



Аллергология и иммунология

Том 22 № 1
2021

Редакционная коллегия

Главный редактор

Р.И. СЕПИАШВИЛИ

И.П. Балмасова, Н.М. Бережная, А.Г. Габибов, И.С. Гущин,
С.М. Деев, Н.И. Ильина, З.Г. Кадагидзе, В.А. Козлов,
Р.В. Петров, В.И. Покровский, Е.С. Северин,
Т.А. Славянская (ответственный секретарь),
Г.Т. Сухих, А.В. Тутельян, Т.Г. Федоскова, Р.М. Хаитов,
Р.А. Ханферьян, В.А. Черешнев

Москва

Издательство «Медицина – Здоровье»

Аллергология и иммунология

Официальный орган Союза аллергологов и иммунологов СНГ

Том 22 № 1
2021

Volume 22 Number 1
2021

Allergology and Immunology

Official Journal of the CIS Society of Allergology and Immunology

Журнал *Аллергология и иммунология*
цитируется в реферативных и справочных изданиях:
Current Contents
Index Medicus
Excerpta Medica
Immunology Abstracts
ASCA
Science Citation Index

Журнал *Аллергология и иммунология* зарегистрирован Государственным комитетом РФ по печати 12.08.1999 г. Регистрационный номер 019204.

Охраняется законом РФ № 5351-1 «Об авторском праве и смежных правах» от 9 июля 1993 г. Воспроизведение всего издания или его части любым способом запрещается без письменного разрешения издателя. Нарушение закона будет преследоваться в судебном порядке.

Решением Высших аттестационных комиссий (ВАК) России и других стран СНГ журнал *Аллергология и иммунология* включен в перечень периодических научных и научно-технических изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук (медицинские и биологические науки).

Адрес редакции

117513 Москва, ул. Островитянова, 4, Институт иммунофизиологии
Тел.: (495) 735-1414; Факс: (495) 735-1441; E-mail: info@wipocis.org
Web site: www.isir.ru

© 2021 Российская академия наук
© 2021 Всемирная организация по иммунопатологии
© 2021 Союз аллергологов и иммунологов СНГ
© 2021 Издательство «Медицина–Здоровье»

