

ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 3, 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 18.09.2023 г. Фактически 18.09.2023 г. Дата выхода 18.09.2023 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.

Сиразетдинов А.

SOUTH URAL MEDICAL JOURNAL

Scientific and practical journal

№ 3, 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

The number is signed to the press 18.09.2023 r. In fact 018.09.2023 r. Release date 18.09.2023 r

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)

Yutskovskaya J. A., MD, Professor (Moscow)

TECHNICAL EDITORS:

Semenova N.V.

Frantseva O. V.

Sirazetdinov A.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENS

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

ЛИМФОИДНЫЙ КОМПОНЕНТ МИКРООКРУЖЕНИЯ ОПУХОЛИ
ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО
КАК ТОЧКА ПРИЛОЖЕНИЯ ИММУНОТЕРАПИИ 4

Абрамовских О.С., Хусаинова Г.М., Долгушина А.И., Зотова М.А.

АНАЛИЗ МЕЖГЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ПОЛИМОРФНЫХ
ЛОКУСОВ ГЕНОВ IL1B (C-3954T), IL1B (A-511G), IL6 (G-572C),
IL10 (C-592A) У ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА И ПЕРИФЕРИЧЕСКИМ АРТРИТОМ..... 17

*Корешкова К.М., Хисматуллина З.Р., Катаев В.А., Элахе Н.,
Альхатиб А.*

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «ПСОРАКС»
В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЛЕГКИМИ ФОРМАМИ ПСОРИАЗА 27

Багаева М.И., Чернова Н.И.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ В ТЕРАПИИ СКЛЕРОТИЧЕСКОГО ЛИШАЯ ВУЛЬВЫ.. 37

Бутусова В.А., Савочкина А.Ю., Курносенко И.В.

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ АУТОИММУННОГО КОМПОНЕНТА
ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЭНДОМЕТРИТЕ 58

*Матусевич С.Л., Ковкова Г.Ю., Бахлыкова Е.А., Спирина Ю.С.,
Деришева В.В., Новоселова М.В.*

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РЕТРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ
ЗА ПАЦИЕНТКОЙ С СИНДРОМОМ ЭЛЕРСА-ДАНЛОСА 64

Осиков М.В., Бойко М.С., Альмухаметова О.Н., Ольховская В.А.

РОЛЬ ИММУННЫХ ФАКТОРОВ И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА
В ПАТОГЕНЕЗЕ РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА
НОВОРОЖДЁННЫХ 72

УДК: 577.1+616-006

Для ссылки: Долгушин И.И., Шишкова Ю.С., Тимофеева А.В. Лимфоидный компонент микроокружения опухоли при немелкоклеточном раке легкого как точка приложения иммунотерапии. Южно-Уральский медицинский журнал. 2023;(3): 4-16.

ЛИМФОИДНЫЙ КОМПОНЕНТ МИКРООКРУЖЕНИЯ ОПУХОЛИ ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО КАК ТОЧКА ПРИЛОЖЕНИЯ ИММУНОТЕРАПИИ

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

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

Адрес для переписки: Арина Вячеславовна Тимофеева, avtimofeewa@gmail.com

LYMPHOID COMPONENT OF THE TUMOR MICROENVIRONMENT IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER AS A POINT OF APPLICATION FOR IMMUNOTHERAPY

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

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

Address for correspondence: Arina Timofeeva, avtimofeewa@gmail.com

РЕЗЮМЕ

В последние годы наряду с другими методами лечения рака легкого широкое применение нашла иммунотерапия. Рак легкого является ведущей причиной смертности от злокачественных новообразований по всему миру. Наиболее распространенным типом рака легкого является немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ – аденокарцинома легкого и плоскоклеточный рак легкого), который составляет 85% рака легких и имеет вероятность 5-летней выживаемости 15%.

Основную нагрузку по уничтожению малигнизированных клеток берут на себя компоненты лимфоидного звена микроокружения опухоли, а именно NK и Т-цитотоксические лимфоциты. Однако, опухоль оказывает влияние на функциональную активность этих клеток путем экспрессии лигандов к таким молекулам, как например, PD1 и CTLA-4. В связи с чем, препараты -ингибиторы иммунных контрольных точек вошли в стандарты лечения многих опухолей, в том числе и рака легких.

К сожалению, оптимистичные прогнозы по применению иммунотерапии омрачаются тем, что к таким препаратам как и к химио- и препаратам таргетной терапии развивается резистентность. В связи с чем, в настоящее время актуальным остается изучение иммунного микроокружения опухоли при немелкоклеточном раке легкого с целью поиска новых точек приложения иммунотерапии.

Ключевые слова: ингибиторы иммунных контрольных точек, иммунное микроокружение, лимфоидный компонент, опухоль, немелкоклеточный рак легкого

SUMMARY

In recent years, along with other methods of treating lung cancer, immunotherapy has been widely used. Lung cancer is the leading cause of cancer death worldwide. The most common type of lung cancer is non-small cell lung cancer (NSCLC – lung adenocarcinoma and squamous cell lung cancer), which accounts for 85% of lung cancers and has a 15% 5-year survival rate.

The main load for the destruction of malignant cells is taken by the components of the lymphoid link of the tumor microenvironment, namely NK and T-cytotoxic lymphocytes. However, the tumor affects the functional activity of these cells by expressing ligands for molecules such as PD1 and CTLA-4. In this connection, drugs - inhibitors of immune checkpoints have become standard treatment for many tumors, including lung cancer.

Unfortunately, optimistic forecasts for the use of immunotherapy are overshadowed by the fact that resistance is developing to such drugs, as well as to chemotherapy and targeted therapy drugs. In this connection, at present, the study of the immune microenvironment of the tumor in non-small cell lung cancer remains relevant in order to search for new points of application of immunotherapy.

Keywords: immune checkpoint inhibitors, immune microenvironment, lymphoid component, tumor, non-small cell lung cancer

Введение

Рак легкого является ведущей причиной смертности от злокачественных новообразований по всему миру. Наиболее распространенным типом рака легкого является немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ – аденокарцинома легкого и плоско-

клеточный рак легкого), который составляет 85% рака легких и имеет вероятность 5-летней выживаемости 15% [1, 2, 3, 4]. НМРЛ часто диагностируется на поздних стадиях из-за отсутствия очевидных клинических симптомов, что и приводит к низкой выживаемости [3].

В настоящее время все больше исследований направлено на изучение микроокружения опухоли, т.к. понимание процессов, происходящих в микроокружении опухоли дает возможность для разработки специфической иммунотерапии. Широко известно, что основную нагрузку по элиминации неоантигенов берут на себя лимфоидные клетки микроокружения опухоли, а именно NK и Т-цитотоксические лимфоциты, поэтому данный компонент уже сейчас используется как точка приложения иммунотерапии. Например, при различных онкологических заболеваниях применяется блокада Т-клеточных ингибиторных контрольных молекул (inhibitory checkpoint molecules) CTLA-4 и PD1 или ее лиганда PDL1, что может индуцировать противоопухолевую активность Т-лимфоцитов и привести к позитивной клинической реакции у пациентов с прогрессирующей опухолью. В последние десятилетия также стали активно использовать антитела, нацеленные на CTLA-4 и/или ось PD1-PDL1 при НМРЛ [5, 6, 7, 8]. Таким образом, происходит нормализация иммунного ответа за счет устранения функционального «дефекта».

Однако частота объективного ответа на блокаду контрольных точек при НМРЛ в настоящее время составляет лишь около 20% [8].

Кроме того, в случае, если «дефект» не ограничен только наличием экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках, то настоящие иммунотерапевтические подходы зачастую будут не эффективны. Причем наблюдается гетерогенность в механизмах защиты от иммунного воздействия как между пациентами с

различными опухолями, так и между различными участками одной опухоли у одного пациента. И, ключевой проблемой является выявление доминирующего механизма ускользания от иммунного надзора в каждой конкретной ситуации [6]. Поэтому дальнейшее изучение микроокружения опухоли сможет помочь выделить факторы, определяющие специфику иммунного профиля в микроокружении опухоли, чтобы использовать эти знания для принятия рациональных комбинированных решений при иммунотерапии [8].

У значимого числа пациентов резистентность может быть первичной, тем более остается еще большее число нозологий вообще не чувствительных к иммунотерапевтическому воздействию [6]. Таким образом, существует острая необходимость в создании надежных методов для характеристики иммунного ответа в опухолях НМРЛ, чтобы иметь возможность прогнозировать выживаемость и ответ на иммунотерапию для отдельных пациентов [8].

В данном обзоре внимание будет уделено лимфоидному компоненту микроокружения опухоли как важной точке приложения иммунотерапии.

Известно, что увеличение размеров злокачественных новообразований сопровождается снижением количества естественных (натуральных) киллеров, Т-хелперов, Т-цитотоксических и увеличением Т-супрессоров в строме опухоли [8, 9, 10, 11].

Натуральные киллеры. Натуральные киллеры (NK) – это лимфоциты врожденной иммунной системы, которые играют одну из важных ролей в противоопухолевом иммунитете [12].

NK осуществляют надзор за всеми клетками организма [2]. Важной особенностью NK, отличающей их от Т-лимфоцитов, является способность распознавать неоантигены без участия молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС) [14]. В связи с тем, что абберантные клетки разработали несколько стратегий, позволяющих избежать распознавания их CD8⁺ Т-клетками, например, потеря МНС I, особое значение в непосредственном разрушении опухолевых клеток приобретают NK [1, 13, 14]. Исследование противоопухолевой активности NK подтвердило наличие у них способности вызывать гибель опухолевых клеток как *in vitro*, так и *in vivo* [14].

Противоопухолевый потенциал NK реализуется с участием нескольких механизмов, одним из которых является продукция перфорина и гранзима В, индуцирующих апоптоз в клетках-мишенях. Для NK также характерно наличие способности вызывать рецептор-опосредованный апоптоз с помощью продукции лиганда для мембранной молекулы Fas (FasL) и цитокина семейства факторов некроза опухоли – лиганда, вызывающего апоптоз (TRAIL). Помимо этого, NK продуцируют оксид азота, вызывающий нарушение метаболических процессов и гибель раковых клеток. Не прямая противоопухолевая активность NK реализуется с помощью IFN- γ , TNF- α , гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), регулирующих процесс Т-клеточного иммунного ответа [1, 14].

Кроме того, NK – это важнейший связующий компонент различных звеньев иммунной системы. NK-опосредованная цитотоксичность злокачественных клеток дополнительно приводит к высвобождению опухолевых антигенов, которые могут быть обработаны и представлены Т-лимфоцитам [2]. Считается, что инфильтрация опухоли NK во многих случаях коррелирует с благоприятным прогнозом заболевания [15].

Известно, что NK могут участвовать в противоопухолевом иммунитете как за счет непосредственного уничтожения раковых клеток, так и за счет секреции IFN- γ [14, 15, 16].

В 2019 году *Stankovic B. и коллеги* в своем исследовании идентифицировали субпопуляции NK: CD16⁺ и CD16⁻. Было выявлено снижение количества NK в опухоли по сравнению с дистальным отделом легкого. Авторы подчеркивают, что это было связано с более низкими уровнями субпопуляции CD16⁺ NK-клеток и сниженной функциональной активностью NK в опухолях. У NK нарушалась способность как осуществлять киллинг клетки-мишени в связи с подавлением рецепторов на NK и снижением дегрануляции, так и возможность продуцировать IFN- γ [8].

Altorki N.K. с соавторами охарактеризовали частоту, локализацию, фенотип и функциональный статус NK-клеток, инфильтрирующих микроокружение опухоли легких у мышей и людей. В этой работе было установлено, что рецептор CD96 является маркером снижения функциональной активности NK-клеток, подавляя IFN γ -зависимую эффекторную функцию этих клеток [1].

В 2020 году *Lin M. с коллегами* обнаружили, что PD-1 экспрессируется в более высоких уровнях на периферических NK-клетках и Т-лимфоцитах пациентов с НМРЛ, в сравнении со здоровыми донорами. Вероятно, это способствует росту и метастазированию опухоли [13].

Факторы, которые регулируют ответ NK в микроокружении легких, включают трансформирующий фактор роста- β (TGF β) – опосредует поляризацию NK-клеток в направлении проангиогенного фенотипа, который поддерживается секрецией фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), фактора роста плаценты (P1GF) [1, 12].

Безусловно, функциональная активность NK может использоваться как точка приложения иммунотерапии. В доклинических моделях уже используют CD96-нейтрализующие антитела. Эти антитела усиливали IFN γ -зависимую эффекторную функцию NK, подавляя метастазирование в легкие у мышей [1].

Однако, идентификация субпопуляций NK и их функций в канцерогенезе НМРЛ требует дальнейшего изучения [1].

Т-цитотоксические. Цитотоксические Т-лимфоциты (Тцит) распознают инфицированные или трансформированные клетки через пептиды, ассоциированные с молекулами МНС I класса. Стимулированные CD8⁺ Т-лимфоциты лизируют клетки-мишени посредством секреции цитотоксических гранул (гранзим В и перфорин), также секретируют IFN- γ , который активирует близлежащие макрофаги. CD8⁺ Т-клетки являются главными игроками в формировании противоопухолевого ответа. Абберантные клетки приобретают мута-

ции и начинают экспрессировать неоантигены, которые являются чужеродными для организма и могут быть распознаны иммунокомпетентными клетками. Этот так называемый иммунный надзор, который позволяет иммунной системе предотвращать возникновение предраковых состояний и перехода абберантных клеток в инвазивные опухоли. Однако приобретение дополнительных мутаций малигнизированными клетками может способствовать их ускользанию от иммунного контроля и приводить к опухолевой прогрессии [16].

Инвазивные опухоли используют различные механизмы подавления Тцит. Например, постоянное воздействие антигена может привести к дисфункции или истощению Т-лимфоцитов, что характеризуется потерей эффекторных функций и функций памяти – феномен, впервые обнаруженный при хронических вирусных инфекциях. У пациентов с НМРЛ прогрессирование заболевания коррелирует с повышенной экспрессией маркеров истощения Т-клеток, включая PD1, цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген 4 (CTLA4), ген активации лимфоцитов 3 (LAG3), Т-клеточный иммуноглобулин и домен содержащий муцин 3 (TIM-3), и аттенюатор В- и Т-лимфоцитов (BTLA) на CD8⁺ Т-лимфоцитов, инфильтрирующие опухоль (TIL) [18].

Рецептор PD1 (Programmed cell death-1; CD279), как и CTLA4, относится к семейству CD28, экспрессируется на активированных Т-лимфоцитах, В-лимфоцитах, моноцитах, NK. PD1 имеет два лиганда – PDL1 (CD274; B7-H1) и PDL2 (CD273; B7-DC). Ингибиторные лиганды PDL1

и PDL2 играют важную роль в иммунном гомеостазе. PDL1 взаимодействует с двумя рецепторами – B7-1 (CD80) и PD1 (CD279), экспрессируется на Т- и В-лимфоцитах, дендритных клетках, макрофагах, эндотелиальных, гемопоэтических и эпителиальных клетках. Кроме того, экспрессия PDL1 была обнаружена у взрослых пациентов на клетках злокачественных опухолей у пациентов с НМРЛ. PDL2 имеет ограниченную экспрессию на активированных макрофагах и дендритных клетках и связывается главным образом с PD1 рецептором [19].

Лечение анти-PD1 терапией увеличивало количество высокопролиферативных (Ki67⁺) PD1⁺ CD8⁺ Т-лимфоцитов в кровотоке пациентов с НМРЛ [1].

CTLA-4 экспрессируется на поверхности активированных Тцит и конкурирует с костимулирующей молекулой CD28 за связывание с общими лигандами: B7-1 (CD80) и B7-2 (CD86). Эти взаимодействия подавляют противоопухолевую активность Тцит. Опухолевые клетки при НМРЛ могут копировать этот механизм уклонения от иммунного надзора за счёт стимуляции аномальной экспрессии CTLA-4 на Т-клетках, что приводит к анергии Тцит [17].

В работе Remark R. и коллег CTLA-4 был обнаружен на поверхности клеток и в цитоплазме опухолевых клеток у 50% пациентов с НМРЛ примерно через год после выставления диагноза. Авторы пришли к выводу, что сверхэкспрессия CTLA-4 ассоциирована с хорошей выживаемостью. Этот неожиданный результат был объяснен экспрессией CTLA-4 опухолевыми клетками, которые мо-

гут опосредовать негативные сигналы, сравнимые с теми, которые наблюдаются в Тцит и, возможно, приводят к снижению воспаления в микроокружении [18].

Опухолевые клетки могут напрямую продуцировать ингибирующие молекулы, включая циклооксигеназу 2 (COX2), простагландин E2 (PGE2), PDL1 и индоламин-2,3-диоксигеназу (IDO), которые могут уменьшать активность инфильтрирующих опухоль Тцит [1].

Дополнительные иммунные коингибирующие рецепторы помимо PD-1, такие как LAG-3 и TIM-3, индуцируются после стимуляции Т-клеточного рецептора (TCR) и опосредуют супрессию/дисфункцию Т-клеток [7].

Tim-3 – трансмембранный белок I типа, который встречается на поверхности Т-лимфоцитов, NK, дендритных клеток, макрофагов и является маркером истощения Т-лимфоцитов и часто коэкспрессируется с PD-1 на поверхности CD8⁺ Т-лимфоцитов. В результате чего снижается продукция INF-γ и повышается иммуносупрессивная активность Foxp3 регуляторных Т-лимфоцитов. Таким образом, Tim-3 является одной из возможных иммунных контрольных точек. Ингибиторы Tim-3 находятся на стадии разработки [6, 7].

LAG-3 относится к I типу мембранных рецепторов, активированных Т-лимфоцитов, Трег, NK и плазмочитарных дендритных клеток. Основная функция LAG-3 – иммуносупрессивная: снижает пролиферацию CD4⁺ лимфоцитов и секрецию таких провоспалительных цитокинов, как IL-2, INF-γ и TNF-α, промотирует су-

прессивную активность Трег. Препараты ингибиторы LAG-3 находятся на стадии клинических испытаний [6, 7].

В 2019 году Datar с соавторами установили экспрессию PD-1, LAG-3 и TIM-3 на клетках микроокружения опухоли при НМРЛ у человека. При этом, PD-1 и LAG-3 были преимущественно локализованы в NKT и CD8⁺ Т-лимфоцитах, TIM-3 обычно обнаруживался в макрофагах и NK. Повышенная экспрессия PD-1 и LAG-3 в CD8⁺ Т лимфоцитах и NKT-клетках согласуется с ожидаемой иммунорегуляторной функцией этих рецепторов в эффекторных клетках. Примечательно, обе мишени также были высоко экспрессированы в Трег, что позволяет предположить, что пути PD-1 и LAG-3 могут иметь дополнительные и клеточно-специфические супрессивные функции, составляющие сложные внутренние системы, опосредующие иммунную толерантность микроокружения опухоли легкого [7].

Таким образом, потенциальная роль рецепторов LAG-3 и TIM-3 в опосредовании уклонения опухоли от иммунного ответа при НМРЛ и их взаимодействие/независимость от пути PD-1 требуют дальнейшего изучения.

Т-хелперы. Т-хелперы (Тх) экспрессируют CD4 и способны распознавать чужеродные пептиды, ассоциированные с молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС) II класса на антигенпрезентирующих клетках (АПК). Если Тх своими TCR реагируют на комплекс «пептид + молекула МНС II класса с высокой степенью сродства», они активируются и пролиферируют. В этот период Тх получают дополнительные

сигналы от АПК через цитокины. Секреция цитокинов определяет дифференцировку Тх-клеток в эффекторные линии: Тх1, Тх2, Тх17 и т. д. Эти клоны Тх запрограммированы секретировать определенные наборы цитокинов при дальнейшей стимуляции. Например, Тх1-клетки секретируют IFN- γ и TNF- α , активирующие макрофаги и осуществляющие противоопухолевый ответ. Тх2-клетки секретируют IL-4 и IL-13, которые активируют В-клетки и клетки врожденного иммунитета [15]. Тх-17 – клетки продуцируют IL-17, который является провоспалительным цитокином [17]. Цитокиновая регуляция иммунного ответа направлена на устранение патогенов. Кроме того, зрелые CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетки остаются в лимфатических сосудах, лимфоузлах [16].

Подтип Тх1 активирует Тцит, тогда как лимфоциты Тх2 стимулируют гуморальный иммунитет [17]. Тх1 иммунный ответ наиболее эффективен в элиминации опухолевых клеток из-за секреции цитокинов, стимулирующих функциональную активность Тцит [3].

Тх и их иммунорегуляторные цитокины осуществляют адаптивный иммунный ответ и выполняют ключевые эффекторные цитотоксические функции в микроокружении опухоли.

В модели мышей канцерогенез в которой управляется KRAS (проонкоген, представитель семейства белков RAS, по сути – ГТФаза), ингибирование PD1 привело к повышенной пролиферации всех субпопуляций Т-лимфоцитов и продукции эффекторных цитокинов Тх1, в то время как истощение CD4⁺ и/или CD8⁺ Т-лимфоцитов в комбинации с введением антител к PD1 привело к

снижению терапевтической эффективности блокады PD1 [1].

γδ Т-лимфоциты. γδТ-лимфоциты экспрессируют γδTCR, что отличает их от большинства Т-лимфоцитов, на поверхности которых синтезируются α и β субъединицы TCR. γδТ-клетки имеют много общих качеств с αβТ-клетками, таких как цитотоксические эффекторные функции, продукция провоспалительных цитокинов, но существует одно главное отличие этих клеток – они не нуждаются в АНК. γδТ-клетки образуются раньше αβТ-клеток и первыми принимают участие в элиминации возникших опухолевых клеток. Очень важной особенностью γδТ-клеток является возможность дифференцировки в Тцит. Значимость этих клеток была продемонстрирована в исследовании мышей с дефицитом γδТ-клеток. У таких мышей химически индуцированные саркомы не подвергались элиминации [20].

Аллогенная γδТ-клеточная иммунотерапия уже была успешно использована для лечения агрессивных гематологических опухолей. Эта стратегия может быть особенно полезна для лечения опухолей с низкой мутационной нагрузкой, когда ограничен выбор мишеней для ингибирования или вообще не удается четко определить мишень [5].

НКТ-лимфоциты. НКТ-лимфоциты (НКТ) являются уникальной популяцией Т-лимфоцитов. Помимо Т-клеточного рецептора НКТ экспрессируют некоторые маркеры NK и Т-клеток памяти [15]. НКТ участвуют в регуляции иммунных реакций при злокачественных новообразованиях. НКТ распознают, как ауто- так и чужеродные, липидные/гликолипид-

ные антигены, представляемые неклассической МНС-I – подобной молекулой CD1 [17]. Особенностью CD1-структур является то, что представляемые ими антигены по молекулярной структуре отличаются от классических антигенов млекопитающих, поэтому распознаются NKT как чужеродные [20].

В настоящее время установлено существование двух основных типов NKT: инвариантные (экспрессируют инвариантную α цепь Т-клеточного рецептора Vα24) – NKT I типа (iNKT) и NKT, не экспрессирующие Vα24 – NKT II типа. NKT I типа в подавляющем большинстве случаев проявляют противоопухолевую активность, которая во многом зависит от их способности продуцировать IFNγ [15]. При этом они, как правило, играют роль стимуляторов активности других клеток-эффекторов, таких как NK и CD8⁺ Т-лимфоцитов, хотя могут оказывать и прямое цитотоксическое действие на опухолевые клетки. IFNγ, продуцируемый iNKT и NK, играет также важную роль в подавлении опухолевого ангиогенеза [18].

Предполагается, что супрессивную активность проявляют, главным образом, NKT-клетки II типа [15].

Удаление у мышей NK и NKT с помощью моноклональных антител в 2-3 раза повышало чувствительность мышей линии C57BL/6 к индукции опухолевого роста. Активация же NKT сопровождалась существенно сниженным канцерогенезом при его индукции метилхолантеном [18].

Предполагается, повышение количества NKT-клеток может быть как благоприятным, так и неблагоприятным признаком при разных нозологических вариантах рака и зави-

сеть от распространенности заболевания [15].

Таким образом, изучение субпопуляций NKT-клеток и их функциональной активности у пациентов с НМРЛ требует дальнейшего изучения.

Т регуляторные. В норме Т регуляторные лимфоциты (Трег) выполняют важную функцию обеспечения толерантности к собственным антигенам. В сущности, являясь супрессорами, Трег могут подавлять активацию, пролиферацию и эффекторные функции широкого круга иммунокомпетентных клеток, включая $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-лимфоциты, а также NK, NKT и другие клетки [5].

При НМРЛ в результате действия хемокинов CCR4-CCL17/CCL22, CCR8-CCL1, CCR10-CCL28 и CXCR3-CXCL9/CXCL10/CXCL11 [18], продуцируемых опухолевыми клетками и макрофагами, ассоциированными с опухолью (МАО), Трег направляются в опухоли [15].

Трег подавляют активацию, пролиферацию и эффекторные функции $CD4^+$, $CD8^+$ Т-лимфоциты, NK, NKT с помощью следующих реакций: (1) ингибирование костимуляторных сигналов CD80 и CD86, (2) киллинг $CD4^+$, $CD8^+$ Т-лимфоцитов и антиген-презентирующих клеток (АПК) через активацию оси PD-1 - PD-L1, (3) индукция экспрессии IDO на АПК, (4) нарушение клеточного метаболизма через синтез аденозина, (5) секреция IL-10, IL-35, TGF- β [3, 16].

