

ISSN 2541-8866

ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

выпуск № 1 - 2024







ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 1, 2024

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 27.03.2024 г. Фактически 27.03.2024 г. Дата выхода 27.03.2024 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.

Боброва О.В.

Сиразетдинов А.

SOUTH URAL MEDICAL JOURNAL

ISSN: 2541-8866

SOUTH URAL MEDICAL JOURNAL

Scientific and practical journal

№ 1, 2024

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 27.03.2024 r. In fact 27.03.2024 r. Release date 27.03.2024 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.

Bobrova O. V.

Sirazetdinov A.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENS

*Осиков М.В., Телешева Л.Ф., Конашов А.Г., Конашов В.А.,
Гусев А.В., Зотова М.А., Минасова А.А.*

РОЛЬ ИЗМЕНЕНИЙ ИММУННОГО СТАТУСА В ПАТОГЕНЕЗЕ
АБДОМИНАЛЬНОГО СЕПСИСА 5

Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б., Яковлева Е.Н.

ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЙ КАЧЕСТВЕННЫХ ХАРАКТЕРИСТИК
СНА НА ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ
ПАЦИЕНТОВ 20

Семёнова И.В., Зиганшин О.Р.

ПРИМЕНЕНИЕ ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ
В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)..... 35

*Сафонова Г.Д., Кохан М.М., Куклин И.А., Римар О.Г.,
Кузнецов И.Д., Малявина М.М.*

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА ДВОЙНОГО ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОГО
ИММУНОФЕНОТИПИРОВАНИЯ БИОПТАТА КОЖИ
ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ ПРОЦЕССА ДИАГНОСТИКИ
ГРИБОВИДНОГО МИКОЗА 50

Гурбо О.П., Матусевич С.Л., Бахлыкова Е.А., Ковкова Г.Ю.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ
СРЕДИ БОЛЬНЫХ ВУЛЬГАРНЫМ ПСОРИАЗОМ 61

Осиков М.В., Шишкова Ю.С., Шеломенцев А.В.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВЗАИМОДЕЙСТВИИ МЕЛАТОНИНА, ЛОКАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА И КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ: РОЛЬ ПРИ ПАТОЛОГИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ	69
---	----

Миронов В.Н., Мотин А. В., Хилай Д.А.

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО И АБАКТЕРИАЛЬНОГО ПРОСТАТИТА/СИНДРОМА ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ	79
--	----

Для ссылки: Осиков М.В.^{1,3}, Телешева Л.Ф.¹, Конашов А.Г.^{1,2}, Конашов В.А.^{1,2}, Гусев А.В.^{1,3}, Зотова М.А.¹, Минасова А.А.¹ Роль изменений иммунного статуса в патогенезе абдоминального сепсиса Южно-Уральский медицинский журнал. 2024; (1). С. 5-19

УДК: 616.94

РОЛЬ ИЗМЕНЕНИЙ ИММУННОГО СТАТУСА В ПАТОГЕНЕЗЕ АБДОМИНАЛЬНОГО СЕПСИСА

Осиков М.В.^{1,3}, Телешева Л.Ф.¹, Конашов А.Г.^{1,2}, Конашов В.А.^{1,2}, Гусев А.В.^{1,3}, Зотова М.А.¹, Минасова А.А.¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Россия, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

²Государственное автономное учреждение здравоохранения ордена знак почета «Городская клиническая больница №8», Россия, 454071, г. Челябинск, ул. Горького, 28

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница», Россия, 454048, г. Челябинск, ул. Воровского, 70

THE ROLE OF CHANGES IN IMMUNE STATUS IN THE PATHOGENESIS OF ABDOMINAL SEPSIS

Osikov M.V.^{1,2}, Telesheva L.F.¹, Konashov A.G.^{1,2}, Konashov V.A.^{1,2}, Gusev A.V.^{1,3}, Zotova M.A.¹, Minasova A.A.¹

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South Ural State Medical University", Russian Federation, 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64

² State Autonomous Healthcare Institution of the Order of the Badge of Honor "City Clinical Hospital №8", Russia, 454071, Chelyabinsk, Gorky str., 28

³ State Budgetary Healthcare Institution "Chelyabinsk Regional Clinical Hospital", Russia, 454048, Chelyabinsk, Vorovskiy str., 70

РЕЗЮМЕ

Введение. Сепсис типовая форма патологии, в основе лежит реакция организма в виде генерализованного воспаления на инфекцию различной природы, приводящая к остро возникающей полиорганной дисфункции. Абдоминальный

сепсис (АС) остается одним из первых по распространенности источника сепсиса. Уровень летальности пациентов с сепсисом остается высоким и составляет 20-40%, при септическом шоке 40-80 %.

Цель исследования. Провести анализ современных данных о роли иммунных механизмов в патогенезе АС в источниках, индексируемых в РИНЦ, Pubmed, Medline.

Результаты. Проанализировано 52 статьи на русском и английском языках. При поиске применялись ограничения по дате публикации (за последние 5 лет).

При сепсисе развивается взаимодействие между факторами врожденного и адаптивного иммунитета. Изначально возникает выраженное системное воспаление, сменяющееся иммуносупрессией за счёт подавления адаптивного иммунитета. Пациенты становятся уязвимыми к присоединению внутрибольничной инфекции, которая многократно увеличивает летальность. Одно-нуклеотидные полиморфизмы факторов врожденного и адаптивного иммунитета прогнозируют риски развития сепсиса, но нет убедительных данных о их роли в патогенезе и прогнозе сепсиса. Диагностические критерии иммуносупрессии: лимфопения, снижение количества CD3+, CD4+, CD8+Т-клеток, Treg, IgG, соотношение CD4+/CD8+, Th1/Th2, цитокины. Уровень биомаркеров врожденного и адаптивного иммунитета может использоваться в прогнозе АС. Из-за сложных и разнонаправленных взаимодействий внутри иммунной системы понимание патогенеза сепсиса является неполным, а методы лечения остаются недостаточными.

Ключевые слова: абдоминальный сепсис, врожденный иммунитет, адаптивный иммунитет, полиморфизм генов

SUMMARY

Introduction. Sepsis is a typical form of pathology; it is based on the body's reaction in the form of generalized inflammation to an infection of various nature, leading to acute multiple organ dysfunction. Abdominal sepsis (AS) remains one of the most common sources of sepsis. The mortality rate of patients with sepsis remains high and amounts to 20-40%, with septic shock 40-80%.

The purpose of the study. To analyze modern data on the role of immune mechanisms in the pathogenesis of AS in sources indexed in the RSCI, Pubmed, Medline.

Results, conclusion. 52 articles in Russian and English were analyzed. The search was limited to publication date (last 5 years). In sepsis, an interaction develops between innate and adaptive immune factors. Initially, a hyperinflammatory phase occurs, it is replaced by a hypoinflammatory phase, adaptive immunity is suppressed, and immunosuppression is formed. Patients become vulnerable to nosocomial infection, which greatly increases mortality. Single-nucleotide polymorphisms of innate and adaptive immune factors predict the risk of developing sepsis, but there is no convincing data on their role in the pathogenesis and prognosis of sepsis. Diagnostic criteria for immunosuppression: lymphopenia, decrease in the number of CD3+, CD4+, CD8+ T cells, Treg, IgG, CD4+/CD8+ ratio, Th1/Th2, cytokines. The level of biomarkers of hostile and adaptive immunity can be used in the prognosis of AS. Due to the complex and multidirectional interactions within the immune system, understanding of the pathogenesis of sepsis is incomplete and treatment options remain insufficient.

Keywords: abdominal sepsis, innate immunity, adaptive immunity, gene polymorphism

ВВЕДЕНИЕ

Сепсис – типовая форма патологии, в основе которой лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую), приводящая к остро возникающей полиорганной дисфункции. В последнем консенсусном определении («Сепсис-3») отмечено, что принципиальным отличием сепсиса от локальной неосложнённой инфекции является развитие острой органной дисфункции вследствие дисрегуляции ответа макроорганизма [1]. Согласно современным представлениям, абдоминальный сепсис является системной воспалительной реакцией организма в ответ на развитие деструктивного (воспалительного) и инфекционного процесса в органах с различной локализацией в брюшной полости и/или забрюшинном пространстве и развитием полиорганной недостаточности различной степени выраженности [2].

Сепсис является основной причиной смерти в отделениях интенсивной терапии некардиологического профиля и занимает при этом 11-е место среди всех причин смертности населения в мире [3]. В ходе единственного, выполненного в России многоцентрового исследования РИОРИТ (Распространенность Инфекций в Отделениях Реанимации и Интенсивной Терапии) установлено, что доля пациентов с сепсисом в ОРИТ составляла 34,1% от всех госпитализированных; септический шок среди них развивался в 20,2% случаев [4].

Летальность среди лиц с различными формами сепсиса в ОРИТ составляла 30,4% [5, 6]. Среди пациентов с сепсисом, поступающих в отделения интенсивной терапии по всему миру, наиболее распространенным источником инфекции являются легкие (64%), брюшная полость (20%), кровоток (15%) и мочевыводящие пути (14%) [7].

Абдоминальный сепсис (АС) остается одним из первых по распространенности источником сепсиса, который угрожает жизни. Несмотря на достижения в области антибиотикотерапии и современной интенсивной терапии уровень летальности пациентов с сепсисом остается высоким и составляет 20-40%, при септическом шоке 40-80 % [8]. Причиной абдоминального сепсиса может быть поражение различных органов: дистального отдела пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, желчных путей, различных отделов тонкой и толстой кишки, червеобразного отростка, печени, селезенки, поджелудочной железы (включая парапанкреатические абсцессы и инфицированные псевдокисты железы), а также воспалительные заболевания органов малого таза у женщин [2]. Около 80% всех случаев АС связаны с некротическими поражениями, а также с перфорацией органов брюшной полости. На долю перфорации желудка и двенадцатиперстной кишки приходится приблизительно 30% всех случаев, деструктивного аппендицита – более 22%, поражения толстой кишки – 21%, тонкой кишки – 13% [2].

При АС чаще всего выделяют грамотрицательные бактерии (58,6%), при этом преобладающим семейством являются Enterobacteriaceae (51,7%) и наиболее распространенным возбудителем семейства *Escherichia coli* (36,8%). Грамположительные аэробные бактерии выделяются у 39,4% больных, наиболее распространенными видами стали энтерококки (25,9%). Анаэробные бактерии и грибы выделяются у 11,7% и 13,0% пациентов соответственно [9].

На сегодняшний день продолжают накапливаться знания в области основных звеньев патогенеза сепсиса: дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных механизмов, эндотелиальной дисфункции, расстройства центральной и периферической гемодинамики, микроциркуляции, развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания, нарушения доставки, потребления, утилизации кислорода в тканях [7, 10].

В последнее время иммунопатогенез и геномика сепсиса стали темой исследований, направленных на создание диагностических и прогностических биомаркеров. На данный момент ни один из них не был идентифицирован как обладающий необходимой специфичностью, которую можно было бы использовать независимо от других факторов в этом отношении. Однако накопление современных данных о генетических вариациях, особенно однонуклеотидных полиморфизмах (SNP) цитокинов и других детерминант врожденного иммунитета, частично объясняет восприимчивость и индивидуальные различия пациентов в отношении развития сепсиса.

Стоит отметить, что в практике врача не существует золотого стандарта в диагностике иммунных нарушений, однако новые исследования в данном направлении смогут улучшить наше понимание нарушений иммунной регуляции и облегчить интеграцию в клиническую практику. Раннее выявление пациентов с высоким риском смерти от сепсиса может помочь начать быстрые и соответствующие терапевтические мероприятия, а также оказать значительное влияние на заболеваемость и смертность, связанные с сепсисом. Таким образом, актуальным остается определение роли изменений иммунного статуса в патогенезе АС.

Цель исследования – провести анализ современных данных о роли иммунного статуса в патогенезе абдоминального сепсиса в источниках литературы, индексированных в РИНЦ, Pubmed, Medline.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Роль изменений врожденного иммунитета в патогенезе сепсиса. Сепсис в целом считается двухфазным заболеванием, однако обе фазы могут протекать синхронно (рис. 1) [11]. Начальная фаза гипервоспаления (характеризуется избыточным по интенсивности воспалительным процессом), которая также известна как “цитокиновый шторм”. Он проявляется высвобождением провоспалительных цитокинов и других биологически активных веществ клетками врожденного иммунитета, что может приводить к повреждению тканей организма [12]. Гипервоспалительная фаза в патогенезе сепсиса характеризуется повышенной чувствительностью иммунных клеток к

эндотоксинам микробов с дальнейшим прогрессированием «цитокинового шторма» и дисфункцией самих клеток [13]. Сменяющая ее гиповоспалительная фаза проявляется устойчи-

востью иммунных клеток к эндотоксинам, истощением и гибелью как лимфоидной, так и миелоидной линии, приводящих к иммуносупрессии [14].

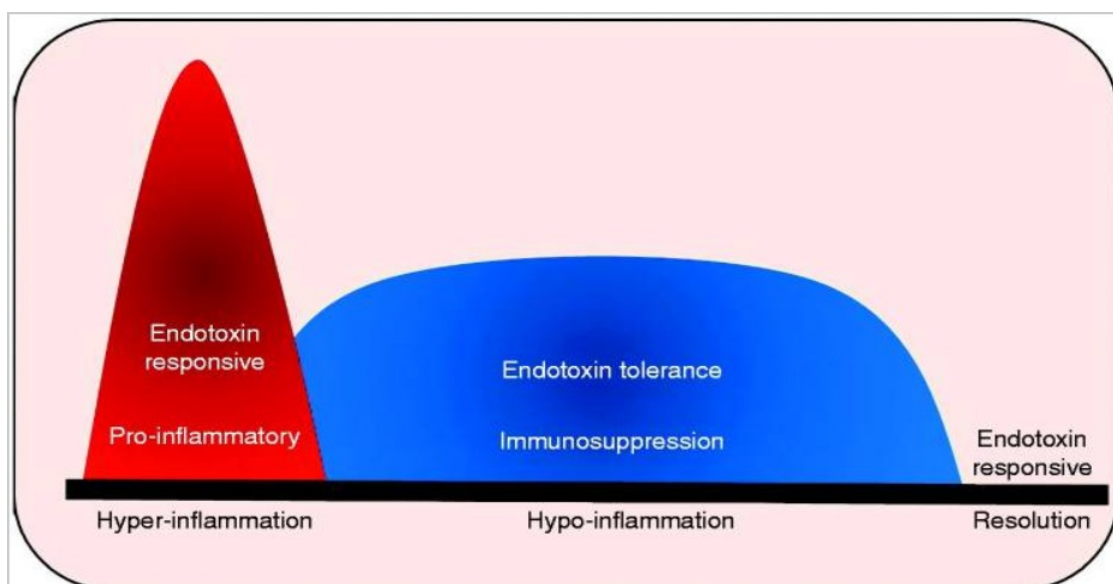


Рис.1 Иммунный ответ при сепсисе [13].

Развитие сепсиса зависит от выраженности активации врожденного иммунного ответа, и обладает индивидуальным характером. Врожденный иммунитет имеет при этом решающее значение для активации и модуляции последующих антиген-специфических адаптивных иммунных реакций. Клинические проявления сепсиса и синдрома системного воспалительного ответа (SIRS) можно отнести к компонентам врожденного иммунного ответа [15].

Моноциты и макрофаги являются важными звеньями врожденного иммунитета [16,17]. Индуцируемые патогенами и цитокинами в окружающей среде, макрофаги дифференцируются и выполняют функ-

ции, направленные на уничтожение патогенных микроорганизмов, выработку цитокинов и хемокинов [18]. Взаимодействие Toll-подобных рецепторов (TLR), расположенных на поверхности мембран антигенпрезентирующих клеток (APC) и моноцитов, с PAMPs или DAMPs приводит к инициации сигнальных каскадов и экспрессии генов, участвующих в воспалении, адаптивном иммунитете и клеточном метаболизме. При абдоминальном сепсисе активируется TLR4 молекулами липополисахарида грамотрицательных бактерий, реже TLR2 [16]. После активации TLR4, TLR2 образует комплекс с CD14 и MD2, запуская каскад внутриклеточных сигнальных событий, ведущих к продук-

ции транскрипционных факторов, главным образом NF- κ B, Ap-1 и IRF3 [16]. TLRs активируют каскад реакций передачи сигнала в ядро клетки: при связывании с лигандом рецептор подвергается димеризации, сопровождающейся изменением конформации TIR-домена, который связывается с адаптивной молекулой MyD88 (myeloid differentiation protein 88), необходимой для привлечения киназ семейства IRAK (IL-1 receptor associated kinase) [19]. После активации IRAK происходит взаимодействие с внутриклеточным фактором TRAF6 (TNF receptor associated factor 6), в результате чего происходит высвобождение ядерного фактора каппа-B (NF- κ B) и транслокация его в ядро клетки. Известен также механизм MyD88-независимой передачи активационных сигналов от TLRs [19]. Его отличием является то, что TIR-домен взаимодействует с адаптивной молекулой TRIF (TIR domain containing adaptor inducing IFN β) с последующей активацией внутриклеточного фактора IRF3 (interferon regulatory factor 3), индуцирующего экспрессию генов интерферонов α и β (IFN α и IFN β), необходимых для дифференцировки Т-лимфоцитов [19]. Связываясь с промоторными участками генов, ядерный фактор активирует синтез провоспалительных цитокинов, молекул адгезии, компонентов систем комплемента с последующей активацией структур адаптивного иммунитета [19]. Провоспалительные компоненты вызывают системное воспаление, которое может привести к прогрессирующему повреждению тканей и органной дисфункции. [20]

Во время сепсиса патогенетические механизмы приводят к изменению функции макрофагов, которые включают перепрограммирование фенотипа, изменения в сигнальных путях воспаления с последующим усилением провоспалительной активности [21, 22].

Моноциты и макрофаги претерпевают различные изменения во время сепсиса, включая толерантность к эндотоксину. Феномен толерантности к эндотоксину является важным проявлением сепсис-индуцированной иммуносупрессии. При этом патологическом процессе у моноцитов постепенно снижается способность высвобождать медиаторы воспаления, такие как TNF, IL-1, IL-6 и IL-12, в ответ на инфекцию (рис. 2). Напротив, их способность высвобождать ингибирующие цитокины, такие как IL-10, не нарушена, а в некоторых случаях повышена. Исследования показали, что блокада IL-10 может уменьшить подавление иммунитета и увеличить выживаемость при сепсисе [23, 36]. Кроме того, снижение экспрессии человеческого лейкоцитарного антигена HLA-DR связано с худшим исходом сепсиса, поскольку презентация антигена нарушена. Уровень экспрессии HLA-DR также коррелирует с чувствительностью моноцитов к экспрессии и может использоваться в качестве суррогатного маркера. Иммуносупрессия и анергии макрофагов, для выявления которой используется оценка экспрессии молекул HLA-DR, ассоциировано с увеличением летальности и частоты нозокомиальных инфекций [24].

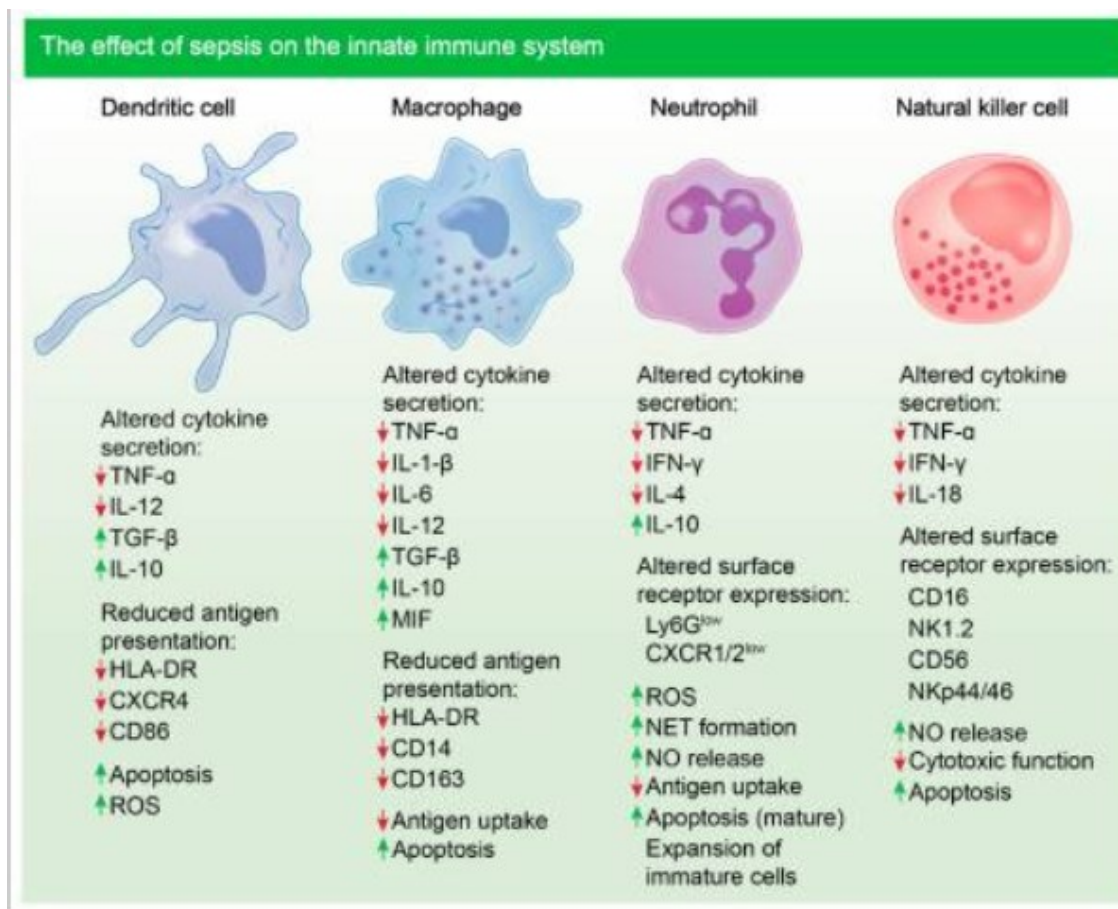


Рис. 2 Вызванная сепсисом иммунная дисрегуляция и подавление клеток врожденного иммунитета [36].

При сепсисе основными продуцентами интерферона-гамма (IFN-γ) являются NK-клетки. При стимуляции бактериальными антигенами, а также IL-12, IL-18, продуцируемыми моноцитами, приводят к активации NK-клеток с последующим высвобождением IFN-γ, который в свою очередь в значительной степени активизирует макрофаги [25]. Цитотоксические функции NK-клеток также нарушаются, что способствует подавлению иммунитета и увеличению риска вторичной инфекции у пациентов во время сепсиса. Феномен толерантности к эндотоксину, наблюдаемый в моноцитах, также отмечен в NK-клетках [25].

Немаловажную роль при сепсисе играет система комплемента –

совокупность циркулирующих и мембрано-ассоциированных белков, которые являются протеолитическими ферментами. Активация системы комплемента включает последовательную активацию этих ферментов разными путями – альтернативный, классический, лектиновый. Центральным компонентом всех трех путей является белок плазмы – C3, который расщепляется ферментами, образующимися на ранних этапах. Основной протеолитический фрагмент C3b ковалентно связывается с патогенами и способен активировать последующие белки системы комплемента на поверхности микробов [26]. Компоненты комплемента C5a и C3a, являются хемоаттрактантами для

лейкоцитов (нейтрофилов и моноцитов), активаторами эндотелиальных и тучных клеток, способствуют перемещению лейкоцитов и белков плазмы в ткани (воспаление) на участке активации системы комплемента [27]. На ранней стадии гипервоспаления могут быть обнаружены повышенные уровни активированных факторов комплемента, такие как провоспалительные анафилатоксины C3a, C4a и C5a [28]. Было показано, что анафилатоксины, особенно C5a, вносят значительный вклад в усиление ответа, начиная от индуцирования апоптоза и парализации нейтрофилов и заканчивая усилением дальнейших случаев «цитокинового шторма» [29]. Повышение уровня C5a связано с ухудшением клинического течения из-за усиления системного воспаления и апоптоза.

Специфические клетки, оснащенные компонентами для обнаружения патогенов, включая эндотелиальные клетки, дендритные клетки, естественные клетки-киллеры, моноциты в крови и макрофаги в тканях, после активации продолжают производить и высвобождать большое количество медиаторов воспаления: IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α и хемокины, такие как простагландины, гистамин и IL-8. Кроме того, эти медиаторы воспаления сами по себе могут индуцировать, например, DAMPS для усиления воспаления. Эти молекулы нацелены на эндотелиальные клетки сосудов, вызывая выброс оксида азота (NO) в систему, что, в свою очередь, увеличивает проницаемость сосудов [30].

Кроме того, цитокиновый ответ включает еще избыточное высвобождение IL-1 β макрофагами. Нару-

шенное высвобождение IL-1 β приводит к «гиперактивации» макрофагов аутокринным путем, что приводит к дальнейшему прогрессированию воспалительной реакции. Было показано, что этот процесс, известный как синдром активации макрофагов (MAS) [26], а это в свою очередь увеличивает тяжесть сепсиса, что может привести к полиорганной недостаточности и летальному исходу.

Нейтрофильным гранулоцитам при сепсисе отводится важная роль в развитии и поддержании воспалительных процессов, что связано с продукцией ими различных медиаторов воспаления. Стоит отметить, что при активации нейтрофилов высвобождаются «нейтрофильные внеклеточные ловушки» (Neutrophil Extracellular Traps, NETs или НВЛ) для ограничения инфекции, которые состоят из ДНК, гистонов (связывающий белок для структурной целостности ДНК) и других белков нейтрофильных клеток, каждый из которых обладают высокой протромботической активностью [10]. В исследованиях доказано, что нейтрофилы при сепсисе могут действовать как APC для синхронизации врожденного и адаптивного иммунного ответа во время инфекции [31]. Во время сепсиса зрелые нейтрофилы становятся апоптозными, что приводит к увеличению количества незрелых нейтрофилов вследствие замедленного апоптотического ответа [32]. Сохранение дисрегуляции незрелых нейтрофилов приводит к обширному повреждению тканей, поскольку они обладают повышенными адгезивными свойствами, что позволяет им легко проникать в ткани и выполнять повреждающую функцию, включая обра-

зование большого количества активных форм кислорода [33]. При длительном течении сепсиса происходит нарушение функции нейтрофилов, снижение хемотаксиса, нарушение процессов генерации активных форм кислорода, уровня лактоферрина, что связано с экспансией популяции незрелых нейтрофилов с низкой экспрессией молекул CD10 и CD16. Также известно, что выжившие поврежденные нейтрофилы сохраняются из-за снижения регуляции проапоптотических белков, таких как Bim и каспазы, с одновременной активацией белков, способствующих выживанию, таких как BCL-xL [34, 35]. Эти результаты подчеркивают важность нейтрофилов во время сепсиса и то, как их нарушение регуляции отрицательно влияет на выживаемость.

Однонуклеотидные полиморфизмы генов факторов врожденного иммунитета.

Индивидуальный ответ организма на микробную инвазию наследственно детерминирован. Несмотря на однообразие реакций врожденного и адаптивного иммунитета при сепсисе, выраженность этих процессов у пациентов может быть разной. Эти индивидуальные особенности реакции организма на инфекцию могут быть обусловлены однонуклеотидными полиморфизмами (англ. single-nucleotide polymorphisms или SNPs) – основных участников врожденного и адаптивного иммунитета. Поэтому очень важно понимать, каким образом генетические варианты могут влиять на врожденные и адаптивные сигнальные пути иммунитета [37].

Многие цитокины проявляют вариативные изменения в промотор-

ных областях своих генов. В связи с этим было проведено ряд исследований, где было показано, что генетические варианты Toll-like рецепторов 4 (TLR4), про- и противовоспалительных цитокинов, липопротеинсвязывающего белка (LBP), интерферон-гамма (IFNG) играют ключевую роль в определении восприимчивости и риску развития сепсиса [37, 38, 39]. Генетические однонуклеотидные полиморфизмы, значимо связанные с риском развития сепсиса, согласно метаанализам выглядят следующим образом: TLR4 (rs4986790+896A/G), TNFA (rs1799724-857C/T, rs1800629-308G/A и rs361525-238G/A), IL1B (rs143634+3594C/T); ИЛ-4 (rs 2243250-589C/Trs), IL6 (rs1800795-174G/C), ИЛ8 (rs4073-251T/A), IL10 (rs1800896-1082A/G), LBP (rs2232618 Phe436Leu), IFNG (rs2430561-874A/T) [37, 38, 40]. Однако до сих пор до конца не изучена роль SNPs в выраженности про- и противовоспалительных реакций, влияние данных мутаций на уровень цитокинов при АС, их участие в прогнозе развития сепсиса и септического шока у пациентов с абдоминальной инфекцией [39]. Своевременное выявление генетически запрограммированных изменений врожденного и адаптивного иммунитета может использоваться в терапевтических целях в рамках персонализированного подхода к пациентам с сепсисом.

Адаптивный иммунитет. После описанных событий вступает в силу адаптивная иммунная система, приводящая к активации Т-хелперов и цитотоксических Т-клеток посредством активации Т-клеточного рецептора (TCR). Последующая дифференциация и пролиферация этих клеток приводит к вы-

сокоспецифичному адаптивному иммунному ответу [27].

Лимфоциты, такие как Т-клетки, являются ключевой популяцией клеток, критически важных для формирования эффективного адаптивного иммунного ответа при инфекции. CD4+ Т-клетки, в частности, играют решающую роль в активации эффективных иммунных реакций посредством высвобождения цитокинов, а также в установлении клеточных взаимодействий [36, 41]. Во

время сепсиса CD4+ Т-клетки подвергаются апоптозу, происходит нарушение их функции с развитием анергии и иммунного истощения и этот факт сильно коррелирует с выживаемостью пациентов (рис. 3) [42, 43]. Это приводит к снижению секреции ИЛ-2 и ИФН-γ с нарушением пролиферации Т-клеток [42]. При затянувшемся сепсисе нарушается дифференцировка Т-клеточных рецепторов (TCR), что увеличивает риск развития вторичной инфекции [43].