Аллергология и иммунология

Том 22 № 1
2021

Статьи и обзоры	Full Papers and Reviews
И.М. Быков, Д.А. Любченко, М.А. Попова, Я.Е. Денисова, А.Н. Столярова, К.А. Попов, В.Н. Нелюбин, Р.И. Сепиашвили <i>Изменения флуоресцентных параметров плазмы крови у больных с синдромом зависимости от психоактивных веществ</i>	5 I.M. Bykov, D.A. Lubchenko, M.A. Popova, Ya.E. Denisova, A.N. Stolyarova, K.A. Popov, V.N. Nelyubin, R.I. Sepiashvili <i>Changes in fluorescent parameters of blood plasma in patients with psychoactive substance dependence syndrome</i>
И.В. Нестерова, М.Н. Митропанова, Г.А. Чудилова, С.В. Ковалева, Л.В. Ломтатидзе <i>Локальная интерферонотерапия в интеграционной программе реабилитации детей младшего возраста с врожденной расщелиной губы и неба</i>	8 I.V. Nesterova, M.N. Mitropanova, G.A. Chudilova, S.V. Kovaleva, L.V. Lomtadidze <i>Local interferon therapy in the program of integrative rehabilitation of young children with congenital cleft lip and palate</i>
М.В. Белоусенко, Е.А. Левкова, С.З. Савин, Р.И. Сепиашвили, В.Н. Нелюбин, Т.А. Славянская <i>Фитотерапевтическое сопровождение пациентов с онкологическими заболеваниями желудочно-кишечного тракта</i>	15 M.V. Belyusenko, E.A. Levkova, S.Z. Savin, R.I. Sepiashvili, V.N. Nelyubin, T.A. Slavyanskaya <i>Phytherapeutic support of patients with oncological diseases of gastrointestinal tract</i>
В.Н. Нелюбин, В.П. Мудров, М.С. Мянди́ев, Р.И. Сепиашвили <i>Иммуномодулирующая терапия в нехирургическом лечении хронических пародонтитов</i>	19 V.N. Nelyubin, V.P. Mudrov, M.S. Myandiev, R.I. Sepiashvili <i>Immunomodulating therapy in non-surgical treatment of chronic parodontitis</i>
А.Ю. Крапошина, Е.А. Собко, И.В. Демко, О.В. Казмерчук, Ю. И. Абрамов, А.Б. Кацер, Н.С. Эйдемиллер, О.А. Смирнова, Ю.Г. Толмачева <i>Иммунные механизмы реализации фенотипа тяжелой бронхальной астмы с фиксированной обструкцией</i>	23 A.Yu. Kraposhina, E.A. Sobko, I.V. Demko, O.V. Kazmerchuk, Yu.I. Abramov, A.B. Kacer, N.S. Eydemiller, O.A. Smirnova, Y.G. Tolmachova ² <i>Immune mechanisms for implementing severe bronchial asthma phenotype with fixed obstruction</i>
Г.А. Чудилова, И.В. Нестерова, В.Н. Павленко, Ю.В. Титерин, Н.К. Барова, В.А. Тараканов <i>Вариации фенотипа субпопуляций CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ и CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ нейтрофильных гранулоцитов, ассоциированные с нарушениями фагоцитарной и микроцидной активности при различных формах перитонита у детей</i>	28 G.A. Chudilova ¹ , I.V. Nesterova ^{1,2} , V.N. Pavlenko ¹ , Yu.V. Titerin ¹ , N.K. Barova ¹ , V.A. Tarakanov ¹ <i>Variations in the phenotype of subpopulations CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ and CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ neutrophilic granulocytes associated with disorders of phagocytic and microbicidal activity at various forms of peritonitis in children</i>
Тезисы докладов XIII Всемирного конгресса по астме, аллергии и иммунопатологии и III Международного конгресса по молекулярной аллергологии (Москва, 24-27 июня 2021)	36 XVIII World Congress of Asthma, Allergy and Immunopathology and III International Congress of Molecular Allergology (Moscow, June 24-27, 2021)
Памяти профессора Д.К. Новикова	48 In Memory of Professor Dmitry Novikov

Авторский указатель

Арутюнов С.Д. 40	Жестков А.В. 47	Макеева А.О. 38	Снимщикова И.А. 38
Бала А.М. 44, 45	Иванов М.Ф. 36, 47	Малова Е.С. 39, 47	Сумеркина В.А. 41
Балмасова И.П. 36	Ильина Е.Н. 40	Михеева О.О. 46	Телешева Л.Ф. 41
Балмасова И.П. 40, 47	Кадагидзе З.Г. 36	Наниев Б.Л. 42-44	Унанян К.Г. 40
Баткаев Э.А. 37	Калинченко С.Ю. 41	Олехнович Е.И. 40	Фаттахова Г.В. 46
Баткаева Н.В. 37, 41	Каширина Е.И. 46	Патриашвили И.Р. 43	Хутиев Ц.С. 42-44
Беслекоев У.С. 42-44	Кнауэр Н.Ю. 38	Пашкина Е.А. 38	Хутиева И.К. 42-44
Болотаева В.С. 43	Кожевникова Г.М. 39, 47	Плотникова М.О. 38	Хутиева И.К. 42-44
Габитов А.Г. 40	Козлов В.А. 38	Резавов Е.Б. 42, 44	Царев В.Н. 40
Ганковская Л.В. 37	Коновалова М.В. 46	Савин С.З. 36, 39	Царегородцева Д.С. 46
Гитинова М.М. 37	Коротаева Т.В. 37	Самбурская О.В. 41	Чертова А.И. 36
Демина Д.В. 38	Кулакова А.С. 38	Свирицкая Е.В. 46	Чудаков Д.Б. 46
Есипов Р.С. 46	Левкова Е.А. 36, 39	Сепиашвили Р.И. 36, 39, 40	Чурсинова Ю.В. 44, 45
Ефратова Е.П. 39, 47	Лыкошин Д.Д. 46	Сергеев А.А. 46	Шабанов Д.В. 45

Правила для авторов

составлены с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов

Виды публикаций и их объем

Журнал публикует *оригинальные статьи, обзоры, краткие сообщения* по актуальным вопросам аллергологии и иммунологии, представляемые членами Союза аллергологов и иммунологов СНГ. Под рубрикой «*Письма Редактору*» публикуются сообщения, содержащие важные результаты и требующие срочной публикации. В разделе «*Хроника*» размещаются материалы о прошедших симпозиумах и конференциях. В разделе «*Рецензии*» публикуются рецензии на книги, обзоры, другие печатные издания, представляющие интерес для читателей журнала.