В последнее время широко рассматривается роль транскрипционного фактора FOXP3, регулирующего развитие и функционирование Трег. В модельных системах FOXP3 занимает промоторы в генах, вовлеченных в регуляторные функции этих

клеток, и может супрессировать транскрипцию генов после стимуляции TCR. Иммуносупрессивные клетки FOXP3⁺Трег индуцируются циклооксигеназой 2 (COX2), опосредованной активацией простагландина E2 (PGE2) в опухолевых тканях.

Истощение Трег уменьшает опухолевую нагрузку в легких у мышей, и было связано с повышенной секрецией гранзима А, гранзима В, перфорина и IFN γ Тцит.

Busch S.E. и коллеги выявили, что при аденокарциноме легкого Трег демонстрируют уникальное анатомическое расположение. Они редко ассоциируются с самой опухолью, но часто обнаруживаются в совокупности лимфоидных структур, которые, функционируют как локальный сайт презентации антигена и коррелируют с хорошими клиническими исходами при НМРЛ. Экспериментально было установлено, что присутствие Трег в этих структурах отрицательно влияет на генерацию эффективного иммунного ответа при аденокарциноме легких мышей, что подчеркивает важность стратегий таргетирования Трег для клинического ведения больных раком легких [5].

Трег, вероятно, играют ведущую роль в KRAS-мутантном микроокружении опухоли легкого. В ходе эксперимента было установлено, что Трег были единственной немиелоидной популяцией, которая расширялась в ходе развития опухоли. Кроме того, в популяциях $CD4^+$ Т-клеток тонкий баланс между иммуносупрессивными Трег и провоспалительными клетками Тх17 связан с эффективными адаптивными иммунными ответами при канцерогенезе легких. Однако, учитывая кон-

текстно-зависимую протуморогенную и противоопухолевую роль клеток T_H17, необходимы дальнейшие исследования, чтобы охарактеризовать механистическую и прогностическую ценность этих двух популяций при НМРЛ [1-16].

Попытки удаления Трег с использованием моноклональных антител к молекулам иммунной супрессии (таким как PD-1, PD-L1), рецепторам хемокинов, которые в значительной степени экспрессируются Трег, по большей части не приводят к избирательному истощению или ингибированию Трег. Основным препятствием является отсутствие специфической мишени для истощения и функционального разрушения опухоль-инфильтрирующих Трег. Следует учитывать, что системное истощение Трег может увеличить риск возникновения аутоиммунных реакций у пациента, поэтому необходимо разрабатывать стратегии, которые могут селективно разрушать Трег в микроокружении. Биология Трег-клеток сложная, но ее детальное изучение может привести к разработке новых высокоточных методов иммунотерапии [5].

В-лимфоциты. Принципиально сходную с Тцит активность против клеток новообразований проявляли В-лимфоциты. Их противоопухолевая активность опосредовалась через апоптотическую гибель клеток мишеней. Было установлено, что В-лимфоциты, инфильтрирующие опухоль, могут содержать опухолевые антигены, связанные с мембраной или локализующиеся внутриклеточно. Такие лимфоциты функционально более активны по сравнению с таковыми периферической крови [20].

Установлено, что при НМРЛ количество В-лимфоцитов в ткани опухоли выше по сравнению с дистальными отделами легкого [8].

У пациентов с НМРЛ инфильтрирующие опухоль В-лимфоциты и CD4⁺ Т-клетки располагаются внутри третичных лимфоидных структур (TLS), и наличие этих структур коррелирует с положительным прогнозом. В-клетки в TLS могут либо генерировать опухолеспецифические антитела, либо находятся в дисфункциональном состоянии, которое индуцируют Трег. Было продемонстрировано, что инфильтрирующие опухоль В-лимфоциты, собранные от пациентов, могут представлять эндогенные опухолевые антигены CD4⁺ инфильтрирующим опухоль лимфоцитам (TIL) и изменять фенотип CD4⁺TIL *in vitro*. Интересно, что активированные инфильтрирующие опухоль В-клетки находились совместно с активированными IFN γ ⁺ CD4⁺ Т-клетками, а истощение инфильтрирующих опухоль В-лимфоцитов было связано с присутствием иммуносупрессивных Трег. Эти исследования показывают, что в микроокружении опухоли способность инфильтрирующих опухоль В-клеток влиять на CD4⁺ Т-лимфоциты, расположенных там же, представляет потенциально новую терапевтическую мишень в иммунотерапии НМРЛ [1].

Нахождение В-клеток в TLS является признаком активного гуморального иммунного ответа, высокая плотность фолликулярных В-клеток ассоциирована с более длительной выживаемостью у пациентов с НМРЛ [2, 11].

Заключение. Ведущим компонентом микроокружения опухоли,

проявляющим высокую цитотоксическую активность в отношении малигнизированных клеток, является лимфоидное звено, а именно NK и цитотоксические Т-лимфоциты. Степень функциональной активности этих клеток может способствовать элиминации или росту и метастазированию опухоли.

В ходе анализа литературы было изучено микроокружение опухоли при НМРЛ. Было установлено, что среди лимфоидного компонента микроокружения опухоли в настоящее время рассматривают – естественные киллерные клетки (NK), Т-цитотоксические, Т-хелперы, Т-регуляторные, $\gamma\delta$ Т-клетки, NKT-клетки, В-лимфоциты.

Функциональная активность лимфоидного компонента опухоли при НМРЛ в настоящее время представляется следующей: наряду со сниженным количественным представителем и дисфункцией NK, цитотоксических Т-лимфоцитов содержатся иммуносупрессивные клетки, в частности, регуляторные Т-лимфоциты, которые противодействуют активности «нормального» иммунного ответа и приводят к прогрессированию заболевания.

Понимание иммунного дисбаланса между ингибирующими и иммуностимулирующими механизмами в микроокружении опухоли имеет решающее значение для определения возможности элиминации опухоли или скорости ее прогрессирования. Иммуноредактирование рака имеет принципиальное терапевтическое значение [8].

Антитела, нацеленные на ось PD1/PD-L1, позволили значительно улучшить общую выживаемость при

прогрессирующем НМРЛ. Пятилетняя выживаемость может быть увеличена с менее чем 5 до 29,6% у PD-L1-положительных пациентов [22]. Тем не менее, частота объективного ответа на блокаду контрольных точек при НМРЛ в настоящее время составляет лишь около 20% [8].

В связи с чем, в настоящее время актуальным остается изучение иммунного микроокружения опухоли при немелкоклеточном раке легкого с целью поиска новых точек приложения иммунотерапии [22], что привет к улучшению персонализированных стратегий лечения [8].

Дальнейшее изучение микроокружения опухоли сможет помочь выделить факторы, определяющие специфику иммунного профиля в микроокружении опухоли, чтобы использовать эти знания для принятия рациональных комбинированных решений при иммунотерапии [8]. Таким образом, всестороннее понимание экосистем НМРЛ обещает улучшить персонализированные стратегии лечения [22].

Список литературы:

1. Altorki N.K., Markowitz G.J., Gao D. et al. The lung microenvironment: an important regulator of tumour growth and metastasis. *Nat Rev Cancer* 2019; 19(1): 9-31.
2. Bremnes R.M., Busund L.T., Kivær T.L. et al. The role of tumor-infiltrating lymphocytes in development, progression, and prognosis of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11(6): 789-800.
3. Lin A., Wei T., Meng H. et al. Role of the dynamic tumor microenvironment in controversies regarding immune checkpoint inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutations. *Mol Cancer* 2019; 18(1): 139.

4. Marrugal Á., Ojeda L., Paz-Ares L. et al. Proteomic-based approaches for the study of cytokines in lung cancer. *Dis Markers* 2016; 2016: 2138627.
5. Busch S.E., Hanke M.L., Kargl J. et al. Lung cancer subtypes generate unique immune responses. *J Immunol* 2016; 197(11): 4493-4503.
6. Fedyanin M.Yu. Immunotherapy resistance – finding solutions. *Prakticheskaya onkologiya* 2021; 22(2): 110-137. [Федянин М.Ю. Презистентность к иммунотерапии – поиск решений. *Практическая онкология* 2021; 22(2): 110-137].
7. Datar I., Sanmamed M.F., Wang J. et al. Expression Analysis and Significance of PD-1, LAG-3, and TIM-3 in Human Non-Small Cell Lung Cancer Using Spatially Resolved and Multiparametric Single-Cell Analysis. *Clin Cancer Res* 2019; 25(15): 4663-4673.
8. Stankovic B., Bjørhovde H.A.K., Skarshaug R. et al. Immune Cell Composition in Human Non-small Cell Lung Cancer. *Front Immunol* 2019; 9: 3101.
9. Shamanova A.Yu., Kazachkov E.L., Semenova A.B. "Migration effect" of paracancerous lymphocytes in locally distributed squamous cell carcinomas of the larynx of a high degree of differentiation (G1). *Evrasiiskii onkologicheskii zhurnal* 2014; 3(3): 209. [Шаманова А.Ю., Казачков Е.Л., Семенова А.Б. «Эффект миграции» лимфоцитов параканкрозной зоны в местнораспространенных плоскоклеточных карциномах гортани высокой степени дифференцировки (G1). *Евразийский онкологический журнал* 2014; 3(3): 209].
10. Shamanova A.Y., Kazachkov E.L., Semenova A.B. Vessels and lymphocytic infiltrate as components of the microenvironment of tumor with locally advanced laryngeal cancer. *Ural'skii meditsinskii zhurnal* 2014; 8(122): 62-64. [Шаманова А.Ю., Казачков Е.Л., Семенова А.Б. Сосуды и лимфоцитарный инфильтрат как компоненты микроокружения опухоли при местнораспространенном раке гортани. *Уральский медицинский журнал* 2014; 8(122): 62-64].
11. Semenova A.B., Shamanova A.Y., Shishkova Y.S. et al. The process of forming autologous neutrophil extracellular networks DNA at a meeting with the tumor cells of breast carcinoma association with tumor grade and receptor status of a tumor. *Ural'skii meditsinskii zhurnal* 2014; 8 (122): 29-32. [Семенова А.Б., Шаманова А.Ю., Шишкова Ю.С. и др. Процессы формирования аутологичными нейтрофилами внеклеточных сетей ДНК при встрече с опухолевыми клетками карциномы молочной железы в зависимости от степени злокачественности и рецепторного статуса опухоли. *Уральский медицинский журнал* 2014; 8 (122): 29-32].
12. Pockley A.G., Vaupel P., Multhoff G. NK cell-based therapeutics for lung cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2020; 20(1): 23-33.
13. Lin M., Luo H., Liang S. et al. Pembrolizumab plus allogeneic NK cells in advanced non-small cell lung cancer patients. *J Clin Invest* 2020; 130(5): 2560-2569.
14. Borobova E.A., Zheravin A.A. Natural killer cells in immunotherapy for cancer. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal* 2018; 17(6): 97-104. [Боробова Е.А., Жеравин А.А. Натуральные киллеры в иммунотерапии онкологических заболеваний. *Сибирский онкологический журнал* 2018; 17(6): 97-104].
15. Kadagidze Z.G., Chertkova A.I. Immunity and cancer. *Prakticheskaya onkologiya* 2016; 17(2): 62-73. [Кадагидзе З.Г., Чертякова А.И. Иммунная система и рак. *Практическая онкология* 2016; 17(2): 62-73].
16. Sarantseva K.A., Laktionova L.V., Reutova E.V. et al. Immunology: immune response as leading protection factor against cancer. *Zlokachestvennye opukholi* 2016; 2(18): 4-12. [Саранцева К.А., Лактионова Л.В., Реутова Е.В. и др. Иммунология: формирование иммунного ответа как ведущего фактора противоопухолевой защиты. *Злокачественные опухоли* 2016; 2(18): 4-12].

17. Mittal V., El Rayes T., Narula N. et al. The Microenvironment of lung cancer and therapeutic implications. *Adv Exp Med Biol* 2016; 890: 75-110.

18. Remark R., Becker C., Gomez J.E. et al. The non-small cell lung cancer immune contexture. A major determinant of tumor characteristics and patient outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191(4): 377-390.

19. Klyuchagina Yu.I., Sokolova Z.A., Baryshnikova M.A. Role of PD-1 receptor and its ligands PD-L1 and PD-L2 in cancer immunotherapy. *Onkopediatriya* 2017; 4(1): 49-55. [Ключагина Ю.И., Соколова З.А., Барышникова М.А. Роль рецептора PD1 и его лигандов PDL1 и pdl2 в иммунотерапии опухолей. *Онкопедиатрия* 2017; 4(1): 49-55].

20. Khaitov R.M., Kadagidze Z.G. Immunity and cancer. Moscow : GEOTAR-Media; 2018. [Хаитов Р.М., Кадагидзе З.Г. Иммунитет и рак. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018].

21. Reck M., Heigener D., Reinmuth N. Immunotherapy for small-cell lung cancer: emerging evidence. *Future Oncol* 2016; 127: 931-943.

22. Wu F., Fan J., He Ya. et al. Single-cell profiling of tumor heterogeneity and the microenvironment in advanced non-small cell lung cancer. *Nat Commun* 2021; 12: 2540.

Сведения об авторах:

Долгушин Илья Ильич – д.м.н., академик РАН, профессор, заведующий

кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Шишкова Юлия Сергеевна – д.м.н., профессор, профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Тимофеева Арина Вячеславовна – к.б.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. Автор, ответственный за переписку: avtimofeeva@gmail.com

Information about the authors:

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

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

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

УДК 616.348-002; 616.72-002

Для ссылки: Абрамовских О.С., Хусаинова Г.М., Долгушина А.И., Зотова М.А. Анализ межгенных взаимодействий полиморфных локусов генов *il1 β* (с-3954т), *il1 β* (а-511g), *il6* (g-572с), *il10* (с-592а) у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и периферическим артритом- Южно-Уральский медицинский журнал. 2023;(3); 17-26

АНАЛИЗ МЕЖГЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ПОЛИМОРФНЫХ ЛОКУСОВ ГЕНОВ IL1B (C-3954T), IL1B (A-511G), IL6 (G-572C), IL10 (C-592A) У ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА И ПЕРИФЕРИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Абрамовских О.С., Хусаинова Г.М., Долгушина А.И., Зотова М.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 454092, Российская Федерация, Уральский Федеральный округ, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

ANALYSIS OF INTERGENE INTERACTIONS OF POLYMORPHIC LOCI OF IL1B (C-3954T), IL1B (A-511G), IL6 (G-572C), IL10 (C-592A) GENES IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASES AND PERIPHERAL ARTHRITIS

Abramovskikh O.S., Khusainova G.M., Dolgushina A.I., Zotova M.A.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 64, Vorkovsky street, Chelyabinsk, Russia, 454092

РЕЗЮМЕ

Введение. Периферический артрит является одним из наиболее частых внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). За последнее десятилетие были неоднократные попытки проанализировать ассоциативную взаимосвязь между аллельными вариантами генов интерлейкинов (IL) и

аутоиммунными заболеваниями, однако их роль в предрасположенности к внекишечным проявлениям при ВЗК остается неопределенной.

Цель. Изучение межгенных взаимодействий полиморфных локусов C-3954T и A-511G гена IL1 β , G-572C гена IL6, C-592A гена IL10 при периферическом артрите у пациентов с ВЗК, проживающих в Челябинской области.

Материалы и методы. В исследование включены 48 пациентов с ВЗК и суставным синдромом. Всем пациентам проведено молекулярно-генетическое (идентификация полиморфных локусов генов методом аллель-специфичной ПЦР) исследование. Для анализа межгенных взаимодействий использовали метод сокращения многофакторной размерности (MultifactorDimensionalityReduction – MDR).

Результаты. Определены сочетания полиморфизмов генов IL1 β (C-3954T; A-511G), IL6 (G-572C) и IL10 (C-592A), межгенное взаимодействие которых может повышать риск развития периферического артрита у пациентов с ВЗК, проживающих в Челябинской области.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, внекишечные проявления, периферический артрит, полиморфизмы, межгенное взаимодействие

SUMMARY

Introduction. Peripheral arthritis is one of the most common extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease (IBD). Over the past decade, there have been repeated attempts to analyze the association between allelic variants of interleukin (IL) genes and autoimmune diseases, but their role in the predisposition to extraintestinal manifestations in IBD remains uncertain.

Objective. Study of intergenic interactions of polymorphic loci C-3954T and A-511G of the IL1 β gene, G-572C of the IL6 gene, C-592A of the IL10 gene in peripheral arthritis in patients with IBD living in the Chelyabinsk region.

Materials and methods. The study included 48 patients with IBD and articular syndrome. All patients underwent molecular genetic (identification of polymorphic gene loci by allele-specific PCR) study. Intergenic interactions were analyzed using the Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) method.

Results. Combinations of polymorphisms of the IL1 β (C-3954T; A-511G), IL6 (G-572C) and IL10 (C-592A) genes were identified, the intergene interaction of which may increase the risk of developing peripheral arthritis in patients with IBD living in the Chelyabinsk region.

Keywords: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, extraintestinal manifestations, peripheral arthritis, polymorphisms, intergenic interaction

Одним из неблагоприятных факторов течения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) являются внекишечные проявления, среди которых поражение суставов и позвоночника составляет до 50% слу-

чаев [1]. Современные классификации включают артриты при ВЗК в группу «Спондилоартритов» (SpA), куда также включены анкилозирующий спондилит, реактивный артрит, псориатический артрит, недиффе-

ренцированный артрит. Этиология внекишечных проявлений ВЗК, включая патологию суставов, до сих пор неизвестна, существуют убедительные доказательства в пользу роли полиморфизма различных генов. Гены, кодирующие иммунорегуляторные цитокины, являются важными локусами-кандидатами предрасположенности к ВЗК и СпА. За последнее десятилетие были неоднократные попытки проанализировать ассоциативную взаимосвязь между аллельными вариантами генов интерлейкинов (ИЛ) и аутоиммунными заболеваниями, однако их роль в предрасположенности к ВЗК и СпА остается неопределенной [2].

На сегодняшний день для внедрения персонализированного подхода в рамках предиктивной медицины исследуются более десятка однонуклеотидных полиморфизмов (singlenucleotidepolymorphism – SNP) генов таких, как IL-23R, IL-12, STAT3, PTGER4, IL-6R и CARD9, но большая часть исследований проводится по отдельным SNP и лишь немногие исследования изучают межгенные взаимодействия у пациентов с внекишечными проявлениями при ВЗК [3].

Целью исследования – изучить вклад межгенных взаимодействий полиморфных локусов C-3954T и A-511G гена IL1 β , G-572C гена IL6, C-592A гена IL10 при периферическом артрите у пациентов с ВЗК, проживающих в Челябинской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одномоментное исследование, обследовано 48 пациентов с ВЗК в ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница» в период с декабря 2019 года по январь

2021 года после одобрения этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол №10 от 15.11.2019). Всеми пациентами подписано информированное согласие. Критерии включения: подтвержденный диагноз язвенный колит (ЯК) или болезнь Крона (БК), возраст старше 18 лет, согласие пациента на участие в исследовании. Критерии не включения: острые инфекционные заболевания, беременные, онкологические заболевания с активностью процесса в течение последних пяти лет. Диагноз ЯК и БК устанавливался в соответствии с актуальными национальными клиническими рекомендациями [4,5]. Обследование проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями [6].

Молекулярно-генетическое исследование проводилось в НИИ иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. Материалом для генотипирования послужили образцы ДНК, полученные из лейкоцитов периферической венозной крови, обследуемых с использованием набора реагентов «K-Corб-100» (ЗАО «Синтол», Россия). Для анализа SNP генов IL1 β (rs1143634; C-3954T; rs16944; A-511G), IL6 (rs1800796; G-572C), IL10 (rs1800872; C-592A) применяли метод ПЦР в режиме реального времени. ПЦР проводили на детектирующем амплификаторе ДТПрайм4 (ДНК-Технология, Россия) с использованием праймеров и зондов производства ЗАО «Синтол» (Россия) согласно инструкции фирмы-производителя.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистического анализа данных IBMSPSS Statisticsv19. Каче-

ственные переменные описывали абсолютными и относительными частотами (процентами). Количественные переменные описывали медианой (Me) с указанием интерквартильного интервала [25-й процентиль; 75-й процентиль]. Для оценки значимости различий между двумя группами использовали критерий Манна-Уитни. Для сравнения качественных данных использовался критерий χ^2 . Различия считали статистически значимыми при критическом уровне значимости 0,05. Анализ межгенных взаимодействий проводился с помощью алгоритма сокращения многофакторной размерности MDR v. 3.0.2

(Multifactor Dimensionality Reduction). Алгоритм позволяет обнаружить и описать нелинейный тип взаимодействия между дискретными генетическими предикторами. Оптимальной моделью межгенного взаимодействия, позволяющей определить риск предрасположенности к заболеванию, считается модель с воспроизводимостью не менее 9 из 10 и диагностической эффективностью не менее 70% [7, 8].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 48 пациентов с ЯК и БК. Характеристика пациентов представлена в Таблице 1.

Показатели	Пациенты с ВЗК без периферического артрита (n=23)	Пациенты с ВЗК с периферическим артритом (n=25)	Всего (n=48)	p
ЯК (n, %)	20 (87%)	23 (92%)	43 (89,6%)	0,572
БК (n, %)	3 (13%)	2 (8%)	5 (10,4%)	
Мужчины (n, %)	12 (52,2%)	8 (32%)	20 (41,7%)	0,161
Женщины (n, %)	11 (47,8%)	17 (68%)	28 (58,3%)	
Возраст, лет (Me, ИИ)	55,0 (46,0; 60,0)	34,0 (31,5; 43,5)	45,0 (33,0; 57,0)	0,001
Возраст начала заболевания, лет (Me, ИИ)	46,0 (36,0; 53,0)	32,0 (26,0; 40,0)	36,0 (29,0; 48,0)	0,004
Тяжесть ВЗК*:				
Легкая (n, %)	9 (39,1%)	6 (24%)	15 (31,2%)	0,264
Средняя (n, %)	4 (17,4%)	9 (36%)	13 (27,1%)	0,152
Тяжелая (n, %)	10 (43,5%)	10 (40%)	20 (41,7%)	0,809

Примечание: БК – болезнь Крона, ВЗК – воспалительные заболевания кишечника, ЯК – язвенный колит

* тяжесть ВЗК определялась для ЯК по классификации Truelove-Witts, для БК – по индексу активности (CDAI).

Пациенты с периферическим артритом были более молодого возраста с ранним дебютом ВЗК. При сравнительной оценке гендерной принадлежности и тяжести течения

ВЗК различий между группами не выявлено.

С использованием программы MDR была установлена модель взаимодействия генов IL1 β (C-3954T; A-511G), IL6 (G-572C), IL10 (C-592A),

которая с высоким уровнем статистической значимости описывает взаимное влияние изученных полиморфизмов в формировании предрасположенности к периферическому артриту при ВЗК. Диагностическая эффективность данной модели составила 76%, чувствительность – 56%, специфичность – 96%, с уровнем статистической значимости $2\chi=14,8758$, $p = 0,0001$. Надёжность модели в кросс-проверке составила 10/10.

Построенный на основании MDR анализа график энтропии (рису-

нок 1) отражает вклад полиморфного варианта каждого гена в вероятность развития периферического артрита в виде показателя энтропии в %, где 0% – генотип не имеет значения в предрасположенности к заболеванию, 100% – генотип однозначно определяет к какой группе (пациентов или здоровых) относится индивид. Взаимодействие генов вносило вклад в развитие периферического артрита при ВЗК, при этом взаимодействие полиморфизмов носило антагонистический характер.

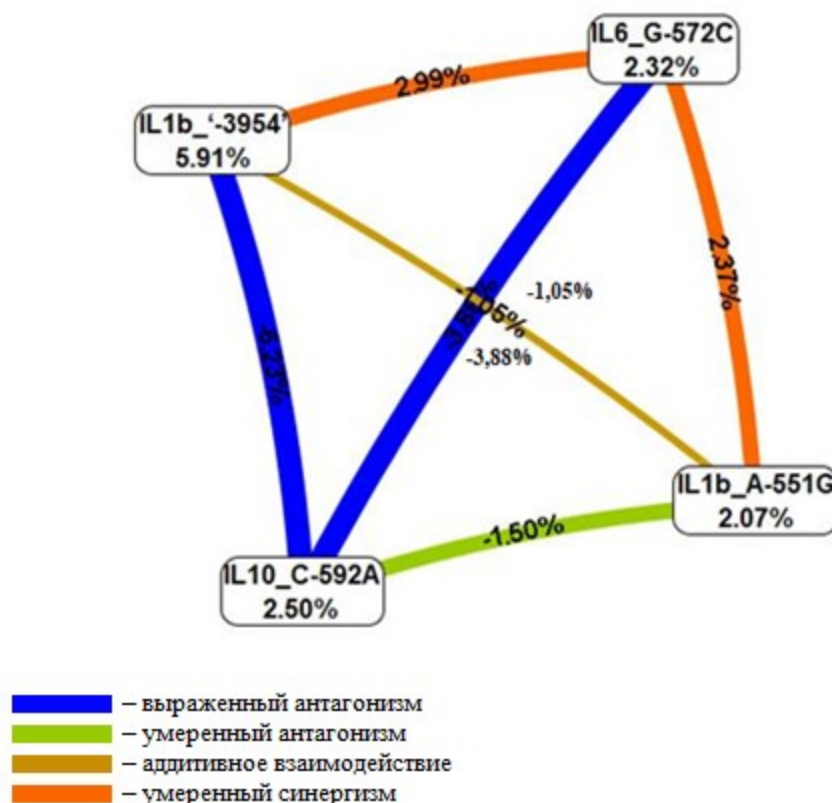


Рисунок 1. График энтропии анализа взаимодействий между полиморфными вариантами генов IL1 β (C-3954T), IL1 β (A-511G), IL6 (G-572C), IL10 (C-592A) у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и периферическим артритом. Прогностическая ценность каждого маркера представлена на вершинах, на ребрах – взаимодействия пары генов.

