

ISSN 2541-8866

ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ

# МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Выпуск № 4 - 2024





# ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

## Научно-практический рецензируемый журнал

№ 4, 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](mailto:sumed74@mail.ru)

[www.sumj.ru](http://www.sumj.ru)

При информационной поддержке:

Министерства здравоохранения Челябинской области

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»

Издательство:

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

Номер подписан в печать 20.12.2024 г. Фактически 20.12.2024 г. Дата выхода 26.12.2024 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:

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

#### 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)

Аклеев А.А., 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 (Челябинск)

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)

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

## Scientific and practical journal

№ 4, 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 20.12.2024г. In fact 20.12.2024г. Release date 26.12.2024г.

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:

Shishkova Y. S., MD, Professor (Chelyabinsk)

### 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:

Abramovskih O. S., MD, associate Professor (Chelyabinsk)

Akleev A.A. MD (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)

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.

ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ISSN: 2541-8866

# СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENS

### ОБЗОРЫ

*Нестерова И.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А., Пирогова А.И.,  
Поезжаев Е.А., Чапурина В.Н., Ломтатидзе Л.В., Тетерин Ю.В.,  
Пиктурно С.Н., Сафонцева А.Д.*

**ИММУНОСТАРЕНИЕ И БОЛЕЗНИ ЛИЦ ПОЖИЛОГО  
И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ..... 5**

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*Шейнер О.В. Стельникова И.Г. Лесников М.А. Самодуров А.С.*  
**ВЛИЯНИЕ ВЕЙПИНГА НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ:  
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ  
ИССЛЕДОВАНИЯ, КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ..... 21**

*Игнатова Г.Л., Антонов В.Н.*  
**МЕСТО ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ  
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ СТАБИЛЬНОГО ТЕЧЕНИЯ ..... 30**

*Егоров А.Н., Гольдерова А.С., Троев И.П.*  
**ПЕРОРАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ ЭКСТРАКТА RHLOJODICARPUSSIBIRICUS:  
АНАЛИЗ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ  
НА ЗДОРОВЫХ МЫШАХ ЛИНИИ ICR..... 41**

### В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

*Арсеньева А.А., Васильев-Ступальский Е.А., Орлов Е.В.,  
Пахомова Ю.М.*  
**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АКТИВИРОВАННОГО ЦИНКА  
ПИРИТИОНА ПРИ ПСОРИАЗЕ ВУЛЬГАРНОМ..... 49**

*Карачева Ю.В., Смыкова А.Н., Хипиева С.Ш., Кузнецова П.С.*  
**К ВОПРОСУ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ  
НЕЙРОФИБРОМАТОЗА 1 ТИПА НА ПРИМЕРЕ  
ДВУХ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ ..... 60**

<i>Притуло О.А., Тикунова Е.А., Бекирова Э.Ю. Бородавкин Д.В.</i> <b>ВОЗМОЖНОСТИ ДЕРМАТОКОСМЕТИКИ В МОНОТЕРАПИИ И КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ АКНЕ .....</b>	<b>73</b>
<i>Пузырева А.С., Пахомова В.В., Губанова Е.Г., Недвигина Е.С., Шпилова Н.А., Бежецких Р.С., Сергеева И.Г.</i> <b>ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ СКВАМОЗНЫХ ДЕРМАТОЗОВ ВОЛОСИСТОЙ ЧАСТИ ГОЛОВЫ И ИХ СВЯЗЬ С НОСИТЕЛЬСТВОМ ДРОЖЖЕПОДОБНЫХ ГРИБОВ.....</b>	<b>86</b>

## ОБЗОРЫ

Для ссылки: Нестерова И.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А., Пирогова А.И., Поезжаев Е.А., Чапурина В.Н., Ломтатидзе Л.В., Тетерин Ю.В., Пиктурно С.Н., Сафонцева А.Д. Иммуностарение и болезни лиц пожилого и старческого возраста Южно-Уральский медицинский журнал. 2024; (4). С. 5-20.

УДК: 616-053:612.017:612.67

### ИММУНОСТАРЕНИЕ И БОЛЕЗНИ ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

---

Нестерова И.В.<sup>1,2</sup>, Ковалева С.В.<sup>1</sup>, Чудилова Г.А.<sup>1</sup>, Пирогова А.И.<sup>1</sup>, Поезжаев Е.А.<sup>1</sup>, Чапурина В.Н.<sup>1</sup>, Ломтатидзе Л.В.<sup>1</sup>, Тетерин Ю.В.<sup>1</sup>, Пиктурно С.Н.<sup>1</sup>, Сафонцева А.Д.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства Здравоохранения Российской Федерации, г. Краснодар, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы", г. Москва, Россия

#### Резюме

Увеличение числа пожилых людей в структуре населения порождает огромный интерес в изучении фундаментальных механизмов, лежащих в основе старения и факторов, определяющих продолжительность жизни. Физиологическое старение наблюдается в различных структурно-функциональных компартментах организма человека: иммунной системе (ИС), эндокринной системе, центральной нервной системе, сердечно-сосудистой системе, пищеварительной системе, объединенных общим медиаторным нейроиммуноэндокринным фоном. На фоне физиологического иммунодефицита часто возникает вторичный приобретенный иммунодефицит, который сопровождается развитием возраст-ассоциированных заболеваний, склонных к прогрессированию, что приводит к возникновению мультиморбидности. В связи с чем, ведется поиск разнонаправленных подходов укрепления здоровья и расширения функциональных возможностей организма людей пожилого и старческого возраста для продления периода активной жизни. ИС является важнейшим компонентом адаптационной системы организма, играя ключевую роль в патогенезе инфекционных заболеваний и соматической патологии, и входит в число основных причин старения организма. Более углубленное изучение особенностей нарушений функционирования врожденного и адаптивного иммунитета, в т.ч. мало изученной при патологическом старении системы нейтрофильных гранулоцитов, а также ассоциированность этих вариативных дисфункций, может явиться основой для диагностики и прогнозирования клинических исходов патологиче-

ского иммуностарения. Разработка новых комплексных лечебных и иммунотерапевтических подходов, направленных на восстановление тончайших адаптационных механизмов, позволит позитивно влиять на процессы иммуностарения, замедлять прогрессирование патологического старения, профилактировать возникновение и уменьшать тяжесть течения многих возраст-ассоциированных заболеваний, способствуя сохранению и поддержанию активного долголетия.

**Ключевые слова:** иммуностарение, старение, иммунная система, цитокины, иммунодефицит, возраст-ассоциированные заболевания, нейроиммуноэндокринное взаимодействие.

## IMMUNOSUPPRESSION AND DISEASES OF THE ELDERLY AND SENILE

---

Nesterova I. V., Kovaleva S.V., Chudilova G.A., Pirogova A.I., Poezhaev E.A., Chapurina V.N., Lomtadze L.V., Teterin Yu.V., Pikturno S.N., Safontseva A.D.

<sup>a</sup> Federal State Budgetary Institution of Higher Professional Education «Kuban State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnodar, Russia

<sup>b</sup> Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

### Resume

The increasing number of elderly people in the population structure generates great interest in studying the fundamental mechanisms underlying aging and the factors determining life expectancy. Physiological aging is observed in various structural and functional compartments of the human body: the immune system, the endocrine system, the central nervous system, the cardiovascular system, the digestive system, united by a common mediator neuroimmunoendocrine background.

Against the background of physiological immunodeficiency, secondary acquired immunodeficiency often occurs, which is accompanied by the development of age-associated diseases that tend to progress, leading to the emergence of multimorbidity.

In this regard, a search is underway for multidirectional approaches to strengthening health and expanding the functional capabilities of the body of elderly and old people in order to extend the period of active life.

The immune system is the most important component of the body's adaptive system, playing a key role in the pathogenesis of infectious diseases and somatic pathology, and is one of the main causes of aging of the body.

A more in-depth study of the features of dysfunctions of innate and adaptive immunity, including the neutrophil granulocyte system, which has been little studied in pathological aging, as well as the association of these variable dysfunctions, can form the basis for diagnosing and predicting clinical outcomes of pathological immunosenescence.

The development of new complex therapeutic and immunotherapeutic approaches aimed at restoring the finest adaptation mechanisms will make it possible to positively influence the processes of immunosenescence, slow down the progression of pathological aging,

prevent the occurrence and reduce the severity of many age-associated diseases, helping to preserve and maintain active longevity.

**Keywords:** immunosenescence, aging, immune system, cytokines, immunodeficiency, age-related diseases, neuroimmunoendocrine interaction.

Увеличение продолжительности жизни с закономерным возрастанием доли пожилых людей в структуре населения порождает огромный интерес в изучении фундаментальных механизмов, лежащих в основе старения и факторов, определяющих продолжительность жизни. По данным мировой статистики, к концу 2030 г. численность населения в возрасте 60 лет и старше вырастет на 34%, увеличившись с 1 миллиарда в 2019 г. до 1,4 миллиарда человек в 2030 г., к 2050 г. увеличится более чем вдвое и составит 2,1 миллиарда человек [1]. Современная биодемография интерпретирует эволюционную теорию как неизбежное старение для всех многоклеточных видов, однако выдвигает концепцию так называемого обратного старения, заключающегося в снижении смертности и улучшении здоровья на протяжении взрослой жизни человека, которое стало возможным благодаря достижениям современной науки и медицины, а также усилиям здравоохранения [2]. Примечательно, что при таком значительном увеличении продолжительности жизни человека пока не сформирована программа здорового старения, а стратегии по поддержанию активного долголетия несовершенны [3]. Сам по себе рост продолжительности жизни не означает увеличения здоровых лет жизни, поскольку старость часто сопровождается повышением заболеваемости, формированием сочетанной коморбидной патологии. Как правило, внимание клиницистов сосредоточено на снижении или замедлении развития мультиморбидности, но при этом механизмы старения недостаточно

изучены, что может иметь значение для поддержания здорового и продолжительного долголетия [4]. Тем не менее, биологическое старение связано с ухудшением работы всех систем организма, что и приводит к формированию хронической патологии [5]. В связи с этим необходим поиск разнонаправленных подходов укрепления здоровья и расширения функциональных возможностей организма людей пожилого и старческого возраста для продления периода активной жизни человека [6]. Исследования последних лет показали, что у лиц пожилого и старческого возраста присутствуют девять основных молекулярных признаков старения: нестабильность генома, истощение теломер, эпигенетические изменения, потеря протеостаза, изменение чувствительности к инсулиноподобному фактору роста-1 (IGF-1), способствующее формированию инсулинорезистентности, митохондриальная дисфункция, воспалительное клеточное старение с формированием секреторного фенотипа (Senescence-associated secretory phenotype, SASP), истощение стволовых клеток и измененные межклеточные взаимодействия. Отмечена существенная связь этих признаков с возрастными заболеваниями, в том числе с мультиморбидной патологией [4, 7]. Существующие способы определения «биомаркеров старения», применяемые в клинической практике, позволяют прогнозировать и корректировать развитие заболеваний, сопровождающих старение. К таким маркерам традиционно относятся общеклинические исследования: определение уровня артериально-

го давления, индекса массы тела, электрокардиография, ультразвуковая диагностика, маммография, определение концентраций витаминов и белков сыворотки крови и ряд других. Однако подобные методики не являются универсальными функциональными маркерами клеточного старения, и их определение не решает вопросы о системном контроле биологического угасания организма [8 - 11]. Концепция управления старением направлена на нормализацию питания, физической и умственной активности, своевременной профилактики хронических заболеваний, что, безусловно, оказывает позитивное влияние на здоровье человека [12 - 15]. При этом не существует методов управления старением на основе восстановления нарушений функционирования стареющей иммунной системы (ИС).

### Обсуждение

Согласно иммунологической теории старения, нарушения в работе ИС входят в число основных причин старения организма [16]. Также известно, что ИС является важнейшим компонентом адаптационной системы организма и играет значимую роль не только в патогенезе инфекционных заболеваний, но и в патогенезе различной соматической патологии [17 - 19]. Однако, на сегодняшний момент не существует литературных данных, позволяющих убедительно использовать биомаркеры, выявляющие нарушения функционирования ИС у стареющего населения. Понимание иммунологических и нейроиммунноэндокринных изменений в контексте старения, а также поиск новых эффективных подходов всестороннего воздействия на эти процессы позволит значительно расширить наши возможности и в будущем замедлять процессы

физиологического старения организма человека.

Поскольку инфекционные заболевания вносят заметный вклад в заболеваемость среди особо уязвимого пожилого населения, стратегии профилактики должны являться неотъемлемой частью в планировании и поддержании здорового долголетия, которое может быть достигнуто благодаря комплексному подходу, включающему в том числе определение маркеров угасания иммунологической функции у людей пожилого и старческого возраста. До недавнего времени считалось, что у лиц пожилого и старческого возраста неадекватное реагирование ИС на внедрение патогенов связано с состоянием физиологического иммунодефицита, иными словами - с «иммуностарением». Сегодня же остро встает вопрос о том, что именно следует считать «физиологическим» иммуностарением. Мы полагаем, что на фоне физиологического старения не происходит в полной мере реализации клинических проявлений «физиологического» иммунодефицита. Такие пациенты имеют низкую заболеваемость болезнями пожилого и старческого возраста. Иная ситуация складывается тогда, когда на фоне физиологического иммунодефицита, наблюдаемого у данной возрастной категории пациентов, возникает вторичный приобретенный иммунодефицит, который сопровождается развитием хронической инфекционно-воспалительной патологии, в первую очередь, респираторного тракта. Кроме того, на фоне усугубления нарушений функционирования ИС возможно и прогрессирование системной органной патологии, что приводит к возникновению мультиморбидности. Принимая в внимание вышеизложенное, для решения вопроса о векторе иммунотерапевтического воз-

действия при мультиморбидных состояниях необходимо уточнение клинических и иммунологических критериев иммунокомпрометированности у пациентов пожилого и старческого возраста.

В настоящее время накоплен достаточно большой объем информации, касающейся особенностей работы ИС у людей пожилого и старческого возраста. Многими исследованиями подтверждено наличие возрастных изменений в количестве и функциях стволовых клеток, клеток-предшественников, а также эффекторных клеток врожденной и адаптивной систем иммунитета [20-25]. Также известно, что у пожилых людей снижена адекватность ответа на инфекционный процесс и вакцинацию из-за неспособности ИС надлежащим образом реагировать на патогены, в том числе формировать иммунологическую память [26, 27]. В частности, неэффективность действия вакцин с риском тяжелого течения респираторных заболеваний с возникновением осложнений обусловлена накоплением терминально дифференцированных Т- и В-клеток памяти и снижением пула наивных Т-клеток [21, 28, 29]. Увеличение склонности к инфекционным заболеваниям в пожилом и старческом возрасте связано с существующей возрастной инволюцией тимуса, фактически выражающейся в уменьшении количества наивных Т-лимфоцитов и снижением репертуара Т-клеточных рецепторов [16, 24, 25]. Неадекватность ответа обусловлена нарушением Th1/Th2 баланса и работы естественных регуляторных Т-клеток (Treg). Снижение активности Treg приводит к смещению иммунного ответа в сторону Th2-пути, что негативно отражается на контроле течения соматических заболеваний, в частности, заболеваний сердечно-сосудистой системы и респира-

торного тракта, а также разнообразной аутоиммунной патологии [17, 30]. Изменения также затрагивают различные звенья врожденного иммунитета. Известно, что количество клеток врожденного иммунитета увеличивается с возрастом, но их функциональный потенциал снижается. Так, наблюдаются возрастные изменения эффекторных функций нейтрофильных гранулоцитов (НГ), моноцитов/макрофагов, естественных киллерных клеток (ЕКК) и дендритных клеток. Особенный интерес в контексте реализации инфекционно-воспалительной патологии представляет самая многочисленная и гетерогенная популяция клеток врожденного иммунитета – НГ, выполняющих ведущую роль в осуществлении эффекторных механизмов противоинфекционного иммунного ответа. Ежедневно возобновляясь и быстро вовлекаясь в иммунные реакции, они, тем не менее, претерпевают возрастные изменения. Недавние исследования убедительно доказывают, что помимо угнетения фагоцитарной и микробицидной активности этих клеток имеется снижение хемотаксической реакции на ряд стимулов, а также низкая способность к образованию нейтрофильных экстрацеллюлярных сетей (Neutrophil extracellular traps, NETs) [22]. Возрастное снижение экспрессии Toll-подобного рецептора 1 (TLR1) на НГ ассоциировано с уменьшением выработки нейтрофил-ассоциированного хемокина IL-8. Кроме того, стареющие НГ характеризуются устойчивостью к апоптозу, сниженной экспрессией функционально значимых активационных рецепторов – CD18, CD11b, CD62L, CD16, что отражает уменьшение способности к поглощению опсонизированных микроорганизмов и генерации активных форм кислорода. Нарушение функционирования НГ может существенно вли-

ять на возникновение, течение и исход инфекционно-воспалительных процессов у пожилых людей [31].

Неоднозначна роль провоспалительных цитокинов в процессе старения. Изменение функциональной активности клеток и межклеточных взаимодействий у лиц пожилого и старческого возраста связано с хроническим воспалением низкой степени интенсивности, называемым «иммуновоспаление», которое характеризуется умеренным повышением уровней циркулирующих провоспалительных цитокинов [32]. Одними авторами подчеркивается, что хроническое вялотекущее воспаление является отличительной чертой процесса старения и в отличие от острого воспаления не имеет под собой четкого стимула в виде инфекций и прочих повреждений [33]. Другие авторы утверждают, что персистенция бактериальных и вирусных агентов, особенно возбудителей герпесвирусных инфекций (ГВИ), а также клеточный стресс и накопление эндогенных факторов агрессии способствуют формированию устойчивого воспаления в стареющих тканях [34, 35]. Повышение уровня IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-18 и других цитокинов является ключевым фактором поддержания общей воспалительной реакции в стареющем организме. Такое состояние гиперпродукции цитокинов отражает общую дисрегуляцию метаболических взаимосвязей, выражаясь в неадекватной работе ИС. В результате формируется микросреда, благоприятная для формирования возрастных патологий и аутоиммунных состояний. Особое место здесь отводится влиянию на окислительный стресс, нарушению регуляции ИС и эндотелиальной дисфункции – ключевому фактору развития сердечно-сосудистых заболеваний, онкологии и нейродегенеративных забо-

леваний (болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона), а также метаболических нарушений, провоцирующих развитие обменных заболеваний, таких как сахарный диабет 2-го типа, ожирение [36, 37].

Показано, что высокие уровни IL-18 были обнаружены при сердечно-сосудистой патологии и также были связаны с болезнью Альцгеймера. Высокий уровень IL-12 потенцирует развитие сердечно-сосудистых заболеваний, таких как атеросклероз, инфаркт миокарда, инсульт. В то же время высокий уровень TNF $\alpha$  увеличивает риск повторных коронарных событий [3].

Различными авторами отмечена сильная взаимосвязь между повышением в сыворотке крови уровней С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  у пациентов с астенией пожилого и старческого возраста, когнитивными нарушениями, возрастными хроническими болезнями, нетипично протекающими инфекционно-воспалительными заболеваниями, что сопровождается возрастающим риском летального исхода [22, 38].

Умеренное повышение уровня провоспалительных цитокинов может результировать неконтролируемой активацией клеток врожденного иммунитета, что в свою очередь может вызвать повреждение тканей [39 - 42]. С другой стороны, невысокий уровень провоспалительных цитокинов не в состоянии вызвать эффективный иммунный ответ, что облегчает возникновение и усугубляет течение инфекционных заболеваний. По данным ряда авторов, процессы клеточного старения связаны с утратой способности клеток микроокружения костного мозга к продукции IL-6, IL-7, IL-15, GM-CSF, что препятствует поддержанию нормального состава и соотно-

шения клеток ИС и, как следствие, возникновению возраст-ассоциированных и инфекционно-воспалительных заболеваний [43].

Важно отметить, что у пожилых людей старше 80 лет и долгожителей без возраст-ассоциированных заболеваний установлены повышенные уровни противовоспалительных цитокинов IL-1Ra, IL-4, IL-10, TGF $\beta$ , при этом содержание сывороточных провоспалительных цитокинов, наоборот, находится в нормальных пределах, что нивелирует воспаление низкой степени активности. Предположительно, этот «цитокиновый феномен» и способствует активному долголетию [3, 44].

До сих пор недостаточно изучено влияние иммуновоспаления на хронические заболевания органов дыхательной системы, а именно ХОБЛ, легочный фиброз, хронические воспалительные заболевания респираторного тракта [42].

Таким образом, воспалительное старение потенцирует развитие возрастных заболеваний, а аномальная продукция провоспалительных цитокинов способствует повреждению тканей, усугубляя развитие системной патологии. Однако, является ли такое воспаление либо причиной, либо следствием иммуностарения – вопрос, остающийся до сих пор нерешенным [45].

Несмотря на противоречивые данные о функциональной активности клеток ИС и особенностях межклеточных взаимодействий, многими авторами подчеркивается необходимость поиска иммунологических маркеров перехода от физиологического старения к возрастной системной дисфункции, затрагивающей ИС, что приводит к падению инфекционного контроля и сопровождается развитием возраст-ассоциированных заболеваний. При этом следует подчеркнуть, что взаимо-

связь между формированием гериатрических синдромов и воспалительным старением до настоящего времени остается нераскрытой [3, 35].

Отмечена существенная роль реактивации латентных герпесвирусных инфекций (ГВИ) в формировании вторичного иммунодефицита у лиц пожилого и старческого возраста [23 - 25]. При дефектах в системе интерферонов и/или при иммунодефиците, как правило, ГВИ имеют персистирующее течение, что приводит к развитию достаточно серьезных нозологических форм атипично протекающих хронических активных герпесвирусных инфекций (АХА-ГВИ) [46]. Такие пациенты демонстрируют наличие инфекционного синдрома и синдрома хронической усталости, а лабораторно у них выявляются дефекты в системе противовирусного иммунитета, а именно: нарушение продукции IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$ , дефицит цитотоксических Т-лимфоцитов, естественных киллерных клеток (ЕКК), а также нейтропения. На этом фоне увеличивается количество обострений рецидивирующих хронических ГВИ (ВПГ1, ВПГ2), атипично протекающих активных хронических ВЭБ, ЦМВ и ВЧГ6 инфекции, с доминированием ВЭБ, а возникающие рекуррентные ОРВИ зачастую сопровождаются присоединением бактериальных и грибковых инфекций [47]. У пожилых пациентов соматические заболевания, ассоциированные с ГВИ, имеют затяжное течение и повышенный риск осложнений. Продемонстрировано, что у таких пациентов необходимо оценивать уровень системного воспаления, а также и нейроиммуновоспаления, для чего оптимально проводить определение уровня цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, IL1RA и TNF $\alpha$ , концентрация которых имеет значимые повышения при АХА-ГВИ в разных возрастных группах, в том числе у

лиц пожилого и старческого возраста, страдающих различной соматической патологией. Так, обнаружены разнонаправленные нарушения в системе цитокинов. С одной стороны, выявлено повышение уровня провоспалительных цитокинов IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ , противовоспалительного цитокина IL-4, а также снижение IFN $\gamma$ , и такие изменения сопровождаются возрастной дисрегуляцией ИС, что клинически проявляется рецидивирующими формами ГВИ, а также микст-герпесвирусной и респираторной вирусной инфекциями на фоне сопутствующей кардиоваскулярной патологии – ишемической болезни сердца. Кроме того, при этом установлена повышенная экспрессия генов цитокинов IL-1 $\alpha$ , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF $\alpha$ , IFN $\alpha$ , IFN $\lambda$ 3. Поскольку мишенями действия цитокинов являются практически все клетки органов и тканей, дисрегуляция цитокиновой и гормональной активности предопределяет молекулярную основу в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы, респираторного тракта и центральной нервной системы (ЦНС) [17, 46]. Около 80% пожилых людей демонстрируют серологическую детекцию ЦМВ. Доказано, что ЦМВ ускоряет иммунное старение, влияя на фенотипы Т-клеток периферической крови, увеличивая продукцию провоспалительного цитокина IL-6. Известно, что пожилые люди с ранее существовавшей ЦМВ-инфекцией могут быть особенно восприимчивы к сопутствующей инфекционной патологии, что было продемонстрировано при COVID-19. Отмечено, что именно у них возникали тяжелые формы COVID-19 с развитием цитокинового шторма, что приводило к высокой летальности [25]. Показано, что для людей пожилого и старческого возраста характерна клональная экспансия TCD8<sup>+</sup>-цитотоксических лим-

фоцитов, активных в отношении ЦМВ и ВЭБ, в сочетании с высокой вирусной нагрузкой. Это свидетельствует о том, что ИС пожилых людей не способна контролировать реактивацию ВЭБ и ЦМВ, что необходимо расценивать как хроническое, а не латентное течение заболеваний [48]. У лиц пожилого возраста отмечается высокий уровень инфицированности ВПГ 1 и 2 типа. Реактивация и персистенция ГВИ может усугублять вторичный иммунодефицит пожилых людей, а соматические заболевания, ассоциированные с ГВИ, имеют затяжное течение и повышенный риск осложнений [17].

Преобладание провоспалительного цитокинового профиля, истощение функционального потенциала клеток ИС при иммуностарении приводят к срыву адаптационных возможностей организма и нарушению межсистемных взаимодействий, что касается прежде всего регуляторных систем: нервной, иммунной и эндокринной [49]. Изменение нейроиммуноэндокринной регуляции обуславливает формирование метаболических и нейродегенеративных заболеваний в процессе старения [7, 19]. Известно, что атипичная совокупность воспалительных изменений в гипоталамусе может в значительной степени и причинно-следственным образом лежать в основе развития компонентов метаболического синдрома, включая избыточный вес, инсулинорезистентность и гипертонию, что подчеркивает роль системного иммунитета в процессе старения организма и формирования возраст-ассоциированной патологии.

Воспалительные и стрессовые реакции активируют NF- $\kappa$ B в гипоталамусе и индуцируют сигнальный путь, который приводит к снижению выработки гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), представителя либеринов. Сни-

жение ГнРГ может способствовать многочисленным изменениям, связанным со старением, таким как хрупкость костей, астения, атрофия кожи и снижение нейрогенеза [50]. Показано, что гипоталамус может модулировать системное старение путем интеграции воспалительных реакций, вызванных NF- $\kappa$ B, с нейроэндокринными эффектами, опосредованными ГнРГ [50].

Описано, что в пожилом возрасте гипофиз может быть подвержен аутоиммунному повреждению как в результате первичного лимфоцитарного гипофизита, так и в результате нежелательных явлений, вызванных терапией ингибиторами иммунных контрольных точек, применяемой у пациентов со злокачественными новообразованиями и аутоиммунными заболеваниями [51]. Такие гормоны, как кортизол, эстрадиол, витамин D3, гормон роста (ГР), пролактин (ПРЛ), могут по-разному влиять на процессы иммуностарения, так как, с одной стороны, действуют на клетки ИС, а с другой стороны – синтезируются клетками ИС (ГР, ПРЛ, витамин D3) [51].

Прямые доказательства наличия воспалительной реакции врожденного иммунитета при болезни Альцгеймера были описаны более 20 лет назад [52], а авторами последующих исследований задокументированы воспалительные компоненты при болезни Паркинсона, боковом амиотрофическом склерозе, рассеянном склерозе и растущем числе других патологий нервной системы. Появляются новые данные о том, что стойкие воспалительные реакции с участием клеток микроглии и астроцитов способствуют прогрессированию этих заболеваний [53]. Развитие болезни Альцгеймера характеризуется различными изменениями функции клеток микроглии. Гипотеза «провоспалительной микроглии» утверждает, что отложение  $\beta$ -

амилоида, одного из метаболитов стареющих клеток, и последующий фагоцитоз  $\beta$ -амилоида клетками микроглии, вызывают их хроническую активацию, делая их «нейротоксичными». С другой стороны, гипотеза «дисфункции клеток микроглии» предполагает, что болезнь Альцгеймера модифицируется потерей нормальной функции клеток микроглии, включая их нерегулируемую активацию и потерю «нейроподдерживающей» функции. Выявлено увеличение экспрессии классических «активационных» белков, таких как антигены HLA II класса - HLA-DR и CD68, участвующих в презентации антигена и фагоцитарной активности клеток микроглии [54].

Одна из ключевых функций микроглии заключается в удалении клеточного мусора, инфицированных патогенами клеток или синапсов, помеченных компонентом, для поддержания гомеостаза мозга [55]. Являясь резидентными представителями ИС в ЦНС, клетки микроглии участвуют во множестве патологических и физиологических процессов. Микроглия постоянно сканирует локальную микросреду, выявляя нарушения, вызванные эндогенными и экзогенными факторами. Описаны молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением (DAMP), и молекулярные паттерны, ассоциированные с патогенами (PAMP), которые распознаются TLR или NOD-подобными рецепторами (NLR) и впоследствии вызывают активацию микроглии [56].

Взаимодействие сигнальных рецепторов врожденного иммунитета (TLR) с PAMP и DAMP может способствовать повышенной нагрузке провоспалительных цитокинов в ЦНС. До недавнего времени считалось, что экспрессия TLR в ЦНС ограничена микроглиальными клетками, астроцитами и олигодендроцитами. Однако теперь из-

вестно, что нейроны, а также клетки-предшественники нейронов, способны экспрессировать TLR. Активация определённого TLR задействует разные сигнальные пути в разных типах нервных клеток. Активация TLR4 в дендритных клетках активирует MyD88-зависимый путь, запускающий NF-κB, что способствует выработке провоспалительных цитокинов в ЦНС: TNF-α, IL-6 и IL-12. Активация NF-κB в нейронах влияет на их пластичность и выживаемость. Например, активация NF-κB в нейронах гиппокампа защищает их от повреждения и гибели в результате окислительных и эксайтотоксических воздействий. NF-κB играет важную роль в синаптической пластичности, обучении и памяти. Определение уровней цитокинов при болезни Альцгеймера показало, что TLR4 играет ключевую роль в инициации выработки TNFα, IL1-β, IL-10 и IL-17. В то же время на фоне дефицита TLR4 супрессирована активация клеток микроглии и моноцитов, что приводит к снижению выработки IL-6, TNFα и оксида азота [57].

Важную роль в поддержании иммунного гомеостаза и общего состояния здоровья человека играет микробиом. Микробиота кишечника ведёт динамичный диалог с ИС, влияя на баланс между про- и противовоспалительными цитокинами [58]. Кишечный микробиом определяет метаболические процессы, а ферменты, вырабатываемые бактериями, важны для высвобождения питательных веществ из сложных пищевых ингредиентов. Кишечная микробиота пожилых людей отличается от таковой у молодых людей [59]. Разнообразие и состав микробиоты кишечника у лиц пожилого и старческого возраста претерпевает значительные изменения: нарушение барьерной функции, нарушение регуляции лимфо-

идной ткани, ассоциированной с желудочно-кишечным трактом (gut-associated lymphoid tissue, GALT), нарушение баланса про- и противовоспалительных цитокинов, что влияет на функциональную активность ИС. В частности, гиперактивация ИС, опосредованная изменением микробиоты кишечника, способствует усилению воспаления [36, 58].

Стареющий кишечник подвержен ряду физиологических изменений, которые влияют на переваривание и всасывание пищи. Процесс старения при воспалении характеризуется постоянной активацией врожденного иммунитета, опосредованной фактором транскрипции NF-κB. Учитывая потенциальную возможность элементов микробиоты влиять на ИС, существует значительный интерес к определению состава микробиоты кишечника пожилых людей и характеристике её изменений как потенциального фактора, определяющего состояние здоровья. Фекальная микробиота пожилых людей демонстрирует временную нестабильность и характеризуется необычным соотношением микрофлоры, отличным от молодых людей: преобладание *Bacteroides spp.* и обилие групп *Clostridium*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и *Proteobacteria* (58%, 15% и 27% соответственно) [60]. Потеря разнообразия облигатной кишечной микрофлоры связана с прогрессированием старческой астении, с синдромом раздраженного кишечника, ожирением, сахарным диабетом, воспалительными заболеваниями кишечника, острыми нарушениями мозгового кровообращения, нейродегенеративными заболеваниями, проявляющимися от легких и умеренных когнитивных нарушений до болезни Альцгеймера [60, 61, 62, 63].