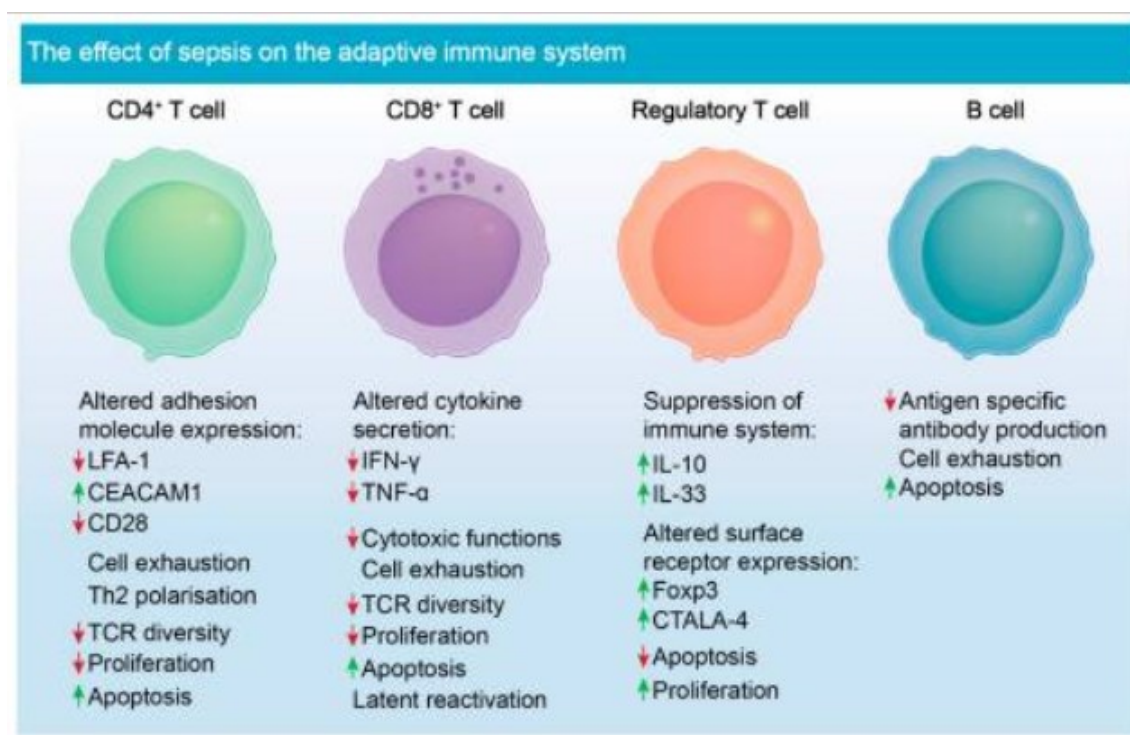


Рис. 3 Вызванная сепсисом иммунная дисрегуляция и подавление адаптивных иммунных клеток [36].

Исследования показали, что истощение CD3+, CD4+, CD8+ Т-клеток вызывает выраженную лимфопению, приводя к нарушениям клональной экспансии и повышенную вероятность реактивации инфекции у пациентов с сепсисом [44]. Активация

CD4+Т-клеток приводит к дифференцировке этих клеток на специфические подмножества Т-хелперов (Th), включая Th1, Th2 и Th17 [45]. Баланс между Th1 и Th2 важен для устранения инфекции. Однако в случае сепсиса, это может привести к вторич-

ным инфекциям, аутоиммунным заболеваниям и реактивации инфекции [46]. Клетки Th17 специфически действуют в ответ на бактерии и грибковые патогены и при этом продуцируют цитокины, такие как TNF- α , IL-17 и IL-22 (61). CD8⁺ Т-клетки помогают избавиться от инфекции и отвечают за выработку CD8⁺ Т-клеток памяти в ответ на инфекцию. Цитотоксические функции CD8⁺ Т-клеток возникают, когда CD8⁺ -клетки связывают родственный антиген в присутствии цитокинов и ко-стимулирующих молекул. Это приводит к быстрой пролиферации и экспансии, обеспечивая им эффекторные функции, включая высвобождение TNF- α и IFN- γ , а также цитотоксические функции [47].

На сегодня известно, что регуляторные Т-клетки (TREG) реагируют на инфекцию, подавляя чрезмерные иммунные реакции, вызванные другими клетками адаптивной иммунной системы, что, в свою очередь, ослабляет воспаление (рис. 3). Приводят к иммуносупрессии за счёт синтеза IL-10 и трансформирующего фактора роста бета (TGF- β) [48]. Эти супрессивные функции нарушаются во время сепсиса, что, в свою очередь, вредно для активации и пролиферации эффекторных Т-клеток во время и после инфекции [49].

В-клетки также являются основными участниками адаптивного иммунного ответа при АС, опосредуя выработку антиген-специфических антител против конкретных патогенов. Они усиливают врожденные реакции во время сепсиса посредством стимуляции рецепторов интерферонов (IFN) [50]. Однако, как и Т-клетки, В-клетки также теряют регуляцию и истощаются по мере того, как инфек-

ция распространяется и становится системной. При сепсисе эти процессы серьезно нарушаются, и, следовательно, клетки адаптивной иммунной системы не могут обеспечить соответствующую защитную реакцию против инфекции [48]. В физиологических условиях В-клетки дифференцируются в плазматические клетки или В-клетки памяти [51]. Они облегчают гуморальные реакции и участвуют в активации Т-клеток. Однако основная функция В-клеток – выработка антител и презентация антигена Т-клеткам серьезно нарушаются во время сепсиса. Общая доля селезеночных и тканеспецифических В-клеток снижается, а выработка антигенспецифических антител нарушается.

Заключение. Изменения врожденной и адаптивной иммунной системы играют решающее значение в патогенезе и прогнозе развития АС. Точно отрегулированный и сбалансированный набор цитокинов, компонентов комплемента вместе с иммунокомпетентными клетками защищают пациентов от широкого спектра микроорганизмов. Про- и противовоспалительные действия четко регулируются, чтобы адекватно противостоять инфекционному событию, это равновесие поддерживается сложными регуляторными механизмами. На начальной фазе обычно доминирует провоспалительная реакция с развитием «цитокинового шторма», однако противовоспалительные меры начинаются заранее, чтобы достичь нового равновесия и запустить процессы восстановления тканей. При АС развивается взаимодействие между факторами врожденного и адаптивного иммунитета. Дисфункция распространяется как на

клетки врожденной, так и на адаптивной иммунной системы. Сепсис подавляет адаптивный иммунитет и вызывает переход пациентов к длительной иммуносупрессии. В результате истощения иммунной системы пациенты становятся уязвимыми к присоединению вторичной внутрибольничной инфекции, которая в разы увеличивает летальность. Устойчивая иммуносупрессия предрасполагает пациентов с абдоминальным сепсисом к вторичным оппортунистическим инфекциям, включая грибковые или вирусные инфекции. На сегодня нет убедительных данных о провоспалительных и противовоспалительных биомаркерах врожденной и адаптивной иммунной системы, которые влияют на прогноз развития АС. Не изучен полиморфизм генов, кодирующих иммунологические маркеры врожденного и адаптивного иммунитета, а также их роль в патогенезе и прогнозе развития АС. Из-за сложных и разнонаправленных взаимодействий внутри врожденной и адаптивной иммунной системы, наличия разных генетически запрограммированных изменений в ключевых биомаркерах, понимание патогенеза сепсиса на сегодняшний день является неполным, а эффективные методы лечения остаются недостаточными. Изучение этой проблемы может позволить использовать в терапии сепсиса биологические препараты, обладающие иммуностимулирующими или иммуносупрессивными свойствами. Раннее выявление пациентов с высоким риском смерти от сепсиса может помочь начать быстрые и соответствующие терапевтические вмешательства и может оказать значительное

влияние на заболеваемость и смертность, связанные с сепсисом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al. The Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). JAMA 2016; 315 (8): 801-810.
2. Абдоминальная хирургическая инфекция: российские национальные рекомендации. Под ред. Б.Р. Гельфанда, А.И. Кириенко, Н.Н. Хачатрян. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство; 2018. [Abdominal surgical infection: russian national guidelines. Edited by B.R. Gelfand, A.I. Kiriyenko, N.N. Khachatryan. 2nd ed., reprint. and additional. Moscow: Medical Information Agency; 2018].
3. Amy P.J., Terribilini R.G., Ghobadi F. et al. Antibiotics for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections: the challenge of outpatient therapy. Am J Emerg Med 2014; 32: 135-138.
4. Руднов В.А., Бельский Д.В., Дехнич А.В. и др. Инфекции в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2011; 13(4): 294-303. [Rudnov V.A., Belsky D.V., Dekhnich A.V. et al. Infections in Russian ICUS: results of the nationwide multicenter study. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya 2011; 13(4): 294-303].
5. Fleischmann C., Scherag A., Adhikari N.K. et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. Am J Respir Crit Care Med 2016; 193 (3): 259-272.
6. Fleischmann-Struzek C., Goldfarb D.M., Schlattmann P. et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. The Lancet Respiratory medicine 2018; 6(3): 223-230.
7. Font M.D., Thyagarajan B., Khanna A.K. Sepsis and Septic Shock – Ba-

sics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making. *Medical Clinics of North America* 2020; 104 (4): 573-585.

8. Global report on the epidemiology and burden of sepsis: current evidence, identifying gaps and future directions. Geneva: World Health Organization; 2020.

9. Blot S., Blot K., Antonelli M. et al. Epidemiology of intra-abdominal infection and sepsis in critically ill patients: "AbSeS", a multinational observational cohort study and ESICM Trials Group Project. *Intensive Care Med* 2019; 45(12): 1703-1717.

10. Iba T., Levy J.H. Sepsis-induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. *Anesthesiology* 2020; 132: 1238-1245.

11. Nedeva C., Menassa J., Puthalakath H. Sepsis: Inflammation Is a Necessary Evil. *Front Cell Dev Biol* 2019; 7: 108.

12. Delano M.J., Ward P.A. The immune system's role in sepsis progression, resolution, and long-term outcome. *Immunol Rev* 2016; 274: 330-353.

13. Vachharajani V., McCall CE. Epigenetic and metabolic programming of innate immunity in sepsis. *Innate Immunity* 2019; 25(5): 267-279.

14. Boomer J.S., Green J.M., Hotchkiss R.S. The changing immune system in sepsis: Is individualized immunomodulatory therapy the answer? *Virulence* 2014; 5: 45-56.

15. Kendrick S.F.W., Jones D.E.J. Mechanisms of Innate Immunity in Sepsis. In: Baudouin S.V., editor. *Sepsis*. London : Springer-Verlag; 2008: 5-10.

16. van der Poll T., Shankar-Har M., Joost Wiersinga W. The immunology of sepsis. *Immunity* 2021; 54(11): 2450-2464.

17. Locati M., Curtale G., Mantovani A. Diversity, mechanisms, and significance of macrophage plasticity. *Annu Rev Pathol* 2020; 15: 123-147.

18. Shapouri-Moghaddam A., Mohammadian S., Vazini H. et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *J Cell Physiol* 2018; 233 (9): 6425-6440.

19. Kumar V. Toll-like receptors in sepsis-associated cytokine storm and their endogenous negative regulators as future immunomodulatory targets. *Int Immunopharmacol* 2020; 89: 107087.

20. Jarczak D., Nierhaus A. Cytokine Storm-Definition, Causes, and Implications. *Int J Mol Sci* 2022; 23 (19): 11740.

21. Deng M., Tang Y., Li W. et al. The endotoxin delivery protein HMGB1 mediates caspase-11-Dependent lethality in sepsis. *Immunity* 2018; 49 (4):740- 753.

22. De Santa F., Totaro M.G., Prosperini E. et al. The histone H3 lysine-27 demethylase Jmjd3 links inflammation to inhibition of polycomb-mediated gene silencing. *Cell* 2007; 130 (6):1083-1094.

23. Kessler B., Rinchai D., Kewcharoenwong C. et al. Interleukin 10 inhibits pro-inflammatory cytokine responses and killing of *Burkholderia pseudomallei*. *Sci Rep* 2017; 7: 42791.

24. Winkler M.S., Rissiek A., Prießler M. et al. Human leucocyte antigen (HLA-DR) gene expression is reduced in sepsis and correlates with impaired TNF α response: A diagnostic tool for immunosuppression? *PLoS One* 2017; 12: 0182427.

25. Strother R.K., Danahy D.B., Kottov D.I. et al. Polymicrobial Sepsis Diminishes Dendritic Cell Numbers and Function Directly Contributing to Impaired Primary CD8 T Cell Responses In Vivo. *J Immunol* 2016; 197: 4301-4311.

26. Karakike E., Giamarellos-Bourboulis E.J. Macrophage Activation-Like Syndrome: A Distinct Entity Leading to Early Death in Sepsis. *Front Immunol* 2019; 10: 55.

27. Аббас А.К., Лихтман Э.Г., Пиллаи Ш. Основы иммунологии. Функции иммунной системы и их нарушения. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. [Abbas A.K., Likhtman E.G., Pillai Sh. Fundamentals of immunology. Immune system functions and their disorders. Moscow: GEOTAR-Media; 2022].

28. Ward P.A., Gao H. Sepsis, complement and the dysregulated inflammatory response. *J Cell Mol Med* 2009; 13: 4154-4160.

29. Denk S., Taylor R.P., Wiegner R. et al. Complement C5a-Induced Changes in Neutrophil Morphology During Inflammation. *Scand J Immunol* 2017; 86: 143-155.
30. Kany S., Vollrath J.T., Relja B. Cytokines in Inflammatory Disease. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 6008.
31. Vono M., Lin A., Norrby-Teglund A. et al. Neutrophils acquire the capacity for antigen presentation to memory CD4(+) T cells in vitro and ex vivo. *Blood* 2017; 129: 1991-2001.
32. Nedeva C., Menassa J., Duan M. et al. TREML4 receptor regulates inflammation and innate immune cell death during polymicrobial sepsis. *Nat Immunol* 2020; 21: 1585-1596.
33. Kessler B., Rinchai D., Kewcharoenwong C. et al. Interleukin 10 inhibits pro-inflammatory cytokine responses and killing of *Burkholderia pseudomallei*. *Sci Rep* 2017; 7: 42791.
34. Scozzi D., Liao F., Krupnick A.S. et al. The role of neutrophil extracellular traps in acute lung injury. *Front Immunol* 2022; 13: 953195.
35. Zhang H., Wang Y., Qu M. et al. Neutrophil, neutrophil extracellular traps and endothelial cell dysfunction in sepsis. *Clin Transl Med* 2023; 13(1): 1170.
36. Nedeva C. Inflammation and Cell Death of the Innate and Adaptive Immune System during Sepsis. *Biomolecules* 2021; 11: 1011.
37. Schuurman A.R., Reijnders T.D.Y., Kullberg R.F.J. et al. Sepsis: deriving biological meaning and clinical applications from high-dimensional data. *Intensive Care Med* 2021; 9: 27.
38. Lu H., Wen D., Wang X. et al. Host genetic variants in sepsis risk: a field synopsis and meta-analysis. *Crit Care* 2019; 25: 23-26.
39. Montes A.H., Valle-Garay E., Martin G. et al. The TNF- α (-238 G/A) polymorphism could protect against development of severe sepsis. *Innate Immun* 2021; 27(5): 409-420.
40. Chavez Vivas M., Villamarín-Guerrero H.F., Sanchez C.A. Interleukin-10 (IL-10) 1082 promoter polymorphisms and plasma IL-10 levels in patients with bacterial sepsis. *Rom J Intern Med* 2021; 59(1): 50-57.
41. Pepper M., Jenkins M. Origins of CD4+ effector and central memory T cells. *Nat Immunol* 2011; 12: 467-471.
42. Venet F., Monneret G. Advances in the understanding and treatment of sepsis-induced immunosuppression. *Nat Rev Nephrol* 2018; 14: 121-137.
43. Schmoekel K., Traffehn S., Eger C. et al. Full Activation of CD4+ T Cells Early During Sepsis Requires Specific Antigen. *Shock* 2015; 43: 192-200.
44. Drewry A.M., Samra N., Skrupky L.P. et al. Persistent Lymphopenia After Diagnosis of Sepsis Predicts Mortality. *Shock* 2014; 42: 383-391.
45. Martinez-Sanchez M.E., Huerta L., Alvarez-Buylla E.R. et al. Role of Cytokine Combinations on CD4+ T Cell Differentiation, Partial Polarization, and Plasticity: Continuous Network Modeling Approach. *Front Physiol* 2018; 9: 877.
46. Xue M., Xie J., Liu L. et al. Early and dynamic alterations of Th2/Th1 in previously immunocompetent patients with community-acquired severe sepsis: A prospective observational study. *J Transl Med* 2019; 17: 57.
47. Maurice N.J., McElrath M.J., Andersen-Nissen E. et al. CXCR3 enables recruitment and site-specific bystander activation of memory CD8+ T cells. *Nat Commun* 2019; 10: 4987.
48. Hotchkiss R.S., Tinsley K.W., Swanson P.E. et al. Sepsis-Induced Apoptosis Causes Progressive Profound Depletion of B and CD4+T Lymphocytes in Humans. *J Immunol* 2001; 166: 6952-6963.
49. Mazer M., Unsinger J., Drewry A. et al. IL-10 Has Differential Effects on the Innate and Adaptive Immune Systems of Septic Patients. *J Immunol* 2019; 203: 2088-2099.

50. Kelly-Scumpia K.M., Scumpia P.O., Weinstein J.S. et al. B cells enhance early innate immune responses during bacterial sepsis. *J Exp Med* 2011; 208: 1673-1682.

51. Dong X., Tu H., Qin S. et al. Insights into the Roles of B Cells in Patients with Sepsis. *J Immunol Res* 2023; 2023: 7408967.

52. Georgescu A.M., Grigorescu B.L., Chirteş I.R. [et al.] The Relevance of Coding Gene Polymorphisms of Cytokines and Cellular Receptors in Sepsis. *J Crit Care Med (Targu Mures)* 2017; 3(1): 5-11.

Сведения об авторах:

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

Телешева Лариса Федоровна – д.м.н., профессор кафедры Микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ

Конашов Алексей Геннадьевич – к.м.н., доцент кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ, заместитель главного врача по лечебной части ГАУЗ ОЗП ГКБ №8 г. Челябинск

Конашов Владислав Алексеевич – лаборант кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ, врач приемного отделения ГАУЗ ОЗП ГКБ №8 г. Челябинск

Гусев Андрей Владимирович – старший лаборант кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ, врач анестезиолог-реаниматолог БУЗ ЧОКБ

Зотова Мария Александровна – ведущий научный сотрудник НИИ Иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ

Минасова Анна Александровна – старший научный сотрудник НИИ Иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ

Конашов Алексей Геннадьевич ответственный за переписку vladkag5@gmail.com тел. 89090811456

Вклад авторов:

Научное руководство, концепция исследования, развитие методологии, итоговые выводы: Осиков М.В., Телешева Л.Ф.,

Сбор и обработка материала, написание статьи: Конашов А.Г., Конашов В.А., Гусев А.В., Зотова М.А., Минасова А.А

Научное руководство, доработка текста, итоговые выводы: Телешева Л.Ф.

Для ссылки: Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б., Яковлева Е.Н. Влияние нарушений качественных характеристик сна на течение заболеваний дерматологических пациентов Южно-Уральский медицинский журнал. 2024; (1). С. 20-34

УДК 616.5

ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЙ КАЧЕСТВЕННЫХ ХАРАКТЕРИСТИК СНА НА ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б., Яковлева Е.Н.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

THE INFLUENCE OF VIOLATIONS OF THE QUALITATIVE CHARACTERISTICS OF SLEEP ON THE COURSE OF DISEASES OF DERMATOLOGICAL PATIENTS

Perlamutrov Y.N., Olkhovskaya K.B., Yakovleva E.N.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian University of Medicine» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

РЕЗЮМЕ

Сон – это нормальный физиологический процесс, на долю которого приходится примерно треть жизни человека. Недостаток сна является серьезной проблемой современных жителей больших городов и способен вызвать различные психологические, физические проблемы и в том числе с кожей. В настоящее время на характер сна влияет большое количество социальных и индивидуальных факторов: занятость, пол, возраст, культура, раса, этническая принадлежность. Нарушения сна, хотя и невидимые при физикальном осмотре, представляют собой актуальную медицинскую проблему, что имеет многочисленные серьезные негативные последствия психологического и соматического характера. На данный момент до конца не изучено, вызывает ли нарушение сна заболевания кожи или наличие дерматоза приводит к диссомнии, но предполагается двунаправленное влияние.

Ключевые слова: сон, нарушение сна, мелатонин, кортизол, болезни кожи, атопический дерматит, зуд, крапивница, псориаз, алоpecia, акне

SUMMARY

The sleep is a normal physiological process that accounts for approximately a third of a person's life. The lack of sleep is a serious problem for modern residents of large cities and can cause various psychological, physical, and skin problems. Currently, sleep patterns are influenced by a large number of social and individual factors: employment, gender, age, culture, race, ethnicity. Sleep disorders, although invisible on physical examination, are a real medical problem that has numerous serious negative consequences of a psychological and physical nature. It is currently not fully understood whether sleep disturbance causes skin diseases or whether the presence of dermatosis leads to dyssomnia, but a bidirectional effect is suspected.

Keywords: sleep, sleep disorders, melatonin, cortisol, skin diseases, atopic dermatitis, pruritus, urticaria, psoriasis, alopecia, acne

Актуальность. Сон является основным компонентом когнитивного, эмоционального и физического здоровья, но распространенность недостаточного сна высока в современном обществе, так одна треть и более населения среди взрослых в Америке, Европе и Азии спят менее 7 часов в сутки [1, 2]. Здоровый сон характеризуется адекватной продолжительностью, хорошим качеством, подходящим временем отхода ко сну и отсутствием нарушений сна [3]. Как недостаточный сон, так и нарушение циркадных ритмов связаны с неблагоприятными последствиями для здоровья [4]. Сон протекает по относительно предсказуемому циклическому механизму между двумя основными фазами: сон с медленным движением глаз (NREM) и сон с быстрым движением глаз (REM) [5]. Медленный сон подразделяется на 3 стадии (1, 2 и 3) и переходы от стадии 1 к стадии 3 представляют собой прогрессирующее замедление электроэнцефалограммы, которое происходит по мере углубления сна после бодрствования, так стадия 3 NREM-сна, также называемая медленным сном (SWS), в основном происходит в

течение первой половины биологической ночи и является стадией сна, которая наиболее метаболически и гормонально активна [6]. Быстрый сон в основном происходит во второй половине биологической ночи и необходим для консолидации памяти и ярких сновидений (рис.1) [7]. Хроническая бессонница, как определено в DSM-5 – это потеря сна три ночи в неделю в течение как минимум 3-х месяцев, является наиболее распространенным нарушением сна с частотой встречаемости 10-20% и определяется трудностями в засыпании, поддержании сна или слишком ранним пробуждением [8]. Столь же высока частота и распространенность синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС), при котором дыхание нарушается или прерывается, что приводит к фрагментарному сну [9]. Установлено, что потеря сна связана с повышенным риском депрессии, тревоги и суицидальных тенденций [10]. Бессонница и диссомния часто встречаются среди населения в целом [11] и связаны с различными сердечно-сосудистыми [12], неврологическими [13] и психиатрическими [14] осложнениями. Нормальный

циркадный ритм приводит к последовательному и восстанавливающему сну, в то время как измененный способствует развитию бессонницы и другим видам диссомний [15]. Важной концепцией является то, что циркадный характер синтеза гормонов позволяет предвидеть события, которые происходят в течение 24 часов (например, регуляция обмена

веществ), в то время как пульсирующий характер высвобождения гормонов приводит к значительным изменениям их концентрации за короткий период времени, который обеспечивает более быструю и биологически эффективную (в отличие от устойчивого неппульсирующего высвобождения) реакцию на непредсказуемые события [7].

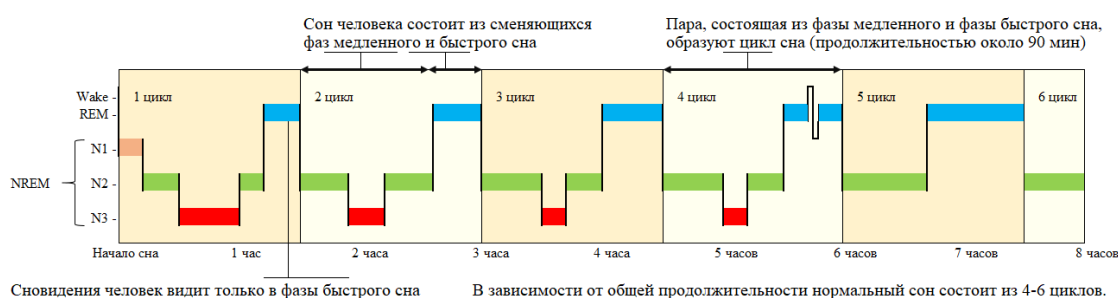


Рис.1 «Фазы сна»: Wake – фаза бодрствования; REM (Rapid-Eye-Movement) – сон с быстрыми движениями глаз; NREM (Non-Rapid-Eye-Movement) – сон с медленным движением глаз; N1 – 1 фаза, прирост и убыль сознания, сонливость; N2 – 2 фаза, четкий сон с наличием сонных веретен и K-комплексов; N3 – 3 фаза, ясный сон.

Гормоном, который играет ведущую роль в цикле сна и бодрствования, является мелатонин (MT) – N-ацетил-5-метокситриптамиин, он в основном вырабатывается шишковидной железой из аминокислоты триптофана и секретируется в кровь и спинномозговую жидкость [16, 17]. Это один из самых мощных природных антиоксидантов, непосредственно действующий на свободные радикалы и систему внутриклеточных ингибиторов окисления [16]. MT обладает цитопротекторным, иммуномодулирующим и антиапоптотическим действием [18]. Концентрация MT повышается по мере того, как свет исчезает перед наступлением ночи, достигает пика в темноте и падает при воздействии света, чтобы спо-

собствовать бодрствованию [19]. Его производство постепенно снижается по мере старения организма [20]. Значительное отклонение в секреции данного гормона начинается после 50 лет, и он почти полностью отсутствует после 70 лет [21, 22].

Триптофан (TRP) является незаменимой аминокислотой, которая может быть получена только с пищей и превращается в L-5-гидрокси-триптофан (5-HTP) с помощью триптофангидроксилазы (TPH), который затем декарбоксилируется до серотонина (5-гидрокси-триптамин, 5-HT), который далее перерабатывается в мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин), следовательно, можно сделать вывод о том, что триптофан может играть роль в регуляции сна (рис.2) [23].

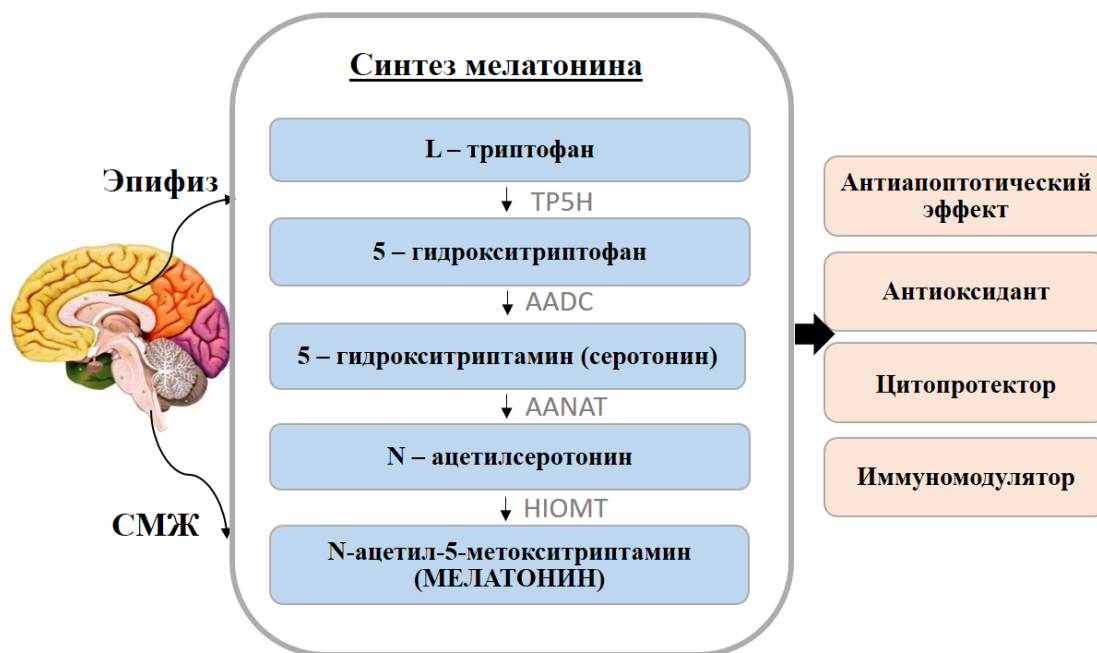


Рис.2 «Синтез мелатонина»: TP5H – триптофан 5-гидроксилаза; AADC – декарбоксилазы ароматических кислот; AANAT – арилалкиламин-N-ацетилтрансфераза; HIOMT – гидроксииндол-O- метилтрансфераза

Центральный циркадныйводитель ритма, расположенный в супрахиазматическом ядре (СХЯ) гипоталамуса, управляет 24-часовым циклом кортизола, который функционирует как главный синхронизирующий сигнал, координирующий периферические часы в органах, контролируемых метаболизм всего тела [24]. Кортизол играет важную роль в регуляции циркадных ритмов и физиологии стресса, уровень которого меняется не только в ответ на стресс, но также имеет физиологические суточные колебания [25]: так снижение его секреции происходит в ранние часы ночи, а пик синтеза приходится на время пробуждения, постепенно снижаясь в течение дня [26]. Во время NREM фазы сна отмечается замедление активности симпатической нервной системы и подавляется секреция кортизола [6]. Концентрация

гормона увеличивается с возрастом и связана с ухудшением качества сна при старении [27]. Переустановка периферических часов происходит посредством четко определенных молекулярных механизмов, которые включают прямое взаимодействие глюкокортикоидов и регуляторных областей генов основных часов (*Bmal1*, *Cry1*, *Per1* и *Per2p*) [7]. Метаанализ исследований с участием здоровых участников продемонстрировал, что нарушения сна также были связаны с более низкими уровнями мозгового нейротрофического фактора (BDNF) [28]. Сон является важным процессом, который оказывает влияние на качество жизни дерматологических пациентов и является параметром, который следует учитывать в практике врача [29]. Исследования показывают, что недостаток сна может приводить к нарушению

иммунного ответа, а умеренная потеря сна (ограничение до 4 часов за одну ночь) приводит к экспрессии провоспалительных цитокинов, что может способствовать развитию и длительному течению инфекций кожи и мягких тканей, обострению и хроническому течению воспалительных заболеваний кожи [8, 30]. Дерматозы, ассоциированные с нарушениями сна, не редкость в клинической практике, однако диссомнии часто игнорируется врачами дерматовенерологами, при этом большее внимание уделяется погрешностям в диете или контактной аллергии [31].