Графическое отображение модели взаимодействий полиморфных локусов генов IL1 β (C-3954T), IL1 β (A-511G), IL6 (G-572C), IL10 (C-592A) у

пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и периферическим артритом представлено на рисунке 2

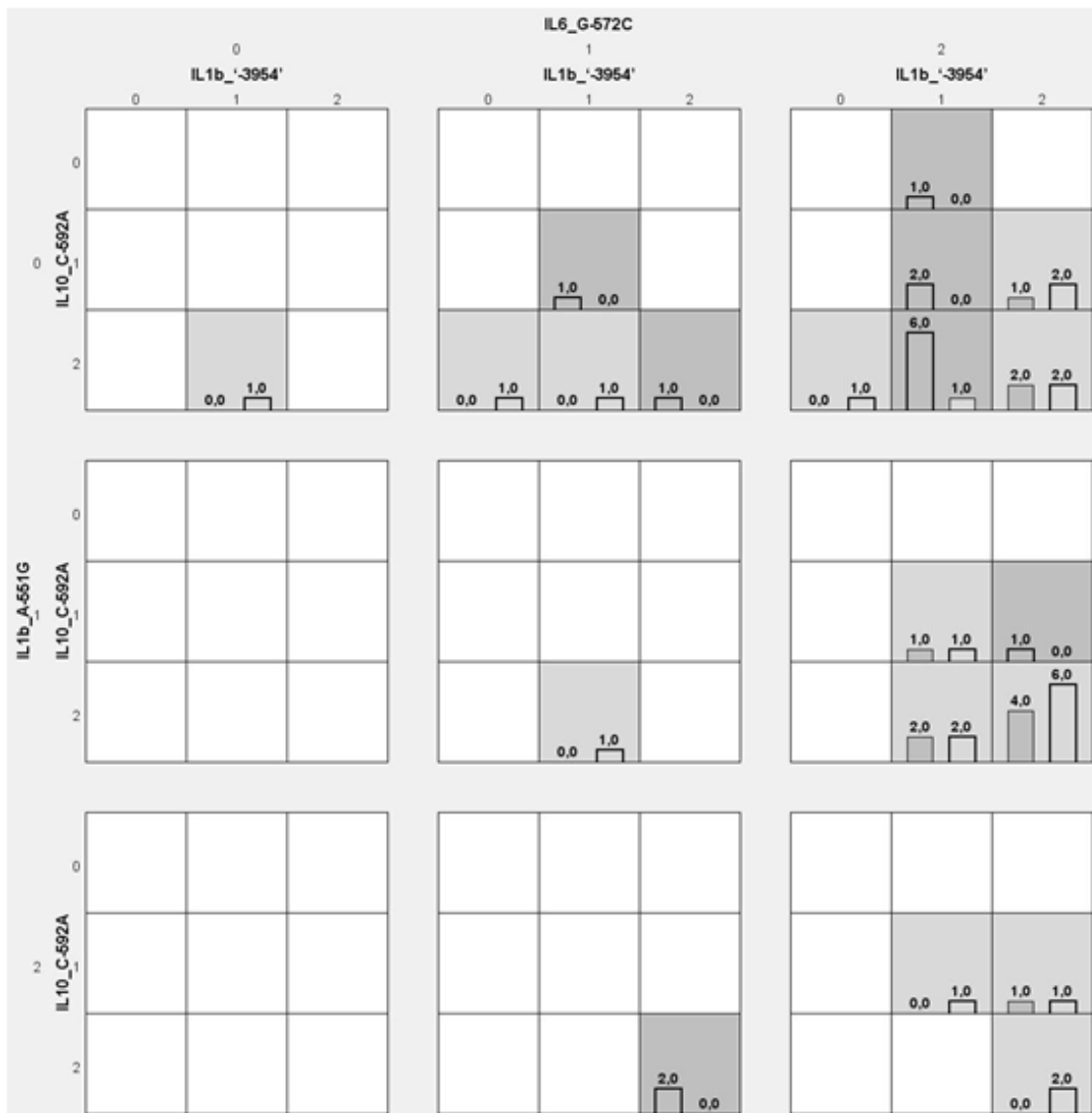


Рисунок 2. Диаграмма модели взаимодействий полиморфных локусов IL1 β _C-3954T*IL1 β _A-511G* IL6_G-572C*IL10_C-592A у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и периферическим артритом. Примечание: столбцы слева – пациенты с периферическим артритом, столбцы справа – пациенты без периферического артрита. Темно-серые ячейки – комбинации повышенного риска периферического артрита, светло-серые – пониженного риска, белые – сочетания комбинаций генотипов отсутствуют

В результате проведенного анализа межгенных взаимодействий была установлена четырехлокусная модель – IL1 β _C-3954T*IL1 β _A-511G* IL6_G-572C*IL10_C-592A с показателем воспроизводимости 10/10, для оценки риска развития периферического артрита у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Результатом модели является формулировка правил «Если, то» (таблица 2).

Таблица 2. Модель IL1 β _C-3954T*IL1 β _A-511 G* IL6_G-572C*IL10_C-592A классификации риска развития периферического артрита у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника по результатам многофакторного снижения размерности

Если				То периферический артрит да/нет
IL1 β (C-3954T)	IL1 β (A-511G)	IL6 (G-572C)	IL10 (C-592A)	
CT	AG	GG	CC	0
CT	GG	GG	CC	1
CT	AG	GC	CC	0
CT	GG	GC	CC	0
CT	GG	CC	CC	0
CT	AG	GG	CA	0
CT	GG	GG	CA	1
CT	AA	GG	CA	0
CT	GG	GC	CA	1
CT	GG	GG	AA	1
CC	AG	GG	CC	0
CC	GG	GG	CC	0
CC	AA	GG	CC	0
CC	GG	GC	CC	1
CC	AA	GC	CC	1
CC	AG	GG	CA	1
CC	GG	GG	CA	0
CC	AA	GG	CA	0
TT	GG	GG	CC	0
TT	GG	GC	CC	0

ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном исследовании определена четырехлокусная модель IL1 β _C-3954T*IL1 β _A-511G* IL6_G-572C*IL10_C-592A классификации риска развития периферического артрита у пациентов с ВЗК. Данная модель включает полиморфные локусы генов IL1 β , IL6 и IL10.

Хронический воспалительный процесс при периферическом артрите включает продукцию цитокинов в синовиальной жидкости, которые вызывают гипералгезию и связаны с разрушением хряща. Среди основных медиаторов можно выделить фактор некроза опухоли альфа (ФНО-

α) и IL1 β , продуцируемые хондроцитами. Данные цитокины стимулируют продукцию протеолитических ферментов, таких как металлопротеиназы, а также индуцируют продукцию других медиаторов, таких как IL6 [9].

IL1 β является ключевым провоспалительным цитокином, который способствует хронизации воспаления. При исследовании гена IL1 β выявлены полиморфизмы предрасположенности к ВЗК и СпА, в том числе к анкилозирующему спондилиту и псориатическому артриту [10, 11]. KrishnaPriyaE.K. (2020) в проведенном метаанализе отметили, что аллель T rs1143634 ассоциируется с повышенным риском эрозирования суставов за счет смещения его цито-

кинового профиля на агонистический цитокиновый паттерн при РА [12].

Исследования показали, что IL1 β и матриксные металлопротеиназы активируют продукцию IL6, снижая выработку коллагена-2, что также способствует повреждению суставов [9]. Провоспалительная активность IL6 является одним из основных патофизиологических механизмов ВЗК связанных с дифференцировкой Th1/Th2. Выраженность клинических проявлений ЯК и БК может коррелировать с уровнями IL6 в кишечнике и в сыворотке крови [13]. В настоящее время проводятся исследования по изучению полиморфизмов гена IL6, которые могут влиять на его концентрацию в периферической крови при ВЗК. В исследовании Gonçalves B.P. (2021), куда были включены 178 пациентов с ВЗК и 224 здоровых человека, продемонстрировано, что генотип IL6-572 гаплотип G/C (рецессивная модель) был связан с предрасположенностью к ЯК, но не к БК, однако гаплотип G/C (доминантная модель) был связан с эндоскопической активностью БК [13]. Zhang C.etal. (2020) представили метаанализ, где показали вклад генотипа -572 G/C гена IL6 в восприимчивость к РА [14]. Fernandes M.T. (2015), Singh M. (2020), изучая возможное участие полиморфизма гена IL6 в предрасположенности к остеоартриту (ОА) у населения, обнаружили, что основной аллель G rs1800796 увеличивает риск ОА в рецессивной модели и наблюдали заметное снижение уровня IL6 в сыворотке у лиц с генотипами GC и CC по сравнению с лицами, имеющими генотип GG [9, 15].

IL10 представляет собой многофункциональный цитокин с противовоспалительными свойствами, который ингибирует синтез провоспалительных цитокинов и активирует

продукцию и дифференцировку В-клеток. Взаимосвязь между SNP в промоторной области гена IL10 человека и продукцией IL10 представляет клинический интерес из-за ключевой иммунорегуляторной роли. Zou L. etal. (2014) в проведенном метаанализе полиморфизмов IL10, куда были включены десять исследований с участием 3531 пациента с ВЗК (ЯК – 899, БК – 1733) и 3095 пациентов группы контроля, обнаружили связь между rs1800872 и ВЗК в европейских популяциях и влиянии на восприимчивость к ЯК [2]. Проведенный метаанализ Su Y. etal. (2020), включающий 33 исследования, также продемонстрировал связь полиморфизма rs1800872 с предрасположенностью к ВЗК в общей популяции [16]. Ciccacci C.etal. (2016) в исследовании случай-контроль с участием 192 пациентов с ревматоидным артритом (РА) и 278 пациентов группы контроля предположили, что rs1800872, по-видимому, у европеоидной популяции оказывает протективное действие [17]. В свою очередь Ge L.etal. (2015) в исследовании полиморфизмов IL10 rs1800872 у пациентов восточноазиатской популяции показали, что аллель IL10 rs1800872 A/C повышает риск развития РА [18].

Результаты нашего исследования впервые демонстрируют межгенные взаимодействия полиморфизмов генов IL1 β (C-3954T; A-511G), IL6 (G-572C) и IL10 (C-592A) у пациентов с ВЗК и периферическим артритом.

Настоящее исследование имеет ограничения, связанные с размером выборки. Следует рассмотреть вопрос о дальнейшем анализе комбинированных эффектов полиморфизмов, в том числе других генов, для лучшего понимания патогенеза артропатий при ВЗК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенный анализ межгенного взаимодействия дал возможность установить вклад полиморфизмов генов IL1 β (C-3954T; A-511G), IL6 (G-572C) и IL10 (C-592A) в формирование предрасположенности к периферическим артритам у пациентов с ВЗК Челябинской области. Данные результаты полезны для улучшения оценки риска и медицинского наблюдения за пациентами, в то время как для подтверждения этих данных необходимо провести дальнейшие исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Greuter T., Vavricka S.R. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease-epidemiology, genetics and pathogenesis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 13(4): 307-317.
2. Zou L., Wang L., Gong X. et al. The association between three promoter polymorphisms of IL-10 and inflammatory bowel diseases (IBD): a meta-analysis. *Autoimmunity* 2014; 47(1): 27-39.
3. Qaiyum Z., Lim M., Inman R.D. The gut-joint axis in spondyloarthritis: immunological, microbial, and clinical insights. *Semin Immunopathol* 2021; 43(2): 173-192.
4. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология* 2017; (1)(59): 6-30. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L. et al. Clinical guide of Russian association of gastroenterology and Russian association of coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologiya* 2017; №1(59): 6-30].
5. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. *Колопроктология* 2017; (2)(60): 7-29. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu. A., Khalif I. L. et al. Clinical guide of Russian association of gastroenterology and Russian association of coloproctology on diagnostics and treatment of Crohn's disease. *Koloproktologiya* 2017; (2)(60): 7-29].
6. Насонов Е.Л. Российские клинические рекомендации. *Ревматология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Nasonov E.L. Russian clinical guidelines. *Rheumatology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017].
7. Moore J.H., Andrews P.C. Epistasis analysis using multifactor dimensionality reduction. *Methods Mol Biol* 2015; 1253: 301-314.
8. Жорина Ю.В., Абрамовских О.С., Игнатова Г.Л. Анализ межгенных взаимодействий полиморфных локусов генов IL4 (C-589T), IL10 (G-1082 A; C-592A), IL13 (ARG130GLN) у взрослых больных atopической бронхиальной астмой. *Южно-Уральский медицинский журнал* 2020; (1): 19-31. [Zhorina Y.V., Abramovskikh O.S., Ignatova G.L. Analysis of gene-gene interaction between polymorphisms of genes IL4 (C-589T), IL10 (G-1082A; C-592A), IL13 (ARG130GLN) in adult patients with atopic bronchial asthma. *Yuzhno-Ural'skii meditsinskii zhurnal* 2020; (1): 19-31].
9. Fernandes M.T., Fernandes K.B., Marquez A.S. et al. Association of interleukin-6 gene polymorphism (rs1800796) with severity and functional status of osteoarthritis in elderly individuals. *Cytokine* 2015; 75(2): 316-320.
10. Rahman P., Sun S., Peddle L. et al. Association between the interleukin-1 family gene cluster and psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54(7): 2321-2325.
11. Maksymowych W.P., Rahman P., Reeve J.P. et al. Association of the IL1 gene cluster with susceptibility to ankylosing spondylitis: an analysis of three Canadian populations. *Arthritis Rheum* 2006; 54(3): 974-985.

12. Krishna Priya E.K., Srinivas L., Rajesh S. et al. Pro-inflammatory cytokine response pre-dominates immuno-genetic pathway in development of rheumatoid arthritis. *Mol Biol Rep* 2020;47(11):8669-8677.

13. Gonçalves B.P., Flauzino T., Inoue C.J. et al. IL6 genetic variants haplotype is associated with susceptibility and disease activity but not with therapy response in patients with inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis* 2021;36(2):383-393.

14. Zhang C., Jiao S., Li T. et al. Relationship between polymorphisms in -572G/C interleukin 6 promoter gene polymorphisms (rs1800796) and risk of rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Int J Rheum Dis* 2020;23(1):47-54.

15. Singh M., Mastana S., Singh S. et al. Promoter polymorphisms in IL-6 gene influence pro-inflammatory cytokines for the risk of osteoarthritis. *Cytokine* 2020; 127:154985.

16. Su Y., Zhao H. Predisposition of Inflammatory Bowel Disease Is Influenced by IL-8, IL-10, and IL-18 Polymorphisms: A Meta-Analysis. *Int Arch Allergy Immunol* 2020;181(10):799-806.

17. Ciccacci C., Conigliaro P., Pericone C. et al. Polymorphisms in STAT-4, IL-10, PSORS1C1, PTPN2 and MIR146A genes are associated differently with prognostic factors in Italian patients affected by rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol* 2016;186(2):157-163.

18. Ge L., Huang Y., Zhang H. et al. Association between polymorphisms of interleukin 10 with inflammatory biomarkers in East Chinese Han patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2015;82(3):182-186.

Сведения об авторах:

Абрамовских Ольга Сергеевна – д.м.н., заведующий кафедрой Клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», 454092, Российская Федерация, Уральский Фе-

деральный округ, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, 64; <https://orcid.org/0000-0001-7086-5657>; abramoschel@mail.ru

Хусаинова Гузель Мидхатовна – ассистент кафедры Госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», 454092, Российская Федерация, Уральский Федеральный округ, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, 64; <https://orcid.org/0000-0001-5954-3112>; husainovagm@yandex.ru, тел. +79634729803, автор, ответственный за контакты с редакцией

Долгушина Анастасия Ильинична – д.м.н., заведующий кафедрой Госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», 454092, Российская Федерация, Уральский Федеральный округ, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, 64; <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>; dolgushinaai@yandex.ru

Зотова Мария Александровна – к.б.н., старший научный сотрудник НИИ иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», 454092, Российская Федерация, Уральский Федеральный округ, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, 64; <https://orcid.org/0000-0002-2391-7765>; zotova.chel@mail.ru

Конфликт интересов: Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Источник финансирования: Авторы заявляют об отсутствии финансирования

УДК 616.5

Для ссылки: Корешкова К.М., Хисматуллина З.Р., Катаев В.А., Элахе Н., Альхатиб А. Опыт применения препарата «псоракс» в лечении больных легкими формами псориаза. Южно-Уральский медицинский журнал. 2023;(3): 27-36.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «ПСОРАКС» В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЛЕГКИМИ ФОРМАМИ ПСОРИАЗА

Корешкова К.М., Хисматуллина З.Р., Катаев В.А., Элахе Н., Альхатиб А.

ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д.3, 450008

EXPERIENCE IN THE USE OF "PsoraX" LOTION IN THE TREATMENT OF MILD PSORIATIC PATIENTS

Koreshkova K.M., Hismatullina Z.R., Kataev V.A., Elahe N., Alhatib A.

Bashkir State Medical University, Republic of Bashkortostan, Ufa

РЕЗЮМЕ

Псориаз является одним из самых распространённых кожных заболеваний во всем мире, выраженно влияющих на качество жизни больных. Многообразие клинических форм, хроническое течение, вероятность развития системных осложнений и инвалидизации обуславливают большое количество подходов к местной и системной терапии данного заболевания. Выделяют три степени тяжести псориаза. При лёгкой степени тяжести лечение больных зачастую ограничивается местными препаратами, которые оказывают патогенетическое и/или симптоматическое действие и выпускаются в различных формах (крема, мази, шампуни и др.). Особое место среди местных препаратов для лечения псориаза занимают негормональные средства на основе растительных компонентов, выпускающиеся в форме лосьона. В статье рассмотрены 3 клинических случая эффективной терапии псориаза легкой степени тяжести препаратом «Псоракс» на основе растительных экстрактов и морской соли (сертификат ISO/28645 GMP).

Ключевые слова: псориаз, местная терапия, лосьон, экстракт, негормональные средства

SUMMARY

Psoriasis is one of the most common skin diseases worldwide, which significantly affects the quality of life of patients. The variety of clinical forms, chronic course, the likelihood of developing systemic complications and disability cause a large number of approaches to local and systemic therapy of this disease. There are three

degrees of severity of psoriasis. With mild severity, the treatment of patients is often limited to local drugs that have a pathogenetic and/or symptomatic effect and are available in various forms (creams, ointments, shampoos, etc.). A special place among local preparations for the treatment of psoriasis is occupied by non-hormonal remedies based on herbal ingredients, produced in the form of a lotion. The article discusses 3 clinical cases of effective treatment of mild psoriasis with the drug "Psorax" based on plant extracts and sea salt (certificate ISO/28645 GMP).

Key words: psoriasis, local therapy, lotion, extract, non-hormonal agents

Введение

В настоящее время псориаз является одним из самых распространённых хронических дерматозов – по различным данным, от 0,2 до 8% всего населения страдают данным заболеванием [1]. В развитии псориаза определено множество провоцирующих факторов, среди которых наиболее часто выделяют стресс, травматизацию кожи, алкоголизм, избыточный вес и инфекционные заболевания [2]. Начало дерматоза у больных может различаться, но, как правило, в дебюте псориаза высыпания характеризуются немногочисленностью, небольшой площадью (до 2-3 см) и ограниченностью поражения. Различают три степени тяжести поражения кожи при псориазе, в зависимости от чего идёт подбор местной и/или системной терапии. По клинической классификации выделяют псориаз лёгкой степени тяжести, при котором поражено не более 3-5% площади тела (или индекс распространённости и тяжести псориаза (Psoriasis activity and severity index, PASI) не более 10 баллов), средней тяжести (до 10% площади кожи или PASI 11-19 баллов) и тяжелой степени тяжести (более 10% площади кожи или PASI 20-72 балла) [3]. В статье рассматривается клинический опыт лечения лёгких форм данного заболевания.

Местная терапия псориаза

лёгкой степени тяжести. Чаще всего терапия псориаза легкой степени тяжести ограничивается наружными средствами, поэтому не вызывает затруднений [4]. Однако отсутствие адекватного местного лечения или нерациональные назначения, несоблюдение пациентами предписанных рекомендаций, отсутствие элиминации факторов риска способствуют ускорению прогрессирования псориаза, поражению больших участков кожного покрова и развитию системных осложнений. В то же время рационально подобранное лечение позволяет успешно контролировать течение заболевания, поддерживать высокий уровень комплаенса и отсрочить прогрессирование болезни [5]. К средствам местной терапии псориаза относятся: топические глюкокортикостероиды, кальципотриол, ретиноиды для местного применения, деготь, дитранол, эмоленсы, топические ингибиторы кальциневрина и другие, которые могут использоваться в качестве монотерапии или комбинированно, и их эффективность была продемонстрирована многими исследованиями [3]. Большинство из них выпускаются в форме кремов и мазей, что, наряду с механизмом действия самого препарата, влияет на эффективность, достоинства и недостатки тех или иных

средств. Особый интерес представляют местные препараты для лечения псориаза, лишенные недостатков длительного использования топических стероидов, а также средства, выпускаемые в более удобных и быстродействующих формах. Среди них выделяется негормональный лосьон для кожи лица и тела «Псоракс» («PsoraX»), созданный на основе растительных компонентов. В статье приводятся клинические случаи эффективной монотерапии пациентов с псориазом лёгкой степени тяжести с оценкой переносимости препарата, наличия нежелательных реакций и клинической эффективности (с помощью подсчета в динамике индекса PASI).

Материалы и методы. Объектами исследования явились 3 пациента с диагностированным псориазом. Степень тяжести определялась с помощью общепринятых рекомендованных критериев (с помощью индекса PASI, клинические рекомендации РФ «Псориаз», г. Москва, 2023 год) [6]. Наблюдение проводилось на базе ГБУЗ РКВД г. Уфы.

Клинический случай №1. Пациент Н., мужского пола, 1967 г.р., наблюдался амбулаторно в ГБУЗ РКВД г. Уфа с 21 апреля 2023. Страдает псориазом с 33 лет, наследственность по псориазу не отягощена, развитие заболевания связывает с тяжелой физической работой (строитель). Обострения наблюдаются преимущественно в весенне-летнее время года 1-2 раз в год. Во время обострений наблюдался в амбулаторных условиях, на госпитализацию не направлялся. Системную терапию не проходил, в качестве местной терапии использовал различные топиче-

ские стероиды, салициловую кислоту, по совету знакомых применял дегтярное мыло, антигистаминные гели без значительного эффекта. Status localis: сыпь носит ограниченный характер – элементы располагаются на коже обоих плеч и верхней части спины, шеи. Высыпания представлены инфильтрированными округлыми бляшками до 5-7 см в диаметре с венчиком роста по периферии. Бляшки покрыты крупными серебристыми чешуйками, которые легко отделяются при трении кожи (феномен «стеаринового пятна»), обнажая тонкую плёнку эпидермиса (феномен «терминальной плёнки»), при дальнейшем поскабливании которой появляется точечное кровотечение (феномен «кровавой росы»). Индекс PASI на момент начала наблюдения составил 7,8 баллов (рисунок 1, а)), что соответствует лёгкой степени тяжести псориаза. При обследовании суставов и энтезисов жалоб и объективных данных не обнаружено.

Результаты клинико-диагностических исследований: общий анализ крови от 21.04.2023 г.: эритроциты – $5,42 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 143 г/л, СОЭ – 7 мм/час, лейкоциты – $5,3 \times 10^9/л$, сегментоядерные – 64,5%, лимфоциты – 25,3%, моноциты – 10,2%, тромбоциты – $381 \times 10^9/л$. Общий анализ мочи от 21.04.2023 г.: прозрачная, цвет – с/ж, pH – 5,5, удельный вес – 1020. Биохимический анализ крови от 21.04.2023 г.: общий белок – 66 г/л, мочевая кислота – 329 мкмоль/л, холестерин – 5,2 ммоль/л, триглицериды – 3,7 ммоль/л, билирубин – 8,9 мкмоль/л, АСТ – 22 Ед., АЛТ – 29 Ед., креатинин – 122,1 мкмоль/л, глюкоза – 5,8 ммоль/л.

Диагноз: вульгарный (бляшечный) псориаз лёгкой степени тяжести, прогрессирующая стадия, смешанная форма. Учитывая лёгкую тяжесть состояния, ограниченную распространенность воспалительного процесса, отсутствие системных проявлений заболевания пациенту была рекомендована местная терапия. В качестве монотерапии использовался лосьон «Псоракс» 2 раза в день утром и вечером на пораженные участки кожи с контролем клинического улучшения на 0, 10 и 30 дни. Через 4 недели от начала использования препарата индекс PASI составил 3,2 балла, что свидетельствовало

о достаточно быстром регрессе кожных высыпаний – уменьшились шелушение и инфильтрация бляшек, исчез периферический венчик роста, новые элементы не определялись, зуд отсутствовал (рисунок 1, б), в)). Пациент отметил хорошую переносимость препарата и отсутствие каких-либо субъективных ощущений при применении. Объективно во время использования препарата не было обнаружено значимых изменений в общих клинических анализах крови и мочи, биохимическом анализе крови, которые свидетельствовали бы о неблагоприятном воздействии препарата.



Рисунок 1. Больной Н. до лечения (а), на 10 (б) и 30 (в) день.

