form of applications of ozonated olive oil OTRI®6000 on the operating area, daily, for 7 days. Cytokines in the mucosal discharge were determined using multiplex analysis on a Luminex Magpix 100 immunoanalyzer (USA) using the Bio-Plex multiplex analysis test system (MERZ, Germany). Acoustic characteristics were evaluated on a 5-point scale and the time of maximum phonation. Statistical processing was carried out using the IBM SPSS Statistics 19 program.

Results: Against the background of topical ozone therapy on the 7th day, a significant decrease in the severity of inflammatory changes in the wound, the levels of pro-inflammatory cytokines and chemokines (TNF- α , IL-6, IL-8, I-TAC), the degree of hoarseness and an increase in the time to maximum phonations. The 10th day of treatment was characterized by a complete reduction of inflammatory phenomena in the surgical area, a decrease in the level of pro-inflammatory cytokines and chemokines to those of healthy individuals, and restoration of the phonatory ability of the vocal folds.

Conclusion: the use of topical ozone therapy in the early postoperative period showed high clinical and immunological efficacy due to the implementation of anti-inflammatory, reparative and other properties of ozone and its derivatives.

Keywords: surgical removal of exudative lesions of Reinke's space, topical ozone therapy

АКТУАЛЬНОСТЬ

Особая медико-социальная значимость группы экссудативных поражений пространства Рейнке (ЭППР) обусловлена широкой распространенностью патологии и ее важным влиянием на профессиональную сферу жизни пациентов [1, 2]. Более всего подвержены заболеванию профессионалы голоса: актеры, певцы, преподаватели, дикторы, деятельность которых предполагает хроническое перенапряжение голосового аппарата [3, 4]. Среди ЭППР различают полипы голосовых складок, голосовые узелки и отек Рейнке, эндоларингоскопический профиль которых достаточно разнообразен: от небольших размеров веретенообразно-стекловидной опухоли до тяжелого флотирующего утолщения при отеке Рейнке [5, 6]. При длительном течении заболевания образования становятся бугристыми и мутноватыми, но не теряют студенистости, развивается гипертрофия вестибулярных складок с формированием характерного тембра голоса, в ряде случаев наблюдается уплотнение новообразований [5, 6, 7].

Современные подходы к терапии ЭППР носят персонализированный характер. При значительной выраженности полипозной дегенерации, рецидивирующем характере заболевания, дыхательных расстройствах, прибегают к хирургическому лечению, например, лазерной резекции новообразований, радиохирургическому методу [8, 9]. Щадящие малоинвазивные методы хирургического лечения с минимальным изменением анатомии голосовых складок способствуют более быстрому и полному восстановлению голосообразующей функции и возвращению пациентов в профессиональную деятельность.

Одним из патогенетически обоснованных методов восстановительной терапии, направленной на скорую редукцию воспалительных явлений в ране, коррекцию репаративных процессов, может являться применение локальной озонотерапии в раннем послеоперационном периоде.

Мультимодальные свойства медицинского озона оказывают положительное системное воздействие на функционирование ключевых гомеостатических систем и локальное, включающее бактерицидный, фунгицидный, вирулицидный, противовоспалительный, антигипоксический и иммунокорригирующий эффекты, многократно подтвержденные клиническими и экспериментальными наблюдениями [10].

Целью исследования явилась оценка клинко-иммунологической эффективности топической озонотерапии в раннем периоде после хирургического удаления экссудативных поражений пространства Рейнке.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В изучении эффективности топической озонотерапии после хирургического удаления ЭППР участвовали 72 пациента (средний возраст $40,2 \pm 2,9$ года) с верифи-

цированным диагнозом МКБ-10 J38.1 Полип голосовой складки и гортани (основная группа 1). Критериями исключения служили наличие любой воспалительной патологии ЛОР-органов, иммунодефицитные состояния. Контрольная группа (2) включала 20 здоровых лиц в возрасте от 25 до 45 лет. Хирургическое удаление новообразований проводилось с помощью фибробронхоскопа OlympusTYPEP150 (Япония) с интегрированным CO₂ лазером LumenisAcuPulse (Израиль) по стандартной технологии. После оперативного вмешательства методом простой рандомизации все пациенты были разделены на две равновеликие подгруппы: 1а (n=36) – пациенты, получающие ежедневно со 2-х суток однократно ингаляционную терапию 0,9% раствором хлорида натрия и 1б (n=36) – пациенты, которым дополнительно проводилась топическая озонотерапия, в виде ежедневных однократных эндоларингеальных аппликаций озонированного оливкового масла ОТРИ®6000 (ООО "Медозонс", г. Нижний Новгород, Россия). Курс лечения 7 дней. Всем пациентам рекомендован голосовой покой и воздержание от курения. Клинический осмотр проводили в динамике на 3-и, 7-е и 10-е сутки. Забор слизистого отделяемого с голосовых складок для иммунологического исследования проводили на 7-е и 10-е сутки с помощью микроаспиратора.

Определение провоспалительных цитокинов в слизистом отделяемом проводили при помощи мультиплексного анализа на иммуноанализаторе Luminex Magpix 100 (США) с использованием тест-системы мультиплексного анализа Bio-Plex (MERZ, Германия) с перерасчетом содержания цитокинов на пг/мг белка. Акустические характеристики, в частности, степень охриплости голоса (СОГ) оценивали по 5-ти балльной шкале [11] и длительности фонационного выдоха (время максимальной фонации, ВМФ). Статистическую обработку проводили с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 19. Характеристика выборок представлена в формате Me (Q25;Q75), где Me – медиана, Q25, Q75 – значение нижнего и верхнего квартилей соответственно. Сравнение показателей производили с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни, с учетом поправки Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При клинико-инструментальном исследовании в раннем послеоперационном периоде у всех пациентов была отмечена воспалительная реакция в зоне операции в виде гиперемии, отека, наличия фибринозного налета, выраженной сосудистой инъекции тканей, западения краев голосовых складок при фонации, болевых ощущений.

Клиническую оценку состояния раневой поверхности в подгруппах 1а и 1б проводили по балльной шкале от 0 до 3 (0 баллов – симптом отсутствовал, 1 балл – симптом незначительно выражен, 2 балла – умеренно выражен и 3 балла – симптом значительно выражен), с подсчетом суммарного балла в динамике на 3-и, 7-е и 10-е сутки по следующим критериям: выраженность гиперемии слизистой оболочки, отек, инфильтрация тканей, наличие фибринозного налета, выраженность сосудистой реакции, боль при глотании.

На 3-е сутки после хирургического вмешательства в подгруппах 1а и 1б зафиксировано высокое суммарное количество баллов, отражающее максимальную выра-

женность клинических признаков воспалительного процесса в области операционной раны ((18,0 (16,2;18,0) и 17,7 (15,4;18,0), соответственно), что значительно отличалось от показателей до хирургического вмешательства (0,31 (0,1;0,5)). На 7-е сутки послеоперационного течения в подгруппе 1б, получающей топическую озонотерапию, суммарно все показатели, отражающие воспалительные изменения в ране, были значительно снижены (9,8 (6,7;10,2) баллов) в сравнении с подгруппой 1а (13,9 (11,4;15,6) баллов), однако, не достигали уровня, определенного у пациентов до момента хирургического лечения. На 10-е сутки озонотерапии (подгруппа 1б) отмечено практически полное отсутствие отежных явлений, инфильтрации тканей и болевых субъективных ощущений при глотании и фонации (суммарно (0,6 (0,4;0,8) баллов), сравнимое с состоянием до оперативного вмешательства, что отражает положительное влияние озона и его дериватов на динамику воспалительных изменений в ране. В литературных источниках приведено достаточное количество клинических данных, подтверждающих противовоспалительное действие озона и его дериватов при различной патологии [12, 13, 14]. Доказано, что обработка раневой поверхности озонированным маслом способствует сокращению сроков репарации за счет увеличения миграции фибробластов, реализуемой через сигнальный путь фосфоинозитид-3-киназа (PI3K)/протеинкиназа В (Akt)/mTOR [15], увеличения степени аутофагии в ране и посредством активации AMP-активируемой протеинкиназы (AMPK)/mTOR [16].

Противоболевой эффект терапии достигается путем подавления метаболитами озона синтеза алгопептидов, в частности продуктов арахидоновой кислоты.

Субъективная оценка качества голоса до оперативного лечения показала высокие показатели СОГ (3,1 (2,8;3,6) баллов) и снижение ВМФ (12,6 (10,4;13,4) сек) у всех пациентов с ЭППР до хирургического лечения в сравнении со здоровыми лицами ((0,1(0,0;0,1) баллов и 24,4(22,1;26,3) сек, соответственно). На 3-е сутки послеоперационного периода значимых положительных изменений со стороны изучаемых акустических параметров не зафиксировано, при этом в подгруппе 1а более 70% пациентов имели тяжелую степень охриплости, в подгруппе 1б, число таких пациентов составило 57%, а показатель ВМФ в обеих подгруппах значительно снизился в сравнении с показателем до операции, что обусловлено альтерацией тканей голосовых складок при проведении оперативного вмешательства.

На 7-е сутки в подгруппе 1б, получающей озонотерапию зафиксировано значимое снижение СОГ (2,1 (1,8;2,5) балла) и увеличение ВМФ (16,5 (15,2;18,9) сек) в сравнении с аналогичными показателями подгруппы 1а СОГ (2,5 (2,1;2,8) баллов), ВМФ (14,2 (12,3;15,0) сек) и определенными до хирургического вмешательства СОГ (3,1 (2,8;3,6) балла) и ВМФ (12,6 (10,4;13,4) сек).

На 10-е сутки показатель СОГ в подгруппе 1б значительно снизился (1,2 (1,0;1,4) балла) в сравнении с подгруппой 1а (1,8 (1,6;2,0) балла), а время максимальной фонации увеличилось (22,1 (20,2;24,2) сек) в сравнении с подгруппой 2а, (18,8 (17,8;20,1) сек) до показателя здоровых лиц.

Альтерация тканей голосовых складок во время оперативного удаления новообразований запускает процесс реактивного воспаления, уже в первые минуты после опе-

ративного вмешательства. С помощью высокотехнологичного мультиплексного анализа, позволяющего проводить определение биологически активных веществ в минимальном объеме секрета, нами проведено определение концентрации основных провоспалительных цитокинов и хемокинов в слизистом секрете голосовых складок на 7-е и 10-е сутки после хирургического удаления новообразований на фоне озонотерапии (таблица 1).

Таблица 1. Содержание провоспалительных цитокинов и хемокинов в слизистом отделяемом голосовых складок на фоне озонотерапии (Me (Q₂₅;Q₇₅))

Группы	Группа 2 Здоровые лица (n=20)	ЭППР				
		Группа 1 До хирургического удаления (n=72)	7-е сутки		10-е сутки	
			Подгруппа 1a (n=36)	Подгруппа 1б (n=36)	Подгруппа 1a (n=36)	Подгруппа 1б (n=36)
IFN-γ	5,3 (4,3;6,4)	6,4 (4,2;9,1)	18,9 (12,1;23,3) *, **	12,7 (10,2;14,3) *, **	11,3 (8,5;12,5) *	7,1 (5,5;8,3) #
TNF-α	2,6 (1,4;4,2)	3,8 (1,3;4,7)	14,1 (10,5;16,1) *, **	9,2 (6,6;11,4) *, **, #	6,8 (4,7;8,9) *, **	4,1 (2,8;5,1) #
IL-1β	4,8 (3,2;6,1)	5,9 (4,6;8,2)	15,0 (12,3;17,7) *, **	12,1 (10,3;14,2) *, **	9,9 (8,2;10,4)*, * *	6,8 (5,8;7,2) #
IL-6	2,3 (1,4;4,2)	3,2 (1,3;4,6)	9,3 (6,3;10,1)	5,3 (4,8;7,8) *, **, #	4,1 (3,8;6,2)	4,2 (3,2;5,1)
IL-8	13,1 (10,4;16,2)	12,4 (10,8;15,2)	24,3 (20,5;26,2) *, **	16,7 (14,1;19,3) #	18,6 (16,9;19,1) *, **	14,6 (12,3;15,8) #
I-TAC	14,4 (11,6;16,2)	15,3 (12,4;16,5)	19,2 (18,1;23,2) *, **	13,4 (8,6;15,7) #	16,3 (14,6;17,8)	12,3 (9,6;14,3) #

Примечание. * – значимые, согласно критерия Манна-Уитни ($p \leq 0,02$) различия с группой 2; ** – с группой 1; # – с подгруппой 1a

В группе пациентов с ЭППР до хирургического лечения показатели провоспалительных цитокинов и хемокинов не имели значимых различий с группой здоровых лиц, что свидетельствует об отсутствии признаков острого воспалительного процесса в тканях голосовых складок и подтверждается клиническими наблюдениями.

На фоне озонотерапии на 7-е сутки послеоперационного периода на фоне наблюдаемых клинических признаков стихания воспалительных явлений в зоне оперативного вмешательства имело место значимое снижение, до значений контрольной группы, уровней TNF-α и IL-6, а также хемокинов IL-8 и I-TAC в слизистом отделяемом в сравнении с подгруппой 1a.

На 10-е сутки все изучаемые параметры подгруппы 1б, получающей озонотерапию, были зафиксированы на уровне показателей здоровых лиц.