В данной статье проведен анализ литературных данных, связанных с качественными нарушениями характеристик сна у дерматологических пациентов.

Атопический дерматит

Атопический дерматит (АтД) – мультифакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [32]. Патогенез АтД связан с взаимодействием экологических, иммунологических факторов и недостаточностью кожного барьера, однако, механизмы, связанные с развитием этого заболевания, до сих пор являются предметом научных исследований [33]. В 2019 году в рамках инициативы Федерального управления по лекарственным средствам (FDA) по разработке лекарств, ориентированных на пациентов и их семей, было установлено, что диссомния является одним из трех наиболее значимых симптомов,

сопровождающих больных с АтД [34]. Нарушение сна отмечается у 47-80% детей и у 33-87% взрослых с данным заболеванием [35]. Необходимо рассматривать нарушение сна не только как один из симптомов тяжести АтД, но и как сопутствующее заболевание, которое требует определённой терапевтической тактики и консультации смежных специалистов [35]. Высокая трансэпидермальная потеря воды в вечернее время и низкая выработка кожного сала в ночное время могут способствовать ночному зуду у пациентов с АтД [36]. К наиболее часто упоминаемым факторам, способствующим нарушениям сна у больных АтД, относятся: зуд с последующим расчесыванием, обострение сопутствующих атопических заболеваний, так называемая выученная бессонница (также присутствующая в фазе ремиссии заболевания), повышенные концентрации ацетилхолина, норадреналина и гистамина, которые нарушают цикл сон-бодрствование, отклонения в популяции иммунных клеток и медиаторов, которые они секретируют в коже пациентов, усиливая дисфункцию кожного барьера [35, 37]. Ноцицептивный зуд, возникающий в ночное время, может быть прямой и механической причиной нарушений сна, включая бессонницу, депривацию сна и сдвиг циркадных ритмов, которые иногда не диагностируются у детей [38]. Диссомния связана с нарушением повседневной активности, утомляемостью, дневной сонливостью, снижением бдительности и концентрации внимания при АтД [39]. Степень влияния на качество сна у пациентов коррелирует с интенсивностью субъективных и объективных

симптомов [40]. В исследовании, проведенном McKenzie et al. в 2020 году, демонстрируется, что коморбидная атопия, тяжелое течение АтД и особенно раннее начало заболевания, связаны с нарушением сна [41]. Ramirez et al. в 2019 г. изучили 13 988 детей, в том числе 4 938 детей с АтД, с помощью опросников и сообщили, что ночные и регулярные ранние утренние пробуждения, трудности с засыпанием и ночные кошмары были зарегистрированы у 65% детей с АтД [42]. Kaaz et al. в 2019 г. проанализировали влияние зуда на качество сна среди 100 пациентов с АтД и указали на существенную связь с бессонницей [43]. Предполагается, что гистамин, стромальный лимфопоэтин тимуса, ИЛ-33, ИЛ-31, ИЛ-4 и ИЛ-13 являются ключевыми медиаторами зуда у пациентов с АтД [44]. В свою очередь некоторые цитокины, связанные с атопическим дерматитом, напрямую ухудшают качество сна (ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-13) [45].

Хроническая крапивница

Хроническая крапивница (ХК) – это группа заболеваний, проявляющихся рецидивирующими волдырями, ангионевротическим отеком или тем и другим в течение более шести недель подряд [46, 47]. В зависимости от триггерных факторов хроническая крапивница делится на два подтипа: хроническая спонтанная крапивница (ХСК) и хроническая индуцируемая крапивница (ХИНД) [48, 49]. Патогенез ХСК еще полностью не выяснен, но у многих пациентов он включает аутоиммунные механизмы, управляемые как тучными клетками, так и базофилами, с IgG, IgE и FcεRI в качестве основных молекулярных

эффекторов [50, 51, 52]. Крапивница сопровождается зудом различной интенсивности, который влияет на качество сна и жизни пациентов, без какого-либо основного триггерного фактора [53]. Однако данные о влиянии нарушений сна на течение крапивницы очень редко обсуждаются в научной литературе [17].

У пациентов с хронической крапивницей уровень выброса гистамина резко возрастает на рассвете и в сумерках, что приводит к раннему пробуждению [54]. Ухудшение качества сна у данной категории больных связано со снижением показателей качества жизни, а также с худшим контролем заболевания и более высокими показателями тревоги и депрессии [55]. У пациентов с хронической крапивницей повышен риск развития, связанных со сном, нарушений дыхания по сравнению с общей популяцией, включая СОАС [56]. Huang et al. в 2021 г. предложили схему, где хроническая спонтанная крапивница оказывала значительное суммарное влияние на качество сна, приводя к тревоге и депрессии [57].

Псориаз

Псориаз – хроническое иммуноассоциированное заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, с частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата [58]. Лежащие в основе патомеханизмы включают сложное взаимо-

действие между врожденным и адаптивным иммунным ответом, Т-клетки взаимодействуют с дендритными клетками, макрофагами и кератиноцитами, что может быть опосредовано секретируемыми ими цитокинами [59].

Сон и качество жизни, наряду с психосоциальными аспектами у пациентов с псориазом, связаны между собой и оказывают влияние друг на друга [60]. Диссомния является постоянной проблемой для больных с псориазом, которая оказывает 24-часовое воздействие и взаимодействует с психологическими и физическими аспектами данного дерматоза [61]. Сомнологические нарушения связаны с псориазом порочным кругом, в котором одно заболевание увеличивает риск другого [62]. Имеющиеся литературные данные свидетельствуют о более частом возникновении бессонницы, СОАС и синдрома беспокойных ног (СБН) у пациентов с псориазом наряду со снижением качества жизни и психосоциальных проблем, хотя и обнаруживаются некоторые несоответствия, требующие дальнейших исследований [63, 64]. Пациенты с псориазом, имеющие более выраженный зуд, измеренный с помощью шкал 10-PSS (10-Perceived Stress Scale), NRS (Numerical Rating Scale Max) и NRSaverage (Numerical Rating Scale Average), чаще сообщали о трудностях с засыпанием, частых пробуждениях и необходимости принимать снотворные [65]. Зуд при псориазе часто проявляется и/или усиливается в вечернее время, поскольку он регулируется циркадными факторами, например, более низким уровнем кортизола и изменением барьерной

функции эпидермиса, которые снижают порог зуда [43, 66, 67].

Провоспалительные цитокины, такие как ФНО- α и ИЛ-6, играют роль в патогенезе псориаза и напрямую участвуют в регуляции сна [68]. Эти цитокины секретируются периферическими иммунными клетками, астроцитами и микроглией в центральной нервной системе в ответ на недостаточное количество и качество сна в течение предыдущей ночи и вызывают эффект дневной сонливости, с другой стороны, при хронической бессоннице происходит сдвиг во времени секреции ФНО- α и ИЛ-6, вызывающий модификацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и гиперсекрецию кортизола, что играет роль в повышенном бодрствовании, таким образом, лишение сна может повлиять на иммунологическую целостность и ночную секрецию цитокинов, увеличивая риск тяжелого течения псориаза [69]. В исследовании проведенным Hawro et al. в 2020 г. было установлено, что пациенты с псориазом, испытывающие зуд часто пробуждались во сне (33%) и отмечали дневную сонливость в 30% случаев [70]. В свою очередь депрессия, которая регистрируется у 20-30% пациентов с псориазом, должна рассматриваться как важный фактор, приводящий к диссомнии [71].

Гнездная алопеция

Гнездная алопеция (ГА) – хроническое органоспецифическое аутоиммунное воспалительное заболевание с генетической предрасположенностью, характеризующееся поражением волосяных фолликулов и иногда ногтевых пластин (у 7-66% больных) [72]. Выпадение волос

различного характера затрагивает большую часть населения мира и оказывает значительное негативное влияние на качество жизни пациентов [73]. Иммунопатогенез ГА связан с активацией Th1, Th2 и Th17, при этом уровень цитокинов Th1 (IL-2, TNF- α , IL-12) и Th17 (IL17 и IL-17E) коррелирует с активностью заболевания [74]. Пациенты с очаговой алопецией, по сравнению с контрольной группой, имеют более высокие баллы PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index) и повышенные показатели дневной сонливости, тревоги и депрессии [75]. Предполагается, что ГА, как любое хроническое заболевание, может приводить к более высокому уровню тревоги и депрессии, что является причиной ухудшения качества сна [76]. В работе Shakoei et al. в 2022 г., было установлено, что качество сна, измеренное с помощью PSQI, было нарушено у 13,7% пациентов с ГА, против 4% из контрольной группы ($p < 0,001$), также у больных с очаговой алопецией наблюдалась чрезмерная ежедневная сонливость, на которую указывает ESS (Epworth Sleepiness Scale) ≥ 11 баллов, но при этом не было выявлено значимой корреляции между оценкой PSQI и возрастом начала заболевания или тяжестью ГА по шкале SALT (Severity of Alopecia Tool) [76]. Ретроспективное когортное исследование, включавшее пациентов с нарушениями сна и контрольную группу, показало, что пациенты с нарушениями сна имеют значительно повышенный риск ГА со скорректированным отношением рисков 1,651 (95% ДИ: 1,382-1,974); младшие возрастные группы (0-24 и 25-44 года) были более уязвимы к ГА [77].

Акне

Акне – мультифакториальный дерматоз, в патогенезе которого большую роль играют наследственно обусловленная гиперандрогения и генетически детерминированный тип секреции сальных желез [78].

Большинство пациентов с акне имеют неудовлетворительные характеристики сна [79]. Взаимосвязь между акне и качеством сна, вероятно, является следствием динамического взаимодействия между психологическими и патофизиологическими факторами, учитывая прямую положительную корреляцию между DLQI (Dermatology Life Quality Index), PHQ-2 (Patient Health Questionnaire) и PSQI [80]. Доказаны выраженные ассоциации дефицита сна с развитием акне [81]. В исследовании, проведенном Jusuf NK et al. в 2021 г., было установлено, что одной из основных причин стресса у пациентов с вульгарными угрями являются серьезные изменения в привычках сна [82]. Известно, что акне у женщин связано с нарушениями, характеризующимися гиперандрогенией, например, синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) [83]. Большинство женщин с СПКЯ испытывают нарушения сна [84]. Женщины с данным синдромом имеют повышенный риск нарушений сна, который опосредован гормональными нарушениями, в частности снижением уровней эстрадиола, прогестерона и мелатонина [85]. Исследования по СПКЯ констатируют, что СОАС в 6,5-8,3 раза более вероятен у женщин с СПКЯ [86]. Гиперсомния, бессонница, проблемы с засыпанием, сильная усталость, беспокойный сон и частые пробуждения ночью также являются частыми клиниче-

скими нарушениями сна при гиперандрогении, обусловленной СПКЯ [85, 87].

Основные принципы контроля и терапии сомнологических расстройств.

Контроль над хроническими кожными заболеваниями играет решающую роль в улучшении качества и продолжительности сна дерматологических пациентов [31]. Рекомендации по здоровому сну включают поддержание регулярного времени отхода ко сну и пробуждения в течение недели; ограничение кофеина, алкоголя и других стимулирующих веществ; создание прохладной, темной и тихой обстановки перед сном; за час до сна ограничение использования цифровых медиа, которые могут негативным образом сказаться на начале, качестве и продолжительности сна [88]. Различные виды лечения нарушения сна включают фармакологическую терапию: снотворные, седативные, антидепрессанты, нейрелептики, антигистаминные препараты, гормоны (мелатонин) и растительные экстракты; немедикаментозные методы лечения: когнитивно-поведенческая терапия (Cognitive Behavior Therapy – CBT), индивидуальный план улучшения сна (Individualized Sleep Promotion Plan – ISPP), снижение стресса на основе

осознанности (Mindfulness-Based Stress Reduction – MBSR), здоровый сон с использованием интернета (Sleep Healthy Using The internet – SHUTi), прогрессивная мышечная релаксация (Progressive Muscle Relaxation – PMR), аутогенная тренировка (Autogenic Training – AT) [89].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дерматозы, вызывающие нарушения качественных характеристик сна, могут быть преходящими, длительными и/или рецидивирующими и приводить к различным неблагоприятным психологическим последствиям (рис 3.). Терапевтическая тактика, направленная на лечение основного дерматологического заболевания может привести к нормализации сна и наоборот, коррекция нарушений сна способна повлиять на уменьшение тяжести и обеспечить качественную ремиссию при кожных заболеваниях. Оценив пагубные последствия сомнологических расстройств, врачи должны рассматривать данную патологию, как важное сопутствующее заболевание, в связи с чем становится очевидной необходимость проведения лечебно-профилактических мероприятий для улучшения качества жизни и в том числе сна среди дерматологических пациентов.

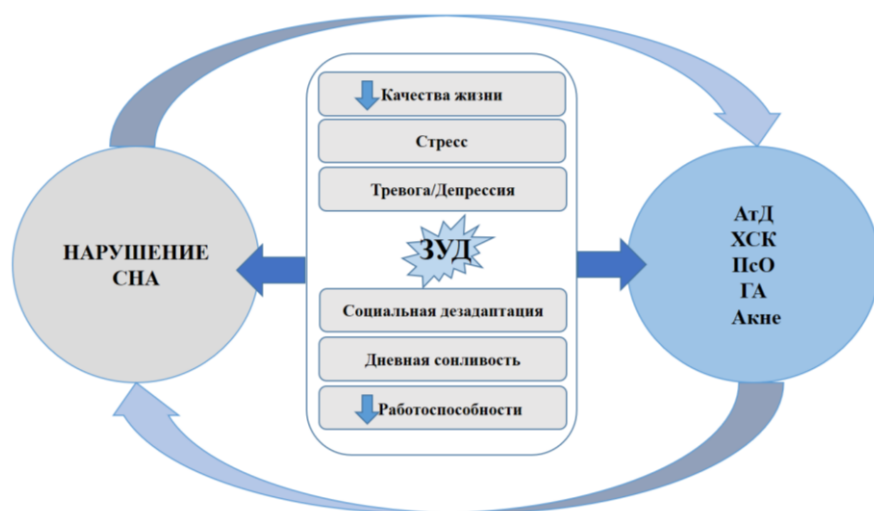


Рис. 3 «Двунаправленная связь между нарушением сна и кожными заболеваниями». АтД – атопический дерматит; ХСК – хроническая спонтанная крапивница; ПсО – псориаз обыкновенный; ГА – гнездная алопеция.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Chan C.M.H., Siau C.S., Wong J.E. et al. Prevalence of Insufficient Sleep and Its Associated Factors Among Working Adults in Malaysia. *Nat Sci Sleep* 2021; 13: 1109-1116.
2. Zhu G., Catt M., Cassidy S. et al. Objective sleep assessment in >80,000 UK mid-life adults: Associations with sociodemographic characteristics, physical activity and caffeine. *PLoS One* 2019; 14(12): e0226220.
3. Chaput J.P., Wong S.L., Michaud I. Duration and quality of sleep among Canadians aged 18 to 79. *Health Rep* 2017; 28(9): 28-33.
4. Chaput J.P., Dutil C., Featherstone R. et al. Sleep duration and health in adults: an overview of systematic reviews. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2020; 45(10 (Suppl. 2)): S218-S231.
5. Brinkman J.E., Reddy V., Sharma S. Physiology of Sleep. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29494118/> (accessed 04.03.2024).
6. Liu P.Y. A Clinical Perspective of Sleep and Andrological Health: Assessment, Treatment Considerations, and Future Research. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(10): 4398-4417.
7. Liu P.Y., Reddy R.T. Sleep, testosterone and cortisol balance, and ageing men. *Rev Endocr Metab Disord* 2022; 23(6): 1323-1339.
8. Barbotin B., Hoertel N., Olfson M. et al. Sleep Complaints Among Adults With Major Depressive Episode Are Associated With Increased Risk of Incident Psychiatric Disorders: Results From a Population-Based 3-Year Prospective Study. *J Clin Psychiatry* 2022; 84(1): 21m14236.
9. Potter L.E., Burgess C.R. The melanin-concentrating hormone system as a target for the treatment of sleep disorders. *Front Neurosci* 2022; 16: 952275.
10. Patel D., Steinberg J., Patel P. Insomnia in the Elderly: A Review. *J Clin Sleep Med* 2018; 14(6): 1017-1024.
11. Morin C.M., Vézina-Im L.A., Ivers H. et al. Prevalent, incident, and persistent insomnia in a population-based cohort tested before (2018) and during the

first-wave of COVID-19 pandemic (2020). *Sleep* 2022; 45(1): zsab258.

12. Zhu C.Y., Hu H.L., Tang G.M. et al. Sleep Quality, Sleep Duration, and the Risk of Adverse Clinical Outcomes in Patients With Myocardial Infarction With Non-obstructive Coronary Arteries. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9: 834169.

13. Lai VKY, Fung AWT, Lam LCW, Lee ATC. Is sleep quality a potential predictor of neurocognitive disorders? A 6-year follow-up study in Chinese older adults. *Int J Geriatr Psychiatry* 2022; 37(8).

14. Hamilton J.L., Tsypes A., Zelazny J. et al. Sleep influences daily suicidal ideation through affective reactivity to interpersonal events among high-risk adolescents and young adults. *J Child Psychol Psychiatry* 2023; 64(1): 27-38.

15. Manjunath J., Lei D., Ahmed A. et al. Longitudinal Course of Sleep Disturbance and Relationship With Itch in Adult Atopic Dermatitis in Clinical Practice. *Dermatitis* 2023; 34(1): 42-50.

16. Amaral F.G.D., Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Arch Endocrinol Metab* 2018; 62(4): 472-479.

17. Ates H., Firat S., Buhari G.K. et al. Relationships between quality of life, sleep problems, and sleep quality in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Cosmet Dermatol* 2022; 21(9): 4072-4079.

18. Çetin A.Ç., Tunçok Y., Ecevit M.C. Melatonin and Allergic Rhinitis. *J Basic Clinical Health Sciences* 2020; 4(1): 1-6.

19. Vasey C., McBride J., Penta K. Circadian Rhythm Dysregulation and Restoration: The Role of Melatonin. *Nutrients* 2021; 13(10): 3480.

20. Minich D.M., Henning M., Darley C. et al. Is Melatonin the "Next Vitamin D"? A Review of Emerging Science, Clinical Uses, Safety, and Dietary Supplements. *Nutrients* 2022; 14(19): 3934.

21. Logan R.W., McClung C.A. Rhythms of life: circadian disruption and brain disorders across the lifespan. *Nat Rev Neurosci* 2019; 20(1): 49-65.

22. Poza J.J., Pujol M., Ortega-Albás J.J., Romero O. Melatonin in sleep disorders. *Neurologia (Engl Ed)* 2022; 37(7): 575-585.

23. Innocenti A., Lentini G., Rapacchietta S. et al. The Role of Supplements and Over-the-Counter Products to Improve Sleep in Children: A Systematic Review. *Int J Mol Sci* 2023; 24(9): 7821.

24. O'Byrne N.A., Yuen F., Butt W.Z., Liu P.Y. Sleep and Circadian Regulation of Cortisol: A Short Review. *Curr Opin Endocr Metab Res* 2021; 18: 178-186.

25. Wolters F., van Middendorp H., Van den Bergh O. et al. Conditioning of the Cortisol Awakening Response in Healthy Men: Study Protocol for a Randomized Controlled Trial. *JMIR Res Protoc* 2023; 12: e38087.

26. Gomes S., Ramalhete C., Ferreira I. et al. Sleep Patterns, Eating Behavior and the Risk of Noncommunicable Diseases. *Nutrients* 2023; 15(11): 2462.

27. Hirokawa K., Fujii Y., Taniguchi T., Tsujishita M. Associations of testosterone and cortisol concentrations with sleep quality in Japanese male workers. *Compr Psychoneuroendocrinol* 2022; 12: 100158.

28. Ballesio A., Zagaria A., Curti D.G. et al. Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in insomnia: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2023; 67: 101738.

29. Lyu F., Wu T., Bian Y. et al. Stress and its impairment of skin barrier function. *Int J Dermatol* 2023; 62(5): 621-630.

30. Zhu J., Peng K., Zhang Y. et al. Sleep quality, circadian preferences, and mood among patients with acne vulgaris: a case-control study. *Sleep Breath* 2023; 27(5): 1997-2003.

31. Mann C., Gorai S., Staubach-Renz P., Goldust M. Sleep disorders in dermatology - a comprehensive review. *J Dtsch Dermatol Ges* 2023; 21(6): 577-584.

32. Атопический дерматит. Клинические рекомендации. 2021. URL:

https://dep_pediatr.pnzgu.ru/files/dep_pediatr.pnzgu.ru/1110_kr21l20mz.pdf?ysclid=ltcvewhl6269342330 (дата обращения : 04.03.2024). [Atopic dermatitis. Clinical recommendations. 2021. URL: https://dep_pediatr.pnzgu.ru/files/dep_pediatr.pnzgu.ru/1110_kr21l20mz.pdf?ysclid=ltcvewhl6269342330 (accessed: 04.03.2024)].

33. Fujii M. Current Understanding of Pathophysiological Mechanisms of Atopic Dermatitis: Interactions among Skin Barrier Dysfunction, Immune Abnormalities and Pruritus. *Biol Pharm Bull* 2020; 43(1): 12-19.

34. McCleary K.K. More than skin deep. Understanding the lived experience of eczema. The "Voice of the Patient" Report on the Eczema Patient-Focused Drug Development Meeting. 2020. URL : <https://aafa.org/wp-content/uploads/2022/08/more-than-skin-deep-voice-of-the-patient-report.pdf> (accessed : 05.03.2024).

35. Chang Y.S., Chiang B.L. Sleep disorders and atopic dermatitis: A 2-way street? *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 142(4): 1033-1040.

36. Vaughn A.R., Clark A.K., Sivamani R.K., Shi V.Y. Circadian rhythm in atopic dermatitis-Pathophysiology and implications for chronotherapy. *Pediatr Dermatol* 2018; 35(1): 152-157.

37. Hendricks A.J., Manivannan M., Shi V.Y. Clinical Pearls on Sleep Management in Atopic Dermatitis. *Dermatitis* 2019; 30(5): 287-293.

38. Owens J.A., Moore M. Insomnia in Infants and Young Children. *Pediatr Ann* 2017; 46(9): e321-e326.

39. Li J.C., Fishbein A., Singam V. et al. Sleep Disturbance and Sleep-Related Impairment in Adults With Atopic Dermatitis: A Cross-sectional Study. *Dermatitis* 2018; 29(5): 270-277.

40. Alomayri W., Alanazi N., Faraj F. Correlation Between Atopic Dermatitis and Sleep Quality Among Adults in Saudi Arabia. *Cureus* 2020; 12(12): e12051.

41. McKenzie C., Paller A.S., Fishbein A., Silverberg J.I. Association be-

tween the longitudinal course of AD, sleep disturbance, and overall health in US children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8(2): 812-814.e1.

42. Ramirez F.D., Chen S., Langan S.M. et al. Association of Atopic Dermatitis With Sleep Quality in Children. *JAMA Pediatr* 2019; 173(5): e190025.

43. Kaaz K., Szepietowski J.C., Matusiak Ł. Influence of Itch and Pain on Sleep Quality in Atopic Dermatitis and Psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2019; 99(2): 175-180.

44. Trier A.M., Kim B.S. Cytokine modulation of atopic itch. *Curr Opin Immunol* 2018; 54: 7-12.

45. Besedovsky L., Lange T., Haack M. The Sleep-Immune Crosstalk in Health and Disease. *Physiol Rev* 2019; 99(3): 1325-1380.

46. Church M.K., Kolkhir P., Metz M., Maurer M. The role and relevance of mast cells in urticaria. *Immunol Rev* 2018; 282(1): 232-247.

47. Zuberbier T., Abdul Latiff A.H., Abuzakouk M. et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy* 2022; 77(3): 734-766.

48. He L., Yi W., Huang X. et al. Chronic Urticaria: Advances in Understanding of the Disease and Clinical Management. *Clin Rev Allergy Immunol* 2021; 61(3): 424-448.

49. Folci M., Ramponi G., Brunetta E. A Comprehensive Approach to Urticaria: From Clinical Presentation to Modern Biological Treatments Through Pathogenesis. *Adv Exp Med Biol* 2021; 1326: 111-137.

50. Maurer M., Eyerich K., Eyerich S. et al. Urticaria: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020. *Int Arch Allergy Immunol* 2020; 181(5): 321-333.

51. Saini S.S., Kaplan A.P. Chronic Spontaneous Urticaria: The Devil's Itch. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6(4): 1097-1106.

52. Bracken S.J., Abraham S., MacLeod A.S. Autoimmune Theories of

Chronic Spontaneous Urticaria. *Front Immunol* 2019; 10: 627.

53. Hon K.L., Leung A.K.C., Ng W.G.G., Loo S.K. Chronic Urticaria: An Overview of Treatment and Recent Patients. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2019; 13(1): 27-37.

54. Mann C., Dreher M., Weeß H.G., Staubach P. Sleep Disturbance in Patients with Urticaria and Atopic Dermatitis: An Underestimated Burden. *Acta Derm Venereol* 2020; 100(6): adv00073.

55. Sánchez-Díaz M., Rodríguez-Pozo J.Á., Latorre-Fuentes J.M. et al. Sleep Quality as a Predictor of Quality-of-Life and Emotional Status Impairment in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health* 2023; 20(4): 3508.

56. Alatas E.T., Unal Y., Demir Pektas S., Kutlu G. Obstructive sleep apnea syndrome in patients with chronic idiopathic urticaria. *Dermatol Ther* 2020; 33(6): e14060.

57. Huang Y., Xiao Y., Jing D. et al. Association of Chronic Spontaneous Urticaria With Anxiety and Depression in Adolescents: A Mediation Analysis. *Front Psychiatry* 2021; 12: 655802.

58. Псориаз. Клинические рекомендации. 2023. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/псориаз-кр-рф-2023/17540?ysclid=ltcvmdqj32102152202> (дата обращения : 04.03.2024) [Psoriasis. Clinical recommendations. 2023. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/псориаз-кр-рф-2023/17540?ysclid=ltcvmdqj32102152202> (accessed: 04.03.2024)].

59. Kamiya K., Kishimoto M., Sugai J. et al. Risk Factors for the Development of Psoriasis. *Int J Mol Sci* 2019; 20(18): 4347.

60. Nowowiejska J., Baran A., Flisiak I. Mutual Relationship Between Sleep Disorders, Quality of Life and Psychosocial Aspects in Patients With Psoriasis. *Front Psychiatry* 2021; 12: 674460.

61. Henry A.L., Bundy C., Kyle S.D. et al. Understanding the experience of sleep disturbance in psoriasis: a qualitative

exploration using the Common-Sense Model of Self-Regulation. *Br J Dermatol* 2019; 180(6): 1397-1404.

62. Tas B., Kabeloglu V., Soysal A., Atakli D. Sleep Quality in Psoriasis Patients and its Relations with Possible Affecting Factors. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul* 2020; 54(2): 181-187.

63. Saçmacı H., Gürel G. Sleep disorders in patients with psoriasis: a cross-sectional study using non-polysomnographical methods. *Sleep Breath* 2019; 23(3): 893-898.

64. Kouris A., Platsidaki E., Kouskous C., Christodoulou C. Psychological parameters of psoriasis. *Psychiatriki* 2017; 28(1): 54-59.

65. Jaworecka K., Rzepko M., Marek-Józefowicz L. et al. The Impact of Pruritus on the Quality of Life and Sleep Disturbances in Patients Suffering from Different Clinical Variants of Psoriasis. *J Clin Med* 2022; 11(19): 5553.

66. Henry A.L., Chisholm A., Carter L.A. et al. The relationship between sleep disturbance, symptoms and daytime functioning in psoriasis: a prospective study integrating actigraphy and experience sampling methodology. *Sleep Med* 2020; 72: 144-149.

67. Haugeberg G., Hoff M., Kavanaugh A., Michelsen B. Psoriatic arthritis: exploring the occurrence of sleep disturbances, fatigue, and depression and their correlates. *Arthritis Res Ther* 2020; 22(1): 198.

68. Garbarino S., Lanteri P., Bragazzi N.L. et al. Role of sleep deprivation in immune-related disease risk and outcomes. *Commun Biol* 2021; 4(1): 1304.

69. Controne I., Scoditti E., Buja A. et al. Do Sleep Disorders and Western Diet Influence Psoriasis? A Scoping Review. *Nutrients* 2022; 14(20): 4324.

70. Hawro T., Hawro M., Zalewska-Janowska A. et al. Pruritus and sleep disturbances in patients with psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2020; 312(2): 103-111.

71. González-Parra S., Daudén E.

Psoriasis and Depression: The Role of Inflammation. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)* 2019; 110(1): 12-19.

72. Messenger A.G., McKillop J., Farrant P. et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of alopecia areata 2012. *Br J Dermatol* 2012; 166(5): 916-926.

73. Huang C.H., Fu Y., Chi C.C. Health-Related Quality of Life, Depression, and Self-esteem in Patients With Androgenetic Alopecia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2021; 157(8): 963-970.

74. Waśkiel-Burnat A., Osińska M., Salińska A. et al. The Role of Serum Th1, Th2, and Th17 Cytokines in Patients with Alopecia Areata: Clinical Implications. *Cells* 2021; 10(12): 3397.

75. Sanchez-Diaz M., Díaz-Calvillo P., Soto-Moreno A. et al. Factors Influencing Major Life-Changing Decisions in Patients with Psoriasis: A Cross-sectional Study. *Acta Derm Venereol* 2023; 103: adv11640.

76. Shakoei S., Torabimirzaee A., Saffarian Z., Abedini R. Sleep disturbance in alopecia areata: A cross-sectional study. *Health Sci Rep* 2022; 5(3): e576.

77. Seo H.M., Kim T.L., Kim J.S. The risk of alopecia areata and other related autoimmune diseases in patients with sleep disorders: a Korean population-based retrospective cohort study. *Sleep* 2018; 41(9). doi: 10.1093/sleep/zsy111.

78. Акне. Клинические рекомендации. 2016. URL: https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/akne_13842/ (дата обращения: 04.03.2024). [Acne. Clinical recommendations. 2016. URL: https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/akne_13842/ (accessed: 04.03.2024)].

79. Chaudhary S., Ameer A., Sarwar M.Z. et al. A cross-sectional study of body mass index and sleep quality as risk factors to severity of acne. *J Pak Med Assoc* 2021; 71(9): 2148-2150.