Клинический случай №2. Пациент С., мужского пола, 1988 г.р., наблюдался амбулаторно в ГБУЗ РКВД г. Уфа с 20 апреля 2023. Страдает псориазом в течение 5 лет, наследственность по псориазу не отягощена, развитие заболевания ни

с чем не связывает. Обострения не зависят от времени года, происходит 2-3 раза в год. Во время обострения получает традиционные методы местного лечения (салициловую мазь, топические кортикостероиды слабой и средней силы), а также ан-

тигистаминные препараты 2 поколения короткими курсами (до 10 дней) с умеренным клиническим эффектом. Стационарное лечение не проходило. Status localis: сыпь носит ограниченный характер – элементы располагаются на коже верхних конечностей (2 и 3 пальцы левой кисти), представлены розовато-серыми папулами с легко отделяющимися серыми чешуйками (рисунок 2, а)). Псориатическая триада положительная. Сыпь сопровождается умеренным зудом, незначительным мокнутием в области скопления чешуек. Индекс PASI на момент начала наблюдения составил 3,6 баллов (рисунок 2), что соответствует лёгкой степени тяжести псориаза. При обследовании суставов и энтезисов жалоб и объективных данных не обнаружено.

Результаты клинико-диагностических исследований: общий анализ крови от 20.04.2023 г.: эритроциты – $4,3 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 135 г/л, СОЭ – 18 мм/час, сегментоядерные – 57,4%, лимфоциты – 35,8%, моноциты – 6,8%, тромбоциты – $173 \times 10^9/л$, лейкоциты – $6,7 \times 10^9/л$. Общий анализ мочи от 20.04.2023 г.: прозрачная, цвет – с/ж, pH – 6,0, удельный вес – 1010, лейкоциты – 0-1-1 в поле зрения. Биохимический анализ крови от 20.04.2023 г.: общий белок – 70 г/л, холестерин – 4,6 ммоль/л,

триглицериды – 2,8 ммоль/л, билирубин – 14,2 мкмоль/л, АСТ – 16 Ед., АЛТ – 15 Ед., креатинин – 116,3 мкмоль/л, глюкоза – 3,8 ммоль/л.

Диагноз: ладонно-подошвенный псориаз лёгкой степени тяжести, прогрессирующая стадия, смешанная форма. Учитывая лёгкую степень тяжести и ограниченную распространенность воспалительного процесса, пациенту была рекомендована монотерапия лосьоном «Псоракс» 2 раза в сутки на пораженные участки кожи (после гигиенических процедур на коже кистей) с контролем клинического улучшения на 0, 10 и 30 дни. Через 4 недели от начала использования препарата индекс PASI составил 1,2 баллов, что также соответствовало регрессу кожных высыпаний – папулы стали плоскими, исчезли гиперемия и шелушение, новые элементы не появлялись, зуд не беспокоил (рисунок 2, б), в)). Переносимость препарата была хорошей, пациент не отмечал никаких субъективных ощущений при использовании лосьона. Объективно во время использования препарата не было обнаружено значимых изменений в общих клинических анализах крови и мочи, биохимическом анализе крови, которые свидетельствовали бы о неблагоприятном воздействии препарата.



Рисунок 2. Больной С. до лечения (а), на 10 (б) и 30 (в) день.

Клинический случай №3. Пациент А., мужского пола, 1985 г.р., наблюдается амбулаторно в ГБУЗ РКВД г. Уфа с 28 апреля 2023 г. Страдает псориазом с 29 лет, связывает развитие заболевания с отягощенной наследственностью (болели отец и дед) и физическим трудом. Обострения не зависят от времени года, наблюдаются 1-2 раза в год, связывает развитие обострений с употреблением алкоголя (со слов умеренно, по праздникам). Во время обострений не наблюдался ни амбулаторно, ни стационарно, самостоятельно применял местную терапию без особого эффекта (салициловую мазь, ланолиновый крем, по совету знакомых применял растительное масло для смягчения кожи), однако улучшение состояния связывал со строгой диетой и исключением алкоголя. На протяжении последних 12 месяцев отмечает зуд в сочетании с болезненностью, появление болезненных

трещин во время обострения, заметное влияние неблагоприятных погодных условий (ветер в сочетании с влажностью) на ухудшение течения обострения. Status localis: сыпь носит ограниченный характер – элементы располагаются симметрично на коже ладонной поверхности кистей и волосистой части головы, представлены инфильтрированными папулами с венчиком роста по периферии (рисунок 3, а)). Сыпь сопровождается крупнопластинчатым шелушением. Псориатическая триада положительная. Индекс PASI на момент поступления составил 8,6 баллов, что соответствует лёгкой степени тяжести псориаза. При обследовании суставов и энтезисов жалоб и объективных данных не обнаружено.

Результаты клинико-диагностических исследований: общий анализ крови от 28.04.2023 г.: эритроциты – $5,44 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 126 г/л, СОЭ – 8 мм/час, лейкоциты –

$4,9 \times 10^9/\text{л}$, сегментоядерные – 60,5%, лимфоциты – 33,5%, моноциты – 5,0%, базофилы – 1,0%, тромбоциты – $239 \times 10^9/\text{л}$. Общий анализ мочи от 28.04.2023 г.: прозрачная, цвет – с/ж, pH – 5,4, уд. вес. – 1022. Биохимический анализ крови от 28.04.2023 г.: общий белок – 68 г/л, холестерин – 4,7 ммоль/л, триглицериды – 3,2 ммоль/л, общий билирубин – 14,2 мкмоль/л, АСТ – 21 Ед., АЛТ – 30 Ед., креатинин – 115,5 мкмоль/л, глюкоза – 4,9 ммоль/л.

Диагноз: вульгарный (бляшечный) псориаз лёгкой степени тяжести, прогрессирующая стадия, смешанная форма. Учитывая лёгкую степень тяжести и ограниченность патологического процесса пациенту была рекомендована монотерапия

лосьоном «Псоракс» дважды в сутки утром и вечером на пораженные участки кожи (после гигиенических процедур) с контролем клинического улучшения на 0, 10 и 30 дни. Через 4 недели от начала использования препарата индекс PASI составил 2,1 баллов, что свидетельствовало о выраженном регрессе кожных высыпаний – высыпания стали плоскими, шелушение исчезло, гиперемия не наблюдалась, зуд не беспокоил (рисунок 3, б), в)). Переносимость препарата была хорошей, при использовании лосьона пациент не отмечал никаких субъективных ощущений, в динамике по результатам лабораторных исследований отрицательных изменений выявлено не было.



Рисунок 3. Больной А. до лечения (а), на 10 (б) и 30 (в) день.

Обсуждение. Основные цели лечения псориаза включают регресс кожных высыпаний, сохранение качества жизни, предупреждение осложнений, в связи с чем к препаратам местной терапии данного заболевания (среди которых основными являются глюкокортикостероиды, кератолитики, аналоги витамина D) предъявляется множество требований [6, 7, 8]. Кроме того, в мест-

ной терапии псориаза учитывается возможное развитие местных (в ряде случаев – и системных) осложнений длительного применения глюкокортикостероидов, что вносит в схему терапии больных дополнительные ограничения и уменьшает комплаентность [6]. В связи с этим негормональные местные препараты для лечения псориаза представляют особый интерес. Лосьон для

лица и тела «Псоракс» (BioMedForm, Turkey, сертификат ISO/28645 GMP) представляет собой светло-желтую эмульсию с выраженным запахом (возможно небольшое количество осадка), которая наносится с помощью ватного тампона на пораженные участки кожи 2-3 раза в день, не смывая. Препарат используется у лиц старше 3 лет [9]. В составе «Псоракса» содержатся: до 50% водного экстракта корня алтея лекарственного, до 30% водного экстракта коры ивы, до 19% водного экстракта и алкалоидов лютиковых и 1% морской соли [9]. В отличие от гормональных мазей, «Псоракс» может использоваться у больных длительно, а форма лосьона способствует быстрому впитыванию препарата без образования жирной пленки. Высокая эффективность отмечается и при использовании аналогов витамина D в местной терапии псориаза, например, по результатам исследования Петровой И.В. и соавт. (2018 г.), кальцитриол весьма эффективен в качестве монотерапии данного заболевания [6, 10]. Однако, в отличие от кальцитриола, «Псоракс» можно использовать и у детей старше 3 лет (применение кальцитриола лицами до 18 лет ограничено, максимальная недельная доза детям с 12 лет – не более 75 граммов). Важное место в топической терапии псориаза занимают и кератолитики (салициловая кислота и т.д.), однако в прогрессирующую стадию псориаза они могут ухудшать течение заболевания [6, 11]. В отличие от кератолитиков, лосьон «Псоракс» не оказывает повреждающего действия на кератиноциты и может использоваться на любой стадии псориаза,

кроме того, его использование не ограничено по времени.

Заключение

Описанные нами случаи показывают высокую клиническую эффективность лосьона «Псоракс» в качестве препарата монотерапии при легкой степени тяжести псориаза, которая контролировалась не только клинически, но и по результатам лабораторного обследования и подсчета индекса PASI. Во всех случаях была отмечена хорошая переносимость препарата. Применение лосьона «Псоракс» способствовало значительному регрессу высыпаний, исчезновению жалоб и улучшению состояния больных, поэтому препарат может использоваться в монотерапии легкой степени тяжести псориаза.

Список литературы:

1. Мишина О.С. Особенности распространенности заболеваемости псориазом среди детского и взрослого населения России. Главврач 2013; (12): 3-7 [Mishina O.S. Prevalence incidence of psoriasis in children and adults in Russia. Glavvrach 2013; (12): 3-7 (In Russ.)].
2. Капулер О.М., Хаматнуров Р.Ф., Латыпов Б.Г. и др. Ретроспективный анализ анамнестических данных больных псориазом. Экспериментальная и клиническая дерматокосметология 2011; (3): 55-58 [Kapuler O.M., Khamatnurov R.F., Latypov B.G. et al. Retrospective analysis of anamnestic data in psoriatic patients. Eksperimental'naya i klinicheskaya dermatokosmetologiya 2011; (3): 55-58 (In Russ.)].
3. Новоселов А.В., Ткаченко С.Б., Новоселов В.С. Зарубежный взгляд на топическую терапию псориаза. Трудный пациент 2013; 11(6): 28-32 [Novosyolov A.V., Tkachenko S.B., Novosyolov V.S.

Foreign view on the topical treatments for psoriasis. *Trudnyi patsient* 2013; 11(6): 28-32 (In Russ.).

4. Murphy G., Reich K. In touch with psoriasis: topical treatments and current guidelines. *Treat doctor* 2013; (5): 32-36. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04059.x.

5. Ljosaa T.M., Mork C., Stubhaug A. et al. Skin pain and skin discomfort is associated with quality of life in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2012; 26(1): 29-35. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04000.x.

6. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению псориаза. Москва, 2023 [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of psoriasis. Moscow, 2023 (In Russ.)]. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/псориаз-кр-рф-2023/17540.pdf> (дата обращения: 29.08.2023).

7. Коннов П.Е., Арсеньева А.А. Эффективность топических препаратов при персонализированном подходе к терапии хронических дерматозов. *Эффективная фармакотерапия* 2021; 17(35): 6-10 [Konnov P.E., Arsenieva A.A. The Effectiveness of Topical Drugs with a Personalized Approach in the Treatment of Chronic Dermatoses. *Effektivnaya farmakoterapiya* 2021; 17(35): 6-10 (In Russ.)]. doi: 10.33978/2307-3586-2021-17-35-6-10

8. Кожанов А.С., Усубалиев М.Б., Койбагарова А.А., Ибраимова А.Д. Эффективность различных методов местного лечения вульгарного псориаза. *Современные проблемы науки и образования* 2016; (6) [Kojanov A.S., Usubaliev M.B., Koibagarova A.A., Ibraimova A.D. The effectiveness of various topical treatment of psoriasis vulgaris. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2016; (6) (In Russ.)]. URL: <https://s.science-education.ru/pdf/2016/6/25765.pdf> (дата обращения : 29.08.2023)

9. Косметическое средство для ухода за кожей: лосьон для лица и тела «ПСОРАКС». Декларация о соответствии требованиям технического регламента Евразийского экономического союза

№ЕАЭС N RU Д-TR.PA01.B.16179/23. Москва, 2023 [Cosmetic product for skin care: face and body lotion "PSORAX". Declaration of compliance with the requirements of the technical Regulations of the Eurasian Economic Union №EAEU N RU D-TR.RA01.V.16179/23. Moscow, 2023 (In Russ.)]. URL: <https://www.psorax.ru/#certificates> (дата обращения: 04.01.2023).

10. Петрова И.В., Раджабов Р.М., Абдулов А.Р. и др. Аналоги витамина D3 в терапии больных псориазом. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*, 2018; 16(4): 49-54 [Petrova I.V., Radzhabov R.M., Abdulov A.R. et al. Synthetic analogs of Vitamin D3 in therapy of psoriasis. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii* 2018; 16(4): 49-54 (In Russ.)]. doi: 10.17816/RCF16449-54

11. Nast A., Boehncke W.H., Mrowietz U. et al. German S3-recommendations for the treatment of vulgar psoriasis (short version). *Arch Dermatol Res* 2012; 304: 87-113. doi: 10.1007/s00403-012-1214-8

Сведения об авторах:

Корешкова Ксения Михайловна – ассистент кафедры дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д.3, 450008, saitik16@yandex.ru, 8-9177315237, ORCID-0000-0001-6039-8311. Автор, ответственный за переписку

Хисматуллина Зарема Римовна – профессор, д.м.н., заведующая кафедрой дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д.3, 450008, hhr07@mail.ru, 8-9872554301, ORCID-0000-0001-8674-2803

Катаев Валерий Алексеевич – профессор, д.фарм.н., заведующий ка-

федрой фармации ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д.3, 450008, centreles@mail.ru, 89276368976, ORCID-0000-0001-8351-0601

Элахе Наджафизаде – ординатор кафедры дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, 450008, eli.najafizade@yahoo.com, 89313912579, ORCID-0000-0003-3457-5673

Альхатиб Ахмад – ординатор кафедры дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д.3, 450008, blacker-ror2@gmail.com, 89279278950, ORCID-0009-0003-4217-915X

Information about the authors:

Koreshkova Ksenia Mikhailovna – Assistant of the Department of Dermatovenereology with courses in Dermatovenereology and Cosmetology IAPF FSBEI HE BSMU of the Ministry of Health of Russia, Republic Bashkortostan, Ufa, Lenina St., 3, 450008, saitik16@yandex.ru, 8-9177315237, ORCID-0000-0001-6039-8311. Correspondence author

Khismatullina Zarema Rimovna – Professor, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Dermatovenereology with courses in Dermatovenereology and Cosmetology IAPF FSBEI HE BSMU of the Ministry of Health of Rus-

sia, Republic Bashkortostan, Ufa, Lenina St., 3, 450008, hzr07@mail.ru, 8-9872554301, ORCID-0000-0001-8674-2803

Kataev Valery Alekseevich – Professor, Doctor of Pharmacy, Head of the Department of Pharmacy IAPF FSBEI HE BSMU of the Ministry of Health of Russia, Republic Bashkortostan, Ufa, Lenina St., 3, 450008, centreles@mail.ru, 89276368976, ORCID-0000-0001-8351-0601

Elakhe Najafizade – Resident of the Department of Dermatovenereology with courses in Dermatovenereology and Cosmetology IAPF FSBEI HE BSMU of the Ministry of Health of Russia, Republic Bashkortostan, Ufa, Lenina St., 3, 450008, eli.najafizade@yahoo.com, 89313912579, ORCID-0000-0003-3457-5673

Alkhatib Ahmad – Resident of the Department of Dermatovenereology with courses in dermatovenereology and cosmetology IAPF FSBEI HE BSMU of the Ministry of Health of Russia, Republic Bashkortostan, Ufa, Lenina St., 3, 450008, blacker-ror2@gmail.com, 89279278950, ORCID-0009-0003-4217-915X

Участие авторов:

Концепция, дизайн исследования, редактирование: З.Р. Хисматуллина, В.А. Катаев, Н. Элахе, А. Альхатиб

Сбор материала, написание текста: К.М. Корешкова

Окончательное утверждение на представление: З.Р. Хисматуллина

Конфликт интересов. Авторы не сообщают о конфликте интересов.

УДК 616.5

Для ссылки: Багаева М.И.¹, Чернова Н.И.² Новые подходы в терапии склеротического лишая вульвы. Южно-Уральский медицинский журнал 2023;(3): 37-57.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ В ТЕРАПИИ СКЛЕРОТИЧЕСКОГО ЛИШАЯ ВУЛЬВЫ

Багаева М.И.¹, Чернова Н.И.²

¹ АО «Валента Фарм», 121471, г. Москва, Рябиновая 26/10, Российская Федерация

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы», 119071, г. Москва, Ленинский проспект д.17, Российская Федерация

NEW APPROACHES IN THE TREATMENT OF LICHEN SCLEROSUS OF THE VULVA

Bagaeva M.I.¹, Chernova N.I.²

¹ JSC Valenta Pharm Pharmaceutical Company, Moscow, Russian

² Moscow Scientific and Practical Center of DermatoVenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

РЕЗЮМЕ

Обоснование: Склеротический лишай вульвы (СЛВ) составляет 60% от всех неопухолевых эпителиальных заболеваний вульвы и встречается во всех возрастных группах. Несмотря на то, что точная этиология неизвестна, сегодня обсуждается множество теорий для объяснения механизма заболевания. В качестве возможных причин развития заболевания также изучали вирусы. Так у пациенток со склеротическим лишаем вульвы наиболее часто выделяют вирусы папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного типа. Роль ВПЧ в развитии склеротического лишая продолжает изучаться ещё и по причине роста частоты развития рака вульвы на фоне предшествующих дистрофических процессов у пациенток с папилломавирусной инфекцией.

К сожалению, у описанных на сегодняшний день методов терапии существует ряд недостатков, что диктует необходимость более глубокого изучения этиопатогенеза заболевания и поиска новых терапевтических возможностей.

Цель: Оптимизация подходов к комбинированной терапии склеротического лишая вульвы у женщин с папилломавирусной инфекцией урогенитального тракта.

Методы: В исследование были включены 86 пациенток с верифицированным диагнозом «Склеротический лишай вульвы» и «Папилломавирусная инфекция урогенитального тракта», которые случайным образом были рандомизированы на 3 терапевтические группы, а также 30 здоровых женщин добровольцев, составивших группу сравнения.

Исследование состояло из 3 периодов: период скрининга (14 дней), период терапии (3 месяца) и период последующего наблюдения (6 месяцев).

Всем пациенткам была проведена регистрация данных анамнеза, сопутствующей патологии внутренних органов и органов малого таза, оценка эффективности предшествующей терапии, данных микроскопического, культурального и молекулярно-биологического исследования материала, полученного из урогенитального тракта, в том числе с поверхности вульвы. Также производилась оценка выраженности субъективных симптомов СЛВ, клинических проявлений и площади поражения.

Эффективность оценивали по доле пациенток с достижением клинической ремиссии СЛВ.

Результаты: Применение метода комбинированной терапии с использованием мази 0,05% клобетазола, препарата на основе очищенного экстракта побегов растения *Solanum tuberosum* и процедур лазерофореза позволило достичь клинической ремиссии у 93,10% пациенток и добиться значительного улучшения качества жизни у 51,72% женщин. Высокая клиническая эффективность проводимого лечения сочеталась с элиминацией вируса папилломы человека у подавляющего большинства женщин (89,66%).

Заключение: Отдаленные результаты наблюдения показали, что комплексная и комбинированная терапия не только обладают высокой клинической эффективностью и противовирусной активностью, но также способствуют вторичной профилактике возникновения аногенитальных бородавок и формированию длительной ремиссии.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, низкоинтенсивное лазерное излучение, склеротический лишай вульвы, ВПЧ, *solanum tuberosum*

SUMMARY

Background: Vulvar lichen sclerosis (VLS) makes up 60% of all non-neoplastic epithelial diseases of vulva and it may be diagnosed in all age groups. Nowadays, cases of this disease were registered in patients from 2-5 years of age to anility. There are many theories to explain this disease's mechanism, even though the exact etiology is still unknown. Viruses have also been studied as possible causes of the disease development. Thereby, patients with vulvar lichen sclerosis often can be diagnosed with cancer associated HPV. The HPV role in the development of vulvar lichen sclerosis should be studied further due to increased incidence of vulvar cancer after dystrophic changes in patients with papillomavirus infection. Unfortunately, current management

methods have several disadvantages that dictates the need for deeper study of disease etiopathogenesis and search for new therapeutic variants.

Aim: is to optimize approaches to combination treatment of vulvar lichen sclerosis in women with papillomavirus infection of urogenital tract.

Materials and methods: The study included 86 female patients with verified diagnosis "Vulvar lichen sclerosis" and "Papillomavirus infection of urogenital tract". All of them were randomly divided into three therapeutic groups. There was also control group consisting of 30 healthy female volunteers. The study consisted of 3 periods: screening period (14 days), management period (3 months), and follow-up period (6 months). We have collected the following data for all patients: past medical history, comorbidities of internal organs and pelvic organs, evaluation of previous therapy efficacy, results of microscopic, culture-based, and molecular-biological examinations of materials from the urogenital tract (including vulvar surface). The severity of VLS symptoms, clinical manifestations, and lesion area were also evaluated. Efficacy was estimated by the ratio of patients achieved clinical remission of VLS.

Results: The implementation of combination treatment with 0,05% clobetasol ointment (based on the refined extract of *Solanum tuberosum* scion) and laser phoresis procedures allowed to achieve clinical remission in 93,10% of patients and achieve a significant improvement in quality of life in 51,72% of women. The high clinical efficacy of the treatment was associated with the elimination of human papillomavirus in most women (89,66%).

Conclusion: Long-term results of the follow-up have shown that complex and combination treatment have not only high clinical efficacy and antiviral activity, but also contribute to the secondary prevention of anogenital warts appearance and achieving of prolonged remission.

Keywords: papillomavirus infection, low-intensity laser radiation, lichen sclerosis of the vulva, HPV, *solanum tuberosum*

Введение

Склеротический лишай (СЛ) – хроническое воспалительное заболевание неизвестной этиологии, поражающее преимущественно кожу и слизистую оболочку в аногенитальной области у женщин и мужчин [1, 2, 3].

Склеротический лишай вульвы (СЛВ) составляет 60% от всех неопухолевых эпителиальных заболеваний вульвы. СЛ встречается во всех возрастных группах. В настоящее время зарегистрированы случаи заболевания у пациентов от 2-5 лет до поздней старости. Соотношение женщин и мужчин составляет по

разным данным от 10:1 до 5:1 [4]. Данный дерматоз характеризуется бимодальным пиком заболеваемости: в подавляющем большинстве он регистрируется у детей препубертатного возраста и в период постменопаузы у женщин и от 30 до 50 лет – у мужчин [5]. Ранее считалось, что течение препубертатной формы СЛ крайне благоприятно – с половым созреванием наступает ремиссия. Однако исследования показали, что у 75% детей СЛ сохраняется в активной форме и после наступления менархе или появления вторичных половых признаков у мальчиков [6, 7, 8, 9].

Вариабельность симптомов СЛВ варьируется от бессимптомного течения до высокой степени снижения качества жизни и/или формирования серьезных дистрофических изменений, в том числе сужения и обструкции уретры и входа во влагалище [10, 11].

Несмотря на то, что точная этиология неизвестна, сегодня обсуждается множество теорий для объяснения механизма заболевания. Среди них аутоиммунная теория, генетические факторы, местные экзогенные факторы, гормональные отклонения [12, 13, 14, 15]. В ходе многочисленных наблюдений последних лет показана значимость инфекционно-воспалительных процессов гениталий. В качестве возможных причин развития заболевания также изучали вирусы. Так у пациенток со склеротическим лишаем вульвы наиболее часто выделяют вирусы папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного типа. Согласно исследованию Степановой Е.В. (2004), СЛ сформировался при наличии ВПЧ-инфекции у 64% больных. В исследовании Снарской Е.С. и Семенчук Ю.А. (2019) было установлено сочетанное течение СЛ половых органов с хронической персистирующей папилломавирусной инфекцией (ПВИ) с высоким онкогенным потенциалом (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 типы) в 33,9% случаев [16]. В настоящее время роль ВПЧ в развитии СЛ продолжает изучаться ещё и по причине роста частоты развития рака вульвы на фоне предшествующих дистрофических процессов у пациенток с ПВИ [17]. Риск злокачественной трансформации при СЛВ составляет

3,5-5%. Несмотря на то, что показатели малигнизации дерматоза статистически не велики, развитие карциномы в 60% ассоциировано со склеротическим лишаем вульвы [18].

Основной целью при лечении пациенток со склеротическим лишаем вульвы является устранение симптомов, нормализация качества жизни больных и предотвращение осложнений. Немаловажным является замедление и прекращение прогрессирования заболевания, сокращение и уменьшение очагов поражения по площади и, по возможности, достижение регресса высыпаний. В этой связи лечение должно быть начато на максимально ранних этапах заболевания [19].

Согласно международным и отечественным рекомендациям базовой терапией СЛВ является применение топических глюкокортикостероидов (ТГКС) из класса очень сильных (0,05% клобетазола пропионат) и сильных в течение 12 недель (уровень рекомендаций А) [14, 20].

Рандомизированные плацебоконтролируемые исследования показывают, что применение сверхсильных ТГКС способствуют разрешению клинических субъективных и объективных симптомов склеротического лишая у 66% пациентов, в то время как в группе контроля, где в результате использования крема без действующего вещества (плацебо) ремиссия была зарегистрирована только у 10% больных [21, 22].

В дальнейшем (в среднем в течение 4, 7 лет) рекомендовано использование проактивной терапии с применением ТГКС из класса сильных (мометазона фураат) 2 раза в неделю. У детей этот период может

быть более продолжительным. В процессе наблюдения кратность нанесения ТГКС может меняться в зависимости от активности воспалительного процесса или наличия субъективных симптомов [23, 24].