Противовоспалительное действие дериватов озона опосредовано модуляцией в клетке ряда механизмов: регуляции окислительно-восстановительного гомеостаза, подавления активности провоспалительных генов (NF-κB), подавления участия РНК-полимеразы II в транскрипции генов провоспалительных цитокинов [17]. Доказано, что озон и продукты его метаболизма подавляют активность NF-κβ – опосредованную продукцию провоспалительных цитокинов, таких как IFN-γ, TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8, IL-17, IL-23 [18]. В свою очередь, понижающая регуляция в отношении хемокинов, в частности IL-8, способствует ограничению миграции и накопления в тканях нейтрофилов, основных источников АФК, тем самым сокращая площадь вторичной альтерации и способствуя ускорению сроков редукции воспалительных явлений [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами продемонстрировано положительное влияние озона и его дериватов, применяемых в виде озонированного растительного масла, на динамику клинических проявлений раневого процесса и субъективных акустических показателей качества голоса. Применение озонотерапии в раннем послеоперационном периоде после удаления новообразований основано на мультимодальных эффектах озона, включающих модуляцию синтеза про- и противовоспалительных цитокинов, ферментов антиоксидантной защиты, шоковых протеинов, что в целом позволяет проявлять иммуномодулирующие, про- и антиоксидантные, антигипоксические свойства, позитивно влиять на репаративные процессы в ране.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Daikhes N.A., Bykova V.P., Ponomarev A.B., Davudov Kh.Sh. Clinical pathology of the larynx : guide-atlas. Moscow : Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2009. [Дайхес Н.А., Быкова В.П., Пономарев А.Б., Давудов Х.Ш. Клиническая патология гортани : руководство-атлас. Москва: Медицинское информационное агентство; 2009].
2. Stepanova Yu.E., Konoplev O.I., Gotovyakhina T.V. et al. Acute and chronic laryngitis in the subjects engaged in the voice and speech professions. Vestnik otorinolaringologii 2019; 1: 68-71. [Степанова Ю.Е., Коноплев О.И., Готовяхина Т.В. и др. Острые и хронические ларингиты у профессионалов голоса. Вестник оториноларингологии 2019; 1: 68-71].
3. Milovanovic J., Vukasinovic M., Jotic A. et al. Relationship between socio-demographic characteristics and vocal fold nodules, polyps and oedema. Acta Otorhinolaryngol Ital 2018; 38(5): 424-430.
4. Kunel'skaya N.L., Romanenko S.G., Pavlikhin O.G. et al. Etiological factors of voice function impairment at singers of musical theatres. Rossiiskaya otorinolaringologiya 2020; (2): 51-56. [Кунельская Н.Л., Романенко С.Г., Павлихин О.Г. и др. Этиологические факторы нарушения голосовой функции у вокалистов музыкального театра. Российская оториноларингология 2020; (2): 51-56].
5. Pestana P.M., Vaz-Freitas S., Manso M.C. Prevalence of voice disorders in singers: systematic review and metaanalysis. J Voice 2017; 31(6): 722-727.
6. Stachler R.J., Francis D.O., Schwartz S.R. et al. Clinical practice guideline: hoarseness (dysphonia) (Update). Otolaryngol Head Neck Surg 2018; 158 (1 suppl): 1-42.

7. Stepanova Y.E., Mokhotaeva M.V., Korneenkov A.A. Acoustic characteristics of the voice in representatives of vocal and speech professions with hypotonic dysphonia. *Rossiyskaya otorinolaringologiya* 2021; 4: 58-63. [Степанова Ю.Е., Мохотаева М.В., Корнеев А.А. Акустические характеристики голоса у представителей голосоречевых профессий с функциональной дисфонией по гипотонусному типу. *Российская оториноларингология* 2021; 4: 58-63].
8. Salmen T., Ermakova T., Schindler A. et al. Efficacy of microsurgery in Reinke's oedema evaluated by traditional voice assessment integrated with the Vocal Extent Measure (VEM). *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2018; 38(3): 194-203.
9. Grigaliute E., Fiamingo M.N., Albanese P.G., La Mantia I. Phonosurgery of Reinke's edema with microdebrider. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2022; 279(8): 4053-4059.
10. Bocci V., Valacchi G. Nrf2 activation as target to implement therapeutic treatments. *Front Chem* 2015; 3: 4.
11. Mokhotaeva M.V., Lopatina L.V. Application of objective and subjective methods of voice quality assessment in phonopedic practice. In: VIII St. Petersburg International Forum of Otorhinolaryngologists of Russia. Saint Petersburg; 2019. p. 303-304. [Мохотаева М.В., Лопатина Л.В. Применение объективных и субъективных методов оценки качества голоса в фonoпедической практике. В: VIII Петербургский международный форум оториноларингологов России. Санкт-Петербург; 2019. с. 303-304].
12. Gupta G., Mansi B. Ozone therapy in periodontics. *J Med Life*. 2012;5:59-67.
13. Clavo B., Santana-Rodriguez N., Llontop P. et al. Ozone Therapy in the Management of Persistent Radiation-Induced Rectal Bleeding in Prostate Cancer Patients. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 2015: 480369.
14. Khatri I., Moger G., Kumar N.A. Evaluation of effect of topical ozone therapy on salivary Candidal carriage in oral candidiasis. *Indian J Dent Res* 2015;26:158-162.
15. Xiao W., Tang H., Wu M. et al. Ozone oil promotes wound healing by increasing the migration of fibroblasts via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Biosci Rep* 2017; 37(6): BSR20170658.
16. Zhao X., Li Y., Lin X. et al. Ozone induces autophagy in rat chondrocytes stimulated with IL-1 β through the AMPK/mTOR signaling pathway. *J Pain Res* 2018; 11: 3003-3017.
17. Kobayashi E.H., Suzuki T., Funayama R. et al. Nrf2 suppresses macrophage inflammatory response by blocking proinflammatory cytokine transcription. *Nat Commun* 2016; 7: 11624.
18. Martínez-Sánchez G., Al-Dalain S.M., Menéndez S. et al. Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot. *Eur J Pharm* 2005; 523: 151-161.
19. Galiè M., Costanzo M., Nodari A. et al. Mild ozonisation activates antioxidant cell response by the Keap1/Nrf2 dependent pathway. *Free Radic Biol Med* 2018; 124: 114-121.

Сведения об авторах:

Ковалев Михаил Александрович – заведующий отделением оториноларингологии Филиал №3 «ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий (НМИЦ ВМТ) им. А.А. Вишневого» Минобороны РФ, Российская Федерация, Московская обл., 143000, г. Одинцово, ул. Маршала Бирюзова, д.1. lor.kovalev@mail.ru

Давыдова Евгения Валерьевна – д.м.н., доцент, профессор кафедры Медицинской реабилитации и спортивной медицины ФГБОУ ВО Южно-Уральский государст-

венный медицинский университет Минздрава России, 454092, Российская Федерация, Уральский федеральный округ, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, davidova-ev.med@yandex.ru

Зурочка Александр Владимирович – д.м.н., профессор, Заслуженный деятель науки РФ, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН ИИиФ УрО РАН (г. Екатеринбург) заведующий лаборатории молекулярной генетики и биотехнологии Южно-Уральского государственного университета (Национальный исследовательский университет), 454080, Российская Федерация, Уральский федеральный округ, Челябинская область, г. Челябинск, av_zurochka@mail.ru

Первухина Юлия Анатольевна – к.м.н., доцент кафедры Медицинской реабилитации и спортивной медицины ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 454092, Российская Федерация, Уральский федеральный округ, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, lfk74@mail.ru

Для ссылки: Нефедьева Ю.В. Современные особенности иммунопатогенеза псориаза на примере клинического случая /Нефедьева Ю.В.¹, Зиганшин О.Р.¹, Захарова М.А.¹, Семенова И.В.²,Латанская О.А.¹// Южно-Уральский медицинский журнал. – 2023. – №1 – С. 27-33.

СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИММУНОПАТОГЕНЕЗА ПСОРИАЗА НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Нефедьева Ю.В.¹, Зиганшин О.Р.¹, Захарова М.А.¹, Семенова И.В.², Латанская О.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра дерматовенерологии, Челябинск, 454092

²ГБУЗ «Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер», Челябинск, 454048

MODERN FEATURES OF IMMUNOPATOGENESIS OF PSORIASIS ON THE EXAMPLE OF A CLINICAL CASE

Nefed'eva J.V.¹, Ziganshin O.R.¹, Zakharova M.A.¹, Semenova I.V.², Latanskaya O.A.¹

¹ Chelyabinsk State Medical University, Department of Dermatovenereology, Chelyabinsk, Russia, 454092

²Chelyabinsk Regional Clinical Dermatovenereologic Dispensary, Chelyabinsk, Russia, 454048

РЕЗЮМЕ

Псориаз – распространенное иммуноопосредованное хроническое заболевание кожи с измененной дифференцировкой кератиноцитов, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами. В 30% случаев псориаз осложняется псориатическим артритом.

Интерлейкин-17 (ИЛ-17) играет важную роль в развитии псориаза. ИЛ-17А играет ключевую роль в патогенезе бляшечного псориаза и псориатического артрита. Ингибирование данного цитокина приводит к значимому улучшению в течении заболевания. Нетакимаб представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, ингибитор интерлейкина 17А. Способствует уменьшению воспаления и гиперкератоза, снижению уровня С-реактивного белка. Применение нетакимаба у пациентов с бляшечным псориазом в дозе 120 мг обеспечивает более выраженное очищение кожных покровов. При применении нетакимаба отмечено улучшение симптомов и признаков заболевания, улучшение качества жизни, связанное с функциональным ста-

тусом и состоянием здоровья, а также замедление прогрессирования псориатического артрита. Авторы приводят результаты собственного клинического наблюдения у пациента, получавшего лечение препаратом нетакимаб. В результате проведенной терапии индекс DAPSA у пациента уменьшился на 71% до 7,9.

Ключевые слова: псориаз, псориатический артрит, генно-инженерная биологическая терапия, нетакимаб

SUMMARY

Psoriasis is a common immune-mediated chronic skin disease with altered differentiation of keratinocytes, an imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines. Up to 30% of psoriasis cases are complicated by psoriatic arthritis.

Interleukin-17 (IL-17) plays an important role in the development of psoriasis. IL-17A plays a key role in the pathogenesis of plaque psoriasis and psoriatic arthritis. Inhibition of this cytokine leads to a significant improvement in the course of the disease. Netakimab is a recombinant humanized monoclonal antibody, an inhibitor of interleukin 17A. It helps to reduce inflammation and hyperkeratosis, reducing the level of C-reactive protein. The use of netakimab in patients with plaque psoriasis at a dose of 120 mg provides a more pronounced cleansing of the skin. With the use of netakimab, there was an improvement in symptoms and signs of the disease, an improvement in the quality of life associated with the functional status and health status, as well as a slowdown in the progression of psoriatic arthritis. The authors present the results of their own clinical observation in a patient treated with netakimab. As a result of the therapy, the patient's DAPSA index decreased by 71% to 7.9.

Keywords: psoriasis, psoriatic arthritis, genetic engineering biological therapy, netakimab

Проблема псориаза является одной из самых актуальных в связи с широкой распространенностью, по данным статистики 2-4% населения страдают данной патологией. Псориаз – это иммуноопосредованное многофакторное хроническое воспалительное заболевание кожи с гиперпролиферацией и измененной дифференцировкой кератиноцитов [1, 2]. В 30% случаев псориаз осложняется псориатическим артритом [3, 4, 5, 6]. Псориаз вызывает функциональные нарушения и психологические трудности, приводящие к изменению качества жизни [7].

Патогенез псориаза сложен и включает генетические, иммунологические факторы [8,9]. Псориаз обусловлен активацией Т-клеток, связанной с секрецией провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкин IL-17A, IL-22 и интерферон IFN- γ [10]. Другие иммунные клетки, такие как В-лимфоциты, макрофаги, моноциты, нейтрофилы и уровень естественных киллеров также повышены у пациентов с псориазом, поэтому они вносят свой вклад в его патогенез [11].

Псориаз часто ассоциируется с более высоким риском развития ожирения, резистентности к инсулину, диабета, депрессии, воспалительных заболеваний кишечника и некоторых злокачественных новообразований [12]. Псориаз в настоящее время рассматривается как хроническое системное воспалительное заболевание, связанное с повышенным сердечно-сосудистым риском [3].

Пациенты с распространенным псориазом чаще всего нуждаются в системной терапии. Применение метотрексата, синтетических ретиноидов, циклоспорина достаточно часто приводит к развитию побочных эффектов и требует тщательного клинико-лабораторного мониторинга на протяжении всего лечения. Применение генно-инженерной биологической терапии является новым и наиболее перспективным методом фармакотерапии псориаза. Механизм действия биопрепаратов осуществляется в виде таргетного блокирования функции одного или нескольких медиаторов воспаления, играющих ключевую роль в развитии патологического процесса [2].

Приводим описание клинического наблюдения пациента с псориазом.

Пациент Ф., 31 год считает себя больным с 2015 г., когда впервые появились высыпания на коже туловища, конечностей, волосистой части головы, зуд умеренный, периодический. Получал амбулаторное лечение с диагнозом распространенный псориаз гладкой кожи и волосистой части головы поместу жительства, с незначительным клиническим эффектом. Обострения псориаза 4 раза в год, заболевание носит непрерывно рецидивирующее течение, полных ремиссий не отмечал. В 2016 г. и 2018 г. получал ПУВА терапию в стационарном отделении круглосуточного пребывания Челябинского областного клинического кожно-венерологического диспансера (ЧОККВД), был выписан с клиническим выздоровлением. С июня 2019 г. лечился у ревматолога дексаметазоном 1 мг (2 таблетки) в сутки по поводу псориатического артрита, отменил препарат самостоятельно в сентябре 2019 г. После отмены дексаметазона пациент отмечал сильное обострение дерматологического процесса, обратился в консультативно-диагностическое отделение ЧОККВД. Проходил стационарное лечение в отделении круглосуточного пребывания ЧОККВД в сентябре 2019 года, получал ПУВА-терапию, после курса лечения эффект сохранялся в течение 2 недель, далее возникло сильное обострение дерматологического процесса. Пациент направлен на врачебную комиссию с диагнозом артропатический псориаз с распространенным поражением гладкой кожи. Прогрессирующая стадия. Смешанная форма. Тяжелое течение. Псориатический артрит 1-2 ст, полиартритический вариант НФС 2. Учитывая тяжелое течение заболевания, отсутствие эффекта от проводимой ранее терапии, принято решение о назначении курсового лечения препаратом наталимаб (эфлейра).

Жалобы при поступлении в стационарное отделение круглосуточного пребывания ЧОККВД на высыпания на коже туловища, конечностей, волосистой части головы, сопровождающиеся зудом, болезненность в области коленных суставов, межфаланговых суставах кистей и стоп.

Перенесенные заболевания: острые респираторные вирусные инфекции, грипп. Соматические заболевания: хронический гастрит. Травмы и операции отрицает. Гепатиты, туберкулез, сахарный диабет, венерические заболевания и ВИЧ-инфекцию отрицает. Донором не был. Аллергоанамнез не отягощен. Лекарственную непереносимость отрицает. Наследственный анамнез не отягощен.

Объективно: Общее состояние удовлетворительное. Органы и системы без особенностей. Температура тела 36,6°C. Периферические лимфоузлы не увеличены. Артериальное давление 120/80 мм. рт. ст., пульс 72 в минуту, удовлетворительного наполнения. Физиологические отправления в норме.