80. Schrom K.P., Ahsanuddin S., Baechtold M. et al. Acne Severity and Sleep Quality in Adults. *Clocks Sleep* 2019; 1(4): 510-516.

81. Dashti H.S., Cade B.E., Stutaite G. et al. Sleep health, diseases, and pain syndromes: findings from an electronic health record biobank. *Sleep* 2021; 44(3): zsa189.

82. Jusuf N.K., Putra I.B., Sutrisno A.R. Correlation Between Stress Scale and Serum Substance P Level in Acne Vulgaris. *Int J Gen Med* 2021; 14: 681-686.

83. Branisteanu D.E., Toader M.P., Porumb E.A. et al. Adult female acne: Clinical and therapeutic particularities (Review). *Exp Ther Med* 2022; 23(2): 151.

84. Zhang J., Ye J., Tao X. et al. Sleep disturbances, sleep quality, and cardiovascular risk factors in women with polycystic ovary syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 971604.

85. Sam S., Ehrmann D.A. Pathogenesis and Consequences of Disordered Sleep in PCOS. *Clin Med Insights Reprod Health* 2019; 13: 1179558119871269.

86. Thannickal A., Brutocao C., Al-sawas M. et al. Eating, sleeping and sexual function disorders in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2020; 92(4): 338-349.

87. Mo L., Mansfield D.R., Joham A. et al. Sleep disturbances in women with and without polycystic ovary syndrome in an Australian National Cohort. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019; 90(4): 570-578.

88. Hale L., Troxel W., Buysse D.J. Sleep Health: An Opportunity for Public Health to Address Health Equity. *Annu Rev Public Health* 2020; 41: 81-99.

89. Büttner-Teleagă A., Kim Y.T., Osel T., Richter K. Sleep Disorders in Cancer-A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18(21): 11696.

Сведения об авторах:

Перламутров Юрий Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, ORCID:0000-0002-4837-8489

Ольховская Кира Брониславовна – к.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, ORCID:0000-0003-4920-5288

Яковлева Евгения Николаевна – аспирант кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, ORCID:0009-0004-0019-3778. Автор, ответственный за переписку. E-mail: en_yakovleva@list.ru, тел. 8(985)200-01-51

Information about the authors:

Yuri N. Perlamutrov – MD, PhD, Professor of the Department of Skin and Venereal Diseases FSBEI HE «ROSUNIMED» of MOH of Russia, OR-

CID:0000-0002-4837-8489

Kira B. Olkhovskaya – MD, PhD, assistant professor of the Department of Skin and Venereal Diseases FSBEI HE «ROSUNIMED» of MOH of Russia, ORCID:0000-0003-4920-5288

Evgeniya N. Yakovleva – Post-graduate student of the Department of Skin and Venereal Diseases FSBEI HE «ROSUNIMED» of MOH of Russia, ORCID:0009-0004-0019-3778, Corresponding author, e-mail: en_yakovleva@list.ru, tel. 8(985)200-01-51

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Вклад авторов:

Сбор и обработка материала : Ю.Н. Перламутров, К.Б. Ольховская, Е.Н. Яковлева

Написание текста : К.Б. Ольховская, Е.Н. Яковлева

Редактирование : Ю.Н. Перламутров

Для ссылки: Семёнова И.В.¹, Зиганшин О.Р.^{1, 2} Применение физиотерапевтических методов лечения в комплексной терапии урогенитальных инфекций (обзор литературы) Южно-Уральский медицинский журнал. 2024; (1). С. 35-49.

УДК: 616.6+618.1]-002-022:579-085.83

ПРИМЕНЕНИЕ ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Семёнова И.В.¹, Зиганшин О.Р.^{1, 2}

¹ ГБУЗ 454048, «Челябинский областной кожно-венерологический диспансер», Челябинск, ул. Яблочкина, 24

² ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Россия, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

THE USE OF PHYSIOTHERAPEUTIC METHODS OF TREATMENT IN THE COMPLEX THERAPY OF UROGENITAL INFECTIONS (LITERATURE REVIEW)

Semyonova I.V.¹, Ziganshin O.R.^{1, 2}

¹ GBUZ "Chelyabinsk Regional Dermatovenereological Dispensary", Chelyabinsk, st. Yablochkina, 24, 454048

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South Ural State Medical University", Russia, 454092, Chelyabinsk, st. Vorovskogo, 64

РЕЗЮМЕ

В современном мире заболеваемость ИППП остается по-прежнему на высоком уровне. Возбудители ИППП проявляют устойчивость к этиотропным препаратам, что снижает эффективность проводимой терапии. За последнее десятилетие в практику комплексного лечения ИППП успешно внедрены физиотерапевтические методы.

В статье проведен обзор литературы за 2012-2023 по теме разнопланового положительного влияния низкоинтенсивного лазерного излучения, ультразвука низкой интенсивности в виде кавитируемых растворов в сочетании с этиотропной терапией на клиническое течение и благоприятные исходы при лечении ИППП.

Ключевые слова: инфекции, передающиеся половым путем, низкоинтенсивное лазерное излучение, ультразвук низкой интенсивности, кавитируемые растворы

SUMMARY

In the modern world, the incidence of STIs remains at a high level. STI pathogens exhibit resistance to etiotropic drugs, which reduces the effectiveness of therapy. Over the past decade, physiotherapeutic methods have been successfully introduced into the practice of complex treatment of STIs. The article reviews the literature for 2012-2023 on the topic of the diverse positive effects of low-intensity laser radiation, low-intensity ultrasound in the form of cavitated solutions in combination with etiotropic therapy, on the clinical course and favorable outcomes in the treatment of STIs.

Keywords: sexually transmitted infections, low-intensity laser radiation, low-intensity ultrasound, cavitatable solutions

Актуальность. В настоящее время остаются актуальными вопросы клинического течения, диагностики, лечения и реабилитации пациентов с поражением урогенитального тракта при ИППП. По данным информационного бюллетеня ВОЗ от 6 июня 2023 года в мире ежедневно до 1 миллиона человек в возрасте от 17-49 лет инфицируются ИППП. За 2016 год среди мужчин и женщин в возрасте 15-49 лет имело место 127 миллионов новых случаев хламидиоза, 87 миллионов случаев гонореи, 156 миллионов случаев трихомониаза [1, 2, 3].

В РФ заболеваемость ИППП имеет тенденцию к снижению, но остается по-прежнему на высоких уровнях и составила 117,8 на 100 тыс. населения. 66% в структуре заболеваемости составляет заболеваемость трихомониазом (37,4 на 100 тыс. населения) и 62% хламидийной инфекцией (25,0 на 100 тыс. населения), гонококковой инфекцией составила (7,7 на 100000 населения). Показатели заболеваемости этими инфекциям в РФ остаются по-прежнему на высоком уровне среди всех подлежащих федеральному статистическому наблюдению инфекций, передаваемых преимущественно половым пу-

тем. Число зарегистрированных случаев ИППП по Челябинской области в 2023 году остается стабильно высоким, но имеет некоторую тенденцию к снижению, составляет 297,2 случаев на 100000 тысяч населения [4, 5].

С 1999 года, в связи с пересмотром Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем МКБ-10 (10 редакция) микоплазменная инфекция (кроме *Mycoplasma genitalium*), бактериальный вагиноз, уреоплазменная инфекция, урогенитальный кандидоз исключены из раздела инфекций передающихся половым путем и не подлежат ежегодному статистическому отчету.

В современных условиях наблюдается снижение удельного веса классических венерических заболеваний (*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*), отмечается возрастающая роль условно-патогенных микроорганизмов: *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Candida spp*, *Gardnerella vaginalis* – которые и являются причиной вагинозов, вагинитов и синдрома патологических влагалищных выделений [6]. Статистически чаще среди заболева-

ний нижнего отдела репродуктивного тракта женщин регистрируются сочетанные или микст-инфекции (*Candida albicans* + *Ureaplasma urealyticum* + *Mycoplasma hominis*), причем, грибам рода *Candida* отводится ведущая роль [7].

Особое значение ИППП имеют для женщин в связи с возможностью развития тяжелых репродуктивных осложнений (бесплодие, внематочная беременность, невынашивание беременности, инфицирование плода). Женщины статистически чаще на протяжении жизни страдают от инфекций, передающихся половым путем. У женщин течения ИППП чаще осложняется восходящей инфекцией, воспалительными заболеваниями женских половых органов, бесплодием, хроническими тазовыми болями, невынашиванием беременности [8, 9]. Воспалительные заболевания, ассоциированные с ИППП, влияют на течение беременности, на перинатальную заболеваемость и смертность. Частота вагинальных инфекций и дисбиотических процессов в структуре инфекционно-воспалительных заболеваний репродуктивного тракта женщин составляет 65% [10]. Данные литературы свидетельствуют о том, что ИППП у женщин зачастую протекают субъективно асимптомно, имеют тенденции к хронизации и рецидивированию. Инфекция, протекающая бессимптомно, представляют собой резервуар для дальнейшей ее передачи. Кроме того, антибактериальная терапия, направленная на эрадикацию возбудителя не всегда приводит к полному выздоровлению пациента, и может индуцировать развитие антибиотикорезистентности [11, 12, 13, 14].

Терапевтические возможности и применяемые ранее схемы лечения оказываются не всегда эффективны поскольку ранее рекомендованные лекарственные препараты не оказывают должного влияния на возбудителя [15-18]. Неконтролируемые курсы антибиотикотерапии активируют бактерии без клеточной стенки – уреаплазмы, микоплазмы, а также анаэробы и грибы, эта проблема является первоочередной и при рецидивирующем бактериальном вагинозе. Микробактерии *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis* все чаще проявляют устойчивость к традиционным, регламентированным клиническими рекомендациями препаратам 5-нитроимидазола. Традиционные схемы лечения уретритов, цервицитов и вызванных также *Mycoplasma genitalium*, не всегда бывают эффективными в связи с возрастающей резистентностью и устойчивостью данных микроорганизмов к лечению доксициклином и азитромицином [19, 20]. Причина рецидивирования хронического кандидозного вульвовагинита, развивающаяся резистентность к флуконазолу и наличие в микробиоценозе влагиалища *Candida non-albicans* (*C. glabrata*, *krusei*, *species* и др.) [21]. Эффективное лечение вульвовагинального кандидоза (ВВК) по-прежнему остается одной из не решенных проблем. Отмечается высокая частота рецидивов ВВК после проведения традиционной терапии азолами [7]. По результатам эпидемиологических отчетов в 7 странах мира, у женщин до 50 лет частота ВВК варьировалась от 23 до 49% (в среднем 39%), а частота рецидивирующего ВВК – от 14 до

28% (в среднем 23%). Причиной неудачи лечения рецидивирующего ВВК может быть риск возникающей лекарственной устойчивости к азолам [22].

Формирование биопленок – еще один способ формирования коллективной устойчивости микроорганизмов [23]. Биопленка – это множественные конгломераты, сложные биологические структуры, в которых процветают колонии микроорганизмов. Биообрастание – так еще иногда называют биопленку, которая существует на разделе сред и формируется в два этапа: на первом идет формирование матрицы из полимерных внеклеточных веществ, на втором этапе происходит колонизация – заселение данного матрикса микроорганизмами. Бактерии в биопленке «переплетаются» с матриксом, находятся во взаимовыгодном, сбалансированном и трудно уязвимом состоянии и взаимодействии. Биопленка восполняет и поддерживает сама себя, обеспечивая себе стабильное существование [24]. В частности, сформировавшиеся на слизистой влагалища биопленки при бактериальном вагинозе, в которых прекрасно персистируют *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae*, могут являться причиной рецидива заболевания после лечения метронидазолом [25, 26].

В большом количестве научных трудов 2009-2015 годов авторами были оценены показатели местной противoinфекционной защиты у женщин с урогенитальными инфекциями. Мониторинг функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов выявил, что дисфункция клеточных факторов противoinфекци-

онной защиты, выражена в увеличении количества лейкоцитов в вагинальном секрете, повышении жизнеспособности нейтрофилов и их лизосомальной активности, снижении функционального резерва нейтрофильных гранулоцитов, снижении активности и интенсивности фагоцитоза. Нейтрофильные гранулоциты реализуют воспалительную ответную реакцию и их функциональная неполноценность может быть одной из причин формирования колонизационной резистентности, что в свою очередь приводит к формированию патологических микробных сообществ на поверхности слизистых урогенитального тракта [27]. Изучение клеточных и гуморальных факторов местного иммунитета в вагинальном секрете и цервикальной слизи у женщин демонстрирует выраженные нарушения антимикробной защиты слизистых, что в свою очередь объясняет недостаточную эффективность антибактериальной терапии, длительные и неоднократные курсы которой приводят к еще более выраженным локальным иммунным дисфункциям, устранение которых возможно при включении в комплекс терапевтических мероприятий локальных методов физиотерапевтического воздействия [28].

Перед врачом дерматовенерологом стоит непростая задача, добиться в ряде случаев, не только этиологического излечения, но ликвидации воспалительной реакции, восстановления микробиоты половых органов, избежать осложнений в виде восходящей инфекции и добиться полного клинического выздоровления.

В последнее время в практику врачей венерологов, акушеров-гине-

кологов вошли методы комплексной терапии урогенитальных инфекций, где наряду с традиционными, базовыми схемами антибактериальной терапии успешно применяется физиотерапевтическое лечение: магнитолазер, низкоинтенсивное лазерное излучение, магнитотерапия, ультразвуковая терапия, кавитационная ультразвуковая терапия.

Лазерная терапия – воздействие на ткани человека низкоинтенсивного лазерного излучения с лечебной целью. Лазерное излучение – это стимулированная электромагнитная волна оптического диапазона 10нм-1мм. Лазерное излучение имеет когерентность, монохромность и поляризованность. Основой физиологического действия лазерного излучения на ткани является изменение в сторону повышения уровня обменных процессов, приводящее к структурным сдвигам.

Биологические эффекты низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) были подробно описаны: происходит активация нейтрофилов, увеличение их функциональной активности, НИЛИ стимулирует деление, пролиферацию клеток, что лежит в основе регенерации и эпителизации тканей, снижается отек тканей, купируется воспалительный процесс. Лазерное излучение стимулирует интенсивность микроциркуляции, которая нарушается на ранних стадиях многих заболеваний, а первый признак расстройства микроциркуляции, это спазм сосудов, снижение скорости капиллярного кровотока. Повышается адгезия гранулоцитов, лимфоцитов, что ведет к ишемии, расстройству метаболизма и декомпенсации микроциркуляции. На фоне

лечения, происходит активация микроциркуляции тканей, стабилизация проницаемости стенок капилляров, повышение утилизации кислорода, стимуляция его внутриклеточного обмена [29]. Новообразование капилляров (неоваскулогенез) еще один механизм действия низкоинтенсивного лазера, что соответственно улучшает трофику тканей и восстанавливает ее поврежденную структуру. Лазерное излучение повышает устойчивость макроорганизма к повреждающим воздействиям через стимуляцию иммунной системы. Об этом свидетельствует увеличение числа и повышение активности Т- и В- лимфоцитов, фагоцитоза, снижается количество лейкоцитов, гранулоцитов и Т-супрессоров. Считается, что эти механизмы обусловлены изменением физико-химических свойств мембран клеток и премембранных слоев (гликокаликса), организующим фактором которых являются ионы Ca^{2+} . Образуются активные формы кислорода, которые стимулируют фагоцитоз и бактерицидную активность фагоцитов. Биологический эффект магнитолазера обеспечивается через две кислородозависимые системы: кислородомобилизирующую и кислородоутилизующую, в результате активации которых снижается местная гипоксия, деблокируется цикл Кребса, дебит кислорода уменьшается, во внеклеточной среде увеличивается количество окисленных липидов [30].

Ранее российские ученые и исследователи (Гладких О.А., 1996; Клебанов Г.И., 1996; Гизингер О.А., 2010; Зиганшин О.Р., 2012, Летяева О.И., 2014), в своих научных, теоретических и экспериментальных рабо-

тах описали терапевтические эффекты и механизмы многогранного действия низкоинтенсивного лазерного излучения на все ступени человеческого организма: клеточный, гуморальный, тканевой, органный. Низкоинтенсивное лазерное излучение успешно ликвидировало выявленную патологию репродуктивного тракта.

В 2009 году на базе ЮГМУ г. Челябинска и ЧОККВД и была предложена методика комплексного лечения женщин с урогенитальным хламидиозом, где к базовой этиотропной терапии были добавлены методы низкоинтенсивного лазерного лечения и магнитолазерной терапии. Воздействия генерировали аппаратом «Мустанг-2000», обеспечивая импульсный режим лазерного и магнитолазерного излучения, длина волны 0, 632 мкм, мощность 50 Вт, время 10 мин. Для магнитолазерной терапии параметры воздействия: магнитное поле 1,25 Тс, частота серий импульсов с мин 30, интервал между импульсами 100 м сек, тип излучающей головки МКО. Этиологическое излечение у пациенток с применением лазера и магнитолазера составляло 96% и 98% соответственно по сравнению с 93% пациенток, которые получали только этиотропную терапию [31].

В работах 2020 года было подтверждено успешное применение лазеротерапии при хроническом рецидивирующем вульвовагинальном кандидозе, наличие кандидозного вульвовагинита, вызванного грибами *Candida albicans*, подтвержденного бактериальными исследованиями влагалищного отделяемого, рецидивирование заболевания пациентки отмечали 4-5 раз в год. До начала ле-

чения у пациенток выявлены дисбаланс факторов местного иммунитета урогенитального тракта: снижение фагоцитарной активности внутриклеточного кислородзависимого метаболизма нейтрофильных гранулоцитов вагинального секрета и снижение способности нейтрофилов к формированию нейтрофильных ловушек [32].

В комплексе с базовой, этиотропной терапией у пациенток был применен НИЛИ длинной волны 635 нм, мощностью 5 мВт, время воздействия 10 минут, количество процедур 10, и следующие параметры лазерного излучения, режим генерации импульса – переменный, частота следования импульса 1000 Гц, доза низкоинтенсивного лазерного излучения 1,1 Дж/см². Процедуры проводились ежедневно или через день вагинальным излучателем, на курс 8-12 процедур.

Комбинированная терапия (этиотропная+лазеротерапия) продемонстрировала более быстрое разрешение симптомов: локального вагинального зуда, жжения, более быструю эпителизацию трещин вульвы и влагалища, удлинение периода времени между рецидивами. А также, включение в комплекс лечебных мероприятий локальных лазерных воздействий, восстанавливает локальную антимикробную защиту. Процедуры переносились хорошо, побочных реакций во время процедур и после отмечено не было [33].

Применение ультразвуковой низкочастотной кавитации широко используется в медицинской практике для комплексного лечения условно-патогенных урогенитальных инфекций, когда применение одного

этиотропного препарата бывает катастрофически мало.

Клинический эффект ультразвуковой кавитации обусловлен микровибрацией, которая вызывает своеобразный, как бы, микромассаж на клеточном и субклеточном уровне, это приводит к усилению процесса микроциркуляции, увеличению проницаемости мембран клеток, в результате чего изменяется чувствительность клеточной стенки к лекарственным препаратам. Основная роль отводится формированию кавитационных микропузырьков, «схлопывание» которых сопровождается выделением энергии, а образующиеся электрические заряды вызывают ионизацию среды с формированием свободных радикалов H^+ , OH^- , в результате происходит активация диффузии веществ из внеклеточной среды в клетку [34]. Струя кавитируемого раствора механически мягко отторгая фибриновые налеты, разрушает сформировавшиеся биопленки, очищает раневую поверхность и способствует эпителизации ткани. Этот многокомпонентный механизм действия имеет существенное значение, поскольку объясняет терапевтические эффекты струйного мелкодисперсного орошения раствором с определенным набором бактерицидных свойств в сочетании с иммуностимулирующими свойствами ультразвуковой кавитации [35].

В Южно-Уральском государственном медицинском университете (г. Челябинск), на кафедре микробиологии, врачами дерматовенерологами ГБУЗ «ЧОККВД» была проведена исследовательская работа и получены результаты по лечению женщин с хроническими цервицитами,

ассоциированными с микоплазменной инфекцией. В исследование были включены 60 женщин, все они принимали этиотропную, базисную терапию джозамицином по 500 мг 3 раз в сутки, на протяжении 10 дней. Половине участниц к лечению были добавлены кавитационные орошения влагалища физиологическим раствором с использованием аппарата «Фотек АК-100». Исследователям было известно, что кавитированные растворы, обладают бактерицидным действием, кавитация хорошо справляется с патогенами, но также стоял вопрос будут ли достигнуты нормализации показатели местной противoinфекционной защиты и будет ли восстановлен биоценоз влагалища в процессе лечения? Оценивая результаты терапии на 4 день лечения наши коллеги выявили следующие различия: только антибактериальная терапия дала положительный эффект в виде уменьшения клинических симптомов цервицита только у каждой 10 женщины, в то время как в группе комплексной терапии (антибиотик + кавитационные орошения) – у каждой третьей пациентки. После завершения терапии клиническое выздоровление в первой группе пациенток отмечено в 57%, в группе комплексной терапии – 87% [12].

По окончании терапии у пациенток, которые получали комплексную терапию, отмечены положительные сдвиги в показателях местного иммунитета во влагалищном содержимом и цервикальной слизи, снижение общего числа лейкоцитов, увеличение функционального резерва нейтрофильных гранулоцитов, повышение количества дефензинов, лактоферрина и секреторного имму-

ноглобулина А. В вагинальном биоценозе пул лактофлоры достиг физиологических значений. В группе женщин, которые получали только этиотропную терапию отмечено также снижение общего числа лейкоцитов, но восстановления их функциональной активности и функционального резерва не произошло, а также пул лактобактерий был более беден и не восстановлен в полном объеме и во влагалищном отделяемом обнаружили патогены из группы *Enterobacteriaceae*, а также *G. vaginalis*. Через месяц после проведенного курса лечения у 97% женщин получавших комплексную терапию симптомы заболевания полностью разрешились и у 90% женщин из группы получавших только этиотропную терапию [36].

В 2015 году кафедрой дерматовенерологии и кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики ЮГМУ совместно с кафедрой акушерства и гинекологии ЮГМУ было выпущено учебное пособие по «Применению ультразвуковой кавитационной терапии в лечении воспалительных заболеваний нижнего отдела генитального тракта», в пособии описаны принципы применения методов ультразвуковой кавитационной терапии и результаты использования данных методов. В данном пособии в качестве кавитируемых растворов рекомендуется использовать: водный раствор хлоргексидина 0,05%, раствор «Бетадина» 10% в разведении 1:20 или 1:50, водный 0,02% раствор фурацилина, раствор гидрокарбоната натрия 3%, раствор хлорида натрия 0,9% (физиологический раствор), также

можно использовать антисептики и антибиотики разведенные в 0,9% растворе хлорида натрия, 0,5% раствор диоксида 1:20, иммунофан 0,005% 1:100, деринат натрия 1,5% 1:10, панавир 0,004% 1:10 разведенный физиологическим раствором [19]. В зависимости от поставленных целей лечения, ультразвуковые воздействия могут быть использованы в режиме «санации» – с максимальным (струйным) расходом оmyивающей жидкости, на втором этапе возможно мелкодисперсное распыление более дорогостоящего лекарственного препарата и орошение им проблемных зон урогенитального тракта. Например, это может быть раствор препарата Аллокин-альфа, используемый при ВПЧ инфицировании, раствор препарата Ронколейкин по 500 тыс. ЕД в разведении стерильным физиологическим раствором, применяемый при цервицитах, вызванных *Mycoplasma genitalium* [20].

Котенко Н.В., Борисевич О.О. в 2020 опубликовали интересные результаты лечения бактериального вагиноза, где на первом этапе применялся этиотропный препарат с местным использованием низкочастотной ультразвуковой кавитации. Курс лечения включает 10-15 процедур ультразвуковой кавитации, которые проводятся ежедневно, используется раствор хлоргексидина биглюконата 0,05%, объемом 250-300 мл на одну процедуру. Лечебный эффект основан на методе кавитационного барботирования – это процесс активного и интенсивного движения жидкости в результате возникающего действия ультразвуковой волны, что приводит к отторжению некротического налета и фибриновых пленок с

поверхности живых тканей, механическому разрушению микроорганизмов. Учитывая, что в процессе лечения идет снижение количества бифидо- и лактобактерий, после проводимого курса орошения во влагалище в течении 14 дней вводилась капсула препарата, содержащего лиофилизированную культуру лактобактерий *L. Casei* *L. rhamnosus* *L. Doderleini* в течении 14 дней. Что позволило добиться более быстрого купирования воспалительного процесса, разрешения клинической симптоматики и зафиксировало отсутствие рецидивов в течении 6 мес. [37].

В 2017 году вышла книга «Кавитированные растворы в репродуктивной медицине» под редакцией В.Е. Радзинского и Е.Ю. Глухова, в соавторстве с 29 авторами, опираясь на хорошую доказательную базу, подробно описаны возможности и варианты применения низкочастотного ультразвука в акушерско-гинекологической практике для лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний вульвы, влагалища и шейки матки. Описаны возможности применения кавитируемых растворов для санации эндометрия, при хроническом эндометрите, после прерывания не развивающейся беременности, санации послеродовых послеоперационных швов, в комплексном лечении склероатрофического лихена [38, 39].

Для лечения рецидивирующего вульвовагинального кандидоза рекомендуется сочетанное этиотропное лечение с использованием ультразвуковой низкочастотной кавитации. Аппарат ультразвуковой низкочастотный «Фотек АК 100-25» с рабочими параметрами воздействия ча-

стота ультразвуковых колебаний 25 кГц, расход лекарственного препарата 100-150 мл/мин, длительность процедуры 4 мин., количество процедур для лечения 10. В качестве лечебного раствора применяли бактерицидное дезинфицирующее средство водный раствор хлоргексидина биглюконата 0,05% [40]. На фоне проводимой комплексной терапии у пациенток с хроническим рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом снизилось количество жалоб на патологические обильные выделения, исчезли трещины в периаанальной области, отечность малых половых губ и губок уретры. Уменьшилось количество рецидивов и улучшилось качество жизни пациенток. Это соответствует данным отечественной литературы, что при терапии хронического вульвовагинального кандидоза этиотропными методами регистрируется до 20% рецидивов, включение же в схему лечения ультразвуковой кавитации снижает этот показатель до 1,6%. Таким образом применение комплексной терапии снижает частоту рецидивов данного заболевания в 12,5 раз [41].

Различные сочетания данных физиотерапевтических процедур на фоне проводимой этиотропной терапии, широко освещены в литературе и описано их применение при различных сочетанных микст-инфекциях, передающихся половым путем урогенитального тракта [42].

В качестве кавитируемых растворов при УЗ кавитации могут успешно применяться и другие растворы антисептиков и антибактериальных препаратов. В частности, в 2020г. описано исследование проведенное в ФГБУ «Национальный ме-

дицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» г. Москвы об успешном лечении женщин с диагнозами хронический рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз, вагинит, цервицит, цистоуретрит. Пациентки предъявляли жалобы на зуд, жжение в области наружных половых органов и влагалища, неприятный запах влагалищных выделений, диспареунии, учащенное мочеиспускание. Всем была предложена базовая терапия в зависимости от этиотропного агента в соответствии с утвержденными Клиническими рекомендациями Минздрава России для акушеров-гинекологов и дерматовенерологов по лечению ИППП (2019г.), а также был использован метод ультразвуковой кавитации аппаратом «АУЗХ-Фотек 100», помимо ранее использованных для кавитации растворов хлоргексидина и 10% раствора бетадина в разведении 1:20 авторы предлагают использовать раствор метронидазола 5мг\мл, флаконы по 100 мг, а также впервые предложено использовать раствор НПВС – бензидамина гидрохлорида (один порошок 500 мг растворяют в 500 мл 0,9% раствора хлорида натрия). По результатам лечения авторы сделали выводы, что такая комплексная схема лечения быстрее купировала симптомы заболевания, повысила комплаентность к лечению, и дала выраженный терапевтический эффект [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современная медицина располагает большим количеством антибактериальных препаратов местно-

го и системного применения, однако их доступность, а также бесконтрольный прием, создает предпосылки для формирования устойчивости микроорганизмов к этиотропным препаратам.

Проблемы лечения воспалительных заболеваний урогенитального тракта не стали менее актуальны. Распространенность ИППП, особенности течения с преобладанием хронических форм воспаления, асимптомное течение инфекций, тенденции к рецидивированию процесса, возрастающая роль условно-патогенных возбудителей, микст-инфекции – все эти факторы требуют разнопланового и научного подхода к выборам адекватных методов терапии урогенитальных инфекций. Избегая полипрагмазии и «эмпирического» назначения лекарственных препаратов, использование методов физиотерапевтического воздействия становится оправдано и обосновано. Одним из актуальных направлений в лечении являются методы физиотерапии, такие как низкоинтенсивное лазерное излучение и низкочастотный ультразвук, кавитационные методы воздействия на воспалительные процессы и возбудителя. Применение данных методик имеет широкую доказательную базу, позволяет в совокупности с медикаментозными методами проводить полноценные курсы лечения и реабилитации пациентов, с высоким процентом полного выздоровления. Таким образом, данная тема остается актуальной на сегодняшний день и требует дальнейшего научно-практического развития.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Иванова М.А., Варавикова Е.А. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, и их профилактика в российской федерации и за рубежом. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики 2022; (3): 459-470. [Ivanova M.A., Varavikova E.A. Incidence of sexually transmitted infections and their prevention in the Russian Federation and abroad. Sovremennye problemy zdravookhraneniya i meditsinskoi statistiki 2022; (№3): 459-470].
2. Aggarwal S., Singh A.K., Balaji S., Ambalkar D. Sexually transmitted infections (STIs) and their changing scenario: a general overview. Comb Chem High Throughput Screen 2022; 25(10): 1630-1638.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2018. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2019. URL: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/79370> (accessed: 04.03.2024).
4. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, в различных группах взрослого населения Российской Федерации в 2011-2019 годах. Инфекционные болезни 2020; 18(4): 58-73. [Kubanov A.A., Bogdanova E.V. Dynamics of the incidence of sexually transmitted infections in various groups of the adult population of the Russian Federation in 2011-2019. Infektsionnye bolezni 2020; 18(4): 58-73].
5. Looker K.J., Johnston C., Welton N.J. et al. The global and regional burden of genital ulcer disease due to herpes simplex virus: a natural history modelling study. BMJ Glob Health 2020; 5(3): e001875.
6. National Academies of Sciences, Engineering and Medicine. Sexually transmitted infections: adopting a sexual health paradigm. Washington, DC: The National Academies Press; 2021. URL: <https://nap.nationalacademies.org/catalog/25955/sexually-transmitted-infections-adopting-a-sexual-health-paradigm> (accessed: 04.03.2024).
7. Леонова М.В. Пробиотики в лечении вагинальных инфекций: эффективность с позиции доказательной медицины. Медицинский совет 2020; (13): 148-154. [Leonova M.V. Probiotics in the treatment of vaginal infections: efficacy from the perspective of evidence-based medicine. Meditsinskii sovet 2020; (13): 148-154].
8. Кисина В.И., Мусакова М.В., Романова И.В. и др. Эпидемиология и клиническое значение экстрагенитальных форм инфекций, передаваемых половым путем у женщин. Клиническая дерматология и венерология 2023; 22(3): 236-243. [Kisina V.I., Musakova M.V., Romanova I.V. et al. Epidemiology and clinical significance of extragenital forms of sexually transmitted infections in women. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya 2023; 22(3): 236-243].
9. Glassford M., Davis M., Rivas S. Sexually transmitted infections during pregnancy: updated information for primary care providers. Nurse Wedge North Am 2020; 55(3): 403-416.
10. Федорова Н.Ф., Захарова Ф.А. Частота инфекций, передающихся половым путем у беременных. Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки 2020; (2) (19): 42-45. [Fedorova N.F., Zakharova F.A. The frequency of sexually transmitted infections in pregnant women. Vestnik Severo-Vostochnogo federal'nogo universiteta im. M.K. Ammosova. Seriya: Meditsinskie nauki 2020; (2) (19): 42-45].
11. Зиганшин О.Р., Летяева О.И. Влияние ультразвуковой кавитации на цитокиновый статус цервикального секрета пациенток с микоплазменной инфекцией урогенитального тракта. Российский иммунологический журнал 2013; 7(2-4) (16): 27-29. [Ziganshin O.R., Letyaeva O.I. The influence of ultrasonic cavitation on the cytokine status of the cervical secretion of patients with myco-

plasma infection of the urogenital tract. Rossiiskii immunologicheskii zhurnal 2013; 7(2-4) (16): 27-29].