Нельзя не отметить повышенную восприимчивость к инфекционной па-

тологии, распространенность использования антибактериальных препаратов в лечении пожилых пациентов, которые неблагоприятным образом изменяют состав естественной микрофлоры, снижая таксономическое богатство, разнообразие и равномерность сообщества, резко нарушая состав фекальной микрофлоры [60].

Отмечено влияние микробиома полости рта на когнитивную функцию, продемонстрирована высокая связь между нарушением когнитивной функции и потерей зубов. Подтверждена гипотеза о том, что бактерии, связанные с заболеваниями полости рта, способствуют возникновению нейродегенеративных расстройств, в частности, болезни Альцгеймера [64]. Кроме того, у некоторых пациентов с нейродегенеративными заболеваниями задолго до возникновения когнитивных нарушений были обнаружены повышенные уровни антител к бактериям, связанным с заболеваниями пародонта, что позволило исследователям предположить наличие причиннозначимой связи между этими патогенными бактериями и нейроиммунодегенеративными расстройствами [6, 61].

Нарушение взаимодействия между микробиотой желудочно-кишечного тракта и ИС может иметь негативные последствия для здоровья, приводя к усилению воспаления и прогрессии инфекционных процессов, которые являются факторами, способствующими возникновению заболеваний пожилого и старческого возраста. В перспективе возможно перепрограммирование микробиоты кишечника для обогащения видового состава микроорганизмов, которое будет способствовать более здоровому старению [59].

### **Заключение**

Таким образом, физиологическое старение наблюдается в различных структурно-функциональных компартаментах организма человека: иммунной системе, эндокринной системе, ЦНС, сердечно-сосудистой системе, пищеварительной системе, объединенных общим медиаторным нейроиммуноэндокринным фоном.

Более углубленное изучение особенностей нарушений функционирования врожденного и адаптивного иммунитета, в т.ч. мало изученной при патологическом старении системы нейтрофильных гранулоцитов, – их эффекторных и регуляторных функций, а также ассоциированность этих вариативных нарушений, конкретных для определенных инфекционно-воспалительных и аутоиммунных заболеваний, может явиться ключом в диагностике и прогнозировании клинических исходов патологического иммуностарения. В то же время, выявление новых биомаркеров, характеризующих как физиологическое, так и патологическое старение на фоне иммуностарения, детекция различных иммуномаркеров, связанных с возникновением и/или прогрессированием разных возраст-ассоциированных заболеваний, является в настоящее время актуальнейшей задачей. Кроме того, также необходим поиск новых важнейших иммунологических маркеров «раннего» и «позднего» патологического старения, что позволит в дальнейшем разработать комплексные подходы к профилактике раннего иммуностарения и создать интеграционные программы, включающие в т.ч. таргетную иммуномодулирующую терапию, направленную на восстановление таргетных иммунных точек, сопряженных с нарушенными механизмами иммунной защиты при патологическом старении.

Разработка новых иммунотерапевтических подходов, ассоциированных с лечебными мероприятиями, направленными на восстановление тончайшего взаимодействия в функционировании нейроиммуноэндокринного комплекса, позволит позитивно влиять на процессы иммуностарения, замедлять прогрессирование патологического старения, профилактировать возникновение и уменьшать тяжесть течения многих возраст-ассоциированных заболеваний, сохранять и поддерживать здоровье лиц пожилого и старческого возраста, а также будет способствовать реализации программ «активного долголетия» в России.

#### Список литературы

1. Rudnicka E., Napierała P., Podfigurna A. et al. The World Health Organization (WHO) approach to healthy ageing. *Maturitas* 2020; 139: 6-11.
2. Vaupel J.W. Biodemography of human ageing. *Nature* 2010; 464 (7288):536-42.
3. Артемьева О.В., Греченко В.В., Громова Т. В., Ганковская Л.В. Синдром старческой астении: неоднозначная роль воспалительного старения. *Иммунология* 2022; 43(6): 746-756. [Artemyeva O.V., Grechenko V.V., Gromova T.V., Gankovskaya L.V. Frailty: a controversial role of inflammaging. *Immunologiya* 2022; 43 (6): 746-56].
4. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. и др. Коморбидность пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в практике врача-терапевта Евразийское руководство. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2024; 23(3): 3696. [Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M. et al. Comorbidity of patients with noncommunicable diseases in general practice. *Eurasian guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention* 2024; 23(3): 3696].
5. Jin K., Simpkins J.W., Ji X. et al. The Critical Need to Promote Research of Aging and Aging-related Diseases to Improve Health and Longevity of the Elderly Population. *Aging Dis* 2014; 6 (1): 1-5.
6. Андреева И.Н., Шулинский Р.С., Михаленко Е.П. и др. Исследование микробиома кишечника у людей старше 60 лет. *Молекулярная и прикладная генетика* 2022; (32): 81-87. [Andreeva I.N., Shulinski R.S., Mikhailenka A.P. et al. Studying the gut microbiome in people over 60. *Molekuljarnaja i prikladnaja genetika* 2022; (32): 81-87]
7. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L. et al. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013; 153 (6): 1194-1217.
8. Крутько В.Н., Донцов В.И., Смирнова Т.М. Теория, методы и алгоритмы диагностики старения. *Труды ИСА РАН* 2005; 13: 105–143. [Krut'ko V.N., Doncov V.I., Smirnova T.M. Theory, methods and algorithms for the diagnosis of aging. *Trudy ISA RAN* 2005; 13: 105–143]
9. Розыходжаева Г.А., Игнатъева Е.Н. Изучение информативности параметров неинвазивных методов диагностики в качестве маркеров старения у больных ишемической болезнью сердца. *Врач и информационные технологии* 2006; 1: 38-44. [Rozyhodzhaeva G.A., Ignat'eva E.N. To study the informative value of the parameters of noninvasive diagnostic methods as markers of aging in patients with coronary heart disease. *Vrach i informacionnye tehnologii* 2006; 1: 38-44]
10. Engelfriet P.M., Jansen E.H., Picavet H.S. et al. Biochemical markers of aging for longitudinal studies in humans. *Epidemiol Rev* 2013; 35(1): 132-151.
11. Xie X., Atkins E., Lv J. et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2016; 387 (10017): 435–443.
12. Camargo A., Delgado-Lista J., Garcia-Rios A. et al. Expression of pro-inflammatory, pro-atherogenic genes is reduced by the Mediterranean diet in elderly people. *Br J Nutr* 2012; 108(3): 500–508.
13. Martínez-González M.A., Salas-Salvadó J., Estruch R. et al. Benefits of the Mediterranean diet: insights from the PREDIMED study. *Prog Cardiovasc Dis* 2015; 58(1): 50–60.
14. Yang Y.C., Boen C., Gerken K. et al. Social relationships and physiological determi-

nants of longevity across the human life span. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; 113 (3):578–83.

15.Rea I.M., Gibson D.S., McGilligan V. et al. Age and Age-Related Diseases: Role of Inflammation Triggers and Cytokines. *Front Immunol* 2018 ;9: 586.

16.Афтьев А. В., Архипов И. В., Баранова И. Д. и др. Иммунная теория старения: от теории к практике. *Лечащий врач* 2013; 4: 6-8. [Aften'ev A. V., Arhipov I. V., Baranova I. D. The immune theory of aging: from theory to practice. *Lechashhij vrach* 2013; 4: 6-8]

17.Алимбарова Л.М. Лазаренко А.А., Львов Н.Д., Аверина Е. Л. Показатели иммунного воспаления у больных пожилого возраста с соматической патологией и сопутствующей герпесвирусной инфекцией. *Клиническая геронтология* 2014; (11-12): 20-25. [Alimbarova L.M., Lazarenko A.A., Lvov N.D., Averina E.L. Indicators of immune inflammation in elderly patients with somatic pathology and merchandise herpesvirus infections. *Klinicheskaja gerontologija* 2014; (11-12): 20-25].

18.Арсханова Г. А. Иммунное воспаление, клеточный и гуморальный иммунитет у больных с ранним развитием ишемической болезни сердца. *Международный журнал прикладных наук и технологий «Integral»* 2022; 3: 934- 944. [Arsahanova G. A. Immune inflammation, cellular and humoral immunity in patients with early development of coronary heart. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh nauk i tehnologij Integral»* 2022; 3: 934- 944]

19.Нестерова И. В., Татаурщикова Н. С. Перспективы развития адаптивной медицинской иммунологии. *Медицинская иммунология* 2023; 25 (6): 1277-1288 [Nesterova I.V., Tataurschikova N.S. Prospects for the development of adaptive medical immunology. *Medical Immunology* 2023; 25 (6): 1277-1288].

20.Wang J., Geiger H., Rudolph K.L. Immunoeating induced by hematopoietic stem cell aging. *Current Opinion in Immunology*. 2011; 23 (4): 532-536.

21.Kogut I., Scholz J.L., Cancro M.P., Cambier J.C. B cell maintenance and function in aging. *Semin Immunol* 2012; 24(5): 342-9.

22.Duggal N.A. Reversing the immune ageing clock: lifestyle modifications and pharmacological interventions. *Biogerontology* 2018; 19 (6): 481-496.

23.Keenan C.R., Allan R.S. Epigenomic drivers of immune dysfunction in aging. *Aging Cell*. 2019;18: e12878.

24.Cunha L.L., Perazzio S.F., Azzi J. et al. Remodeling of the Immune Response With Aging: Immunosenescence and Its Potential Impact on COVID-19 Immune Response. *Front Immunol*. 2020; 11: 1748.

25.Kadambari S., Klenerman P., Pollard A.J. Why the elderly appear to be more severely affected by COVID-19: The potential role of immunosenescence and CMV. *Rev Med Virol* 2020; 30 (5): e2144.

26.Dorshkind K., Montecino-Rodriguez E., Signer R.A. The ageing immune system: is it ever too old to become young again? *Nature Reviews Immunology* 2009; 9: 57–62

27.Kline K.A., Bowdish D.M. Infection in an aging population. *Current Opinion in Microbiology* 2016; 29: 63-67.

28.Michel J.J., Griffin P., Vallejo A.N. Functionally Diverse NK-Like T Cells Are Effectors and Predictors of Successful Aging. *Front Immunol* 2016; 7: 530.

29.Pereira B.I., Akbar A.N. Convergence of Innate and Adaptive Immunity during Human Aging. *Front Immunol* 2016; 7: 445.

30.Briceño O., Lissina A., Wanke K. et al. Reduced naïve CD8(+) T-cell priming efficacy in elderly adults. *Aging Cell*. 2016; 15(1): 14-21.

31.Qian F., Guo X., Wang X. et al. Reduced bioenergetics and toll-like receptor 1 function in human polymorphonuclear leukocytes in aging. *Aging (Albany NY)*. 2014; 6(2): 131-139.

32.Franceschi C., Capri M., Monti D. et al. Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mechanisms of ageing and development* 2007; 128 (1): 92-105.

33.Franceschi C., Bonafè M., Valensin S. et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 908: 244-254.

34.Le Saux S., Weyand C. M., Goronzy J. J. Mechanisms of immunosenescence: lessons

from models of accelerated immune aging. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1247: 69-82.

35. Liu Y. Z., Wang Y. X., Jiang C. L. Inflammation: the common pathway of stress-related diseases. *Frontiers in human neuroscience* 2017; 11: 273283.

36. Lu R.J., Wang E.K., Benayoun B.A. Functional genomics of inflamm-aging and immunosenescence. *Brief Funct Genomics* 2022; 21(1): 43-55.

37. Müller L., Di Benedetto S. From aging to long COVID: exploring the convergence of immunosenescence, inflammaging, and autoimmunity. *Front Immunol* 2023; 14: 1298004.

38. Cohen H.J., Harris T., Pieper C.F. Coagulation and activation of inflammatory pathways in the development of functional decline and mortality in the elderly. *Am J Med* 2003; 114 (3): 180-187.

39. Li G., Xu Y.L., Ling F. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 activation protects against pulmonary arterial hypertension through improving early endothelial function and mediating cytokines levels. *Chin Med J (Engl)* 2012; 125(8): 1381-1388.

40. Salminen A., Kaarniranta K., Kauppinen A. Inflammaging: disturbed interplay between autophagy and inflammasomes. *Aging*. 2012; 4(3): 166-75.

41. Wang M., Jiang L., Monticone R.E., Lakatta E.G. Proinflammation: the key to arterial aging. *Trends Endocrinol Metab* 2014; 25(2): 72-9.

42. Weyand C.M., Goronzy J.J. Aging of the Immune System. *Mechanisms and Therapeutic Targets. Ann Am Thorac Soc.* 2016; 13 (Suppl 5): S422-S428

43. Rodrigues L.P., Teixeira V.R., Alencar-Silva T. et al. Hallmarks of aging and immunosenescence: Connecting the dots. *Cytokine Growth Factor Rev* 2021; 59: 9-21.

44. Minciullo P.L., Catalano A., Mandraffi no G. et al. Inflammaging and anti-inflammaging: the role of cytokines in extreme longevity. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 2016; 64 (2): 111-126.

45. Wang Y., Dong C., Han Y. et al. Immunosenescence, aging and successful aging. *Front Immunol* 2022; 13: 942796.

46. Халтурина Е.О., Нестерова И.В., Малиновская В.В. Алгоритм клинико-имму-

нологической диагностики вариантов патологических иммунофенотипов, ассоциированных с атипичными хроническими активными герпесвирусными инфекциями. *Инфекционные болезни* 2023; (1): 96-103 [Khalturina E.O., Nesterova I.V., Malinovskaya V.V. Clinical and immunological diagnostic algorithm for the identification of pathological immunophenotypes associated with atypical chronic active herpesvirus infections. *Infectious Diseases* 2023; 21(1): 96-103]

47. Нестерова И.В., Халтурина Е.О. Моно- и микст-герпесвирусные инфекции: ассоциированность с клиническими синдромами иммунодефицита. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина* 2018; 22 (2): 226-234. [Nesterova I.V., Khalturina E.O. Mono- and mixed-herpesvirus infections: association with clinical syndromes of immunodeficiency. *RUDN Journal of MEDICINE* 2018; 22 (2): 226-234]

48. Шестакова И.В. Комментарий эксперта к статье "Реактивация хронической герпесвирусной инфекции с возрастом". *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение* 2013; 3(4): 61-65. [Shestakova I.V. Expert's comment on the article "Reactivation of chronic herpesvirus infection with age". *Infekcionnye bolezni: novosti, mnenija, obuchenie* 2013; 3(4): 61-65]

49. Padro C.J., Sanders V.M. Neuroendocrine regulation of inflammation. *Semin Immunol* 2014; 26(5): 357-368.

50. Zhang G., Li J., Purkayastha S., et al. Hypothalamic programming of systemic ageing involving IKK- $\beta$ , NF- $\kappa$ B and GnRH. *Nature*. 2013; 497 (7448): 211-216.

51. Vela-Patiño S., Salazar M.I., Remba-Shapiro I., et al. Neuroendocrine-immune Interface: Interactions of Two Complex Systems in Health and Disease. *Arch Med Res.* 2022; 53 (3): 240-251.

52. Akiyama H., Barger S., Barnum S., et al. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000; 21(3): 383-421.

53. Glass C.K., Saijo K., Winner B. et al. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. *Cell* 2010; 140 (6): 918-934.

54. Swanson M.E.V., Scotter E.L., Smyth L.C.D. et al. Identification of a dysfunctional microglial population in human Alzheimer's

disease cortex using novel single-cell histology image analysis. *Acta Neuropathol Commun* 2020; 8(1): 170.

55. Haage V., Tuddenham J.F., Comandante-Lou N. et al. A pharmacological toolkit for human microglia identifies topoisomerase I inhibitors as immunomodulators for Alzheimer's disease. *bioRxiv [Preprint]* 2024: 2024.02.06.579103.

56. Jahn J., Bollensdorf A., Kalischer C. et al. Microglial CD74 Expression Is Regulated by TGF $\beta$  Signaling. *Int J Mol Sci* 2022; 23(18): 10247.

57. Okun E., Griffioen K.J., Mattson M.P. Toll-like receptor signaling in neural plasticity and disease. *Trends Neurosci* 2011; 34(5): 269-281.

58. Perera Molligoda Arachchige A.S. Aging and immunity: Unraveling the complex relationship. *AIMS Allergy and Immunology* 2023; 7(3): 213-221.

59. O'Connor E.M., O'Herlihy E.A., O'Toole P.W. Gut microbiota in older subjects: variation, health consequences and dietary intervention prospects. *Proc Nutr Soc* 2014; 73(4): 441-451.

60. Claesson M.J., Cusack S., O'Sullivan O. et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108 (Suppl 1): 4586-4591.

61. Cockburn A.F., Dehlin J.M., Ngan T. et al. High throughput DNA sequencing to detect differences in the subgingival plaque microbiome in elderly subjects with and without dementia. *Investig Genet* 2012; 3(1):19.

62. Duncan S.H., Flint H.J. Probiotics and prebiotics and health in ageing populations. *Maturitas* 2013; 75(1): 44-50.

63. Ogawa T., Hirose Y., Honda-Ogawa M. et al. Composition of salivary microbiota in elderly subjects. *Sci Rep* 2018; 8(1): 414.

64. Kamer A.R., Dasanayake A.P., Craig R.G. et al. Alzheimer's disease and peripheral infections: the possible contribution from periodontal infections, model and hypothesis. *J Alzheimers Dis* 2008; 13(4): 437-449.

Адрес для переписки: Нестерова И.В. +79161877341, inestero1@yandex.ru

**Нестерова Ирина Вадимовна**<sup>1,2</sup>, доктор медицинских наук, профессор, <sup>1</sup>главный научный сотрудник отдела клинко-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии Центральной научно-исследовательской лаборатории,

<sup>2</sup>профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института;

**Ковалева Светлана Валентиновна**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник отдела клинко-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии Центральной научно-исследовательской лаборатории, доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики;

**Чудилова Галина Анатольевна**<sup>1</sup>, доктор биологических наук, доцент, заведующая отделом клинко-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии Центральной научно-исследовательской лаборатории, профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики;

**Пирогова Анна Ивановна**<sup>1</sup>, аспирант кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики;

**Поезжаев Елисей Андреевич**<sup>1</sup>, аспирант кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики;

**Чапурина Валерия Николаевна**<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук, ассистент

кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики, научный сотрудник отдела клинико-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии Центральной научно-исследовательской лаборатории;

**Ломтатидзе Людмила Викторовна<sup>1</sup>**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела клинико-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии Центральной научно-исследовательской лаборатории, доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики;

**Тетерин Юрий Валерьевич<sup>1</sup>**, аспирант кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики;

**Пиктурно Светлана Николаевна<sup>1</sup>**, ассистент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики;

**Сафонцева Анастасия Дмитриевна<sup>1</sup>**, аспирант кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики.

**Авторский вклад:** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

И.В. Нестерова – формулирование идеи, разработка концепции, окончательное утверждение на представленные рукописи.

А.И. Пирогова, Е.А. Поезжаев, В.Н. Чапурина, Ю.В. Тетерин, С.Н. Пиктурно, А.Д. Сафонцева - сбор данных литературы, анализ и обобщение данных

А.И. Пирогова, Е.А. Поезжаев - написание текста рукописи С.В. Ковалева, Г.А. Чудилова, Л.В. Ломтатидзе - систематизация данных, интерпретация результатов

В.Н. Чапурина, Ю.В. Тетерин, С.Н. Пиктурно, А.Д. Сафонцева.- редактирование и оформление текста рукописи

И.В. Нестерова, С.В. Ковалева, Г.А. Чудилова- проверка критически важного интеллектуального содержания

## Оригинальные статьи

Для ссылки: Шейнер О.В. Стельникова И.Г. Лесников М.А. Самодуров А.С. Влияние вейпинга на сердечно-сосудистую систему: патогенетические механизмы, экспериментальные исследования, клинические случаи Южно-Уральский медицинский журнал. 2024; (4). С. 21-29.

**УДК 616.1**

### ВЛИЯНИЕ ВЕЙПИНГА НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Шейнер О.В. Стельникова И.Г. Лесников М.А. Самодуров А.С.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет», Россия, 603155, г. Нижний Новгород, ул. Минина и Пожарского, 10/1 Россия, Нижегородская область, г. Нижний Новгород

### THE EFFECT OF SHAPING ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM: PA- THOGENETIC MECHANISMS, EXPERIMENTAL STUDIES, CLINICAL CASES

Sheiner O.V. Stelnikova I.G. Lesnikov M.A. Samodurov A.S.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University", Russian Federation, 603155, Nizhny Novgorod. Minin and Pozharsky str., 10/1

#### **Резюме**

**Введение:** Курение электронных сигарет – распространенное явление в современном обществе, особенно среди молодежи. Неоднократно доказано влияние содержащегося в компонентах курительных смесей на бронхолегочную систему. Показана роль компонентов курительных смесей в патогенезе повреждения сердечно-сосудистой системы. Продемонстрированы клинические случаи кардиомиопатии и перикардита. В связи с увеличением употребления электронных сигарет, необходимо включать в дифференциальный диагноз вейп-ассоциированные патологии. Качествен-

но собранный анамнез и исключение роли других этиологических факторов может указать клиницисту вектор диагностического поиска. Перспективно изучение вопроса заболеваний сердца, возникших в результате вейпинга, для создания базы научных данных. Накопленная информация может быть использована для создания руководств по диагностике и лечению данной патологии. Качественные профилактические мероприятия по поводу отказа от употребления вейпов могут снизить удельный вес сердечной патологии среди молодежи.

**Ключевые слова:** кардиомиопатия, аритмия, внезапная сердечная смерть, вейп, электронные сигареты.

### SUMMARY

**Introduction:** Smoking electronic cigarettes is a common phenomenon in modern society, especially among young people. The effect of the contents of the components of smoking mixtures on the bronchopulmonary system has been repeatedly proven. The role of the components of smoking mixtures in the pathogenesis of damage to the cardiovascular system is shown. Clinical cases of cardiomyopathy and pericarditis have been demonstrated. Due to the increase in the use of electronic cigarettes, it is necessary to include vape-associated pathologies in the differential diagnosis. A qualitatively collected anamnesis and the exclusion of the role of other etiological factors can indicate to the clinician the vector of diagnostic search. It is promising to study the issue of heart diseases resulting from vaping in order to create a database of scientific data. The accumulated information can be used to create guidelines for the diagnosis and treatment of this pathology. High-quality preventive measures regarding the refusal to use vapes can reduce the proportion of heart disease among young people.

**Keywords:** cardiomyopathy, arrhythmia, sudden cardiac death, vape, electronic cigarettes.

### Актуальность

В последнее время набирает популярность курение электронных сигарет, или вейпинг. Многие используют их, как альтернативу обычным сигаретам, что подкрепляется мифами о безопасности данного продукта. Компоненты жидкости для вейпов прямо или косвенно влияют на сердечно-сосудистую систему. На сегодняшний день в нашей стране мало обзоров, клинических испытаний и наблюдений за пациентами с сердечно-сосудистой патологией, где основным этиологическим фактором послужил вейпинг, однако популяризация среди молодого поколения курительных смесей влечет за собой и при-

стальное внимание за здоровьем населения со стороны здравоохранения. Таким образом, в нашей статье отображен обзор мировой клинической практики по данному вопросу.

### Материалы и методы исследования

Проведен анализ научных исследований баз данных PubMed, Medline, Embase, Springer по вопросам состава курительных смесей, патологического влияния их компонентов на сердечно-сосудистую систему, патогенеза и клинических проявлений возникающих заболеваний. Мы не обнаружили отечественных работ, посвященных изучению

вейпинга, как этиологического фактора кардиологической патологии.

### Результаты исследования и их обсуждение

Вейпинг – это процесс вдыхания аэрозоля из курительной смеси, который воспроизводится с использованием специальных нагревательных устройств. Численность курильщиков электронных сигарет в мире неуклонно растет. Таким образом, численность вейперов в 2011 г. составляло около 7 млн человек, в 2016 – 35 млн, на 2020 год – 68 млн, а в 2021 году их число возросло до 82 млн [1-3]. Отечественные наркологи провели свое исследование среди подростков 13–15 лет и получили удручающие результаты: в Российской Федерации 8,5% потребляют электронные сигареты, мальчики – 10,3%, девочки – 6,8% [4]. Ижевские ученые провели аналогичное исследование обучающихся 9-11 классах школ города методом анкетирования. Из опроса следует, что утвердительно ответили 31,5±2,0%, число курящих девушек составило 20,0±1,1%, число курящих юношей – 43,0±1,3%. Если в 9 классе курил каждый 5-й подросток, то в 11 классе – каждый 3-й. В 35,2±1,3% случаев подростки используют электронные сигареты, и такое же количество школьников предпочитают курить кальян и вейпы [5].

В состав смеси электронных сигарет входят пропиленгликоль, глицерин, ароматизаторы, соли тяжелых металлов, ацетон, формальдегид, а в некоторые из них – никотин. По наличию и отсутствию последнего, жидкости подразделяют на никотинсодержащие и безникотиновые [6-7].

Такое многообразие соединений оказывает существенное негативное влияние на сердечно-сосудистую систему. Основными векторами и меха-

низмами поражения можно назвать активацию симпатoadренальной системы, окислительный стресс, эндотелиальную дисфункцию.

Никотин способен проникать в венозное русло как в легких, так и в ротовой полости, обеспечивая свое прямое и не прямое (в основном через активацию симпатoadренальной системы) поражающее действие на сердце. Примечателен аритмогенез, возникающий под его влиянием. При активации симпатoadренальной системы (которая влечет за собой положительные ино-, батмо-, хроно- и дромотропный эффекты) и подавлении К-тока, как вследствие высокого содержания катехоламинов, так и напрямую никотином, наблюдается удлинение фазы поздней реполяризации кардиомиоцита [8,9]. Указанные выше изменения градиента калия могут вызвать аритмогенную активность.

Исследование Kucera S. et al. на мышцах в свою очередь продемонстрировало, что при использовании электронных сигарет возникает доминирование симпатической нервной системы и нарушение электрогенеза, способствующие возникновению сердечных аритмий. Испытания на мышцах показали, что ингаляции 5% соли никотина повышали частоту сердечных сокращений и снижали вариабельность сердечного ритма (BCP) по сравнению с контрольной группой, которые получали фильтрованный воздух, что свидетельствует о симпатическом влиянии. Атенолол, как селективный бета1-адреноблокатор, устранял эти эффекты, что доказывает симпатомиметическую активность (опосредованную β1-адренергической стимуляцией) продуктов, содержащихся в электронных сигаретах [10]. Примечательны структурные преобразования миокарда под воздействием никотина, что указывает на его непосредственное

кардиотоксическое действие. Исследования подтверждают роль особых молекул микро-РНК, как регуляторов экспрессии генов. Никотин подавляет активность внутриклеточных микроРНК-133 и микроРНК-590, что запускает каскад реакций, способствующий отложению коллагена. Ремоделирование миокарда – один из факторов аритмогенной активности [3,11,12].

Интересны другие механизмы влияния никотина, доставляемого в результате курения вейпа.

В исследовании Chaumont M. et al участвовало 25 человек, без хронической патологии, которых разделили на 3 группы. Первой группе предлагали курить вейп без содержания никотина, второй – с никотином, а третья – группа фиктивного вейпинга, то есть с выключенным устройством. В исследовании, кроме всего прочего, изучались эффекты воздействия ацетилхолина и нитропруссиды натрия на микроциркуляторное русло и оценка окислительного стресса (содержание миелопероксидазы в крови).

Авторы отмечают, что употребление вейпа с никотином снижало эндотелийзависимую функцию микроциркуляции (снижение эффекта от воздействия вазодилататоров), и повышало уровень миелопероксидазы в плазме. Авторы считают, что никотин не только угнетает NO-синтазу, но и снижает продукцию простагландинов, нарушая опосредуемую им вазодилатацию, что может приводить к гипоксии тканей.

Кроме того, фермент миелопероксидаза, содержащийся в нейтрофилах и моноцитах, повышается в сыворотке крови после курения вейпа с никотином. Вследствие его высвобождения из клеток наблюдается повреждение эндотелиоцитов, что играет роль патогенезе эндотелиальной дисфункции [13].

Другие токсичные субстанции также приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, в основном в результате активации окислительного стресса. В ходе термической деградации глицерина, пропиленгликоля образуются карбонильные соединения, такие как акролеин и формальдегид. Оба соединения обладают кардиотоксическими свойствами, реализуемыми через активацию окислительного стресса. Формальдегид, кроме всего прочего, способен нарушать структуру митохондрий кардиомиоцитов. Акролеин в свою очередь дополнительно активирует TRPA-1 на чувствительных нейронах дыхательных путей, приводя к активации симпатoadреналовой системы [14-16]. В исследованиях доказана роль эндотелиальной дисфункции, как одного из механизмов негативного влияния на сердечно-сосудистую систему. В крови после курения вейпов лабораторно наблюдается увеличение количества эндотелиальных клеток-предшественников (происходящих из костного мозга), как компенсация эндотелиопатии (зачастую этот показатель используется как маркер функции эндотелия). При прямом изучении функции самих эндотелиальных клеток отмечается снижение продукции NO, что является прямым признаком эндотелиальной дисфункции [17,18].

В ряде экспериментов показаны последствия длительного употребления электронных сигарет. Своё исследование на мышах провела группа ученых во главе с Olfert I.M. и в результате получила, что 8-месячное воздействие вейпа увеличивало артериальную жесткость, снижало чувствительность сосудов к вазодилататорам и повышало к вазоконстрикторам. Схожие изменения сосудов наблюдаются при курении сигарет [19]. Другая группа исследователей (Lee HW et al.) доказала,

что трехмесячное воздействие дыма электронных сигарет у мышей привело к образованию мутагенной ДНК и снижению возможности к ее репарации в тканях, включая сердце [20].

Таким образом, доказано появление немедленных и отсроченных изменений в сердечно-сосудистой системе после употребления вейпа.

Как было указано выше, курение электронных сигарет нарушает процессы возбуждения и проведения в сердце, которые можно зафиксировать на ЭКГ.

Исследование Ip M. et al. направлено на изучение разности влияния никотина на ЭКГ-показатели реполяризации желудочков при табакокурении и вейпинга и сравнение показателей с группой лиц, не употребляющих никотин. Всего в анализ были включены 145 человек, из которых: 37 – хронические курильщики табака, 43 – хронические пользователи электронных сигарет и 65 – лица, не употребляющих их. Оценивались изменения интервала Tr-e, то есть расстояние между пиком зубца Т и его окончанием, а также соотношение Tr-e/QT. Как указывают авторы, этот показатель отражает процесс реполяризации желудочков, а увеличение интервала Tr-e – маркер желудочковых аритмий и, как следствие, внезапной сердечной смерти. Результаты показали, что курение табачной сигареты или электронной сигареты резко увеличивало ЧСС. Кроме того, было подтверждено неблагоприятное влияние острого курения табачных сигарет (то есть непосредственно перед исследованием) на ЭКГ-показатели реполяризации желудочков. При аналогичном остром курении электронных сигарет наблюдался прирост соотношения Tr-e/QT, хоть и в меньшей степени, чем у первой группы [21-23]. В свою очередь группа ученых Ruedisueli I. et al. исследовала измене-

ния ЭКГ-показателей: удлинение реполяризации желудочков у людей, использующих электронные сигареты после выполнения провокационного маневра. До и после акта курения (электронной сигареты, табачной сигареты, фиктивного курения или исследовательской низконикотиновой сигареты) испытуемому давалась команда резко встать, увеличивая активность симпатического влияния на сердце. По сравнению с группой контроля (фиктивное курение), после острого употребления никотиновой электронной сигареты, достоверно увеличились все три первичных показателя реполяризации желудочков, включая Tr-e, Tr-e/QT и Tr-e/QTc. При этом продолжительность Tr-e значительно превышала аналогичный показатель в остальных группах [24].