Локальный статус: дерматологический процесс носит распространенный, симметричный характер, локализуется на коже туловища, конечностей, волосистой части головы. Представлен множественными папулами округлой формы диаметром 1-2 см, бляшками неправильной формы от 3×5 см до 18×25 см, ярко-красного цвета, с четкими границами, выраженной инфильтрацией (рис. 1). В центральной части на поверхности папул и бляшек серебристо-белые чешуйки, периферическая зона свободна от чешуек, ярко-красного цвета. Триада Ауспитца положительная. Дермографизм розовый. Волосы не изменены. Ногтевые пластинки деформированы, положительные симптомы «наперстка» и «масляного пятна». Область суставов не изменена, подвижность в коленных суставах, межфаланговых суставах кистей и стоп ограничена из-за болезненности.

Данные лабораторных исследований.

Общий анализ крови (от 19.10.2020 г.): эритроциты – $4,1 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин – 122 г/л, цветной показатель 1,1, тромбоциты $300 \times 10^3/\text{мкл}$, лейкоциты – $4,9 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилы – 1%, палочкоядерные нейтрофилы – 2%, сегментоядерные нейтрофилы – 45%, лимфоциты – 27%, моноциты – 4%, СОЭ – 61 мм/ч.

Биохимический анализ крови (от 19.10.2020 г.): общий белок – 74 г/л, альбумин – 30 г/л, креатинин – 127 мкмоль/л, мочевины – 4,9 ммоль/л, АСТ – 38 Ед/л, АЛТ – 36 Ед/л, щелочная фосфатаза 98 Ед/л, общий билирубин – 12 мкмоль/л, глюкоза – 5,3 ммоль/л, холестерин – 4,1 ммоль/л, С реактивный белок – 43,1 мг/л. Анализ кала на яйца гельминтов (от 19.10.2020 г.): яйца гельминтов не обнаружены.

Иммуноферментный анализ сифилис отрицательный. Антитела антиген ВИЧ 1, 2, HbsAg, HCVAg (от 19.10.2020 г.): не обнаружены. Флюорография (от 15.10.2020 г.): структурной патологии не визуализируется.

УЗИ органов брюшной полости: патологии не обнаружено.

Пациент осмотрен ревматологом, эндокринологом, окулистом, фтизиатром, терапевтом по месту жительства, при обследовании исключены текущие и рецидивирующие инфекционные заболевания. Данных об онкопатологии не выявлено. Противопоказаний к терапии нетакимабом нет.

Пациент Ф.в отделении круглосуточного пребывания ЧОККВД получил терапию нетакимабом в виде двух подкожных инъекций по 1 мл (60 мг) каждая, «нагрузочная» доза 120 мг в виде четырех подкожных еженедельных инъекций на 0, 1, 2 неделе, которая в последующем вводилась каждые 2 недели до 10 недели включительно. Далее с 14 недели нетакимаб в качестве поддерживающей дозы 120 мг вводился 1 раз в 4 недели. Для стандартизированной оценки активности псориатического артрита и определения эффективности лечения использовали индекс DAPSA, который составил у пациента 28,1 до начала лечения нетакимабом. Через три месяца терапии нетакимабом у пациента был зафиксирован почти полный регресс высыпаний на коже туловища, конечностей, волосистой части головы, дерматологический процесс был представлен пятнами поствоспалительной гиперпигментации на месте бывших псориатических бляшек (рис. 2). Отмечалось снижение уровня С-реактивного белка на 82% до 7,8 мг/л, снижение СОЭ на 67% до 20 мм/ч. Через три месяца терапии нетакимабом индекс активности псориатического артрита DAPSA у пациента уменьшился на 71% и составил 7,9. Болевой синдром в области суставов после 3 месяцев терапии нетакимабом отсутствовал.

Рекомендации. Крайне важным является мультидисциплинарный подход к ведению пациентов с псориазом. Именно совместное ведение способно снизить риск прогрессирования системных проявлений и коморбидного фона, а также, предотвратить раннюю инвалидизацию пациентов с псориатическим артритом.

Пациент, описанный в клиническом случае с артропатическим псориазом, распространенным поражением гладкой кожи получил быстрое и стойкое улучшение состояния при применении наталиума. Качество препарата и его доступность, а также хороший клинический эффект и высокая безопасность позволяют считать препарат наталиумотличным выбором для пациентов с псориазом и псориатическим артритом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Khairutdinov V.R., Samtsov A.V. Features of treatment of patients with psoriasis with metabolic syndrome. *Vestnik dermatologi i ivenerologii* 2018; 94 (4): 68-72. [Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В. Особенности терапии больных псориазом с метаболическим синдромом. *Вестник дерматологии и венерологии* 2018; 94 (4): 68-72].
2. Nefed'eva Yu.V., Letyaeva O.I., Ziganshin O.R., Kozavchinskaya N.A. Experience in therapy of psoriasis' severe forms with secukinumab *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya* 2019; (3): 354-359. [Нефедьева Ю.В., Летяева О.И., Зиганшин О.Р., Козавчинская Н.А. Опыт терапии секукинумабом тяжелых форм псориаза. *Клиническая дерматология и венерология* 2019; 3: 354-359].
3. Kopeć-Pyciarz K., Makulska I., Zwolińska D. et al. Skin autofluorescence, as a measure of AGE accumulation in individuals suffering from chronic plaque psoriasis. *Mediators Inflamm* 2018; 2018:4016939.
4. Kurtovic N.O., Halilovic E.K. Serum Concentrations of Interferon Gamma (IFN- γ) in Patients with Psoriasis: Correlation with Clinical Type and Severity of the Disease. *Med Arch* 2018; 72(6): 410-413.
5. Benham H., Norris P., Goodall J. et al. Th17 and Th22 cells in psoriatic arthritis and psoriasis. *Arthritis Res Ther* 2013; 15(5): R136.
6. Houh Y.K., Kim K.E., Park H.J., Cho D. Roles of erythroid differentiation regulator 1 (Erdr1) on inflammatory skin diseases. *Int J Mol Sci* 2016; 17(12): 2059.
7. Kyriakou A., Patsatsi A., Vyzantiadis T.A., Sotiriadis D. Serum Levels of TNF- α , IL-12/23 p40, and IL-17 in Psoriatic Patients with and without Nail Psoriasis: A Cross-Sectional Study. *Scientific World Journal* 2014; 2014: 508178.
8. Han L., Hideaki S., Qi Zh. et al. Phenotypical analysis of ectoenzymes CD 39/CD 73 and adenosine receptor 2A in CD 4+ CD 25^{high} Foxp3⁺ regulatory T- cells in psoriasis. *Australas J Dermatol* 2018; 59(1): e31-e38.
9. Wang S., Xie Z., Shen Z. Serum procalcitonin and C-reactive protein in the evaluation of bacterial infection in generalized pustular psoriasis. *An Bras Dermatol* 2019; 94(5): 542-548.
10. Blauvelt A., Chiricozzi A. The immunologic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018; 55(3): 379-390.
11. Lu J., Ding Y., Yi X., Zheng J. CD19+ B cell subsets in the peripheral blood and skin lesions of psoriasis patients and their correlations with disease severity. *Braz J Med Biol Res* 2016; 49(9): e5374.
12. Kustán P., Kőszegi T., Miseta A. et al. Urinary orosomucoid as a potential marker of inflammation in psoriasis. *Int J Med Sci* 2018; 15(11): 1113-1117.



Рис. 1. Пациент Ф., 31 год. Клинические проявления псориаза до лечения нетакимабом



Рис. 2. Пациент Ф. 31 год. Клинические проявления псориаза после 3 месяцев терапии нетакимабом

Сведения об авторах:

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

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

Захарова Марина Анатольевна – д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, zahmant@mail.ru

Семенова Инна Викторовна – к.м.н., врач дерматовенеролог ГБУЗ «Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер», semenovaiv@chokkvd74.ru

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

Для ссылки: Жукова О.В. Оценка тяжести течения мастоцитоза на примере клинического случая/Жукова О.В.^{1,2}, Касихина Е.И.^{1,2}, Кочетков М.А.¹, Окенаева А.К.², Острецова М.Н.² // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2023. – №1 – С.34-41.

ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ МАСТОЦИТОЗА НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Жукова О.В.^{1,2}, Касихина Е.И.^{1,2}, Кочетков М.А.¹, Окенаева А.К.², Острецова М.Н.²

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии»); 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, 17

²Российский университет дружбы народов (РУДН); 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

ASSESSMENT OF MASTOCYTOSIS SEVERITY ON THE EXAMPLE OF A CLINICAL CASE

Zhukova O.V.^{1,2}, Kasikhina E.I.^{1,2}, Okenaeve A.K.², Kochetkov M.A.¹

¹Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

РЕЗЮМЕ

В статье представлено первое в отечественной литературе описание клинического случая пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза (ППКМ) у ребенка раннего детского возраста из Центральной Азии (Кыргызстан). При клинико-лабораторном обследовании был определен полиморфный вариант ППКМ. Процесс был представлен множественными высыпаниями (пятнами, папулами с тенденцией к образованию бляшек, пузырями). Феномен Дарье-Унны резко положителен. Течение заболевания осложнялось рецидивирующим образованием пузырей на одних и тех же местах, развитием флашинг-реакций. Тяжесть процесса и необходимость антимедиаторной медикаментозной терапии у мальчика определялась с помощью шкалы оценки тяжести течения мастоцитоза SCORMA (SCORingMAstocytosis) и четырехуровневой (педиатрической) шкалы оценки степени тяжести мастоцитоза. При дерматоскопии выявлены формирующаяся пигментная сеть, единичные меланосомы, интенсивное желтое окрашивание, свидетельствующее о выраженной инфильтрации папиллярной дермы тучными клетками. Уровень сывороточной триптазы у пациента превышал возрастную норму (5,2

мкг/л) и тем самым подтверждал повышенную активность тучных клеток. Дальнейшие наблюдения за пациентами с мастоцитозом из Центральной Азии позволят сделать выводы об особенностях клинического течения заболевания у данной группы пациентов.

Ключевые слова: кожный мастоцитоз, пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз, триптаза, дети, шкала SCORMA

SUMMARY

The article for the first time in Russia presents a clinical case of polymorphic type of maculopapular cutaneous mastocytosis (MPCM) in a 6-month-old boy from Central Asia (Kyrgyzstan). The process was represented by multiple rashes (maculae, papules with a tendency to plaque formation, blisters). The Darier's sign is strongly positive. Recurrent blisters appearing in the same places and flushing reactions complicated the course of the disease. The severity of the process and the need for antimediator-type drugs were determined using the SCORMA (SCORing MAstocytosis) Index and the four-level (pediatric) scale for assessing the severity of mastocytosis. Dermoscopy revealed an emerging pigment network, solitary melanosomes, intense yellow staining, indicating a pronounced infiltration of the papillary dermis with mast cells. Serum tryptase level exceeded the age norm (5.2 µg/l), and thus the increased activity of mast cells was confirmed. Further observations of patients with mastocytosis from Central Asia will allow us to draw conclusions about the features of the clinical course of the disease in this group of patients.

Keywords: cutaneous mastocytosis, maculo-papular mastocytosis, serum tryptase, children, SCORMA Index

ВВЕДЕНИЕ

Мастоцитоз входит в гетерогенную группу заболеваний, характеризующихся патологическим накоплением клональных тучных клеток (ТК) в тканях, включая кожу, костный мозг, печень, селезенку и лимфатические узлы [1]. Установлено, что дебют мастоцитоза возможен в любом возрасте, при этом риск развития системного мастоцитоза (СМ) оценивается в зависимости от клинического типа заболевания [2-4].

Клинические проявления на коже и выраженность системных проявлений заболевания напрямую зависят от степени инфильтрации тканей ТК и выброса медиаторов в процессе дегрануляции. Лабораторное определение показателей уровня медиаторов и/или их метаболитов использовалось ранее и продолжает использоваться в клинической практике для оценки тяжести и прогнозирования течения заболевания. Исторически специалисты оценивали показатели уровня триптазы и гистамина. В 90-х годах прошлого столетия было показано, что уровни *N*-метилгистамина (NMH) в моче могут коррелировать с тяжестью течения кожного мастоцитоза [5]. Однако последующие исследования продемонстрировали очевидное преимущество определения уровня триптазы в сыворотке при диагностике СМ [6]. И если у взрослых с СМ была определена тесная связь между площадью поражения кожи, длительностью заболевания, органомегалией и повышенным уровнем триптазы в сыворотке, то у детей с кожными формами мастоцитоза эта корреляция не подтвердилась [7]. По этой причине

группой голландских ученых была разработана шкала оценки тяжести течения мастоцитоза SCORMA (SCORing MAstocytosis) [7]. Индекс особенно удобен для расчета в случаях пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза у взрослых и детей, поскольку выраженность клинических проявлений может изменяться со временем и в результате лекарственной терапии [8]. Однако у этого индекса есть несколько ограничений. У пациентов с сопутствующим гематологическим заболеванием, таким как миелодисплазия, регресс поражений кожи может сопровождаться прогрессированием заболевания [9]. В отличие от этого, регресс индолентного СМ идет параллельно со снижением тяжести заболевания, хотя патологические изменения в костном мозге сохраняются [9]. Кроме того, индекс SCORMA предусматривает оценку субъективных ощущений, которую сложно выполнить в педиатрической практике [10].

В индексе SCORMA степень вовлечения кожи в процесс оценивается в первой части (А). В части В судят об интенсивности поражения по выраженности пигментации/эритемы, экссудации, инфильтрации и феномена Дарье по шкале от 0 до 3 (0 = отсутствует, 3 = самый тяжелый). Субъективные симптомы, возникающие при мастоцитозе (провоцирующие факторы, флешинги, диарея, зуд и местная боль в костях), оцениваются в части С самим пациентом по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (VAS), где 0 = отсутствует и 10 = непрерывно присутствует. Формула: $A/5 + 5B + 2C/5$ используется для расчета окончательного индекса SCORMA [7]. Итоговая величина балла по шкале SCORMA варьирует от 5,2 до 100.

Шкалу REMA (была предложена Испанским обществом по изучению мастоцитоза) можно использовать как инструмент для оценки риска развития системного процесса до исследования костного мозга. Шкала основана на демографических данных (пол), симптомах, а также исходных уровнях триптазы в сыворотке. Оценка REMA не менее 2 предсказывает высокую чувствительность и специфичность для индолентного системного мастоцитоза, тогда как значение REMA менее 2 обычно указывает на неклональное заболевание [11].