Основным видом публикации являются *оригинальные статьи*, объем которых вместе с таблицами и списком литературы не должен превышать 30000 знаков (~16 машинописных страниц, напечатанных через 2 интервала) и 6 рисунков.

Максимальный объем *обзора* вместе с таблицами и списком литературы не должен превышать 350000 знаков (~20 машинописных страниц, напечатанных через 2 интервала).

Оформление рукописей

Рукописи статей представляются в редакцию в двух экземплярах, отпечатанные на лазерном принтере через 2 интервала. Текст статьи должен быть представлен также в электронной форме, на дискете (правила оформления электронной версии см. ниже).

На первой странице необходимо указать:

- заглавие статьи;
- инициалы и фамилии авторов;
- названия учреждений, в которых работают авторы;
- УДК;
- фамилия автора, с которым будет осуществляться переписка, дополнительные сведения (полный почтовый адрес, служебный и домашний телефоны, факс, адрес электронной почты);
- краткое резюме статьи на русском языке;
- ключевые слова (не более 8) на русском языке.

На второй странице приводится резюме статьи и ключевые слова на английском языке.

Оригинальные статьи должны содержать:

- «Введение»;
- «Материалы и методы»;
- «Результаты и обсуждение»;
- «Заключение»;
- «Список литературы».

Использование сокращений слов, имен, названий, терминов допускается только с первоначальным указанием полного названия.

Таблицы, рисунки, другие иллюстративные материалы не включаются в текст статьи, а представляются на отдельных листах. Таблицы и рисунки нумеруются в порядке их упоминания в тексте. На полях рукописи указываются места их расположения.

Все иллюстрации представляются в двух экземплярах. На обороте рисунка или таблицы карандашом следует указать номер таблицы или рисунка, фамилию первого автора и название статьи. Подписи к рисункам печатаются после текста статьи. Сначала дается общая подпись к рисунку, а затем – расшифровка цифровых или буквенных обозначений.

Журнал публикует только черно-белые рисунки и фотографии. Фотографии должны быть контрастными, хорошо проработанными в деталях и отпечатанными на белой глянцевой бумаге.

Цитируемая в статье литература приводится в алфавитном порядке (сначала – работы, опубликованные на русском языке, затем – работы, вышедшие на других языках). Не допускаются ссылки на неопубликованные работы. Ссылка на статью, находящуюся в печати (in press), возможна только при условии ее

принятия к публикации. В тексте в квадратных скобках дается ссылка на порядковый номер по списку литературы. Для журнальных статей указываются все авторы, приводится название статьи, сокращенное название журнала, год издания, том и номер, страницы. Для книг – авторы (редакторы), название, издательство, год издания, количество страниц.

Просим обратить особое внимание на расстановку точек, запятых, слэшей (/) в соответствии с приведенными ниже примерами, так как это напрямую влияет на распознавание ссылок системой цитирования.

СТАТЬИ В ЖУРНАЛАХ

Авдонкина Н.А., Славянская Т.А., Балдуева И.А., Сальникова С.В. Иммунобиологические маркеры: диагностическое и прогностическое значение при раке мочевого пузыря // *Аллергология и иммунология*. 2015. Том 16. № 4. С. 358–364.

Alexandrov L.B. Signatures of mutational processes in human cancer // *Nature*. 2013. Vol. 500. P. 415–421.

КНИГИ

Калинина Н.М., Кетлинский С.А., Оковитый С.В., Шуленин С.Н. Заболевания иммунной системы. Диагностика и фармакотерапия. М.: Эксмо, 2008. 258 с.

Электронная версия статьи должна быть представлена на CD ROM. Для набора текста допускается использование текстового редактора Microsoft Word for Windows (любая версия, которая должна быть оговорена). Весь текст статьи оформляется в виде одного файла, поименованного по фамилии первого автора, за исключением таблиц и рисунков, каждый из которых представляется в виде отдельного файла. При наборе текста статьи просим использовать возможно меньшее число шрифтов, применять жесткие концы строк только для разделения абзацев, форматировать текст без переносов и не применять специальные стили, шаблоны и макрокоманды.