12. Семенова И.В., Гизингер О.А., Зиганшина Т.А. и др. Влияние ультразвуковых воздействий на факторы антимикробной резистентности при микоплазменной инфекции генитального тракта у женщин репродуктивного возраста. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры 2012; 89(2): 23-27. [Semenova I.V., Gisinger O.A., Ziganshina T.A. et al. The influence of ultrasonic radiation on the factors of antimicrobial resistance in the women of reproductive age presenting with mycoplasma infection of the urogenital tract. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoi kul'tury 2012; 89(2): 23-27].

13. Летяева О.И., Зиганшин О.Р., Абрамовских О.С. Терапия рецидивирующих урогенитальных инфекций у женщин репродуктивного возраста. Врач 2016; (1): 77-81. [Letyaeva O.I., Ziganshin O.R., Abramovskikh O.S. Therapy of recurrent urogenital infections in women of reproductive age. Vrach 2016; (1): 77-81].

14. Horner P., Donders G., Cusini M. et al. Should we be testing for urogenital Mycoplasma hominis, Ureaplasma parvum and Ureaplasma urealyticum in men and women? - a position statement from the European STI Guidelines Editorial Board. J Eur Acad Dermatol Venereol 2018; 32(11): 1845-1851.

15. Каттаходжаева М.Х., Мухамедов Э.М., Кодырова З.Н. Влияние ультразвуковой кавитации на вагинальный микробиоценоз при патологии рецидивных воспалений гениталий у женщин. Science and innovation 2023; 2(8): 202-208. [Kattakhodjaeva M.H., Mukhammedov E.M., Kodyrova Z.N. The effect of ultrasonic cavitation on vaginal microbiocenosis in the pathology of recurrent genital inflammation in women. Science and innovation 2023; 2(8): 202-208].

16. Чеботарь И.В., Маянский А.Н., Маянский Н.А. Матрикс микробных биопленок. Клиническая микробиология и

антимикробная химиотерапия 2016; 18(1): 9-19. [Tchebotar I.V., Mayanskiy A.N., Mayanskiy N.A. Matrix of microbial biofilms. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya 2016; 18(1): 9-19].

17. Бриль Ю.А. ИППП: зачем нужны новые схемы лечения? StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак 2015; (1) (24): 39-47. [Bril Yu.A. STIs: why are new treatment regimens needed? StatusPraesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyi brak 2015; (1) (24): 39-47].

18. Бурьяк Д.В. Современные особенности антибактериальной терапии в акушерстве и гинекологии. Медицинские новости 2022; (2): 76-78. [Buryak D.V. Current aspects of antibacterial therapy in obstetrics and gynecology. Meditsinskie novosti 2022; (2): 76-78].

19. Гизингер О.А., Зиганшин О.Р., Летяева О.И. и др. Применение ультразвуковой кавитационной терапии в лечении воспалительных заболеваний нижнего отдела генитального тракта: учебное пособие. Екатеринбург; 2015. [Gizinger O.A., Ziganshin O.R., Letyaeva O.I. et al. The use of ultrasonic cavitation therapy in the treatment of inflammatory diseases of the lower genital tract: a textbook. Yekaterinburg; 2015].

20. Эйдельштейн И.А., Руднева Н.С., Романов А.В. и др. Mycoplasma genitalium: мониторинг распространения мутаций, связанных с резистентностью к макролидам в России. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2022; 24(1): 52-60. [Edelstein I.A., Rudneva N.S., Romanov A.V. et al. Monitoring of macrolide resistance-associated mutations in Mycoplasma genitalium in Russia. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya 2022; 24(1): 52-60.]

21. Савичева А.М., Москвичёва В.С., Мартынова М.А. Глобальный взгляд на микромир. Рекомендации ISSVD по вульвовагинитам (2023): информационный бюллетень. М.: Редакция журнала

StatusPraesens; 2024. [Savicheva A.M., Moskvicheva V.S., Martynova M.A. A global view of the microcosm. ISSVD recommendations on vulvovaginitis (2023): newsletter. Moscow: Editorial office of the journal StatusPraesens; 2024].

22. Blostein F., Levin-Sparenberg E., Wagner J., Foxman B. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Ann Epidemiol* 2017; 27(9): 575-582.

23. Castro J., Alves P., Sousa C. et al. Using an in-vitro biofilm model to assess the virulence potential of bacterial vaginosis or non-bacterial vaginosis *Gardnerella vaginalis* isolates. *Scientific Reports* 2015; (5): 11640.

24. Castro J., Jefferson K.K., Cerca N. Innate immune components affect growth and virulence traits of bacterial-vaginosis-associated and non-bacterialvaginosis-associated *Gardnerella vaginalis* strains similarly. *Pathog Dis* 2018; 76 (9). doi: 10.1093/femspd/fty089

25. Ventolini G. Update on vaginal Lactobacilli and biofilm formation. *J Bacteriol Mycol* 2014; 1(1): 2.

26. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. изд. 2-е, испр. и доп. М.: РОАГ; 2019. [Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological secretions from the genital tract of women. ed. 2nd, revised and additional. Moscow: ROAG; 2019].

27. Долгушин И.И., Андреева Ю.С., Савочкина Ю.А. Нейтрофильные ловушки и методы оценки функционального состояния нейтрофилов. М.: Изд-во РАМН; 2009. [Dolgushin I.I., Andreeva Yu.S., Savochkina Yu.A. Neutrophil traps and methods for assessing the functional state of neutrophils. Moscow: Publishing House of the Russian Academy of Sciences; 2009].

28. Гизингер О.А., Летяева О.И., Зиганшина Т.А., Семёнова И.В. Роль физиотерапевтических воздействий в коррекции дисфункций факторов противо-

инфекционной защиты организма (обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий 2011; 18(4): 9-13. [Giesinger O.A., Letyaeva O.I., Ziganshina T.A., Semyonova I.V. The role of physiotherapy effects in correcting dysfunctions of anti-infectious protection factors (literature review). *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii* 2011; 18(4): 9-13].

29. Гафуров С.Д., Юсуфов Ш.Ф., Гафурова С.С. Воздействие лазерного излучения на живые биологические объекты. *Endless light in science* 2022; (5-5): 143-147. [Gafurov S.D., Yusufov S.F., Gafurova S.S. The effect of laser radiation on living biological objects. *Endless light in science* 2022; (5-5): 143-147].

30. Гизингер О.А., Летяева О.И., Мезенцева Е.А., Францева О.В. Использование магнитолазера в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза. Возможности и перспективы. Вестник Челябинской областной клинической больницы 2014; 3(26): 33-35. [Gizinger O.A., Letyaeva O.I., Mezentseva E.A., Frantseva O.V. Use of magnetic laser in complex therapy of inflammatory diseases of the pelvic organs. Opportunities and prospects. *Vestnik Chelyabinskoi oblastnoi klinicheskoi bol'nitsy* 2014; 3(26): 33-35].

31. Долгушин И.И., Гизингер О.А., Летяева О.И., Зиганшина Т.А. Состояние факторов антимикробной защиты репродуктивного тракта у женщин с хламидийной инфекцией до и после терапии с использованием локальных магнитолазерных воздействий. Вестник восстановительной медицины 2011; (5) (45): 50-54. [Dolgushin I.I., Gizinger O.A., Letyaeva O.I., Ziganshina T.A. State of factors of antimicrobial protection of the reproductive tract in women with chlamydial infection before and after therapy using local magneticlaser effects. *Vestnik vosstanovitel'noi meditsiny* 2011; (5) (45): 50-54].

32. Семенова И.В., Сорокин Ю.А. Физиотерапевтические воздействия в дерматовенерологии: анализ эффективности локального лазерного излучения

низкой интенсивности в комплексной терапии кандидозного поражения слизистых оболочек мочеполовой системы. *Терапевт* 2020; (12): 41-49. [Semyonova I.V., Sorokin Yu.A. Clinical and immunological efficacy and expediency of local use of low-intensity laser radiation with a wavelength of 635 nm in the treatment of infectious diseases of the genitourinary system. *Terapevt* 2020; (12): 41-49].

33. Гизингер О.А., Карандашов В.И., Зиганшин О.Р., Семенова И.В. Клинико-иммунологическая эффективность применения локального лазерного излучения низкой интенсивности с длиной волны 635 нм в терапии кандидозного поражения слизистых оболочек мочеполовой системы. *Лазерная медицина* 2019; 23(1): 6-12. [Gizinger O.A., Karandashov V.I., Ziganshin O.R., Semenova I.V. Clinical and immunological efficacy and expediency of local use of low-intensity laser radiation with a wavelength of 635 nm in the treatment of infectious diseases of the genitourinary system. *Lazernaya meditsina* 2019; 23(1): 6-12].

34. Профилактика и лечение воспалительных заболеваний в акушерстве и гинекологии с использованием метода ультразвуковой кавитации лекарственных растворов: практическое руководство для врачей. Екатеринбург: VIP-Урал; 2014. [Prevention and treatment of inflammatory diseases in obstetrics and gynecology using the method of ultrasonic cavitation of medicinal solutions: a practical guide for doctors. Yekaterinburg: VIP-Ural; 2014].

35. Котухов А.В., Гаврилюк В.С., Минчук В.С., Дежкуннов Н.В. Инновационный метод исследования акустической кавитации. Доклады Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники 2020; (4): 80-88. [Kotukhov A.V., Gavrilyuk V.S., Minchuk V.S., Dezhkunov N.V. An innovative method for studying acoustic cavitation. *Doklady Belorusskogo gosudarstvennogo universiteta informatiki i radioelektroniki* 2020; (4): 80-88].

36. Летяева О.И., Гизингер О.А., Зиганшина Т.А. и др. Возможность иммунокоррекции воспалительных заболеваний урогенитального тракта, ассоциированных с микоплазмами у женщин репродуктивного возраста. *Вестник дерматологии и венерологии* 2011; (2): 86-91. [Letyayeva O.I., Gizinger O.A., Ziganshina T.A. et al. Immunocorrection of urogenital inflammatory diseases associated with mycoplasmas in women of childbearing potential. *Vestnik dermatologii i venerologii* 2011; (2): 86-91].

37. Котенко Н.В., Борисевич О.О. Применение низкочастотной ультразвуковой кавитации как альтернативного метода лечения цервико-вагинальных антибиотикорезистентных микстинфекций. *Вестник восстановительной медицины* 2020; (6): 130-137. [Kotenko N.V., Borisevich O.O. The use of low-frequency ultrasonic cavitation as an alternative method for the treatment of cervico-vaginal antibiotic-resistant mixed infections. *Vestnik vosstanovitel'noi meditsiny* 2020; (6): 130-137].

38. Радзинский В.Е., Глухов Е.Ю., Башмакова Н.В. и др. Кавитированные растворы в репродуктивной медицине. М.: Редакция журнала StatusPraesens; 2017. [Radzinsky V.E., Glukhov E.Yu., Bashmakova N.V. et al. Cavitated solutions in reproductive medicine. Moscow: Editorial office of the journal StatusPraesens; 2017].

39. Подольян О.Ф., Царегородцева М.В. Эффективность комплексного лечения послеродового эндометрита с использованием кавитированного низкочастотным ультразвуком раствора цитокинов. *Уральский медицинский журнал* 2016; (5) (138): 10-15. [Podolyan O.F., Tsaregorodtseva M.V. Efficacy of complex treatment of postpartum endometritis by activate low-frequency ultrasound solution of cytokins. *Ural'skii meditsinskii zhurnal* 2016; (5) (138): 10-15].

40. Гизингер О.А., Летяева О.И. Ультразвуковая кавитация в терапии женщин с кандидозно-микоплазменной

инфекцией генитального тракта. Врач 2014; (1): 83-87. [Gizinger O., Letyaeva O. Ultrasonic cavitationstate in therapy women with kandidoznom-mycoplasma infection of the genital tract. Vrach 2014; (1): 83-87].

41. Ультразвуковая кавитация в профилактике и лечении акушерско-гинекологических заболеваний: практическое руководство для врачей. ФГБОУ ВО "Уральский государственный медицинский университет". Екатеринбург; 2017. [Ultrasound cavitation in the prevention and treatment of obstetric and gynecological diseases: a practical guide for doctors. Ural State Medical University. Ye-katerinburg; 2017].

42. Обоскалова Т.А., Глухов Е.Ю., Мелкозерова О.А. и др. Ультразвуковая кавитация в профилактике и лечении акушерско-гинекологических заболеваний: практическое руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. Екатеринбург: ФОТЕК; 2020. [Oboskalova T.A., Glukhov E.Yu., Melkozerova O.A. et al. Ultrasound cavitation in the prevention and treatment of obstetric and gynecological diseases: a practical guide for doctors. 2nd ed., reprint. and add. Ekterinburg: FOTEK; 2020].

43. Аполихина И.А., Саидова А.С., Арустамян А.Р. Оценка эффективности применения низкочастотной ультразвуковой кавитации лекарственных растворов в комплексном лечении инфекционно-воспалительных урогенитальных заболеваний. Медицинский оппонент 2020; 2 (10): 40-46. [Apolikhina I.A., Saïdova A.S., Arustamyan A.R. Evaluation of the effectiveness of the use of low-

frequency ultrasonic cavitation of medicinal solutions in the complex treatment of infectious and inflammatory urogenital diseases. Meditsinskii opponent 2020; 2 (10): 40-46].

Сведения об авторах:

Семёнова Инна Викторовна – к.м.н., врач высшей категории, дерматовенеролог, физиотерапевт ГБУЗ «Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер», Россия, 454048, г. Челябинск, ул. Яблочкина, 24. Автор, ответственный за переписку. in-na.semenova.72@bk.ru

Зиганшин Олег Раисович – заслуженный врач РФ, главный врач ГБУЗ «Челябинский областной кожно-венерологический диспансер», Челябинск, ул. Яблочкина, 24, 454048; заведующий кафедрой дерматовенерологии, профессор кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Россия, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

Вклад авторов:

Сбор и обработка материала, написание статьи: Семенова И.В.

Редактирование: Зиганшин О.Р.

Для ссылки: Сафонова Г.Д.¹, Кохан М.М.¹, Куклин И.А.^{1,4}, Римар О.Г.^{1,4}, Кузнецов И.Д.², Малявина М.М.³ Использование метода двойного последовательного иммунофенотипирования биоптата кожи для оптимизации процесса диагностики грибовидного микоза Южно-Уральский медицинский журнал. 2024; (1). С. 50-60

УДК 616.5 – 078.33

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА ДВОЙНОГО ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОГО ИММУНОФЕНОТИПИРОВАНИЯ БИОПТАТА КОЖИ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ ПРОЦЕССА ДИАГНОСТИКИ ГРИБОВИДНОГО МИКОЗА

Сафонова Г.Д.¹, Кохан М.М.¹, Куклин И.А.^{1,4}, Римар О.Г.^{1,4}, Кузнецов И.Д.², Малявина М.М.³

¹Государственное бюджетное учреждение Свердловской области «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии», г. Екатеринбург, Россия, 620076, ул. Щербакова, д. 8 (директор – Заслуженный врач России, д.м.н., профессор Н.В. Кунгуров)

²Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера», г. Пермь, Россия

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург, Россия

⁴ООО «УГМК-Здоровье», г. Екатеринбург, Россия

USING THE METHOD OF DOUBLE SEQUENTIAL IMMUNOPHENOTYPING OF A SKIN BIOPSY TO OPTIMIZE THE DIAGNOSIS OF MYCOSIS FUNGOIDES

Safonova G.D.¹, Kokhan M.M.¹, Kuklin I.A.^{1,4}, Rimar O.G.^{1,4}, Kuznetsov I.D.² Malyavina M.M.³

¹Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology, Ekaterinburg, Russia

²Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, Russia

³Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

⁴UMMC-Health Ltd., Ekaterinburg, Russia

РЕЗЮМЕ

Введение: Совершенствование диагностики грибовидного микоза в настоящее время остается актуальной задачей несмотря на то, что сочетанное использование современных методов (иммунофенотипирование и морфометрические исследования) позволило в достаточной степени объективизировать этот процесс. В клинической дерматологии традиционно используются патоморфологические исследования кожи, а также классический метод иммунофенотипирования образца – использование одного иммуномаркера для каждого гистологического препарата. Для диагностики грибовидного микоза рекомендуется панель, состоящая из 10-20 иммуномаркеров. Выполнение количественных и морфометрических исследований требует значительного времени и применения специального программного обеспечения, что не всегда возможно на этапе первичной диагностики, выполняемой врачом-патоморфологом.

Цель: изучение эффективности применения двойного последовательного иммунофенотипирования для визуализации иммуногистохимической картины при грибовидном микозе.

Материал и методы: Исследование выполнено на гистологическом материале ГБУ СО «УрНИИДВиИ». Проведены патоморфологические исследования, позволившие установить грибовидный микоз II стадии у 12 больных. С целью определения выраженности пролиферативного процесса Т-лимфоцитов, представляющих субстрат грибовидного микоза в коже, использован метод двойного последовательного иммунофенотипирования с использованием двух иммуномаркеров в одном гистологическом препарате.

Основные результаты: Проведенное исследование показывает эффективность применения метода двойного последовательного иммунофенотипирования в диагностике грибовидного микоза. Применение данного метода дает возможность получить более полноценную иммуноморфологическую картину за счет одновременной достоверной и объективной визуализации двух видов значимых патологических клеток, поскольку позволяет оценить их количество и взаиморасположение в каждом поле зрения. Использование данного метода позволяет уменьшить количество гистологических препаратов, необходимых для установления диагноза, способствует сокращению времени исследования.

Ключевые слова: грибовидный микоз, патоморфологические и иммуногистохимические исследования, метод двойного последовательного иммунофенотипирования

SUMMARY

Introduction: Improving the diagnosis of mycosis fungoides currently remains an urgent task, despite the fact that the combined use of modern methods (immunophenotyping and morphometric studies) has made it possible to sufficiently objectify this process. In clinical dermatology, pathomorphological studies of the skin are traditionally used, as well as the classic method of immunophenotyping a sample – the use of one immunomarker for each histological preparation. A panel consisting of 10-20 immunomarkers is recommended for the diagnosis of mycosis fungoides. Performing quantitative and morphometric studies requires considerable time and the use of spe-

cial software, which is not always possible at the stage of primary diagnostics performed by a pathologist.

Objective: to study the effectiveness of the use of double sequential immunophenotyping to visualize the immunohistochemical picture in mycosis fungoides.

Material and methods: The study was performed on histological material of Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology. Pathomorphological studies were carried out, which made it possible to establish mycosis fungoides stage II in 12 patients. In order to determine the severity of the proliferative process of T-lymphocytes representing the substrate of mycosis fungoides in the skin, the method of double sequential immunophenotyping using two immunomarkers in one histological preparation was used.

Main results: The study shows the effectiveness of using the method of double sequential immunophenotyping in the diagnosis of mycosis fungoides. The use of this method makes it possible to obtain a more complete immunomorphological picture due to simultaneous reliable and objective visualization of two types of significant pathological cells, since it allows us to estimate their number and relative position in each field of vision. The use of this method allows to reduce the number of histological preparations necessary for diagnosis, helps to reduce the time of examination.

Keywords: mycosis Fungoides, pathomorphological and immunohistochemical studies, the method of double sequential immunophenotyping

ВВЕДЕНИЕ

Грибовидный микоз (ГМ) – первичная эпидермотропная Т-клеточная лимфома кожи, характеризующаяся пролиферацией малых и средних Т-лимфоцитов с церебриформными ядрами [1-3]. Для верификации диагноза ГМ необходима полная и достоверная информация не только о клинических проявлениях и течении кожного процесса, но и о выраженности и особенностях патоморфологии (иммуноморфологии) лимфопролиферативного процесса, получаемые при выполнении патоморфологических и иммуногистохимических (ИГХ) исследований [4-6]. Совершенствование диагностики данного заболевания в настоящее время остается актуальной задачей несмотря на то, что использование современных методов иммунофенотипирования (ИФТ) в сочетании с

морфометрическими исследованиями, позволили в достаточной степени объективизировать этот процесс [7-9]. Однако выполнение морфометрических исследований требует значительного времени и применения специального программного обеспечения, что не всегда возможно на этапе первичной диагностики, выполняемой врачом-патоморфологом.

В клинической дерматологии традиционно используется классический метод ИФТ с использованием одного иммуномаркера, определяющего один иммунофенотипический признак для каждого гистопрепарата. Для диагностики ГМ рекомендовано использование 16 иммуномаркеров [1]. Однако перед исследователями нередко возникает задача выявления в одном срезе несколько антигенов, содержащихся как в разных клетках,

так и в цитоплазме и ядре одной клетки, что возможно достичь при использовании метода двойного ИФТ [10]. При этом выбор иммуномаркеров для каждого гистопрепарата зависит от конкретных целей исследователя. Применение обозначенного метода позволяет оптимизировать процесс диагностики, поскольку сочетанное использование двух иммуномаркеров позволяет получить более полную информацию о клеточном составе лимфоидного инфильтрата у больных ГМ.

Преимущества использования метода двойного ИФТ для диагностики лимфопролиферативных заболеваний кожи отмечаются единичными авторами. В частности, акцентируется внимание на том, что использование ИГХ исследования с двойной маркировкой CD3+Ki-67+, направленное на детекцию пролиферирующих Т-лимфоцитов, более информативно при проведении дифференциальной диагностики лимфопролиферативных заболеваний кожи. Применение данного метода позволяет достоверно оценить уровень пролиферативной активности лимфоцитов и обнаружить более значимые различия между бляшечным парапсориазом и ГМ, чем при использовании только одного маркера Ki-67+ [10].

Методика двойного последовательного ИФТ описана в соответствующих руководствах и не является более сложной, чем при использовании одного иммуномаркера для каждого гистопрепарата. Немаловажным фактором является сокращение времени специалиста для верификации заболевания при возможности изучения меньшего количества гистопрепаратов, содержащих

более полную информацию. Особенно это важно при исследовании такого объекта, как кожа вследствие ее разнородной структуры, когда практически невозможно обнаружение идентичных участков на различных срезах. Использование двойного последовательного ИФТ способствует также экономии гистологического материала, что имеет важное значение при исследовании биопсийного материала.

Цель исследования: изучение эффективности применения двойного последовательного ИФТ для визуализации патоморфологической и иммунофенотипической картины при ГМ II.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на гистологическом материале клиники ГБУ СО «УрНИИДВиИ». Проведены клинические и патоморфологические исследования, позволившие установить ГМ II у 12 больных с использованием стандартного способа ИФТ. Дополнительно было выполнено двойное последовательное ИФТ с целью выявления/визуализации наиболее значимых характеристик иммунофенотипической картины для ГМ II.

Из очага поражения инцизионным способом извлекали фрагмент кожи длиной 5-7 мм, шириной 2-3 мм и высотой блока 3-4 мм. Данный способ позволяет получить достаточно крупные биоптаты с минимальными механическими повреждениями, содержащие необходимое количество биологического материала для дальнейших патоморфологических и ИГХ исследований.

Патоморфологические исследования выполнены на светооптическом уровне с использованием парафиновых срезов толщиной 4-5 мкм, окрашенных гематоксилином-эозином, а также ИГХ препаратов, изготовленных в автоматическом режиме с использованием иммуногистостейнера LEICA BOND-MAX (Германия). Подбор панели антител и реагентов для диагностики лимфопролиферативных заболеваний кожи был обусловлен поставленными задачами исследования и включал 9 моноклональных антител: CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD20, CD30, а также маркеры пролиферирующих клеток (Ki-67) и имеющих признаки апоптотических изменений (P53 и Granzyme B). Апробировано использование двойной метки при различных вариантах сочетания ядерных и мембранных/цитоплазматических иммуномаркеров.

Для изучения гистологических препаратов использован микроскоп для лабораторных исследований DM 4000 B (Leica). Ввод изображений осуществляли на аппаратно-программном комплексе, включающем световой микроскоп исследовательского уровня Axio Imager M2, цифровую камеру и специализированное программное обеспечение ZEN 2012 (ZEISS, Германия), а также компьютерный блок с достаточным объемом оперативной памяти, монитор с высокой разрешающей способностью и цветопередачей.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Применение одного иммуномаркера для оценки иммуноморфологической картины на гистопрепарате дает достоверную информацию о наличии однотипных иммунопозитивных клеток в различных структурных составляющих кожи. В частности, на рисунке 1А в эпидермисе наблюдается достаточно плотное заполнение мелкого микроабсцесса Потрие клетками CD3+ и их менее плотное расположение в более крупном микроабсцессе. В другом гистопрепарате данного больного в поверхностно расположенном микроабсцессе Потрие при сочетанном использовании двух ядерных маркеров Ki-67+ и P53+ возможно получение более полной информации: наличие и взаиморасположение пролиферирующих и апоптотически измененных клеток, определение их соотношения. При этом четко визуализируется преобладание пролиферирующих клеток (Ki-67 – коричневый цвет) по отношению к количеству клеток, имеющих признаки апоптотических изменений (P53 – красный цвет). Данная тенденция прослеживается не только в лимфоцитах, содержащихся в микроабсцессе, но и в эпидермоцитах, а также в дермальном инфильтрате, расположенном в сосочковом слое дермы (рис. 1В).

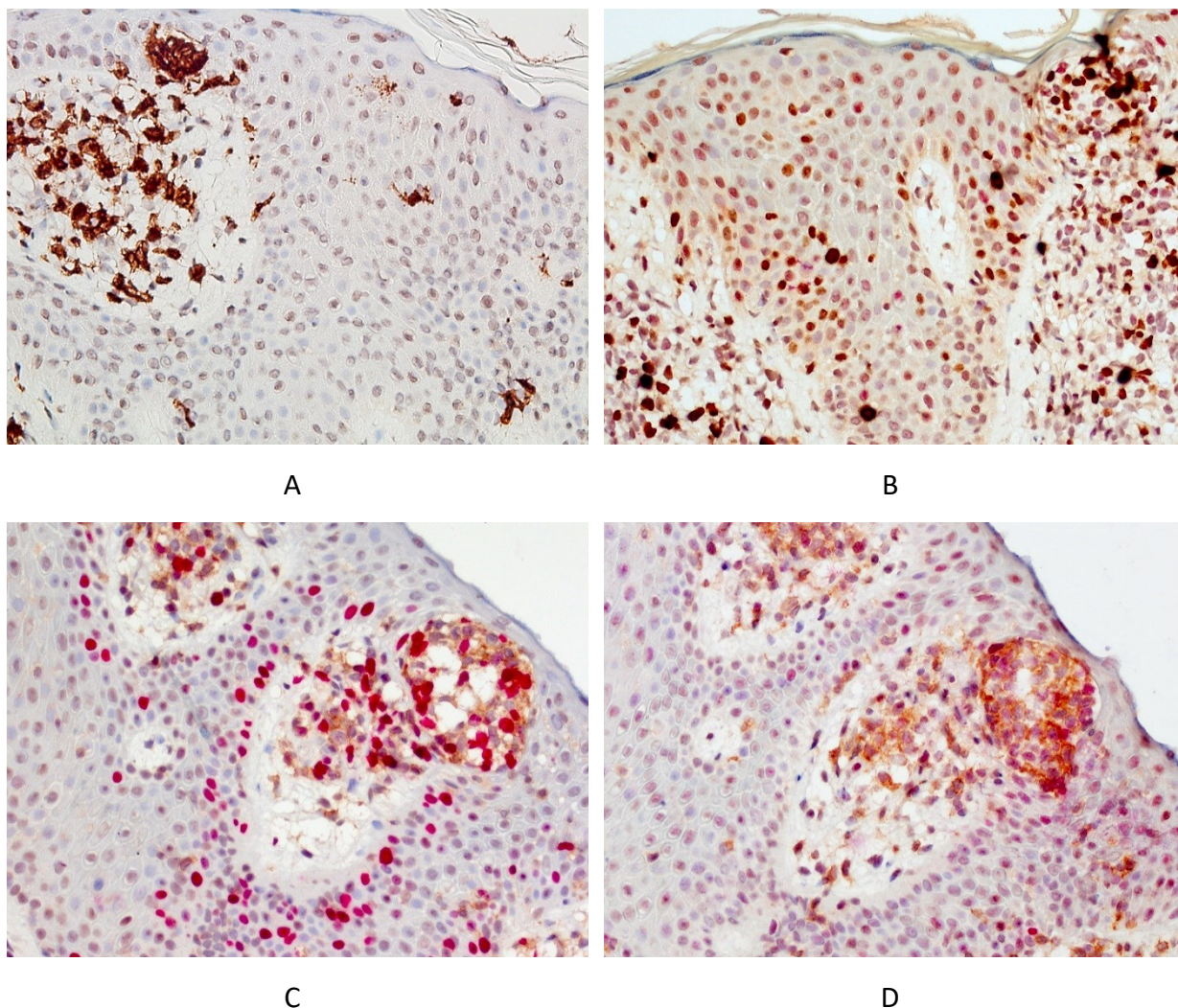


Рис. 1. Наличие различных иммунофенотипированных клеток в эпидермисе больного грибовидным микозом II стадии. 1А – CD3+ (коричневый цвет), 1В – Ki-67+ (коричневый цвет) и P53+ (красный цвет), 1С – CD4+ (коричневый цвет) и Ki-67+ (красный цвет), 1D – P53+ (коричневый цвет) и CD4+ (красный цвет). Метод ИФТ и двойного последовательно го ИФТ. Увеличение 400.