В рутинной практике удобно использовать четырехуровневую (педиатрическую) шкалу оценки степени тяжести мастоцитоза [12, 13]:

- (1) степень 0: нет симптомов;
- (2) степень 1: легкие симптомы, лечение не требуется;
- (3) степень 2: умеренные симптомы, контролируемые препаратами антимаediatorного типа;
- (4) степень 3: тяжелые симптомы, недостаточно контролируемые терапией;
- (5) степень 4: тяжелые нежелательные явления, требующие неотложной терапии и госпитализации.

Клиническое наблюдение

Под нашим наблюдением в ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии», филиал «Юго-Западный с клиникой аллергических болезней кожи» находился пациент Э., 07.11.2021 г.р.

Первое обращение в Центр было в возрасте 6 месяцев с жалобами на множественные высыпания на коже головы и туловища (груди, спине), образование пузырей, повы-

шенную чувствительность кожи, «приливы» – внезапные покраснения кожи лица и верхней половины туловища. Со слов матери первые высыпания появились в возрасте 3-х месяцев в виде пятен, при трении которых формировались пузыри или волдыри, постепенно число очагов увеличивалось, появилась выраженная пигментация в области высыпаний. Волдыри и флашинг-реакции («приливы») могли развиваться в ответ на прием в пищу матерью некоторых продуктов (фрукты, йогурты). Буллы формировались на коже волосистой части головы и спине при трении одеждой и при купании. Наружное применение геля, содержащего диметинден, мать считала неэффективным.

Из анамнеза известно, что ребенок родился от неродственного брака в семье кыргызской национальности. У матери отягощенный акушерский анамнез (первая беременность – самопроизвольное прерывание на сроке 5 недель), вторая – роды в срок, сибс (девочка) здорова. Мальчик от третьей беременности, протекавшей на фоне железодефицитной анемии, гестоза в первый триместр и с угрозой прерывания в течение всей беременности, вторых самостоятельных родов на сроке 37 недель. Состояние ребенка при рождении по шкале Апгар 8/9 баллов. Вскармливание грудное до года. Вакцинация не проводилась. Перенесенные заболевания: острое респираторное заболевание. Наследственность не отягощена.

Локальный статус:

Патологический процесс на коже носит характер хронического, симметричного распространенного невоспалительного мономорфного процесса. На коже волосистой части головы, лба, височных областей, шеи, туловища (спины, груди, шеи), верхних и нижних конечностей высыпания представлены множественными папулами и пятнами светло-коричневого цвета диаметром от 0,3 до 4 см с тенденцией к слиянию в крупные очаги – бляшки неправильных очертаний (рисунок 1). Очаги несколько возвышаются над уровнем кожи. Поверхность крупных бляшек имеет вид «апельсиновой кожуры». Феномен Дарье-Унны резко-положительный, с образованием стойкого волдыря или пузыря. Слизистые оболочки, волосы, ногтевые пластины на кистях и стопах не поражены. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Дермографизм красный стойкий, уртикарный. При дерматоскопии выявлены формирующаяся пигментная сеть, единичные меланосомы, интенсивное желтое окрашивание, свидетельствующее о выраженной инфильтрации папиллярной дермы тучными клетками (рисунок 2). В местах формирования пузырей наблюдаются белые зоны, свидетельствующие о тенденции к развитию фиброза. Фототип по шкале Фицпатрика III. Индекс SCORMA составил 68 баллов. При оценке кожного процесса по педиатрической шкале определена вторая степень тяжести.



Рис. 1. Клинические проявления пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза, полиморфный тип



Рис. 2. Дерматоскопическая картина очага мастоцитоза (пояснения в тексте).

Клинический анализ крови от 24.05.2022: гемоглобин 107 г/л (N 120-160), MCH 25,1 пг (N 27,0-35,0), MCHC 305 пг (N 310-345), тромбоциты 597×10^9 /л, PCT 0,59 (N 0,14-0,35), нейтрофилы 17,8 % (N 40,0-71,0), лимфоциты 72,8% (N 20,0-46,0), моноциты 7,1% (N 4,0-11,4), незрелые гранулоциты 0,1% (0,0-0,5), остальные показатели в пределах референсных значений.

Клинический анализ крови от 30.11.2022: гемоглобин 98 г/л (N 108-131), MCV 80,2 фл (N 82,0-105,0), MCH 22,8 пг (N 27,0-35,0), MCHC 285 пг (N 310-345), тромбоциты 422×10^9 /л, PCT 0,43 (N 0,14-0,35), нейтрофилы 20,6% (N 23,0-43,0), лимфоциты 64,1% (N 44,0-66,0), моноциты 13,6% (N 4,0-11,4), незрелые гранулоциты 1,0% (0,0-0,5), RE-LYMP 7,8% (0,0-5,0), СОЭ 15 мм/ч (N 2-10), остальные показатели в пределах референсных значений.

Биохимический анализ крови от 30.11.2022: общий белок – 65,32 г/л, альбумин – 35 г/л, АЛТ – 15,0 ЕД/л, АСТ – 23 ЕД/л, ЩФ – 167,0 ЕД/л, креатинин – 68,4 мкмоль/л.

Общий IgE от 29.11.2022: 3,6 МЕ/мл (N 0–60).

Триптаза (ИммуноCAP) от 23.05.2022: 6,89 мкг/л (N<11).

Консультация аллерголога-иммунолога. Заключение: Пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз, полиморфный тип. Рекомендовано: капли цетиризин 5 мг в сутки в течение 14 дней, сироп кетотифен по 1/2 мерной ложки в течение 2 месяцев, наружное лечение: метилпреднизолона ацепонат 0,1% крем на очаги с тенденцией к образованию пузырей курсом до 14 дней.

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз (ППКМ) – одна из частых клинических форм кожного мастоцитоза. ППКМ у детей может развиваться по двум сценариям, а именно по мономорфному или полиморфному типу. Дебют полиморфного типа ППКМ обычно приходится на первые 6 месяцев жизни [14]. Характерной локализацией высыпаний при этом типе является кожа головы, лица, шеи и конечностей. Клиническая картина в приведенном нами случае полностью соответствует картине полиморфного типа ППКМ. «Приливы» (флашинг-реакции), которые периодически возникают у наблюдаемого нами ребенка, проявляются внезапным покраснением лица и верхней части туловища. Патогенез приливов объясняется усилением кровотока через кожу в результате вазодилатации дермальных капилляров под действием вазоактивных веществ, выделяемых ТК. Появление внезапной гиперемии кожных покровов связано с развитием системной сосудистой реакции на медиаторы ТК при обширном поражении кожи, что может приводить к гипотензивному коллапсу [15]. По этой причине наличие флашинг-реакций, распространенность кожного процесса, высокий показатель индекса SCORMA у ребенка с мастоцитозом следует расценивать какстораживающий признак, указывающий на необходимость срочной антимедиаторной терапии и динамического наблюдения за данным больным. Необходимость назначения медикаментозной терапии подтверждает результат оценки степени тяжести по педиатрической шкале. Уровень сывороточной триптазы у мальчика превышал возрастную норму (5,2 мкг/л) и, тем самым подтверждал повышенную активность тучных клеток. Результат дермато-

скопического исследования (интенсивное желтое окрашивание, склонность к экссудативным реакциям) окончательно повлиял на решение отказаться от гистологического исследования по причине высокого риска развития анафилаксии.

Существует мнение, что мастоцитоз превалирует в популяции европейцев и пациентов со светлой кожей [16]. В нашем клиническом случае представлен ребенок из Центральной Азии (по национальности –кыргыз). Это первое описание случая мастоцитоза у ребенка этой национальности в отечественной литературе. Дальнейшие наблюдения за пациентами с мастоцитозом из Центральной Азии позволят сделать выводы об особенностях клинического течения заболевания у данной группы пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Sotlar K., Colak S., Bache A. et al. Variable presence of KIT^{D816V} in clonal haematological non-mast cell lineage diseases associated with systemic mastocytosis (SM-AHNMD). *J Pathol* 2010; 220(5): 586-595.
2. Heide R., Beishuizen A., De Groot H. et al. Mastocytosis in children: a protocol for management. *Pediatr Dermatol* 2008; 25(4): 493-500.
3. Matito A., Azaña J.M., Torrelo A., Alvarez-Twose I. Cutaneous Mastocytosis in Adults and Children: New Classification and Prognostic Factors. *Immunol Allergy Clin North Am* 2018; 38(3):351-363.
4. Valent P., Horny H.P., Escribano L. et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res* 2001; 25(7): 603-625.
5. Van Gysel D., Oranje A.P., de Vermeiden I. et al. Value of urinary N-methylhistamine measurements in childhood mastocytosis. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 556-558.
6. Van Toorenenbergen A.W., Oranje A.P. Comparison of serum tryptase and urine N-methylhistamine in patients with suspected mastocytosis. *Clin Chim Acta* 2005; 359: 72-77.
7. Heide R., Middelkamp Hup M.A., Mulder P.G., Oranje A.P. Clinical scoring of cutaneous mastocytosis. *Acta Derm Venereol* 2001; 81(4): 273-276.
8. Lange M., Nedoszytko B., Górski A. et al. Mastocytosis in children and adults: clinical disease heterogeneity. *Arch Med Sci* 2012; 8(3): 533-541.
9. Malcovati L., Hellström-Lindberg E., Bowen D. et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood* 2013; 122(17): 2943-2964.
10. Heide R., van Doorn K., Mulder P.G. et al. Serum tryptase and SCORMA (SCORing MAstocytosis) Index as disease severity parameters in childhood and adult cutaneous mastocytosis. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34(4): 462-468.
11. Alvarez-Twose I., González-de-Olano D., Sánchez-Muñoz L. et al. Validation of the REMA score for predicting mast cell clonality and systemic mastocytosis in patients with systemic mast cell activation symptoms. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 157(3): 275-280.
12. Torrelo A., Alvarez-Twose I., Escribano L. Childhood mastocytosis. *Curr Opin Pediatr* 2012;24(4):480-486.
13. Alvarez-Twose I., Vaño-Galván S., Sánchez-Muñoz L. et al. Increased serum baseline tryptase levels and extensive skin involvement are predictors for the severity of mast cell activation episodes in children with mastocytosis. *Allergy* 2012; 67(6): 813-821.
14. Lange M., Hartmann K., Carter M.C. et al. Molecular Background, Clinical Features and Management of Pediatric Mastocytosis: Status 2021. *Int J Mol Sci* 2021; 22(5): 2586.

15. Alvarez-Twose I., Vañó-Galván S., Sánchez-Muñoz L. et al. Increased serum baseline tryptase levels and extensive skin involvement are predictors for the severity of mast cell activation episodes in children with mastocytosis. *Allergy* 2012; 67: 813-818.

16. Pătrașcu V., Enache A.O., Ciurea R.N. et al. Cutaneous mastocytosis, problems of clinical diagnosis of four cases. *Rom J Morphol Embryol* 2014; 55(3): 965-971.

Сведения об авторах:

Жукова Ольга Валентиновна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института РУДН, 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; главный врач ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии», 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; ORCID: 0000-0001-5723-6573, e-mail: klinderma@inbox.ru

Касихина Елена Игоревна – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института РУДН, 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; врач-дерматовенеролог, ведущий научный сотрудник ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии»; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; ORCID: 0000-0002-0767-8821, e-mail: kasprof@bk.ru. Автор, ответственный за переписку

Кочетков Михаил Анатольевич – к.м.н., ведущий научный сотрудник ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии», 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; ORCID: 0000-0002-5788-4666, e-mail: 1012246@mail.ru

Окенаева Айжан Калдыбековна – аспирант кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института РУДН, 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ORCID: 0000-0002-8094-0128, e-mail: okenaeva61@mail.ru

Острцова Мария Николаевна – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института РУДН; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ORCID: 0000-0003-3386-1467, e-mail: ostretsova-mn@rudn.ru

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Касихина Е.И., Окенаева А.К., Кочетков М.А., Острцова М.Н., Жукова О.В.

Обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания – Жукова О.В., Острцова М.Н.

Окончательное утверждение на представление рукописи – Жукова О.В.

У исследования не было спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для ссылки: Чернова Н.И. Клинический случай склероатрофического лишая вульвы в сочетании с ВИЧ-инфекцией у молодой пациентки /Чернова Н.И.¹, Багаева М.И.²// Южно-Уральский медицинский журнал. – 2023. – №1 – С.42-49.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СКЛЕРОАТРОФИЧЕСКОГО ЛИШАЯ ВУЛЬВЫ В СОЧЕТАНИИ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ У МОЛОДОЙ ПАЦИЕНТКИ

Чернова Н.И.¹, Багаева М.И.²

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы», 119071, г. Москва, Ленинский проспект д.17

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», 129110, г. Москва, улицаЩепкина 61/2

WAYS TO INCREASE THE EFFECTIVENESS OF THERAPY OF ANOGENITAL WARTS

Chernova N.I.¹, Bagaeva M.I.²

¹ Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

² Moscovs regional research clinical institute n.a. M. F. Vladimirskiy, Moscow, Russia

РЕЗЮМЕ

В представленном клиническом случае демонстрируются возможности применения комбинированной терапии у пациентки в возрасте 32 лет. Отображены патогномичные клинические симптомы заболевания: белесоватые пятна и бляшки на вульве, промежности и в перианальной зоне. Интерес представляет возраст начала заболевания, прогрессирование процесса на фоне традиционной терапии топическими глюкокортикостероидами (ГКС). Показывается важность контроля вирусных инфекций у пациенток с дерматозами вульвы. Отсутствие эффективного лечения в течение года привело к социальной дезадаптации и сексуальной абстиненции молодой женщины.

Ключевые слова: склеротический лишай вульвы, папилломавирусная инфекция, вирус папилломы человека, ВПЧ, низкоинтенсивное лазерное излучение

SUMMARY

This clinical case presents the possibilities of combined therapy in 32-years-old female patient. Disease pathognomonic clinical symptoms are demonstrated: white spots and plaques on vulva, perineum and in perianal zone. The point of real interest is the age of disease onset,

its course on traditional therapy with topical glucocorticosteroids (GCS). The importance of viral infections control in patients with vulva dermatoses is presented. No effective treatment for the year led to social maladjustment and sexual abstinence of the young woman.

Keywords: Lichen sclerosus of the vulva, papillomavirus infection, human papillomavirus, HPV, low-intensity laser radiation

ВВЕДЕНИЕ

Склеротический и атрофический лишай (САЛ) (lichen sclerosus et atrophicus, склероатрофический лишай, склероатрофический лихен, склерозирующий лишай, крауроз вульвы, крауроз) – хронический воспалительный дерматоз, характеризующийся потерей эластичности и истончением кожи преимущественно на половых органах (аногенитальный склеротический и атрофический лишай).