В качестве альтернативного лечения могут быть использованы комбинированные ТГКС, содержащие антибактериальные (фузидовая кислота, неомицин, гентамицин) и противогрибковые (клотримазол) компоненты (уровень рекомендаций IV/C). Их применение необходимо при клиническом проявлении вторичного инфицирования в зоне поражения СЛВ. Важно отметить, что использование комбинированных ТГКС возможно только на короткие сроки и должно быть прекращено после устранения явлений инфекционно-зависимого воспаления [13].

Кроме того, существует ряд причин, снижающий эффективность терапии с использованием ТГКС. К таковым относятся ожирение; сопутствующая урогенитальная инфекция (кандидоз, герпес, ВПЧ и другие); дополнительные проблемы, отягощающие течение СЛВ (недержание мочи, контактная аллергическая реакция на ТГКС, наличие хронического воспалительного дерматоза), низкая комплаентность пациенток и другие [20, 25].

В случае резистентности СЛВ к терапии сверхсильными или сильными ТГКС возможно назначение топических ингибиторов кальциневрина, являющихся препаратами второй линии (уровень доказательности 1 + / степень рекомендации В-А). Однако, их противовоспалительная активность и терапевтическая эффективность уступает ТГКС [20, 26].

К сожалению, существенными недостатками описанных методов терапии являются побочные действия, в том числе возможность присоединения кандидозной инфекции и/или бактериальной суперинфекции, а также вероятность рецидива поражений после окончания лечения [27].

Таким образом, упорное течение заболевания, вероятность развития рецидивов, быстрое формирование дистрофических изменений, которые оказывают влияние на повседневную и сексуальную активность женщин, диктует необходимость более глубокого изучения этиопатогенеза заболевания и поиска новых терапевтических возможностей.

Целью данной работы являлось клиническое обоснование включения в комплексную терапию СЛВ препаратов с противовирусным и иммуномодулирующим действием.

Материалы и методы

Исследовательская работа была проведена на базе отделения дерматовенерологии ГБУЗ МО МОНИКИ имени М.Ф. Владимирского в период с 2017 по 2020 год, соответствовала открытому, наблюдательному, сравнительному проспективному исследованию и была выполнена в соответствии с национальным стандартом Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» (Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 52379-2005).

В исследование были включены 86 пациенток с верифицированным диагнозом «Склеротический лишай вульвы» и «Папилломавирусная инфекция урогенитального тракта», которые случайным образом

были рандомизированы на 3 терапевтические группы, а также 30 здоровых женщин добровольцев, составивших группу сравнения.

Критериями включения являлись: возраст от 18-60 лет; верифицированный диагноз склеротического лишая вульвы; верифицированный диагноз ПВИ (без клинических проявлений); добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения: несоответствие критериям включения; беременность, кормление грудью; наличие у исследуемого тяжелой соматической патологии в стадии обострения и декомпенсации, онкологических заболеваний; пациенты с сочетанной кожной патологией; лица с инфекционными и вирусными заболеваниями в острой фазе; алкоголизм, наркомания; больные склеротическим лишаем вульвы, которым была проведена фотодинамическая терапия, применение системных цитостатиков, антибиотиков, глюкокортикостероидов, иммуносупрессантов в течение предшествующих 4 недель, а также планируемый курс вышеуказанной терапии в течение периода исследования; топическая противовоспалительная терапия в течение предшествующих 7 дней (допускается применение не больше 1 «дозы» ТГКС); наличие гиперчувствительности к любым компонентам препаратов, которые будут назначены в ходе проведенного исследования; наличие инфекций, передаваемых половым путем (гонорея, трихомоноз, хламидийная, микоплазменная инфекции и герпетическая инфекция с клиническими проявлениями в аногенитальной области).

Критерии исключения: обнаружение непереносимости препаратов в ходе проводимого лечения; лица, у которых в процессе исследования будут выявлены тяжелые соматические заболевания в острой стадии и в стадии декомпенсации, требующие проведения соответствующей терапии; нежелание больного продолжать участвовать в исследовании.

Критериями отбора женщин в группу сравнения являлись: возраст 18-60 лет; отсутствие беременности и лактации; отсутствие системной и местной антибактериальной, противовирусной и иммуномодулирующей терапии в течение 1 месяца до настоящего обследования; отсутствие ИППП и в том числе подтвержденное отсутствие ПВИ, отсутствие клинических признаков атрофических изменений вульвы и влагалища.

Исследование состояло из 3 периодов: период скрининга (14 дней), период терапии (3 месяца) и период последующего наблюдения (6 месяцев).

В рамках исследования всем пациенткам была проведена регистрация данных анамнеза, сопутствующей патологии внутренних органов и органов малого таза, оценка эффективности предшествующей терапии, данных микроскопического, культурального и молекулярно-биологического исследования материала, полученного из урогенитального тракта, в том числе с поверхности вульвы. Также производилась оценка выраженности субъективных симптомов СЛВ, клинических проявлений и площади поражения. Алгоритм обследования больных с указанием временных точек представлен в таблице 1.

Таблица №1. Алгоритм обследования больных

Метод обследования	Визит 0 Скрининг (-14 дней)	Визит 1 (день 1±3)	Визит 2 (день 14±3)	Визит 3 (день 28±3)	Визит 4 (день 56±3)	Визит 5 (день 84±3)	Визит ПН (день 292±3)
1	2	3	4	5	6	7	8
Подписание информированного согласия	+						
Анамнез	+						
Антропометрические показатели	+						
Физикальный осмотр	+	+	+	+	+	+	+
Консультация врачей специалистов	+						
Жалобы (оценка субъективных симптомов)	+	+	+	+	+	+	
Клинический осмотр	+	+		+		+	+
Биохимическое исследование крови	+			+		+	+
Клиническое исследование крови	+			+		+	+
Клиническое исследование мочи	+			+		+	+
Рандомизация		+					
Микроскопическое исследование отделяемого из уrogenитального тракта	+	+					

Окончание таблицы №1.

1	2	3	4	5	6	7	8
Культуральное исследование отделяемого из урогенитального тракта	+	+					
Выявление ДНК ВПЧ из УГТ и с вульвы	+			+		+	
Тестирование пациенток	+			+		+	
Регистрация нежелательных явлений	+	+	+	+	+	+	+

В данной работе с целью установления эффективности терапии с использованием препаратов с противовирусной активностью все больные были разделены на три равнозначные терапевтические группы. В первой группе больных ($n=28$) проводилась стандартная терапия: мазь, содержащая 0,05% клобетазола 2 раза в день на пораженную область в течение 28 дней, с последующим назначением мази, содержащей 0,1% мометазона фуроата 2 раза в сутки 2 месяца – общий курс терапии 3 месяца (84 ± 3 дней). Во второй группе ($n=29$) применялась комплексная терапия: мазь, содержащая 0,05% клобетазола 2 раза в день на пораженную область в течение 28 дней с одновременным использованием препарата на основе очищенного экстракта побегов растения *Solanum tuberosum* для местного применения (в форме геля) 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 для в/в применения) трехкратно в течение первой недели с интервалом 48 часов и двукратно в течение второй недели с интервалом 72 часа (всего №5). Через 28 ± 3 дней все пациентки были переведены на терапию с использованием мази, содержащей 0,1% мометазона фуроата 2 раза в сутки 2 месяца – общий курс терапии 3 месяца (84 ± 3 дней). В третьей группе ($n=29$) была проведена комбинированная терапия с использованием методики, которая применялась во второй группе: в комбинации с низкоинтенсивным лазерным излучением (НИЛИ) в качестве лазерофореза в течение 10

дней. Через 28 ± 3 дней все пациентки были переведены на терапию с использованием мази, содержащей 0,1% мометазона фуроата 2 раза в сутки 2 месяца – общий курс терапии 3 месяца (84 ± 3 дней).

С целью проактивного поддержания достигнутых результатов лечения всем больным во всех терапевтических группах после окончания курса активной терапии было рекомендовано использование крема мометазона фуроата 0,1% в течение последующих 6 месяцев.

Эффективность оценивали по доле пациенток с достижением клинической ремиссии СЛВ (стабильное течение, отсутствие новых высыпаний и зуда). Также проводилась оценка качества жизни.

Для оценки безопасности учитывали количество нежелательных явлений (НЯ), их характеристики и связь НЯ с исследуемой терапией.

Интенсивность зуда оценивалась на основании визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Для полноценной оценки субъективных симптомов СЛВ учитывалось наличие болевого синдрома и жжения (также согласно ВАШ) и явлений диспареунии, апареунии и/или дизурии, кровоточивость слизистой оболочки вульвы и ощущения сухости. Для оценки влияния дерматоза на качество жизни пациенток проводилось тестирование пациенток с использованием специализированных опросников, разработанных для больных с поражением вульвы (Vulvar quality of life index (VQLI)). Во время осмотра женщин учитывалось наличие белых пятен, фарфорово-белых папул и бляшек, также проводилась регистрация таких клинических симптомов СЛВ как

гиперкератоз, склероз, эритема, пурпура трещины и эрозии, стеноз влагалища и/или уретры, деформация или потеря архитектуры половых губ и клитора. Выраженность каждого клинического симптома оценивалась по 5-ти бальной шкале.

Протокол исследования был одобрен Независимым комитетом по этике при ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (протокол №11 от 12.12.2017 г.).

Результаты

Для прохождения лечения в рамках протокола в скрининге участвовало 138 женщин с СЛВ. В исследование были включены только пациентки, соответствующие всем критериям включения и несоответствующие критериям невключения. В итоге в рамках исследова-

ния под клинико-лабораторным контролем находилось 86 женщин с СЛВ и ПВИ в возрасте от 18 до 60 лет, средний возраст больных составил $44,56 \pm 3,24$ лет.

В группу сравнения было отобрано 30 женщин, которые обратились в клинику для планового профилактического осмотра. Средний возраст пациенток в группе сравнения составил $41,28 \pm 5,14$ лет.

Анализ клинических проявлений СЛВ, ассоциированного с ПВИ, позволил установить, что среди субъективных симптомов преобладал умеренный зуд (83/96,51%). В некоторых случаях пациентки предъявляли жалобы на болезненность и чувство жжения, сухость в области вульвы, неприятные ощущения при половом контакте, кровоточивость, апаренунию, дизурию (рисунок 1).

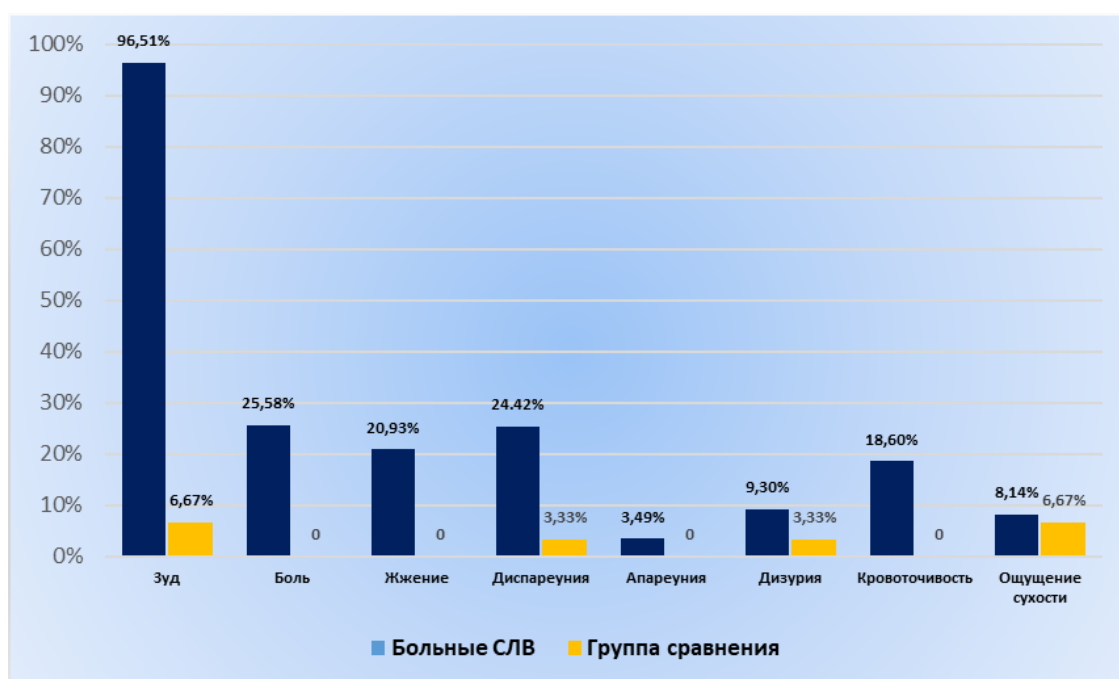


Рисунок 1. Структура жалоб у больных СЛВ

Оценка интенсивности зуда, проведённая с использованием ВАШ показала, что лёгкий зуд (<5 баллов) в области половых органов испытывали 23 женщины (22,09%) – средний балл $4,82 \pm 0,17$. Большинство больных – 44 (51,17%) испытывали умеренный зуд – средний балл $7,68 \pm 0,09$, и жалобы на наличие тяжелого зуда предъявляли 19 пациентов (22,09%) – средний балл $9,28 \pm 0,17$.

Клинические проявления СЛВ в ассоциации с ПВИ прежде всего были представлены белесоватыми пятнами, которые имели различные размеры. Интенсивность данного симптома в среднем в общей группе больных составила $3,22 \pm 0,24$ балла, что отражало достаточно активное проявление заболевания. Также у 81,40 % женщин на фоне белесых пятен отмечалось наличие папул, которые сливались в бляшки фарфора-белого цвета с уплотнением в основании, их выраженность соответствовала средней интенсивности. Воспалительная реакция в виде эритемы слабой интенсивности ($1,27 \pm 0,05$ балла) была зарегистрирована у 27,91% больных. Частыми симптомами СЛВ при выявленной ПВИ являлись пурпура и экхимозы (24,42%) выраженной интенсивности, а также трещины перианальной области и промежности (33,72%). Крайне часто (79,07%) и достаточно интенсивно ($3,09 \pm 0,89$ баллов) наблюдалась деформация и потеря архитектуры малых половых губ и деформация клитора (66,28%).

Идентификация вирусов папилломы человека в биообразцах соскобов из урогенитального тракта и вульвы позволила установить выяв-

ление ВПЧ низкого онкогенного риска 6 генотипа – у 45/52,33% больных и 11 генотипа – у 55/63,95% больных, а также высокого онкогенного риска: 16 генотипа – у 19/22,09% и 18 генотипа – у 26/30,23%.

При тестировании больных с помощью специализированного тест-опросник VQLI было установлено влияние дерматоза на повседневную активность и уровень качества жизни женщин, что сопровождалось выраженным снижением сексуальной активности, работоспособности и психологическим дискомфортом более, чем у половины больных женщин (49/56,97%).

На этапе скрининга также производились регистрация данных возраста появления первичных проявлений заболевания и анализ данных о методах ранее проводимой терапии.

Интересно отметить, что у больных СЛВ в ассоциации с ПВИ дебют заболевания регистрировался преимущественно в возрасте от 31 до 40 лет (59,30%). Данный показатель существенно отличается от данных литературных источников, где описываются эпидемиологические особенности течения СЛВ с двумя возрастными пиками заболеваемости: до наступления менархе и в период менопаузы. Методы проводимой ранее терапии также имели низкую эффективность у значительного числа пациентов (64(74,42%)) и характеризовались ухудшением субъективных и объективных симптомов на фоне применения ТГКС, что было обусловлено применением препаратов слабой степени активности, реактивацией бактериальной, грибковой или вирусной инфекции в области вульвы.

Основные результаты исследования

Согласно протоколу, все пациентки, вошедшие в исследование, на визите 1 случайным образом были рандомизированы на три равнозначные терапевтические группы (в 1 группе (n=28) проводилась стандартная терапия; во 2 группе (n=29) – стандартная терапия в комплексе с противовирусным лечением с использованием препарата на основе очищенного экстракта побегов растения *Solanum tuberosum* для системного и местного применения; в 3 группе (n=29) – комбинированная терапия: методы, которые применялись во второй группе, в сочетании с НИЛИ).

При проведении сравнительного анализа между группами было

показано, что в первый месяц лечения во всех сравниваемых группах снижение интенсивности зуда было сопоставимо, однако, проведение стандартного лечения в первой группе не устранило зуд у трети пациенток, во второй группе зуд сохранялся у 17,24%, в третьей – 13,79%. При переходе на монотерапию мометазоном фуроатом в первой группе отмечалось увеличение количества пациенток, предъявлявших активные жалобы на зуд и к концу терапии этот показатель составил 60,71%. Включение в курс лечения противовирусных препаратов и лазеротерапии способствовало устранению зуда у 96,55% во второй и третьей группе (рисунок 2).

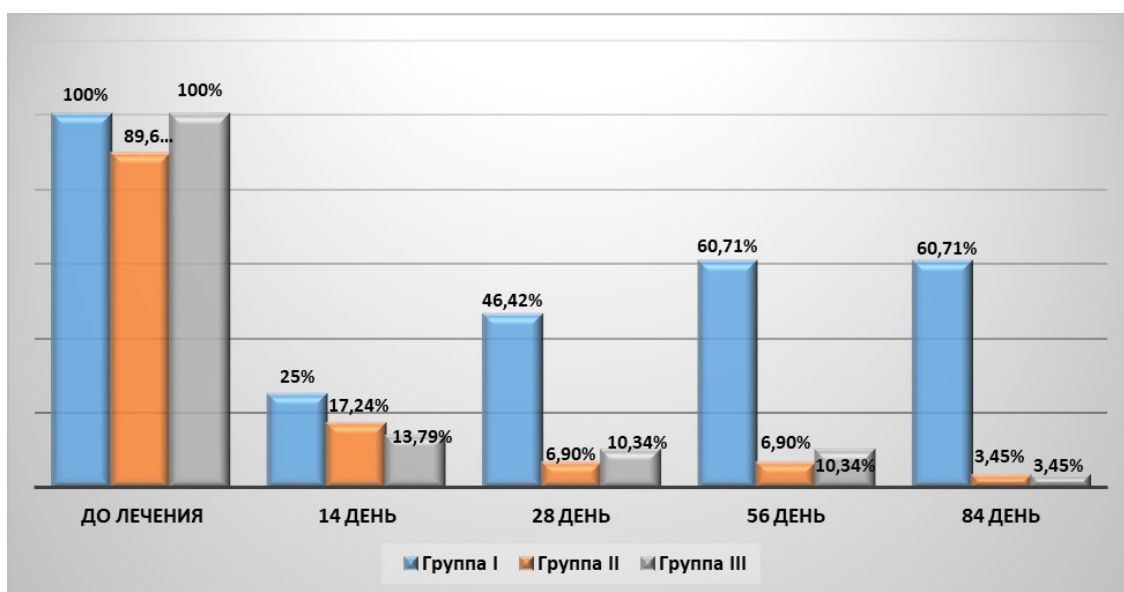


Рисунок 2. Количество пациенток, предъявлявших жалобы на зуд в процессе лечения.

Относительно других симптомов заболевания, комплексная и комбинированная терапии во второй и третьей группе привели к полному устранению таких симптомов как боль, дизурия, кровото-

чивость и сухость. Остальные симптомы (жжение, диспареуния, апареуния) сохранились у единичных пациенток. В первой группе динамика данных симптомов была не значимой.

Анализ динамики количества пациенток с объективными симптомами СЛВ также свидетельствовал о более выраженной клинической эффективности терапии, которая проводилась во второй и третьей группах.

Так, стандартная традиционная терапия в первой группе способствовала уменьшению наиболее важного симптома (белесых пятен) на 53,15%, папул и бляшек – на 44,29%, пурпуры и экхимозов – на 66,56%, трещин – на 58,84%, и полностью разрешились эритема и эрозии. Достигнутые результаты были достаточно стабильны, но к окончанию периода активного наблюдения выраженность белесых пятен достоверно увеличилась, что сопровождалось усилением зуда. Переносимость терапии была оценена как хорошая.

Во второй группе через 4 недели лечения интенсивность белесых пятен снизилось на 67%, папул и бляшек – на 68,68%, трещин – на 66,11%, деформации клитора – на 46,19%. Эритема, пурпуры, экхимозы и эрозии полностью разрешились и более не рецидивировали. В отличие от первой группы наблюдалось дальнейшее снижение интенсивности белесых пятен, деформации клитора, а также было зарегистрировано достоверное снижение интенсивности деформации половых губ. Серьезных нежелательных явлений не наблюдалось, терапия переносилась хорошо.

Наиболее стабильные результаты были зарегистрированы в третьей группе при проведении комбинированной терапии. Через 4 недели активного лечения полностью раз-

решились эритема, пурпура, экхимозы, эрозии и трещины. Также снизилась интенсивность белесых пятен и далее к окончанию терапии продолжилась положительная динамика в отношении белесых пятен (84,57% – наиболее выраженный результат). Данные изменения наблюдались на фоне хорошей переносимости и практически отсутствия нежелательных явлений.

Важно отметить, что сравнительный анализ динамики лабораторных тестов в результате лечения в трех группах позволил констатировать, что традиционная терапия способствует активации ВПЧ, за счет иммуносупрессивного эффекта ТГКС выраженной потенции. Данный аспект не только привел к активации или возобновлению выделения ВПЧ из урогенитального тракта и с поверхности вульвы, но и к появлению активных признаков ВПЧ инфекции (аногенитальных бородавок), что способствовало рецидивам СЛВ и усилению субъективных симптомов.

Во второй группе проводимая терапия привела к снижению выделения ВПЧ при проведении динамического анализа с использованием ПЦР через месяц и 12 недель прежде всего в цервиксе и вагине и в меньшей степени с поверхности вульвы и динамика данных показателей была значимой (таблица №2). В третьей группе наиболее выраженные результаты по динамике клинических симптомов также сопровождалось снижением выделения ВПЧ из УГТ и с поверхности вульвы у большего количества женщин, чем в сравниваемых группах.

Таблица № 2. Сравнительный анализ выделения ДНК ВПЧ у больных в результате лечения

	Группа I (n=28) абс/%				Группа II (n=29) абс/%			Группа III (n=29) абс/%		
	Генотипы ВПЧ низкого онкогенного риска									
Этап лечения	Тип	C	V	Vulva	C	V	Vulva	C	V	Vulva
До лечения	6	1/3,57%	9/32,14%	17/60,71%	7/24,14%	8/27,59%	12/41,38%	3/10,34%	16/55,17%	16/55,17%
	11	6/21,43%	10/35,71%	16/57,14%	4/13,79%	6/20,69%	20/68,97%	5/17,24%	11/37,93%	19/65,52%
Через 28 дней	6	1/3,57%	7/25%	21/75%	0	0	5/17,24%	0	0	7/24,14%
	11	8/28,52%	8/28,57%	23/82,14%	0	0	8/27,59%	0	1/3,45%	10/34,48%
После лечения (12 недель)	6	0	8/28,57%	19/67,6%	1/3,45%	0	4/13,79%	1/3,45%	0	7/24,14%
	11	5/17,86%	8/28,57%	24/5,71%	0	2/6,90%	5/17,24%	0	0	8/27,59%
Генотипы ВПЧ высокого онкогенного риска										
Этап лечения	Тип	C	V	Vulva	C	V	Vulva	C	V	Vulva
До лечения	16	9/32,14%	0	5/17,86%	6/20,69%	0	8/27,59%	9/31,03%	0	6/20,69%
	18	12/42,86%	0	8/28,57%	12/41,38%	0	8/27,59%	15/51,72%	0	10/34,48%
Через 28 дней	16	7/25%	1/3,57%	7/25%	0	0	3/10,34%	0	0	1/3,45%
	18	10/35,71%	0	14/50%	0	0	6/20,69%	0	0	5/17,24%
После лечения (12 недель)	16	8/28,57%	1/3,57%	9/32,14%	0	0	4/13,79%	2/6,90%	0	4/13,79%
	18	10/35,71%	0	10/35,71%	1/3,45%	0	6/20,69%	0	0	6/20,69%

По результатам тестирования больных с помощью специализированного тест-опросник VQLI наиболее значимые результаты также были зарегистрированы в третьей группе, где практически уже через месяц лечения отсутствие влияния заболева-

ния было достигнуто практически у половины больных и не было пациенток, которые бы указывали на сильное влияние, а среднее влияние было зарегистрировано у незначительного количества пациенток (рисунок 3).

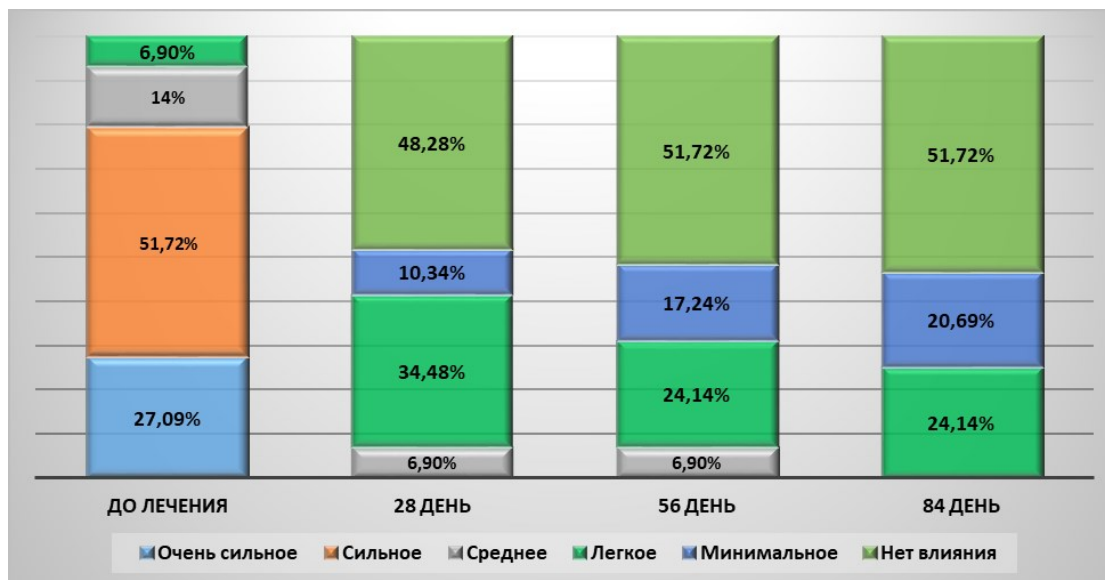


Рисунок 3. Динамика данных тестирования больных женщин СЛВ и выявленной ПВИ в результате проводимой терапии в группе III

Дополнительные результаты исследования

При сравнении когорты больных женщин с группой здоровых

добровольцев были определены основные коморбидные заболевания при СЛВ и ПВИ (таблица №3).