В исследованиях Demir V. И соавторов оценивались показатели реполяризации желудочков у пользователей электронных сигарет и некурящих. Интервал Tr-e, скорректированный Tr-e и соотношение Tr-e/QT были значительно выше у лиц, употребляющих электронные сигареты, чем у субъектов, которые не используют их в повседневной жизни [25].

В контексте возникающих ЭКГ-изменений, отражающих нарушение реполяризации желудочков, возможно возникновение потенциально летальных желудочковых аритмий.

Ahmed H. et al. описывают случай внезапной остановки сердца у пациентки 22 лет, употреблявшей вейп без никотина. Первоначально на ЭКГ зафиксирована желудочковая тахикардия, после проведения дефибрилляции произошла трансформация ритма в фибрилляцию желудочков. После повторной дефибрилляции – фибрилляция предсердий, тахисистолический вариант на фоне удлиненного QT. Проведение

но обширное обследование, в том числе с исключением органической патологии сердца и клапанов и аутоиммунных процессов. Примечательны фиксация нарушения процессов реполяризации на ЭКГ, которые, с высокой долей вероятности, возникли под влиянием веществ, входящих в безникотиновую смесь. Таким образом, причиной внезапной остановки сердца в данном случае стало употребление электронных сигарет [26].

В свою очередь Vains S. et al. исследовали временную связь между вейпингом и риском осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Выборка включала в себя 144 выживших после внезапной остановки сердца и 360 случаев внезапной смерти. Среди них было 6 случаев остановки сердца, 2 из них летальных, которые были временно связаны с употреблением вейпа. В ходе вскрытия выявлено, что причинами смерти стали бронхиальная астма и острый респираторный дистресс-синдром. Среди переживших остановку сердца отмечается возникновение фибрилляции желудочков спустя от нескольких десятков минут до нескольких часов после употребления вейпа. Авторы отмечают, что необходимо больше данных для оценки степени риска курения электронных сигарет на формирование жизнеугрожающих аритмий [27].

Alzahrani T. et al провели свое оригинальное исследование и определили связь между употреблением электронных сигарет и инфарктом миокарда. Для перекрестного исследования связи между употреблением электронной сигареты, курением традиционных сигарет и инфаркта миокарда были использованы Национальные опросы о состоянии здоровья за 2014 (n= 36 697) и 2016 годы (n= 33 028). Результаты получились очевидные: ежедневное упот-

ребление как табачных, так и электронных сигарет независимо ассоциировалось с увеличением вероятности возникновения инфаркта миокарда [28].

В международной клинической практике отмечены случаи поражения сердца после употребления электронных сигарет.

Brennan E. et al. представили клинический случай: связь между вейпом и развитием EVALI синдрома и кардиомиопатии. Пациент 35 лет, спортсмен, с жалобами на одышку, периодическое стеснение в груди, утомляемость при длительном стоянии. Отмечал, что за несколько дней до ухудшения состояния стал чаще употреблять вейп. На ЭКГ выявлен паттерн S1Q3T3, характеризующий перегрузку правых отделов сердца. По данным КТ тромбоэмболия легочной артерии исключена, однако выявлена центральная альвеолярная консолидация, затрагивающая нижнюю, центральную, среднюю и верхнюю доли правого лёгкого. По данным ЭХО-КГ: дилатация левого желудочка, фракция выброса 32% и диффузный гипокинез. После проведения дифференциального диагноза и исключения других патологий, выставлен диагноз EVALI. При этом, как отмечают авторы, причиной кардиомиопатии стало повреждение легких или влияние токсичных веществ, входящих в смеси для электронных сигарет [29].

Выявлен случай острого перикардита после использования вейпа. Спустя 2 дня после первого использования электронной сигареты у мужчины 27 лет возникли боли в груди. Острый коронарный синдром был исключен. МРТ сердца подтвердило острый перикардит, без выпота в плевральную полость. После исключения других причин, авторы предположили, что причиной перикардита стало использование вейпа [30].

## Выводы

Формирование новой вредной привычки в виде вейпинга бросает новые вызовы здравоохранению. Клиницисту необходимо всегда обращать внимание на привычные для пациента интоксикации, особенно это касается случаев, когда иные причины патологии были исключены. Курение электронных сигарет может приводить как к остро возникающим, так и отсроченным патологическим состояниям. Целесообразно изучение механизмов, приводящих к заболеваниям не только сердца, но и других органов и систем, обусловленным употреблением электронных сигарет, в связи с увеличением количества их потребления.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

## Список литературы

1. Новоселова Е.Н. Борьба с курением как фактор формирования здорового образа жизни. Вестник Московского университета. Серия 18. Социология и политология 2019; 25(4):309-324. [Novoselova E.N. Fight against smoking as a factor of healthy lifestyle. Moscow State University Bulletin. Series 18. Sociology and Political Science 2019;25(4):309-324. DOI: 10.24290/1029-3736-2019-25-4-309-324]
2. Jerzyński T., Stimson G.V. Estimation of the global number of vapers: 82 million worldwide in 2021. *Drugs, Habits and Social Policy* 2023;24(2):91-103. <https://doi.org/10.1108/DHS-07-2022-0028>
3. Jerzyński T., Stimson G.V., Shapiro H., Król, G. Estimation of the global number of e-cigarette users in 2020. *Harm Reduct J* 2021;18:1-09. <https://doi.org/10.1186/s12954-021-00556-7>
4. Покатилов А.Б., Тириченко О.Ю. Курение среди несовершеннолетних. Главный врач Юга России 2017;2(54):76-78. [Pokatilov A.B. Tirichenko O.Yu. The problem of smoking among teenagers. *Glavnyj vrach Yuga Rossii* 2017;2(54):76-78.]
5. Ahmed H., Ismayl M., Palicherla A., May J., Goldsweig A. M., Thirumalareddy J. A case report of vaping-associated sudden cardiac arrest in a young healthy patient. *Annals of Medicine and Surgery* 2024;86(5): 3042-3046. DOI: 10.1097/MS9.0000000000001907
6. Alzahrani T., Pena I., Temesgen N., Glantz S.A. Association between electronic cigarette use and myocardial infarction. *American journal of preventive medicine* 2018;55(4):455-461. DOI: 10.1016/j.amepre.2018.05.004
7. Jiang H., Ahmed C.M.S., Martin T.J., Canchola A., Oswald I.W.H., Garcia J.A., Chen J.Y., Koby K.A., Buchanan A.J., Zhao Z., Zhang H., Chen K., Lin Y.H. Chemical and Toxicological Characterization of Vaping Emission Products from Commonly Used Vape Juice Diluents. *Chem Res Toxicol* 2020;33(8):2157-2163. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.0c00174.
8. Jones C.A., Wallace M.J., Bandaru P., Woodbury E.D., Mohler P.J., Wold L.E. E-cigarettes and arrhythmogenesis: a comprehensive review of pre-clinical studies and their clinical implications. *Cardiovascular Research* 2023;119(12):2157-2164. DOI: 10.1093/cvr/cvad113
9. Shao X. M., Friedman T. C. Podmod vs. conventional e-cigarettes: nicotine chemistry, pH, and health effects. *Journal of Applied Physiology* 2020;128(4): 1056-1058. DOI: doi: 10.1152/jappphysiol.00717.2019
10. Kucera C., Ramalingam A., Srivastava S., Bhatnagar A., Carll A.P. Nicotine Formulation Influences the Autonomic and Arrhythmogenic Effects of Electronic Cigarettes. *Nicotine & tobacco research: official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco* 2024;26(5):536–544. DOI: 10.1093/ntr/ntad237
11. Hajiasgharzadeh K., Naghipour B., Shahabi P., Dastmalchi N., Alipour M. R. The role of microRNAs in nicotine signaling. *EXCLI*

journal 2023;22:433. DOI: 10.17179/excli2023-6096

12. Wang L., Li X., Zhou Y., Shi H., Xu C., He H., Wang S., Xiong X., Zhang Y., Du Z., Zhang R., Lu Y., Yang B., Shan H. Downregulation of miR-133 via MAPK/ERK signaling pathway involved in nicotine-induced cardiomyocyte apoptosis. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology* 2014;387(2):197–206. DOI:10.1007/s00210-013-0929-1

13. Chaumont M., De Becker B., Zaher W., Culié A., Deprez G., Mélot C., Reye F., Van Antwerpen P., Delporte C., Debbas N., Boudjeltia K.Z., Van De Borne P. Differential effects of e-cigarette on microvascular endothelial function, arterial stiffness and oxidative stress: a randomized crossover trial. *Scientific reports* 2018;8(1):10378. DOI: 10.1038/s41598-018-28723-0

14. Соловьева Ю.А., Трифонова Е.Н., Романова А.А., Данилов А.В. распространенность курения среди студентов СВФУ. Вестник Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова. *Vestnik of North-Eastern Federal University. Серия «Медицинские науки. Medical Sciences»* 2024;(1):62-69. [Solovyova Yu.A., Trifonova E.N., Romanova A.A., Danilov A.V. prevalence of smoking among NEFU students. *Vestnik of North-Eastern Federal University. Medical Sciences* 2024;(1):62-69. (In Russ.) DOI: 10.25587/2587-5590-2024-1-62-69]

15. Khadka S., Awasthi M., Lamichhane R.R., Ojha C., Mamudu H.M., Lavie C.J., Daggubati R., Paul T. K. The Cardiovascular Effects of Electronic Cigarettes. *Current cardiology reports* 2021;23(5):40. DOI: 10.1007/s11886-021-01469-4

16. Winickoff J.P., Evins A.E., Levy S. Vaping in youth. *Jama* 2024;332(9):749-750. DOI: 10.1001/jama.2024.13403

17. Poredos, P., Poredos, A. V., & Gregoric, I. Endothelial dysfunction and its clinical implications. *Angiology* 2021;72(7), 604-615.

18. Tsai M., Byun M.K., Shin J., Crotty Alexander L.E. Effects of e-cigarettes and vaping devices on cardiac and pulmonary physiology. *The Journal of physiology* 2020;598(22):5039–5062. DOI: 10.1113/JP279754

19. Olfert I.M., DeVallance E., Hoskinson H., Branyan K.W., Clayton S., Pitzer, C.R., Sullivan D.P., Breit M.J., Wu Z., Klinkhachorn P., Mandler W.K., Erdreich B.H., Ducatman B.S., Bryner R.W., Dasgupta P., Chantler P.D. Chronic exposure to electronic cigarettes results in impaired cardiovascular function in mice. *Journal of applied physiology* 2018;124(3):573–582. DOI: 10.1152/jappphysiol.00713.2017

20. Lee H.W., Park S.H., Weng M.W., Wang H.T., Huang W.C., Lepor H., Wu X.R., Chen L.C., Tang M.S. E-cigarette smoke damages DNA and reduces repair activity in mouse lung, heart, and bladder as well as in human lung and bladder cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2018;115(7):E1560–E1569. DOI:10.1073/pnas.1718185115

21. Ip M., Diamantakos E., Haptonstall K., Choroomi Y., Moheimani R.S., Nguyen K.H., Tran E., Gornbein J., Middlekauff H.R. Tobacco and electronic cigarettes adversely impact ECG indexes of ventricular repolarization: implication for sudden death risk. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 2020; 318(5):H1176–H1184. DOI: 10.1152/ajpheart.00738.2019

22. Kahraman S., Dogan A., Demirci G., Guler A., Kalkan A.K., Uzun F., Kurtoglu N., Erturk M., Kalkan M. E. The association between Tp-e interval, Tp-e/QT, and Tp-e/QTc ratios and coronary artery disease spectrum and syntax score. *International Journal of Cardiovascular Sciences* 2021;34:179-187. DOI: 10.36660/ijcs.20190149

23. Zhao D., Liang B., Peng J., Tang L., Su R., Luo L., Deng B., Wang S. Tp-e and (Tp-e)/QT ratio as a non-invasive risk factors for malignant ventricular arrhythmia in patients with idiopathic ventricular premature complexes. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 2021;35(2):e23636. DOI: 10.1002/jcla.23636

24. Ruedisueli I., Lakhani K., Nguyen R., Gornbein J., Middlekauff H.R. Electronic cigarettes prolong ventricular repolarization in people who smoke tobacco cigarettes: implications for harm reduction. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 2023;324(6):H821–H832. DOI:10.1152/ajpheart.00057.2023

25. Demir V, Hidayet S, Turan Y, Ede H. Acute effects of electronic cigarette smoking on ventricular repolarization in adults. *Afr Health Sci* 2020;20(4):1793-1799. DOI: 10.4314/ahs.v20i4.33.

26. Ahmed H., Ismayl M., Palicherla A., May J., Goldsweig A. M., Thirumalareddy J. A case report of vaping-associated sudden cardiac arrest in a young healthy patient. *Annals of Medicine and Surgery* 2024;86(5): 3042-3046. DOI: 10.1097/MS9.0000000000001907

27. Bains S., Garmany R., Neves R., Giudicessi J.R., Gao X., Tester D.J., Bos M., Ackerman M.J. Temporal Association Between Vaping and Risk of Cardiac Events. *Mayo Clinic Proceedings* 2024;99(2):241-248. DOI: 10.1016/j.mayocp.2023.09.017

28. Подзолков В.И., Ветлужская М.В., Абрамова А.А., Ишина Т.И., Гарифуллина К.И. Вейпинг и вейп-ассоциированное поражение легких. *Терапевтический архив* 2023;95(7):591-596 [Podzolkov V.I., Vetluzhskaya M.V., Abramova A.A., Ishina T.I., Garifullina K.I. Vaping and vaping-associated lung injury: A review. *Terapevticheskiy arkhiv* 2023;95(7):591-596 (in Russ.)] DOI: 10.26442/00403660.2023.07.202293

29. Brennan E., Kahn A., Копыт М., Khan A., Castillo R. Don't Go Vaping My Heart: A Case of Vaping-Associated Cardiomyopathy and Lung Injury. *Cureus* 2023;15(7). DOI: 10.7759/cureus.42723

30. Duc M.T., Nguyen Y., Hung D.N., Hoai L.T., Xuan, P.N. Acute Pericarditis After Use of Electronic Cigarettes: A Case Report. *Cureus* 2023;15(12). DOI: 10.7759/cureus.49810

### Сведения об авторах:

Шейнер Оксана Владимировна - ассистент кафедры нормальной анатомии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Россия, 603155, г. Нижний Новгород, ул. Минина и Пожарского, 10/1

Стельникова Ирина Геннадьевна - д.м.н заведующая кафедрой нормальной анатомии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Россия, 603155, г. Нижний Новгород, ул. Минина и Пожарского, 10/1, stelnikova\_i@pimunn.net

Лесников Максим Александрович - студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «ПИМУ» Россия, 603155, г. Нижний Новгород, ул. Минина и Пожарского, 10/1, lesnikovm01@mail.ru ORCID: 0000-0002-1495-3174

Самодуров Александр Сергеевич - студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «ПИМУ» Россия, 603155, г. Нижний Новгород, ул. Минина и Пожарского, 10/1, aleksandrsamodurov27@mail.ru ORCID: 0000-0001-5227-2989

### Авторский вклад:

Шейнер О.В. - постановка проблемы, разработка концепции работы, утверждение окончательного варианта работы

Стельникова И.Г. - утверждение окончательного варианта работы, консультирование

Лесников М. А. - постановка проблемы, разработка концепции работы, подготовка и редактирование текста

Самодуров А.С. - постановка проблемы, разработка концепции работы, подготовка и редактирование текста

Для ссылки: Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Место вакцинопрофилактики в терапии хронической обструктивной болезни легких стабильного течения Южно-Уральский медицинский журнал. 2024; (4). С. 30-40.

УДК: 615.371:616.24-002+616-036.12:615.371

## МЕСТО ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ СТАБИЛЬНОГО ТЕЧЕНИЯ

Игнатова Г.Л., Антонов В.Н.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, ул. Воровского 64

### **Резюме**

В статье рассматриваются вопросы применения вакцинации у пациентов со стабильной хронической обструктивной болезнью легких. Приведены основные аргументы для использования 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины, как инструмент предотвращения обострений ХОБЛ. Обсуждены правовые аспекты вакцинопрофилактики в Российской Федерации на основании Федерального закона от 17 сентября 1998 г. № 157-ФЗ "Об иммунопрофилактике инфекционных болезней", в редакции от 25.12.2023 N 635-ФЗ, и Национального календаря профилактических прививок и вакцинации по эпидемическим показаниям. Рассмотрены отличия полисахаридных вакцин от конъюгированных и преимущества последних. Обсуждены схемы вакцинации у пациентов с изолированной ХОБЛ и при сочетанном течении с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Приводятся обоснования совместного использования гриппозных и пневмококковых вакцин.

**Ключевые слова:** конъюгированная полисахаридная вакцина, хроническая обструктивная болезнь легких, вакцинопрофилактика

## THE PLACE OF VACCINATION IN THE TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE OF STABLE COURSE

Ignatova G.L., Antonov V.N.

### **Resume**

The article discusses the use of vaccination in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. The main arguments for the use of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine as a tool to prevent exacerbations of COPD are presented. The legal aspects of vac-

ination in the Russian Federation were discussed on the basis of Federal Law No. 157-FZ of September 17, 1998 "On Immunoprophylaxis of Infectious Diseases", as amended on 12/25/2023 No. 635-FZ, and the National Calendar of Preventive Vaccinations and Vaccination for Epidemic Indications. The differences between polysaccharide vaccines and conjugated vaccines and the advantages of the latter are considered. Vaccination schemes in patients with isolated COPD and in combination with cardiovascular diseases are discussed. Justifications for the joint use of influenza and pneumococcal vaccines are given.

**Keywords:** conjugated polysaccharide vaccine, chronic obstructive pulmonary disease, vaccine prophylaxis.

В настоящее время в РФ определены основные стратегии по увеличению продолжительности жизни к 2030 году до 78 лет, и 81 года до 2036 года, разрабатываются программы по определению инструментов реализации данной задачи [1]. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), занимая третье место среди ведущих причин смерти в мире и в Российской Федерации, в настоящее время является социально-значимым заболеванием, которое ложится тяжелым бременем на общество и приобретает со временем все большую значимость, как медицинскую, так и экономическую [2].

Одной из основных проблем течения данной нозологии являются частые обострения, и связанные с этим случаи смерти (до 27%) [3]. Тяжелые инфекционные обострения ХОБЛ ассоциированы с неблагоприятным прогнозом, а летальность повышается по мере учащения обострений [4]. На показатели летальности существенное влияние оказывают обострения ХОБЛ, при которых требуется госпитализация [5]. При частых обострениях ХОБЛ ухудшаются показатели функции дыхания и газообмена, заболевание быстрее прогрессирует, значимо снижается качество жизни пациентов, что сопряжено с существенными затратами на лечение [6]. Важной проблемой является развитие пневмоний, особенно на фоне необоснованно

частого применения системных и ингаляционных глюкокортикостероидов при ХОБЛ. Наличие ХОБЛ, пожилой возраст (старше 65 лет), отсутствие пневмококковой вакцинации и сопутствующая кортикостероидная терапия были определены как независимые факторы рецидивирующей внебольничной пневмонии (ВБП) у взрослых [7]. Было показано, что у людей в возрасте  $\geq 65$  лет, у которых регистрируется более легкая степень тяжести (без необходимости кислородотерапии), вероятность заболевания ВБП в два раза выше, чем у людей без заболевания легких, в то время как у людей с тяжелой ХОБЛ (и с необходимостью использования кислорода) вероятность заболевания ВБП в восемь раз выше [8]. Аналогичным образом, умеренное и тяжелое заболевание легких были определены в качестве значительных факторов риска для ВБП у лиц в возрасте  $\geq 65$  лет по сравнению с отсутствием или легким течением ХОБЛ (ОР: 1,78 и 2,90, соответственно). Умеренное обострение ХОБЛ и госпитализация из-за тяжелого обострения ХОБЛ также были определены как независимые факторы риска для ВБП у пациентов с ХОБЛ в возрасте  $\geq 45$  лет [9].

Основной причиной смерти пациентов с ХОБЛ является прогрессирование основного заболевания. В настоящее время, по данным Росстата, ежегодная смертность по причине ХОБЛ со-

ставляет от 7% до 10,2%. Выживаемость зависит от многих факторов, прежде всего от степени тяжести, функциональных показателей, наличия коморбидных заболеваний. Уменьшение объема форсированного выдоха в течение первой секунды (ОФВ1) ассоциируется с повышенной смертностью среди населения в целом [10]. Даже у людей с легкой формой ХОБЛ риск смертности от всех причин повышен по сравнению с людьми с нормальной функцией легких [11]. В исследовании NHANES I коэффициент риска смерти (ОШ) у пациентов с легкой формой ХОБЛ составил 1,2 (95% доверительный интервал [ДИ] 1,01–1,4) в скорректированной модели пропорциональных рисков. У больных с ХОБЛ средней степени тяжести ОШ смерти составило 1,6 (95% ДИ 1,4–2,0), а у пациентов с тяжелой ХОБЛ ОШ составило 2,7 (95% ДИ 2,1–3,5) [12].

Общепризнанным инструментом, позволяющим влиять на снижение числа инфекционных обострений, пневмоний является использование пневмококковых вакцин, прежде всего 13-валентной полисахаридной конъюгированной вакцины Превенар 13 [13,14]. В ранее опубликованных работах показана возможность сокращения тяжелых обострений у вакцинированных пациентов на 5-м году после вакцинации, по сравнению с невакцинированными, и сохранением данной тенденции минимум к 10-летнему периоду наблюдения [15,16]. У пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией доказано значительное увеличение выживаемости в 10-летнем горизонте: отношение шансов составило HR - 1.36 (-1.68;-1.04),  $p < 0.005$  [17].

Проведение иммунопрофилактики, в том числе у взрослых, в РФ регламентируются Федеральным законом от 17 сентября 1998 г. № 157-ФЗ "Об иммунопрофилактике инфекционных болезней", в

редакции от 25.12.2023 N 635-ФЗ, Национальным календарем профилактических прививок и вакцинации по эпидемическим показаниям от 06.12.2021, санитарно-эпидемиологическими правилами и методическими рекомендациями в редакции от 28 января 2021 г. № 368-ФЗ. Национальный календарь профилактических прививок является нормативным правовым актом, устанавливающим сроки и порядок проведения гражданам профилактических прививок. Он определен приказом Министерства здравоохранения РФ от 06.12.2021 г. N 1122н " «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» [18]. В календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям, предусмотренном приложением №2 к приказу, в позиции, касающейся вакцинации против пневмококковой инфекции, графу «Категории граждан, подлежащих обязательной вакцинации» дополнены словами «а также лиц, старше 60 лет, страдающих хроническими заболеваниями легких».

При разработке рекомендаций по вакцинации взрослых учитываются нескольких факторов, а именно: возраст, профессиональную деятельность, состояние здоровья, прививочный анамнез и эпидемическую ситуацию в стране. При планировании иммунизации взрослых необходимо учитывать уже полученную человеком в детстве вакцинацию (по календарю прививок детей). Поствакцинальный иммунитет со временем может снижаться, а человек с возрастом или в связи с выполняемой работой становится более подверженным развитию тяжелой инфекции (например, при гриппе или пневмококковой инфекции).

### **Вакцинация против пневмококковой инфекции у пациентов с ХОБЛ**

Глобальная программа по ХОБЛ (GOLD) в последней редакции 2024 года рекомендует проведение вакцинации против пневмококковой инфекции всем пациентам с ХОБЛ, особенно лицам старше 65 лет [19]. Для иммунизации используются конъюгированные (13, 15 и 20-валентные) и полисахаридная (23-валентная) вакцины. Использование ППВ23 продемонстрировало снижение риска развития внебольничной пневмонии у пациентов с ХОБЛ моложе 65 лет и ОФВ1 менее 40% от должных величин, в том числе с коморбидной патологией. В то же время применение ПКВ 13 показывает статистически значимую эффективность в отношении влияния на вакцинные штаммы пневмококка при ВБП (снижение на 45,6%), и при инвазивных пневмококковых инфекциях (на 75%), особенно у лиц старше 56 лет, с сохранением эффективности на протяжении 4-х лет [20].

Исследование оценки эффективности ППВ23 и ПКВ13 у пациентов с ХОБЛ на протяжении 5-летнего периода наблюдения показало равнозначный эффект данных вакцин только в первый год после вакцинации. Далее отмечена клиническая эффективность, с сохранением минимум в 5-летний промежуток времени, только у ПКВ13. Развитие внебольничной пневмонии отмечено у 47% пациентов в группе ППВ23 против 3,3% в группе ПКВ13. Значимый эффект так же показан в отношении влияния вакцинации на снижение обострений ХОБЛ [15].

В методических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации так же подчеркивается эффективность иммунизации против пневмококковой инфекции, наряду с сезонной вакцинацией от гриппа [21].

Возможность проведения вакцинации против пневмококка для защиты промышленных рабочих впервые изучена в 1911 году, когда первая одновалентная пневмококковая вакцина была введена во время вспышки пневмонии у шахтеров-золотодобытчиков в Южной Африке. Применяющаяся в настоящее время 23-валентная полисахаридная пневмококковая вакцина (ППВ23) была зарегистрирована в 1980-х годах и содержит антигены очищенных капсульных полисахаридов 23 наиболее часто встречающихся серотипов пневмококков [22].

ППВ23 индуцирует гуморальный иммунный ответ, в котором В-лимфоциты участвуют в выработке антител без помощи Т-хелперов (ТХ). Т-независимый иммунный ответ характеризуется отсутствием иммунной памяти и более низким уровнем иммунного ответа на последующие введения (ревакцинации) вакцины. Кокрановский мета-анализ данных клинических исследований подтвердил рекомендации по использованию ППВ23 для предотвращения ИПИ у взрослых [22]. Так как пациенты с различными сопутствующими заболеваниями, в том числе с хроническими БОД имеют высокий риск развития ПИ и тяжелого течения гриппа, ВОЗ рекомендует им иммунизацию ППВ23 и вакциной против гриппа. Эти рекомендации поддерживают Центры Контроля заболеваемости США, клиническое руководство по ведению ХОБЛ, международные медицинские ассоциации [22].

Длительность защиты после введения ППВ23 ограничена и на повторные введения вакцины иммунный ответ может быть ниже, чем на первичное введение, что связано с несколькими факторами, в том числе – с истощением

пула В-клеток, что крайне нежелательно для пожилых людей.

При введении конъюгированной пневмококковой вакцины за счет активации Т- и В-лимфоцитарного звена гликопротеинами – вакцинными конъюгатами полисахарида и белка-носителя – развивается Т-зависимый иммунный ответ с полноценным созреванием плазматических клеток, секретирующих высокоспецифичные IgG, и с формированием В-клеток иммунной памяти. При первом столкновении иммунной системы со специфическим антигеном (полисахаридно-белковым конъюгатом вакцины), развивается и гуморальный, и клеточный иммунный ответ. Если антиген появился снова (при ревакцинации полисахаридной вакциной или при естественной инфекции вакцинным серотипом), организм запускает вторичную иммунную реакцию. Клетки иммунной памяти позволяют организму быстрее и более интенсивно реагировать при повторном вторжении одного и того же возбудителя за счёт продукции эффекторных клеток, что приводит к быстрому уничтожению возбудителя инфекции.

### Эффективность ПКВ13

Эффективность ПКВ13 у взрослых доказана в самом крупномасштабном исследовании эффективности пневмококковых вакцин у взрослых (CAPITA) с высоким уровнем доказательности: класс рекомендаций I, уровень доказательств A [23]. CAPITA – рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое, одноцентровое исследование 4 фазы, с параллельными группами, которое проводилось с целью оценки эффективности вакцины Превенар 13 при профилактике пневмококковой внебольничной пневмонии (ВП), вызванной вакцинными серотипами, и инвазивных пневмококковых инфекций,

вызванных вакцинными серотипами, у лиц в возрасте 65 лет и старше.

Почти 85000 участников были включены в исследование и рандомизированы в соотношении 1:1 в группы однократного введения вакцины Превенар 13 или плацебо. В данном исследовании вакцины Превенар 13 продемонстрировала: 45,6% (ДИ 21.8%–62.5%) – эффективность при профилактике первого эпизода внебольничной пневмонии (ВП), вызванной вакцинными серотипами, включая инвазивные и неинвазивные случаи; 45% (ДИ 14.2%–65.3%) – эффективность в отношении первого эпизода пневмококковой ВП, вызванной вакцинными серотипами, без бактериемии/признанной неинвазивной, 75% (ДИ 41.4%–90.8%) – эффективность относительно первого эпизода инвазивной пневмококковой инфекции, вызванной вакцинными серотипами (пневмонии или другой инфекции).

### Схемы вакцинации у пациентов с ХОБЛ:

Вакцинацию против пневмококковой инфекции необходимо начинать с ПКВ13, после которой через 1 год требуется введение одной дозы ППВ23. Если пациент ранее был привит ППВ23, то ему показана однократная вакцинация ПКВ13 не ранее через 1 год.

В тоже время, по результатам исследования CAPITA и проспективных отечественных наблюдений показана возможность применения одной дозы Превенар 13 у пациентов с ХОБЛ, за счет сохранения эффекта на протяжении не менее 5 и 10 лет наблюдения, что позволяет оптимизировать схемы вакцинопрофилактики [15,17,23].

Иммунизацию проводят под наблюдением врача кабинета иммунопрофилактики. После вакцинации пациент должен находиться под наблюде-

нием не менее 30 минут. Вакцинация осуществляется на фоне базисной терапии, после консультации врача. Прививки проводят через 2-4 недели после стабилизации процесса или начала ремиссии.

Недавно были разработаны и лицензированы новые 15- и 20-валентные пневмококковые конъюгированные вакцины (PCV15 и PCV20) для использования в целях профилактики инвазивных заболеваний и пневмонии, вызванных *S. pneumoniae* у взрослых. Доступные вакцины PCV15 и PCV20 содержат дополнительные серотипы 22F и 33F в PCV15 и 22F, 33F, 8, 10A, 11A, 12F и 15B в PCV20, соответственно. Иммуногенность PCV20 у взрослых была установлена в ряде двойных слепых и открытых рандомизированных, контролируемых клинических испытаний. Однократная доза внутримышечной инъекции вызвала надежный иммунный ответ на все серотипы *S. pneumoniae*, охватываемые вакциной. Данные из Дании и Англии показали снижение заболеваемости и смертности у взрослых за счет защиты с помощью PCV20 по сравнению с PPV23, что потенциально может снизить финансовое бремя, связанное с лечением пневмококковых заболеваний. Это расширение охвата серотипа по сравнению с другими PCV представляет собой многообещающий новый инструмент. Последние рекомендации Консультативного комитета по практике иммунизации включали либо только PCV20, либо последовательную вакцинацию PCV15 и PPSV23 у отдельных взрослых (в зависимости от возраста и факторов риска) [24].

Несмотря на высокую заболеваемость и смертность от пневмококковой болезни у пациентов с ХОБЛ, показатели охвата вакцинацией остаются намного ниже рекомендованных Всемирной

организацией здравоохранения (ВОЗ) целевых показателей.

### **Вакцинация при сочетанном течении ХОБЛ с другими заболеваниями**

Большинство пациентов с ХОБЛ имеют сопутствующие хронические заболевания, которые могут оказывать значительное влияние как на состояние здоровья, так и на прогноз [19]. Особое место занимают сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, ожирение. В общей популяции, сразу после острых респираторных инфекций, описываются периоды высокого риска сердечно-сосудистых событий. То же самое наблюдается после обострений у пациентов с ХОБЛ, и более высокая частота обострений ХОБЛ была связана с высокой распространенностью инфаркта миокарда и других кардиологических событий. Кроме того, сердечные биомаркеры, такие как С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, натрийуретический пептид мозга (BNP), N-конечный proBNP (NT-proBNP), тропонин и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), выше у пациентов с обострениями ХОБЛ. Вышеперечисленные маркеры являются, в свою очередь, независимыми факторами увеличения смертности [25].