Международным обществом по изучению болезней вульвы и влагалища (ISSVD) и Международным обществом по гинекологической патологии (ISGP) в последние годы предложено не дифференцировать склероатрофический лишай вульвы (САЛВ) и крауроз вульвы, в результате чего эти два заболевания теперь классифицируют как склеротический лишай вульвы (СЛВ) [1].

Склеротический лишай является одним из наиболее распространенных заболеваний вульвы, регистрируется у лиц пожилого возраста, однако, во всем мире отмечается постепенное и неуклонное уменьшение возраста больных, что значительно влияет на качество жизни молодых женщин, в том числе на сексуальную функцию [2,3].

Характерным симптомом дерматоза в области вульвы является зуд в области клитора, малых половых губ, входа во влагалище, ануса. Со временем отмечаются дизурия и диспареуния. Только 2% больных СЛВ не предъявляют никаких жалоб. Ранние клинические симптомы поражений вульвы проявляются в виде белесых пятен, асимметрии и атрофии малых половых губ, трещин по средней линии промежности. Возможны везикулярные высыпания, эрозии, телеангиэктазии, петехии в области больших и малых половых губ, инфильтрация крайней плоти клитора. При прогрессировании процесса развиваются атрофия и депигментация кожи по типу папиросной бумаги или пергамента, резорбция малых половых губ и стеноз входа во влагалище [4,5].

Этиология заболевания не известна. Считают значимым нарушение функции щитовидной железы и коры надпочечников, снижение уровня стероидных гормонов, приводящих к функциональной недостаточности рецепторного аппарата наружных половых органов [6].

Исследования последних лет показывают значимость инфекционно-воспалительных процессов в патогенезе заболеваний вульвы, в том числе и СЛВ [7]. Согласно результатам исследования Л.А. Ашрафян (2000), у подавляющего большинства пациенток (86,2%) со склеротическим лишаем доминирующим инфекционным агентом являлся вирус папилломы человека (ВПЧ) преимущественно высокого канцерогенного типа (72,4%) [8].

Увеличение частоты возникновения рака вульвы на фоне предшествующих дистрофических процессов у пациенток с папилломавирусной инфекцией вульвы подни-

мает значимость проблемы современной профилактики злокачественной трансформации. Плоскоклеточный рак вульвы в 76,2% наблюдений сочетался с ВПЧ. С наибольшей частотой было отмечено присутствие 6-го, 11-го, ко-инфицированных 16-го и 18-го генотипами, при клинически неблагоприятных вариантах рака вульвы (III и IV стадия и низкодифференцированный вариант) доминируют 16-й и 18-й генотипы [9].

Постановка диагноза САЛ основывается на данных клинической картины, для подтверждения проводится гистологическое исследование.

До настоящего времени одной из трудных задач остается лечение САЛ, которое носит симптоматический характер. Основные задачи терапии заключаются в устранении симптомов зуда, уменьшении воспаления, разрешении поражений и снижении риска осложнений, в том числе злокачественных трансформаций. Основой терапии являются ультрапотентные топические кортикостероиды (ТГКС) препаратом выбора является клобетазола пропионат 0,05% (В). Препараты второй линии (такролимус 0,1% и пимекролимус 1%) уступают по силе ТГКС и рекомендуются при их неэффективности или на этапе поддерживающей терапии. Рассматриваются методы лечения с применением фотодинамической терапии. Однако, применение последних также не всегда эффективно [10,11,12]. Основными недостатками вышеуказанных методов терапии являются побочные действия, в том числе присоединение кандидозной инфекции и/или бактериальной суперинфекции, а также рецидив поражений после окончания лечения.

Немаловажная роль в лечении и поддержании ремиссии САЛ принадлежит базовому уходу, который в области вульвы и влагалища включает мягкое очищение нейтральными или с кислым pH средствами, ограничение использования средств, которые могут усилить зуд (влажные салфетки, гигиенические и ежедневные прокладки, грубые ткани), использование преимущественно гипоаллергенных средств и обязательно увлажнение пораженной области с использованием эмолиентов, средств индивидуальной гигиены. В качестве примера представим историю болезни пациентки с САЛВ.

Клинический случай. Пациентка Д., 32года, юрист, обратилась с *жалобами* на мучительный зуд в области наружных половых органов, промежности, ануса. Боль и сухость при половых контактах.

Анамнез заболевания: больна в течение года, когда впервые стала отмечать появление вышеуказанных жалоб. Начало заболевания связывает с приемом оральных контрацептивов. Обратилась к врачу-гинекологу по месту жительства, был установлен диагноз крауроз вульвы, назначено лечение топическим глюкокортикостероидом высокой силы, на фоне применения которого, отмечалось ухудшение состояния. Проведена биопсия, заключениегистологического исследования: Морфологическая картина склероатрофического лишая вульвы в сочетании с койлоцитами, очагами акантоза, дис- и паракератоза, в связи с чем пациентка была направлена к врачу-дерматовенерологу для дообследования и назначения лечения.

Statuslocalis: В области клитора, верхней и нижней спайки, промежности и ануса отмечаются белесоватые пятна, фарфоро-белые бляшки (рис. 1).



Рисунок 1.

Клинический диагноз: Склероатрофический лишай вульвы.

Результаты клинко-диагностического обследования:

- в клиническом анализе крови, общем анализе мочи – без патологии;
- серологические реакции на сифилис, ВИЧ и вирусы гепатита В и С отрицательные;
- биохимический анализ крови: общий белок, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, гамма-глутамилтрансфераза, креатинин, мочевины, холестерин общий, триглицериды, билирубин общий, глюкоза, сывороточное железо, С-реактивный белок в пределах референсных значений;
- при микроскопическом исследовании CV-флора кокко-бациллярная, лейкоцитарная реакция в пределах нормы.
- результаты молекулярно-генетического исследования в соскобах из цервикального канала, вульвы, перианальной зоны обнаружены ДНК ВПЧ высокого канцерогенного риска. В цервикальном канале 16 и 18 генотипа. В соскобах с вульвы 16 и 51 генотипа.
- Другие ИППП не обнаружены.

Лечение: пациентке была проведена комбинированная терапия включающая мазь 0,05% клобетазола 2 раза в день на пораженную область в течение 28 дней. Одновременно применяли противовирусную терапию с использованием препарата из очищенного экстракта побегов растения *Solanum tuberosum* для местного применения

(гель) 4 раза в день 14 дней (2 раза в день гель наносили на пораженную область через 30-60 минут после нанесения мази с 0,05% клобетазолом) и для системного применения (раствор) трехкратно в течение первой недели с интервалом 48 часов и двукратно в течение второй недели с интервалом 72 часа (всего №5). В комплексе с медикаментозным лечением было применено низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ) в качестве лазерофореза в течение 10 дней. Через 28 ± 3 дней пациентка была переведена на мазь 0,1% мометазона фуроата 2 раза в сутки 2 месяца – общий курс терапии 3 месяца (84 ± 3 дней). Процедура лазерофореза заключалась в облучении очагов поражения с использованием низкоинтенсивного лазерного излучения последовательно в импульсном и непрерывном режиме с целью активации микроциркуляции, лимфодренажа, улучшения трофики и местного иммунитета, а также усиления проникновения активных действующих веществ топических препаратов (лазерофорез) и оказания синергичного влияния на восстановительные процессы в коже. Применяли лазерный терапевтический аппарат «Матрикс - Уролог» инфракрасный, импульсный лазерный ЛО-904-20 с магнитной насадкой ЗМ-50, далее лазерной излучающей головкой КЛО-635-15.

Уже на 5-7 сутки больная отмечала значительное уменьшение зуда и сухости в области вульвы, (рис.2).



Рисунок 2.

Через месяц от начала лечения, пациентка возобновила половые контакты на фоне применения средства интимной гигиены на основе полисахаридов *solanum tuberosum*, аммония глицирризината и молочной кислоты, при этом положительная

динамика сохранялась: зуд, болезненность и сухость в области вульвы разрешились, объективно – кожа перианальной области приобрела обычную окраску, на коже вульвы отмечалось значительное улучшение (рис.3).

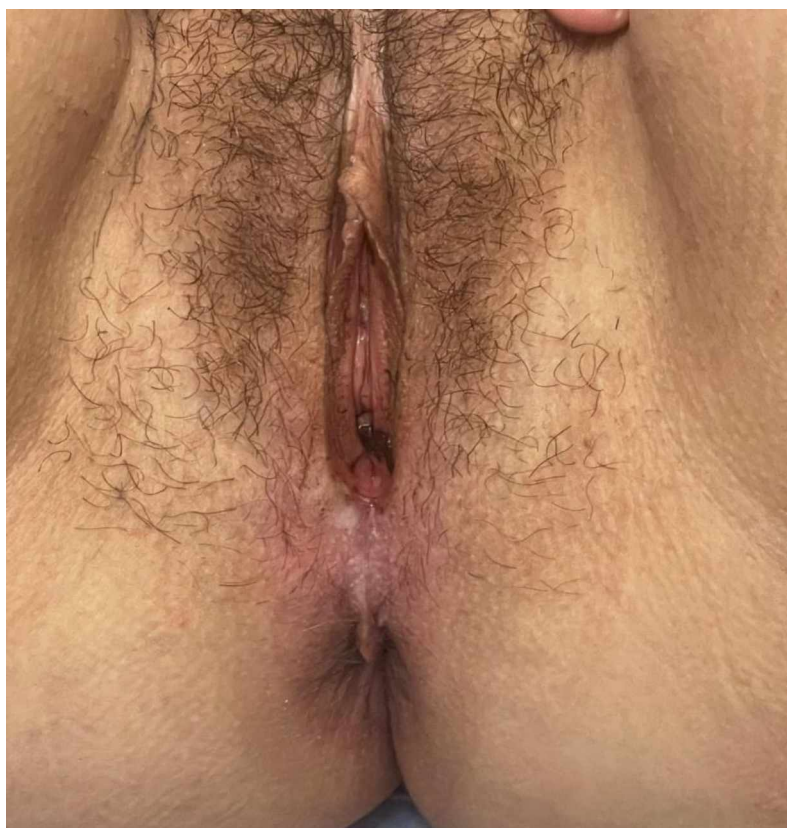


Рисунок 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время отмечается устойчивая тенденция повышения заболеваемости дистрофическими заболеваниями вульвы, при хроническом течении которых, вероятность развития злокачественной трансформации составляет от 9-49% и, как и ранее, нет единого мнения по этиологии данной патологии [13]. Использование ТКГС эффективно у большинства пациентов, однако длительность и правильность применения подразумевает высокую приверженность терапии. Также важным аспектом является риск активации бактериальных, вирусных и грибковых инфекций. Таким образом, актуальным является разработка методов терапии, способствующих контролю течения склеротического лишая вульвы и снижения риска развития онкологической трансформации [4, 14].

В представленном клиническом случае интерес представляет прогрессирование САЛВ на фоне применения стандартной терапии в связи с активацией ВПЧ, обусловленной иммуносупрессивным действием ТКГС.

Включение в схему лечения наряду с ТКГС, противовирусных препаратов системного и местного действия в сочетании с НИЛИ способствовало купированию зуда, и значительному улучшению объективных симптомов заболевания: уже на 5-7 сутки

терапии пациентка отмечала значительное уменьшение зуда и сухости в области вульвы; через месяц от начала лечения были возобновлены половые контакты, зуд, болезненность и сухость в области вульвы разрешились. Данные изменения наблюдались на фоне хорошей переносимости и отсутствия нежелательных явлений.

ВЫВОДЫ

1. Наличие клинических признаков склеротического лишая вульвы и торпидности к проводимой стандартной терапии обуславливают необходимость проведения скринингового обследования для исключения папиллома вирусной инфекции при помощи молекулярно-биологических методов, в том числе в соскобах с поверхности вульвы.

2. Применение метода комбинированной терапии с использованием мази 0,05% клобетазола, раствора и гелясуммы полисахаридов *solanum tuberosum*, низкоинтенсивного лазерного излучения способствует значительному улучшению течения САЛВ у пациенток с ВПЧ -инфицированием.

СПИСОКЛИТЕРАТУРЫ:

1. Bornstein J., Sideri M., Tatti S. et al. 2011 Terminology of the Vulva of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. J Lower Genit Tract Dis 2012; 16: 290-295.
2. Edwards S.K., Bates C.M., Lewis F. et al. UK National Guideline on the Management of Vulval Conditions. Int J STD AIDS 2015; 26(9): 611-624.
3. Marini A., Blecken S., Ruzicka T. et al. Lichen sclerosus. Hautarzt 2005; 56: 550-555.
4. Chernova N.I., Bagaeva M.I., Stovbun S.V. et al. Experience in management of patients with lichen sclerosus and HPV infection of the vulva. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya 2016; 5: 68-72. [Чернова Н.И., Багаева М.И., Стовбун С.В. и др. Опыт ведения пациенток со склеротическим лихеном и папилломавирусной инфекцией вульвы. Клиническая дерматология и венерология 2016; 5: 68-72].
5. Chernova N.I., Bagaeva M.I., Stovbun S.V. Possibilities of enhancing the efficiency of therapy in patients with the most common vulvar diseases. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa 2016; 16(4): 91-94. [Чернова Н.И., Багаева М.И., Стовбун С.В. Возможности повышения эффективности терапии пациенток с наиболее распространенными заболеваниями вульвы. Российский вестник акушера-гинеколога 2016; 16(4): 91-94].
6. Manukhin I.B., Kondrikov N.I., Kraposhina T.P. Diseases of the external genitalia in women: a guide for doctors. Moscow : Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2002. [Манухин И.Б., Кондриков Н.И., Крапошина Т.П. Заболевания наружных половых органов у женщин: руководство для врачей. Москва : Медицинское информационное агентство; 2002].
7. Aidé S. Epstein-Barr Virus and Human Papillomavirus Infection in Vulvar Lichen Sclerosus. J Low Genit Tract Dis 2010; 14(4): 319-322.
8. Ashrafyan L.A., Harchenko N.V., Babaeva N.A. et al. Receptors of a vulva tissue at lichen sclerosis. Vestnik RUDN. Seriya «Meditsina» 2006; 1 (33): 88-94. [Ашрафян Л.А., Харченко Н.В., Бабаева Н.А. и др. Состояние рецепторного аппарата вульвы при склеротическом лишае. Вестник РУДН. Серия «Медицина» 2006; 1 (33): 88-94].
9. Kaufman R., Faro S., Brown D. Benign diseases of the vulva and vagina. Moscow : Binom; 2009. [Кауфман Р., Фаро С., Браун Д. Доброкачественные заболевания вульвы и влагалища. Москва : Бином; 2009].