Таблица №3. Сопутствующая соматическая патология у пациенток с СЛВ и ПВИ

Соматическая патология	Больные (n=86) абс(%)	Группа сравнения (n=30) абс(%)
1	2	3
Инфекционные вирусные заболевания (вирусный гепатит, герпес лабиальный и генитальный, венерические бородавки)	79(91,86%)*	22(73,33%)
Хронические заболевания органов дыхания (бронхит, альвеолит, пневмосклероз)	22(25,58%)	7(23,33%)
Хронические заболевания ЛОР-органов (тонзиллит, гайморит, ринит, отит, фарингит)	26(30,23%)	8(26,67%)

Окончание таблицы №1.

1	2	3
Хронические заболевания органов пищеварения (гастрит, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, колит, проктит, холецистит, ЖКБ, панкреатит)	71(82,56%)*	6(20,00%)
Хронические заболевания мочевыделительной системы (пиелонефрит, мочекаменная болезнь, цистит, аномалии развития почек и мочевых путей)	33(38,37%)	7(23,33%)
Заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, пролапс митрального клапана, ИБС)	11(12,79%)	15(50,00%)
Заболевания эндокринной системы (заболевания щитовидной железы, сахарный диабет, метаболический синдром)	44(51,16%)*	6(20,00%)

Суммируя данные по сопутствующей патологии в двух сравниваемых группах, было установлено, что в когорте больных женщин с СЛВ преобладали пациентки с сопутствующими заболеваниями эндокринной системы и желудочно-кишечного тракта. Также достоверно установлено, что в этой группе пациенток чаще регистрировали инфекционные вирусные заболевания.

В рамках лабораторного обследования пациенток были определены особенности микробиоценоза урогенитального тракта и вульвы у женщин с СЛВ, ассоциированного с ПВИ, который характеризовался активизацией условно-патогенной кокко-бациллярной и грибковой микрофлоры во всех локусах, где производился забор патологического материала (в том числе и с поверхности вульвы) как при микроскопии, так и в культуре клеток. Также было отмечено, что активизация условно-патогенной микрофлоры сопровождалась снижением уровня выделения лактобацилл.

При сравнительном анализе

данных общеклинических лабораторных анализов с показателями в группе сравнения установлена достоверная разница, характеризующая наличие хронического воспалительного процесса, дефицита железа и метаболического синдрома у женщин с СЛВ и ПВИ. Установленные различия свидетельствуют о необходимом условии наличия соматической коморбидности для формирования как склеротического лишая вульвы, так, и персистенции вируса папилломы человека.

Нежелательные явления

Во всех группах переносимость терапии была оценена как хорошая.

В показателях клинического исследования крови и мочи, а также в данных биохимического исследования не было выявлено значимых клинических отклонений как на момент скрининга больных, так и в процессе наблюдения и лечения женщин.

Обсуждение

Резюме результатов исследования

В проведённой работе применение метода комбинированной терапии с использованием мази 0,05% клобетазола, препарата на основе очищенного экстракта побегов растения *Solanum tuberosum* для системного и местного применения и процедур лазерофореза НИЛИ позволило достичь клинической ремиссии у 93,10% пациенток: устранение зуда у 27(96,55%) и таких клинических проявлений как эритема, пурпура и экхимозы и трещины у 26(89,66%) больных. Достигнутые клинические результаты позволили добиться выраженного улучшения качества жизни у 51,72% женщин. Необходимо отметить, что высокая клиническая эффективность проводимого лечения сочеталась с элиминацией вируса папилломы человека у подавляющего большинства женщин (89,66%).

В настоящее время отмечается устойчивая тенденция повышения заболеваемости дистрофическими заболеваниями вульвы, при хроническом течении которых, вероятность развития злокачественной трансформации составляет от 9-49%. До сих пор нет однозначного мнения о причинах развития данной патологии, в связи с чем нет ясности о патогенезе и ключевых факторах её развития [28, 29]. Результаты многочисленных наблюдений последних лет, кроме нарушений баланса половых стероидов и гормонов щитовидной железы, продемонстрировали значимость инфекционных заболеваний, в том числе и папилломавирусной инфекции [13, 30]. По данным, полу-

ченным в нашей исследовательской работе, также было установлено, что сочетание склеротического лишая вульвы с папилломавирусной инфекцией обуславливает более торпидное течение дерматоза. Кроме того, были выявлены предикторы развития склеротического лишая вульвы у женщин с верифицированной ПВИ.

Клинические проявления склеротического лишая зависят от локализации, пола и длительности течения заболевания. В свою очередь сопутствующая патология, способы предшествующей терапии и настоящей тактики лечения будут определять прогноз заболевания. Примерно у 50% больных СЛ протекает бессимптомно и является случайной находкой на осмотре у врача гинеколога или уролога. Ведущим симптомом СЛ при активном течении у женщин является зуд в области вульвы, длящийся годами, вульводиния, диспареуния, дизурия. На начальных этапах поражения носят симметричный характер и проявляется очагами гипопигментации, инфильтрации кожи в области межлабиальных складок и клитора. При длительном течении наблюдаются спайки, резорбция клитора, малых половых губ, сужается вход во влагалище и наружное отверстие уретры. Субъективная симптоматика, анатомические изменения вульвы приводят к тому, что пациентки полностью отказываются от половой жизни, а в некоторых случаях социально изолируются [18, 31]. Результаты, полученные нами при тестировании больных с помощью специализированного тест-опросника VQLI демонстрировали влияние дерматоза на повседневную активность и

уровень качества жизни более, чем у половины больных женщин (49/56,97%).

Лечение больных со склеротическим лишаем по схемам, предназначенным для склеродермии с применением антибиотиков и ферментных препаратов не обосновано, так как эффективность такой терапии низка. Использование ТГКС эффективно у большинства пациентов, однако длительность и правильность применения подразумевает высокую приверженность терапии, также важным аспектом является риск активации бактериальных, вирусных и грибковых инфекций. В связи с этим актуальным является вопрос разработки новых методов терапии, позволяющих контролировать течение склеротического лишая вульвы и снижать риск развития онкологической трансформации [17, 32].

В проведенном исследовании мы смогли оценить эффективность препарата на основе очищенного экстракта побегов растения *Solanum tuberosum* в отношении пациенток с сочетанным течением склеротического лишая вульвы и папилломавирусной инфекции. Возможно, на достижение выше описанных результатов повлияло снижение вирусной нагрузки, которое было достигнуто у 89,66 % пациенток, и иммуномодулирующие свойства препарата, но мы обоснованно можем рекомендовать включение препарата на основе экстракта растения *Solanum tuberosum* в терапию данной группы пациенток.

Заключение

В результате исследования установлено, что сочетание склеро-

тического лишая вульвы с папилломавирусной инфекцией обуславливает торпидное течение дерматоза и недостаточную эффективность проводимой терапии более чем в 70 % случаев.

Были выявлены основные предикторы развития склеротического лишая вульвы у женщин с верифицированной ПВИ. Так, наиболее часто заболевание развивалось на фоне инфекционных вирусных заболеваний (91,86%), хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (82,56%), заболеваний эндокринной системы (51,16%).

Сравнительный анализ данных лабораторного обследования больных со склеротическим лишаем вульвы в ассоциации ПВИ позволил установить наличие достоверных признаков воспалительного процесса и нарушений микробиоты во всех исследуемых локусах «нижнего отдела» урогенитального тракта.

Отдаленные результаты наблюдения показали, что комплексная и комбинированная терапия не только обладают высокой клинической эффективностью и противовирусной активностью, но также способствуют вторичной профилактике возникновения аногенитальных бородавок и формированию длительной ремиссии.

Список литературы:

1. Corazza M., Borgh A., Schettini N., Zedde P. Vulvar Lichen Sclerosus from Pathophysiology to Therapeutic Approaches: Evidence and Prospects. *Bio-medicines* 2021; 9: 950.
2. Krapf J.M., Mitchell L., Holton M.A., Goldstein A.T. Vulvar Lichen Sclerosus: Current Perspectives. *Int J Women's Health* 2020; 12: 11-20.

3. Snarskaya E.S., Semenchak Y.A. Lichen Sclerosus of Anogenital Localization in Children. *Res J Pharmaceut Biol Chem Sci* 2019; 10(5): 205-210.
4. Powell J.J., Wojnarowska F. Lichen sclerosus. *Lancet* 1999; 353: 1777-1783.
5. Tasker G.L., Wojnarowska F. Lichen sclerosus. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28: 128-133.
6. Fistarol S.K., Itin P.H. Diagnosis and Treatment of Lichen Sclerosus. *Am J Clin Dermatol* 2012; 14: 27-47.
7. Nelson D.M., Peterson A.C. Lichen Sclerosus: Epidemiological Distribution in an Equal Access Health Care System. *J Urol* 2011; 185: 522-525.
8. Smith S.D., Fischer G. Childhood onset vulvar lichen sclerosus does not resolve at puberty: A prospective case series. *Pediatr Dermatol* 2009; 26: 725-729.
9. Yesudian P.D., Bates C.M., O'Mahony C., Sugunendran H. Lichen sclerosus. *Int J STD AIDS* 2005; 16(7): 465-474.
10. Oyama N., Chan I., Neill S.M. et al. Autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosus. *Lancet* 2003; 362: 118-123.
11. Perez-Lopez F.R., Vieira-Baptista P. Lichen sclerosus in women: a review. *Climacteric* 2017; 20(4): 339-347.
12. Linhares J.J., Val R.L.R., Zalc J.M. et al. Epidemiology of vulvar lichen sclerosus and its correlation with other conditions. *Einstein* 2003; 1(1): 19-21.
13. Edwards S.K., Bates C.M., Lewis F. et al. 2014 UK National Guideline on the Management of Vulval Conditions. *Int J STD AIDS* 2015; 26(9): 611-624.
14. Kirtschig G., Becker K., Günthert A. et al. Evidence-based (S3) guideline on (anogenital) Lichen sclerosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 10: e.1-43.
15. Günthert A.R., Faber M., Knappe G. et al. Early onset vulvar lichen sclerosus in premenopausal women and oral contraceptives. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 137(1): 56-60.
16. Снарская Е.С., Семенчук Ю.А. Склероатрофический лихен аногенитальной локализации: клинико-морфологические, дифференциально-диагностические особенности и комплексный метод лечения. *РМЖ. Медицинское обозрение* 2019; 3(12): 9-13. [Snarskaya E.S., Semenchak YU.A. Skleroatroficheskiy lihen anogenital'noj lokalizacii: kliniko-morfologicheskie, differencial'no-diagnosticheskie osobennosti i kompleksnyj metod lecheniya. *RMZH. Medicinskoe obozrenie* 2019; 3(12): 9-13].
- Чернова Н.И., Бараева М.И., Стовбун С.В. и др. Опыт ведения пациенток со склеротическим лихеном и папилломавирусной инфекцией вульвы. *Клиническая дерматология и венерология* 2016; 15(5): 72-76. [Chernova N.I., Bagaeva M.I., Stovbun S.V. i dr. Opyt vedeniya pacientok so skleroticheskim lihenom i papillomavirusnoj infekciej vul'vy. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya* 2016; 15(5): 72-76].
17. Kirtschig G. Lichen Sclerosus-Presentation, Diagnosis and Management. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 337-343.
18. Cranenburgh van O.D., Nijland S.B.W., Lindeboom R. et al. Patients with lichen sclerosus experience moderate satisfaction with treatment and impairment of quality of life: results of a cross-sectional study. *Br J Dermatol* 2017; 176: 1508-1515.
19. Lewis F.M., Tatnall F.M., Velangi S.S. et al. British Associations of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosus. *Br J Dermatol* 2018; 178(4): 839-853.
20. Cruickshank M.E., Gioffre G., Gurumurthy M., Morah N. The surgical management of complications of vulval lichen sclerosus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 162(1): 79-82.
21. Lewis F.M. Treatment regimens in vulval lichen sclerosus. *Br J Dermatol* 2015; 173(6): 1355.
22. Borghi A., Corazza M., Minghetti S. et al. Clobetasol propionate vs.

mometasone furoate in 1-year proactive maintenance therapy of vulvar lichen sclerosis: Results from a comparative trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: 956-961.

23. Lee A., Bradford J., Fischer G. Long-term management of adult vulval lichen sclerosis. A prospective cohort study of 507 women. *JAMA Dermatol* 2015; 151(10): 1061-1067.

24. Bunker C.B., Doiron P.R. Obesity-related male genital lichen sclerosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31(5): 876-879.

25. Mazzilli S., Diluvio L., Di Prete M. et al. Tacrolimus 0.03% ointment for treatment of paediatric lichen sclerosis: A case series and literature review. *J Int Med Res* 2018; 46: 3724-3728.

26. Чернова Н.И., Багаева М.И. Клинический случай склероатрофического лишая вульвы в сочетании с ВПЧ-инфекцией у молодой пациентки. *Южно-Уральский медицинский журнал* 2023; (1): 42-49. [Chernova N.I., Bagaeva M.I. Klinicheskij sluchaj skleroatroficheskogo lishaya vul'vy v sochetanii s VPCN-infekciej u molodoj pacientki. *YUzhno-Ural'skij medicinskij zhurnal* 2023; (1): 42-49].

Лишай склеротический и атрофический. Клинические рекомендации. 2020. URL : https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_rec/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/ (дата обращения : 06.09.2023). Lishaj skleroticheskij i atroficheskij. [Klinicheskie rekomendacii. 2020. URL : https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_rec/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/ (data obrashcheniya : 06.09.2023)].

27. Bornstein J., Goldstein A.T., Stockdale C.K. et al. Consensus Vulvar Pain Terminology Committee of the International Society for the study of vulvovaginal disease (ISSVD). 2015 ISSVD, ISSWSH, and IPPS consensus terminology and classification of persistent vulvar pain and vulvodynia. *Obstet Gynecol* 2016; 127: 745-751.

28. Aidé S., Almeida G., Lattario F.R. et al. Epstein-Barr Virus and Human Papillomavirus Infection in Vulvar Lichen

Sclerosis. *J Low Genit Tract Dis* 2010; 14(4): 319-322.

29. Kazandi M., Sahin C., Terek M.C. et al. Clinical evaluation of vulvar lichen sclerosis: case series. *Euro J Gynaecol Oncol* 2010; 31: 555-558.

30. Terras S., Gambichler T., Moritz R.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:

Багаева Мадина Ибрагимовна – медицинский эксперт АО «Валента Фарм», ул. Рябиновая 26/10, 121471, Москва, Российская Федерация; телефон: 8-925-081-02-07; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4577-1832>; e-mail: mi.bagaeva86@gmail.com, Автор, ответственный за переписку.

Чернова Надежда Ивановна – д.м.н., руководитель отдела аногенитальных дерматозов и инфекций, передаваемых половым путем ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ», ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4111-6670>; e-mail: d.chernova@mail.ru

Information about the authors:

Bagaeva Madina I. – medical expert, JSC Valenta Pharm pharmaceutical company, 121471, Moscow, Russia; 8-925-081-02-07; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4577-1832>; e-mail: mi.bagaeva86@gmail.com

Chernova Nadezhda I. – MD, PhD, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4111-6670>; e-mail: d.chernova@mail.ru

Благодарности:

Авторы выражают благодарность за консультирование и научный вклад в работу профессору Молочкову Антону Владимировичу.

Финансирование.

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования, научное руководство представленного исследования, анализ полученных данных, редактирование рукописи – Чернова Н.И.

Сбор и обработка данных, анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста статьи – Багаева М.И.

УДК 618.14-002.27

Для ссылки: Бутусова В.А.¹, Савочкина А.Ю.², Курносенко И.В.² Частота выявления аутоиммунного компонента при хроническом эндометрите. Южно-Уральский медицинский журнал. 2023;(3):58-63.

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ АУТОИММУННОГО КОМПОНЕНТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЭНДОМЕТРИТЕ

Бутусова В.А.¹, Савочкина А.Ю.², Курносенко И.В.²

¹ГБУЗ «Областной перинатальный центр», г. Челябинск, Россия

²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственные медицинские университет» Минздрава РФ, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

INCIDENCE OF AUTOIMMUNE COMPONENT IN CHRONIC ENDOMETRITIS

Butusova V.A.¹, Savochkina A.Y.², Kurnosenko I.V.²

¹The state budgetary healthcare institution "Regional Perinatal Center" Chelyabinsk, Russia

²The Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 454092, Chelyabinsk, Vorovsky str., 64

РЕЗЮМЕ

Актуальность.

Хронический эндометрит остается значимой причиной снижения фертильности и репродуктивных потерь. Несмотря на многочисленные научные исследования, единая концепция патогенеза, диагностики и лечения хронического эндометрита до конца не определена. Особый интерес представляет изучение аутоиммунных механизмов, ассоциированных с антиоксидантной защитой, которые могут вносить свой вклад в развитие и течение хронического эндометрита. Определение аутоиммунного компонента при верификации диагноза хронического эндометрита, на наш взгляд, является важной частью обследования, которая позволит оптимизировать подходы к его лечению и повысить шансы положительных исходов в борьбе с репродуктивными неудачами.

Цель исследования: определить частоту встречаемости аутоиммунного компонента при хроническом эндометрите различной степени выраженности и активности воспалительного процесса в слизистой оболочке полости матки у женщин с репродуктивными неудачами.

Материалы и методы. Приведены данные собственных исследований. Группу обследования составили женщины в возрасте от 23 до 43 лет с репродуктивными неудачами в анамнезе (первичное и вторичное бесплодие, привычное невынашивание, неудачные попытки ВРТ). Всем пациенткам выполнялась пайпель-биопсия эндометрия с дальнейшим проведением иммуногистохимического исследования и морфометрии биоптатов.

Заключение. По результатам проведенного исследования хронический эндометрит был выявлен у 85% обследованных пациенток. Частота выявления аутоиммунного компонента при хроническом эндометрите составила 48,2%. Наше исследование подтверждает, что хронический эндометрит с наличием аутоиммунного компонента является частой находкой, которая может ухудшать прогноз для пациенток с репродуктивными планами.

Ключевые слова: хронический эндометрит, аутоиммунный компонент, иммуногистохимия, бесплодие, невынашивание

SUMMARY

Relevance. Chronic endometritis is a persistent and imperceptible local inflammatory disease and is characterized by abnormal plasma cell infiltration in the endometrial stroma, which leads to reproductive failures (decreased fertility). Despite numerous scientific studies, the unified concept of pathogenesis, diagnosis and treatment of chronic endometritis is not defined. Of particular note is the fact that autoimmune processes that disrupt the complex sequential chain of antioxidant protection can be the cause of chronic endometritis. Determining the presence of an autoimmune component in our opinion is an important and integral part for verifying the diagnosis of chronic endometritis, which will increase the chances of pregnancy, after a correctly selected course of therapy.

The purpose of the study: to determine the presence of an autoimmune component in women with chronic endometritis with different degrees of severity and degree of inflammatory process activity in the lining of the uterine cavity.

Materials and methods. The data of own studies are given. The examination group was made up of women aged between and with a history of reproductive failures and reproductive plans. women of reproductive age. All patients underwent a pipel biopsy of the endometrium, immunohistochemical examination of the uterine mucosa, as well as morphometry of biopsies.

Conclusion. According to the results of the study, chronic endometritis was detected in 79% of patients who had a pipel-endometrial biopsy. The detection rate of the autoimmune component in chronic endometritis was 48.1%. Our study confirms that chronic endometritis combined with an autoimmune component is a frequent finding that may impair prognosis for patients with reproductive plans.

Keywords: chronic endometritis, autoimmune component, immunohistochemistry, infertility, miscarriage

Введение

Хронический эндометрит (ХЭ) – воспалительный процесс в эндометрии, потенциально несущий угрозу правильной имплантации эмбриона [1]. Интерес к данной проблеме тесно связан с репродуктивной медициной. В последние годы наблюдается значительный рост публикаций, посвященных ХЭ, в которых подчеркнута его большая распространенность среди женщин с необъяснимым бесплодием, привычным выкидышем и повторными неудачами имплантации [2]. Частота ХЭ у женщин данной когорты достигает 57,5% [3]. В 20-25 % случаев ХЭ является единственной причиной бесплодия. Возраст пациентки также является важным аспектом, который определяет шансы на наступление и развитие беременности, чем взрослее пациентка, тем чаще регистрируется ХЭ [4].

Несмотря на многочисленные научные исследования, единой концепции этиологии, патогенеза, диагностики и лечения ХЭ нет [3, 5, 6].

На современном этапе предполагают следующие причины развития ХЭ: контаминация полости матки транзиторными микроорганизмами; замершая беременность в анамнезе; необоснованная хирургическая агрессия в отношении эндометрия; иммунологические нарушения [7]. Особое внимание уделяется «дисгармонии» взаимодействия факторов иммунной системы с микроорганизмами в эндометрии [3]. Учитывая то, что полость матки больше не считается стерильной, именно взаимодействие между инфекционными агентами и «средой эндометрия» является

самым важным фактором развития патологии [1].

Данные об этиологии ХЭ разноречивы. Наиболее часто при ХЭ обнаруживаются *Streptococcus*, *Escherichia coli*, *Enterobacter faecalis*, реже *Mycoplasma*, *Ureaplasma* и вирусы [3, 8]. Некоторые исследователи полагают, что при ХЭ патогены в эндометрии могут не определяться. Так у пациенток с бесплодием, страдающих ХЭ, даже если патоген не был обнаружен, «иммунная микросреда» матки изменялась. В этой связи ХЭ можно рассматривать как вторичное иммунодефицитное состояние, при этом механизмы иммунной регуляции при данном заболевании продолжают изучаться [3]. Особый интерес представляет изучение аутоиммунных механизмов, ассоциированных с антиоксидантной защитой, которые могут вносить свой вклад в развитие и течение ХЭ.

Согласно заключению сессии Международной федерацией акушеров и гинекологов (FIGO 2012 г): при отсутствии инфекционного агента следует думать о его аутоиммунной природе. Первоначально индуцированный инфекцией ХЭ в дальнейшем может представлять собой самоподдерживающуюся патологическую реакцию, в виде аутоиммунного воспаления. В связи с этим представляло интерес оценить наличие аутоиммунного компонента при различной степени активности и выраженности ХЭ.

Материалы и методы

За период 2020-2023 на базе ГБУЗ «Областной перинатальный центр» обследовано 100 женщин с

репродуктивными неудачами в анамнезе (невынашивание беременности, бесплодие длительностью более 2-х лет, неоднократные попытки ЭКО и криопротоколов).

Забор образцов эндометрия проводили путем пайпель-биопсии эндометрия в первую фазу менструального цикла, с 7 по 11 день, согласно стандартной методике: с помощью кюретки Pipelle de Cornier.

Диагноз ХЭ устанавливали на основании результатов гистологического исследования, учитывающего совокупность следующих морфологических признаков: лимфоцитарная и плазматическая инфильтрация стромы; склероз спиральных артерий; формирование лимфоидных инфильтратов; очаговая гиперплазия базального слоя; фиброз и склероз стромы. По данным признакам определяли степень активности ХЭ: неактивный, слабоактивный, умеренно-активный, высокоактивный.

Помимо этого, оценивали степень выраженности ХЭ. Для определения степени выраженности лимфоцитарной инфильтрации (ЛИ) стромы слизистой оболочки матки была использована система оценочных критериев, условно выраженных в баллах, разработанная Э.А. Казачковой (1985) [8].

1 балл – в строме эндометрия располагаются диффузно рассеянные одиночные лимфоциты;

2 балла – в строме слизистой оболочки матки обнаруживаются многочисленные диффузно рассеянные лимфоциты без тенденции к очаговым скоплениям;

3 балла – в строме эндометрия наряду с диффузно рассеянными лимфоцитами видны их очаговые

скопления, но без образования фолликулов;

4 балла – в гистологическом срезе эндометрия выявляется разное количество диффузно рассеянных лимфоцитов и лимфоцитарные фолликулы.

При ЛИ 1 балл ставили слабую степень выраженности ХЭ; при ЛИ 2-3 балла – умеренную степень выраженности ХЭ; при ЛИ 4 балла – высокую степень выраженности ХЭ.

Для выявления аутоиммунного компонента использовали методику, разработанную Е.А. Михниной и соавт., согласно которой методом ИГХ оценивались лимфоциты, экспрессирующие маркеры естественных киллерных клеток CD16, CD56 и лимфоциты, экспрессирующие маркер активации HLA DR II класса, участвующего в распознавании антигена [9].