ХОБЛ и ИБС имеют общие факторы риска, единые патогенетические звенья, клинические признаки и симптомы и действуют синергетически как негативные прогностические факторы. Легочная гипертензия, дисфункция правого желудочка, аритмии и ишемическая болезнь являются известными последствиями прогрессирования ХОБЛ. У пациентов с ХОБЛ дисфункция левого желудочка оказывает негативное влияние на толерантность к физическим нагрузкам, будучи связана с более высокой распространенностью дисфункции правого же-

лудочка. Аналогичным образом, нарушение физической активности, вызванное каждой из вышеупомянутых патологий, ухудшает и качество жизни [26].

Распространенность ожирения у больных ХОБЛ составляет 10 – 50%. Результаты исследования COPDGene (Genetic Epidemiology of COPD) показали, что ожирение ассоциировано с более выраженной одышкой, низкой толерантностью к физической нагрузке в тесте с 6-минутной ходьбой и повышенным риском госпитализации по поводу обострений ХОБЛ [27]. Наличие ожирения у пациентов с ХОБЛ, вероятно, является прогностически неблагоприятным фактором не только за счет влияния на состояние респираторной системы, но и высокой вероятности развития острых кардиоваскулярных осложнений у данной категории больных.

Результаты ряда эпидемиологических исследований демонстрируют, что сахарный диабет 2 типа (СД2) не только является одним из частых коморбидных состояний при ХОБЛ, но отмечается рост распространенности сочетания данных заболеваний. Доказано, что ХОБЛ на фоне СД протекает заметно тяжелее: выше частота обострений и госпитализаций, более выражены признаки дыхательной недостаточности, быстрее развивается тяжелая легочная гипертензия, значительное повышение смертности больных ХОБЛ при плохом контроле гликемии [28].

Для пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 профилактика инфекционных обострений особенно значима, т. к. именно хроническая гипергликемия является существенным фактором повышенной склонности к инфекциям у данной категории пациентов. Установлено, что наличие сопутствующей гипергликемии связано с худшим прогнозом при обострении ХОБЛ: риск смерти увели-

чивается на 7–15% на каждый 1 ммоль/л увеличения уровня глюкозы в крови. Плохой гликемический контроль напрямую связан с ухудшением основных функциональных показателей (ОФВ1, ФЖЕЛ), что способствует прогрессированию дыхательной недостаточности, однако данные изменения могут улучшиться всего через 3 месяца после коррекции гипергликемии [28].

Вакцинацию при сочетанном течении ХОБЛ с другими заболеваниями проводят при отсутствии признаков декомпенсации сопутствующего заболевания, при сохранении приема базисной терапии.

#### **Совместная и последовательная вакцинация пневмококковыми и гриппозными вакцинами**

Совместное применение гриппозных и пневмококковых вакцин целесообразно с различных точек зрения. Во-первых, это способ влияния на основные эпидемиологические показатели, позволяющие надежно контролировать вспышки заболеваний гриппа и пневмококковой инфекции. Возможность использования двух вакцин одновременно, значительно упрощает задачу по как можно большему охвату населения вакцинацией. Во-вторых, комбинированная вакцинация имеет подтвержденный клинический эффект, по сравнению с моновакцинацией, в плане контроля за развитием обострений у пациентов с ХОБЛ, и главное – позволяет значительно снизить количество пневмоний у данных больных. Комбинированная вакцинопрофилактика пневмококковой конъюгированной и гриппозной вакцинами позволяет уменьшить степень одышки и стабилизировать основные функциональные показатели респираторной системы на достоверно меньшем уровне, по срав-

нению моновакцинацией только пневмококковой вакциной. Вакцинопрофилактика ПКВ13 и гриппозной вакциной позволяет уменьшить риск неблагоприятных событий при ХОБЛ и увеличить выживаемость пациентов. В-третьих, одновременное введение гриппозной и пневмококковой вакцины имеет экономическое значение, при этом экономия бюджета может достигать в среднем до 80-83% в год из расчета на одного пациента, страдающего ХОБЛ [29].

#### Список литературы:

1. «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года и на перспективу до 2036 года». <http://www.kremlin.ru/events/president/news/73986> ["On the national development goals of the Russian Federation for the period up to 2030 and for the future up to 2036". <http://www.kremlin.ru/events/president/news/73986>]
2. Rodney C Richie; Morbidity and Mortality Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *J Insur Med* 1 January 2023; 49 (4): 230–243. doi: <https://doi.org/10.17849/inasm-49-04-230-243.1>
3. Авдеев С.Н. Можно ли улучшить прогноз у больных хронической обструктивной болезнью легких? Пульмонология. 2015;25(4):469-76. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-4-469-476> [Avdeev S.N. Is it possible to improve the prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease? *Pulmonology*. 2015;25(4):469-476. **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.**10.18093/0869-0189-2015-25-4-469-476]
4. Soler Cataluna J.J., Martinez Garcia M.A., Roman S.P. et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005; 60: 925–931
5. Almagro P., Calbo E., Ochoa de Echaguen A. et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest*. 2002; 121: 1441–1448.
6. Christian Viniol, Claus F. Vogelmeier *European Respiratory Review* Mar 2018, 27 (147) 170103; DOI: 10.1183/16000617.0103-2017
7. Torres A, Blasi F, Dartois N, Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax*. 2015 Oct;70(10):984-9. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-206780. Epub 2015 Jul 28. PMID: 26219979; PMCID: PMC4602259.
8. Jackson ML, Nelson JC, Jackson LA. Risk factors for community-acquired pneumonia in immunocompetent seniors. *J Am Geriatr Soc*. 2009 May;57(5):882-8. doi: 10.1111/j.1532-5415.2009.02223.x. Epub 2009 Apr 21. PMID: 19453307.
9. Juthani-Mehta M, De Rekeneire N, Allore H, Chen S, O'Leary JR, Bauer DC, Harris TB, Newman AB, Yende S, Weyant RJ, Kritchevsky S, Quagliarello V; Health ABC Study. Modifiable risk factors for pneumonia requiring hospitalization of community-dwelling older adults: the Health, Aging, and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc*. 2013 Jul;61(7):1111-8. doi: 10.1111/jgs.12325. Epub 2013 Jun 17. PMID: 23772872; PMCID: PMC3714374.
10. Choi KY, Lee HJ, Lee JK, Park TY, Heo EY, Kim DK, Lee HW. Rapid FEV1/FVC Decline Is Related With Incidence of Obstructive Lung Disease and Mortality in General Population. *J Korean Med Sci*. 2023 Jan;38(1):e4. <https://doi.org/10.3346/jkms.2023.38.e4>
11. Li, Y., Zhang, R., Shan, H. et al. FVC/D<sub>LCO</sub> identifies pulmonary hypertension and predicts 5-year all-cause mortality in patients with COPD. *Eur J Med Res* 28, 174 (2023). <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01130-6>
12. Bustamante-Fermosel A, De Miguel-Yanes JM, Duffort-Falcó M, Muñoz J. Mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: the burden of clinical features. *Am J Emerg Med*. 2007 Jun;25(5):515-22. doi: 10.1016/j.ajem.2006.09.014. PMID: 17543654.
13. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of

the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2013–2014. *MMWR* 2013; 62(RR07);1-43.

14. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013.

15. Ignatova, G.L., Avdeev, S.N. & Antonov, V.N. Comparative effectiveness of pneumococcal vaccination with PPV23 and PCV13 in COPD patients over a 5-year follow-up cohort study. *Sci Rep* **11**, 15948 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95129-w>

16. Ignatova G.L., Avdeev S.N., Antonov V.N., Blinova E.V. Ten-year analysis of the efficacy of vaccination against pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (6): 750–758 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-750-758

17. Galina L. Ignatova, Sergey N. Avdeev, Vladimir N. Antonov et al. Vaccine Prevention of Pneumococcal Infection Among Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Coronary Heart Disease — A 10-year Horizon of Effectiveness, 30 May 2024, PREPRINT (Version 1) available at Research Square <https://www.researchsquare.com/article/rs-4412416/v1>.

18. «Национальный календарь профилактических прививок, календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядок проведения профилактических прививок» **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** ["National calendar of preventive vaccinations, calendar of preventive vaccinations for epidemic indications and procedures for preventive vaccinations" <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=410331&ysclid=lrz43tdvq236981737>]

19. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2024 report <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>

20. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, van Werkhoven CH, van Deursen AM, Sanders EA, Verheij TJ, Patton M, McDonough A, Moradoghli-Haftvani A, Smith H, Mellelieu T, Pride MW, Crowther G, Schmoele-Thoma B, Scott DA, Jansen KU, Lobatto R, Oosterman B, Visser N, Caspers E, Smorenburg A, Emini EA, Gruber WC, Grobbee DE. Poly-

saccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015 Mar 19;372(12):1114-25. doi: 10.1056/NEJMoa1408544. PMID: 25785969.

21. Авдеев С.Н., Алыева М.Х., Баранов А.А., Бикмиева А.В., Брико Н.И., Булгакова В.А., Вишнева Е.А., Горелов А.В., Демко И.В., Добрынина Е.А., Драпкина О.М., Жданов К.В., Жестков А.В., Зайцев А.А., Игнатова Г.Л., Козлов Р.С., Коршунов В.А., Костинов М.П., Куличенко Т.В., Лобзин Ю.В., Мазанкова Л.Н., Намазова-Баранова Л.С., Полибин Р.В., Ртищев А.Ю., Селимзянова Л.Р., Сидоренко С.В., Таточенко В.К., Ткачева О.Н., Федосеенко М.В., Фельдблюм И.В., Харит С.М., Чуланов В.П., Шубин И.В. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей и взрослых. Методические рекомендации. Профилактическая медицина. 2023;26(9-2):3-23. [Avdeev S.N., Alyeva M.H., Baranov A.A., Bikmieva A.V., Briko N.I., Bulgakova V.A., Vishneva E.A., Gorelov A.V., Demko I.V., Dobryrina E.A., Drapkina O.M., Zhdanov K.V., Zhestkov A.V., Zaitsev A.A., Ignatova G.L., Kozlov R.S., Korshunov V.A., Kostinov M.P., Kulichenko T.V., Lobzin Yu.V., Mazankova L.N., Namazova-Baranova L.S., Polibin R.V., Rtischev A.Yu., Selimzyanova L.R., Sidorenko S.V., Tatochenko V.K., Tkacheva O.N., Fedoseenko M.V., Feldblum I.V., Harit S.M., Chulanov V.P., Shubin I.V. Vaccination of pneumococcal infection in children and adults. Methodological recommendations. Preventive medicine. 2023;26(9-2):3-23]

22. Updated Recommendations for Prevention of Invasive Pneumococcal Disease Among Adults Using the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPSV23). Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*, September 3, 2010 / 59(34); 1102-1106.

23. Isturiz R, Webber C. Prevention of adult pneumococcal pneumonia with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: CAPiTA, the community-acquired pneumonia immunization trial in adults. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(7):1825-7. doi: 10.1080/21645515.2015.1043502. PMID: 26076136; PMCID: PMC4514202.

24. Simon S, Joean O, Welte T, Rademacher J. The role of vaccination in COPD: influenza, SARS-CoV-2, pneumococcus, per-

tussis, RSV and varicella zoster virus. Eur Respir Rev. 2023 Sep 6;32(169):230034. doi: 10.1183/16000617.0034-2023. PMID: 37673427; PMCID: PMC10481333.

25. Alter P, Lucke T, Watz H, Andreas S, Kahnert K, Trudzinski FC, Speicher T, Söhler S, Bals R, Waschki B, Welte T, Rabe KF, Vestbo J, Wouters EFM, Vogelmeier CF, Jörres RA. Cardiovascular predictors of mortality and exacerbations in patients with COPD. Sci Rep. 2022 Dec 19;12(1):21882. doi: 10.1038/s41598-022-25938-0. PMID: 36536050; PMCID: PMC9763357.

26. Elkhapery A, Hammami MB, Sulica R, Boppana H, Abdalla Z, Iyer C, Taifour H, Niu C, Deshwal H. Pulmonary Vasodilator Therapy in Severe Pulmonary Hypertension Due to Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Severe PH-COPD): A Systematic Review and Meta-Analysis. J Cardiovasc Dev Dis. 2023 Dec 16;10(12):498. doi: 10.3390/jcdd10120498. PMID: 38132665; PMCID: PMC10743410.

27. Lambert A.A., Putch N., Drummond M.B. et al. COPD Gene Investigators. Obesity is associated with increased morbidity in moderate to severe COPD. Chest. 2017; 151(1): 68-77. DOI: 10.1016/j.chest.2016.08.1432.

28. Ignatova GL, Blinova EV, Antonov VN. Vaccination as a tool for influencing the course of chronic obstructive pulmonary disease in patients with diabetes mellitus. Meditsinskiy Sovet. 2023;17(20):36–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-338>.

29. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Блинова Е.В. Анализ эффективности совместной или последовательной вакцинации пневмококковыми и гриппозными вакцинами у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Терапевтический архив. 2019; 91 (8): 12–17. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000205

Ignatova G.L., Antonov V.N., Blinova E.V. Analysis of the effectiveness of joint or sequential vaccination with pneumococcal and influenza vaccines in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Therapeutic Archive. 2019; 91 (8): 12-17. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000205

### **Информация об авторах:**

**Галина Львовна Игнатова**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой терапии института дополнительного профессионального образования, директор Института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>; e-mail: [igligh@mail.ru](mailto:igligh@mail.ru)

**Владимир Николаевич Антонов**, д-р мед. наук, профессор кафедры терапии Института дополнительного профессионального образования, главный научный сотрудник Института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-3531-3491>; e-mail: [ant-vn@yandex.ru](mailto:ant-vn@yandex.ru)

### **Адрес для переписки:**

В.Н. Антонов, E-mail: [ant-vn@yandex.ru](mailto:ant-vn@yandex.ru)

### **Конфликт интересов.**

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

### **Финансирование**

Авторы декларируют отсутствие финансирования со стороны сторонних организаций

### Вклад авторов в публикацию

Игнатова Г.Л. – разработка дизайна, подготовка и редактирование статьи

Антонов В.Н. – разработка дизайна, подбор и анализ литературы, написание статьи.

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Для ссылки: Егоров А.Н.<sup>1</sup>, Гольдерова А.С.<sup>1</sup>, Троев И.П.<sup>1</sup> Пероральное введение экстракта *PHLOJODICARPUS SIBIRICUS*: анализ цитокинового профиля на здоровых мышцах линии ICR. Южно-Уральский медицинский журнал. 2024; (4). С. 41-48.

УДК: 612

## ПЕРОРАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ ЭКСТРАКТА *PHLOJODICARPUS SIBIRICUS*: АНАЛИЗ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ НА ЗДОРОВЫХ МЫШАХ ЛИНИИ ICR

Егоров А.Н.<sup>1</sup>, Гольдерова А.С.<sup>1</sup>, Троев И.П.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия

### Резюме

В данной статье исследовали влияние растительного экстракта *Phlojodicarpus sibiricus* на цитокиновый профиль у здоровых лабораторных мышей линии ICR. Влияние растительных экстрактов на иммунитет касаются как дозозависимых эффектов экстракта, так и потенциальных побочных реакций, что подчеркивает необходимость в дополнительных исследованиях для более полного понимания взаимодействия между растительными компонентами и иммунной системой.

**Цель:** Целью данного исследования является оценка влияния перорального введения экстракта *Phlojodicarpus sibiricus* в разных дозировках на цитокиновый профиль у здоровых мышей линии ICR.

**Методы:** Исследование проводилось на пяти группах мышей линии ICR, каждая из которых содержала по пять особей. Контрольная группа не получала экстракт, в то время как остальные группы получали экстракт в объеме 100 мкл. в пероральной форме: группа 2 — 10 мг/мл в течение 7 дней, группа 3 — 10 мг/мл в течение 14 дней, группа 4 — 100 мг/мл в течение 7 дней и группа 5 — 100 мг/мл в течение 14 дней. Для оценки уровней ключевых цитокинов, включая IL-2, IL-4, IL-12, TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ , использовался мышинный набор ELISA.

**Результаты:** Результаты показали, что уровни IL-2 оставались стабильными во всех группах, однако в группе, получающей экстракт в дозе 10 мг/мл (группа 2), было отмечено статистически значимое различие по сравнению с группой 4 (100 мг/мл). Уровни IL-4 заметно уменьшились при применении более высоких доз и продолжительности обработки, что указывает на снижение ответа Th2. Наиболее выраженные уровни TNF- $\alpha$  наблюдались у групп с низкой дозировкой (10 мг/мл), тогда как группы с дозировкой 100 мг/мл показали значительно более низкие уровни этого цитокина. Уровни IFN- $\gamma$ , также значительно возросла в ответ на введение экстракта в обеих группах, принимающих низкую дозу (10 мг/мл). Это говорит о том, что экстракт

может усиливать продукцию IFN- $\gamma$ , который играет ключевую роль в активации макрофагов и модификации воспалительного ответа.

Статистические сравнения проводились с использованием U-критерия Манна-Уитни. Различия считали статистически достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Заключение:** таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что экстракт *Phlojodicarpus sibiricus* может оказывать значительное влияние на иммунный ответ, модулируя активность ключевых цитокинов, тем самым указывая на его потенциальное значение в терапевтических стратегиях, направленных на регулирование иммунных нарушений.

**Ключевые слова:** *Phlojodicarpus sibiricus*; цитокины; иммуномодуляция; ELISA; IFN- $\gamma$ ; TNF- $\alpha$ ; пероральное введение.

## ORAL ADMINISTRATION OF PHLOJODICARPUS SIBIRICUS EXTRACT: CYTOKINE PROFILE ANALYSIS IN HEALTHY ICR MICE

---

Andrey N. Egorov<sup>1</sup>, Aitalina S. Golderova<sup>1</sup>, Ivan P. Troev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

### Abstract

This study investigated the effect of the plant extract *Phlojodicarpus sibiricus* on the cytokine profile in healthy laboratory mice of the ICR strain. The impact of plant extracts on the immune system encompasses both dose-dependent effects and potential side effects, highlighting the necessity for further research to achieve a more comprehensive understanding of the interactions between plant components and the immune system.

**AIMS:** The aim of this study is to assess the impact of oral administration of *Phlojodicarpus sibiricus* extract at different doses on the cytokine profile in healthy ICR mice.

**MATERIALS AND METHODS:** The study was conducted on five groups of ICR mice, each consisting of five individuals. The control group did not receive the extract, while the other groups received the extract at a volume of 100  $\mu$ L orally: Group 2 received 10 mg/mL for 7 days, Group 3 received 10 mg/mL for 14 days, Group 4 received 100 mg/mL for 7 days, and Group 5 received 100 mg/mL for 14 days. Levels of key cytokines, including IL-2, IL-4, IL-12, TNF- $\alpha$ , and IFN- $\gamma$ , were assessed using a mouse ELISA kit.

**RESULTS:** The results showed that IL-2 levels remained stable across all groups; however, a statistically significant difference was observed in Group 2 (10 mg/mL) compared to Group 4 (100 mg/mL). IL-4 levels significantly decreased with higher doses and longer durations of treatment, indicating a reduction in the Th2 response. The most pronounced levels of TNF- $\alpha$  were observed in the low-dose groups (10 mg/mL), while the groups receiving the 100 mg/mL dosage exhibited significantly lower levels of this cytokine. Levels of IFN- $\gamma$  also significantly increased in response to the extract in both low-dose groups (10 mg/mL). This suggests that the extract may enhance the production of IFN- $\gamma$ , which plays a

key role in macrophage activation and modulation of the inflammatory response.

Statistical comparisons were performed using the Mann-Whitney U test. Differences were considered statistically significant at a p-value of <0.05.

**CONCLUSIONS:** Thus, the results of the study indicate that *Phlojodicarpus sibiricus* extract may significantly influence the immune response by modulating the activity of key cytokines, suggesting its potential value in therapeutic strategies aimed at regulating immune disorders.

**Keywords:** *Phlojodicarpus sibiricus*; cytokines; immunomodulation; ELISA; IFN- $\gamma$ ; TNF- $\alpha$ ; oral administration.

### Введение

Изучение влияния растительных экстрактов на иммунную систему представляет собой одну из актуальных тем современной иммунологии. Изучение воздействия растительных экстрактов на цитокиновый профиль представляет собой перспективное направление в иммунологии, позволяющее раскрыть механизмы их влияния на иммунные процессы. Особый интерес вызывает баланс между Th1- и Th2-ответами, ключевыми в регуляции воспалительных и иммунных реакций. Th1-ответы характеризуются продукцией IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ , которые способствуют клеточному иммунитету и защите от патогенов, тогда как Th2-ответы связаны с продукцией IL-4, ответственной за гуморальный иммунитет. Весьма перспективным на этом фоне представляется поиск натуральных продуктов для профилактики и лечения онкологических заболеваний, поскольку некоторые молекулы, выделенные из натуральных продуктов, продемонстрировали противовоспалительное, стимулирующее апоптоз и ингибирующее ангиогенез действие [1, 2].

Особый интерес вызывает *Phlojodicarpus sibiricus* — растение семейства сельдерейных (*Ariaceae*), издавна известное своими целебными свойствами. В народной медицине оно применяется для лечения воспалительных и иммунных нарушений. Современные

исследования подтверждают наличие в экстракте этого растения биоактивных соединений, которые могут влиять на работу иммунной системы, модулируя врожденный и адаптивный иммунитет [3]. В последние годы исследования демонстрируют, что экстракты данного растения обладают иммуномодулирующим действием благодаря наличию биоактивных соединений, таких как флавоноиды, эфирные масла и алкалоиды, способных влиять на выработку цитокинов [4].

Цитокины играют ключевую роль в регуляции иммунного ответа. Они подразделяются на провоспалительные (например, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-12) и противовоспалительные (например, IL-4), определяя баланс между Th1- и Th2-ответами [5].

Th1-ответы ассоциированы с клеточным иммунитетом, важным для борьбы с вирусными инфекциями и внутриклеточными патогенами, в то время как Th2-ответы связаны с гуморальным иммунитетом, направленным на выработку антител и защиту от экзогенных антигенов [6].

Растительные экстракты, такие как *Phlojodicarpus sibiricus*, рассматриваются в качестве природных регуляторов иммунного ответа. Они могут усиливать Th1-ответы через стимуляцию продукции IL-12 и IFN- $\gamma$ , а также подавлять Th2-ответы, снижая уровень IL-4

[7]. Например, исследования на животных моделях демонстрируют, что экстракты растений способны усиливать активацию Т-клеток и естественных киллеров (NK-клеток), что подтверждает их значимость как потенциальных иммуномодуляторов [8].

Особый интерес представляет применение экстракта *Phlojodicarpus sibiricus* для изменения цитокинового профиля у лабораторных животных. В экспериментах на здоровых мышах линии ICR, которым экстракт вводился перорально в разных дозировках (10 мг/мл и 100 мг/мл), были получены значимые изменения уровня цитокинов. Концентрация IL-2, ключевого цитокина для активации Т-клеток, демонстрировала небольшие, но статистически значимые изменения, подчеркивая умеренное влияние экстракта на активацию клеточного иммунитета [9].

В то же время снижение уровня IL-4, наблюдаемое при высоких дозах экстракта, указывает на подавление Th2-ответа, что может быть полезным для борьбы с воспалительными заболеваниями, вызванными гиперактивацией гуморального иммунитета [10].

Провоспалительные цитокины, такие как TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ , играют ключевую роль в поддержании противомикробного иммунитета. Эксперименты показывают, что высокие дозы экстракта *Phlojodicarpus sibiricus* (100 мг/мл) приводили к снижению уровня TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  в сыворотке крови, что может свидетельствовать о его противовоспалительных свойствах [11]. С другой стороны, умеренное повышение уровня IL-12 при низких дозах экстракта указывает на его способность стимулировать дифференцировку Th1-клеток и усиливать противовирусный иммунитет.

Таким образом, *Phlojodicarpus sibiricus* представляет собой перспек-

тивный объект для дальнейших исследований в области иммунологии. Его способность регулировать уровень цитокинов и балансировать Th1/Th2-ответы делает его потенциально полезным для профилактики и лечения ряда иммунных нарушений. Однако остаются вопросы, связанные с механизмами действия и долгосрочной безопасностью использования растительных экстрактов, которые требуют дальнейшего изучения.

В данном исследовании был проведен анализ изменений в уровнях цитокинов (IL-2, IL-4, IL-12, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) у мышей линии ICR после перорального введения экстракта *Phlojodicarpus sibiricus*. Это позволяет оценить его потенциал в качестве иммуномодулятора и определить его влияние на баланс между Th1- и Th2-ответами.

#### Цель исследования:

Целью данного исследования является оценка влияния перорального введения экстракта *Phlojodicarpus sibiricus* в разных дозировках на цитокиновый профиль здоровых мышей линии ICR.

#### Материалы и методы.

Для оценки влияния экстракта *Phlojodicarpus sibiricus* на цитокиновый профиль были использованы лабораторные мыши линии ICR. Концентрации следующих цитокинов определялись методом иммуно-ферментного анализа с использованием мышинового набора ELISA Kit (Cloud-Clone Corp., США):

- IL-2 (интерлейкин-2)
- IL-4 (интерлейкин-4)
- IL-12 (интерлейкин-12)
- TNF- $\alpha$  (фактор некроза опухоли альфа)
- IFN- $\gamma$  (интерферон-гамма)

Измерения проводились на планшетном ридере (ПИКОН, Россия).

В эксперименте участвовали 25 мышей, разделенных на пять групп по 5 особей в каждой:

1. **Контрольная группа:** мыши без введения экстракта.

2. **Группа 2:** мыши, получавшие экстракт в дозировке 10 мг/мл в течение 7 дней.

3. **Группа 3:** мыши, получавшие экстракт в дозировке 10 мг/мл в течение 14 дней.

4. **Группа 4:** мыши, получавшие экстракт в дозировке 100 мг/мл в течение 7 дней.

5. **Группа 5:** мыши, получавшие экстракт в дозировке 100 мг/мл в течение 14 дней.

Данный эксперимент был одобрен локальным комитетом по биомедицинской этике СВФУ им. М.К. Аммосова (выписка из протокола № 32 от 08.12.2021г. решение № 6)

Экстракт *Phlojodicarpus sibiricus* вводили перорально в объеме 100 мкл. ежедневно в одно и тоже время включая выходные дни. Для оценки цитокинового профиля использовались сыворотки крови, полученные после завершения экспериментальных групп на 8 и

15 дни соответственно; контрольную группу мышей выводили из эксперимента на 15-й день. Исследование проводилось на 17-й день после завершения эксперимента, а полученная сыворотка хранилась при -20 °С. Цикл замораживания и размораживания проводился только после забора сыворотки во время исследования. Животные были умерщвлены гуманным способом, что обеспечивало минимальные страдания и боль в соответствии с нормами благополучия животных.

Статистический анализ данных проводили в программе Prism 9.3.1 (GraphPad). Все данные представлены в виде среднего  $\pm$  SEM (Standard error of the mean – стандартная ошибка среднего). Для анализа различий между группами сравнения использовали U-критерий Манна-Уитни. Различия считали статистически достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Результаты

Анализ влияния экстракта *Phlojodicarpus sibiricus* на цитокиновый профиль мышей линии ICR проводился на основании изменений в концентрациях ключевых цитокинов (IL-2, IL-4, IL-12, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ). Экспериментальные данные представлены в таблице ниже.

Таблица 1 – Результаты исследования (Table 1 – Research Results)

Цитокины	Контроль (n=5)	10 мг/мл		100 мг/мл		P
		7 дней (n=5)	14 дней (n=5)	7 дней (n=5)	14 дней (n=5)	
IL-2, пг/мл	8,70 $\pm$ 0,20	9,50 $\pm$ 0,15	8,40 $\pm$ 0,17	8,10 $\pm$ 0,13	8,80 $\pm$ 0,18	P=0,0476 <sub>2-4</sub>
IL-4, пг/мл	1,50 $\pm$ 0,13	1,70 $\pm$ 0,147	1,3 $\pm$ 0,12	1,0 $\pm$ 0,10	1,20 $\pm$ 0,11	P=0,0159 <sub>1-4</sub> P=0,0397 <sub>1-3</sub> P=0,0238 <sub>1-5</sub> P=0,0079 <sub>2-4</sub>
IL-12, пг/мл	13,30 $\pm$ 0,10	13,60 $\pm$ 0,18	13,40 $\pm$ 0,20	12,50 $\pm$ 0,10	13,40 $\pm$ 0,20	P=0,0079 <sub>1-4</sub>
TNF- $\alpha$ , пг/мл	67,80 $\pm$ 2,67	72,20 $\pm$ 3,55	71,50 $\pm$ 2,95	62,60 $\pm$ 1,88	43,40 $\pm$ 4,62	P=0,0317 <sub>1-3</sub> P=0,0159 <sub>3-5</sub>
IFN- $\gamma$ , пг/мл	30,00 $\pm$ 5,00	36,30 $\pm$ 2,35	36,00 $\pm$ 4,00	16,30 $\pm$ 3,62	11,50 $\pm$ 2,80	P=0,0079 <sub>1-5</sub> P=0,0079 <sub>2-5</sub>

В результате проведенного исследования было установлено, что экстракт *Phlojodicarpus sibiricus* оказывает значительное влияние на цитокиновый профиль у здоровых мышей линии ICR. Анализ данных показал, что уровень IL-2 остаётся стабильным для всех исследованных групп, за исключением группы 2, где наблюдается статистически значимое различие между группой 4. Уровень IL-4 показывает тенденцию к снижению с увеличением дозировки экстракта и продолжительности введения, особенно это заметно в группах с максимальной дозировкой. Это может свидетельствовать о возможном угнетении Th2 ответа, что имеет важное значение для понимания иммунного реагирования. Уровень TNF- $\alpha$  в группе, которая получала высокую дозу (100 мг/мл) экстракта, продемонстрировала снижение уровня. Это может указывать на противовоспалительный эффект данного экстракта, что имеет важное значение для уменьшения избыточного воспалительного ответа. Уровень IFN- $\gamma$  показало значительные колебания в зависимости от дозы: более высокие значения наблюдались в группе с меньшей дозировкой (10 мг/мл), в то время в группе с максимальной дозировкой (100 мг/мл) уровень данного цитокина уменьшается. Это может свидетельствовать об изменении функциональной активности клеток, ответственных за Th1-ответ. В то же время уровень IL-12 остаётся относительно стабильным.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали, что пероральное введение экстракта *Phlojodicarpus sibiricus* оказывает дозо- и времязависимое влияние на цитокиновый профиль здоровых мышей линии ICR. Результаты данного исследования важны,

особенно в контексте регуляции баланса между Th1 и Th2 клеточными ответами, которые имеют критическое значение в патогенезе различных заболеваний. Снижение уровня IL-4 при более высоких дозах и длительном введении экстракта, может быть особенно полезным для лечения аллергических и воспалительных состояний, где Th2-клеточный ответ играет деструктивную роль. Дальнейшее исследование необходимо для более глубокого понимания механизма действия экстракта на уровне клеток, а также его безопасности при длительном применении. Таким образом, результаты исследования подчеркивают значимость экстракта *Phlojodicarpus sibiricus* как потенциального средства для регулирования иммунных реакций, свидетельствуя о необходимости его дальнейшего исследования.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование экстракта *Phlojodicarpus sibiricus* подтвердило влияние на иммунный ответ, модулируя уровни ключевых цитокинов в организме здоровых мышей. Полученные нами данные указывают на возможность использования данного экстракта как иммуномодулирующего агента. Способность экстракта снижать уровни провоспалительных цитокинов, таких как TNF- $\alpha$ , и подавлять Th2-клеточный ответ указывает на его потенциальную эффективность в терапии заболеваний, связанных с гиперактивацией иммунного ответа.

#### Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование и публикация осуществлены при поддержке федерального проекта “Развитие человеческого капитала в интересах регионов, отраслей и сектора исследований и разработок” национального проекта “Наука и университе-

ты”, шифр тематики FSRG-2022-0009 “Разработка и испытание новых биомедицинских клеточных продуктов, композиционных медицинских изделий” и НОЦ “Север: территория устойчивого развития”, технологический проект № 7

Funding source. The research and publication were carried out with the support of the federal project “Development of Human Capital in the Interests of Regions, Industries, and the Research and Development Sector” of the national project “Science and Universities,” thematic code FSRG-2022-0009 “Development and Testing of New Biomedical Cell Products and Composite Medical Devices,” and the Center for Competence “North: Sustainable Development Territory,” technological project No. 7.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests

#### ВКЛАД АВТОРОВ:

А.Н. Егоров — сбор и анализ данных, обзор литературы, написание текста статьи; А.С. Гольдерова — рецензирование, доработка и обсуждение результатов статьи, проведение статистической обработки; И.П. Троев — поддержка финансирования, обсуждение результатов; Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution: A.N. Egorov — data collection and analysis, literature review, writing the article; A.S. Golderova — reviewing, revising and discussing the results of the article, performing statistical analysis; I.P. Troev — funding support, discussing the results; All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

#### Список литературы

1. Chinembiri T., du Plessis L., Gerber M., Hamman J., du Plessis J. Review of natural compounds for potential skin cancer treatment // *Molecules*. 2014. Vol. 19, no. 8. P. 11679–11721. doi: 10.3390/molecules190811679.
2. AlQathama A., Prieto J. M. Natural products with therapeutic potential in melanoma metastasis // *Natural Product Reports*. 2015. Vol. 32, no. 8. P. 1170–1182. doi: 10.1039/C4NP00130C.
3. Чудновская Г. В. *Phlojodicarpus sibiricus* (Steph. Ex Sprengel) K.-Pol. В Восточном Забайкалье / Г. В. Чудновская // *Современные проблемы науки и образования*. – 2013. – № 2. – С. 41. [Chudnovskaya G.V. *Phlojodicarpus sibiricus* (Steph. Ex Sprengel) K.-Pol. in Eastern Transbaikalia. *Modern Problems of Science and Education*. 2013;2:41.]
4. Гилева М. В. Сырьевая продуктивность особей *Phlojodicarpus sibiricus* (Steph. Ex Spreng.) K.-Pol. (Сем. Apiaceae) в Восточном Забайкалье / М. В. Гилева // *Фундаментальные и прикладные проблемы ботаники в начале XXI века: мат. всерос. конф., ч. 3. - Петрозаводск, 2008. - С. 273-275.* [Gileva M.V. Raw productivity of *Phlojodicarpus sibiricus* (Steph. Ex Spreng.) K.-Pol. (Apiaceae) in Eastern Transbaikalia. In: *Fundamental and Applied Problems of Botany in the 21st Century: Proceedings of the All-Russian Conference, Part 3. Petrozavodsk; 2008. p. 273-275.*]
5. Симбирцев А. С. Цитокины - новая система регуляции защитных реакций орга-

низма / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 9-16. [Simbircev A.S. Cytokines - a new system of regulation of protective reactions of the organism. *Cytokines and Inflammation*. 2002;1(1):9-16.]

6. Наследникова И. О., Рязанцева Н. В., Новицкий В. В., Ткаченко С. Б., Зима А. П. Дисбаланс иммунорегуляторных Th1- и Th2-цитокинов при персистентных вирусных инфекциях // Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 53-60. [Simbircev A.S. Cytokines - a new system of regulation of protective reactions of the organism. *Cytokines and Inflammation*. 2002;1(1):9-16.]

7. Гуляев С. М., Тараскин В. В., Урбанова Е. З. Адаптогенный эффект экстракта *Phlojodicarpus sibiricus* при ишемии головного мозга // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2019. – Т. 17, № 2. – С. 63-66. doi: 10.7816/RCF17263-66. [Gulyaev S.M., Taraskin V.V., Urbanova E.K. Adaptogenic effect of *Phlojodicarpus sibiricus* extract in cerebral ischemia. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(2):63-66.]

8. Тыщук Е. В., Михайлова В. А., Сельков С. А., Соколов Д. И. Естественные киллеры: происхождение, фенотип, функции // Медицинская иммунология. – 2021. – Т. 23, № 6. – С. 1207-1228. doi: 10.15789/1563-0625-NKC-2330. [Tyshchuk E.V., Mikhaylova V.A., Selkov S.A., Sokolov D.I. Natural killers: origins, phenotype, functions. *Medical Immunology*. 2021;23(6):1207-1228.]

9. Юрова К. А., Хазиахматова О. Г., Тодосенко Н. М., Литвинова Л. С. оценка влияния γС-цитокинов (IL-2, IL-7 и IL-15) на экспрессию молекул поздней активации и апоптоза (CD95 и HLA-DR) CD4+/CD8+ Т-лимфоцитами в популяции CD45RA Т-клеток in vitro // Иммунология. – 2018. – Т. 39, № 1. – С. 20-25. [Yurova K.A., Khaziakhmatova O.G., Todosenko N.M., Litvinova L.S. Assessment of the influence of γC-cytokines (IL-2, IL-7, and IL-15) on the expression of late activation and apoptosis molecules (CD95 and HLA-DR) by CD4+/CD8+ T-lymphocytes in the CD45RA T cell population in vitro. *Immunology*. 2018;39(1):20-25.]

10. Виткина Т. И., Сидлецкая К. А., Минеева Е. Е. Уровни сывороточного IL-4 и

экспрессия его рецептора на Т-хелперах периферической крови пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2017. – (4 (71)). – С. 40-44. [Vitkina T.I., Sidletskaia K.A., Mineeva E.E. Serum levels of IL-4 and expression of its receptor on T-helper cells in peripheral blood of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Health. Medical Ecology. Science*. 2017;(4(71)):40-44.]

11. Суслов А. П., Коноплева М. В., Третьяков О. Ю. Фундаментальная иммунобиология провоспалительных цитокинов и MIF // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8, № 1. – С. 5-22. [Suslov A.P., Konopleva M.V., Tretyakov O.Y. Fundamental immunobiology of pro-inflammatory cytokines and MIF. *Medical Immunology*. 2006;8(1):5-22.]

#### Вклад авторов:

Егоров А.Н. – проведение исследований, обзор литературы;

Гольдерова А.С. – обсуждение результатов, анализ данных;

Троев И.П. – финансирование, доработка статьи;

#### Информация об авторах

##### \*Егоров Андрей Николаевич,

младший научный сотрудник; адрес: Россия 677000, Якутск, улица Белинского, д. 58; телефон: +7 (4112) 35-20-90; **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4610-7105>; **eLibrary SPIN:** 7387-3990; **e-mail:** [291219942014@mail.ru](mailto:291219942014@mail.ru)

Гольдерова Айталиа Семеновна, д.м.н. профессор; **e-mail:** [hoto68@mail.ru](mailto:hoto68@mail.ru); **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6739-9453>; **eLibrary SPIN:** 7868-9925.

Троев Иван Петрович, старший научный сотрудник; [Ysumed@yandex.ru](mailto:Ysumed@yandex.ru); **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-9782-8565>; **eLibrary SPIN:** 3750-7480.

\*Автор, ответственный за переписку

## В помощь практическому врачу

Для ссылки: Арсеньева А.А., Васильев-Ступальский Е.А., Орлов Е.В., Пахомова Ю.М. Эффективность применения активированного цинка пиритиона при псориазе вульгарном Южно-Уральский медицинский журнал. 2024; (4). С. 49-59.

**УДК: 616.517**

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АКТИВИРОВАННОГО ЦИНКА ПИРИТИОНА ПРИ ПСОРИАЗЕ ВУЛЬГАРНОМ

Арсеньева А.А., Васильев-Ступальский Е.А., Орлов Е.В., Пахомова Ю.М.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

#### **Аннотация**

Вульгарный псориаз (ВП) занимает лидирующую позицию среди многочисленных форм псориаза. Актуальность лечения псориаза вульгарного препаратом активированного цинка пиритиона связана с нежелательными побочными явлениями при длительном применении топических глюкокортикостероидов (ТГКС). Нахождение не менее эффективного и, главным образом, безопасного альтернативного лечения для псориаза вульгарного в случаях длительного применения ТГКС или необходимости перехода на интермиттирующую терапию - актуальная задача современной дерматологии.

**Цель.** Оценить эффективность и безопасность лечения псориаза вульгарного наружным препаратом на основе активированного цинка пиритиона.

**Методы.** В данной статье представляется три клинических случая из практики дерматовенеролога. Пациентам с псориазом вульгарным легкой степени и среднетяжелой степени тяжести назначался препарат активированного цинка пиритиона (Скин-кап) в форме аэрозоля, крема, шампуня в зависимости от локализации и интенсивности процесса 2 раза в сутки в течение 1-1,5 месяцев в качестве монотерапии или с переходом в интермиттирующую терапию, а также в комбинации с системной терапией.

**Результаты.** В результате проведенного лечения через 1 месяц отмечалось разрешение псориатических бляшек, спустя 1,5 месяца лечения отмечалась остаточная слабовыраженная эритема, субъективно ничем не беспокоившая больных.

**Выводы.** Представленные в статье клинические случаи демонстрируют эффективность применения активированного цинка пиритиона (Скин-кап) в форме аэрозоля, крема, шампуня для лечения псориаза вульгарного легкой степени и среднетяжелой степени тяжести независимо от формы.

**Ключевые слова:** цинк пиритион, активированный цинк пиритион, псориаз, псориаз вульгарный, Скин-кап.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

## THE EFFECTIVENESS OF THE USE OF ACTIVATED ZINC PYRITHIONE IN PSORIASIS VULGARIS

---

Arsenyeva A.A., Vasiliev-Stupalsky E.A., Orlov E.V., Pakhomova Yu.M.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Samara State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation  
(Samara, Russia)

### Annotation

Vulgar psoriasis (VP) occupies a leading position among the numerous forms of psoriasis. The relevance of the treatment of psoriasis vulgar with activated zinc pyrithione is associated with undesirable side effects with prolonged use of topical glucocorticosteroids (TCS). Finding an equally effective and, mainly, safe alternative treatment for psoriasis vulgaris in cases of prolonged use of TCS or the need to switch to intermittent therapy is an urgent task of modern dermatology.

**Goal.** To evaluate the effectiveness and safety of the treatment of psoriasis vulgaris with an external preparation based on activated zinc pyrithione.

**Methods.** This article presents three clinical cases from the practice of a dermatovenerologist. Patients with mild and moderate psoriasis vulgaris were prescribed a drug of activated zinc pyrithione (Skin-cap) in the form of an aerosol, cream, shampoo depending on the localization and intensity of the process, 2 times a day for 1-1.5 months as monotherapy or with transition to intermittent therapy, as well as in combination with systemic therapy.

**Results.** As a result of the treatment, after 1 month, the resolution of psoriatic plaques was noted, after 1.5 months of treatment, residual weakly expressed erythema was noted, subjectively not disturbing the patients in any way.

**Conclusions.** The clinical cases presented in the article demonstrate the effectiveness of the use of activated zinc pyrithione (Skin-cap) in the form of an aerosol, cream, shampoo for the treatment of mild and moderate psoriasis vulgaris, regardless of the form.

**Keywords:** zinc pyrithione, activated zinc pyrithione, psoriasis, psoriasis vulgaris, Skin-cap.

Псориаз вульгарный – это хроническое рецидивирующее заболевание кожи, которое требует профессионального подхода к лечению и динамического наблюдения со стороны врача. Своевре-

ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ  
ISSN: 2541-8866

менная диагностика и приверженность к лечению со стороны пациента могут значительно улучшить качество жизни пациента, минимизировать количество обострений и риск осложнений.

В основе псориаза лежит нарушение работы иммунной системы. Иммунные клетки вместо того, чтобы защищать организм от внешних угроз, начинают атаковать собственные клетки кожи. Это приводит к ускоренному делению клеток эпидермиса - верхнего слоя кожи. Клетки, не успевая нормально созреть, накапливаются на поверхности кожи, образуя характерные бляшки, покрытые чешуйками.

По некоторым данным частота заболеваемости вульгарным псориазом составляет до 2-3% населения (около 125 млн человек). Обыкновенный псориаз является наиболее распространенным вариантом, на него приходится более 80% случаев псориаза [1, 2]. Псориаз характеризуется эритематозными шелушениями или бляшками, которые обычно появляются на поверхности мышц-разгибателей. Также могут поражаться интертригинозные области, ладони, подошвы, ногти и кожа головы. Псориаз поражает мужчин и женщин в равной степени, причем взрослые страдают чаще, чем дети [3, 4].

Лечение псориаза направлено на уменьшение симптомов, предотвращение обострений, нежелательных побочных явлений и улучшение качества жизни пациента. В лечении псориаза используют следующие методы: топические средства, фототерапия, системные препараты, биологические препараты. В данной статье особое внимание уделено наружному лечению. Известно, что активированный цинк пиритион обладает высокой активностью в отношении лечения псориаза вульгарного и является безопасным в сравнении с ТГКС, особенно в случаях бесконтрольного использования со стороны пациентов и возможными осложнениями в виде атрофии кожи, формирования толерантности к терапии или переход в ге-

нерализованную пустулезную форму псориаза.

Активированный цинк пиритион эффективно используется для лечения псориаза. Продуктивность данной терапии отчетливо ощущается уже с первой недели лечения при двукратном применении ежедневно. Безопасность и отсутствие рисков развития характерных для ТГКС побочных эффектов продемонстрированы при длительном применении препарата.

**Цель работы** заключается в оценке эффективности и безопасности топического лечения псориаза вульгарного с помощью препаратов активированного цинка пиритиона, а также удобства применения его разнообразных форм: аэрозоль, крем, шампунь.

**Материалы и методы.** В статье представлены три клинических случая пациентов с псориазом вульгарным, которые в разный период времени 2024 г. в течение полутора месяцев находились под наблюдением в ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России на кафедре дерматовенерологии и косметологии ИПО.

Критерии включения пациентов:

- пациенты с достоверно установленным диагнозом «Псориаз вульгарный» легкой степени и среднетяжелой степени тяжести или с документальным подтверждением псориаза вульгарного в анамнезе;
- готовность пациента следовать предписаниям врача (наличие информированного добровольного согласия).

Критерии исключения пациентов:

- пациенты до 1 года;
- пациенты с открытыми ранами и новообразованиями кожи;
- пациенты с повышенной чувствительностью к пиритиону цинку.

Каждый из пациентов с псориазом вульгарным использовал пиритион цинк активированный (Скин-кап) 2 раза в сутки в течение 1-1,5 месяцев в топической монотерапии или с переходом в интермиттирующую терапию или в комбинации с системной терапией.

#### Клинический случай 1

Пациентка А, 7 лет, предъявляет жалобы на высыпания на коже в области верхних и нижних конечностей, коже спины.

Анамнез: считает себя больной около 1 года, когда после перенесенной вирусной инфекции появились участки гиперемии на нижних конечностях с выраженным шелушением. Родители обратились в кожно-венерологический диспансер 5 месяцев назад, где был постав-

лен диагноз «Псориаз вульгарный» и назначено лечение ТГКС, но со слов родителей отмечалась положительная динамика только на момент использования мази. Таким образом, лечились 3 месяца с периодическим успехом. Маму беспокоило непрерывное использование ТГКС в течение длительного времени.

Объективно до лечения: патологический процесс носит распространенный характер, располагается на коже в области верхних и нижних конечностей, коже спины. Представлен высыпаниями в виде бляшек ярко розового цвета, размером от 1 до 2 см, покрытыми крупными серебристо-белыми чешуйками, округлых очертаний. Псориатическая триада – положительная. (Рис. 1 а,б,в) (Fig. 1 a, b, c).



Рис. 1 а,  
Fig. 1 а,



б,  
b,



в (до лечения)  
с

Диагноз: Псориаз вульгарный распространенный, среднетяжелой степени тяжести, прогрессирующая стадия.

Лечение: назначена системная терапия Метотрексатом 7,5 мг в неделю на 6-8 циклов, а также на пораженные участки кожных покровов назначен наружно пиритион цинк активированный,

крем (Скин-кап) 2 раза в сутки в течение 6 недель и эмоленты на постоянной основе в качестве ухода.

Объективно спустя 6 недель лечения: новых высыпаний нет, отмечается легкая вторичная гиперпигментация только на нижних конечностях, кожа верхних конечностей и спины «чистая»,

высыпания отсутствуют, шелушение на месте бывших бляшек отсутствует, по-

явление новых высыпаний не отмечается (Рис. 2 а,б,в), Fig. 2 а, b, c.



Рис. 2 а,

Fig. 2 а,



б,

б,



в

(спустя 6 недель лечения)

с

Субъективно: активных жалоб не предъявляет.

#### Клинический случай 2

Пациент К., 25 лет, обратился по поводу высыпаний на коже волосистой части головы.

Анамнез: считает себя больным в течение 2-х лет, когда стали появляться высыпания на коже волосистой части головы, сопровождающиеся шелушением и легким зудом. Обратился в кожно-венерологический диспансер, где был поставлен предположительный диагноз «Себорейный дерматит волосистой части головы», лечился различными шампунями с содержанием Кетоконазола, мазями с содержанием ГКС (бетаметазон) практически на постоянной основе без контроля врача. 6 месяцев назад после отмены всех препаратов отметил резкое обострение после эмоционального потрясения (со слов пациента). Высыпания распространились по всей волосистой части головы, приобрели более

стойкий характер. Привычное лечение шампунями и мазями дает пациенту лишь кратковременный эффект, а затем вновь и вновь возникает обострение после отмены. Пациент обеспокоен необходимостью столь длительного применения гормоносодержащих препаратов на постоянной основе, тем более что эффект от них как в начале лечения он в должной степени не получает.

Объективно до лечения: процесс носит ограниченный характер, поражает волосистую часть кожи головы. Высыпания представлены множественными бляшками бледно розового цвета без четких границ, размером примерно в 1-4 см, покрытыми крупными серебристо-белыми и желтыми легко отторгающимися чешуйками. Псориатическая триада – сомнительная. Для верификации диагноза пациент был направлен на биопсию кожи. (Рис 3а, б), Fig. 3 а, b



Рис. 3, а,

Fig. 3 а,

Гистологическое заключение: фрагмент кожи, покрытый эпидермисом с однообразным акантозом, удлинением межсосочковых клиньев, с гиперпаракератозом, очаговой потерей зернистого слоя, истончением эпидермиса над вершинами сосочков, эктатически расширенными капиллярами в фиброваскулярных сосочках в верхних отделах дермы со слабо выраженной рассеянной и очаговой периваскулярной лимфогистиоцитарной инфильтрацией с примесью плазматических клеток и нейтрофильных лейкоцитов.

Диагноз: Псориаз вульгарный ограниченный, легкой степени тяжести, стационарная стадия.

Лечение: на пораженные участки волосистой части головы пациенту назначен наружно пиритион цинк активированный, аэрозоль (Скин-кап), наносить с помощью специальной насадки



б (до лечения)

b

для волосистой части головы 2 раза в сутки до наступления клинического эффекта (6 недель) и еще 1 неделю после, а также пиритион цинк активированный, шампунь (Скин-кап) с экспозицией течение 5 минут после намыливания 3 раз в неделю в течение первых двух недель, затем 2 раза в неделю в течение последующих 3 недель. Так же учитывая стрессовый фактор рекомендован Афобазол 10 мг 3 раза в день 1 месяц.

Объективно: спустя 5 недель лечения новых высыпаний не отмечает, присутствует легкая вторичная гиперемия, мелкопластинчатое шелушение на некоторых участках волосистой части головы в местах бывших бляшек. (Рис. 4а), Fig. 4а; спустя 7 недель лечения вторичной гиперемии нет, шелушения на месте бывших высыпаний не отмечено. (Рис. 5а), Fig. 5а.



**Рис. 4а (спустя 5 недель лечения)**  
**Fig. 4а**



**Рис. 5а (спустя 7 недель лечения)**  
**Fig. 5а.**

Субъективно: активных жалоб не предъявляет.

### Клинический случай 3

Пациентка Р., 67 лет, обратилась с жалобами на распространенные высыпания на коже разгибательных поверхностей локтей и колен, передней поверхности предплечий и плеч, передней и задней поверхности голеней и бедер, коже туловища.

Субъективно: отмечает болезненность локтевых и коленных суставов, подвижность сохранена.

Анамнез: считает себя больной около 15 лет, когда впервые появились высыпания на коже колен и локтей. Была проконсультирована неоднократно и взята на диспансерный учет в кожно-венерологическом диспансере по месту жительства, где был поставлен диагноз «Вульгарный псориаз, распространенный». Лечилась системно ГКС и различными ТГКС (мазями) в периоды обострения (осенне-зимний период) и отмечала положительный, но непродолжительный эффект. Однако частота и вы-

раженность рецидивов за последние годы прогрессировала. Около двух недель назад высыпания распространились, а также пациентка стала отмечать появление новых элементов сыпи в местах травматизации. Назначено лечение препаратом Метотрексат и топическими ГКС, однако по поводу наружных ГКС пациентка настроена резко негативно в связи с длительным использованием их ранее и беспокойством по поводу возможного появления побочных эффектов на коже в виде атрофии.

Объективно до лечения: патологический кожный процесс носит распространенный характер, расположен на разгибательных поверхностях локтей, колен, передней поверхности предплечий и плеч, передней и задней поверхности голеней и бедер, кожи туловища. Высыпания представлены множественными округлыми папулезными высыпаниями, сгруппированными в бляшки бледно-розового цвета, диа-

метром от 1 до 10 см, покрытыми крупными серебристо-белыми, легко отторгаемыми чешуйками. Феномен Кебнера

положительный. Псориатические феномены положительные. Ногти не изменены. (Рис. 6а), Fig. 6a.



Рис. 6а (до лечения)  
Fig. 6a

Диагноз: Псориаз вульгарный, распространенный, тяжелой степени тяжести, стационарная стадия.

Лечение: пациентке назначена системная терапия препаратом Метотрексат 15 мг внутримышечно 1 раз в неделю №8 под контролем ОАК; наружно назначен пиритион цинк активированный, крем (Скин-кап) 2 раза в сутки в течение 8 недель; эмоленты на постоянной основе 1 раз в день в качестве ухода. Рекомен-

довано: наблюдение у дерматолога, консультация ревматолога.

Объективно: спустя 8 недель на фоне терапии отмечено клиническое улучшение процесса, на коже высыпания представлены пятнами розового цвета, размером 1-3 см, шелушение на поверхности очагов отсутствует или слабовыраженное, инфильтрация отсутствует. Болезненность в суставах беспокоит значительно меньше. (Рис. 6 б), Fig. 6b.



Рис. 6b (спустя 8 недель лечения)  
Fig. 6b.

### Результаты.

Отталкиваясь от данных научной литературы, а также клинических рекомендаций по диагностике и лечению псориаза вульгарного, лечение активированным цинком пиритионом является одним из возможных, эффективных, а также безопасных методов при псориазе вульгарном [5,6].

Известно, что в патогенезе псориаза ключевым фактором является хроническое Т-клеточное воспаление, также значимую роль играет угнетение апоптоза кератиноцитов и иммунокомпетентных клеток [7,8]. Пиритион цинка активированный снижает количество нейтрофилов и лимфоцитов в дерме и эпидермисе, это уменьшает лимфоцитарную инфильтрацию, что, в свою очередь, предшествует активации апоптоза и способствует противовоспалительному эффекту [9,10].

Активированный пиритион цинк обладает низким уровнем всасывания и не вызывает раздражения кожи. Препарат не оказывает негативного влияния на плотность клеток Лангерганса, что важно для иммунного ответа [11,12]. В наблюдении не было зарегистрировано серьезных побочных эффектов, что подтверждает безопасность препарата. Пиритион цинк активированный рекомендуется для лечения легкого и среднетяжелого псориаза. Препарат обеспечивает достаточно быстрый эффект, снижает потребность в использовании кортикостероидов и обладает высокой безопасностью.

Терапией первой линии среднетяжелого и тяжелого псориаза являются системные препараты, такие как метотрексат. Метотрексат ингибирует синтез ДНК и РНК в активированных Т-клетках и кератиноцитах, оказывая иммуносупрессивное и антипролиферативное действие. Кроме того, его применение

экономически целесообразно ввиду приемлемой стоимости препарата [13]. При этом действие препарата является кумулятивным эффект может наступить не сразу, а спустя 4-6 недель. В связи с этим применение наружных средств с минимальным риском лекарственного взаимодействия и побочных эффектов на фоне системной терапии остается важным аспектом лечения обострения псориаза [13].

В приведенных клинических случаях на фоне системной терапии метотрексатом применялся препарат активированного цинка пиритиона. Данная комбинация позволила достичь значимой эффективности при высокой компетентности пациентов. Поскольку псориаз поражает любые участки кожных покровов, многообразие форм препарата (Скин-кап в форме крема, аэрозоля, шампуня) и удобство использования является важным критерием. Кроме того, отмечается отсутствие нежелательных побочных эффектов в виде толерантности к терапии, атрофии кожи, а также перехода в генерализованную пустулезную форму псориаза; возможность использования у детей с одного года жизни.

### Выводы.

Приведенное наблюдение свидетельствует о том, что при определенных локализациях псориазических высыпаний важно подобрать не только эффективное, безопасное лекарственное средство, но и лекарственную форму топического препарата с учетом характера и локализации воспалительного процесса. Таким образом, пиритион цинк активированный (Скин-кап) оказал выраженный клинический эффект при лечении псориаза вульгарного.

Наружная терапия препаратом пиритиона цинка активированного

(Скин-кап) с успехом используется в лечении различных клинических форм псориаза и хорошо переносится пациентами.

### Список литературы

1. Fyhrquist N., Muirhead G., Prast-Nielsen S., Jeanmougin M., Olah P., Skoog T., et al. Microbe-host interplay in atopic dermatitis and psoriasis. *Nat. Commun.* 2019; 10(1):4703. doi: 10.1038/s41467-019-12253-y;
2. Li B., Huang L., Lv P., Li X., Liu G., Chen Y., et al. The role of Th17 cells in psoriasis. *Immunol Res.* 2020; 68(5):296-309. doi: 10.1007/s12026-020-09149-1;
3. Beck K.M., Yang E.J., Sanchez I.M., Liao W. Treatment of Genital Psoriasis: A Systematic Review. *DermatolTher (Heidelb).* 2018; 8(4):509-525. doi: 10.1007/s13555-018-0257-y;
4. Жуков А.С., Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В. Сравнительное исследование противовоспалительной активности пиритиона цинка на лабораторной модели псориаза. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2020. Т. 96. № 2. С. 64-70. DOI: 10.25208/vdv1119. [Zhukov A.S., Khairutdinov V.R., Samtsov A.V. Comparative study of the anti-inflammatory activity of zinc pyrithione on a laboratory model of psoriasis. *Bulletin of Dermatology and Venereology.* 2020. Vol. 96. No. 2. pp. 64-70. DOI: 10.25208/vdv1119]
5. Кубанов А.А., Петровский Ф.И. Активированный пиритион цинка (Скинкап). Механизмы действия. Клиническое применение. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2009;85(5):35–42. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13006739>. [Kubanov A.A., Petrovskiy F.I. Activated zinc pyrithione. Mechanisms of action. Clinical efficacy. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2009;85(5):35–42. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13006739>]
6. Круглова Л.С., Петрий М.Н., Генслер Е.М. Оценка эффективности применения активированного пиритион цинка в терапии больных псориазом. *Клиническая дерматология и венерология.* 2019; 18 (5): 616–623.[Kruglova L.S., Petri M.N., Gensler E.M. Evaluation of the effectiveness of the use of activated zinc pyrithione in the treatment of patients with psoriasis. *Clinical dermatology and venereology.* 2019; 18 (5): 616–623]
7. Shetty K., Sherje A.P. Nano intervention in topical delivery of corticosteroid for psoriasis and atopic dermatitis-a systematic review. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2021; 32 (8): 88;
8. Псориаз: клинические рекомендации. МЗ РФ, 2023.  
Psoriasis: clinical recommendations. Ministry OF Health OF the Russian Federation, 2023;
9. Инструкция по применению препарата Скин-кап // [https://medi.ru/instrukciya/skin-kap-krem\\_16236/](https://medi.ru/instrukciya/skin-kap-krem_16236/).
10. Pang M., Yao Z., Chen C. et al. Human-microorganism mutualism theory: possible mechanisms for the delayed chronic wound healing process // *Med. Hypotheses.* 2020. Vol. 141. ID 109720;
11. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *Lancet.* 2021;397(10281):1301-1315. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32549-6;
12. Олисова О.Ю., Анпилогова Е.М. Системная терапия псориаза: от метотрексата до генно-инженерных биологических препаратов. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2020; 96 (3): 07–26. <https://doi.org/10.25208/vdv1162>. [Olisova O.Yu., Anpilogova E.M. Systemic therapy of psoriasis: from methotrexate to genetically engineered biological drugs. *Bulletin of Dermatology and Venereology.* 2020; 96 (3): 07–26. <https://doi.org/10.25208/vdv1162>]
13. Галлямова Ю.А., Асоскова А.В. Метотрексат в дерматологии: от теории к практике. *Лечащий врач, № 5, 2021, с. 46-51.* [Gallyamova Yu.A., Asoskova A.V. Methotrexate in dermatology: from theory to practice. *The attending physician, No. 5, 2021, pp. 46-51.*]

### Информация об авторах:

Арсеньева Антонина Александровна, заведующий кафедры дерматове-

нерологии и косметологии ИПО, к.м.н., доцент, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; a.a.arseneva@samsmu.ru, orcid.org/0000-0002-7933-3515

Васильев-Ступальский Евгений Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ИПО ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; vsea@inbox.ru ORCID iD: 0000-0003-1013-7855;

Орлов Евгений Владимирович, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Института профессионального образования, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; e.v.orlov@samsmu.ru [orcid.org/0000-0002-2220-793X](https://orcid.org/0000-0002-2220-793X)

Пахомова Юлия Марсовна, ассистент кафедры дерматовенерологии и

косметологии Института профессионального образования, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; ju.m.pahomova@samsmu.ru ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России orcid.org/0009-0009-0844-5745

#### **Вклад авторов:**

Концепция статьи – Орлов Е.В., Васильев-Ступальский Е.А., Арсеньева А.А.

Написание текста – Васильев-Ступальский Е.А., Арсеньева А.А., Пахомова Ю.М.

Обзор литературы – А.А. Арсеньева, Е.В. Орлов, Ю.М. Пахомова.

Анализ материала – Васильев-Ступальский Е.А., А.А. Арсеньева.

Редактирование – Васильев-Ступальский Е.А., Орлов Е.В.

Для ссылки: Карачева Ю.В., Смыкова А.Н., Хипиева С.Ш., Кузнецова П.С. К вопросу дифференциальной диагностики нейрофиброматоза 1 типа на примере двух клинических случаев Южно-Уральский медицинский журнал. 2024; (4). С. 60-72.

УДК 616.833-006.38.03-07

## К ВОПРОСУ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ НЕЙРОФИБРОМАТОЗА 1 ТИПА НА ПРИМЕРЕ ДВУХ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

---

Карачева Ю.В., Смыкова А.Н., Хипиева С.Ш., Кузнецова П.С.

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» (660022, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

### Аннотация.

Нейрофиброматоз является одним из наиболее распространенных наследственных опухолевых синдромов. Различают три типа нейрофиброматоза, которые отличаются по этиологии, клиническим проявлениям, осложнениям. Наиболее распространенным является нейрофиброматоз 1 типа (болезнь Реклингхаузена), по данным литературных источников частота встречаемости 1:3000 человек. Причиной наследственной патологии является мутация в длинном плече 17 хромосомы, где кодируется белок нейрофибромин. Этот фермент является ключевым в патогенезе болезни Реклингхаузена. Не смотря на достаточно типичную клиническую картину, нейрофиброматоз 1 типа нередко приводит к затруднениям дифференциальной диагностики у врачей различных специальностей. Дифференцировать необходимо с различными RAS-патиями, папилломатозом и др. С точки зрения дифференциальной диагностики данное заболевание рассмотрено с разбором двух клинических случаев с нейрофиброматозом 1 типа.