10. Smith Y.R., Haefner H.K. Lichen sclerosis of the vulva. Pathophysiology and treatment. Am J Clin Dermatol 2004; 5: 105-125.
11. Fistarol S.K., Itin P.H. Diagnosis and treatment of lichen sclerosis: an update. Am J Clin Dermatol 2013; 14: 27-47.
12. Lewis F.M., Tatnall F.M., Velangi S.S. et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosis, 2018. Br J Dermatol 2018; 178(4): 839-853.
13. Sharapova L.E. To the etiology and pathogenesis of chronic vulvar dystrophic diseases. Rossiyskiy vestnikak ushera-ginekologa 2010; 10(1): 29-34. [Шарапова Л.Е. К вопросу об этиологии и патогенезе хронических дистрофических заболеваний вульвы. Российский вестник акушера-гинеколога 2010; 10(1): 29-34].
14. TerrasS., GambichlerT., MoritzR.K.C. et al. UV-A1 Phototherapy vs Clobetasol Propionate, 0.05%, in the Treatment of Vulvar Lichen Sclerosis. JAMA Dermatol 2014; 150: 621.

Сведения об авторах:

Чернова Надежда Ивановна – д.м.н., руководитель отдела аногенитальных дерматозов и инфекций, передаваемых половым путем ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ», 0000-0002-4111-6670, d.chernova@mail.ru, 8-916-692-83-35. Автор, ответственный за переписку.

Багаева Мадина Ибрагимовна – научный сотрудник отделения дерматовенерологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», 0000-0002-4577-1832, mi.bagaeva86@gmail.com, 8-925-081-02-07

Corresponding author: Chernova N.I. – MD, PhD – Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; e-mail: d.chernova@mail.ru, 8-916-692-83-35

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Financing. The study was not sponsored.

Для ссылки: Осиков М.В. Состояние микробиоты и локальных факторов иммунитета при воспалительных заболеваниях кишечника и выбор экспериментальной модели / Осиков М.В., Гречишкин М.В., Шишкова Ю.С.// Южно-Уральский медицинский журнал. – 2023. – №1 – С.50-59.

СОСТОЯНИЕ МИКРОБИОТЫ И ЛОКАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ ИММУНИТЕТА ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА И ВЫБОР ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ

Осиков М.В., Гречишкин М.В., Шишкова Ю.С.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»
Минздрава РФ, г. Челябинск, Россия

STATE OF THE MICROBIOTA AND LOCAL IMMUNE FACTORS IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASES AND SELECTION OF THE EXPERIMENTAL MODEL

Osikov M.V., Grechishkin M.V., Shishkova Y.S.

South State Medical University, Chelyabinsk, Russia

РЕЗЮМЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся болезнь Крона и язвенный колит – рецидивирующие заболевания, при которых наблюдается хроническое воспаление различных отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Причиной воспаления служат клеточно-опосредованные реакции в слизистой оболочке ЖКТ. Точная причина воспалительного заболевания кишечника остается неясной, предполагается, что пусковым фактором иммунной реакции служит нормальная микробиота кишечника у пациентов с многофакторной генетической предрасположенностью. Однако до сих пор нет эффективного терапевтического подхода при ВЗК, и для решения этого вопроса используют экспериментальные модели ВЗК на животных для понимания этиологии и патогенеза ВЗК, а также проведения доклинической апробации новых терапевтических подходов. В статье представлен анализ экспериментальных моделей ВЗК, их соответствие изменениям микробиоты кишечника и локальных факторов иммунитета у человека при ВЗК. Выбрана наиболее перспективная экспериментальная модель ВЗК для дальнейших исследований.

Ключевые слова: ВЗК, экспериментальная модель, микробиота, факторы иммунитета

SUMMARY

Inflammatory bowel disease (IBD), which includes Crohn's disease and ulcerative colitis, is a recurrent disease in which there is chronic inflammation in various parts of the ga-

strointestinal (GI) tract. Inflammation is caused by cell-mediated reactions in the mucosa of the GI tract. The exact cause of inflammatory bowel disease remains unclear, it has been suggested that the immune response is triggered by the normal gut microbiota of patients with a multifactorial genetic predisposition. However, until now there is no effective therapeutic approach in IBD, and experimental animal models of IBD are used to address this issue in order to understand the etiology and pathogenesis of IBD, as well as to conduct preclinical testing of new therapeutic approaches. The article presents the analysis of experimental models of IBD and their correspondence to the changes of intestinal microbiota and local immunity factors in humans with IBD. The most promising experimental model of IBD is chosen for further research.

Keywords: IBD, experimental model, microbiota, immunity factors

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — группа хронических рецидивирующих аутоиммунных заболеваний кишечника неизвестной этиологии, характеризующихся длительно текущим воспалением в стенке желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с соответствующей симптоматикой, включающих язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) [1]. В последние годы заболеваемость ВЗК увеличивается [2]. БК — это хроническое воспалительное заболевание с трансмуральным характером поражения, преимущественно дистальной части подвздошной кишки и толстой кишки, при котором может быть поражен любой отдел ЖКТ. ЯК — это хроническое воспалительное заболевание с язвенно-некротическим поражением преимущественно дистальных отделов слизистой оболочки толстой кишки, поражающее первоначально прямую кишку с последующим распространением в проксимальном направлении, и в 10 % случаев захватывающее всю толстую кишку, протекает с различными местными и системными осложнениями и внекишечными проявлениями [3].

Точные механизмы развития ВЗК неясны, предполагается, что они возникают из-за аберрантного иммунного ответа на кишечную микробиоту у генетически предрасположенных людей [4]. Особое внимание привлекают вирусы группы герпеса (ЯК) и вирус кори (БК), а также бактериальные агенты — хламидии, листерии, псевдомонады, паратуберкулезные микобактерии (БК) и некоторые штаммы кишечной палочки (ЯК) [5]. В последнее время установлена важная роль индигенной микрофлоры в развитии ВЗК — возникновение дисбиоза кишечника [6]. Среди возможных причин дисбиоза у больных ЯК и БК могут быть названы колонизация кишечника патогенной микрофлорой, срыв иммунологической толерантности к собственной микрофлоре, комбинация этих причин. Возникновение дисбиоза кишечника приводит к активации лейкоцитов, выделению свободных радикалов, и к окислительному стрессу [7, 8]. Активируются иммунокомпетентные клетки, выделяются различные провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-9, IL-6, IL-1 β), NF-kB, лейкотриены NF-kB и другие БАВ [9, 10]. Востребовано изучение патофизиологических механизмов ВЗК для определения и обоснования новых терапевтических мишеней.

При ВЗК хорошо изучены изменения количественного и качественного состава микробиоты кишечника, однако прямая причинно-следственная связь с развитием ЯК

или БК до сих пор не была продемонстрирована ни для одного микроорганизма. В большинстве исследований описано снижение видового разнообразия бактерий кишечника у больных ВЗК, в частности, снижение *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и увеличение *Proteobacteria* [11]. Однако следует отметить, что это нарушение видового разнообразия варьирует в зависимости от конкретного варианта ВЗК: у пациентов с ЯК на фоне уменьшения *Bacteroidetes* и *Firmicutes* чрезмерно возрастает количество грамотрицательных *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*), в то время как при БК сокращается представительство *Clostridium spp.*, а повышение *Escherichia coli* выражено в большей степени, чем при ЯК [12]. Особое значение среди *Enterobacteriaceae* имеют адгезивно-инвазивные штаммы *Escherichia coli*, способные внедряться в эпителиальные клетки слизистой оболочки кишечника и проникать в макрофаги, стимулируя синтез TNF- α [13].

В ходе изучения биоптатов, полученных при эндоскопическом исследовании кишечника больных ВЗК в активной фазе, обнаружено изменение в соотношении так называемых «сахаролитических бактерий» – *Lactobacillus* (тип *Firmicutes*) и *Bifidobacterium* (тип *Actinobacteria*): при ЯК оно смещается в сторону *Bifidobacterium*, при БК – в сторону *Lactobacillus* [14]. Кроме того, при БК отмечается снижение содержания нормальных клостридий – *Clostridium coccooides* и *Clostridium leptum* (тип *Firmicutes*), а при ЯК – только незначительное уменьшение количества *Clostridium leptum* [14].

Повышение синтеза провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-9, IL-6, IL-1 β) коррелирует со снижением синтеза сахаролитической микробиотой кишечника короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), особенно масляной кислоты (бутирата). КЦЖК играют важную роль в нормальном функционировании как кишечника, так и всего организма. В частности, масляная кислота является энергетическим субстратом для колоноцитов и субстратом для синтеза липидов клеточных мембран кишечного эпителия, способствует формированию защитного барьера и регулирует проницаемость слизистой оболочки толстой кишки, ингибирует окислительный стресс, оказывает противовоспалительное действие и предотвращает канцерогенез толстого кишечника [13].

Таким образом, дисбаланс между нормальной и патогенной микробиотой кишечника в сочетании с нарушением проницаемости эпителия приводит к нарушению распознавания патоген-ассоциированных молекулярных структур так называемых Toll-like рецепторов (TLR) [15]. В норме эпителий слизистой оболочки толстой кишки находится в тесной и постоянной взаимосвязи с многочисленными микроорганизмами и их метаболитами, образуя единый морфологический и функциональный орган. При участии TLR2, TLR4 и дефиците дефенсинов активируются пути иммунного ответа Th2 (ЯК) или Th1 и Th17 (БК) и происходит деструкция слизистой оболочки кишечника из-за действия основных провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-9, IL-6, IL-1 β) и NF-kB [16]. *Bacteroides fragilis* и капсульный липополисахарид А улучшали баланс клеток Th1/Th2 у мышей при патологии, активируя NF-kB через TLR2 и регулируя секрецию TNF- α и IL-12 [17]. В тонком и толстом кишечнике в экспериментальной модели колита сегментоядерные нитчатые бактерии (SFB) могут увеличивать количество Treg-

клеток [18], а также может регулировать дифференцировку клеток Th17 и способствовать продукции CD4⁺ Т-клеток, продуцирующих IL-22. Считается, что SFB стимулируют выработку сывороточного амилоида А (SAA), маркера раннего воспаления, а SAA индуцирует специфический ответ Th17 in vivo [19]. Эти данные свидетельствуют о том, что липополисахарид А может играть двойную роль в кишечном гомеостазе. Кластеры *Clostridium* IV, XIVa и XVIII секретируют КЦЖК для стимуляции выработки TGF-β эпителиальными клетками кишечника и индуцируют дифференцировку Treg-клеток и тем самым повышают иммунную толерантность слизистой оболочки кишечника [17].

Однако до сих пор нет эффективного терапевтического подхода при ВЗК. Для решения этого вопроса необходимо использовать экспериментальные модели ВЗК на животных для лучшего понимания этиологии и патогенеза ВЗК, а также проведения доклинической апробации новых терапевтических подходов. Экспериментальные модели ВЗК демонстрируют иммунные патологические аспекты, наблюдаемые у человека при БК и ЯК [20]. К ним относят модели химически индуцированного колита, а именно тринитробензолсульфоновой кислоты (TNBS), модели оксазолон и декстрансульфата натрия (DSS) [21]. Хотя большинство экспериментальных животных моделей не полностью отражают ВЗК у человека, они дополняют знания об этиологии и патогенезе и открывают перспективы для разработки новых методов лечения ВЗК.

Экспериментальная модель оксазолон-индуцированного колита (ОИК) вызывается интаректальным введением оксазолон (4-этоксиметил-2-фенил-2-оксазолин-5-он) в этаноле [21]. Оксазолон может связываться с эндогенными белками в слизистой оболочке, что позволяет рассматривать его в качестве гаптена, индуцирующего воспалительный процесс в пределах кишечного-ассоциированной лимфоидной ткани, преимущественно Th2- и TNK-типа [22, 23]. Некоторые исследователи считают, что идеальная модель ЯК должна сопровождаться избыточной продукцией цитокинов Th2-зависимого иммунного ответа [24]. Модель ОИК основана на иммунном ответе, управляемом Th2, и проявляется воспалением слизистой оболочки, ограниченным слизистой и подслизистой оболочкой толстой кишки, особенно в дистальном ее отделе [25, 26]. Более того, при ОИК у животных изменения в толстой кишке аналогичны таковым у человека при ЯК и включают потерю эпителиальных клеток, истощение бокаловидных клеток, инфильтрацию воспалительными клетками, отека и расширение сосудов [27]. При ОИК активация синтеза ключевых иммунорегуляторных цитокинов IL-4 и IL-13 приводит к снижению трансэпителиальной резистентности [28].

ОИК характеризуется воспалительными изменениями слизистой оболочки толстого кишечника с дисбалансом Т-хелперов 1-го, 2-го и 17-го типов, а также Treg, основными регуляторами дифференцировки которых являются соответственно транскрипционные факторы T-bet, GATA-3, RORγt и FoxP3 [29]. Отмечено, что Th17 при ВЗК непосредственно участвует в аутоиммунных реакциях. Индуцируя и поддерживая местные воспалительные процессы путем активации нейтрофилов и их мобилизации в места воспаления [30]. Исследование концентрации IL-23 продиктовано его непосредственным участием в регуляции образования, дифференцировки Th0 в Th17, экспрес-

сии IL-17, поскольку все продуцирующие IL-17 клетки имеют общую зависимость от IL-23 и транскрипционного фактора ROR γ t [31]. Последовательное увеличение концентрации обоих цитокинов в гомогенатах тканей было зафиксировано в кинетике повреждения толстой кишки при ОИК [29]. С экспериментальной моделью ОИК связано несколько проблем, в том числе быстрая потеря веса и высокий уровень смертности в острой модели заболевания [21]. Кроме того, введение более низких доз оксазолон приводило к дихотомической воспалительной реакции, характеризующейся быстрой смертью большинства животных или селективным их выживанием только с легким преходящим заболеванием [22].