В электронном виде принимаются как сканированные (с достаточно высоким разрешением), так и рисованные на компьютере черно-белые иллюстрации. Для полутонных фотографий и штриховых рисунков желательно использовать формат TIF или GIF.

Бумажный и компьютерный варианты рукописи должны быть абсолютно идентичны.

В сопроводительной записке следует пояснить содержание всех файлов, их форматы, кодировку специальных символов и т. п.

Статьи, ранее опубликованные или направленные в другие журналы или сборники, присылать нельзя.

Статьи, не соответствующие указанным правилам, возвращаются авторам без рассмотрения.

Рецензирование и принятие статей к публикации

Все научные статьи, поступающие в редакцию, подлежат обязательному рецензированию. Рецензирование проводится конфиденциально. Автору рецензируемой статьи предоставляется возможность ознакомиться с текстом рецензии. Если в рецензии содержатся рекомендации по исправлению и доработке статьи, заведующий редакцией направляет автору текст рецензии с предложением учесть их при подготовке нового варианта статьи или аргументировано (частично или полностью) их опровергнуть. Доработанная (переработанная) автором статья в случае необходимости повторно направляется на рецензирование.

Наличие положительной рецензии не является достаточным основанием для публикации статьи. Окончательное решение о целесообразности публикации принимается редколлегией журнала.

ИЗМЕНЕНИЯ ФЛУОРЕСЦЕНТНЫХ ПАРАМЕТРОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

**И.М. Быков¹, Д.А. Любченко¹, М.А. Попова², Я.Е. Денисова¹,
А.Н. Столярова¹, К.А. Попов¹, В.Н. Нелюбин³, Р.И. Сепиашвили⁴**

¹Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

²Краевой наркологический диспансер, Краснодар

³НИМСИ, МГМСУ, Москва; ⁴Российский университет дружбы народов, Москва

Проведена оценка изменений флуоресцентных параметров крови больных с синдромом зависимости от опиоидов. В плазме крови обнаружено увеличенное содержание продуктов окислительных модификаций белков и остатков битирозина на этапе поступления больных в стационар на 18–30% на фоне сниженных на 12–20% значений интенсивности собственной и зондовой флуоресценции белков. После проведения курса терапии в течение 15–17 дней изученные параметры возвращались к значению соответствующих маркеров контрольной группы, кроме уровня остатков битирозина, который оставался на 20% выше конт.-роля. Результаты исследования показали возможность оценки достаточно простых флуоресцентных параметров плазмы крови для подробной характеристики выраженности окислительных нарушений белков и эндогенной интоксикации. Такие параметры, как уровень флуоресцентных продуктов окислительных модификаций белков и содержание остатков битирозина, могут использоваться для лабораторного мониторинга метаболических нарушений у больных с синдромом зависимости от опиоидов и проведения контроля эффективности терапии. С учетом различного характера изменений предложенных маркеров их использование может быть полезным как для оценки раннего ответа на терапию, так и в долгосрочной перспективе – для оценки приверженности терапии или реабилитации.

Ключевые слова: флуоресценция плазмы крови, зондовая флуоресценция, эндогенная интоксикация, наркотическая зависимость, окислительный стресс.

Адрес для корреспонденции: Профессор, доктор мед. наук И.М. Быков
Кафедра фундаментальной и клинической биохимии
ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ, 350063 Краснодар, ул. Седина, 4
E-mail: naftalin444@mail.ru

УДК 577:611.018.54:615.214

Поиск простых и информативных маркеров состояния больных наркологического профиля является актуальной задачей современной лабораторной медицины. Течение синдрома зависимости от психоактивных веществ сопровождается развитием таких универсальных патологических процессов, как окислительный стресс и эндогенная интоксикация. Выраженность проявлений этих процессов свидетельствует об их ведущем значении в формировании основных метаболических нарушений, что можно использовать в лабораторной диагностике для оценки степени тяжести и прогнозирования течения заболеваний [1, 2].