Использование сочетания «ядерный – цитоплазматический/мембранный маркеры» также возможно в различных вариациях (рис. 1С и 1D). В частности, при ГМ II у больного в составе микроабсцессов Потрие наблюдаются лимфоциты CD4+ как в сочетании с меткой Ki-67+, так и с P53+, но с превалированием пролиферирующих лимфоцитов, что

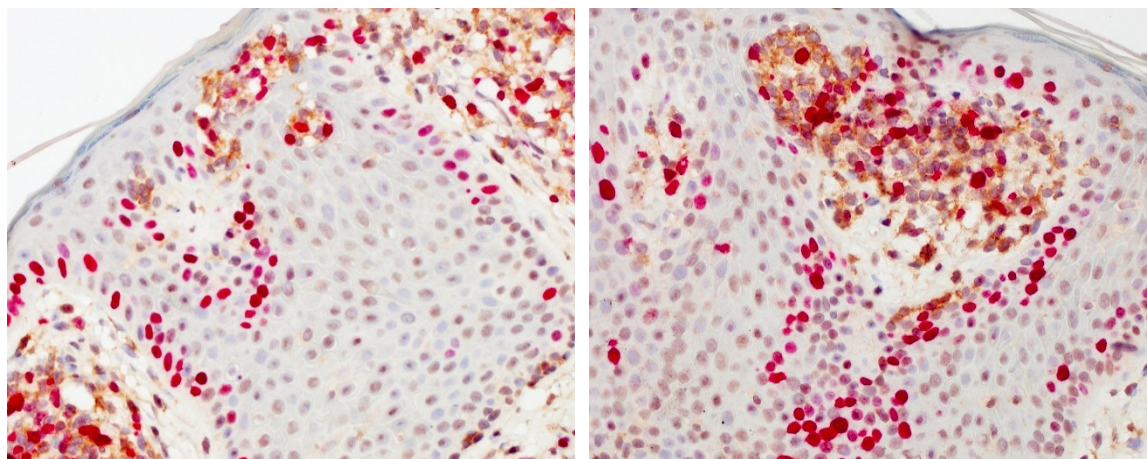
является характерным для данной стадии ГМ [1]. Определяется значительное количество пролиферирующих кератиноцитов в составе шиповатого слоя эпидермиса по сравнению с апоптотически измененными клетками.

Выполненное исследование гистопрепаратов данного больного, как и в остальных случаях при нали-

чии ГМ II, демонстрируют целесообразность и эффективность использования двух маркеров на одном образце с целью объективизации наблюдаемых изменений и экономии времени исследователя. Использование двух ядерных маркеров не представляет затруднений в оценке позитивности различных клеток, они могут использоваться в различных сочетаниях при решении определенных научных и клинических задач. В частности, сочетанное использование маркеров P53 и Ki-67 позволяет наблюдать активность процессов пролиферации и апоптоза в каждом конкретном случае, что имеет немаловажное значение для установления диагноза, а также стадии заболевания, в данном исследовании – ГМ II.

Одним из значимых критериев течения ГМ на различных стадиях

является интенсивность пролиферативного процесса как в эпидермисе, так и в дерме. При этом в различных участках эпидермиса и дермы больного ГМ II стадии прослеживаются достаточно специфические проявления, особенно в эпидермисе. Наряду с эпидермальными выростами со стандартным строением, в которых пролиферация кератиноцитов прослеживается преимущественно в базальном слое (рис. 2А), имеются эпидермальные выросты, содержащие микроабсцессы Потрие, в которых наблюдается значительная активация процесса пролиферации кератиноцитов вблизи микроабсцессов (рис. 2В). При этом необходимо отметить, что как микроабсцессы Потрие, так и дермальные инфильтраты содержат в своем составе значительное количество пролиферирующих Т-лимфоцитов (рис. 2А, 2В).



А

В

Рис. 2. Выраженность пролиферативного процесса в различных участках эпидермиса и дермы больного грибвидным микозом II стадии. CD4+ (коричневый цвет) и Ki-67+ (красный цвет). Метод двойного последовательного ИФТ. Увеличение 400.

Наиболее удачным сочетанием при использовании двойного последовательного ИФТ в диагностике

ГМ является сочетанное использование моноклональных антител CD4 и CD8. Преимуществом при одновре-

менном использовании маркеров Т-лимфоцитов – хелперов и супрессоров – является повышение объективизации исследований в каждом конкретном случае. Для диагностики ГМ важным критерием является определение соотношения пролиферирующих хелперов CD4+ и супрессоров CD8+ в составе дермального

инфильтрата. При использовании метода двойного последовательного ИФТ возможно одновременно в каждом поле зрения визуализировать наличие и соотношение данных лимфоцитов (рис. 3). Превалирование хелперов над супрессорами считается характерным при данном заболевании (рис. 3А и 3В) [1].

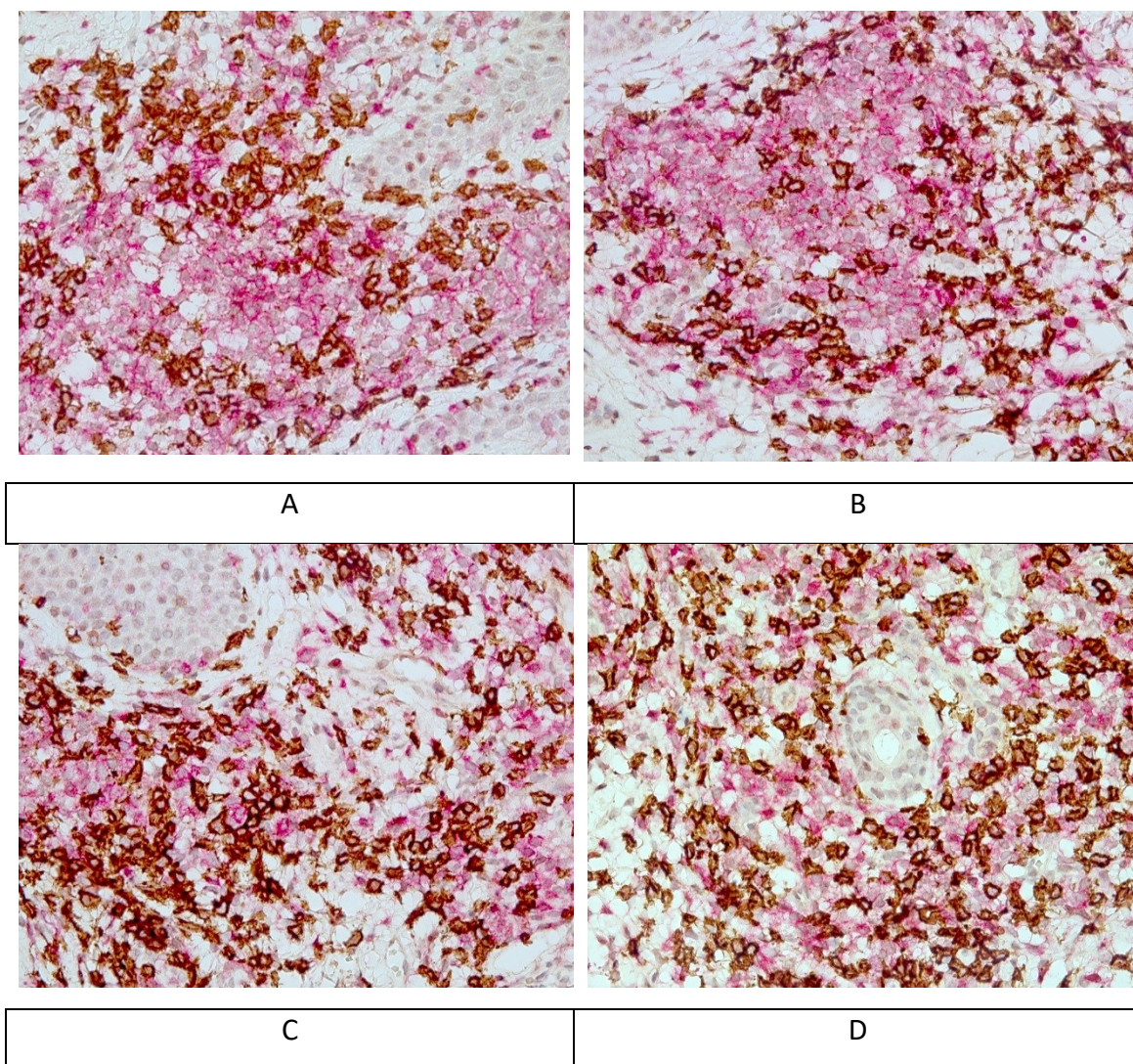


Рис. 3. Наличие CD8+ (коричневый цвет) и CD4+ (красный цвет) лимфоцитов в различных участках дермы больного ГМ II. 3А и 3В – превалирование CD4+, 3С и 3D – превалирование CD8+. Метод двойного последовательного ИФТ. Увеличение 400.

На рисунках 3С и 3D демонстрируется превалирование клеток

CD8+ в инфильтрате, представляющих реактивную субпопуляцию кле-

ток-супрессоров, что при ГМ может являться благоприятным прогностическим признаком [11].

Определенное представление для сопоставления выраженности процессов пролиферации и апоптоза в более позднем периоде ГМ возможно получить при визуализации патоморфологической картины после

одновременного использования для иммунофенотипирования маркеров Granzyme B и Ki-67. Данный критерий важен при определении стадии заболевания. Известно, что для ГМ II стадии характерно превалирование пролиферирующих Т-лимфоцитов в составе дермального инфильтрата (рис. 4).

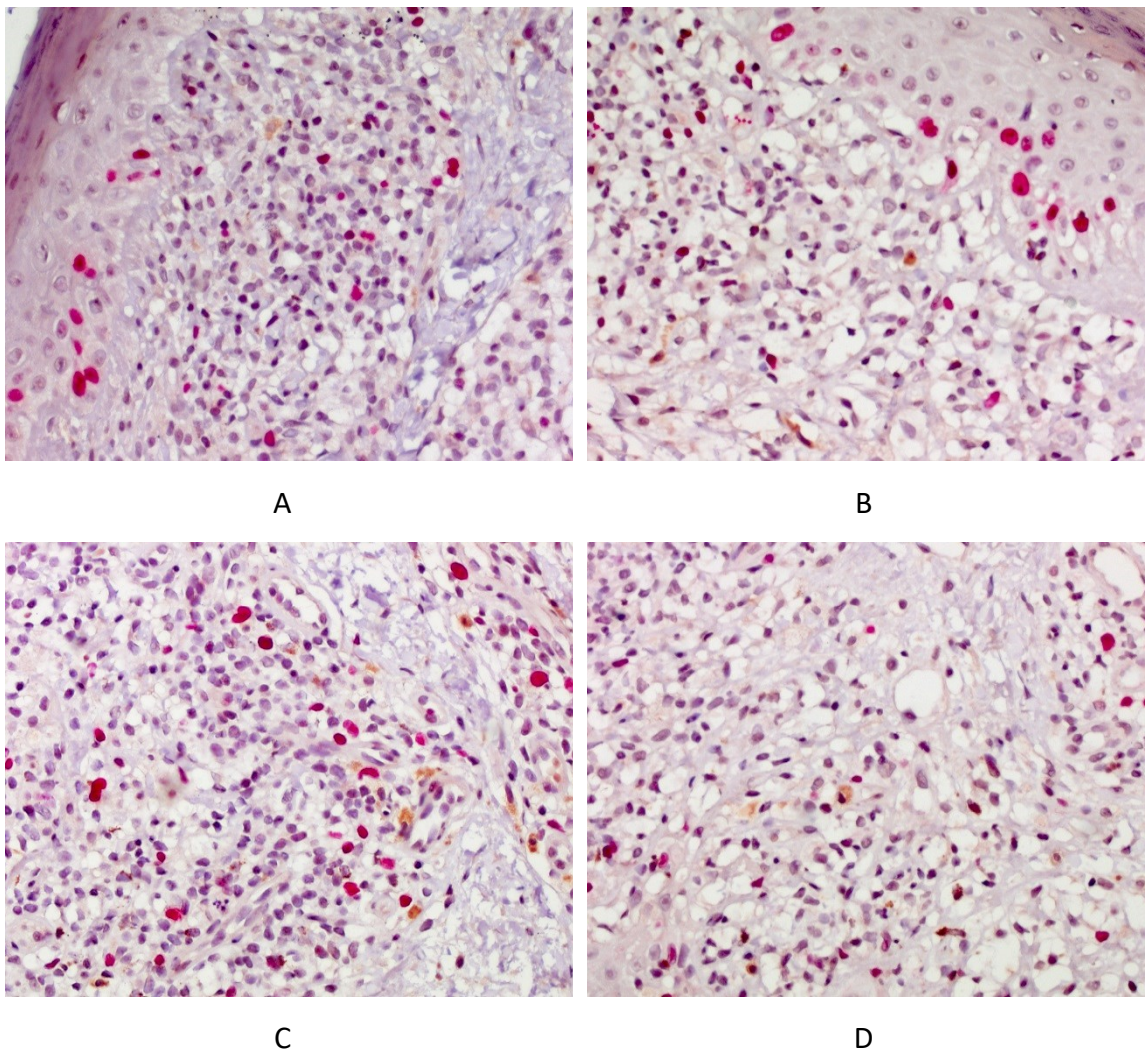


Рис. 4. Соотношение клеток Granzyme B+ (коричневый цвет) и Ki-67+ (красный цвет) в составе эпидермиса (4А и 4В) и дермы (4 С и 4D). Метод двойного последовательного ИФТ. Увеличение 400.

Таким образом, различные варианты сочетанного использова-

ния необходимых для диагностики иммуномаркеров позволяют полу-

чить более четкие критерии течения лимфопролиферативного заболевания. Возможность одновременной комплексной визуализации клеточного состава наиболее значимых структурных составляющих при ГМ, таких как дермальный инфильтрат и микроабсцессы Потрие, после двойного иммунофенотипирования способствует повышению объективности и достоверности результатов диагностики, поскольку в одном и том же участке (поле зрения) возможно наблюдать не только количество лимфоцитов, типированных различными иммуномаркерами, но и определить их соотношение и взаиморасположение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В процессе верификации диагноза ГМ эффективно применение метода двойного последовательного ИФТ, поскольку использование данного метода позволяет оптимизировать визуализацию патоморфологической картины и выявить характерные иммунофенотипические особенности данного заболевания, сократить время исследования, уменьшить объем материала при повышении объективности и достоверности исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Грибовидный микоз. Клинические рекомендации. 2023. URL : https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/223_2 (дата обращения : 27.02.2024). [Fungal mycosis. Clinical recommendations. 2023. URL : https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/223_2 (accessed: 27.02.2024)].
2. Виноградова Ю.Е., Потеекаев Н.С., Виноградов Д.Л. Лимфомы кожи: диагностика и лечение. М.: Практическая медицина; 2014. [Vinogradova Yu.E., Potekaev N.S., Vinogradov D.L. Skin lymphomas: diagnosis and treatment. M.: Practical medicine; 2014].
3. Raghavan S.S., Kim J. Histopathologic approach to epidermotropic lymphocytic infiltrates. *Semin Cutan Med Surg* 2018; 37(1): 56-60.
4. Белоусова И.Э., Туманян Г.С., Поддубная И.В. Диагностика и лечение первичных лимфом кожи: практическое руководство. М.: ООО МСД Фармасьютикалс; 2015. [Belousova I.E., Tumanyan G.S., Poddubnaya I.V. Diagnosis and treatment of primary skin lymphomas: a practical guide. M.: MSD Pharmaceuticals LLC; 2015].
5. Cerroni L. Mycosis fungoides-clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment. *Semin Cutan Med Surg* 2018; 37(1): 2-10.
6. Kelati A., Gallouj S., Tahiri L. et al. Defining the mimics and clinico-histological diagnosis criteria for mycosis fungoides to minimize misdiagnosis. *Int J Womens Dermatol* 2017; 3(2): 100-106.
7. Сафонова Г.Д., Кохан М.М., Зильберберг Н.В. и др. Оптимизация диагностики и перспективы патогенетических исследований первичных лимфом кожи (обзор литературы). *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований* 2014; 12(2): 264-268. [Safonova G.D., Kokhan M.M., Zilberberg N.V. et al. Optimization of diagnosis and prospects for pathogenetic studies of primary skin lymphomas (review). *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy* 2014; 12(2): 264-268].
8. Куклин И.А., Кохан М.М., Сафонова Г.Д. и др. Грибовидный микоз: совершенствование диагностики ранних и поздних стадий с помощью квантифицированной оценки результатов иммуногистохимического исследования биоптата кожи. *Лечащий врач* 2018; 11: 15-19. [Kuklin I.A., Kokhan M.M., Safonova G.D. et al. Mycosis Fungoides: improving the diagnosis of early and late stages using quantified evaluation of the results of immuno-

histochemical examination of skin biopsy. Lechashchii vrach 2018; 11: 15-19].

9. Куклин И.А., Кохан М.М., Сафонова Г.Д., Коробков И.В. Предварительная диагностика ранних и поздних стадий грибovidного микоза : свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2018665714 Российская Федерация : №2018663393: заявл. 20.11.2018: опубл.: 10.12.2018. [Kuklin I.A., Kohan M.M., Safonova G.D., Korobkov I.V. Preliminary diagnosis of early and late stages of fungal mycosis : certificate of state registration of the computer program No.2018665714 Russian Federation : No. 2018663393: application 20.11.2018: publ.: 10.12.2018].

10. Жуков А.С., Белоусова И.Э., Хайрутдинов В.Р. и др. Уровень пролиферативной активности лимфоцитов при грибovidном микозе и бляшечном парapsориазе. Вестник дерматологии и венерологии 2014; 1: 30-36. [Zhukov A.S., Belousova I.E., Khairutdinov V.R. et al. Level of the proliferative activity of lymphocytes in case of mycosis fungoides and plague parapsoriasis. Vestnik dermatologii i venerologii 2014; 1: 30-36].

11. De Marchi S.U., Stinco G., Errichetti E. et al. The Influence of the Co-expression of CD4 and CD8 in Cutaneous Lesions on Prognosis of Mycosis Fungoides: A Preliminary Study. J Skin Cancer 2014; 2014: 624143.

Сведения об авторах:

Сафонова Галина Дмитриевна – к.б.н., старший научный сотрудник научного экспериментально-лабораторного отдела ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии», г. Екатеринбург, ORCID: 0000-0003-2762-9282

Кохан Муза Михайловна – Заслуженный врач России, д.м.н., профессор, заведующий научным клиническим отделом дерматологии ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дер-

матовенерологии и иммунопатологии», г. Екатеринбург, mkokhan@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6353-6644

Куклин Игорь Александрович – д.м.н., доцент, старший научный сотрудник научного клинического отдела дерматологии ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии», kuklin71@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2340-1945, автор, ответственный за переписку.

Римар Ольга Генриховна – младший научный сотрудник научного клинического отдела дерматологии ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии», 620076, г. Екатеринбург, ул. Щербакова, д.8, k27082003@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-8597-9630

Кузнецов Игорь Дмитриевич – к.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера», г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26, t516xc@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-1138-4890

Малявина Марина Максимовна – студент, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования : Сафонова Г.Д., Кохан М.М.

Сбор и обработка материала : Сафонова Г.Д., Куклин И.А., Римар О.Г.

Написание текста : Сафонова Г.Д.

Редактирование : Кохан М.М., Кузнецов И.Д., Малявина М.М.

Для ссылки: Гурбо О.П., Матусевич С.Л., Бахлыкова Е.А., Ковкова Г.Ю.
Распространенность коморбидной патологии среди больных вульгарным псориазом Южно-Уральский медицинский журнал. 2024; (1). С. 61-68.

УДК 616.517; 616.34-008.6; 616.34-008.87

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ СРЕДИ БОЛЬНЫХ ВУЛЬГАРНЫМ ПСОРИАЗОМ

Гурбо О.П., Матусевич С.Л., Бахлыкова Е.А., Ковкова Г.Ю.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тюмень

PREVALENCE OF COMORBID PATHOLOGY AMONG PATIENTS WITH PSORIASIS VULGARIS

Gurbo O.P., Matusevich S.L., Bakhlykova E.A., Kovkova G.Yu.

Federal State Budgetary Educational Establishment of Higher Education "Tyumen State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation

РЕЗЮМЕ

Цель. Установить распространенность коморбидной патологии среди пациентов с вульгарным псориазом и степень влияния сопутствующей патологии на выраженность кожного процесса.

Материалы и методы исследования. Было обследовано 120 пациентов с установленным диагнозом вульгарный псориаз, стаж заболевания $10,2 \pm 4,5$ лет (средний возраст пациентов $40,5 \pm 6,6$ лет). Степень тяжести вульгарного псориаза определяли по индексу PASI. Индекс коморбидности оценивали по шкале CIRS (Cumulative Illness Rating Scale), в исследовании приняли участие лица со значением индекса от 0 до 28 баллов. Статистическая обработка данных проводилась с расчетом коэффициентов корреляции Пирсона, Фишера в программе IBM SPSS Statistics (версия 26), достоверность результатов при $p < 0,05$.

Результаты исследования. Среди больных вульгарным псориазом отмечается высокая распространенность коморбидной патологии (69,2%), среди которой наиболее часто встречается патология сердечно-сосудистой системы – с ИБС (29,2%), с АГ (38,3%), а также ожирение (25,0%), патология опорно-двигательного аппарата (23,3%). Наличие коморбидной патологии отягощает течение псориаза по данным индекс PASI ($p < 0,05$) и в меньшей степени оказывает влияние на психоэмоциональный статус ($p > 0,05$).

Заключение. Коморбидные заболевания необходимо рассматривать как дополнительный воспалительный процесс, который запускает ряд иммуноопосредованных и провоспалительных реакций, а также учитывать это при выборе тактики лечения пациентов с вульгарным псориазом.

Ключевые слова: вульгарный псориаз, коморбидные заболевания, микробиота кишечника

SUMMARY

Aim. To identify the prevalence of psoriasis vulgaris and the level of influence of concomitant pathology on the severity of the skin process.

Materials and methods of research. 120 patients with a defined diagnosis of psoriasis vulgaris were studied; the disease length was $10,2 \pm 4,5$ years (mean age of patients was $40,5 \pm 6,6$ years). The severity of psoriasis vulgaris was determined using the PASI index. The comorbidity index was assessed using the CIRS (Cumulative Illness Rating Scale); individuals with an index value from 0 to 28 points had been included to the study. Statistical processing of the data was carried out with the calculation of Pearson and Fisher correlation coefficients in the IBM SPSS Statistics program (version 26), the reliability of the results was at $p < 0.05$.

Research results. Among patients with vulgar psoriasis, there is a high prevalence of comorbid pathology (69,2%), the most common pathology is of the cardiovascular system – ischemic heart disease (29,2%), hypertension (38,3%), as well as obesity 25,0%, pathology of the musculoskeletal system was observed at 23,3% of patients. The presence of comorbid pathology worsens the course of psoriasis according to the PASI index ($p < 0,05$) but has a less impact on the psycho-emotional status ($p > 0,05$).

Conclusion. Comorbid diseases must be considered as an additional inflammatory process that triggers a number of immune-mediated and pro-inflammatory reactions and, thus, must be taken into account when choosing treatment approaches for patients with psoriasis vulgaris.

Key words: psoriasis vulgaris, comorbid diseases, intestinal microflora

Актуальность. Среди всех хронических дерматозов наибольшее распространение имеет псориаз, при этом частота развития коморбидных заболеваний со стороны многих органов и систем также чаще встречается среди пациентов с псориазом [1, 2].

Хорошо изучена связь патологического процесса на коже и психических расстройств, однако, что является первичным звеном в патогенезе данных состояний, до сих пор остается неясным. Известно, что пси-

риаз также является социально-экономической проблемой, а наличие сопутствующих заболеваний в значительной степени снижает качество жизни пациентов, увеличивает распространенность депрессивных и тревожных расстройств (у пациентов с псориазом депрессия встречается в 58% случаев) [3, 4], а около 10% пациентов с псориазом рассматривают возможность суицида [5].

Также одним из частых коморбидных состояний при псориазе

является патология сердечно-сосудистой системы [6, 7, 8, 9], общая распространенность которой в ряде исследований достигает 59,0%. При этом артериальная гипертензия в общей структуре сердечно-сосудистой патологии чаще занимает первое место (52,8%), далее ишемическая болезнь сердца 34,9%, а при наличии псориатического артрита их частота встречаемости увеличивается – 68,2% и 42,7%, соответственно. Такая взаимосвязь кардиоваскулярной патологии и псориатической болезни определяется наличием хронического системного воспаления, связанного с Т-хелперами, провоспалительными цитокинами, ФНО-альфа и 6,16- интерлейкинами [6].

Также было установлено, что риск развития инфарктов и инсультов у больных псориазом резко повышается в связи с наличием системного воспаления, снижением резистентности к инсулину и развитием дисфункции эпителиальных клеток. В связи с этим развитие метаболического синдрома и отдельных его компонентов у пациентов с псориазом также в разы выше, чем без него [10, 11].

Среди наиболее часто встречающихся патологий со стороны желудочно-кишечного тракта в общей популяции больных вульгарным псориазом являются болезнь Крона и язвенный колит [12], по данным регистра PSOLAR составляет 2,3% [13]. Такая связь с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) также объясняется общностью в генетических и иммунологических факторах, в частности генетическим полиморфизмом интерлейкина 23-R [14]. Кроме того, среди пациентов с ВЗК в

значительной степени повышается риск возникновения псориаза, псориатического артрита, иммуновоспалительных заболеваний со стороны скелетно-мышечной системы [15].

Кроме того, одним из важных направлений в изучении развития псориаза отводят оценке патогенетических связей с заболеваниями кишечника, в частности его дисбиоза. Известно, что наличие изменений со стороны количественного и качественного соотношения микрофлоры у пациентов зачастую приводит к нарушению кишечной проницаемости, которое влечет за собой развитие хронического воспаления как локального характера в слизистой оболочке кишечника, так и системного. В частности, происходит молекулярная мимикрия бактерий и персистенция *Streptococcus pyogenes* с антигенами, сходными с антигенными детерминантами кожи, что ведет к расширению популяции аутореактивных к коже Т-клеток, индукции и прогрессированию хронического псориатического воспаления [16]. В связи с этим на сегодняшний день, одним из важных подходов в лечении вульгарного псориаза отводят коррекции дисбиоза кишечника [17, 18].

В целом, такие патогенетические параллели наличия дисбиоза кишечника и псориаза наблюдаются также при воспалительных заболеваниях кишечника, метаболическом синдроме, депрессии и сердечно-сосудистых заболеваниях, которые являются коморбидными при псориазе [18, 19, 20]. В связи с чем, имеется необходимость более глубокого изучения этих закономерностей, что позволит дополнить имеющиеся методы лечения и сформировать эф-

фективные меры профилактики развития осложнений и рецидивов псориаза.

Цель исследования. Выявить распространенность коморбидной патологии среди пациентов с вульгарным псориазом и степень ее влияния на выраженность кожного процесса.

Материалы и методы исследования. В исследовании приняли участие 120 пациентов с установленным диагнозом вульгарный псориаз, стаж заболевания составил $10,2 \pm 4,5$ лет (средний возраст пациентов $40,5 \pm 6,6$ лет). Кроме того, дополнительно было обследовано 40 дерматологически здоровых лиц (контрольная группа) по полу и возрасту сопоставимых с группой больных вульгарным псориазом (средний возраст исследуемых – $39,8 \pm 5,4$ лет). Для оценки степени тяжести вульгарного псориаза рассчитывали индекс PASI.

Индекс коморбидности оценивали по шкале CIRS (Cumulative Illness Rating Scale), где каждый из 14 вопросов оценивал патологию той или иной системы организма по степени выраженности от 0 до 3 баллов. Максимальное количество баллов по результатам расчета индекса коморбидности CIRS составляет 56

баллов, что говорит о тяжелой декомпенсированной патологии, однако в нашем исследовании приняли участие лица со значением индекса от 0 до 28 баллов.

Оценка психоэмоционального статуса включала в себя определение качества жизни по индексу качества жизни дерматологических больных (DLQI) и уровня депрессии по шкале Бека.

Статистическая обработка данных проводилась с расчетом коэффициентов корреляции Пирсона, Фишера в программе IBM SPSS Statistics (версия 26), достоверность результатов при $p < 0,05$.

Результаты исследования. По результатам исследования было установлено наличие сопутствующей патологии у 69,2% больных вульгарным псориазом. При этом наиболее частой патологией среди общей выборки оказалась сердечно-сосудистая, в частности 29,2% с ИБС и 38,3% с артериальной гипертензией, а также 25,0% пациентов с ожирением и 23,3% с патологией опорно-двигательного аппарата (рис.1). Статистически значимые отличия в сравнении с контрольной группой были установлены среди больных с ИБС, АГ и ожирением ($p < 0,05$).