TNBS-индуцированный колит – модель, в которой используется интаректальное введение гаптенизирующего агента 2,4,6-тринитробензолсульфоновой кислоты в этаноле [21]. На основании оригинального отчета Morris G. с соав., этанол и TNBS в дозе 100 мг/кг вводят крысам интаректально [32]. Этанол используется как средство для эффективного разрушения кишечного барьера и обеспечения взаимодействия TNBS с белками ткани толстой кишки [33]. Однократное введение TNBS приводит к развитию избыточного клеточно-опосредованного иммунного ответа, выражающегося в остром воспалении кишечника [34]. Внутрикишечное введение крысам TNBS/этанола вызывает кровавую диарею и резкой потерей массы тела в течение первой недели. Затем масса тела восстанавливается, но диарея сохраняется еще около двух недель, неспецифическим признаком является снижение подвижности животных [35, 36]. Начало и тяжесть вышеупомянутых симптомов переменны и зависят от конкретного вида животных и дозы, вводимого TNBS. Важность оценки симптомов при TNBS-индуцированном колите отражается в показателе DAI, который количественно определяет острое воспаление кишечника [34]. Экспериментальная модель TNBS-индуцированного колита схожа с хронической фазой БК и сопровождается продукцией IL-17 и IL-23 клетками слизистой оболочки в стенке кишечника. Изолированные CD4⁺ Т-клетки слизистой оболочки кишечника от животных, которым вводили TNBS, секретировали высокие уровни IFN- γ , продуцируемый изолированными CD4⁺ Т-клетками слизистой оболочки пациентов с БК [21]. Исследования показали, что *Bacteroides fragilis* влияет на стабильное состояние Т-клеток слизистой оболочки, индуцируя выработку Treg-клеток в экспериментальной модели TNBS-индуцированного колита [17]. Это отличало их от воспаления второго типа у пациентов с ЯК и экспериментальной модели ОИК. При применении TNBS симптомы могут варьировать в зависимости от используемых животных, частоты введения и дозы [20].

Экспериментальная модель колита, вызванная декстрансульфатом натрия (DSS), является наиболее широко используемой у мышей, и предложена Okuyasu I. с соав. в 1990 году путем добавления DSS с молекулярной массой 40-50 кДа в питьевую воду [37]. Считается, что DSS образует нано-липидные везикулы со среднецепочечными жирными кислотами в толстой кишке, которые сливаются с мембраной колоноцитов и повышают уровень провоспалительных цитокинов [38, 39]. Через день после введения частицы DSS присутствовали в клетках Купфера печени, в макрофагах брыжеечных лимфатических узлов и в собственной пластинке толстой кишки [39]. Хотя эти призна-

ки аналогичны тем, которые обнаруживаются при ВЗК человека, трансмуральное воспаление, наблюдаемое при для TNBS-колита, отсутствует в этой модели [40]. Модель колита, вызванная DSS, связана с повышенной экспрессией различных цитокинов и хемокинов, например: TNF- α , IL-6, IL-10, IL-17, IL-1 β , TGF- β [41, 42]. При остром воспалении в экспериментальной модели колита, вызванной DSS, преобладает Th2-опосредованный воспалительный ответ, при хроническом воспалении отмечается снижение уровней TNF- α , IL-17 и повышение уровней IL-4, -6, -10 и IFN- γ [43]. При увеличении дозы DSS отмечается прогрессирующая активация транскриптов цитокинов Th1 (IL-12, IFN- γ , IL-1 и TNF- α) [41]. У данной модели есть недостаток: невозможность контроля объема поступившего в организм раствора DSS, что приводит к разнородности повреждений слизистой стенки кишечника по глубине и площади распространения [20].

Наиболее показательными моделями ВЗК в отношении изменения микробиоты кишечника в химически индуцированных моделях колита крыс являются модели TNBS и DSS. В работе Gu D. с соав. показали изменение микробиоты кишечника в экспериментальной модели, индуцированной TNBS [44]. Аномальный микробный состав и снижение сложности кишечной микробиоты были схожи с ЯК. При моделировании ВЗК авторы отметили, что относительное количество бактерий *Bilophila*, *Desulfovibrio* и *Bacteroides* увеличилось, в то время как количество *Prevotella*, *Oscillospira* и *Helicobacter* уменьшилось по сравнению с контролем. *Prevotella* и *Oscillospira* являются продуцентами КЦЖК, а *Bacteroides* повышают проницаемость кишечного барьера и способствуют воспалению при ВЗК [44].

В статье Li B. с соавт. отмечаются заметные различия микробиоты между группами интактных крыс и крыс, которым вводили DSS [45]. В своей работе авторы отмечают дисбиоз кишечника в экспериментальной модели колита, вызванной DSS. После моделирования колита было отмечено уменьшение доли *Bacteroides* и увеличение доли *Firmicutes* и *Proteobacteria* по сравнению с контролем. Zhou J. с соав. обнаружили, что относительное количество *Proteobacteria* в DSS-индуцированном колите, значительно увеличилось [46]. Cui L. с соав. сообщили, что соотношение *Proteobacteria* было увеличено в экспериментальной модели колита, вызванной DSS, по сравнению с контролем [47]. Увеличение доли *Firmicutes/Bacteroidetes* было связано с дисбиозом кишечника экспериментальной модели DSS [45, 48]. *Bacteroides*, распространенные комменсальные бактерии, могут резко усиливать воспаление толстой кишки при ЯК и модулировать воспалительную реакцию посредством регуляции ответа Treg-клеток. Yao P. с соавт. сообщили, что уровень *Bacteroides* был повышен у пациентов с ЯК, что воспроизводится при DSS-индуцированном колите [45, 49].

В работе Hua Y.L. с соавт. отметили увеличение *Firmicutes* и уменьшение *Bacteroidetes* при DSS-индуцированном колите, что не подтверждает основную гипотезу о том, что при DSS-индуцированном колите увеличивается относительная численность *Bacteroidetes* и *Lactobacillus*, но снижает относительную численность *Firmicutes* [50].

Liu Y. с соавт. в своей работе обнаружили, что при DSS-индуцированном колите, повышено количество *Proteobacteria* и *Bacteroidetes*, но уменьшено количество

Clostridia при DSS-индуцированном колите по сравнению с контрольной группой [51].

Zhang Y. с соавт. отметили резкое снижение разнообразия и состава кишечной микробиоты при DSS-индуцированном колите [52]. Результаты анализа бета-разнообразия показали, что дисбиоз кишечной микробиоты, при DSS-индуцированном колите, может быть связан с уменьшением симбиотических и увеличением патогенных бактерий. Данные авторов показали, что количество важных продуцентов КЦЖК *Lactobacillaceae* и *Lachnospiraceae* на уровне семейства резко снизилось при DSS-индуцированном колите, по сравнению с контрольной группой. Патогенное семейство *Bacteroidaceae* было преобладающим в группе DSS, в то время как семейство *Lactobacillaceae*, продуцирующее КЦЖК, было преобладающим в контрольной группе. На уровне рода произошло снижение количества *Lactobacillus* и *Lachnospiraceae* при DSS-индуцированном колите. Группа *Lachnospiraceae* состоит из важных бактерий, продуцирующих бутират. Численность *Escherichia-Shigella* и *Bacteroides* заметно увеличивалась в экспериментальной модели колита, индуцированной DSS. *Escherichia-Shigella* была идентифицирована как разновидность бактерий, способствующих воспалению кишечника. *Bacteroides* показали повышенную численность при DSS-индуцированном колите, что тесно связано с возникновением и обострением воспаления кишечника [52].

Таким образом, проведенный анализ современных источников литературы показал, что экспериментальные модели ВЗК, индуцированные оксазолоном и TNBS в меньшей мере соответствуют изменению микробиоты кишечника человека, чем экспериментальная модель ВЗК, индуцированная DSS, при которой происходит изменение микробиоты кишечника, соответствующее дисбиозу, при ВЗК у человека. Дисбиоз кишечника при DSS-индуцированном колите, проявляется увеличением количества *Bacteroides*, а также уменьшением продуцентов КЦЖК, что подобно дисбиозу кишечника человека при ВЗК. Возникновение дисбиоза при DSS-индуцированном колите, приводит к нарушению распознавания патоген-ассоциированных молекулярных структур и активации пути иммунного ответа Th1, Th2 и Th17, вследствие чего происходит повреждение слизистой оболочки кишечника. Использование DSS-индуцированного колита наиболее перспективно для доклинической апробации новых способов коррекции изменений кишечной микробиоты и локального иммунологического статуса при ВЗК.

СПИСОКЛИТЕРАТУРЫ:

1. Fabián O., Kamaradová K. Morphology of inflammatory bowel diseases (IBD). *Cesk Patol* 2022; 58(1): 27-37.
2. Gearry R.B. IBD and Environment: Are There Differences between East and West. *Dig Dis* 2016; 34(1-2): 84-89.
3. Lee S.H., Kwon J.E., Cho M.L. Immunological pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Intest Res* 2018; 16(1): 26-42.
4. Dowdell A.S., Colgan S.P. Metabolic Host-Microbiota Interactions in Autophagy and the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease (IBD). *Pharmaceuticals (Basel)* 2021; 14(8): 708.
5. Sairenji T., Collins K.L., Evans D.V. An Update on Inflammatory Bowel Disease. *Prim Care* 2017; 44(4): 673-692.

6. Leitner G.C., Vogelsang H. Pharmacological- and non-pharmacological therapeutic approaches in inflammatory bowel disease in adults. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016; 7(1): 5-20.
7. Lv W., Liu C., Ye C. et al. Structural modulation of gut microbiota during alleviation of antibiotic-associated diarrhea with herbal formula. *Int J Biol Macromol* 2017; 105(Pt 3): 1622-1629.
8. Nishida A., Inoue R., Inatomi O. et al. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol* 2018; 11(1): 1-10.
9. Zhang S.L., Wang S.N., Miao C.Y. Influence of Microbiota on Intestinal Immune System in Ulcerative Colitis and Its Intervention. *Front Immunol* 2017; 8: 1674.
10. Parada Venegas D., De la Fuente M.K., Landskron G. et al. Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. *Front Immunol* 2019; 10: 277.
11. Eichele D.D., Kharbanda K.K. Dextran sodium sulfate colitis murine model: An indispensable tool for advancing our understanding of inflammatory bowel diseases pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2017; 23(33): 6016-6029.
12. Jeon H., Amarasekara D.S., Lee N. et al. TDAG51 deficiency attenuates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *Sci Rep* 2022; 12(1): 20619.
13. Matsuoka K., Kanai T. The gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Semin Immunopathol* 2015; 37: 47-55.
14. Vrakas S., Mountzouris K.C., Michalopoulos G. et al. Intestinal Bacteria Composition and Translocation of Bacteria in Inflammatory Bowel Disease. *PLoS One* 2017; 12 (1): e0170034.
15. Rob F., Schierova D., Stehlikova Z. et al. Association between ustekinumab therapy and changes in specific anti-microbial response, serum biomarkers, and microbiota composition in patients with IBD: A pilot study. *PLoS One* 2022; 17(12): e0277576.
16. Sun M., Wu W., Liu Z., Cong Y. Microbiota metabolite short chain fatty acids, GPCR, and inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol* 2017; 52(1): 1-8.
17. Facchin S., Vitulo N., Calgaro M. et al. Microbiota changes induced by microencapsulated sodium butyrate in patients with inflammatory bowel disease. *Neurogastroenterol Motil* 2020; 32(10): e13914.
18. Shen Z.H., Zhu C.X., Quan Y.S. et al. Relationship between intestinal microbiota and ulcerative colitis: Mechanisms and clinical application of probiotics and fecal microbiota transplantation. *World J Gastroenterol* 2018; 24(1): 5-14.
19. Zhou B., Dong C., Zhao B. et al. *Bacteroides fragilis* participates in the therapeutic effect of methotrexate on arthritis through metabolite regulation. *FrontMicrobiol* 2022; 13: 1015130.
20. Osikov M.V., Simonyan E.V., Bakeeva A.E., Kostina A.A. Experimental modeling of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2016; (4): URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25072> (accessed : 19.03.2023).[Осиков М.В., Симонян Е.В., Бакеева А.Е., Костина А.А. Экспериментальное моделирование болезни Крона и язвенного колита. *Современные проблемы науки и образования* 2016; (4): URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25072> (дата обращения : 19.03.2023)].
21. Katsandegwaza B., Horsnell W., Smith K. Inflammatory Bowel Disease: A Review of Pre-Clinical Murine Models of Human Disease. *Int J Mol Sci* 2022; 23(16): 9344.
22. Ullah H.M.A., Saba E., Lee Y.Y. et al. Restorative effects of Rg3-enriched Korean Red Ginseng and *Persicaria tinctoria* extract on oxazolone-induced ulcerative colitis in mice. *J Ginseng Res* 2022; 46(5): 628-635.
23. Siri S., Maier F., Chen L. et al. Differential biomechanical properties of mouse distal colon and rectum innervated by the splanchnic and pelvic afferents. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2019; 316(4): G473-G481.