В оценке окислительного стресса и эндотоксикоза имеется ряд существенных сложностей, ограничивающих применение таких подходов в клинико-лабораторной практике. На наш взгляд основной проблемой является необходимость комплексного определения нескольких показателей для объективной оценки состояния отдельных звеньев системы неспецифической резистентности ввиду многокомпонентности и многоуровневой организации антиоксидантной систе-

мы. Получаемые данные все равно обладают небольшой специфичностью, что позволяет использовать их только с целью лабораторного мониторинга или прогнозирования.

В таком случае преимущественно обладают простые и доступные методы исследования, что противоречит определению профиля из нескольких показателей ферментного и неферментного звеньев системы антиоксидантной защиты, содержания продуктов окислительных модификаций и эндотоксинов [3].

Привлекательным выглядит определение флуоресцентных параметров плазмы крови, которые в значительной степени зависят от конформационных состояний белков, нарушения которых могут быть обусловлены связыванием с субстратами эндогенной интоксикации или окислительными повреждениями. Преимуществом оценки флуоресцентных показателей является возможность определения нескольких параметров в одном образце без использования реагентов или с использованием сравнительно несложных флуоресцентных зондов [4, 6].

Цель исследования – определение изменений флуоресцентных параметров плазмы крови больных с синдромом зависимости от психоактивных веществ.

Материалы и методы

Исследование проведено с использованием биологического материала 28 больных с синдромом зависимости от опиоидов, проходивших лечение в ГБУЗ Краевой наркологический диспансер МЗ КК (Краснодар). Контрольную группу составили 20 относительно здоровых лиц. Кровь у больных забирали в первые сутки поступления в стационар до начала лечения и перед выпиской из стационара, в среднем длительность лечения больных составляла 15–17 дней. Терапия была направлена на коррекцию основных психических нарушений.

В плазме крови испытуемых лиц определяли интенсивность собственной флуоресценции триптофанилов белков (при длине волны возбуждения 280 нм и регистрации испускания света при 330 нм). Интенсивность флуоресценции зонда 1,8-АНС (1-анилино-8-нафталинсульфоновая кислота) определяли в условиях возбуждения светом 380 нм и регистрации испускания света при 490 нм [7]. Для оценки окислительных повреждений определяли уровень флуоресцентных продуктов окислительных повреждений белков (FLOPs), битирозина, а также определяли флуоресцентные параметры, характерные для продуктов неферментного гликирования белков плазмы крови (AGE). Измерение FLOPs проводили на длинах волн возбуждения/испускания флуоресценции 320/420; 360/420; 400/475, обозначая определяемые параметры по длинам волн возбуждения (FLOP 320, FLOP 360 и FLOP 400) [5, 10]. Оценку содержания остатков битирозина проводили также флуориметрическим способом с регистрацией на длине волны испускания 410 нм при возбуждении светом при 310 нм [8]. Определение продуктов гликирования белков проводили в условиях возбуждения светом с длиной волны 370 нм, при регистрации испускания света с длиной волны 404 нм [9]. Измерения оптических свойств растворов выполнены с использованием спектрофлуориметра CM2203 (Солар, Беларусь) в термостатируемой кювете при 25°C и при постоянном перемешивании. Проведение исследования было одобрено независимым этическим МЗ РФ России (протокол № 58 от 11.12.2017).

Статистическую обработку данных проводили с использованием AnalystSoft Inc., StatPlus – программы статистического анализа, версия 7 (www.analystsoft.com/ru/). Для сравнения показателей контрольной группы и группы сравнения использовали непараметрический критерий Манна–Уитни, для сравнения показателей больных опытной группы до и после лечения использовали непараметрический критерий Уилкоксона. Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований было установлено, что на фоне развития синдрома зависимости от

опиоидов в крови больных статистически значимо увеличивается содержание продуктов окислительных модификаций биомолекул, регистрируемых флуоресцентными методами. На этапе поступления больных в наркологический стационар уровень FLOPs превышал значения соответствующих показателей испытуемых лиц контрольной группы в среднем на 18–30%. Содержание FLOP 320 в плазме крови больных с синдромом зависимости от опиоидов превышало контрольные значения аналогичного параметра на 24%, уровень FLOP 360 был увеличен на 18% и FLOP 400 – на 30%.

Оценка содержания остатков битирозина на этапе поступления больных в стационар также показала повышенное на 20% содержание в плазме крови данного продукта окислительного повреждения белков.