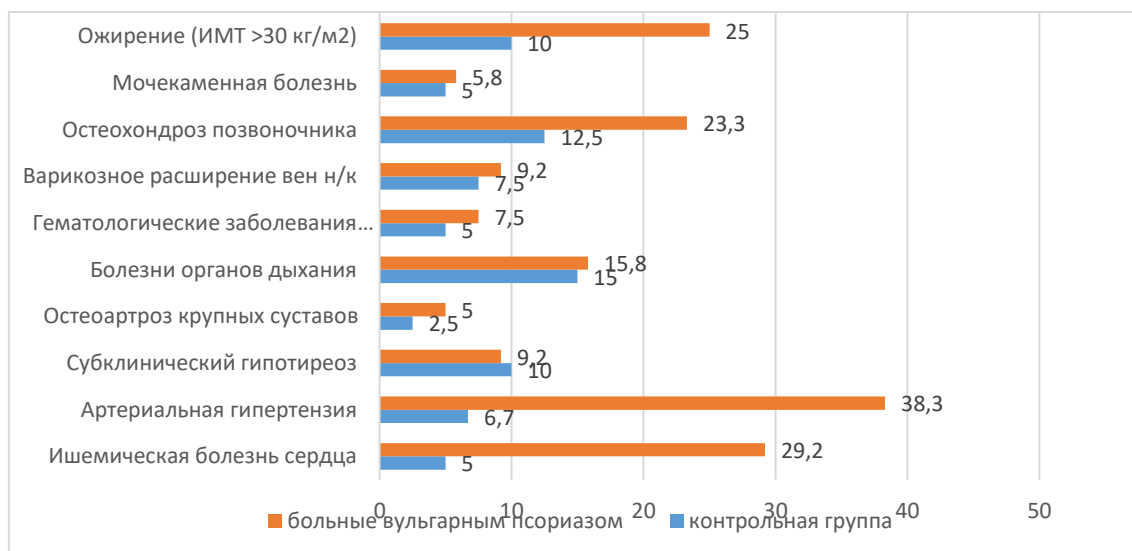


Рис. 1. Распространенность коморбидной патологии у пациентов с вульгарным псориазом и контрольной группы, n (%)

По данным шкалы оценки коморбидности CIRS у 27,5% исследуемых насчитывалось от 11 до 20 баллов, что говорит о наличии ранее перенесенных заболеваний, не требующих постоянной медикаментозной терапии, тогда как 41,7% больных псориазом оказались лица с хроническими заболеваниями в стадии ремиссии, постоянно принимающие

лекарственные препараты, в зависимости от количества заболеваний по различным органам и системам, набравшие от 21 до 28 баллов.

Кроме того, было установлено, что наличие сопутствующей патологии статистически достоверно оказывает влияние на степень выраженности псориатического процесса ($p < 0,05$).

Таблица 1. – Влияние сопутствующей патологии на психоэмоциональный статус и выраженность вульгарного псориаза, ($M \pm SD$)

Показатели	Без сопутствующей патологии, n=37	С сопутствующей патологией, n=83	Достоверность различий
Индекс PASI, баллы	41,91 $\pm$ 8,54	56,41 $\pm$ 9,67	$p < 0,05^*$
DLQI, баллы	18,94 $\pm$ 6,10	19,56 $\pm$ 6,31	$p > 0,05$
Шкала Бэка, баллы	26,84 $\pm$ 8,01	28,1 $\pm$ 7,98	$p > 0,05$

Примечание: * – статистически значимые отличия между сравниваемыми группами, $p < 0,05$.

Так, у пациентов, чей индекс коморбидности CIRS был в пределах от 0 до 10 баллов, выраженность

вульгарного псориаза по шкале PASI составила 41,91 $\pm$ 8,54 баллов, тогда как у пациентов с индексом комор-

бидности CIRS от 11 до 28 баллов – степень выраженности вульгарного псориаза была значительно выше – $56,41 \pm 9,67$ баллов. При этом значительных отличий по влиянию на качество жизни (DLQI) и уровень депрессии (шкала Бека) среди исследуемых групп установлено не было ($p > 0,05$) (таб.1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие коморбидных заболеваний в значительной степени отягощает течение псориазического процесса, может влиять на тяжесть осложнений и количество рецидивов за год, что в значительной степени определяет выбор тактики лечения таких пациентов. Таким образом, коморбидные заболевания необходимо рассматривать как дополнительный воспалительный процесс, запускающий ряд иммуноопосредованных и провоспалительных реакций, отягощающих течение псориаза [12, 18]. В связи с чем, тактика и ведение пациентов с вульгарным псориазом и наличием коморбидных заболеваний требует системного и междисциплинарного подхода.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Бакулев А.Л. Псориаз: клинические особенности, факторы риска и ассоциированные коморбидные состояния. Клиническая фармакология и терапия 2019; 28(1): 35-39. [Bakulev A.L. Clinical features of psoriasis, risk factors and associated comorbidity. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya 2019; 28(1): 35-39.]
2. Котова Е.Г., Александрова Г.А., Кобякова О.С. и др. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2019 году: статистические материалы. Часть IV. М.; 2020. [Kotova E.G., Alexandrova G.A., Kobyakova O.S. et al. The gen-

eral morbidity of the adult population of Russia in 2019: statistical materials. Part IV. Moscow; 2020.]

3. Круглова Л.С., Пушкина А.В., Хотко А.А. Псориаз и психиатрическая коморбидность. Фарматека 2019; 26(8): 8-13. [Kruglova L.S., Pushkina A.V., Khotko A.A. Psoriasis and psychiatric comorbidity. Farmateka 2019; 26(8): 8-13].

4. Маркевич Е.Б., Станько Э.П., Хворик Д.Ф. Псориаз, ассоциированный с психическими расстройствами: обзор литературы. Дерматовенерология. Косметология 2021; 7(4): 315-324. [Markevich E., Stanko E., Khvorik D. Psoriasis associated with mental disorders: a literature review. Dermatovenerologiya. Kosmetologiya 2021; 7(4): 315-324].

5. Маглаперидзе М., Баткаев Э.А., Сепиашвили Р.И., Баткаева Н.В. Псориаз и коморбидные заболевания. Вестник последипломного медицинского образования 2021; 2: 20-26. [Maglaperidze M., Batkaev E.A., Sepiashvili R.I., Batkaeva N.V. Psoriasis and comorbid diseases. Vestnik poslediplomnogo meditsinskogo obrazovaniya 2021; 2: 20-26].

6. Баткаева Н.В., Баткаев Э.А., Гитинова М.М. и др. Особенности заболеваний сердечно-сосудистой системы у больных тяжелыми и среднетяжелыми формами псориаза. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина 2018; 22(1): 92-101. [Batkaeva N.V., Batkaev E.A., Gitinova M.M. et al. Especially diseases of the cardiovascular system in patients with severe and medium-severe plaque psoriasis. Vestnik Rossiiskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina 2018; 22(1): 92-101].

7. Ковалева Ю.С., Ведлер А.А. Псориаз и сердечно-сосудистая коморбидность – взаимоотношающаяся связь. Медицинский совет 2023; 17(13): 24-31. [Kovaleva Yu.S., Vedler A.A. Cardiovascular comorbidity – a mutually aggravating relationship. Meditsinskii sovet 2023; 17(13): 24-31].

8. Смирнова И.О., Владимиров И.С. Псориаз и сердечно-сосудистая

коморбидность (обзор литературы). Медицинский алфавит 2020; 6: 18-21. [Smirnova I.O., Vladimirova I.S. Psoriasis and cardiovascular comorbidity (literature review). Meditsinskii alfavit 2020; 6: 18-21].

9. Tablazon I.L., Al-Dabagh A., Davis S.A., Feldman S.R. Risk of cardiovascular disorders in psoriasis patients: current and future. Am J Clin Dermatol 2013; 14: 1-7.

10. Дворянкова Е.В., Корсунская И.М., Соркина И. Метаболический синдром и псориаз. Врач 2018; 29(7): 30-32. [Dvoryankova E., Korsunskaya I., Sorkina I. Metabolic syndrome and psoriasis. Vrach 2018; 29(7): 30-32].

11. Langan S.M., Seminara N.M., Shin D.B. et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis A populationbased study in the United Kingdom. J Invest Dermatol 2012; 132: 556-562.

12. Круглова Л.С., Львов А.Н., Каграманова А.В., Князев О.В. Псориаз и воспалительные заболевания кишечника: пути патогенеза и вопросы выбора генно-инженерных препаратов (обзор литературы). Альманах клинической медицины 2019; 47(6): 568-578. [Kruglova L.S., Lvov A.N., Kagramanova A.V., Knyazev O.V. Psoriasis and inflammatory bowel diseases: pathogenetic pathways and the choice of biologic therapy (a literature review). Al'manakh klinicheskoi meditsiny 2019; 47(6): 568-578].

13. Loftus E.V., Augustin M., Bissonnette R. et al. Mo1884 Prevalence of Inflammatory Bowel Disease Among Patients with Psoriasis and Incidence of Serious Infections in This Subset: Results from the PSOLAR Registry. Gastroenterology 2016; 150(4): S805.

14. Pappu R., Ramirez-Carrozzi V., Ota N. et al. The IL-17 family cytokines in immunity and disease. J Clin Immunol 2010; 30(2): 185-195.

15. Cohen R., Robinson D Jr, Parimore C. et al. Autoimmune disease concomitance among inflammatory bowel disease patients in the United States, 2001-2002. Inflamm Bowel Dis 2008; 14(6): 738-743.

16. Гончаров А.А., Долгих О.В. Иммунологические и генетические особенности патогенетической ассоциации псориаза и дисбиоза толстого кишечника. Инфекция и иммунитет 2021; 11(2): 237-248. [Goncharov A.A., Dolgikh O.V. Immunological and genetic features of pathogenetic association between psoriasis and colonic dysbiosis. Infektsiya i immunitet 2021; 11(2): 237-248].

17. Гурбо О.П., Фролова О.И., Матусевич С.Л. Опыт применения препаратов аутомикрофлоры кишечника у пациентов с функциональными нарушениями в комплексной терапии вульгарного псориаза. Лечащий врач 2023; 26(5): 12-16. [Gurbo O.P., Frolova O.I., Matusevich S.L. Experience of intestinal automicroflora drugs use in patients with functional disorders in the complex therapy of psoriasis vulgaris. Lechashchii vrach 2023; 26(5): 12-16].

18. Кунгуров Н.В., Матусевич С.Л., Филимонкова Н.Н., Бахлыкова Е.А. Псориатическая болезнь и коморбидность. Тюмень : РИЦ «Айвекс»; 2015. [Kungurov N.V., Matusevich S.L., Filimonkova N.N., Bakhlykova E.A. Psoriatic disease and comorbidity. Tyumen : RIC "Ivex"; 2015].

19. Alesha D.I., Alshamrani H.M., Alzahrani Y.A. et al. The role of gut microbiome in the pathogenesis of psoriasis and the therapeutic effects of probiotics. J Family Med Prim Care 2019; 8: 3496-3503.

20. Sikora M., Stec A., Maciejewska M.I. et al. Gut Microbiome in Psoriasis: An Updated Review. Pathogens 2020; 9(6): 463.

Сведения об авторах:

Гурбо Ольга Петровна – врач-дерматовенеролог университетской многопрофильной клиники ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, город Тюмень,

ribka.olga@bk.ru, тел.: + 7-905-857-40-04. Автор, ответственный за связь с редакцией

Матусевич Сергей Львович – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, город Тюмень, slvovich72@yandex.ru, 625003, г. Тюмень, ул. Республики 1, + 7 (902) 818-02-61

Бахлыкова Елена Анатольевна – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, город Тюмень, elbah@yandex.ru, 625003, г. Тюмень, ул. Республики 1, + 7(922) 260-34-14

Ковкова Галина Юрьевна – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, город Тюмень, gala6689@mail.ru, 625003, г. Тюмень, ул. Республики 1, +7 (904) 493-27-88

Вклад авторов:

Научное руководство, концепция исследования, итоговые выводы: Матусевич С.Л.,

Сбор и обработка материала, написание статьи: Гурбо О.П., Бахлыкова Е.А., Ковкова Г.Ю.

Научное руководство, доработка текста, итоговые выводы: Матусевич С.Л., Бахлыкова Е.А.

Для ссылки: Осиков М.В.^{1,2}, Шишкова Ю.С.¹, Шеломенцев А.В.^{1,3} Современные представления о взаимодействии мелатонина, локального иммунитета и кишечной микробиоты: роль при патологии центральной нервной системы Южно-Уральский медицинский журнал. 2024; (1). С. 69-78.

УДК:616.8-02:612.017./062:612

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВЗАИМОДЕЙСТВИИ МЕЛАТОНИНА, ЛОКАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА И КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ: РОЛЬ ПРИ ПАТОЛОГИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Осиков М.В.^{1,2}, Шишкова Ю.С.¹, Шеломенцев А.В.^{1,3}

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Россия, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения "Челябинская областная клиническая больница", Россия, 454080, г. Челябинск, ул. Воровского, 70

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения "Челябинский областной клинический терапевтический госпиталь для ветеранов войн", Россия, 454080, г. Челябинск, ул. Медгородок, 8

Адрес для переписки: Шеломенцев Алексей Викторович, alexei.shelomenczev@yandex.ru

MODERN IDEAS ABOUT THE INTERACTION BETWEEN MELATONIN, LOCAL IMMUNITY AND INTESTINAL MICROBIOTA: ROLE IN CENTRAL NERVOUS SYSTEM PATHOLOGY

Osikov M.V.¹, Shishkova Yu.S.¹, Shelomentsev A.V.^{1,3}

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South Ural State Medical University", Russian Federation, 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64

²State Budgetary Healthcare Institution «Chelyabinsk Regional Clinical Hospital», Russia, 454080, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 70

³State Budgetary Healthcare institution "Chelyabinsk Regional Clinical Therapeutic Hospital for War Veterans" Russia, 454080, Chelyabinsk, Medgorodok str., 8

РЕЗЮМЕ

Введение. В статье приведен обзор современных литературных данных о механизмах взаимодействия мелатонина, микробиоты кишечника и локального иммунитета, и их роль при патологии центральной нервной системы. Подчеркивается важность понимания этого взаимодействия для разработки новых методов профилактики, терапии при заболеваниях центральной нервной системы.

Цель: проанализировать исследования о механизмах действия мелатонина и его влияния на микробиоту кишечника, локальный иммунный статус в контексте возможного применения при патологии центральной нервной системы, за период с 2019 по 2023 год.

Материалы и методы: поиск работ по теме осуществлялся с помощью Pubmed и Российского индекса научного цитирования с использованием ключевых слов: «melatonin», «intestinal microbiota», «localized immunity», «central nervous system disease», «мелатонин», «кишечная микробиота», «локальный иммунитет», «заболевания центральной нервной системы».

Вывод. Определена протективная роль мелатонина в оси «кишечник - микробиота - головной мозг», посредством его влияния на взаимодействие кишечной микробиоты, локального иммунитета и центральной нервной системы. Понимание этого взаимодействия открывает новые подходы к лечению заболеваний центральной нервной системы, направленные на восстановление баланса между кишечной микробиотой, иммунной системой и функциями центральной нервной системы.

Ключевые слова: мелатонин, кишечная микробиота, локальный иммунитет, заболевания центральной нервной системы

SUMMARY

Background: the article presents a review of modern literature data on the mechanisms of interaction between melatonin, intestinal microbiota and local immunity, and their role in the pathology of the central nervous system. The importance of understanding this interaction for the development of new methods of prevention, therapy in diseases of the central nervous system is emphasized.

Aim: analyze studies on the mechanisms of action of melatonin and its effect on the **g** intestinal microbiot, local immune status in the context of possible application in central nervous system pathology, for the period from 2019 to 2023.

Subjects and Methods: search for papers on the topic was carried out with the help of Pubmed and the Russian Science Citation Index using keywords: "melatonin", "intestinal microbiota", "localized immunity", "central nervous system disease".

Conclusions. The protective role of melatonin in the gut-microbiota-head brain axis was determined through its influence on the interaction between the gut microbiota, local immunity and the central nervous system. Understanding this interaction opens up new approaches to the treatment of central nervous system diseases aimed at restoring the balance between the gut microbiota, the immune system and central nervous system function.

Keywords: melatonin, intestinal microbiota, localized immunity, central nervous system disease

ВВЕДЕНИЕ

Мелатонин (MT) – это индоламин, синтезируемый из аминокислоты триптофана в эпифизе, кишечнике, энтерохромаффинными клетками и др. [21]. MT реализует свое действие на организм через MT-зависимые и MT-независимые рецепторы, которые имеют свое представительство, как на мембране, так и в ядре клеток [21]. MT-зависимые рецепторы активируют различные сигнальные пути через гетеротримерные гуанозиндифосфат /гуанозинтрифосфат связанные белки [23]. Ядерные рецепторы MT представляют собой родственное ретиноидам подсемейство орфанных ядерных рецепторов (RORs) и ретиноидные Z-рецепторы. RORs включают три подтипа (α , β и γ) и четыре варианта сплайсинга в α -подтипе [21]. Через рецепторы MT1 реализуется метаболическая, сосудосуживающая функция, рецепторы MT2 опосредуют контроль высвобождения дофамина и циркадного ритма в сетчатке глаза, MT3 рецепторы располагаются в цитозоле клеток, идентифицированы как хиолин-редуктаза-2, принимающая участие в метаболизме ксенобиотиков [21]. MT обладает антиоксидантным действием, за счет активации в его присутствии глутатионпероксидазы – мощного эндогенного фактора ферментативной защиты от свободного радикального окисления [26], участвует в иммуномодуляции, через рецептор-зависимый путь, активируя мембранные рецепторы MT, ROR и RZR [21].

За последние десятилетия была обнаружена плейотропная роль MT в различных органах [22]. MT снижает артериальное давление, ча-

стоту сердечных сокращений и увеличивают сердечный выброс [22]. MT эффективно ингибирует воспаление дыхательных путей [4].

На сегодняшний день хорошо известны факты о тесной связи мелатонина с кишечной микробиотой [4,29]. В экспериментальных исследованиях было показано, что мелатонин увеличивает численность бактерий рода *Akkermansia* – строго анаэробные грамотрицательные бактерии с выраженными пробиотическими свойствами [13]. Также появляются сообщения о том, что мелатонин может увеличивать количество *Streptococcus mucophagugus*, оказывая протективное влияние на слизистую оболочку кишечника, восстанавливая локальную микробиоту [33]. Кроме того, накопленные данные, свидетельствующие о влиянии мелатонина на кишечную микробиоту и головной мозг, предполагают наличие перекрестных механизмов взаимодействия между MT и осью «микробиота – кишечник - головной мозг» при патологии [9, 32].

Учитывая протективную роль мелатонина в оси «микробиота – кишечник - головной мозг» и ограниченно представленные данные о прямом влиянии мелатонина на кишечную микробиоту при патологии центральной нервной системы [8,16], целью работы явился критический анализ данных о механизмах действия, влиянии на микробиом кишечника в контексте возможного применения мелатонина при патологии центральной нервной системы, представленных в рецензируемых источниках, индексированных в базах данных PubMed и Российского индекса научного цитирования за период 2019-2023 гг.

Влияние мелатонина на барьерную функцию кишечника, локальный иммунный статус и воспаление.

В кишечнике существует три взаимосвязанных барьера: физиологический барьер, который представлен эпителием слизистой оболочки кишечника; иммунный барьер, представленный иммунокомпетентными клетками; биологический барьер, включающий биопленку кишечной микробиоты [8].

В современной литературе имеются данные об участии мелатонина в управлении барьерной функцией кишечника [8]. Было показано, что экспрессия связанных с плотными контактами белков клаудина-1, окклюдина и зонулина (zonula occludens-1 (ZO-1)) снижается в моделях стресса, таких как травматическое повреждение спинного мозга (ТПСМ) и депривация сна, а мелатонин эффективно препятствует снижению уровня окклюдина и ZO-1 [14]. Клаудин-1 является мембранным белком, регулирующим парацеллюлярный трансэпителиальный транспорт, рост и дифференцировку клеток [5]. Окклюдин – мембранный белок с двумя внеклеточными петлями, коротким цитоплазматическим N-концом и длинным цитоплазматическим C-концом, который регулирует транспорт маленьких гидрофильных молекул и прохождение нейтрофилов через эпителиальный слой [17].

ZO-1 является цитозольным белком с множеством доменов, специализированных для взаимодействия с белками плотных контактов [17]. Среди них три домена PDZ (PSD95/Dlg/ZO-1), домен Src гомологии-3 (SH3), область связывания акти-

на (ABR) и домен ZU5 [17]. Они позволяют ZO-1 связываться с клаудинами, окклюдинами и др. [17]. Авторы предположили, что мелатонин может укреплять плотные контакты между клетками, регулировать кишечную проницаемость, восстанавливать и поддерживать стабильность кишечного механического барьера, который эффективно предотвращает попадание токсинов и других бактериальных метаболитов из кишечника в кровь [17]. Аналогичный эффект наблюдался и в модели колита, вызванного оксазолоном, что позволило говорить о локальном и системном протективном влиянии МТ на макроорганизм [34]. Опубликованы данные о том, что мелатонин усиливает моторику желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у мышей в экспериментальной модели после ТПСМ, что свидетельствует о его протективном влиянии на ЖКТ, посредством прокинетического эффекта [14,34]. В модели у мышей с длительной парадоксальной депривацией сна с активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в системную циркуляцию выделялось большое количество кортизола, который индуцировал дисбиотические изменения нормальной микрофлоры кишечника. Мелатонин подавлял экспрессию белка преобразования сигнала и активатора транскрипции 3 (STAT-3)/белка 1 активатора (AP-1)/ядерного фактора каппаВ (NFκB), таких как фосфорилированный преобразователь сигнала и активатор транскрипции-3 (p-STAT3), AP-1, p-P65 и фосфорилированный ингибитор ядерного фактора-каппаВ (p-IκB) [16]. Это дает возможность полагать, что мелатонин оказывает пребиотический эффект, подавляя воспаление и

аутофагию путем ингибирования NF-κB [8]. В модели экспериментального колита, вызванного декстрасульфатом натрия у мышей, мелатонин подавлял повышение уровней ИЛ-1β, ИЛ-17 и ФНО-α, в то время как у мышей с нокаутом TLR4 мелатонин не смог эффективно подавить повышение уровней ИЛ-1β, ИЛ-17 и ФНО-α, что позволяет предположить, что мелатонин может подавлять сигнальный путь TLR4 путем ингибирования экспрессии провоспалительных цитокинов [16]. В модели колита, вызванного оксазолоном, мелатонин может подавлять продукцию ИЛ-5, ИЛ-13 и их мРНК в лимфоцитах врожденного иммунитета 2-го типа (ILC2s) и влиять на иммунный ответ 2-го типа [34]. В исследованиях показано, что мелатонин модулирует иммунную функцию кишечника посредством экспрессии генов, связанных с NOD-подобными и Toll-подобными рецепторами, тем самым продемонстрировав основные механизмы иммуномодулирующего действия МТ. Кроме того, было показано, что в модели ТПСМ у мышей мелатонин проявляет противовоспалительный эффект, подавляя повышение уровня ИЛ-17, интерферона-гамма (IFN-γ) и моноцитарного хемотаксисного белка-1 (MCP1) [14,18]. Представленные исследования подчеркивают важную роль МТ в синтезе противовоспалительных и провоспалительных факторов; агента, способного регулировать иммунный ответ, через моделирующие влияние на кишечные Toll-подобные и NOD-подобные рецепторы, иммунный ответ второго типа, ингибируя ILC2s [8,14,16].

Таким образом, оказывая ингибирующее влияние на путь STAT-

3/AP-1/NF-κB, снижая высвобождение воспалительных факторов и повышая уровень противовоспалительных факторов, способствуя подавлению воспалительного ответа в кишечнике, мелатонин создает условия для восстановления нормальной микрофлоры кишечника [8,14,16,18].

Влияние кишечной микробиоты на секрецию мелатонина.

Микробиота кишечника может влиять на секрецию мелатонина через различные механизмы. Диета с высоким содержанием пищевых волокон способствует их метаболизму анаэробной фракцией кишечной микробиоты, что способствует повышению концентрации короткоцепочечных жирных кислот в кишечнике, концентрации серотонина (5-НТ) в сыворотке крови и в слизистой оболочке кишечника, а также повышению уровня мРНК триптофангидроксилазы (TPH1), усиливая синтез мелатонина [12,35]. В свою очередь кишечные микробные метаболиты, короткоцепочечные жирные кислоты, такие как пропионовая и масляная, и метаболит триптофана – индол обеспечивают синтез 5-НТ, который влияет на секрецию мелатонина через арилалкиламин N-ацетилтрансферазу (AANAT) и ацетилсеротонин-О-метилтрансферазу (ASMT) [8].

Кишечная микробная сульфатаза, продуцируемая *Bifidobacterium sp.* *Bacteroides thetaiotaomicron*, принимает участие в отщеплении сульфатной группы по гидролитическому механизму, либо по окислительному механизму, от молекул различной химической природы, а также индуцирует секрецию мелатонина [7,19].

Эксперименты на рыбах *Danio rerio* доказали, что пробиотики и

темные условия увеличивают экспрессию мРНК генов рецепторов мелатонина, в основном мРНК генов рецепторов к мелатонину-1 (Mtnr1ba и Mtnr1bb) [20]. Нарушение микробиоты кишечника влияет на всасывание витаминов, что вызывает дефицит кофакторов ферментов, воспалительную реакцию в кишечнике [27]. Воспаление и дефицит кофакторов ферментов запускают кинурениновый метаболический путь, способствуя синтезу кинуренина из триптофана, снижая образование мелатонина [27].

Ишемический инсульт и кишечная микробиота

В последние годы кишечная флора привлекает все большее внимание ученых по всему миру и ее связь с ишемическим инсультом становится наиболее обсуждаемой темой [10]. Ишемический инсульт вызывает кишечный дисбиоз, повышает проницаемость слизистой оболочки кишечника, активирует энтеральную иммунную систему, что приводит к эктопии бактерий и продуктов их метаболизма через кишечную стенку в сосудистое русло, вызывая повреждение гематоэнцефалического барьера, тем самым усугубляя ишемически-реперфузионное повреждение головного мозга [10]. Проанализированные различия в составе кишечной флоры и уровнях триметиламин N-оксид (ТМАО) у бессимптомных пациентов с атеросклерозом и инсультом, показали, что уровни ТМАО и состав кишечной флоры были сходными у пациентов с бессимптомным атеросклерозом, с каротидными бляшками или без них, однако состав кишечной флоры у пациентов с инсультом значительно отличался от состава кишечной флоры у пациентов с

бессимптомным атеросклерозом [10]. Так, у пациентов после ишемического инсульта количество бактерий, продуцирующих бутират, включая *Lachnospira*, *Blautia* и *Butyricoccus*, значительно снижалось [28]. В модели ишемического инсульта, выполненного на свиньях, было установлено, что количество протеобактерий было значительно повышено, в то время как количество Firmicutes и молочнокислых бактерий, *Lactobacillus*, снижено на третий день после инсульта [15]. Увеличение количества бактерий Enterobacteriaceae усугубляло инфаркт головного мозга за счет усиления системного воспаления [28]. Было обнаружено, что микробный ген CutC опосредует конверсию ТМА/ТМАО, а также увеличивает размер инфаркта [35]. Кроме того, дисбиоз кишечника, развивающийся в острую стадию инсульта, стимулирует провоспалительные Th1 и Th17-опосредованные иммунные реакции в пейеровых бляшках кишечника, тем самым усугубляя повреждение головного мозга [31]. Восстановление нормальной флоры кишечника в модели ишемического инсульта на мышах улучшало течение и прогноз неврологического дефицита, посредством кишечных метаболитов, в частности индол-3-пропионовой кислоты, которая, связываясь со специфическими мелатониновыми рецепторами, оказывала антиоксидантное действие [31]. Таким образом, изменение микробиоты кишечника может усугублять течение и исход ишемического инсульта, посредством ТМАО, а восстановление нормальной микробиоты кишечника при ишемическом инсульте улучшает течение и прогноз данного заболевания [10,31,35].

Протективная роль мелатонина в оси «микробиота - кишечник-головной мозг» при патологии нервной системы

Накопленные немногочисленные данные за последние 5 лет, свидетельствуют о влиянии мелатонина на кишечную микрофлору и головной мозг, предполагая наличие перекрестных механизмов взаимодействия между МТ, головным мозгом и кишечной микробиотой при патологии центральной нервной системы [1,2,25,34]. Так, в исследовании, проводившемся на рыбах *Danio rerio*, моделировался дисбаланс основных нейромедиаторов головного мозга путем введения кофеина с целью изучения опосредованного микробиотой кишечника регулирующего действия МТ и пробиотиков (*Lactobacillus plantarum*) на синтез нейротрансмиттеров [34]. После 14 дней воздействия кофеином у группы, получающей МТ, удалось добиться лучшего эффекта, в сравнении с группой, получающей пробиотик, и восстановить соотношение нейромедиаторов и комменсальной микрофлоры до уровня контрольной группы [34]. В другом исследовании с использованием модели окклюзии средней мозговой артерии обнаружено, что внутрибрюшинное введение мелатонина (20 мг/кг) мышам снижает апоптоз и ишемическое/реперфузионное повреждение посредством активации SIRT3 [20]. Таким образом, применение мелатонина эффективно для уменьшения отека головного мозга, объема инфаркта и гибели нейронов [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенный анализ литературных данных в ре-

цензируемых источниках, индексированных в базах данных Pubmed и Российского индекса научного цитирования за период с 2019 по 2023 год, доказывает, что мелатонин и зоннулин могут укреплять плотные контакты между клетками эпителия слизистой оболочки и поддерживать стабильность кишечного механического барьера. Кишечная микробиота и ее представители - *Streptococcus mucophagous*, *Bifidobacterium sp.*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Lachnospira*, *Blautia* и *Butyricoccus*, посредством своих метаболитов, таких как пропионовая, масляная кислота и метаболит триптофана – индол стимулируют синтез мелатонина. Воспаление и дефицит кофакторов ферментов запускают кинурениновый метаболический путь, который подавляет синтез мелатонина. Заболевания центральной нервной системы приводят к изменению состава кишечной микробиоты, которая в свою очередь может усугублять течение и исход ишемического инсульта, посредством ТМАО. Введение мелатонина улучшает исходы, посредством пребиотического влияния на микробиоту кишечника и прямого нейропротективного влияния на головной мозг при патологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Anderson G., Rodriguez M., Reiter R.J. Multiple sclerosis: Melatonin, orexin, and ceramide interact with platelet activation coagulation factors and gut-microbiome-derived butyrate in the circadian dysregulation of mitochondria in glia and immune cells. *Int J MolSci* 2019; 20:5500.
2. Anderson G., Maes M. Gut Dysbiosis Dysregulates Central and Systemic Homeostasis via Suboptimal

Mitochondrial Function: Assessment, Treatment and Classification Implications. *Curr Top Med Chem* 2020;20(7):524-539.

3. Aydin H., Bulmus O., Korkut O. et al. An Evaluation of the Effectiveness of Melatonin and n-Acetylcysteine in Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury in Adult Rats. *Medicina (Kaunas)* 2023;59(11):2026.

4. Barcik W., Boutin R.C.T., Sokolowska M., Finlay B.B. The role of lung and gut microbiota in the pathology of asthma. *Immunity* 2020; 52 (2): 241-255.