**Ключевые слова:** нейрофибромин, нейрофибромы, нейрофиброматоз 1 типа, клинический случай.

## ON THE ISSUE OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1 ON THE EXAMPLE OF TWO CLINICAL CASES

---

Karacheva Yu.V., Smykova A.N., Hipieva S.S., Kuznetsova P.S.  
Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University1 (Partizana Zheleznyaka street 1, Krasnoyarsk 660022, Russia)

### Annotation.

Neurofibromatosis is one of the most common hereditary tumor syndromes. There are three types of neurofibromatosis, which differ in etiology, clinical manifestations, and complications. The most common is neurofibromatosis type 1 (Recklinghausen's disease), according to literature sources, the incidence rate is 1:3000 people. The cause of the hereditary pathology is a mutation in the long arm of chromosome 17, where the neurofibromin protein is encoded. This enzyme is key in the pathogenesis of Recklinghausen's disease. Despite the fairly typical clinical picture, neurofibromatosis type 1 often leads to difficulties in differential diagnosis by doctors of various specialties. It is necessary to differentiate with various diseases, papillomatosis, etc. From the point of view of differential diagnosis, this disease is considered with the analysis of two clinical cases with neurofibromatosis type 1.

**Key words:** neurofibromin, neurofibromas, neurofibromatosis type 1, clinical case.

### Введение

Нейрофиброматоз (болезнь Реклингхаузена) – наследственное заболевание с высокой пенетрантностью, характеризующееся нарушением деления клеток тканей нейроэктодермального происхождения, в результате чего формируются множественные опухоли центральной и периферической нервной системы [1]. Болезнь впервые была описана Фридрихом Даниелем фон Реклингхаузенем в своей монографии «О множественных фибромах кожи и их связи с множественными невромами» в 1882 году [2].

Выделяют нейрофиброматоз I типа, нейрофиброматоз II типа и шванноматоз. Наиболее распространенной формой является I тип (НФ1) – 96% всех случаев [3].

Нейрофиброматоз I типа является частым генетическим пороком, встречаемость по данным литературы 1:3000 человек [2,3].

Для нейрофиброматоза I типа характерно мультисистемное поражение органов, это связано с особенностью патогенеза заболевания. В результате мутации гена NF1, расположенном на длинном плече 17 хромосомы (17q11.2) нарушается синтез нейрофиб-

ромина, этот белок имеет большое количество доменов, следовательно, имеет несколько функций. Одним из ключевых в патогенезе NF1 является домен GAP [4,5].

В каждой клетке организма имеется RAS-малая ГТФаза, которая выполняет функцию “переключателя” сигнального каскада RAS-RAF-MEK-ERK, образуя то активную, то неактивную формы. Домен белка нейрофиброматоза GAP переводит активные ГТФ-связанные онкогены RAS в неактивные ГДФ-связанные онкогены RAS, тем самым подавляя гиперактивацию пути RAF-MEK-ERK, который является ключевым в пролиферации и дифференцировки клеток. При недостаточной функции GAP снижается скорость гидролиза ГТФ, из-за чего RAS длительно находится в активном состоянии, следовательно, идет чрезмерная стимуляция путей RAF-MEK-ERK, что приводит к образованию множественных доброкачественных опухолей [6].

### Клиническая картина

Заболевание отличается разнообразием клинической картины, часто она зависит от возраста пациента. К патогномичным признакам нейрофиб-

роматоза 1 типа относятся множественные нейрофибромы, светлокоричневые пигментные пятна, с гладкими краями, не выступающие над кожей, по цвету напоминают “кофе с молоком”, веснушки в подмышечных и паховых областях (симптом Кроува), аномалии костной ткани (например, дисплазия крыла клиновидной кости) [1,5].

Наиболее ярким клиническим признаком являются доброкачественные новообразования, образованные периферическими нервами – нейрофибромы.

Они представляют собой узелки мягкоэластической консистенции размером от 1-2 мм до нескольких сантиметров, которые чаще всего не беспокоят больного. При гистологическом исследовании образования представляют собой скопления шванновских, тучных клеток, фибробластов, макрофагов, внеклеточный матрикс представлен большим количеством коллагеновых волокон. Клеточной атипии, которая характерна для злокачественного перерождения не наблюдается [7].

Нейрофибромы бывают кожные, подкожные и плексиформные. Плексиформные нейрофибромы встречаются примерно у 30 процентов пациентов, страдающих нейрофиброматозом 1 типа [2]. Они отличаются по строению и росту от обычных нейрофибром, плексиформные нейрофибромы поражают несколько нервных стволов или нервное сплетение из-за чего клиническая картина более яркая – сильная боль, двигательная дисфункция. Локализуются данные нейрофибромы чаще в области плечевого сплетения, в шеи, груди, седалищного нерва, пояснично-крестцового сплетения, при их возникновении в области шеи может развиваться летальный исход, в результате сдавления дыхательных путей [8,9,10,11].

Такие нейрофибромы напоминают «мешок с червями» при пальпации и хирургическом исследовании [12].

Плексиформные нейрофибромы могут трансформироваться в атипичные нейрофибромы, которые характеризуются клеточной атипией и повышенной митотической активностью. Атипичные нейрофибромы являются предраковым заболеванием и в любое время могут трансформироваться в злокачественную опухоль оболочек периферического нерва (MPNST)[13]. Быстрый рост плексиформной нейрофибромы опухоли  $\geq 20\%$  в год должны вызывать опасения по поводу трансформации опухоли в атипичную нейрофиброму или злокачественное образование, часто вызывают болевой синдром и парестезии [14].

#### Диагностика и дифференциальная диагностика:

В 1987 году был создан список диагностических критериев, установленных Консенсусной конференцией Национальных институтов здравоохранения (NIH), который включает следующие симптомы:

- 6 или более пигментных пятен цвета «кофе с молоком» диаметром  $> 5$  мм у детей до пубертатного возраста и  $> 15$  мм в постпубертатном возрасте;
- 2 или более нейрофибромы любого типа или 1 плексиформная нейрофиброма;
- мелкие пятна типа веснушек в подмышечных или паховых складках;
- дисплазия крыла клиновидной кости или псевдоартроз большеберцовой кости;
- глиома зрительного нерва;
- 2 или более узелков Лиша на радужке глаза;
- наличие у родственников первой степени родства нейрофиброматоза 1 типа по тем же критериям [15,16].

Для постановки диагноза необходимо наличие 2 из вышеперечисленных критериев. Данные критерии высоко патогномичны, поэтому вероятность неправильного диагноза при их использовании очень мала. В некоторых источниках можно встретить указания на необходимость подтверждения диагноза нейрофиброматоза 1 типа с использованием генетических методов исследования. Определение мутации гена NF1 проводится далеко не во всех случаях. В частности, у пациентов с сегментарным нейрофиброматозом 1 типа, при котором поражение кожи ограничено одной областью тела и имеет все патогномичные клинические признаки данного заболевания, мутация гена NF1 может не определяться в крови. Это свидетельствует о так называемой «мозаичной» форме заболевания, при которой мутация гена происходит не в зародышевой клетке, а на этапе развития эмбриона [16]. Также учитывая, что клиническая картина нейрофиброматоза 1 типа со всеми его патогномичными проявлениями становится ясной по мере взросления пациента, генетическое обследование целесообразно проводить у детей раннего возраста с целью дифференциальной диагностики с другими лентигинозными патологиями кожи, относящимся к RAS-патиям [16].

В диагностике нейрофиброматоза 1 типа у детей раннего возраста возникают трудности, ведь признаки болезни Реклингхаузена проявляются с годами, только к 6-8 годам большинство детей соответствует критериям NIH, так же имеются другие заболевания с похожим фенотипом, например, синдром Легиуса, который проявляется множественными пятнами цвета кофе с молоком, веснушчатостью в подмышечных впадинах и в паху, синдром де-

фицита репарации конституционального несоответствия (CMMRD) [17].

Пересмотренные критерии диагностики нейрофиброматоза у детей раннего возраста включают новые клинические признаки (аномалии хореодеи, которые выявляют с помощью визуализации в ближнем инфракрасном диапазоне) и генетическое тестирование [18, 19, 20].

Нейрофиброматоз 1 типа относится к RAS-патиям. Это группа заболеваний, развивающихся при мутациях в генах, которые кодируют регуляторы RAS/MARK-сигнального пути, участвующего в пролиферации, дифференцировке клеток, механизмах апоптоза. Также к RAS-патиям относятся кожно-лицевой синдром, синдром Костелло, и синдром Леопард [21,22]. Необходимо проводить дифференциальную диагностику непосредственно с RAS-патиями, так как могут быть схожие клинические проявления.

Синдром Нунана с множественными лентигинами (раннее синдром Леопард), который характеризуется мутацией в гене PTPN11, кодирующей тирозинфосфатазу SHP-2. Этот фермент является важным внутриклеточным регулятором, опосредующий клеточную дифференцировку и пролиферацию. При этой наследственной патологии появляются множественные лентиги - плоские темно-коричневые пятна, небольшое количество пятен цвета «кофе с молоком» [23, 24], синдром Нунана, имеющий в клинической картине множественные лентигины, которые можно спутать с пятнами «цвета кофе с молоком» (CALM-café au lait macules), тем более к дополнительным критериям, указывающим на синдром Нунана относятся CALM [25], туберозный склероз – имеются случаи ошибочно поставленного диагноза нейрофиброматоза 1 типа у пациента с туберозным склерозом [26].

Особое внимание в дифференциальной диагностике у детей раннего детского возраста следует уделять синдрому Легиуса, эту болезнь также по-другому называют «синдром, подобный нейрофиброматозу 1 типа», так как клинические признаки этих болезней очень схожи. Были случаи в практической медицине, когда диагностические критерии (2 критерия) НФ 1 Национального института здравоохранения (NIH) от 1988 года соответствовали жалобам пациентов, однако мутации гена NF1 не было обнаружено, но было подтверждено нарушение в гене SPRED 1, из-за чего эти критерии были пересмотрены и дополнены [27]. Для данного синдрома характерны: пятна цвета кофе с молоком, чаще билатерально расположены, множественные веснушки в подмышечных и паховых областях, но могут и отсутствовать. Однако, такие клинические признаки, как кожные нейрофибромы, глиома зрительного пути, узелки Лиша, плексиформные нейрофибромы, дисплазия большеберцовой кости, появляющиеся в более позднем возрасте, – отсутствуют [28].

Пятна «цвета кофе с молоком» еще встречается при Синдроме МакКьюна–Олбрайта–Брайцева, связанным с мутацией в гене GNAS, эти пятна являются наиболее ранним проявлением данной аномалии [29].

### Лечение

Лечение нейрофиброматоза 1 типа включает несколько направлений и зависит от степени тяжести заболевания. Некоторые нейрофибромы настолько сильно разрастаются и снижают качество жизни пациента, что в плане оказания медицинской помощи пациенту необходимо применять хирургические методы лечения. Также с целью купирования болевого синдрома назна-

чается симптоматическая терапия [30,31].

Генная терапия НФ 1 типа находится на стадии клинических испытаний. Суть заключается в том, что происходит введение укороченного гена NF1 – конкретно той части, которая кодирует домен GDR, так как целая молекула гена слишком большая по размерам для аденоассоциированного вируса (AAV), с помощью которого происходит внедрение гена в клетки пациента [30].

Для эффективного лечения нейрофиброматоза 1 типа необходимо понимать патогенез заболевания для того, чтобы воздействовать на определенные звенья процесса и снижать чрезмерно активное деление клеток.

В настоящее время имеется один зарегистрированный препарат, который используется для лечения симптоматических и неоперабельных плексиформных нейрофибром у детей с 3-х лет – селуметиниб, который является ингибитором митоген-активируемой протеинкиназы 1 и 2 типа (MEK1/2). Эта протеинкиназа участвует в каскаде Ras-Raf-MEK-ERK, который обеспечивает передачу сигнала от рецептора на поверхности клетки к ДНК в ядре клетки и запускает в последующем клеточное деление, дифференцировку клеток. Этот путь включает ряд белков, которые участвуют в фосфорилировании соседнего белка и его “включении” и “выключении”, (например, белок MEK, MARK и другие.) Были проведены клинические исследования, что воздействие на фермент MEK, который находится ниже RAS в каскаде реакций, уменьшает количество плексиформных нейрофибром. Дозировка препарата по ряду исследований в Японии и в США составляет 25 мг/м<sup>2</sup>, в такой дозе препарат не токсичен, из нежелательных реакций чаще всего возникают дерматологические и желу-

дочно-кишечные расстройства [30]. Но в таргетной терапии имеется ряд не решенных проблем. Заболевание имеет наследственную природу, а значит формирование новых нейрофибром будет продолжаться, что говорит о длительном приеме лекарственных препаратов. В исследовании Zhuowei Tian et al. в Китае были проведены эксперименты насчет эффективности селуметиниба. В них на культуре клеток Шванна нейрофибромы человека, было показано, что селуметиниб вызывает накопление белка YAP, который обеспечивает резистентность клеток опухоли на данный препарат. Встает задача о применении комбинированной терапии, но она на стадии разработки [30].

Также не доказана клиническая эффективность селуметиниба в профилактике злокачественного перерождения плексиформных и атипичных нейрофибром, в отношении костных проявлений нейрофиброматоза.

Отмечается, что после терапии более 2 лет, после прекращения получения препарата рост нейрофибром возобновляется.

### Профилактика

Методов специфической профилактики не существует. Пациенты, имеющие диагноз “нейрофиброматоз 1 типа” нуждаются в диспансерном наблюдении, так как глиомы зрительного пути и плексиформные нейрофибромы способны к злокачественному перерождению.

Детям до десяти лет рекомендуется проводить ежегодные обследования с целью выявления развития возможных осложнений нейрофиброматоза, также они должны быть под наблюдением у нейроофтальмологов. По мере взросления ребенка необходимо хотя бы один раз провести МРТ всего тела,

для того, чтобы выявить внутреннюю опухолевую нагрузку [31, 32].

### Описание клинических случаев

#### Клинический случай №1

Мужчина 73 года (больной К.) обратился к дерматологу с жалобами на болезненное образование кожи правой стопы.

#### Анамнес Morbi:

Несколько лет назад появилось образование на коже тыла правой стопы, образование увеличилось в размерах, вызывает болезненность при ходьбе. Пациент обратился в поликлинику КККВД к дерматологу. Сопутствующие заболевания: Артериальная гипертония, хронический гастрит, по поводу которых, получает плановую терапию.

#### Status localis:

Процесс носит распространенный, симметричный характер, с локализацией на коже лица, туловища, конечностей. На коже туловища, груди, спины, живота, на коже сгибательной и разгибательной поверхности конечностей – множественные лентигозные высыпания размером до 0,3-0,5 см в диаметре, не склонные к слиянию, два крупных пятна до 6 см в диаметре, цвета «кофе с молоком». Множественные узлы от 0,5 до 1,5 см в диаметре, мягкой консистенции, полушаровидной формы, цвета кожи, отдельно высыпания на ножке (рис. 1а, 1б, 1в).

На коже лица и шеи: на фоне пигментаций и телеангиоэктазий узлы шаровидной формы, мягкой и плотно-эластической консистенции (рис.2).

На тыльной поверхности правой стопы – узел на ножке до 2 см в диаметре, плотно-эластической консистенции, цвета кожи (рис. 3).

Симптом «кнопки звонка» - положительный.

Пациент обследован (развернутый анализ крови; биохимический анализ крови: АлТ, АсТ, билирубин, мочеви́на, креатинин, холестерин; общий анализ мочи) – показатели в пределах возрастных норм.

Учитывая наличие патогномоничных симптомов выставлен диагноз:

Болезнь Реклингхаузена (нейрофиброматоз 1 типа).

Узел на коже правой стопы был удален с последующим гистологическим исследованием.



Рисунок 1а



Рисунок 1б



Рисунок 1в.

Рисунок 1а, 1б, 1в. Больной К. На коже спины боковой поверхности туловища и верхней конечности, груди, живота множественные лентигиозные пятна размером до 0,3-0,5 см в диаметре, не склонные к слиянию, крупное пятно до 6 см в диаметре, цвета «кофе с молоком». Множественные узлы от 0,5 до 1,5 см в диаметре, мягкой консистенции, полушаровидной формы, цвета кожи, отдельно высыпания на ножке.

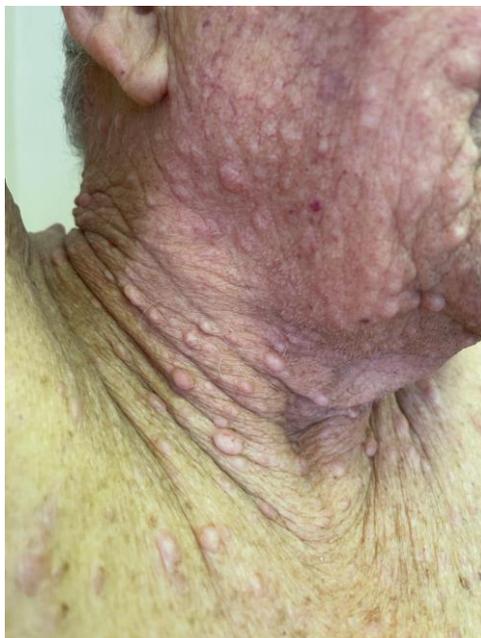


Рисунок 2. Больной К. На коже лица и шеи на фоне пигментаций и телеангиоэктазий выявлены узлы шаровидной формы, мягкой и плотно-эластической консистенции



Рисунок 3. Больной К. На тыльной поверхности правой стопы узел на ножке до 2 см в диаметре, плотно-эластической консистенции, цвета кожи.

Клинический случай №2.

Больная М. 53 года, обратилась с жалобами на высыпания кожи туловища.

Анамнез заболевания: Последние 20 лет обращала внимания на появление множественных «папиллом» на коже туловища, конечностей, которые увеличивались в размере. Неоднократно в течение жизни эти образования на коже удалялись различными методами без гистологического исследования под видом папиллом.

Пациентка обратилась в ККВД к дерматологу для решения вопроса удаления образований.

Status localis: На коже туловища, верхних конечностей симметрично расположены лентигинозные пятна, а так-

же на коже спины, груди крупные, коричневые пятна неправильной формы, до 5-7 см в диаметре, цвета «кофе с молоком».

На коже груди, спины, верхних конечностей множественные узлы от 0,5 см до 1,0 см в диаметре, полушаровидной формы, мягкой, плотно-эластической консистенции.

Симптом «кнопки звонка» - положительный.

Был выставлен диагноз: Болезнь Реклингхаузена (нейрофиброматоз 1 типа). Пациентке было проведено иссечение крупного узла на коже спины с последующим гистологическим исследованием.



Рисунок 3а



Рисунок 3б



Рисунок 3б



Рисунок 3г

Рисунок 3а, 3б, 3в, 3г. Больная М. На коже груди, спины, верхних конечностей симметрично расположены лентигинозные пятна, а также на коже спины, груди крупные, коричневые пятна неправильной формы, до 5-7 см в диаметре, цвета «кофе с молоком», множественные узлы от 0,5 см до 1,0 см в диаметре, полушаровидной формы, мягкой, плотно-эластической консистенции.

### Заключение

Болезнь Реклингаузена (нейрофиброматоз 1 типа) нередко встречается в практике врачей различных специальностей (дерматологов, терапевтов, хирургов, неврологов, офтальмологов и др.). Данное заболевание среди взрослых имеет достаточно типичную клиническую картину и обычно у опытного специалиста диагностика не вызывает трудностей. Однако иногда врач может столкнуться с трудностями дифференциальной диагностики нейрофиброматоза 1 типа, что может быть связано с наличием первых и малочисленных проявлений болезни Реклингаузена у детей младшего возраста, либо с недостаточным опытом работы и знаний врача. Для постановки диагноза нейрофиброматоза 1 типа у детей младшего возраста, для которых в большинстве случаев характерно наличие недостаточ-

ных диагностических критериев в виде лентигинозных проявлений на коже, рекомендовано проведение генетических методов исследования.

Описание клинических случаев, представленных в данной статье, показывает необходимость включения изучения нейрофиброматоза в план повышения квалификации не только дерматологов, но и врачей других специальностей.

### Литература

1. Макашова Е. С., Карандашева К. О., Золотова С. В. и др. Нейрофиброматоз: анализ клинических случаев и новые диагностические критерии. *Нервно-мышечные болезни* 2022; 12(1): 39–48. [Makashova E. S., Karandasheva K. O., Zolotova S. V. et al. Neirofibromatoz: analiz klinicheskikh sluchaev i novye diagnosticheskie kriterii. *Nervno-myshechnye bolezni* 2022; 12(1): 39–48.]

2. Ламоткин И. А. Клиническая дерматоонкология: атлас. Издательство «Лаборатория знаний» ISBN 978-5-93208-722-0. 2024, 5-е изд. (эл.); 502 [Lamotkin I. A. Klinicheskaya dermatoonkologiya: atlas. Izdatel'stvo «Laboratoriya znaniy» ISBN 978-5-93208-722-0. 2024, 5-e izd. (el.); 502]
3. Hirbe A.C., Gutmann D.H. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol.* 2014 Aug;13(8):834-43. 4. Tamura R. "Current understanding of neurofibromatosis type 1, 2, and schwannomatosis." *International journal of molecular sciences.* 2021; 22.11: 5850.
5. Мустафин Р. Н. Изменения иммунной системы в патогенезе нейрофиброматоза 1-го типа. *Онкогематология* 2022;17(1):113–20. [Mustafin R. N. Izmeneniya immunnoj sistemy v patogeneze nejrofibromatoza 1-go tipa. *Onkogematologiya* 2022;17(1):113–20.]
6. Мустафин Р.Н. Роль мутаций в гене NF1 в спорадическом канцерогенезе. *Успехи молекулярной онкологии* 2021; 8(3):25–33. [Mustafin R.N. Rol' mutacij v gene NF1 v sporadicheskom kancerogeneze. *Uspekhi molekulyarnoj onkologii* 2021; 8(3):25–33.]
7. Мустафин Р.Н., Валиев Р.Р., Бермисева М.А., Хуснутдинова Э.К. Анализ особенностей нейрофиброматоза 1 типа в республике Башкортостан. *Гены & Клетки*, 2021 (XVI); 3: 56-62 [Mustafin R.N., Valiev R.R., Bermisheva M.A., Husnutdinova E.K. Analiz osobennostej nejrofibromatoza 1 tipa v respublikе Bashkortostan. *Geny & Kletki*, 2021 (XVI); 3: 56-62]
8. Gross A.M., Pamela L. et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas Published March 18, 2020 *N Engl J Med* 2020;382 (15):1430-1442 9. Mo J., Anastasaki C., Chen Z. et al. Humanized neurofibroma model from induced pluripotent stem cells delineates tumor pathogenesis and developmental origins *J Clin Invest.* 2021;131(1): e139807.10. Wang S. , Li Y., Zhang J., Ni X. Chuang er bi yan hou tou Jing wai ke za zhi Progress in diagnosis and treatment of neurofibromatosis in children. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 01 Jun 2022, 36(6):477-482 Language:chi
11. Zheng Q., Xia B., Zhao X. et al. Diagnosis of neonatal neurofibromatosis type 1: a case report and review of the literature. *BMC Pediatr* 23, 259 (2023).
12. Ho W.Y., Farrelly E., Stevenson D.A. Evaluation of the impact of the 2021 revised neurofibromatosis type 1 diagnostic criteria on time to diagnosis. *Am J Med Genet A* 2022; (188): 2584–2589.
13. Fisher M.J., Blakeley J.O., Weiss B.D. et al. Management of neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas. *Neuro-Oncology* 2022 Nov 24 (11); 1827–1844.
14. Kresbach C., Dottermusch M., Eckhardt A. et al. Atypical neurofibromas reveal distinct epigenetic features with proximity to benign peripheral nerve sheath tumor entities. *Neuro Oncol.* 2023 Mar 2;25(9):1644–1655.
15. Макашова Е. С., Карандашева К. О., Золотова С. В. и др. Нейрофиброматоз: анализ клинических случаев и новые диагностические критерии. *Нервно-мышечные болезни* 2022;12(1):39–48. [Makashova E. S., Karandasheva K. O., Zolotova S. V. et al. Neirofibromatoz: analiz klinicheskikh sluchaev i novye diagnosticheskie kriterii. *Nervno-myshechnye bolezni* 2022;12(1):39–48.]
16. Ершов Н.М., Пшонкин А.В., Мареева Ю.М. и др. Первый опыт применения MEK-ингибиторов при нейрофиброматозе I типа у детей в Российской Федерации в условиях стационара кратковременного лечения национального медицинского исследовательского центра. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2021;8(1):85–92 [Ershov N.M., Pshonkin A.V., Mareeva Yu.M. et al. Pervyj opyt primeneniya MEK-ingibitorov pri nejrofibromatoze I tipa u detej v Rossijskoj Federacii v usloviyah stacionara kratkovremennogo lecheniya nacional'nogo medicinskogo issledovatel'skogo centra. *Rossijskij zhurnal detskoj gematologii i onkologii* 2021;8(1):85–92]
17. Legius E., Messiaen L., Wolkenstein P. et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation Plotkin . *Genetics in medicine* 2021Aug; 23(8): 1506-1513
18. Kehrer-Sawatzki H., Cooper D.N. Challenges in the diagnosis of neurofibromatosis

type 1 (NF1) in young children facilitated by means of revised diagnostic criteria including genetic testing for pathogenic NF1 gene variants. *Human Genetics* 2022; (141):177–191.

19. Pimentel M.F., Heath A., Wan M.J. et al. Prevalence of Choroidal Abnormalities and Lisch Nodules in Children Meeting Clinical and Molecular Diagnosis of Neurofibromatosis Type 1. *Translational Vision Science & Technology* February 2022;11 (2): 10. doi:<https://doi.org/10.1167/tvst.11.2.10>

20. Zhongguo Xiufu Chongjian Waike Zazhi. Expert consensus on diagnosis and management of neurofibromatosis type 1 (2021 edition). *Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery*, 01 Nov 2021, 35(11):1384-1395 Language:chi

21. Bhambhani V, Muenke M. Diagnostic Criteria for Noonan Syndrome. *Am Fam Physician*. 2014;89(1):37-43.

22. Мельник О.В., Гудкова А.Я., Вершинина Т.Л. и др. Клинический полиморфизм RASопатий в условиях детского кардиологического отделения. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (12): 100–104. [Mel'nik O.V., Gudkova A.Ya., Vershinina T.L. i dr. Klinicheskij polimorfizm RASopatij v usloviyah detskogo kardiologicheskogo otdeleniya. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (12): 100–104.]

23. Hussein M.A., Luai M. A., Jumanah A. B. et al. LEOPARD Syndrome with a Sporadic PTPN11 Mutation in a Saudi Patient. *Case Reports in Dermatological Medicine* 23 May 2023 <https://doi.org/10.1155/2023/4161574>

24. Бордюгова Е.В., Дубовая А.В., Конов В.Г., Катрич Н.В. Семейный случай синдрома LEOPARD. *Практическая медицина*. 2021; 19 (5): 75-81 [Bordyugova E.V., Dubovaya A.V., Konov V.G., Katrich N.V. Semejnij sluchaj sindroma LEOPARD. *Prakticheskaya medicina*. 2021; 19 (5): 75-81]

25. Motta M., Pannone L., Pantaleoni F., et al. Enhanced MAPK1 function causes a neurodevelopmental disorder within the RASopathy clinical spectrum. *Am J Hum Genet*. 2020;(107): 499–513.

26. Мустафин Р.Н. Клинические маски нейрофиброматоза 1-го типа. *Архивъ внутренней медицины*. 2022; 12(2): 93-103. [Mustafin R.N. Klinicheskie maski nejrofibromatoza 1-go tipa. *Arhivъ vnutrennej mediciny*. 2022; 12(2): 93-103.]

27. Legius E., Messiaen L., Wolkenstein P. et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genetics in Medicine*. 2021; 23 (8): 1506 - 1513

28. Palit A., Inamadar A.C. RASopathies: Dermatologists' viewpoints. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2022; (88): 452-63.

29. Рожинская Л.Я., Сардаева Д.Г., Калинин Н.Ю. и др. Синдром Маккьюна–Олбрайта–Брайтцева: описание трех клинических случаев, особенности диагностики и тактики лечения. *Остеопороз и остеопатии*. 2021; 24(3): 19-32. [Rozhinskaya L.Ya., Sardaeva D.G., Kalinchenko N.Yu. et al. Sindrom Makk'yuna–Olbrajta–Brajtceva: opisaniye trekh klinicheskikh sluchaev, osobennosti diagnostiki i taktiki lecheniya. *Osteoporoz i osteopatii*. 2021; 24(3): 19-32.]

30. Surajit G, Gyanesh R., Kinnor D. Selumetinib—A Comprehensive Review of the New FDA-Approved Drug for Neurofibromatosis, *Indian Dermatology Online Journal*, 2024; 15 (4): 701- 705

31. Быстров С.А., Шестаков Е.В., Безбородов А.И. и др. Хирургическое лечение пациентки с гигантской нейрофибромой промежности. *РМЖ*. 2020; (13):45-47. [Bystrov S.A., Shestakov E.V., Bezborodov A.I. et al. Hirurgicheskoe lechenie pacientki s gigantskoj nejrofibromoj promezhnosti. *RMZh*. 2020; (13):45-47.] 32. Carton C., Evans D.G., Blanco I., et al. ERN GENTURIS NF1 Tumour Management Guideline Group. ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1. *EClinicalMedicine*. 2023 Jan 13;56:101818. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101818. PMID: 36684394; PMCID: PMC9845795.

### Сведения об авторах:

**Карачева Юлия Викторовна**, д.м.н., заведующий кафедрой дерматовенерологии имени профессора В.И. Прохоренкова с курсом косметологии и ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

адрес: Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1;  
телефон: +79233531015 ORCID:  
<https://orcid.org/0000-0002-7025-6824>;  
e-mail: [julkar19@yandex.ru](mailto:julkar19@yandex.ru)

**Смыкова Анастасия Николаевна**, к.м.н.,  
доцент кафедры дерматовенерологии  
имени профессора В.И. Прохоренкова с  
курсом косметологии и ПО ФГБОУ ВО  
КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-  
Ясенецкого  
адрес: Россия, 660022, Красноярск, ул.  
Партизана Железняка, д. 1;  
телефон: +79029245014 e-mail: [smykova.a@mail.ru](mailto:smykova.a@mail.ru);  
ORCID:  
<http://orcid.org/0000-0001-5846-4244>;

**Хипиева Сабина Шахиновна**, студент 5  
курса лечебного факультета ФГБОУ ВО  
КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-  
Ясенецкого  
адрес: Россия, 660022, Красноярск, ул.  
Партизана Железняка, д. 1;  
телефон: +7(913)1791358

**Кузнецова Полина Сергеевна**, студент 6  
курса лечебного факультета ФГБОУ ВО  
КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-  
Ясенецкого телефон: +7(913) 5529060

#### **Вклад авторов в работу:**

**Карачева Ю.В.** - проверка критически  
важного интеллектуального содержа-  
ния; окончательное утверждение на  
представление рукописи.

**Смыкова А. Н.** - проверка критически  
важного интеллектуального содержа-  
ния; окончательное утверждение на  
представление рукописи.

**Хипиева С. Ш.** - обоснование рукописи,  
разработка концепции и дизайна.

**Кузнецова П.С.** - обоснование рукописи,  
разработка концепции и дизайна.

Для ссылки: Притуло О.А.<sup>1</sup>, Тикунова Е.А.<sup>2</sup>, Бекирова Э.Ю.<sup>1</sup>, Кузнецова М.В.<sup>1</sup>, Бородавкин Д.В.<sup>1</sup> Возможности дерматокосметики в монотерапии и комплексном лечении акне Южно-Уральский медицинский журнал. 2024; (4). С. 73-85.