Согласно данной методике предлагалась следующая характеристика процессов:

- CD56 выше 10 и CD16, HLA DR (II) от 0 до 10 в поле зрения – аутоиммунный ХЭ
- CD56 от 0 до 10 и CD16, HLA DR (II) выше 10 в поле зрения – обострение ХЭ
- CD56, CD16, HLA DR (II) выше 10 в поле зрения – обострение аутоиммунного ХЭ
- CD56 и CD16 выше 10, HLA DR (II) от 0 до 10 в поле зрения – хроническое воспаление с аутоиммунным компонентом, но без активации процесса

Результаты исследования

Из 100 обследованных женщин диагноз ХЭ был выставлен у 85 пациенток (в 85% случаев). При этом

у 10 женщин (11,8 %) ХЭ был слабой степени выраженности (1 балл), у 69 пациенток (81,2 %) – умеренной степени выраженности (2-3 балла). Неактивный ХЭ встречался у 40 (47 %) пациенток. У остальных 45 (53%) женщин была определена та или иная степень активности воспалительного процесса в слизистой оболочке полости матки. Слабая степень активности ХЭ установлена у 29 (64,4 %), а умеренная степень активности – у 16 (35,6 %) обследованных женщин.

Всем женщинам проводилась ИГХ, на основании которой устанавливали наличие или отсутствие аутоиммунного компонента (АИК). В дальнейшем все женщины с подтвержденным ХЭ были поделены на 2 группы: в 1 группу вошли 41 женщин (48,2 %) с наличием АИК, во 2 группу – 44 женщины (51,8 %) без АИК. Проведен анализ частоты встречаемости АИК при ХЭ различной степени выраженности и активности воспалительного процесса.

У пациенток 1 группы при морфометрии слабая степень выраженности ХЭ диагностирована у 4 (9,8 %), умеренная степень выраженности – у 37 пациенток (90,2 %). В 1 группе неактивный ХЭ выявлен у 19 женщин (46,3 %), слабой степени активности – у 14 женщин (34,2 %), умеренно-активный процесс – у 8 женщин (19,5 %).

У пациенток 2 группы при морфометрии слабая степень выраженности ХЭ диагностирована у 6 (13,6 %), умеренная степень выраженности – у 38 пациенток (86,4 %). Во 2 группе неактивный ХЭ выявлен у 21 женщин (47,7 %), слабой степени активности – у 15 женщин (34,1 %), умеренно-активный процесс у 8

женщин (18,2 %).

Высокие степени выраженности и активности ХЭ в обследованных группах женщин выявлены не были.

Заключение

Таким образом, хронический эндометрит с наличием аутоиммунного компонента (АИК) является частой находкой среди женщин с репродуктивными неудачами. По данным нашего исследования среди пациенток с морфологически верифицированным ХЭ наличие АИК было установлено в 48,2 % случаев. В обеих группах пациенток независимо от наличия или отсутствия АИК чаще выявлялся неактивный или слабоактивный воспалительный процесс, а также умеренная степень выраженности ХЭ. Однако, определение АИК при верификации диагноза хронического эндометрита, на наш взгляд, является важной частью обследования, которая позволит оптимизировать подходы к его лечению и повысить шансы положительных исходов в борьбе с репродуктивными неудачами.

Список литературы:

1. Darici E., Blockeel C., Mackens S. Should we stop screening for chronic endometritis, Reproductive BioMedicine Online 2023; 46(1): 3-5.
2. Espinos J.J., Fabregues F., Fontes J. et al. Impact of chronic endometritis in infertility: a SWOT analysis. Reproductive BioMedicine Online 2021; 42(5): 939-951.
3. Zeng S., Liu X., Liu D., Song W. Updated Immune Microenvironment Studies of Chronic Endometritis. Journal of Reproductive Immunology 2022; 152: 103637.
4. Урюпина К.В., Куценко И.И., Кравцова Е.И. и др. Эндометриальный фактор бесплодия у пациенток позднего

репродуктивного возраста. Кубанский научный медицинский вестник 2020; 27(6): 149-163. [Uryupina K.V., Kutsenko I.I., Kravtsova E.I. et al. Endometrial infertility in patients of late reproductive age (a review). Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik 2020; 27(6): 149-163].

5. Ищенко А.И., Унанян А.Л., Коган Е.А. и др. Клинико-анамнестические, иммунологические, эхографические и гистероскопические особенности хронического эндометрита, ассоциированного с нарушением репродуктивной функции. Вестник РАМН 2018; 73(1): 5-15. [Ishenko A.I., Unanyan A.L., Kogan E.A. et al. Clinical and anamnestic, immunological, echographie, and hysteroscopic features of chronic endometritis associated with impaired reproductive function. Vestnik RAMN 2018; 73(1): 5-15].

6. Силькина М.О., Соснова Е.А. Хронический эндометрит и его влияние на репродуктивную функцию женщины. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва 2020; 7(3): 120-123. [Silkina M.O., Sosnova E.A. Chronic endometritis and its impact on female reproductive function. Arkhiv akusherstva i ginekologii imini V.F. Snegireva 2020; 7(3): 120-123].

7. Тапильская Н.И., Толибова Г.Х., Обьедкова К.В. и др. Алгоритм диагностики и лечения хронического эндометрита. Акушерство и гинекология 2022; (S3): 16-26. [Tapil'skaya N.I., Tolibova G.Kh., Obiedkova K.V. et al. Diagnostic and treatment algorithm for chronic endometritis. Akusherstvo i ginekologiya 2022; (S3): 16-26].

8. Воропаева Е.Е., Казачков Е.Л., Казачкова Э.А. Хронический эн-

дометрит: клинико-морфологические аспекты диагностики: учебное пособие. Челябинск: Титул; 2022. [Voropaeva E.E., Kazachkov E.L., Kazachkova E.A. Chronic endometritis: clinical-morphological diagnostic aspects: textbook. Chelyabinsk: Title; 2022].

9. Патент №2236013 Российская Федерация. Михнина Е.А., Эллинди В.Н., Калинина Н.М., Давыдова Н.И. Способ диагностики хронического эндометрита и характера воспаления : №2003104391/15 : заявл. 10.02.2003 : опубл. 10.09.2004. [Patent №2236013 Russian Federation. Mikhchina E.A., Ellinidi V.N., Kalinina N.M., Davydova N.I. Method of diagnosis of chronic endometritis and the nature of inflammation : №2003104391/15 : application 10.02.2003 : publ. 10.09.2004].

Сведения об авторах:

Бутусова Валерия Андреевна – врач акушер-гинеколог ГБУЗ «Областной перинатальный центр», 454141, г. Челябинск, ул. Воровского 70, строение 12

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

Курносенко Илона Владимировна – д.м.н., профессор, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава РФ, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

УДК: 616.5-003.829.85

Для ссылки: Матусевич С.Л.¹, Ковкова Г.Ю.¹, Бахлыкова Е.А.¹, Спирина Ю.С.², Деришева В.В.¹, Новоселова М.В.¹ Клинический случай ретроспективного наблюдения за пациенткой с синдромом Элерса-Данлоса. Южно-Уральский медицинский журнал. 2023;(3):64- 71.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РЕТРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ПАЦИЕНТКОЙ С СИНДРОМОМ ЭЛЕРСА-ДАНЛОСА

Матусевич С.Л.¹, Ковкова Г.Ю.¹, Бахлыкова Е.А.¹, Спирина Ю.С.², Деришева В.В.¹, Новоселова М.В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский Государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ² ГАУЗ ТО «Областной кожно-венерологический диспансер», г. Тюмень

A CLINICAL CASE OF RETROSPECTIVE OBSERVATION OF A PATIENT WITH EHLERS-DANLOS SYNDROME

Matusevich S.L.¹, Kovkova G.Y.¹, Bakhlykova E.A.¹, Spirina Y.S.², Derisheva V.V.¹, Novoselova M.V.¹

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

² Regional Dermatovenerologic Clinic, Tyumen, Russia

РЕЗЮМЕ

Среди поражений соединительной ткани встречаются редкие, генетически обусловленные заболевания с полиморфной клинической картиной, что усложняет их диагностику и ведет к тяжелым инвалидизирующим последствиям. В статье приведены современные данные об эпидемиологии, патогенезе и классификации синдрома Элерса-Данлоса. Представлен клинический случай смешанного типа синдрома Элерса-Данлоса (СЭД). Все изменения в состоянии здоровья пациентки вследствие заболевания свидетельствуют о непрерывно прогрессирующем

и полисистемном поражении, что впоследствии неуклонно ведет к снижению качества жизни. При наблюдении пациентки было выявлено сочетание симптомов классического, кифосколиотического, периодонтального и дерматоспараксисного типов СЭД.

Цель исследования: описание клинического случая редкого наследственного заболевания соединительной ткани – синдрома Элерса-Данлоса смешанного типа и прогрессирования его в течение жизни пациентки.

Ключевые слова: синдром Элерса-Данлоса, гиперэластичность кожи

SUMMARY

Among the connective tissue lesions, rare genetically determined diseases with a polymorphic clinical picture are found, which complicates their diagnosis and leads to severe disabling consequences. The article presents current data on the epidemiology, pathogenesis and classification of Ehlers-Danlos syndrome. A clinical case of a mixed type of Ehlers-Danlos syndrome (SED) is presented. All changes in the patient's state of health due to the disease indicate a continuously progressive and polysystemic lesion, which subsequently steadily leads to a decrease in the quality of life. During the patient's observation, a combination of symptoms of classical, kyphoscoliotic, periodontal and dermatosparaxis types of SED was revealed.

Objective: to describe a clinical case of a rare hereditary connective tissue disease – Ehlers-Danlos syndrome of mixed type.

Keywords: Ehlers-Danlos syndrome, skin hyperelasticity

Введение

Соединительнотканые дисплазии (СТД) – это полиорганный и полисистемный патологический процесс с неуклонно прогрессирующим течением, обусловленный наследственными или врожденными дефектами синтеза структурных элементов соединительной ткани. Соединительная ткань в отличие от других видов тканей организма составляет более половины массы тела человека, входит в состав всех органов и выполняет различные функции. Поэтому СТД являются проблемой для специалистов многих областей медицины: педиатров, терапевтов, травматологов, дерматовенерологов, ортопедов, ревматологов, кардиологов, офтальмологов, гастроэнтерологов, иммунологов, пульмонологов и врачей других специальностей.

К СТД относится множество заболеваний, одним из которых является синдром Элерса-Данлоса (СЭД). СЭД – это гетерогенная группа моногенных, генетически обусловленных заболеваний соединительной ткани, в основе которых лежат мутации в различных участках ДНК, кодирующих строение коллагена или информацию о белках, участвующих в метаболизме коллагена, мутации генов протеогликанов и тенасцина-Х, либо ферментов, ответственных за биосинтез и метаболизм коллагена. Клинически СЭД проявляется в виде гиперэластичности кожи, перерастяжения суставов, ранимости тканей и геморрагическим синдромом. Существует множество типов данного синдрома, так как СЭД может быть вызван мутациями разных генов и разными типами наследования, поэтому классифицируется по преобла-

дающему клиническому синдрому. Ранее выделяли 6 типов данного заболевания, сейчас выделяют 13 типов (6 типов наследуются аутосомно-доминантно, 7 типов аутосомно-рецессивно) [1]. Классификация СЭД постоянно корректируется. В настоящий момент основными клиническими синдромами для выделения типов СЭД являются: гиперрастяжимость кожи и генерализованная гипермобильность суставов. Клиническую картину заболевания определяют проявление различных синдромов: 1) клапанно-сердечный, характеризующийся прогрессирующим поражением митрального и аортального клапанов сердца; 2) сосудистый, проявляется разрывом аорты, матки, промежности, сигмовидной кишки или других органов без травматического воздействия; 3) синдром хрупкой роговицы – возможны разрывы роговицы без травматического воздействия, ранний прогрессирующий кератоконус, спонтанная отслойка сетчатки, разрывы глазного яблока, роговицы, склеры, кровоизлияния в них; 4) спондилодиспластическим синдром, выявляется задержка физического развития, короткими конечностями; 5) кифосколиотический, в связи с нестабильностью суставного аппарата характерно прогрессирующее в течение жизни искривление позвоночника (сколиоз), которое впоследствии может приводить к невозможности самостоятельного передвижения; 6) контрактурный – контрактуры суставов, деформации стоп; 7) миопатический – мышечная гипотония/атрофия; 8) периодонтальный – тяжелый ранний периодонтит, скученность роста зубов, раннее выпадение зубов; 9) дерма-

тоспараксисный – склонность к формированию грыж (пупочных, паховых); 10) выраженная хрупкость кожи, частое формирование тяжелозаживающих ран и ссадины, впоследствии из этих ссадин формируются атрофические рубцы.

Частота встречаемости синдрома Элерса-Данлоса колеблется от 1:5000 до 1:100 000 новорожденных [1], хотя истинная распространенность СЭД до сих пор не установлена в связи с вариабельностью клинических проявлений и сложностью диагностики. Болезнь может проявиться вне зависимости от пола и возраста, но у детей младшего возраста диагностика резко затруднена из-за физиологических особенностей связочного аппарата суставов в этом возрасте. На данный момент в исследованиях отмечается учащение возникновения типа с преобладанием гипермобильности у женщин молодого возраста [2].

Клиническое наблюдение. Пациентка Л., 1965 года рождения, обратилась в поликлинику областного кожно-венерологического диспансера 09.11.2022 года. Был установлен диагноз: Синдром Элерса-Данлоса. АГ 2 ст, 3 ст, риск 3. ХСН 0. ДЭП 2 ст. Хронический атрофический гастрит, стадия ремиссии. Хронический атрофический колит, стадия ремиссии. Многоузловой зоб слева, эутиреоз. S-образный сколиоз груднопоясничного отдела позвоночника. Поперечное плоскостопие 2-стороннее 3 ст. Hallux valgus 3 ст. Полиостеоартроз крупных и мелких суставов: гонартроз 2 ст., коксартроз 3 ст., артроз лучезапястного сустава 2 ст., артроз кистей и стоп 3-4 ст. с множественными подвывихами в суставах. При объек-

тивном осмотре у пациентки: состояние удовлетворительное, кожные покровы сухие, бледно-серого цвета, мягкие, тургор снижен, кожа легко

собирается в складки, складка оттягивается до 6 см (рис.1), на внутренней поверхности коленного сустава кожа свисает и формирует складки.



Рис.1. Пациентка Л. оценка эластичности кожных покровов. Проявление синдрома гиперэластичности кожи.

Отмечаются множественные посттравматические рубцы в области голеней и голеностопного сустава, гиперпигментированные очаги со слабо выраженным гиперкератозом в области обоих коленных и голено-

стопных суставов, язвенное поражение в области коленного сустава слева, определяются симметричные отеки обоих голеностопных суставов и обеих голеней до уровня средней трети (рис.2).



Рис. 2. Пациентка Л. Осмотр стоп и голеней.

Выявлены проявления синдрома гиперэластичности кожи, дерматоспараксисного, миопатического и контрактурного синдромов. Сохраняется синдром генерализованной гипермобильности суставов кистей и стоп с подвывихами, тонус мышц снижен. Осанка неправильная, при ходьбе определяется хромота, передвигается с использованием специальных вспомогательных средств. Определяется вальгусная деформация 1-го пальца стопы. При

осмотре ротовой полости определяется преждевременная потеря зубов, сохранные зубы представлены в количестве 11, отмечается недоразвитие дентина и изменение формы коронки, размер шейки коронки больше, чем у жевательной поверхности, изменение формы клыков нижней челюсти в виде шипов, на поверхности всех сохранных зубов отмечается пятнистая форма гипоплазии эмали, сглаженность всех жевательных поверхностей (рис.3).



Рис.3. Пациентка Л. Ротовая полость, проявление периодонтального синдрома

Из анамнеза впервые диагноз синдрома Элерса-Данлоса пациентке был поставлен только в девятилетнем возрасте, после неоднократных обращений к различным специалистам. Признаки СЭД появились в конце первого года жизни: кровоизлияния в области коленных суставов, постоянные гематомы, образование рубцов, язв, эрозий. Сохранились данные обращения пациентки в ОКВД г. Тюмени в 1988 году, в возрасте 23 лет. При обращении в поликлинику она предъявляла жалобы на частые подвывихи в межфаланговых суставах кистей рук и стоп, слабость в руках и ногах, мышцах спины, боли в поясничном отделе позвоночника. При осмотре кожа была гиперемирована, умеренно влажная, гиперэластичная. Высота оттягивания складки от 3 до 6 см. Отпущенная складка

сразу же возвращается в исходное положение, была усилена подвижность в мелких суставах кистей рук и стоп. На коже локтевых, коленных суставов, в области ахилловых сухожилий опухолевидные рубцы различной формы и величины, синюшные, мягкой консистенции. Множество рубцовых изменений с атрофией в виде папиросной бумаги на коже предплечий, бедер, передней поверхности голеней. На коже пяточных костей пальпировались образования до 4 см, мешкообразные, мягкой консистенции, безболезненные при пальпации. Кожа по всей длине позвоночного столба была сморщена, промежутки между телами позвонков уменьшены. В стационаре пациентка получала витаминотерапию, была выписана с некоторым улучшением.

Обсуждение

В представленном клиническом случае пациентки Л. обращает на себя внимание смешанная форма СЭД. У данной пациентки сочетаются симптомы классического, кифосколиотического, периодонтального и дерматоспараксисного типов СЭД. В настоящее время литературных данных о СЭД мало, представленные другими авторами работы описывают классическую, кифосколиотическую и сосудистую формы [2, 3, 4]. На данном примере наблюдалось медленное непрерывное прогрессирование патологического процесса с течением времени. При повторном обращении в 2022 году у пациентки сохранился синдром генерализованной гипермобильности суставов кистей и стоп с подвывихами, но с течением времени развился полиостеоартроз, сформировался S-образный сколиоз, вальгусная деформация первого пальца стопы, деформация стоп, что привело к нарушению походки, хромоте и потребности в использовании дополнительной опоры при ходьбе в виде трости. Сохранился со временем, и стал более выражен синдром гиперрастяжимости кожи, кожная складка оттягивалась до 6 см, кожа стала более бледная, атрофичная, сухая с наличием очагов гиперпигментации, гиперкератоза и множественными атрофическими посттравматическими рубцами и язвенными поражениями суставов, что говорит о хрупкости кожи. К 57 годам у пациентки сохранилось 11 зубов, все зубы изменили форму и имели сглаженную жевательную поверхность. Все данные изменения в состоянии здоровья пациентки свидетельствуют о непрерывно прогрессирующем и

полисистемном поражении при СЭД, что впоследствии неуклонно ведет к снижению качества жизни и инвалидизации пациента. До сих пор специфического лечения заболеваний соединительной ткани не существует, это редкие, генетически обусловленные заболевания, поэтому целью терапии является поддержание протекающих в организме процессов и повышение качества жизни.

Выводы

Синдром Элерса-Данлоса протекает с полиморфной клинической картиной, что усложняет его диагностику. Выявлять пациентов с СЭД сложно, так как они обращаются с разнообразными полисистемными клиническими проявлениями к разным специалистам. Осложняет диагностику и тот факт, что основным методом верификации диагноза является молекулярно-генетическое исследование. Лечение данных заболеваний в настоящее время только симптоматическое, поэтому огромное значение приобретает профилактика и своевременное выявление прогрессирования и осложнений. Важно выявлять поражение соединительной ткани в детском возрасте, на ранних этапах, чтобы предотвратить тяжелые инвалидизирующие последствия.

Список литературы:

1. Арсентьев В.Г., Баранов В.С., Шабалов Н.П. Наследственные заболевания соединительной ткани, как конституциональная причина полиорганных нарушений у детей. 2-е изд., испр. и доп. СПб.: СпецЛит; 2019. [Arsentieva V.G., Baranov V.S., Shabalov N.P. Hereditary connective tissue diseases as a constitutional cause of multiple organ disorders in

children. 2nd ed., corrected and add. St. Petersburg: SpecLit; 2019].

2. Малаева Е.Г., Карпенко Е.Э., Цитко Е.В. Сосудистый тип синдрома Элерса-Данло у 38-летней женщины. Проблемы здоровья и экологии 2018; (1)(55): 105-108. [Malayeva E.G., Karpenko E.E., Tsitko E.V. Vascular Ehlers-Danlos syndrome in a 38-year-old woman. Problemy zdorov'ya i ekologii 2018; (1)(55): 105-108].

3. Адашкевич В.П., Морозова О.В. Классический тип синдрома Элерса-Данло у 56-летнего пациента. Вестник Витебского государственного медицинского университета 2017; 16(6): 107-113. [Adaskevich V.P., Morozova O.V. Classical type of Ehlers-Danlos syndrome in a 56-year-old patient. Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta 2017; 16(6): 107-113].

4. Кадурина Т.И., Клычкова И.Ю., Крючкова А.Д., Аббакумова Л.Н. Синдром Элерса-Данло, кифосколиотический тип: наблюдение в катамнезе. Вестник Ивановской медицинской академии 2014; 19(3): 58-62. [Kadurina T.I., Klychkova I.Yu., Kriuchkova A.D., Abbakumova L.N. Ehlers-Danlos syndrome, kyphoscoliotic type: observation in catamnesis. Vestnik Ivanovskoi meditsinskoi akademii 2014; 19(3): 58-62].

Сведения об авторах:

Матусевич Сергей Львович – д.м.н., профессор, заведующий кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО ТюмГМУ Минздрава России, slvovich72@yandex.ru, + 7 (902) 818-02-61

Ковкова Галина Юрьевна – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО ТюмГМУ Минздрава России, Gala6689@mail.ru, +7 (904) 493-27-88

Бахлыкова Елена Анатольевна – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО ТюмГМУ Минздрава России, elbah@yandex.ru, +7(922)260-34-14

Спирина Юлия Сергеевна – врач-дерматовенеролог ГАУЗ ТО ОКВД

Деришева Владислава Витальевна – студентка 6 курса ФГБОУ ВО ТюмГМУ Минздрава России, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская 54, Derishevavladislava@mail.ru, +7 (963) 069-37-58

Новоселова Мария Владимировна – студентка 6 курса ФГБОУ ВО ТюмГМУ Минздрава России, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская 54, masha.novoselova.2000@mail.ru, +7 (950) 491-81-73

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Деришева В.В., Новоселова М.В.

Обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания – Бахлыкова Е.А., Спирина Ю.С.

Окончательное утверждение на представление рукописи – Матусевич С.Л., Ковкова Г.Ю.

У исследования не было спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности:

Выражаем благодарность главному врачу ГАУЗ ТО «Областной кожно-венерологический диспансер» Жвазову Павлу Николаевичу.

УДК 616.2-053.31-097-008.9-092

Для ссылки: Осиков М.В.^{1,2}, Бойко М.С.¹, Альмухаметова О.Н.¹, Ольховская В.А.¹ Роль иммунных факторов и окислительного стресса в патогенезе респираторного дистресс-синдрома новорождённых - Южно-Уральский медицинский журнал. 2023;(3):72-81.

РОЛЬ ИММУННЫХ ФАКТОРОВ И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ПАТОГЕНЕЗЕ РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА НОВОРОЖДЁННЫХ

Осиков М.В.^{1,2}, Бойко М.С.¹, Альмухаметова О.Н.¹, Ольховская В.А.¹

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

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница» Министерства здравоохранения Челябинской области

РЕЗЮМЕ

Введение. Под респираторным дистресс-синдромом новорождённого (РДСН) понимают обусловленное первичным дефицитом сурфактанта и незрелостью легких расстройство дыхания у детей в первые дни жизни, в патогенезе которого могут иметь значение изменения иммунного статуса и окислительный стресс в организме матери и новорожденного. Цель исследования – провести критический анализ данных в зарубежных и отечественных источниках, индексированных в РИНЦ, Pubmed, Medline, для уточнения роли иммунных факторов и окислительного стресса в патогенезе РДСН.

Результаты и заключение. У недоношенных с РДСН наблюдается снижение количества и нарушение функции моноцитов, нейтрофилов, дендритных клеток; увеличение синтеза ИЛ-6, ИЛ-8, TNF-альфа и дисрегуляция иммунного ответа с гиперактивацией Th2, Th9 и Treg, гипоактивацией Th1-клеток, снижение количества и незрелость В-лимфоцитов и снижение секреции IgG. Окислительный стресс у недоношенного новорожденного является следствием избыточной генерации активных форм кислорода и азота (в условиях гипоксии и синдрома ишемии-реперфузии в легких, применения ИВЛ, увеличения концентрации в сыворотке железа, избыточного синтеза NO в бронхиолах, митохондриальной дисфункции, соматической патологии, эндотелиальной дисфункции, инфекций у матери), а также дефицита синтеза ферментов антиокислительной защиты (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза и др.). Вышеперечисленные факторы напрямую или опосредовано за счет подверженности недоношенного новорожденного рецидивирующим респираторным инфекциям, развития септического

и/или асептического воспаления в легких вызывают деструкцию сурфактанта, повреждают альвеолоциты II типа, синтезирующие сурфактант.

Ключевые слова: респираторный дистресс-синдром новорождённых, патогенез, сурфактант, иммунный статус, окислительный стресс

THE ROLE OF IMMUNE FACTORS AND OXIDATIVE STRESS IN THE PATHOGENESIS OF NEONATAL RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

Osikov M.V., Boyko M.S., Almukhametova O.N., Olkhovskaya V.A.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education of the Southern State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation
State Budgetary Healthcare Institution "Chelyabinsk Regional Clinical Hospital" of the Ministry of Health of the Chelyabinsk Region

SUMMARY

Introduction. Respiratory distress syndrome of a newborn (NRDS) is understood as a respiratory disorder caused by primary surfactant deficiency and immaturity of the lungs in children in the first days of life, in the pathogenesis of which changes in the immune status and oxidative stress in the body of the mother and newborn may be important. The aim of the study is to conduct a critical analysis of data in foreign and domestic sources indexed in the RSCI, Pubmed, Medline, to clarify the role of immune factors and oxidative stress in the pathogenesis of NRDS.