5. Bhat A.A., Syed N., Therachiyil L. et al. Claudin-1, A Double-Edged Sword in Cancer. *Int J MolSci* 2020;21(2):569.

6. Bonmatí-Carrión M.Á., Rol M.A. Melatonin as a Mediator of the Gut Microbiota-Host Interaction: Implications for Health and Disease. *Antioxidants (Basel)* 2023;13(1):34.

7. Ervin S.M., Simpson J.B., Gibbs M.E. et al. Structural insights into endobiotic reactivation by human gut microbiome-encoded sulfatases. *Biochemistry* 2020; 59: 3939-3950.

8. Gao T., Wang Z., Cao J. et al. Melatonin ameliorates corticosterone-mediated oxidative stress-induced colitis in sleep-deprived mice involving gut microbiota. *Oxid Med Cell Longev* 2021; 2021:9981480.

9. Hossain M.F., Wang N., Chen R. et al. Exploring the Multifunctional Role of Melatonin in Regulating Autophagy and Sleep to Mitigate Alzheimer's Disease Neuropathology. *Ageing Res Rev* 2021; 67:101304.

10. Hu W., Kong X., Wang H. et al. Ischemic stroke and intestinal flora: an insight into brain-gut axis. *Eur J Med Res* 2022;27(1):73.

11. Ilesanu M.I., Zahiu C.D.M., Dogaru I.A. et al. Melatonin-Microbiome Two-Sided Interaction in Dysbiosis-Associated Conditions. *Antioxidants (Basel)* 2022;11(11):2244.

12. Jang Y.O., Kim O.H., Kim S.J. et al. High-fiber diets attenuate emphysema

development via modulation of gut microbiota and metabolism. *Sci Rep* 2021;11(1):7008.

13. Jian H., Liu Y., Wang X. et al. Akkermansiamuciniphila as a Next-Generation Probiotic in Modulating Human Metabolic Homeostasis and Disease Progression: A Role Mediated by Gut-Liver-Brain Axes? *Int J MolSci* 2023;24(4):3900.

14. Jing Y., Bai F., Yu Y. Spinal cord injury and gut microbiota: A review. *Life Sci* 2021; 266:118865.

15. Jeon J., Lourenco J., Kaiser E.E. et al. Dynamic changes in the gut microbiome at the acute stage of ischemic stroke in a pig model. *Front Neurosci* 2020; 14:587986.

16. Kim S.W., Kim S., Son M. et al. Melatonin controls microbiota in colitis by goblet cell differentiation and antimicrobial peptide production through Toll-like receptor 4 signalling. *Sci Rep* 2020; 10:2232.

17. Kuo W.T., Odenwald M.A., Turner J.R., Zuo L. Tight junction proteins occludin and ZO-1 as regulators of epithelial proliferation and survival. *Ann N Y AcadSci* 2022;1514(1):21-33.

18. Liu X., Liang F., Song W. et al. Effect of Nrf2 signaling pathway on the improvement of intestinal epithelial barrier dysfunction by hyperbaric oxygen treatment after spinal cord injury. *Cell Stress Chaperones* 2021; 26: 433-441.

19. Luis A.S., Jin C., Pereira G.V. et al. A single sulfatase is required to access colonic mucin by a gut bacterium. *Nature* 2021;598(7880):332-337.

20. Lutfi E., Basili D., Falcinelli S. et al. The probiotic *Lactobacillus rhamnosus* mimics the dark-driven regulation of appetite markers and melatonin receptors' expression in zebrafish (*Danio rerio*) larvae: Understanding the role of the gut microbiome. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 2021; 256:110634.

21. Ma N., Zhang J., Reiter R.J., Ma X. Melatonin mediates mucosal immune

cells, microbial metabolism, and rhythm crosstalk: A therapeutic target to reduce intestinal inflammation. *Med Res Rev* 2020; 40(2): 606-632.

22. Ma Q., Reiter R.J., Chen Y. Role of melatonin in controlling angiogenesis under physiological and pathological conditions. *Angiogenesis* 2020;23(2):91-104.

23. Nikolaev G., Robeva R., Konakchieva R. Membrane Melatonin Receptors Activated Cell Signaling in Physiology and Disease. *Int J MolSci* 2021; 23(1): 23.

24. Pluta R., Januszewski S., Czuczwar S.J. The Role of Gut Microbiota in an Ischemic Stroke. *Int J MolSci* 2021;22(2):915.

25. Prajapati S.K., Shah R., Alford N. et al. The Triple Alliance: Microbiome, Mitochondria, and Metabolites in the Context of Age-Related Cognitive Decline and Alzheimer's Disease. *J GerontolABiolSci Med Sci* 2023;78(12):2187-2202.

26. Qin T., Feng D., Zhou B. et al. Melatonin Suppresses LPS-Induced Oxidative Stress in Dendritic Cells for Inflammatory Regulation via the Nrf2/HO-1 Axis. *Antioxidants (Basel)* 2022; 11(10): 2012.

27. Rudzki L., Stone T.W., Maes M. et al. Gut microbiota-derived vitamins – underrated powers of a multipotent ally in psychiatric health and disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2021; 107:110240.

28. Wang H.D., Song W., Wu Q.H. et al. Fecal transplantation from db/db mice treated with sodium butyrate attenuates ischemic stroke injury. *Microbiol Spectr* 2021;9(2):e0004221.

29. Wu H.M., Xie Q.M., Zhao C.C. et al. Melatonin biosynthesis restored by CpG oligodeoxynucleotides attenuates allergic airway inflammation via regulating NLRP3 inflammasome. *Life Sci* 2019; 39: 117067.

30. Xie Y., Zou X., Han J. et al. Indole-3-propionic acid alleviates ischemic

brain injury in a mouse middle cerebral artery occlusion model. *Exp Neurol* 2022; 353:114081.

31. Yu X.B., Zhou G.Y., Shao B. et al. Gut microbiota dysbiosis induced by intracerebral hemorrhage aggravates neuroinflammation in mice. *Front Microbiol* 2021; 12:647304.

32. Zhang B., Chen T., Cao M. et al. Gut Microbiota Dysbiosis Induced by Decreasing Endogenous Melatonin Mediates the Pathogenesis of Alzheimer's Disease and Obesity. *Front Immunol* 2022; 13:900132.

33. Zhang Y., Lang R., Guo S. et al. Intestinal microbiota and melatonin in the treatment of secondary injury and complications after spinal cord injury. *Front Neurosci* 2022; 16: 981772.

34. Zhao Z.X., Yuan X., Cui Y.Y. et al. Melatonin mitigates oxazolone-induced colitis in microbiota-dependent manner. *Front Immunol* 2021; 12:783806.

35. Zhuo Y., Cao M., Gong Y. et al. Gut microbial metabolism of dietary fibre protects against high energy feeding induced ovarian follicular atresia in a pig model. *Br J Nutr* 2021; 125: 38-49.

Сведения об авторах:

Осиков Михаил Владимирович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой патофизиологии ФГБОУ ВО Минздрава России «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Россия, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64; руководитель отдела научной работы ГБУЗ «Областная клиническая больница», Россия, 454048, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 70

Шишкова Юлия Сергеевна – д.м.н., профессор, профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО Минздрава России «Южно-Уральский государ-

ственный медицинский университет», Россия, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

Шеломенцев Алексей Викторович – ассистент кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Россия, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64; врач невролог ГБУЗ «Челябинский областной клинический терапевтический госпиталь ветеранов войн», Россия, 454080, г. Челябинск ул. Медгородок 8

Ответственный за переписку
alexei.shelomenczev@yandex.ru
89000991538

Вклад авторов:

Научное руководство, концепция исследования, развитие методологии, итоговые выводы: Осиков М.В.

Научное руководство, доработка текста, итоговые выводы: Шишкова Ю.С.

Написание исходного текста, итоговые выводы: Шеломенцев А.В.

Для ссылки: Миронов В.Н., Мотин А.В., Хилай Д.А. Дифференцированный подход лечения хронического бактериального и абактериального простатита/синдрома хронической тазовой боли Южно-Уральский медицинский журнал. 2024; (1). С. 79-87.

УДК: 616.65-036.12-08

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО И АБАКТЕРИАЛЬНОГО ПРОСТАТИТА/ СИНДРОМА ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ

Миронов В.Н., Мотин А.В., Хилай Д.А.

¹ ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

² Клиника Мужского Здоровья, г. Челябинск

DIFFERENTIATED APPROACH TO THE TREATMENT OF CHRONIC BACTERIAL AND ABACTERIAL PROSTATITIS/CHRONIC PELVIC PAIN SYNDROME

Mironov V.N., Motin A.V., Khilai D.A.

¹ FGBOU VO South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia

² Men's Health Clinic, Chelyabinsk

РЕЗЮМЕ

Введение. Синдром хронической тазовой боли, в том числе обусловленный хроническим абактериальным простатитом, является весьма распространённым заболеванием, для лечения которого отсутствуют идеальные и общепринятые методы терапии. Фокусированная ударно-волновая терапия (ФУВТ) в настоящее время с успехом применяется во многих отраслях медицины, прежде всего для улучшения микроциркуляции и снижения фиброза в органах и тканях, при воздействии которой отмечается низкий уровень побочных и неблагоприятных эффектов. Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и безопасности ФУВТ в лечение пациентов с хроническим абактериальным простатитом (без бактериальных агентов и наличия ИППП).

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 40 пациентов с диагнозом хронический простатит/синдром хронической тазовой боли. Пациентам было проведено по 10 сеансов фокусированной УВТ. В соответствии с прото-

колом «Хроническая тазовая боль» пациентам лечение выполняли 2 раза в неделю в течении 5 недель. До начала терапии и через месяц после последнего сеанса УВТ мужчины заполняли валидизированные опросники NIH-CPSI (National institute of health chronic prostatitis symptom index/Шкала симптомов хронического простатита национального института здравоохранения) и IPSS (International Prostate Symptom Score/Международная шкала симптомов заболеваний простаты).

Результаты. Средний возраст пациентов составил 38 ± 10 лет. После курса терапии показатель домена I «Боль» снизился с $11,2 \pm 5,8$ до $7,4 \pm 2,7$ баллов ($p < 0,001$). Так же мы отметили, что статистически значимого снижения баллов домена II «Мочеиспускание» получено не было ($6,88 \pm 3,50$ vs $6,52 \pm 2,75$; $p = 0,11$). К моменту окончания терапии баллы по доменам III и IV изменились с $5,52 \pm 1,20$ и $4,54 \pm 1,68$ до $4,60 \pm 1,11$ и $3,58 \pm 1,26$ соответственно ($p < 0,001$).

За время наблюдения, средний суммарный балл опросника IPSS за период лечения не показал статистически значимого изменения ($16,8 \pm 5,2$ vs $17,6 \pm 5,2$; $p = 0,074$). Индекс QoL изменился с $4,68 \pm 0,99$ до $2,66 \pm 1,05$ ($p < 0,001$).

Заключение. Фокусированная ударно-волновая терапия проявила себя как высоко эффективный и безопасный метод лечения хронического абактериального простатита/синдрома хронической тазовой боли.

Ключевые слова: хронический простатит, синдром хронической тазовой боли, фокусированная ударно-волновая терапия, инфекции передающиеся половым путём

SUMMARY

Introduction. Chronic pelvic pain syndrome, including that caused by chronic abacterial prostatitis, is a very common disease for the treatment of which there are no ideal and generally accepted methods of therapy. Focused shock wave therapy (FSWT) is currently successfully used in many branches of medicine, primarily to improve microcirculation and reduce fibrosis in organs and tissues, which has a low level of side and adverse effects. The aim of this study was to investigate the efficacy and safety of SFVT in the treatment of patients with chronic abacterial prostatitis (without bacterial agents and the presence of STIs).

Materials and methods. The study involved 40 patients diagnosed with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Patients received 10 sessions of focused SWT. In accordance with the protocol "Chronic pelvic pain", patients were treated 2 times a week for 5 weeks. Before starting therapy and one month after the last SWT session, men filled out validated NIH-CPSI (National institute of health chronic prostatitis symptom index) and IPSS (International Prostate Symptom Score) questionnaires.

Results. The mean age of the patients was 38 ± 10 years. After the course of therapy, the index of domain I "Pain" decreased from $11,2 \pm 5,8$ to $7,4 \pm 2,7$ points ($p < 0,001$). We also noted that there was no statistically significant decrease in the scores of domain II "Urination" ($6,88 \pm 3,50$ vs $6,52 \pm 2,75$; $p = 0,11$). by the end of therapy, scores for domains III and IV changed from $5,52 \pm 1,20$ and $4,54 \pm 1,68$ to $4,60 \pm 1,11$ and $3,58 \pm 1,26$, respectively ($p < 0,001$).

During follow-up, the mean IPSS total score over the treatment period showed

no statistically significant change ($16,8 \pm 5,2$ vs $17,6 \pm 5,2$; $p = 0,074$). The QoL index changed from $4,68 \pm 0,99$ to $2,66 \pm 1,05$ ($p < 0,001$).

Conclusion. Focused shock wave therapy has proven to be a highly effective and safe treatment for chronic abacterial prostatitis/chronic pelvic pain syndrome.

Keywords: chronic prostatitis, chronic pelvic pain syndrome, focused shock wave therapy, sexually transmitted infections.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический абактериальный простатит/синдром хронической тазовой боли (ХП/СХТБ) – чрезвычайно распространённое состояние, которому подвергается не менее 10,0% мужчин в течение жизни [1]. В конце 1990-х годов национальным Институтом Здравоохранения США (NIH USA) было разработано консенсусное определение этого состояния, а также единая система классификации [2]. Эта классификация была утверждена как в клинической практике, так и в научной среде. Она включает в себя бактериальные формы простатита (острую и хроническую), абактериальную форму, по-другому называемую синдромом хронической тазовой боли, а также бессимптомный простатит.

ХП/СХТБ (категория III по классификации NIH-NIDDK, 1999) определяется как боль или дискомфорт в области таза, сопровождающаяся нарушениями мочеиспускания и/или сексуальной функции, продолжающаяся не менее 3 из предыдущих 6 месяцев [2]. Для правильной постановки диагноза проводится дифференциальная диагностика с такими заболеваниями, как инфекция мочевыводящих путей, рак, аномалии развития или неврологические заболевания. В зависимости от наличия или отсутствия лейкоцитов в секрете предстательной железы выделяют воспалительный тип (категория IIIa,

NIH-NIDDK, 1999) и не воспалительный тип (категория IIIb, NIH-NIDDK, 1999) [2].

Одним из потенциально интересных и перспективных направлений в лечении является ударно-волновая терапия (УВТ). Ударные волны начали применять в медицинских целях с начала 1970-х годов. Было показано, что они являются хорошо переносимым и эффективным методом лечения у спортсменов при ряде ортопедических патологий, таких как псевдоартроз и различные тендинопатии [4, 5]. Позднее метод нашёл применение уже в урологии в лечении вазогенной эректильной дисфункции и болезни Пейрони [6, 7]. В 2018 году вышел крупный систематический обзор Cochrane, в котором сообщалось об эффективности УВТ в лечении ХП/СХТБ [8]. При этом авторы отметили, что оценить изменение качества жизни не представилось возможным.

Цель исследования. Оценить эффективность сфокусированной УВТ в лечении ХП/СХТБ и изучение качества жизни пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Проспективное когортное исследование, в которое были включены пациенты с хроническим абактериальным простатитом/синдромом хронической тазовой боли. Обследование пациентов проводили перед началом ис-

следования и через месяц после проведенного лечения, оно включало сбор жалоб, трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ, рис 1.), посев секрета предстательной железы (для исключения бактериального агента), анализ методом ПЦР на скрытые инфекции передающиеся половым путём (при обнаружении инфекции пациенты отправлялись в КВД по месту жительства), в нашем исследовании у троих пациентов выявлена *Chlamydia trachomatis*, у двоих *Mycoplasma genitalium*, уро-

флоуметрию (исключение инфравезикальной обструкции), пальцевое ректальное исследование, заполнение опросника NIH-CPSI (National Institute of Health – Chronic Prostatitis Symptom Index/Шкала симптомов хронического простатита национального института здравоохранения), IPSS (International Prostate Symptom Score/Международная шкала симптомов заболеваний простаты), а также изменение качества жизни (QoL – Quality of Life).



Рис.1 Трансректальное исследование предстательной железы

Диагноз подтверждался исходя из анамнеза, жалоб, данных осмотра, опросников, лабораторных и инструментальных методов исследования.

Критериями исключения являлись противопоказания к использованию метода ударно-волновой

терапии, наличие активного воспаления в секрете простаты (лейкоциты более 30), повышенный уровень ПСА (более 4 нг/мл), объем предстательной железы более 40 см³ с признаками инфравезикальной обструкции – пиковая скорость по данным урофлоуметрии (рис.2) менее 125 мл/с.

MMS Flowmaster: Урофлоу

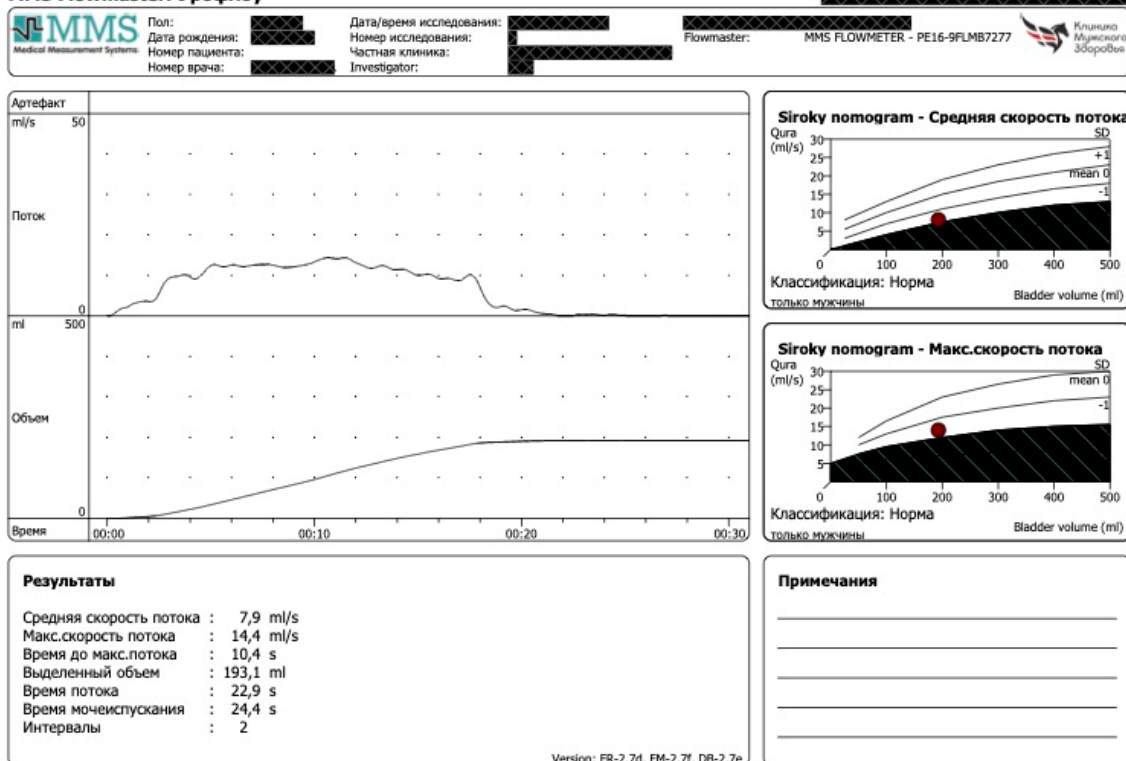


Рис.2 Урофлоуграмма

Протокол лечения.

Пациенты получали лечение 2 раза в неделю в течение 5 недель (10 сеансов), процедуру проводили на аппарате Storz **DUOLITH SD1 T-TOP «F-SW ULTRA»** (рис.3), процедуру проводили по стандартному протоколу «хроническая тазовая боль», используя специальный аппликатор установленный на область промеж-

ности в проекции предстательной железы, пациенты получали 3000 импульсов, с частотой 8 Гц, положение аппликатора меняли каждые 500 ударов по направлению часовой стрелки. Спустя месяц после последней процедуры пациенты повторно заполняли валидизированные опросники.



Рис.3 Storz **DUOLITH SD1 T-TOP «F-SW ULTRA**

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании приняло участие 40 мужчин. Средний возраст пациентов составил $38 \pm 10,0$ лет. Размер предстательной железы по данным ТРУЗИ – $26,7 \pm 4,3$ см³. Исследуя различные домены опросника мы получили следующие результаты представленные на графике №1, из которого видно, на этапе до начала лечения: $11,2 \pm 5,8$ баллов по домену I «Боль», $6,88 \pm 3,50$ баллов по домену II «Мочеиспускание», $5,52 \pm 1,20$ баллов по домену III «Влияние симптомов» и $4,54 \pm 1,68$ баллов по домену IV «качество жизни». Средний балл IPSS до лечения составил $16,8 \pm 5,2$ баллов, качество жизни – $4,68 \pm 0,99$ баллов.

К моменту окончания терапии показатель домена I «Боль» снизился с $11,2 \pm 5,8$ до $7,4 \pm 2,7$ баллов ($p < 0,001$). Так же мы отметили, что статистически значимого снижения баллов домена II «Мочеиспускание» получено не было ($6,88 \pm 3,50$ vs $6,52 \pm 2,75$; $p = 0,11$). К моменту окончания терапии баллы по доменам III и IV изменились с $5,52 \pm 1,20$ и $4,54 \pm 1,68$ до $4,60 \pm 1,11$ и $3,58 \pm 1,26$ соответственно ($p < 0,001$).

За время наблюдения, средний суммарный балл опросника IPSS за период лечения не показал статистически значимого изменения ($16,8 \pm 5,2$ vs $17,6 \pm 5,2$; $p = 0,074$). Индекс качества жизни – QoL изменился с $4,68 \pm 0,99$ до $2,66 \pm 1,05$ ($p < 0,001$).

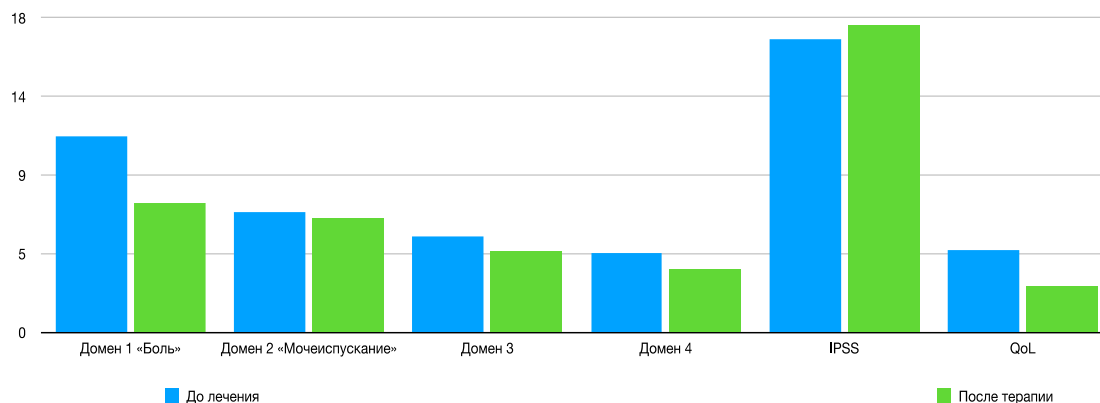


График №1. Результаты исследования.

ОБСУЖДЕНИЕ

Симптомы ХП/СХТБ могут быть следствием физической дисфункции, например, спазма мышц таза и мышечной гиперчувствительности [9, 10]. Методы лечения, направленные на улучшение расслабления и улучшения координации мышц тазового дна, такие как биологическая обратная связь и переобучение контролю тазового дна, а также миофасциальный релиз болевых точек, могут играть определённую роль в облегчении симптомов у пациентов с ХП/СХТБ [11, 12]. В контексте лечения миофасциального болевого синдрома метод УВТ является патофизиологически обоснованным. Результаты снижения болевого домена по результатам нашего исследования могут служить косвенным подтверждением данной гипотезы.

Несмотря на то, что мы не получили значимого улучшения симптомов мочеиспускания, согласно ранее проведённым исследованиям, тесты на корреляцию между доменами симптомов NIH-CPSI показывают, что боль оказывает большее влияние на QoL, чем симптомы мочеиспускания [13]. В связи с этим лечение

болевого синдрома является приоритетным направлением терапии с целью улучшения качества жизни. Кроме того, с целью повышения эффективности лечения не исключена комбинация ударно-волновой терапии с другими методами, в частности с периферической магнитной нейромодуляцией [14].

Зачастую термин «ударно-волновая терапия» используется неточно, и не все используемые в настоящее время аппараты действительно генерируют фокусированные ударные волны. Такие понятия, как «радиальные волны», «акустические волны», «звуковые волны», «радиальные ударные волны» или «радиальная импульсная терапия», хотя для многих и являются синонимами, иногда используются как взаимозаменяемые с ударными волнами, несмотря на то что, исходя из физической сущности, это разные технологии [15]. Этот факт может обуславливать достаточно противоречивые результаты ранее проведённых исследований.

Кроме того, на сегодняшний день поиск оптимального метода или комбинированной терапии является

наиболее приоритетной задачей. Так, в исследовании Z.-X. Zhang et al. (2018) сообщалось об эффективности лечения по протоколу 10 Гц 1 раз в неделю на протяжении 8 недель [16]. В другом исследовании X.-Y. Zeng et al. (2012) предлагали выполнять по 2 тысячи импульсов с частотой 2 Гц 5 раз в неделю в течение 2 недель [17]. Для нашего исследования был выбран протокол, основанный на собственном клиническом опыте. Так же дополнительного обсуждения заслуживает момент повторного обследования секрета простаты на наличие бактериального агента и скрытых инфекций передающихся половым путем, на фоне раскрытия обтурированных ацинарных протоков предстательной железы и улучшение дренирования органа после прохождения ударно-волновой терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование продемонстрировало высокую эффективность фокусированной ударно-волновой терапии как самостоятельного метода в лечении хронического абактериального простатита/синдрома хронической тазовой боли. Для определения оптимального протокола и длительности лечения необходимы дальнейшие многоцентровые исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Krieger J.N., Lee S.W., Jeon J. et al. Epidemiology of prostatitis. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31 Suppl.1 (Suppl 1): S85-90.
2. Krieger J.N., Nyberg L.Jr., Nickel J.C. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA* 1999; 282(3): 236-237.
3. Magistro G., Wagenlehner F.M., Grabe M. et al. Contemporary Management of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome. *Eur Urol* 2016; 69(2): 286-297.
4. Thiel M. Application of shock waves in medicine. *Clin Orthop Relat Res* 2001; (387): 18-21.
5. Haupt G. Use of extracorporeal shock waves in the treatment of pseudarthrosis, tendinopathy and other orthopedic diseases. *J Urol* 1997; 158(1): 4-11.
6. Gruenewald I., Appel B., Kitrey N.D., Vardi Y. Shockwave treatment of erectile dysfunction. *Ther Adv Urol* 2013; 5(2): 95-99.
7. Husain J., Lynn N.N., Jones D.K. et al. Extracorporeal shock wave therapy in the management of Peyronie's disease: initial experience. *BJU Int* 2000; 86(4): 466-468.
8. Franco J.V., Turk T., Jung J.H. et al. Non-pharmacological interventions for treating chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 1(1): CD012551.
9. Hetrick D.C., Ciol M.A., Rothman I. et al. Musculoskeletal dysfunction in men with chronic pelvic pain syndrome type III: a case-control study. *J Urol* 2003; 170(3): 828-831.
10. Nickel J.C., Alexander R.B., Anderson R. et al. Category III chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: insights from the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Collaborative Research Network studies. *Curr Urol Rep* 2008; 9(4): 320-327.
11. Rees J., Abrahams M., Doble A., Cooper A. Diagnosis and treatment of chronic bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a consensus guideline. *BJU Int* 2015; 116(4): 509-525.
12. Круглов В.А., Асфандияров Ф.Р., Выборнов С.В., Сеидов К.С. лечение больных с синдромом хронической тазовой боли в одиночном центре. *Вестник урологии* 2018; 6(4): 27-35. [Kruglov V.A., Asfandiyarov F.R., Vybornov S.N., Seyidov K.S. Treatment of patients with chronic pelvic pain syndrome: result of single-center follow up study. *Vestnik urologii* 2018; 6(4): 27-35].

13. Wagenlehner F.M., van Till J.W., Magri V. et al. National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI) symptom evaluation in multinational cohorts of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Eur Urol* 2013; 63(5): 953-959.

14. Лабетов И.А., Ковалев Г.В., Шульгин А.С. и др. Возможности периферической магнитной нейромодуляции в лечении симптомов нижних мочевых путей у мужчин. *Вестник урологии* 2021; 9(4): 51-59. [Labetov I.A., Kovalev G.V., Shulgin A.S. et al. Possibilities of peripheral magnetic neuromodulation in the treatment of lower urinary tract symptoms in men. *Vestnik urologii* 2021; 9(4): 51-59].

15. Canguven O., Khalafalla K., Al Ansari A. Low-intensity extracorporeal shockwave therapy for erectile dysfunction. *Arab J Urol* 2021; 19(3): 340-345.

16. Zhang Z.X., Zhang D., Yu X.T., Ma Y.W. Efficacy of Radial Extracorporeal Shock Wave Therapy for Chronic Pelvic Pain Syndrome: A Nonrandomized Controlled Trial. *Am J Mens Health* 2019; 13(1): 1557988318814663.

17. Zeng X.Y., Liang C., Ye Z.Q. Extracorporeal shock wave treatment for non-inflammatory chronic pelvic pain syndrome: a prospective, randomized and sham-controlled study. *Chin Med J (Engl)* 2012; 125(1): 114-118.

Информация об авторах:

Миронов Виктор Николаевич

д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО ЮУГМУ г. Челябинск Воровского 64,

Мотин Алексей Витальевич,

врач-уролог Клиника Мужского Здоровья, г. Челябинск Пушкина 66а; motin93@inbox.ru 89634754999 ответственный за переписку

Хилай Дмитрий Алексеевич,

врач-уролог Клиника Мужского Здоровья, г. Челябинск Пушкина 66а; urolog_ne@icloud.com +79507453405

Вклад авторов:

Научное руководство, концепция исследования, итоговые выводы: Миронов В.Н.

Сбор и обработка материала, написание статьи: Мотин А.В., Хилай Д.А.

Доработка текста, итоговые выводы: Миронов В.Н.