**УДК: 616.53-002.25:615.276**

## ВОЗМОЖНОСТИ ДЕРМАТОКОСМЕТИКИ В МОНОТЕРАПИИ И КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ АКНЕ

---

Притуло О.А.<sup>1</sup>, Тикунова Е.А.<sup>2</sup>, Бекирова Э.Ю.<sup>1</sup>, Кузнецова М.В.<sup>1</sup>, Бородавкин Д.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение ФГАОУ ВО Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского), Россия, 295051, Симферополь, бульвар Ленина 5/7

<sup>2</sup>Клиника эстетической косметологии «Селф Лав», Россия, 299038, Севастополь, ул. Колובה, д. 21б, помещение 12

## THE POSSIBILITIES OF DERMATOCOSMETICS IN MONOTHERAPY AND COMPLEX TREATMENT OF ACNE

---

Pritulo O.A.<sup>1</sup>, Tikunova E.A.<sup>2</sup>, Bekirova E.Yu.<sup>1</sup>, Kuznetsova M. Yu. <sup>1</sup> , Borodavkin D.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Order of the Red Banner of Labor of the Medical Institute named after S.I. Georgievsky (structural unit V.I.Vernadsky Crimean Federal University), Russia, 295051, Simferopol, 5/7 Lenin Boulevard

<sup>2</sup>Clinic of aesthetic cosmetology "Self Love", Russia, 299038, Sevastopol, Kolobova str., 21b, room. 12

### РЕЗЮМЕ

Акне – хроническое воспалительное, мультифакторное заболевание пилосебацейного комплекса. Использование безрецептурных препаратов и некомедогенных очищающих и увлажняющих дерматокосметических средств по уходу за кожей позволяет повысить эффективность, избежать развития или купировать побочные эффекты медикаментозного лечения.

Целью работы было изучение эффективности и переносимости средств дерматокосметики «Self Love» у пациентов, страдающих акне в монотерапии и совместно со стандартным медикаментозным лечением (СМЛ).

Под наблюдением находилось 45 исследуемых, все они были разделены на три равные группы, в 1-ой использовали дерматокосметику в монотерапии, во 2-ой использовали СМЛ, в 3-ей комбинировали СМЛ со средствами дерматокосметики.

К концу исследования 64,6% пациентов 1-ой группы достигли «чистую кожу». На 12 неделе активного лечения у всех пациентов отмечалась положительная динамика кожного патологического процесса. Так, 33,3% исследуемых 2-ой группы достигли клиническую ремиссию, а 40,0% – значительного улучшения. У пациентов из 3-ей группы показатели составили 40,0% и 33,3%, соответственно. Однако, к 16 неделе наблюдения у 20% пациентов 2-ой группы отмечалось ухудшение клинической картины, без поддерживающего лечения. У пациентов, получавших СМЛ, чаще чем у других, отмечались нежелательные побочные явления.

Проведенное исследование установило, что дерматокосметические средства «Self Love» для проблемной кожи могут быть рекомендованы в качестве монотерапии и совместно с СМЛ при угревой болезни легкой и средней степени тяжести.

**Ключевые слова:** акне, дерматокосметика, противогревая терапия, Селф Лав, индекс IGA (Investigator Global Assessment), эффективность, комплаентность

## SUMMARY

Acne is a chronic inflammatory, multifactorial disease of the pilosebaceae complex. The use of over-the-counter medications and non-comedogenic cleansing and moisturizing dermatocosmeceutical skin care products allows you to increase the effectiveness, avoid the development or stop the side effects of drug treatment.

The aim of the work was to study the effectiveness and tolerability of "Self Love" dermatocosmetics in patients suffering from acne in monotherapy and in conjunction with standard medical treatment (SMT).

There were 45 subjects under observation, all of them were divided into three equal groups, in the 1st they used dermatocosmetics in monotherapy, in the 2nd they used SML, in the 3rd they combined SML with dermatocosmetics.

By the end of the study, 64,6% of group 1 patients had achieved "clean skin". At the 12th week of active treatment, all patients showed positive dynamics of the skin pathological process. Thus, 33,3% of the group 2 subjects achieved clinical remission, and 40,0% achieved significant improvement. In patients from group 3, the indicators were 40,0% and 33,3%, respectively. However, by week 16 of follow-up, 20% of patients in group 2 had a worsening of the clinical picture, without supportive treatment. In patients receiving SMT, undesirable side effects were observed more often than in others.

The conducted research has established that dermatocosmetics "Self Love" for problem skin can be recommended as monotherapy and in conjunction with SMT for acne of mild and moderate severity.

**Keywords:** acne, dermatocosmetics, anti-acne therapy, Self Love, Investigator Global Assessment, efficiency, compliance

## ВВЕДЕНИЕ

Акне является хроническим воспалительным заболеванием пилосеба-

цейного комплекса, которое развивается вследствие генетически обусловленной гиперандрогении и генетически де-

терминированному типу секреции сальных желез. Для дерматоза характерно образование на коже себорейных зон, таких как лицо, грудь, верхняя часть спины, невоспалительных (комедоны) и воспалительных элементов (папулы, пустулы, узлы). Вульгарные угри (ВГ) – распространенное кожное заболевание, по последним оценкам, им страдают более 650 миллионов человек, а заболеваемость среди подростков составляет от 60 до 80% в странах Европы, Америки и России. Акне представляет собой серьезную медико-социальную проблему, в различных исследованиях сообщалось о психологических и эмоциональных расстройствах из-за ВГ, включая низкую самооценку, социальную тревожность, депрессию и суицидальные мысли [1-3].

С точки зрения патогенеза, акне – сложное, многокомпонентное, иммунно-воспалительное заболевание, где такие факторы, как гиперсеборея и диссеборея, гиперкератоз выводного протока сально-волосного фолликула, бактериальная колонизация *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) и воспаление – играют ключевую роль. Основные гормоны, ответственные за развитие ВУ, включают андрогены, инсулин и инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), субстанцию Р [4, 5].

Гиперпродукция кожного сала вызывает изменение микробиома кожи, в пользу снижения его биоразнообразия. Отмечается и нарушение барьерной функции кожи при акне, что опосредованно снижением содержания керамидов. Структурная и функциональная целостность рогового слоя в значительной степени зависит от адекватного увлажнения кожного барьера. Однако, при склонной к акне коже целостность барьера нарушается как функционально (повышается выделение кожного сала, увеличиваются саль-

ные железы и присутствует субклиническое воспаление), так и структурно (повышается экспрессия филагрина, уменьшается количество свободных жирных кислот, снижаются концентрация линолевой кислоты, свободный сфингозин и общее количество керамидов) [6-8].

Экспозом-факторы такие как, окружающая среда, образ жизни и эндогенные процессы организма, относятся к триггерам при акне. Высокую значимость продемонстрировали: комедогенная косметика, стресс, курение, воздействие ультрафиолета, а также питание и загрязнение окружающей среды [9-11].

Исходя из современных представлений, противогревая терапия должна быть патогенетически обоснованной, влияющей сразу на несколько звеньев патогенеза, комплексной (комбинация лекарственных средств средствами дерматокосметики) и персонализированной. Объем терапевтических мероприятий при акне зависит от клинической формы заболевания, степени тяжести и ответа на ранее проведенное лечение [12-16].

Пациентам с акне доступно множество вариантов местного и системного лечения. Наружная противогревая терапия включает назначение топических ретиноидов, азелаиновую кислоту, бензоила пероксид и фиксированные комбинации этих средств. С целью терапии средне-тяжелых и тяжелых акне, рекомендована системная терапия, включающая пероральные антибиотики тетрациклинового ряда, изотретиноин или гормональную терапию. Многие системные и местные препараты, назначаемые для лечения ВУ, такие как ретиноиды, антибиотики и бензоилпероксид, связаны с нарушением кожного барьера. Это, в свою очередь, может

вызвать явления ирритантного дерматита, проявляющегося сухостью, жжением и шелушением кожи. Эти нежелательные эффекты могут снизить приверженность к лечению и отсрочить терапевтические результаты.

Для уменьшения раздражения кожи успешно используются безрецептурные препараты и некомедогенные очищающие и увлажняющие дерматокосметические средства по уходу за кожей [17, 18, 19].

Управление потенциалом раздражения, вызываемым топической противогрибковой терапией, путем выборочного использования дополнительных средств по уходу за кожей, является важной стратегией для улучшения приверженности к лечению и результатов у пациентов с ВУ.

На сегодняшний день высококачественные рекомендации по ведению

пациентов с акне во время беременности не разработаны, терапия этой группы больных представляет сложность. Системные ретиноиды обладают тератогенным действием и абсолютно противопоказаны женщинам на этапе планирования и во время беременности. Рекомендуемые в качестве базовой терапии крема с азелаиновой кислотой или бензоилпероксидом обладают низкой эффективностью и выраженным раздражающим потенциалом, что приводит к снижению комплаентности. Добавление к схеме лечения безрецептурных препаратов и некомедогенных очищающих и увлажняющих дерматокосметических средств по уходу за кожей у пациентов этой группы способно усилить терапевтический потенциал назначений, не вызвав дополнительное раздражение кожи [19].

Таблица 1. - Состав продуктов «Self Love»

Активное вещество	Механизм действия	Продукт
Комплекс АНА x ВНА	Кератолитическое действие, эксфолиативное действие, стимулирует обновление клеток эпидермиса	умывание «Total Clean», тоник «Auto Save», маска-пилинг «Doctor Visit»
Гиалоурановая кислота	Увлажнение кожи	крем «Silk Skin», маска-увлажнение «Hydration Station»
Ниацинамид	Восстанавливает кожный барьер, противовоспалительное действие (ингибирует высвобождение провоспалительных цитокинов кератиноцитами, стимулированными <i>S. asnes</i> ), себорегуляция, снижает гиперпигментацию	сыворотка «Game Over»
Цинк	Способствует снижению выработки кожного сала, бактериостатические и фунгистатические свойства, регенерация	сыворотка «Game Over»
Экстракт розы	Себорегулирующее действие	умывание «Total Clean», маска-пилинг «Doctor Visit»
Церамиды	Увлажнение, регенерация кожи	крем «Silk Skin»

### Дерматокосметика «Self Love»

Ряд авторов отмечают, что в качестве первой линии терапии угревой болезни легкой степени тяжести могут быть назначены безрецептурные дерматокосметические средства, что нашло отражение в проекте клинических рекомендаций по ведению пациентов с акне, 2020 г. Также, данные средства могут быть рекомендованы в сочетании с противоугревой терапией и с целью поддерживающей терапии после основного курса лечения. Средства дерматокосметики «Self Love» были разработаны учитывая потребности проблемной склонной к жирности кожи. Входящие в состав средств «Self Love» активные ингредиенты, позволяют решать определенный спектр задач при

ВУ патогенетически оказывая влияние на основные механизмы развития дерматоза (таблица 1) [20, 21].

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 45 пациентов с диагнозом акне легкой и средней степени тяжести (до 10 воспалительных элементов на коже лица), среди них большую часть составили женщины 80% (n=36), в возрасте от 18 до 24 лет (средний возраст  $19,5 \pm 2,3$  года), стаж заболевания в среднем составлял  $5,7 \pm 1,2$  года, в 33,3 % случаев заболевание имело наследственную предрасположенность. Критерии включения и исключения из исследования представлены в таблице 2.

Таблица 2. - Критерии включения и невключения в исследование

Критерии включения	Критерии невключения
возраст $\geq 18$ лет;	дети, подростки;
клиническая картина соответствует УБ легкой или средней степени тяжести;	тяжелые формы или УБ склонная к рубцеванию;
пациенты не получающие лечение или на фоне топической терапии;	системная терапия УБ;
готовность пациента следовать инструкциям врача (высокая комплаентность)	низкая приверженность пациентов лечению

Все 45 пациентов были разделены на 3 равные, однородные группы. 1-ю группу составили 15 пациентов с акне легкой степени тяжести, которые использовали дерматокосметику «Self Love» (Д) в монотерапии, протокол многоступенчатого ухода за кожей представлен в таблице 3. Во 2-ю группу во-

шли 15 пациентов с ВУ легкой и средней степенью тяжести, использующие стандартное медикаментозное лечение (СМЛ) (адапален 0,1% или бензоила пероксид 2,5% или азелаиновая кислота 15%). 15 пациентов 3-ей группы комбинировали СМЛ со средствами дерматокосметики «Self Love» (таблица 3).

Таблица 3. - Протоколы лечения ВУ

1-я группа (n=15): Д	1-я группа (n=15): СМЛ	1-я группа (n=15): СМЛ+Д
Умывание «Total Clean» / тоник «Auto Save», сыворотка «Game Over», крем «Silk Skin», маска-пилинг «Doctor Visit»	адапален 0,1% и/или бензоила пероксид 2,5% или азелаиновая кислота 15%	адапален 0,1% и/или бензоила пероксид 2,5% или азелаиновая кислота 15% + Умывание «Total Clean» / тоник «Auto Save», крем «Silk Skin», маска-увлажнение «Hydration Station»

В ходе клинической апробации пациенты совершили 4 визита (V). Первый визит (V1) носил скрининговый характер, последующие 2 визита в рамках активного лечения (V2 – 4 неделя, V3 – 12 неделя), далее 1 месяц наблюдения (V4), всего продолжительность исследования составила 16 недель. Оценка эффективности проводимого лечения включала: фотографирование (V1, V3, V4), оценку индекса шкалы IGA (Investigator Global Assessment) (V1, V3, V4).

Переносимость схем лечения была установлена путем определения частоты развития нежелательных побочных эффектов. На каждом визите (V2, V3, V4) оценивались ожидаемые признаки и симптомы раздражения кожи (сухость, шелушение, эритема и жжение).

Цифровые данные клинических и специальных методов исследования заносились в таблицы Excel и статистическая обработка данных проводилась при помощи программы Statistica 10 (MS Office Excel 2010). Величины количественных значений представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – выборочное среднее арифметическое и  $m$  – стандартная ошибка среднего. Значения качественных признаков представлены в виде частот и процентов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Все 45 пациентов получили лечение в полном объеме, ни один из па-

циентов не прервал терапию по причине нежелательных явлений. Анализ эффективности выявил статистически значимую разницу в зависимости от назначенной схемы терапии, при этом положительная динамика отмечалась у всех пациентов не зависимо от группы.

Исходно (V1) у всех пациентов 1-ой группы «Д» значение IGA соответствовало 1 баллу (закрытые и открытые комедоны, 10-20 папуло-пустулезных элементов, признаки воспаления минимальные), на V3 у 53,3% (n=7) исследуемых показатель был равен 0, т.е. проявления ВУ полностью исчезли, за исключением остаточных очагов поствоспалительной гиперпигментации, к 16 неделе исследования значения «чистая кожа» достигли 80,0% (n=12) участков клинической апробации.

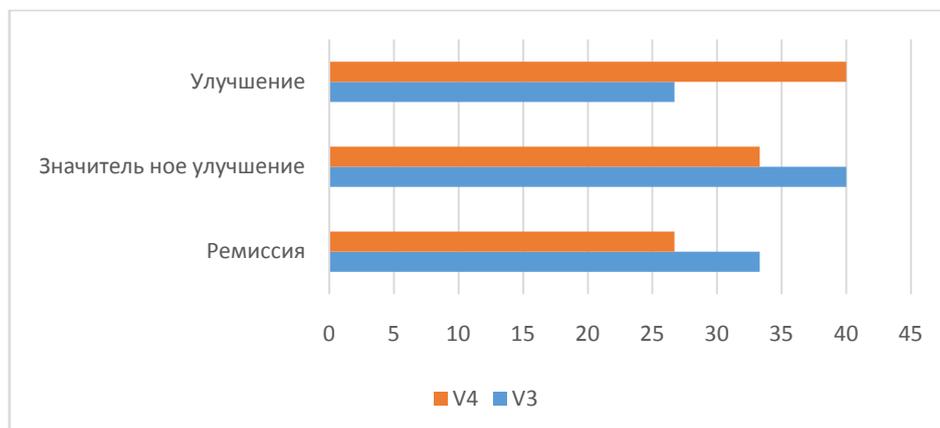
До лечения у исследуемых из 2-ой группы получивших СМЛ в 60,0% (n=9) случаев имели значение IGA=2 (комедоны, >20 папуло-пустулезных элементов, узлов нет), а у 40,0% (n=6) индекс соответствовал 1 баллу. С целью объективизации результатов исследования динамика показателей IGA у пациентов из групп СМЛ и СМЛ+Д оценивалась от исходных значений (% снижения абсолютного показателя) в сравнении между V1, V3 и V4. Эффективность лечения оценивалась по унифицированным критериям, приведённым в таблице 4.

Таблица 4. - Критерии эффективности терапии

Клиническая картина	Уменьшение показателя IGA от исходного на:
Ремиссия	95-100%
Значительное улучшение	80-94%
Улучшение	50-79%
Незначительное улучшение	30-49%
Без эффекта	< 30%
Ухудшение	увеличение IGA

К концу 12 недели исследования у всех 15 пациентов отмечалась позитивная динамика течения ВУ, так 4 человека (26,7) достигли состояния клинического улучшения, 6 (40,0%) значительного улучшения, а у 5 обследо-

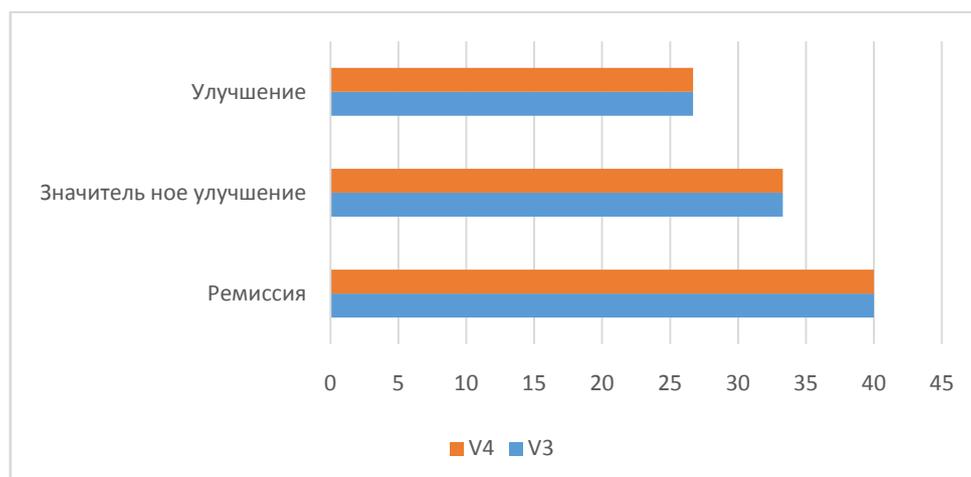
ванных (33,3%) была констатирована клиническая ремиссия. К концу исследования, без поддерживающего лечения на протяжении 4 недель, у 20% исследуемых отмечалось ухудшение клинической картины ВУ (рисунок 1).



**Рисунок 1. Данные об эффективности терапии акне у пациентов 2-ой группы по шкале IGA на 8 и 12 неделях наблюдения**

На скрининговом визите (V1) пациенты, получающие комбинированное лечение СМЛ+Д имели значение IGA=2 в 67,7% (n=10) случаев, IGA=1 наблюдался у 33,3% (n=5) исследуемых. После активной терапии на V3 у большинства пациентов отмечалась клиническая ремиссия (40% (n=6)), в 33,3% (n=5) значи-

тельное улучшение, а в 26,7% (n=4) случаев достигнуто клиническое улучшение. В течение последующих 4 недель наблюдения на фоне поддерживающей терапии дерматокосметическими средствами значение индекса IGA не изменилось (рисунок 2).



**Рисунок 2. Данные об эффективности терапии акне у пациентов 2-ой группы по шкале IGA на 8 и 12 неделях наблюдения**

В ходе проведенного исследования ни один пациент из первой группы исследования не предъявлял жалобы на появление нежелательных побочных явлений со стороны кожи.

У части пациентов из групп СМЛ и СМЛ+Д отмечались нежелательные побочные явления, самыми частыми из которых были сухость кожных покровов и чувство жжения. Симптомы раздраженного дерматита в группе СМЛ+Д удалось нивелировать, увеличением кратности применения средств дерматокосметики с увлажняющим действием. В среднем процесс адаптации занял  $5 \pm 2$  дней. Нежелательные явления у пациентов из группы СМЛ ликвидировались, путем использования противогревой терапии в интермиттирующем режиме нанесения (через день), симптомы раздражения кожи исчезли через  $10 \pm 2$  дней.

Приверженность к лечению и комплаентность среди пациентов 1-й и 3-й групп наблюдения интерпретированы, как высокие. Так, 86,7% исследуемых в полном объеме соблюдали рекомендации по уходу и лечению. Данные приверженности к лечению у пациентов 2-й группы расценены, как средние, только 60% в полном объеме следовали рекомендациям врача-дерматовенеролога, что связано с высокой частотой встречаемости нежелательных побочных эффектов в данной группе.

### **Клинический пример 1**

Пациентка Л., 18 лет. Предъявляет жалобы на периодически возникающие высыпания в области лица. Со слов пациентки болеет 8 месяцев, начало заболевания связывает с погрешностью в диете, периодическим стрессом. Сопутствующие хронические заболевания отрицает. На момент обращения кожный патологический процесс носит регионарный характер, дерматоз представлен комедонами в области Т-зоны лица, единичными эксфолированными папулами, пустулами в области лба. Остальные кожные покровы свободны от высыпаний. Диагноз: вульгарные угри, папуло-пустулезная форма, легкая степень тяжести. С целью лечения рекомендованы средства дерматокосметики «Self Love» в монотерапии: утром и вечером с целью очищения кожи гель «Total Clean»/тоник «Auto Save», с целью борьбы с несовершенствами кожи сыворотка для проблемной кожи «Game Over», с целью увлажнения кожи крем «Silk Skin», 1-2 раза в неделю маска «Doctor Visit». В результате монотерапии с использованием дерматокосметики «Self Love» отмечалось стойкое улучшение клинической картины (рисунок 3). Рекомендовано продолжить использование дерматокосметики.

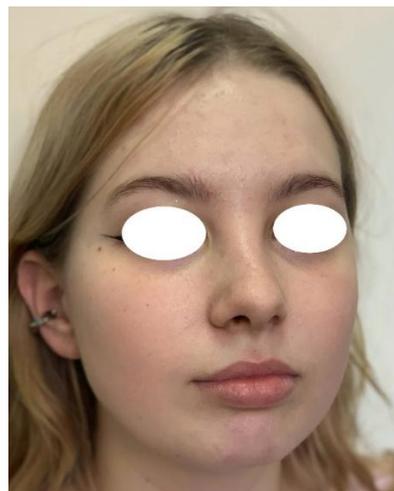


Рисунок 3. Пациентка Л. (первая группа, ВУ, легкая степень тяжести). Применение средств дерматокосметики «Self Love» в монотерапии (фото до лечения и через 16 недель).

### **Клинический пример 2**

Пациентка М., 25 лет. Пациентка обратилась на прием в связи с высыпаниями на коже лица. Дебют высыпаний отмечает в подростковом возрасте. Сопутствующие хронические заболевания отрицает. При осмотре кожный патологический процесс носит хронический, воспалительный характер, с преимущественной локализацией в области лица, где представлен открытыми и закрытыми комедонами, множественными па-

пулезными элементами, единичными пустулами, элементы разрешаются с образованием поствоспалительных пятен постакне. Диагноз: акне, папулопустулезная форма, средней степени тяжести, постакне. Рекомендовано: гель бензоила пероксид 2,5% 2 раза в день, гель адапелен 0,1% 1 раз в день, вечером. Отмечалась положительная динамика, рекомендовано поддерживающее лечение (рисунок 4).



Рисунок 4. Пациентка М. (вторая группа, ВУ, средняя степень тяжести). Результаты на фоне стандартного медикаментозного лечения (фото до лечения и через 16 недель).

### **Клинический пример 3**

Пациентка Н., 17 лет. Жалобы на высыпания на коже лица. Со слов пациентки периодически отмечает появление высыпаний в течение 4х лет. Периодически использовала средства дерматокосметики с непродолжительным положительным успехом. На момент осмотра кожный патологический процесс носит ограниченный характер, с локализацией в области лица, где представлен комедонами, папулами, пустулами. Диагноз: вульгарные угри, папуло-пустулезная форма, средняя степень тяжести. Рекомендована ком-

бинированная противоугревая терапия с использованием фиксированной комбинации адапелен 0,1%+бензоила пероксид 2,5%, с целью очищения кожи гель «Total Clean», при симптомах раздражения кожи – тоник «Auto Save», с целью увлажнения кожи крем «Silk Skin», 2-3 раза в неделю маска «Hydration station». В результате комплексной терапии отмечалось значительное улучшение клинической картины (фото 5). Рекомендовано продолжить использование дерматокосметики длительно.



Рисунок 5. Пациентка Н. (третья группа, ВУ, средняя степень тяжести). Применение средств дерматокосметики «Self Love» в комбинации со стандартным медикаментозным лечением (фото до лечения и через 16 недель).

### ОБСУЖДЕНИЕ

Угревая болезнь является распространенным хроническим воспалительным заболеванием, методы лечения, в зависимости от степени тяжести дерматоза, включают топические и системные препараты. Противоугревая терапия, в связи с изменением кожного барьера, может вызвать явления раздражительного дерматита, что снижает приверженность к лечению и отсрочит терапевтические результаты. Таким образом, роль безрецептурных препаратов и дерматокосметических средств по

уходу за проблемной кожей, приобретает все большую значимость из-за возможности нивелировать побочные эффекты стандартного медикаментозного лечения. В соответствии с действующими клиническими рекомендациями по ведению пациентов с акне, использование адъювантного ухода за кожей является неотъемлемой частью лечения дерматоза.

Обладая патогенетическим действием (некоторые активные компоненты продуктов влияют на основные звенья патогенеза акне) дерматокосмети-

ческие средства имеют потенциал для использования в качестве монотерапии или в сочетании со стандартным медикаментозным лечением, проявляя синергетическое действие. Мультикомпонентный подход в лечении акне – инновационный тренд современной противогрибковой терапии. Для практикующего врача-дерматолога важно ориентироваться в дерматокосметике, это позволит эффективно консультировать пациентов по вопросам ее использования. Однако, на сегодняшний день отсутствуют высококачественные рекомендации по использованию дерматокосметических средств с целью лечения акне, что обусловлено высокой степенью гетерогенности группы. Создание подобных рекомендаций, ровным счетом, как и проведение высококачественных исследований по безопасности и эффективности данных продуктов остаются актуальными задачами.

### ВЫВОДЫ

Все пациенты, находившиеся под наблюдением, достигли состояния клинического улучшения. Пациенты, использующие стандартное медикаментозное лечение чаще остальных, отмечали нежелательные побочные явления со стороны кожи, что значительно снижало приверженность к лечению и статистически значимо влияло на результаты лечения. Проведенное исследование установило, что дерматокосметические средства для проблемной кожи «Self Love» могут быть рекомендованы, как в качестве монотерапии при угревой болезни легкой степени тяжести, так и в комбинации со стандартным медикаментозным лечением при акне средней степени тяжести. Было продемонстрировано, что использование средств в качестве поддерживающего лечения после окончания основной лекарствен-

ной терапии уменьшало риск развития рецидива акне.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Жукова О.В., Круглова Л.С. Акне: современные тенденции ведения пациентов. Клиническая дерматология и венерология 2016; 15(5): 36-43. [Zhukova O.V., Kruglova L.S. Current trends in management of patient with acne. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya* 2016; 15(5): 36-43].
2. Lain E., Andriessen A.E. Choosing the Right Partner: Complementing Prescription Acne Medication With Over-the-Counter Cleansers and Moisturizers. *J Drugs Dermatol* 2020; 19(11): 1069-1075.
3. Moon J., Yoon J.Y., Yang J.H. et al. Atrophic acne scar: a process from altered metabolism of elastic fibres and collagen fibres based on transforming growth factor- $\beta$ 1 signaling. *Br J Dermatol* 2019; 181(6): 1226-1237.
4. He X., Zhang Z., Jiang H. et al. Causal association of gut microbes and blood metabolites with acne identified through systematic mendelian randomization. *Sci Rep* 2024; 14(1): 26816.
5. Naldi L. Going global with assessing the acne burden: is the evidence worth the effort? *Br J Dermatol* 2022; 186(4): 605.
6. Weiss J.S., Thiboutot D.M., Hwa J. et al. Long-term safety and efficacy study of adapalene 0.3% gel. *J Drugs Dermatol* 2008; 7(6 Suppl.): s24-28.
7. Layton A.M., Thiboutot D., Tan J. Reviewing the global burden of acne: how could we improve care to reduce the burden? *Br J Dermatol*. 2021; 184(2): 219-225.
8. Araviiskaia E., Layton A.M., Estebanz J.L.L. et al. The Synergy between Pharmacological Regimens and Dermocosmetics and Its Impact on Adherence in Acne Treatment. *Dermatol Res Pract* 2022; 2022: 3644720.
9. Львов А.Н., Корнят М.С., Игошина А.В., Назаренко А.Р. Перспективы в терапии акне: аналитический обзор. Клиническая дерматология и венерология 2019; 18(2): 115-128. [Lvov A.N., Kornyat M.S., Igošina A.V., Nazarenko A.R. Perspectives in acne therapy: an analytical review (in russian

only). *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya* 2019;18(2):115-128].

10. Del Rosso J.Q., Kircik L.H. The sequence of inflammation, relevant biomarkers, and the pathogenesis of acne vulgaris: what does recent research show and what does it mean to the clinician? *J Drugs Dermatol* 2013; 12 (8 Suppl.): 109-115.

11. Tanghetti E.A. The role of inflammation in the pathology of acne. *J Clin Aesthet Dermatol* 2013; 6(9): 27-35.

12. Gollnick H. Acne and related disorders. In: Elzouki A.Y., Harfi H.A., Nazer H. et al., eds. *Textbook of Clinical Pediatrics*. Berlin: Springer; 2012. P. v1447-1466.

13. Zaenglein A.L., Pathy A.L., Schlosser B.J. et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 945-973.e33.

14. Tan J., Humphrey S., Vender R. et al. A treatment for severe nodular acne: a randomized investigator-blinded, controlled, noninferiority trial comparing fixed-dose adapalene/benzoyl peroxide plus doxycycline vs. oral isotretinoin. *Br J Dermatol* 2014; 171: 1508-1516.

15. Gollnick H.P., Bettoli V., Lambert J. et al. A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30(9): 1480-1490.

16. Круглова Л.С., Стенько А.Г., Грязева Н.В. и др. Акне и розацеа: клинические проявления, диагностика и лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. [Kruglova L.S., Stenko A.G., Gryazeva N.V. et al. *Acne and rosacea: clinical manifestations, diagnosis and treatment*. Moscow : GEOTAR-Media; 2021].

17. Самцов А.В., Аравийская Е.Р. Акне и розацеа. М.: ООО «ФАРМТЕК», 2021. [Samtsov A.V., Araviyskaya E.R. *Acne and rosacea*. Moscow : FARMTEK LLC; 2021].

18. Аравийская Е.Р., Мурашкин Н.Н., Намазова-Баранова Л.С., Иванов Р.А. Современные представления о патогенезе, особенностях клинической картины, диагностике и терапевтической тактике вульгарных акне у детей и подростков. *Вопросы современной педиатрии* 2020; 19(6): 408-419. [Araviiskaia E.R., Murashkin N.N., Namazova-Baranova L.S., Ivanov R.A. *Modern Outlooks on Pathogenesis, Clinical Picture, Diag-*

*nosis and Management of Acne Vulgaris in Children and Adolescents*. *Voprosy sovremennoi pediatrii* 2020; 19(6): 408-419].

19. Poulin Y., Sanchez N.P., Bucko A. et al. A 6-month maintenance therapy with adapalene-benzoyl peroxide gel prevents relapse and continuously improves efficacy among patients with severe acne vulgaris: results of a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2011; 164(6): 1376-1382.

20. Habeshian K.A., Cohen B.A. Current Issues in the Treatment of Acne Vulgaris. *Pediatrics* 2020; 145(Suppl.2): S225-S230.

21. Круглова Л.С., Грязева Н.В., Назаренко А.Р. Фиксированная комбинация адапалена 0,1% и бензоила пероксида 2,5% в терапии среднетяжелых и тяжелых акне. *Медицинский алфавит. Дерматология* 2019; 2(26)(401): 79-84. [Kruglova L.S., Gryazeva N.V., Nazarenko A.R. *Fixed combination of adapalene 0.1% and benzoyl peroxide 2.5% in therapy of moderate and severe acne*. *Meditsinskii alfavit. Dermatologiya* 2019; 2(26)(401): 79-84].