Results and conclusion. In premature infants with NRDS, there is a decrease in the number and dysfunction of monocytes, neutrophils, dendritic cells; an increase in the synthesis of IL-6, IL-8, TNF-alpha and dysregulation of the immune response with hyperactivation of Th2, Th9 and Treg, hypoactivation of Th1 cells, a decrease in the number and immaturity of B lymphocytes and a decrease in IgG secretion. Oxidative stress in a premature newborn is a consequence of excessive generation of reactive oxygen and nitrogen species (under conditions of hypoxia and ischemia-reperfusion syndrome in the lungs, the use of ventilators, increased serum iron concentration, excessive NO synthesis in bronchioles, mitochondrial dysfunction, somatic pathology, endothelial dysfunction, infections in the mother), as well as deficiency of enzyme synthesis antioxidant protection (superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase, etc.). The above factors directly or indirectly, due to the susceptibility of a premature newborn to recurrent respiratory infections, the development of septic and/or aseptic inflammation in the lungs, cause the destruction of surfactant, damage type II alveolo-cytes synthesizing surfactant.

Keywords: respiratory distress syndrome of newborns, pathogenesis, surfactant, immune status, oxidative stress

Введение

Под респираторным дистресс-синдромом новорождённого (РДСН) понимают обусловленное первичным дефицитом сурфактанта и незрелостью легких расстройство дыхания у детей в первые дни жизни, которое сопровождается вторичным повреждением клеток альвеолярного эпителия и эндотелиоцитов альвеолярных капилляров, разрушением и повышением проницаемости альвеоло-капиллярного барьера, воспалительно-клеточной инфильтрацией в легких [1, 2].

По данным ВОЗ, ежегодно в мире преждевременно рождаются около 15 млн детей. В разных странах доля преждевременных родов составляет в среднем 11,1% и варьирует от 5% в некоторых странах Европы до 18% в ряде стран Африки [3]. В США 12% всех новорожденных появляются на свет раньше срока. В РФ преждевременные роды составляют около 7%, в 2019 г. с РДСН родилось 44 747 детей, из них 73% – недоношенных [4]. По данным Росстата за 2013-2017 гг., доля РДСН среди всех случаев ранней неонатальной смерти составила 18,4%. Частота летальных исходов при РДСН в структуре причин ранней неонатальной смерти отличается в регионах РФ: наиболее высокие значения в Дальневосточном и Уральском федеральных округах (27,1 и 24,5% соответственно) [5].

Заболеваемость РДСН обратно пропорциональна сроку гестации и массе тела при рождении [6]. В группе риска РДСН находятся новорождённые с гестацией менее 35 недель, морфофункциональной незрелостью, перенесшие острую или хроническую гипоксию; младенцы,

родившиеся от матерей с соматической патологией (сахарный диабет и гипотиреоз, врожденные и наследственные патологии бронхолегочной системы и др.); дети от многоплодной беременности; новорожденные путем операции кесарева сечения; мужской пол (у мальчиков РДСН встречается в 2 раза чаще); роды, осложнившиеся отслойкой плаценты с кровотечением; новорожденные с родовой травмой ЦНС [7]. Вышеперечисленные факторы связаны с нарушением синтеза и секреции сурфактанта альвеолоцитами II типа. Врожденный качественный дефект сурфактанта встречается редко.

Зачастую РДСН сопровождается развитием осложнений: пневмония, внутрижелудочковое кровоизлияние, перивентрикулярная лейкомаляция, синдром «утечки воздуха», декомпенсированный ДВС-синдром, некротический энтероколит, электролитные нарушения, бронхолегочная дисплазия, ретинопатия недоношенных и др. [5]. У 5-15% новорожденных с РДСН может развиваться бронхолегочная дисплазия, у 10-70% – неврологические нарушения. Прогноз при РДСН зависит от степени недоношенности, тяжести заболевания, характера и степени поражения внутренних органов и систем. При своевременном начале и высоком качестве интенсивной терапии прогноз благоприятный [5]. При проблемах в диагностике и отсутствии адекватного лечения РДСН является одной из ведущих причин смертности и инвалидности новорождённых.

В связи с большим разнообразием причин, вызывающих РДСН, и отсутствием четких представлений о патогенезе необходимым является

более глубокое изучение данной проблемы. Патогенез РДСН, в том числе, включает развитие системной воспалительной реакции, при которой возникает вторичный дефицит сурфактанта [6]. На фоне системной воспалительной реакции возникает спазм капилляров легкого и сброс крови справа налево, увеличение проницаемости альвеолокапиллярной мембраны, выход белков плазмы и клеток крови в альвеолярное пространство, повреждение сурфактанта и альвеолоцитов II типа, синтезирующих сурфактант [7]. Все это приводит к развитию тяжелой гипоксемии, окислительному стрессу и нередко к полиорганной недостаточности.

Цель исследования – провести критический анализ данных в зарубежных и отечественных источниках, индексированных в РИНЦ, PubMed, Medline, для уточнения роли иммунных факторов и окислительного стресса в патогенезе РДСН.

Результаты и их обсуждение. Сурфактант – это смесь поверхностно-активных веществ, синтезируемых альвеолоцитами II типа и безволосковыми бронхиолярными клетками Кларка, выстилающая поверхность альвеол и предотвращающая слипание их стенок во время выдоха. Сурфактант на 90% состоит из липидов, на 10% – белков. Среди липидов 45% составляет дипальмитоилфосфатидилхолин, синтезируемый метилированием фосфатидилэтаноламина при помощи метилтрансферазы или из цитидиндифосфатхолина с диглицеридом в присутствии фосфохолинтрансферазы [8]. Первый путь синтеза легко истощается под влиянием гипоксии, ацидоза, гипотермии, вто-

рой путь компенсирует дефицит и обеспечивает созревание сурфактанта к 35-36-й неделе внутриутробного развития. В настоящее время изучены 2 гидрофильных белка сурфактанта – SP-A, SP-D и 2 гидрофобных – SP-B, SP-C. Данные белки в комплексе с фосфолипидами препятствуют спадению альвеол на выдохе и обладают бактерицидной активностью [9]. Гены, ответственные за синтез и метаболизм липидов и белков сурфактанта, включают C/EBPa, SFTPD, SFTPB, SFTPC, ABCA3 [10]. Мутация в одном из генов ведет к качественному дефекту сурфактанта и к нарушению его функции [7, 11]. Повышенный риск глубокого невынашивания беременности и развития РДСН ассоциирован с предрасположенностью к тромбофилии, включая полиморфизм генов факторов F2 и F5, ферментов фолатного цикла [12]. Известна взаимосвязь полиморфизма генов белка В сурфактанта и лимфотоксина-α с реализацией РДСН [13]. При оценке склонности к инфекционным осложнениям у новорожденных с РДСН учитывается носительство полиморфных вариантов генов ИЛ-1ra, ИЛ-10, TNF-альфа. Синтез сурфактанта стимулируют глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, эстрогены, адреналин и норадреналин, тормозит – инсулин [14].

Альвеолокапиллярная мембрана состоит из альвеолярных клеток I и II типа, общей базальной мембраны и эндотелиальных клеток капилляра, образует аэрогематический барьер. Сурфактант модулирует активность иммунокомпетентных клеток: подавляет функцию лимфоцитов (цитотоксичность, пролиферацию, синтез иммуноглобулинов) и повышает актив-

ность макрофагов. Антилимфоцитарная активность сурфактанта ассоциирована с его липидной фракцией, в то время как стимуляция макрофагов – с белком SP-A, который повышает миграционную активность макрофагов, фагоцитоз, внутриклеточный киллинг *Staphylococcus aureus* и опухолевых клеток. Эпителиальные клетки альвеол модулируют функцию гладкомышечных клеток дыхательных путей: PGE₂ приводит к бронходилатации, а нейтральная эндопептидаза – к бронхоконстрикции. Альвеолоциты влияют на функцию эндотелиальных клеток и выраженность отека дыхательных путей за счет синтеза гистамин-N-метилтрансферазы, 15-липоксигеназы, оксида азота (II). Эпителиальные клетки модулируют пролиферацию и рост, миграцию, секрецию матричных белков фибробластами за счет синтеза фибронектина и TGF-бета и PGE₂, инсулиноподобный фактор роста (IGF-1), IL-1 и IL-6 [14].

Выделяют несколько звеньев местной защиты бронхолегочной системы: мукоциллиарный аппарат, который связан с реснитчатыми клетками и реологическими свойствами слизи; иммуноглобулины, лизоцим, лактоферрин, система комплемента, цитокины; клеточное звено включает альвеолярные макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы и лимфоциты, а также бронхоассоциированную лимфоидную ткань, обнаруживаемую на всех уровнях дыхательных путей и состоящую из ретикулярной сети, заполненной Т-, В- лимфоцитами и макрофагами [15].

У недоношенных новорожденных инфантилизм иммунной системы проявляется дефицитом врожденного и адаптивного звеньев

иммунитета. В бронхолегочной ткани недоношенных новорожденных отсутствует экспрессия рецепторов TLR4 и AMP, которые созревают в третьем триместре внутриутробного развития и необходимы для рекрутирования нейтрофилов и моноцитов/макрофагов в легкие за счет активации CCL25 [16]. У нейтрофилов крови и легочной ткани снижена экспрессия адгезивных молекул L-селектина, Mac-1 (CD11b/CD18), PSGL-1, угнетается экспрессия E- и P-селектина, ICAM-1 для нейтрофилов и моноцитов на поверхности эндотелиальных клеток. Дефект хемотаксиса фагоцитов ведет к снижению распознавания, поглощения и киллинга патогенов [14]. Дендритные клетки у недоношенных новорожденных синтезируют в недостаточном количестве ИФН-альфа, ИФН-гамма, ИЛ-12, имеющие значение в противовирусной защите и активации Th1-зависимого иммунного ответа [17]. У недоношенных с РДСН дендритные клетки экспрессируют меньше MHC-II, CD80 и CD86, что отражает их дефектную способность активировать Т- и В- клетки [18].

В трахеобронхиальном аспирате недоношенных с РДСН повышена концентрация ИЛ-6 и ИЛ-8, что связывают с гиперергическим воспалительным ответом через сигнальный путь HIF-1альфа в ответ на низкий уровень кислорода в крови. В условиях несостоятельности фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов/макрофагов это приводит к разрушению альвеолоцитов, качественному и количественному дефициту сурфактанта, сепсису, бронхолегочной дисплазии [19, 20].

При дефиците сурфактанта увеличивается поверхностное натяжение альвеол, что приводит к их спадению, септическому и/или асептическому повреждению и локальному воспалительному ответу с активацией факторов врожденного и адаптивного иммунитета [21]. Нарушение продукции и реутилизации сурфактанта, повреждение альвеолоцитов II типа, дифференцировки альвеолярных макрофагов с преобладанием молодых форм клеток обуславливают незавершенный фагоцитоз [22]. При РДСН в условиях ацидоза, гиперкапнии, легочной гипертензии, а также в результате применения ИВЛ, действия инфекционных агентов повреждается эндотелий легочной артерии. Альвеолярные макрофаги инфильтрируют очаг острого воспаления и в связи с выделением хемотаксических факторов привлекают дополнительное количество нейтрофилов [23]. При рождении количество альвеолярных макрофагов снижено, однако в постнатальном периоде у здоровых доношенных детей оно быстро увеличивается, а у недоношенных новорожденных с РДСН остается на прежнем уровне. Малое количество альвеолярных макрофагов не может сформировать адекватный воспалительный ответ на бактериальные антигены, вследствие чего происходит разрушение альвеолоцитов [24].

Известно, что у новорожденных адаптивный иммунитет находится в супрессивном состоянии, характеризуется снижением количества, незрелостью Т- и В-лимфоцитов и обеспечивается материнскими антителами. Концентрация иммуноглобулинов у недоношенных новорожден-

ных на 28-32 неделе гестации на 50% меньше, чем на 40 неделе. Снижение трансплацентарной передачи антител связано с инфекционными и др. заболеваниями матери [25]. У недоношенных новорожденных происходит дизрегуляция иммунного ответа с трансформацией Th0 преимущественно в Th2, Th9, Th17 и Treg. Дефекты Т-клеточного иммунитета обусловлены изменением сигнальных путей Т-клеточного рецептора: снижением сигнализации с участием $\alpha\beta$ -TCR/CD3, индукцией анаргии, снижением активности фосфолипазы С и зависимых транскрипционных факторов (NFAT, AP-1, NF- κ B) и как следствие снижением синтеза ИЛ-2, ИФН-гамма, нарушением переключения синтеза иммуноглобулинов в неонатальных В-клетках и неадекватным распознаванием антигенов и реагированию на них, вследствие чего патоген атакует альвеолы [16]. Гиперактивация Th2 и избыточная продукция ИЛ-4 инициирует апоптоз Th1 и потенцирует поляризацию иммунного ответа в сторону Th2-зависимых реакций, замыкая таким образом *circulus vitiosus* [16]. В-клетки недоношенных новорожденных в основном представлены В-1 субпопуляцией, экспрессирующие высокие уровни IgM и низкие уровни IgG вследствие дефектной внутриклеточной сигнализации: сниженной экспрессии CD21 и повышенной экспрессии CD22, которые снижают интенсивность сигнализации от В-клеточного рецептора и индуцируют апоптоз; высокая плотность IgM на клеточной мембране приводит к сшиванию их с молекулами В-клеточного рецептора, снижая пролиферативный потенциал и взаимодействие с Т-лимфоцитами

через HLA-II. В условиях такой дисрегуляции иммунного ответа у недоношенных с РДСН в отсроченном периоде и при несвоевременной или неэффективной терапии могут развиваться напряженный пневмоторакс, бронхолегочная дисплазия, сепсис, что также будет вести к разрушению сурфактанта.

При оценке редокс-статуса у недоношенных новорожденных с РДСН установлен окислительный стресс как результат недостаточности факторов антиокислительной защиты и/или увеличения продукции прооксидантов. Тонкий баланс между выработкой активных форм кислорода (АФК) и азота и антиоксидантной защитой может быть нарушен еще во внутриутробном развитии при серьезной соматической патологии матери: преэклампсии, артериальной гипертензии, ожирении, инфекциях и др. [25]. У матерей с преэклампсией вазоконстрикция в плаценте и снижение маточно-плацентарного кровообращения вызывает высвобождение провоспалительных цитокинов, включая ТНФ- α , антиангиогенных факторов, ведет к развитию эндотелиальной дисфункции, гиперпродукции АФК. Выявлена корреляция между показателями редокс-статуса в организме матери и маркерами оксидативного стресса в пуповинной крови новорожденного [26].

Продemonстрировано увеличение продукции и содержания АФК в крови у недоношенных новорожденных в условиях искусственной вентиляции легких, синдрома ишемии-реперфузии с последующей деструкцией альвеолоцитов и сурфактанта [27]. Одним из инициаторов окислительного стресса является ги-

поксия, а он сам выступает ключевым механизмом вторичного повреждения легких, развития острого воспаления при РДСН, переходящего в хроническое с организацией легочной ткани и далее в бронхолегочную дисплазию [28]. У новорожденных высокий уровень свободного железа в крови обеспечивает реакцию Фентона с образованием высокотоксичных гидроксильных радикалов [29]. У плода второй половины беременности за счет активации альвеолярных макрофагов, нейтрофилов повышается синтез NO в претерминальных бронхиолах, отвечающих за наполняемость воздухом отделов легкого и подготовку легких к функционированию. В неонатальном периоде у доношенных новорожденных синтез NO снижается, а у недоношенных новорожденных остается повышенным, что имеет значение в эскалации окислительного стресса, деструкции и нарушении синтеза сурфактанта [29]. Описана избыточная продукция АФК у недоношенных с прямым и опосредованным повреждением сурфактанта при митохондриальной дисфункции вследствие мутаций в генах митохондрий (MT-ND1, MT-ND4, MT-CO1, MT-CO2 и MT-CYB), кодирующих субъединицы цитохромоксидазы и NADH-дегидрогеназы в условиях соматической патологии и окислительного стресса у матери [29].

Уровни антиоксидантов в крови у плода, такие как супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза и глутатионредуктаза, постепенно увеличиваются к моменту родов. Содержание антиоксидантов в легких млекопитающих повышается только на поздних сроках беремен-

ности: с 34 по 40 недели наблюдается экспоненциальное увеличение на 150-200% активности каталазы, супероксиддисмутазы, глутатиона в легочной ткани плода. Одновременно с этим зафиксировано снижение прооксидантов и повышение содержания сурфактанта в легких [27]. Окислительный стресс при РДСН не только прямо и опосредованно повреждает альвеолы и нарушает синтез сурфактанта, но и приводит к развитию осложнений, таких как ретинопатия вследствие повреждения сосудов сетчатки, бронхолегочная дисплазия и дыхательная недостаточность из-за повреждения легочной ткани. Осложнения при РДСН вследствие избыточного воспаления, разрушения альвеолоцитов еще больше нарушают синтез сурфактанта [28].

Итак, в патогенезе РДСН имеет важное значение несостоятельность врожденного и адаптивного иммунитета у недоношенных детей: снижение количества моноцитов и нейтрофилов, дендритных клеток, а также их качественный дефект адгезии, хемотаксиса, киллинга, презентации антигенов; дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами с увеличением синтеза ИЛ-6, ИЛ-8, TNF-альфа и дисрегуляция иммунного ответа с гиперактивацией Th2, Th9 и Treg и гипоактивацией Th1-клеток, снижение количества и незрелость в крови В-лимфоцитов, что ведет к снижению секреции IgG. Окислительный стресс у недоношенного новорожденного является следствием избыточной генерации АФК и азота (в условиях гипоксии и синдрома ишемии-реперфузии в легких, особенно при применении ИВЛ, увеличения концентрации в сыворотке

железа и сопряженной с ним реакции Фентона, избыточного синтеза NO в бронхиолах, митохондриальной дисфункции, соматической патологии, эндотелиальной дисфункции, инфекций у матери), а также дефицита синтеза ферментов антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы и др.). Вышеперечисленные факторы напрямую (цитокины, ферменты, АФК и азота) или опосредовано за счет подверженности недоношенного новорожденного рецидивирующим респираторным бактериальным и вирусным инфекциям, развития септического и/или асептического воспаления в легких вызывают деструкцию сурфактанта, повреждают альвеолоциты II типа, синтезирующие сурфактант.

Список литературы:

1. Завьялов О.В., Чабайдзе Ж.Л., Дементьев А.А., Пасечник И.Н. Респираторный дистресс-синдром новорожденных у глубоко недоношенных детей: эпидемиология, патогенез, клиника и перинатальные факторы риска. Врч 2020; 31 (8): 24-31 [Zavyalov O., Chabaidze Zh., Dementyev A., Pasechnik I. Neonatal respiratory distress syndrome in extremely premature infants: epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, and perinatal risk factors. Vrach 2020; 31 (8): 24-31].
2. Aldana-Aguirre J.C., Pinto M., Featherstone R.M., Kumar M. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2017; 102(1): F17-F23.
3. Han S., Mallampalli R.K. The Role of Surfactant in Lung Disease and Host Defense against Pulmonary Infections. Ann Am Thorac Soc 2015; 12(5): 765-774.

4. EuroNeoStat. Annual report for very low gestational age infants 2010. Barakaldo, Spain: The ENS Project; 2010.
5. Туманова У.Н., Щеголев А.И., Шувалова М.П., Дегтярев Д.Н. Респираторный дистресс-синдром как причина ранней неонатальной смерти (по данным Росстата за 2013-2017 гг.). Неонатология: новости, мнения, обучение 2019; 7(3): 20-26 [Tumanova U.N., Shchegolev A.I., Shuvalova M.P., Degtyarev D.N. Respiratory distress syndrome as a cause of early neonatal mortality (according to the Russian federal state statistics service in 2013-2017). *Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye* 2019; 7(3): 20-26].
6. Кунназарова Н.А. Респираторный дистресс-синдром новорожденных. Молодой ученый 2021; (40) (382): 46-47 [Kunnazarova N.A. Respiratory distress-syndrome of the newborn. *Molodoy uchenyy* 2021; (40) (382): 46-47].
7. Овчинникова Т.В., Таранушенко Т.Е., Салмина А.Б., Карпова Л.Н. Структура заболеваемости недоношенных детей, рожденных с очень низкой и низкой массой тела. Педиатрия 2018; 97 (1): 162-166 [Ovchinnikova T.V., Taranushenko T.E., Salmina A.B., Karpova L.N. Morbidity structure of premature infants born with very low and low body weight. *Pediatriya* 2018; 97 (1): 162-166].
8. Verder H., Heiring C., Schousboe P. Surfactant therapy of respiratory distress syndrome. *Ugeskr Laeger* 2021; 183(44): V04210322.
9. Nogue L.M. Genetic causes of surfactant protein abnormalities. *Curr Opin Pediatr* 2019; 31(3): 330-339.
10. Пожарищенская В.К., Давыдова И.В., Савостьянов К.В. и др. Генетическая детерминация формирования бронхолегочной дисплазии: за и против. Педиатрическая фармакология 2017; 14(1): 24-32 [Pozharishchenskaya V.K., Davydova I.V., Savostianov K.V. et al. Genetic determination of bronchopulmonary dysplasia formation: pros and cons. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2017; 14(1): 24-32].
11. Singh J., Jaffe A., Schultz A., Selvadurai H. Surfactant protein disorders in childhood interstitial lung disease. *Eur J Pediatr* 2021; 180(9): 2711-2721.
12. Bayraktar S., Tanyeri Bayraktar B., Kılıç Ü. Umbilical cord levels of macrophage migration inhibitory factor in neonatal respiratory distress syndrome. *Turk J Med Sci* 2021; 51(2): 722-726.
13. Dong Q., Li X., Dong J. Synthesis of a branched surfactant from the castor derivative and its surface properties. *Phys Chem Chem Phys* 2022; 24(38): 23612-23621.
14. Mendez R., Banerjee S., Bhattacharya S.K., Banerjee S. Lung inflammation and disease: A perspective on microbial homeostasis and metabolism. *IUBMB Life* 2019; 71(2): 152-165.
15. Jia H., Sodhi C.P., Yamaguchi Y. et al. Toll Like Receptor 4 Mediated Lymphocyte Imbalance Induces Nec-Induced Lung Injury. *Shock* 2019; 52(2): 215-223.
16. Conti M.G., Terreri S., Piano Mortari E. et al. Immune Response of Neonates Born to Mothers Infected With SARS-CoV-2. *JAMA Netw Open* 2021; 4(11): e2132563.
17. Sampah M.E.S., Hackam D.J. Dysregulated Mucosal Immunity and Associated Pathogeneses in Preterm Neonates. *Front Immunol* 2020; 11: 899.
18. Han B., Wang Y., Zheng M. Inhibition of autophagy promotes human RSV NS1-induced inflammation and apoptosis *in vitro*. *Exp Ther Med* 2021; 22(4): 1054.
19. Saki N., Javan M., Moghimian-Boroujeni B., Kast R.E. Interesting effects of interleukins and immune cells on acute respiratory distress syndrome. *Clin Exp Med* 2023; Jun 18. doi: 10.1007/s10238-023-01118-w.
20. Brandsma J., Postle A.D. Analysis of the regulation of surfactant phosphatidylcholine metabolism using stable isotopes. *Ann Anat* 2017; 211: 176-183.
21. Shenoy A.T., De Ana C.L., Arafa E.I. et al. Antigen presentation by lung epithelial cells directs CD4+ TRM cell function

and regulates barrier immunity. *Nat Communications* 2021; 12(1): 5834.

22. Yan X., Managlia E., Zhao Y.Y. et al. Macrophage-derived IGF-1 protects the neonatal intestine against necrotizing enterocolitis by promoting microvascular development. *Commun Biol* 2022; 5(1): 320.

23. Шмитько А.Д., Новикова С.В., Бочарова И.И. и др. Механизмы и факторы, влияющие на трансплацентарную передачу антител класса IgG в системе мать-плацента-плод. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2014; 14(6): 27-31 [Shmit'ko A.D., Novikova S.V., Bocharova I.I. et al. Mechanisms and factors affecting the transplacental transmission of IgG class antibodies in the mother-placenta-fetus system. *Rossiiskij vestnik akushera-ginekologa* 2014; 14(6): 27-31]

24. Alvarado Socarras J.L., Monsalve J.C., Diaz Quijano F.A. Inhaled Nitric Oxide in Preterm Neonates with Refractory Hypoxemia Associated to Oligohydramnios. *Curr Drug Discov Technol* 2018; 15(2): 156-160.

25. Xu H., Xiao J. ACE2 Promotes the Synthesis of Pulmonary Surfactant to Improve AT II Cell Injury via SIRT1/eNOS Pathway. *Comput Math Methods Med* 2021; 2021: 7710129.

26. Dalen M.L., Liu X., Elstad M. et al. Resuscitation with 100% oxygen increases injury and counteracts the neuroprotective effect of therapeutic hypothermia in the neonatal rat. *Pediatr Res* 2012; 71(3): 247-252.

27. Thwe P.M., Amiel E. The role of nitric oxide in metabolic regulation of Dendritic cell immune function. *Cancer Lett* 2018; 412: 236-242.

Сведения об авторах:

Осиков Михаил Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патофизиологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ, руководитель отдела научной работы ГБУЗ ЧОКБ

Бойко Маргарита Сергеевна – ассистент кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ

Альмухаметова Оксана Николаевна – к.м.н., доцент кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ

Ольховская Василина Алексеевна – врач анестезиолог-реаниматолог клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