24. Weigmann B., Neurath M.F. Oxazolone-Induced Colitis as a Model of Th2 Immune Responses in the Intestinal Mucosa. *Methods Mol Biol* 2016; 1422: 253-261.
25. Devi S., Kapila R., Kapila S. A novel gut inflammatory rat model by laparotomic injection of peptidoglycan from *Staphylococcus aureus*. *Arch Microbiol* 2022; 204(11): 684.
26. Luo X., Villablanca E.J. Type 2 immunity in intestinal homeostasis and inflammatory bowel disease. *Biochem Soc Trans* 2021; 49(5): 2371-2380.
27. Gamez-Belmonte R., Erkert L., Wirtz S., Becker C. The Regulation of Intestinal Inflammation and Cancer Development by Type 2 Immune Responses. *Int J Mol Sci* 2020; 21(24): 9772.
28. Di Rosa C., Altomare A., Imperia E. et al. The Role of Dietary Fibers in the Management of IBD Symptoms. *Nutrients* 2022; 14(22): 4775.
29. Davydova E.V., Osikov M.V., Kaigorodtseva N.V. Immune changes at the injured sites in oxazolone-induced ulcerous colitis: Influence of ozone therapy. *Meditinskayaimmunologiya* 2022; 24(2): 379-388. [Давыдова Е.В., Осиков М.В., Кайгородцева Н.В. Динамика иммунных изменений в очаге повреждения при оксазолон-индуцированном язвенном колите на фоне озонотерапии. *Медицинская иммунология* 2022; 24(2): 379-388].
30. Tretyakova Yu.I. Peculiar features of immunoinflammatory syndrome in patients with ulcerous colitis, depending on severity of disease attack. *Permskiymeditinskijzhurnal* 2018; 35(4): 39-45. [Третьякова Ю.И. Особенности иммуновоспалительного синдрома у пациентов с язвенным колитом в зависимости от тяжести атаки заболевания. *Пермский медицинский журнал* 2018; 35(4): 39-45].
31. Tkachev A.V., Mkrtchyan L.S., Belovolova R.A., Devlikamova T.A. Diagnostic significance of immunological markers with various forms of ulcerative colitis. *MeditinskijvestnikSeverno-Kavkaza* 2019; 14(2): 334-338. [Ткачев А.В., Мкртчян Л.С., Беловолова Р.А., Девликамова Т.А. Диагностическая значимость иммунологических маркеров при различных формах язвенного колита. *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2019; 14(2): 334-338].
32. Morris G.P., Beck P.L., Herridge M.S. et al. Hapten-induced model of chronic inflammation and ulceration in the rat colon. *Gastroenterology* 1989; 96(3): 795-803.
33. Vecchiarelli H.A., Morena M., Keenan C.M. et al. Comorbid anxiety-like behavior in a rat model of colitis is mediated by an upregulation of corticolimbic fatty acid amide hydrolase. *Neuropsychopharmacology* 2021; 46(5): 992-1003.
34. Antoniou E., Margonis G.A., Angelou A. et al. The TNBS-induced colitis animal model: An overview. *Ann Med Surg (Lond)* 2016; 11: 9-15.
35. Kasprzak A., Adamek A. Role of the Ghrelin System in Colitis and Hepatitis as Risk Factors for Inflammatory-Related Cancers. *Int J Mol Sci* 2022; 23(19): 11188.
36. Hu D., Huang T., Shigeta M. et al. Electrolyzed Hydrogen Water Alleviates Abdominal Pain through Suppression of Colonic Tissue Inflammation in a Rat Model of Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients* 2022; 14(21): 4451.
37. Okayasu I., Hatakeyama S., Yamada M. et al. A novel method in the induction of reliable experimental acute and chronic ulcerative colitis in mice. *Gastroenterology* 1990; 98(3): 694-702.
38. Muthyala S., Chapkin R.S., Wu C., Wu C.S. Ghrelin Alleviates Experimental Ulcerative Colitis in Old Mice and Modulates Colonocyte Metabolism via PPAR γ Pathway. *Int J Mol Sci* 2022; 24(1): 565.
39. El-Harakeh M., Saliba J., Sharaf Aldeen K. et al. Expression of the methylcytosine dioxygenase ten-eleven translocation-2 and connexin 43 in inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2022; 28(40): 5845-5864.
40. Zeng W., Liu X., Wu Y. et al. Dysregulated hepatic UDP-glucuronosyltransferases and flavonoids glucuronidation in experimental colitis. *Front Pharmacol* 2022; 13: 1053610.

41. Renner T.M., Agbayani G., Dudani R. et al. Blood-Based Immune Protein Markers of Disease Progression in Murine Models of Acute and Chronic Inflammatory Bowel Disease. *Biomedicines* 2023; 11(1): 140.
42. Zhu C., Li K., Peng X.X. et al. Berberine a traditional Chinese drug repurposing: Its actions in inflammation-associated ulcerative colitis and cancer therapy. *Front Immunol* 2022; 13: 1083788.
43. Shi Y., Luo J., Narbad A., Chen Q. Advances in Lactobacillus Restoration for β -Lactam Antibiotic-Induced Dysbiosis: A System Review in Intestinal Microbiota and Immune Homeostasis. *Microorganisms* 2023; 11(1): 179.
44. Gu D., Zhou S., Yao L. et al. Effects of ShenLing BaiZhu San Supplementation on Gut Microbiota and Oxidative Stress in Rats with Ulcerative Colitis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2021; 2021: 3960989.
45. Li B., Du P., Du Y. et al. Luteolin alleviates inflammation and modulates gut microbiota in ulcerative colitis rats. *Life Sci* 2021; 269: 119008.
46. Zou J., Shen Y., Chen M. et al. Lizhong decoction ameliorates ulcerative colitis in mice via modulating gut microbiota and its metabolites. *Appl Microbiol Biotechnol* 2020; 104(13): 5999-6012.
47. Cui L., Guan X., Ding W. et al. Scutellaria baicalensis Georgi polysaccharide ameliorates DSS-induced ulcerative colitis by improving intestinal barrier function and modulating gut microbiota. *Int J Biol Macromol* 2021; 166: 1035-1045.
48. Peng Y., Yan Y., Wan P. et al. Gut microbiota modulation and anti-inflammatory properties of anthocyanins from the fruits of *Lycium ruthenicum* Murray in dextran sodium sulfate-induced colitis in mice. *Free Radic Biol Med* 2019; 136: 96-108.
49. Yao P., Cui M., Wang H. et al. Quantitative Analysis of Intestinal Flora of Uygur and Han Ethnic Chinese Patients with Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 9186232.
50. Hua Y.L., Jia Y.Q., Zhang X.S. et al. Baitouweng Tang ameliorates DSS-induced ulcerative colitis through the regulation of the gut microbiota and bile acids via pathways involving FXR and TGR5. *Biomed Pharmacother* 2021; 137: 111320.
51. Liu Y., Zhou M., Yang M. et al. Pulsatilla chinensis Saponins Ameliorate Inflammation and DSS-Induced Ulcerative Colitis in Rats by Regulating the Composition and Diversity of Intestinal Flora. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11: 728929.
52. Zhang Y., Feng D., Zeng Y. et al. Xuedan Sustained Release Pellets Ameliorate Dextran Sulfate Sodium-Induced Ulcerative Colitis in Rats by Targeting Gut Microbiota and MAPK Signaling Pathways. *Front Pharmacol* 2022; 13: 833972.

Сведения об авторах:

Осиков Михаил Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», prof.osikov@yandex.ru

Гречишкин Максим Валерьевич – лаборант кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»

Шишкова Юлия Сергеевна – д.м.н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»

Требования к оформлению материалов

Общие правила:

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

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

Авторство:

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

3) окончательное утверждение на представление рукописи.

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

Содержание рукописи:

1. Титульный лист: начинается с информации:

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

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

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

1) Структура резюме: введение, цель исследования, организация и методы, результаты, заключение (выводы).

2) Объем текста авторского резюме: от 100 до 200 слов.

3) Оригинальный перевод резюме на английский язык должен быть оригинальными (не калька русскоязычной аннотации).

4) Резюме должно сопровождаться несколькими ключевыми словами или словосочетаниями, отражающими основную тематику статьи. Ключевые слова перечисляются через запятую. В конце перечисления ставится точка.

5) Цель работы указывается в том случае, если она не повторяет заглавие статьи; изложение методов должно быть кратким и давать представление о методических подходах и методологии исследования. Приводятся основные теоретические и экспериментальные результаты, новые научные факты, обнаруженные взаимосвязи и закономерности.

6) Сведения, содержащиеся в заглавии статьи, не должны повторяться в тексте резюме.

7) Резюме и ключевые слова должны быть представлены как на русском, так и на английском языках.

3. Текст:

1) Структурирование текста оригинальных работ на Введение, Материал и методы, Результаты, Обсуждение и Заключение.

2) Текст описания клинического случая или обзора может быть не структурирован, но рекомендуется включать разделы Обсуждение и Заключение (Выводы, Рекомендации).

3) В заголовке работы указывается МНН лекарственных средств. Исключения — случаи, когда использование торговых названий обосновано по существу (при публи-

кации результатов исследований био- или терапевтической эквивалентности препаратов). Торговое название в тексте используется не более 2 раза на стандартную страницу (1800 зн. с пробелами).

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

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

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

4.Статистика:

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

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

5.Благодарности:

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

6.Ссылки:

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

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

3) Список литературы составляется в порядке цитирования авторов.

4) Используйте Index Medicus для поиска сокращений названий журналов.

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

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

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

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

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

Примеры оформления ссылок по рекомендациям NLM:

Статьи из журналов, разделенных на тома:

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

Статьи из журналов, разделенных номером:

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

Русскоязычные источники с транслитерацией:

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

Книги:

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

Глава в книге:

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

Графики, схемы, рисунки:

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

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

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

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

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

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

7) Особенности фото отмечаются стрелками. Все символы, стрелки и надписи на 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.



ЭФЛЕЙРА®
нетакимаб

**ОРИГИНАЛЬНЫЙ ИНГИБИТОР ИЛ-17 ДЛЯ ТЕРАПИИ
ПСОРИАЗА И ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА**

ТЕРАПИЯ ПСОРИАЗА ЗАБОТОЙ О БУДУЩЕМ ПАЦИЕНТА

**Доказанная эффективность
в отношении кожных и суставных
проявлений псориаза¹**

**Снижение риска развития
псориатического артрита^{1,2}**

**Более 3000 пациентов в России
уже получили терапию
препаратом Эфлейра®³**

Итак, нетакимаб продемонстрировал эффективность в терапии проявлений псориаза в рамках международного многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы - PLANETA. На данный момент представлены результаты основного плацебо-контролируемого периода исследования и открытого периода на протяжении 1 года. Так, к 12 неделе терапия нетакимабом в зарегистрированном дозировании позволяет достигнуть ответа PASI75 у 83%, полного очищения кожи - у 33%. К году терапии доля пациентов, достигших PASI75, PASI90, PASI100, составила 93%, 77% и 56%, соответственно. Проявления псориаза по индексу NAPS1 снизились в среднем на 50% к году терапии нетакимабом. Кубанов А. А., Бакугев А. Л., Санжоев А. В., Хайруллин В. Р., Соколовский Е. В., Колган М. М., Артемьева Е. В., Иванова Р. А. Вестник дерматологии и венерологии. 2019; 95(2):15-28. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-15-28>

Khalilov, Efficacy and safety of BCD-085, a novel IL-17 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, Data presented at 28th EADV Congress, 9 - 13 October 2019 - Madrid, Spain

тово со среднетяжелым и тяжелым псориазом (BSA>3) вероятность развития псориатического артрита в 2 раза выше, чем при отсутствии кожных проявлений (OR 2,27, 95% CI 1,73-3,01). Нетакимаб обеспечивает снижение тяжести псориатического поражения, тем самым снижая риск прогрессирования псориаза и развития псориатического артрита. Mease PJ, Etzel CJ, Huster WJ, et al. Understanding the association between skin involvement and joint activity in patients with psoriasis: experience from the Cortana Registry RMD Open 2019;5:e000867. doi:10.1136/rmdopen-2018-000867

и 2000 пациентов нашли возможность лечить псориаз с помощью препарата Эфлейра (Data of Patient Recruitment Tracker Bioscad). Согласно проведенному фармакоэкономическому анализу нетакимаб является наиболее эффективным с фармакоэкономической точки зрения препаратом в терапии средне-тяжелого и тяжелого псориаза.

Для получения более подробной информации о препарате ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Эфлейра® ЗАО «БИОКАД», Россия.

инструкция по применению препарата Эфлейра®. Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата Эфлейра®. Краткое описание препарата Эфлейра®. Нетакимаб, раствор для инъекций. 60 мг/мл. Р/Ф № ЛП-005439. Показания к применению. Лечение бляшечного псориаза средне-тяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, когда показана системная терапия или фототерапия, лечение активного псориатического спондилоартрита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию, лечение активного псориатического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом при недостаточном ответе на стандартную терапию. Противопоказания. Гиперчувствительность к нетакимабу, а также к любому из вспомогательных веществ препарата, клинически значимые инфекционные заболевания в острой фазе, включая туберкулез, детский возраст до 18 лет, беременность, грудное вскармливание. С осторожностью. Следует соблюдать осторожность при назначении нетакимаба пациентам с хроническими и рецидивирующими инфекциями или с хроническими заболеваниями, при которых требуется проведение вакцинации живыми вакцинами, а также после недавнего проведения вакцинации живыми вакцинами; в связи с ограничением клинических исследований о применении нетакимаба у пациентов в возрасте старше 65 лет, следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам указанной возрастной группы; в связи с отсутствием сведений о применении нетакимаба у больных воспалительными заболеваниями кишечника, следует избегать его назначения пациентам с болезнью Крона или язвенным колитом. Режим дозирования. Псориаз. 120 мг подкожно 1 раз в неделю на 0,1 и 2, затем 1 раз каждые 4 недели. Анкилозирующий спондилит. 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем каждые 2 недели. Псориатический артрит. 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем 1 раз в неделю на 10, далее 1 раз в 4 недели. Особые указания. Наличие таких потенциально тяжелых инфекций как ВИЧ, активный гепатит В, активный гепатит С, сифилис, туберкулез, относится к противопоказаниям для назначения препарата Эфлейра®. Перед назначением препарата Эфлейра® и в ходе терапии необходимо проводить стандартный скрининг на туберкулез. Пациентам с латентным туберкулезом рекомендуется пройти стандартный курс противотуберкулезной терапии. Перед началом терапии препаратом Эфлейра®. При использовании нетакимаба потенциально возможно развитие реакции гиперчувствительности. При возникновении анафилактических или других серьезных аллергических реакций применение препарата Эфлейра® следует немедленно прекратить и начать соответствующую симптоматическую терапию. Наличие алкогольной или наркотической зависимости, а также психических расстройств может стать препятствием для соблюдения пациентом графика лечения нетакимабом, что, в свою очередь, может привести к снижению эффективности терапии. Не следует проводить иммунизацию живыми вакцинами в ходе лечения препаратом Эфлейра®. Клиническая оценка безопасности данного взаимодействия в рамках клинических исследований не проводилась. Иммунизация инактивированными вакцинами во время терапии нетакимабом должна выполняться с осторожностью. Побочное действие: наиболее частой нежелательной реакцией в проведенных клинических исследованиях была нейтропения, большинство случаев которой были легкой или средней степени тяжести и не требовали отмены лечения. Часто (от 1 до 10%) встречались инфекции верхних дыхательных путей, нейтропения, лейкопения, лимфоцитоз, повышение активности АЛТ, АСТ, положительный результат исследования на комплекс Mycobacterium tuberculosis. Иммуногенность: в ходе клинических исследований препарата Эфлейра® при лечении псориаза и анкилозирующего спондилита выработка связывающих антител к нетакимабу была зарегистрирована менее чем в 0,5% пациентов. Идентификация антител выявлено не было. Условия хранения: при температуре от 2 до 8 °C в защищенном от света месте. Не замораживать! Срок годности: 2 года. Отпускают по рецепту.




МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