#### **Сведения об авторах:**

**Притуло Ольга Александровна** – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6515-1924>; e-mail: 55550256@mail.ru

**Тикуннова Елизавета Алексеевна** – врач-дерматовенеролог, косметолог, генеральный директор ООО "СЕЛФ ЛАВ", ORCID: <http://orcid.org/0009-0005-0174-7629>; e-mail: kafedradvkkrim@mail.ru

**Бекирова Эльвира Юсуфовна** – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии, ORCID: 0000-0003-4097-2376; e-mail: elvira8300@mail.ru

**Кузнецова Марина Юрьевна** – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии, ORCID: 0000-

0001-9227-4751; e-mail: mary.kuznetz  
2013@yandex.ru.

**Бородавкин Дмитрий Витальевич** – ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2312-3364>; e-mail: borodavkind@yandex.ru, \_\_автор, ответственный за переписку

**Вклад авторов:**

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Наибольший вклад распределён следующим образом:

Притуло О.А., Тикунова Е.А. – концепция и дизайн исследования, редактирование;

Бекирова Э.Ю., Кузнецова М.Ю. – сбор, обработка и анализ материала;

Тикунова Е.А., Бородавкин Д.В. – написание статьи

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для ссылки: Пузырева А.С.<sup>1</sup>, Пахомова В.В.<sup>2</sup>, Губанова Е.Г.<sup>2</sup>, Недвигина Е.С.<sup>2</sup>, Шипилова Н.А.<sup>2</sup>, Бежецких Р.С.<sup>2</sup>, Сергеева И.Г.<sup>1</sup> Особенности течения сквамозных дерматозов волосистой части головы и их связь с носительством дрожжеподобных грибов Южно-Уральский медицинский журнал. 2024; (4). С. 86-96.

УДК 616-031

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ СКВАМОЗНЫХ ДЕРМАТОЗОВ ВОЛОСИСТОЙ ЧАСТИ ГОЛОВЫ И ИХ СВЯЗЬ С НОСИТЕЛЬСТВОМ ДРОЖЖЕПОДОБНЫХ ГРИБОВ

---

Пузырева А.С.<sup>1</sup>, Пахомова В.В.<sup>2</sup>, Губанова Е.Г.<sup>2</sup>, Недвигина Е.С.<sup>2</sup>, Шипилова Н.А.<sup>2</sup>, Бежецких Р.С.<sup>2</sup>, Сергеева И.Г.<sup>1</sup>

ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова 1, Россия<sup>1</sup>;  
ГБУЗ НСО Новосибирский областной клинический кожно-венерологический диспансер, 630027, г. Новосибирск, ул. Объединения 35, Россия<sup>2</sup>.

## DISEASE COURSE FEATURES OF SQUAMOUS DERMATOSES OF THE SCALP AND THEIR CONNECTION WITH YEAST-LIKE FUNGI CARRIER STATE.

---

Puzyreva A.S.<sup>1</sup>, Pakhomova V.V.<sup>2</sup>, Gubanova E.G.<sup>2</sup>, Nedvigina E.S.<sup>2</sup>, Shipilova N.A.<sup>2</sup>, Bezhetskikh R.S.<sup>2</sup>, Sergeeva I.G.<sup>1</sup>

Novosibirsk State University, 630090, Pirogova 1, Novosibirsk, Russia<sup>1</sup>;  
Novosibirsk Regional Clinical Dermatovenerological Dispensary, 630027, Obedineniia 35, Novosibirsk, Russia<sup>2</sup>.

### РЕЗЮМЕ

Сквамозные дерматозы – это группа хронических воспалительных заболеваний кожи, которые проявляются в виде эритематозных пятен или бляшек с различной степенью шелушения, сопровождающихся зудом [1]. Сквамозные дерматозы могут возникать и вследствие воспалительной реакции на различные виды дрожжеподобных грибов [3].

**Цель исследования:** Изучить особенности поражения волосистой части головы у пациентов со сквамозными дерматозами и их связь с носительством дрожжеподобных грибов.

**Материалы и методы.** В исследование включены 50 пациентов с дерматозами волосистой части головы (себорейный дерматит и вульгарный псориаз). Для определения грибов проводили микроскопическое исследование нативных препаратов с 10% КОН.

**Результаты.** В результате исследования было установлено, что дрожжеподобные грибы были обнаружены у 14 пациентов (53.8%) с вульгарным псориазом и у 18 пациентов (75%) с себорейным дерматитом. Чаще дрожжеподобные грибы были обнаружены у пациентов с тяжелым течением основного заболевания. Так, у пациентов с тяжелым течением псориаза дрожжеподобные грибы были обнаружены в 75% случаев. У пациентов с тяжелым течением себорейного дерматита дрожжеподобные грибы были обнаружены в 100% случаев.

**Выводы.** Прослеживается определенная взаимосвязь между наличием дрожжевых клеток в соскобе и степенью тяжести основного заболевания. Дальнейшие исследования в этом направлении необходимы для усовершенствования знаний об этиопатогенезе сквамозных дерматозов и возможному изменению подхода к их лечению.

**Ключевые слова:** себорейный дерматит, псориаз, дрожжеподобные грибы.

## SUMMARY

Squamous dermatoses are a group of chronic inflammatory skin diseases that manifest as erythematous spots or plaques with varying degrees of desquamation, accompanied by itching [1]. Squamous dermatoses can also occur as a result of an inflammatory reaction to various types of yeast-like fungi [3].

**Purpose of the study:** To study the characteristics of lesions of the scalp in patients with squamous dermatoses and their connection with the carriage of yeast-like fungi.

**Materials and methods.** The study included 50 patients with dermatoses of the scalp (seborrheic dermatitis and psoriasis vulgaris). To identify fungi, microscopic examination of native preparations with 10% KOH was carried out.

**Results.** The study found that yeast-like fungi were found in 14 patients (53.8%) with psoriasis vulgaris and in 18 patients (75%) with seborrheic dermatitis. More often, yeast-like fungi were found in patients with a severe course of the underlying disease. Thus, in patients with severe psoriasis, yeast-like fungi were detected in 75% of cases. In patients with severe seborrheic dermatitis, yeast-like fungi were detected in 100% of cases.

**Findings.** There is a certain relationship between the presence of yeast cells in the scraping and the severity of the underlying disease. Further research in this direction is necessary to improve knowledge about the etiopathogenesis of squamous dermatoses and a possible change in the approach to their treatment.

**Keywords:** seborrheic dermatitis, psoriasis, yeast-like fungi.

## ВВЕДЕНИЕ

Сквамозные дерматозы – это группа хронических воспалительных заболеваний кожи, которые проявляются в виде эритематозных пятен или бляшек

с различной степенью шелушения, сопровождающихся зудом. Это достаточно распространенные заболевания кожи вызывающие как дискомфорт, так и нежелательный социальный имидж [1].

Сквамозные дерматозы могут поражать такие участки, как волосистая часть головы, и могут возникать вследствие воспалительной реакции на виды дрожжеподобных грибов. Дрожжеподобные грибы представляют собой доминирующий эукариотический компонент микробной флоры кожи. Между этими комменсалами и кожей существуют сложные взаимодействия, приводящие к различным кожным заболеваниям, вызванным дрожжеподобными грибами или усугубленным ими [2].

Несмотря на то, что дрожжеподобные грибы являются компонентами симбионтного микробиома на коже здорового человека, они также связаны с некоторыми кожными заболеваниями, такими как отрубевидный лишай, себорейный дерматит, фолликулит [3]. Развитию себорейного дерматита у взрослых способствуют различные факторы, наряду с изменениями микробиома кожи, включая виды дрожжеподобных грибов. К таковым факторам относится чрезмерная активность сальных желез, иммуносупрессия, эндокринные, нейрогенные и ятрогенные факторы, а так же неправильный уход за кожей, прием некоторых лекарственных препаратов и другие [4]. Не остается сомнений в том, что наличие грибов дрожжеподобных грибов положительно коррелирует с патогенезом себорейного дерматита. Однако, на сегодняшний день, связь между наличием дрожжеподобных грибов на коже волосистой части головы и течением псориаза остается предметом обсуждения. В настоящее время выдвигаются гипотезы о роли дрожжеподобных грибов в возникновении и усугублении течения псориаза, но патофизиологические механизмы до сих пор до конца не изучены.

Целью нашего исследования было изучить особенности поражения воло-

систой части головы у пациентов со сквамозными дерматозами и их связь с носительством дрожжеподобных грибов.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Методом случайной последовательной выборки на амбулаторном приеме врача-дерматовенеролога было отобрано 50 пациентов (33 мужчины и 17 женщин) в возрасте от 18 до 68 лет с псориазом (26 человек) и себорейным дерматитом (24 человека) с поражением волосистой части головы. Всем пациентам выполняли микроскопическое исследование соскоба на грибы с кожи волосистой части головы. Для определения мицелия и спор грибов в исследуемом материале применен лабораторный метод диагностики: микроскопическое исследование нативных препаратов с 10% КОН, а так же окрашенных препаратов метиленовым синим.

У всех пациентов получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НГУ (протокол №1 от 02.02.2023) и этическим комитетом ГБУЗ НСО «НОКВД» (протокол №1 от 25.11.2022).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ**

Среди пациентов, которые приняли участие в исследовании, у 31 человека (62%) были обнаружены клетки дрожжеподобных грибов, у 19 человек (38%) клеток грибов не обнаружено. Из 24 пациентов с себорейным дерматитом дрожжеподобные грибы были обнаружены у 19 человек (79.1%), из 26 пациентов с вульгарным псориазом у 12 человек (46.1%). Тяжелое течение вульгарного псориаза определено у 12 человек (46.1%), течение средней степени тяжести у 8 человек (30,7%), легкой степени – у 6 человек (23.2%). Тяжелое те-

чение себорейного дерматита определено у 9 человек (37.5%), течение средней степени тяжести у 6 человек (25%), легкое течение – у 9 человек (37.5%). У пациентов с тяжелым течением псориаза

за дрожжеподобные грибы были обнаружены в 75% случаев. У пациентов с тяжелым течением себорейного дерматита дрожжеподобные грибы были обнаружены в 100% случаев.

Таблица 1. - Распределение пациентов по степени тяжести основного заболевания.

Клинические проявления заболевания	Пациенты с псориазом n = 26		Пациенты с себорейным дерматитом n = 24	
	Наличие грибов	Отсутствие грибов	Наличие грибов	Отсутствие грибов
Легкое течение заболевания	2	4	5	4
Средней степени тяжести	3	5	4	2
Тяжелое течение заболевания	9	3	9	-

Приводим клинические примеры сочетания хронических дерматозов с поражением кожи волосистой части головы и носительством дрожжеподобных грибов.

Первый клинический случай. Пациент М., 69 лет, обратился на амбулаторный прием к врачу-дермато-венерологу с жалобами на наличие высыпаний на коже волосистой части головы, на коже туловища, локтей, коленей, сопровождающихся выраженным зудом.

Анамнез заболевания: состоит на диспансерном учете с диагнозом «вульгарный псориаз» на протяжении 30 лет. Регулярно получает метотрексат 15 мг внутрь 1 раз в неделю в течение 5 лет, 2 раза в год проходит лечение в дневном стационаре. Данное ухудшение началось в течение двух недель: отметил появление новых высыпаний на коже головы, усиление зуда.

Анамнез жизни: работал слесарем на заводе, в течение 4-х лет находится на пенсии. Инфекционные заболевания у себя отрицает, из хронических заболеваний в анамнезе острое нарушение мозгового кровообращения в 66 лет,

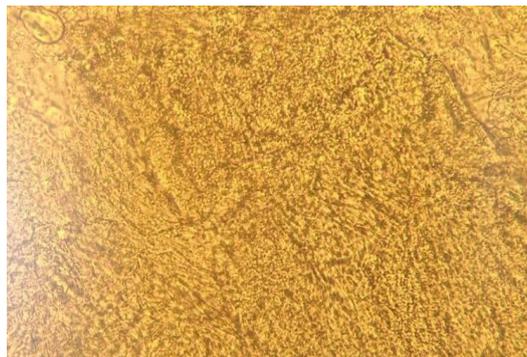
гипертоническая болезнь, сахарный диабет. Регулярно принимает антиагреганты (ацетилсалициловую кислоту), антигипертензивную терапию (эналаприл, метопролол), сахароснижающую терапию (гликлазид, метформин). Анамнез по заболеваниям кожи отягощен: у матери псориаз. Аллергологический анамнез не отягощен. Операции, травмы отрицает.

Объективно: на коже волосистой части головы в теменной, затылочной области инфильтрация, эритема, крупные эритематозные бляшки, покрытые серебристыми чешуйками, эксфолиации (рис. 1). Крупные бляшки определяются на коже локтей, на коже в области коленного сустава справа. Триада Ауспитца положительна. На основании жалоб, данных анамнеза и объективного осмотра выставлен диагноз: Вульгарный псориаз, распространенная форма, прогрессирующая стадия.

Проведено микроскопическое исследование чешуек кожи с поверхности волосистой части головы с 10% КОН, в препарате обнаружен мицелий и споры дрожжеподобных грибов (рис. 2).



*Рисунок 1. Пациент М., 69 лет. Бляшка на коже затылочной области.*



*Рисунок 2. Пациент М., 69 лет. Дрожжеподобные грибы в препарате .*

*Заключение. В данном клиническом случае продемонстрировано течение псориаза у возрастного пациента. Мы можем предположить, что тяжесть процесса у пациента обусловлена обильной колонизацией дрожжеподобных грибов на коже волосистой части головы.*

Второй клинический случай. Пациент М., 30 лет, обратился на амбулаторный прием к врачу-дерматовенерологу с жалобами на наличие высыпаний на коже волосистой части головы, сопровождающиеся шелушением и зудом. Указанные жалобы беспокоят в

течении двух месяцев, ранее за медицинской помощью не обращался.

Анамнез заболевания: считает себя больным в течение двух месяцев, когда отметил появление зуда на коже волосистой части головы. Ранее подобных симптомов у себя не отмечал. Самостоятельно применял шампуни «от перхоти» из массмаркета – без положительного эффекта.

Анамнез жизни: не работает. Наличие у себя хронических заболеваний отрицает. Анамнез по заболеваниям кожи не отягощен. Аллергологический

анамнез не отягощен. Операции, травмы отрицает.

Объективно: на коже волосистой части головы умеренная инфильтрация, мел-

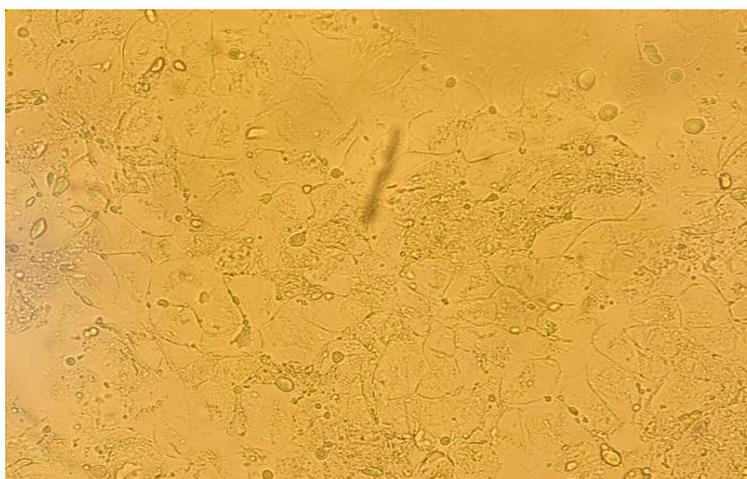
копластинчатое шелушение, единичные липкие желтые корки, эксфолиации (рис. 3). Высыпаний на коже туловища при осмотре не обнаружено.



*Рисунок 3. Пациент М., 30 лет. Кожа волосистой части головы с мелкопластинчатым шелушением.*

На основании жалоб, данных анамнеза и объективного осмотра выставлен диагноз: Себорейный дерматит волосистой части головы, течение средней степени тяжести.

Проведено микроскопическое исследование чешуек кожи с поверхности волосистой части головы с 10% КОН, в препарате обнаружен мицелий и споры дрожжеподобных грибов (рис. 4).



*Рисунок 4. Пациент М., 30 лет. Дрожжеподобные грибы в препарате.*

**Заключение.** В данном клиническом случае продемонстрирована взаимосвязь между степенью тяжести себорейного дерматита и наличием в соскобе с кожи волосистой части головы дрожжеподобных грибов.

Третий клинический случай. Пациент С., 40 лет, обратился на амбулаторный прием к врачу-дерматовенерологу с жалобами на наличие высыпаний на коже волосистой части головы, на коже туловища, локтях, в области крестца. Указанные жалобы беспокоят в течение месяца. Состоит на диспансерном учете с диагнозом «вульгарный псориаз» в течении 2-х лет. Регулярно получает эмоленты, в периоды обострения – топические глюкокортикостероиды, пиритион цинка. Анамнез по заболеваниям кожи отягощен: в семье псориаз по линии матери (мать, бабушка). Иные хронические заболевания у себя отрицает. Аллергологический анамнез не отягощен.

Объективно: на коже волосистой части головы инфильтрация, стойкая эритема с четкими границами, крупные бляшки с серебристым шелушением по поверхности (рис. 5). Крупные бляшки так же определяются на локтях, в области крестца, единичные мелкие бляшки в области груди. Триада Ауспитца положительна. На основании жалоб, данных анамнеза и объективного осмотра выставлен диагноз: вульгарный псориаз, распространенная форма, прогрессирующая стадия.



Рисунок 5. Пациент С., 40 лет. Псориазическая бляшка на коже волосистой части головы.

Проведено микроскопическое исследование чешуек кожи с поверхности волосистой части головы с 10% КОН, в пре-

парате дрожжеподобных грибов не обнаружено (рис. 6).

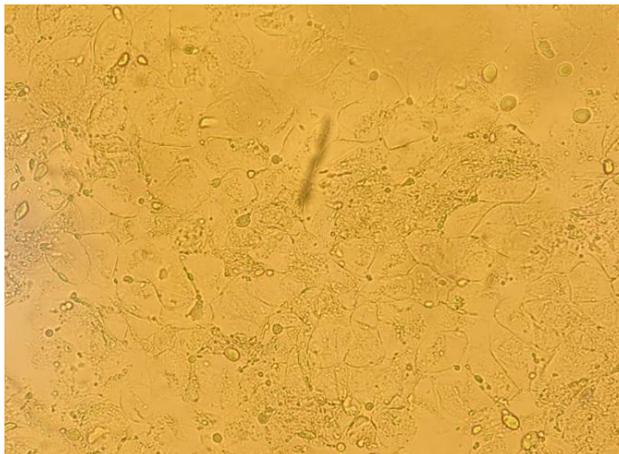


Рисунок 6. Пациент С., 40 лет. Фото препарата под микроскопом (мицелия и спор дрожжеподобных грибов не обнаружено).

Четвертый клинический случай. Пациент К., 19 лет. Обратился амбулаторно к врачу-дерматовенерологу с жалобами на наличие шелушения на коже волосистой части головы. Указанные жалобы беспокоят в течении 3-х месяцев, за медицинской помощью не обращался, самостоятельно не лечился. Наличие у себя хронических заболеваний отрицает, анамнез по заболевани-

ям кожи не отягощен. Аллергологический анамнез не отягощен. Объективно: на коже волосистой части головы умеренная инфильтрация, мелкопластинчатое шелушение (рис. 7). Проведено микроскопическое исследование чешуек кожи с поверхности волосистой части головы с 10% КОН, в препарате дрожжеподобных грибов не обнаружено (рис. 8)



Рисунок 7. Пациент К., 19 лет. Кожа волосистой части головы с мелкопластинчатым шелушением.

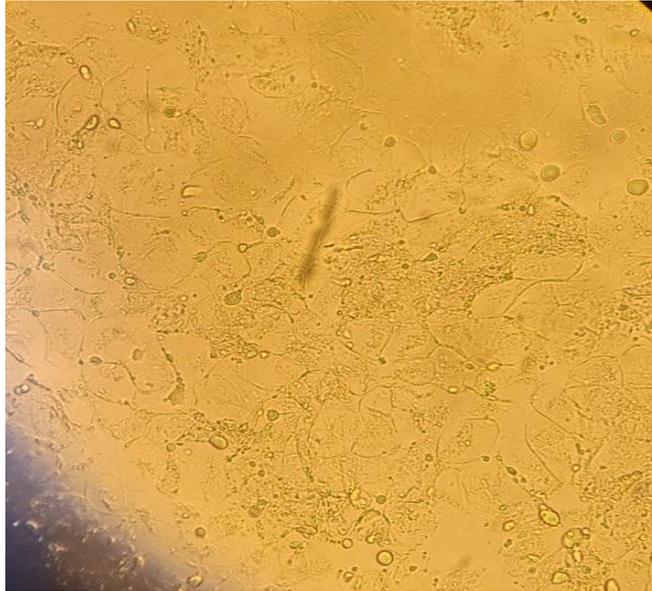


Рисунок 8. Пациент К., 19 лет. Мицелия и спор дрожжеподобных грибов в препарате не обнаружено.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Дрожжеподобные грибы являются резидентами микробиома здоровой кожи, а также кожи, пораженной себорейным дерматитом и псориазом. На сегодняшний день считается, что дрожжеподобные грибы вносят вклад в качестве пускового фактора воспалительного процесса врожденного иммунитета кожи, опосредуемого сложными взаимодействиями между грибковой клеткой и факторами ее вирулентности [5]. При обзоре литературы было продемонстрировано, что грибковая нагрузка положительно коррелирует с тяжестью себорейного дерматита [4]. По данным нашего исследования, дрожжеподобные грибы обнаружены почти у половины пациентов, обратившихся к врачу-дерматовенерологу со сквамозными дерматозами волосистой части головы. У трети пациентов, страдающих себорейным дерматитом, в мазке были обнаружены дрожжеподобные грибы. Однако их причинная роль в других воспалительных заболеваниях кожи, включая псориаз, остается предметом

ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ  
ISSN: 2541-8866

обсуждения. По данным литературы, у пациентов с псориазом были обнаружены высокие показатели выявления дрожжеподобных грибов, однако не было обнаружено корреляции между обнаруженным видовым богатством и тяжестью заболевания [6]. В нашем исследовании дрожжеподобные грибы были обнаружены у 53.8% пациентов с вульгарным псориазом. Несмотря на то, что не было выявлено сильной ассоциации дрожжеподобных грибов с псориазическими поражениями в целом, грибы могут играть роль в обострении псориаза кожи головы [7].

Согласно литературным данным, колонизация дрожжеподобными грибами может усугублять течение сквамозных дерматозов, в частности, псориаза и себорейного дерматита [8,9,10,11]. При проведении нашего исследования, у 75% пациентов с тяжелым течением псориаза и у 100% пациентов с тяжелым течением себорейного дерматита были обнаружены дрожжеподобные грибы. Таким образом, тяжесть течения основного заболевания

положительно коррелирует с обнаружением дрожжеподобных грибов при микроскопическом исследовании, что не противоречит данным литературы

Учитывая многофакторную причину себорейного дерматита и псориаза, точную роль дрожжеподобных грибов в их этиопатогенезе еще предстоит выяснить. Что касается псориаза, чрезмерная колонизация дрожжеподобных грибов, особенно в пределах кожных поражений предполагает, что они могут играть определенную роль в его обострении. Однако, играют ли дрожжеподобные грибы патогенную роль, вызывая поражения, или это просто условно-патогенная колонизация ранее существовавших поражений псориаза, остается предметом обсуждения [6].

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Borda LJ, Wikramanayake TC. Seborrheic Dermatitis and Dandruff: A Comprehensive Review. *J Clin Investig Dermatol*. 2015 Dec;3(2):10.13188/2373-1044.1000019.
2. Meray Y, Gençalp D, Güran M. Putting It All Together to Understand the Role of *Malassezia* spp. in Dandruff Etiology. *Mycopathologia*. 2018 Dec;183(6):893-903.
3. Li J, Feng Y, Liu C, Yang Z, de Hoog S, Qu Y, Chen B, Li D, Xiong H, Shi D. Presence of *Malassezia* Hyphae Is Correlated with Pathogenesis of Seborrheic Dermatitis. *Microbiol Spectr*. 2022 Feb 23;10(1):e0116921. doi: 10.1128/spectrum.01169-21.
- Meray Y, Gençalp D, Güran M. Putting It All Together to Understand the Role of *Malassezia* spp. in Dandruff Etiology. *Mycopathologia*. 2018 Dec;183(6):893-903.
4. Dall'Oglio F, Nasca MR, Gerbino C, Micali G. An Overview of the Diagnosis and Management of Seborrheic Dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022 Aug 6;15:1537-1548. doi: 10.2147/CCID.S284671.
5. Kamamoto CSL, Nishikaku AS, Gompertz OF, Melo AS, Hassun KM, Bagatin E. Cutaneous fungal microbiome: *Malassezia* yeasts in seborrheic dermatitis scalp in a randomized, comparative and therapeutic trial. *Dermatol Endocrinol*. 2017 Oct 23;9(1):e1361573. doi: 10.1080/19381980.2017.1361573.
6. Abdillah A, Ranque S. Chronic Diseases Associated with *Malassezia* Yeast. *J Fungi (Basel)*. 2021 Oct 12;7(10):855. doi: 10.3390/jof7100855.
7. Rudramurthy SM, Honnavar P, Chakrabarti A, Dogra S, Singh P, Handa S. Association of *Malassezia* species with psoriatic lesions. *Mycoses*. 2014 Aug;57(8):483-8. doi: 10.1111/myc.12186.
8. Vest BE, Krauland K. *Malassezia* Furfur. 2023 May 22. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 31971731.
9. Saunders CW, Scheynius A, Heitman J. *Malassezia* fungi are specialized to live on skin and associated with dandruff, eczema, and other skin diseases. *PLoS Pathog*. 2012;8(6):e1002701.
10. Gaitanis G, Magiatis P, Hantschke M, Bassukas ID, Velegriaki A. The *Malassezia* genus in skin and systemic diseases. *Clin Microbiol Rev*. 2012 Jan;25(1):106-41.
11. Vest BE, Krauland K. *Malassezia* Furfur. [Updated 2023 May 22]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-.

#### Сведения об авторах:

**Пузырева Анна Сергеевна** – ординатор 2 года обучения по направлению дерматовенерология Центра постдипломного медицинского образования ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», ORCID: 0009-0002-1414-5115

**Недвигина Екатерина Сергеевна** – врач дерматовенеролог в амбулаторном отделении №1 ГБУЗ НСО "Новосибирский Областной Клинический Кожно-Венерологический Диспансер" г. Новосибирска, ORCID: 0009-0008-3282-6604

**Шипилова Наталья Андреевна** – врач дерматовенеролог в амбулатор-

ном отделение №1 ГБУЗ НСО "Новосибирский Областной Клинический Кожно-Венерологический Диспансер" г. Новосибирска, ORCID: 0000-0002-7842-4423

**Бежецких Регина Сергеевна** – врач дерматовенеролог в амбулаторном отделении №1 ГБУЗ НСО "Новосибирский Областной Клинический Кожно-Венерологический Диспансер" г. Новосибирска, ORCID: 0009-0002-6437-7910

**Губанова Елена Геннадьевна** – врач клинической лабораторной диагностики в амбулаторном отделении №1 ГБУЗ НСО «Новосибирский Областной Клинический Кожно-Венерологический Диспансер" г. Новосибирска, ORCID: 0009-0003-6085-0584

**Пахомова Вера Владимировна** – Заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ НСО "Новосибирский Областной Клинический Кожно-

Венерологический Диспансер" г. Новосибирска, ORCID: 0009-0003-3197-334X

**Сергеева Ирина Геннадьевна** – д.м.н., профессор кафедры фундаментальной и медицины института медицины и психологии В. Зельмана, директор Центра постдипломного медицинского образования ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», ORCID: 0000-0003-1748-8957

#### Авторский вклад:

Концепция и дизайн исследования - И.Г. Сергеева

Сбор и обработка материала - И.Г. Сергеева, А.С. Пузырева, Е.С. Недвижина, Н.А. Шипилова, Р.С. Бежецких, Е.Г. Губанова, В.В. Пахомова.

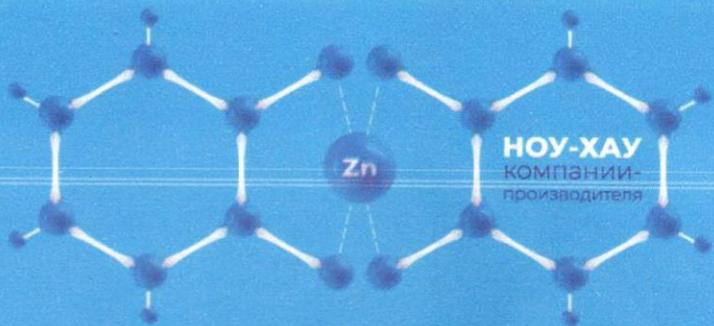
Написание текста – И.Г. Сергеева, А.С. Пузырева, Н.А. Шипилова

Редактирование - И.Г. Сергеева

# СКИН-КАП КРЕМ — ОРИГИНАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ ЦИНК ПИРИТИОН АКТИВИРОВАННЫЙ



**УНИКАЛЬНАЯ МОЛЕКУЛА** — В 50 РАЗ СТАБИЛЬНЕЕ  
прорыв в медицине XXI столетия!  
по сравнению со стандартным  
цинком пиритионом<sup>1</sup>



Без ограничений  
по локализации  
поражений



Не содержит  
гормонов



Входит  
в клинические  
рекомендации

## ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ БЕЗ АТРОФОГЕННОГО ЭФФЕКТА<sup>2</sup>

### КРЕМ



1+

#### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Псориаз, atopический дерматит, экзема, нейродермит, сухость кожи, себорейный дерматит

- ✓ Способствует устранению воспаления, зуда и покраснения кожи без гормонов
- ✓ Способствует снижению риска присоединения инфекции за счет антибактериального действия
- ✓ Способствует увлажнению кожи при ее сухости
- ✓ Является лекарственным средством

### АЭРОЗОЛЬ



Косметическое средство

#### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- ✓ Для ухода за кожей, склонной к раздражению, покраснению, избыточному шелушению
- ✓ При гиперкератозах кожи (утолщениях), при гиперкератозных бляшках кожных покровов головы
- ✓ Для снижения риска обострения псориаза, atopического дерматита, экземы и других зудящих дерматозов
- ✓ С целью улучшения состояния кожи после прекращения наружной терапии, в том числе глюкокортикостероидами

### ГЕЛЬ ДЛЯ ДУША



НЕТ ОГРАНИЧЕНИЙ  
ПО ВОЗРАСТУ

Косметическое средство

#### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- ✓ Проблемная кожа со склонностью к сухости и шелушению, раздражению
- ✓ Проблемная кожа со склонностью к образованию угревой сыпи на лице
- ✓ Проблемная кожа со склонностью к образованию угревой сыпи на спине (бакне)
- ✓ Молочные корочки у детей с первых дней жизни
- ✓ В период лечения дерматитов, акне и других заболеваний кожи

### ШАМПУНЬ



НЕТ ОГРАНИЧЕНИЙ  
ПО ВОЗРАСТУ

#### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Псориаз, atopический дерматит волосистой части головы, себорейный дерматит, зуд, перхоть, жирная и сухая себорея
- ✓ Помогает подавить рост грибковой флоры, вызывающей перхоть
  - ✓ Способствует нормализации работы сальных желез<sup>3</sup>
  - ✓ Обладает противозудным действием за счет левоментола
  - ✓ Является лекарственным средством

1. Стабильность в водных растворах по сравнению со стандартным соединением. Согласно заключению испытательного центра ФГУ «Сергиево-Посадский ЦСМ», 2004 г. 2. Жуков А.С., Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В. Сравнительное исследование противовоспалительной активности пиритиона цинка на лабораторной модели псориаза. 2020; 97 (2): 64–70. <https://doi.org/10.25208/mvnp19>. 3. Панюкова С.В., Сорокина И.Л., Лысенко В.В., Корсунская И.М. Рациональная терапия себорейного дерматита // Клиническая дерматология и венерология. 2012. 4. С. 54–57.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