Определение уровня накопления продуктов гликирования белков, обычно определяющихся на фоне гипергликемии у больных или в экспериментальных условиях при моделировании сахарного диабета, показало небольшой, но статистически незначимый рост данного параметра на 8%. Данное наблюдение, тем не менее, оправдывает отдельное определение продуктов окислительных модификаций и продуктов гликирования флуоресцентными методами, несмотря на кажущуюся низкую специфичность данных способов.

Полученные результаты не были неожиданным ввиду известного факта развития окислительного стресса у больных с наркотической зависимостью, определение флуоресцентных продуктов неферментного гликирования белков тоже имело смысл ввиду активизации этого процесса не только на фоне гипергликемии, но и усиления его в ходе окислительных и других повреждений протеинов. Определение интенсивности собственной и зондовой флуоресценции белков плазмы крови было направлено на установление нарушений их конформации, которые могут развиваться вследствие тех же самых окислительных модификаций или же вследствие эндотоксикоза, так как молекулы белка активно взаимодействуют с разными молекулами, включая неорганические ионы, низкомолекулярные органические соединения и пептиды. Результаты исследования собственной флуоресценции остатков триптофана и флуоресценции зонда 1,8-АНС в плазме крови больных с синдромом зависимости от опиоидов показали исходно сниженные значения их интенсивности на 12% и 20% соответственно.

Определение рассматриваемых в работе показателей после проведения терапии показало частичное их восстановление, заключающееся в увеличении до уровня контрольных значений соответствующих показателей уровня собственной флуоресценции триптофанилов и интенсивности флуоресценции 1,8-АНС. Уровень содержания FLOPs также на этапе выписки больных из стационара возрастал, достигая нормальных значений. На этом фоне содержание остатков битирозина оставалось исходно увеличенным на 20% и спустя 15–17 дней терапии. Такие результаты могут быть обусловлены достаточно длительным периодом наблюдения – более двух недель, за этот период происходит практически полное обновление молекул сывороточного альбумина (средняя продолжительность жизни 2–3 недели) – ос-

нового белка плазмы крови, что обуславливает нативные характеристики флуоресценции белков биожидкости. При этом молекула битирозина является достаточно стабильной и сохраняется в течение этого периода.

Результаты исследования показали возможность оценки достаточно простых флуоресцентных параметров плазмы крови для подробной характеристики выраженности окислительных нарушений белков. Такие параметры, как FLOPs и содержание остатков битирозина, могут использоваться для лабораторного монито-

ринга метаболических нарушений у больных с синдромом зависимости от опиоидов и проведения контроля эффективности терапии. С учетом различного характера изменений предложенных маркеров их использование может оказаться полезным как для оценки раннего ответа на терапию, так и в долгосрочной перспективе – для оценки приверженности терапии или реабилитации.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Кубанского научного фонда в рамках научного проекта № МФИ-20.1/117.

Литература

1. Басов А.А., Быков И.М., Федулова Л.В., Джимаков С.С., Барышев М.Г. Коррекция окислительного метаболизма в крови и тканях внутренних органов у лабораторных животных с помощью реакции изотопного D/H обмена // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2016. Том 11. № 1. Р. 103–107. doi: 10.14300/mnnc.2016.11010
2. Басов А.А., Мелконян К.И., Сторожук А.П. Влияние препаратов липоевой кислоты на показатели прооксидантно-антиоксидантной системы крови при сахарном диабете и гипотиреозе // *Современные проблемы науки и образования*. 2013. № 6. С. 613.
3. Быков И.М., Мелконян К.И., Алексеенко Е.А., Попов К.А. Перспективы неинвазивной диагностики нарушений свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты при сахарном диабете 2 типа // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015. № 3–4. С. 531–534.
4. Плетнева Н.В., Горячева Е.А., Артемьев И.В., Архипова С.Ф., Плетнев В.З. Флуоресцентные метки в биологии. Пространственная организация // *Биоорганическая химия*. 2020. Том 46. № 4). С. 360–368. doi: 10.31857/S0132342320040223
5. Agrawal A., Rathor R., Suryakumar G. Oxidative protein modification alters proteostasis under acute hypobaric hypoxia in skeletal muscles: a comprehensive *in vivo* study // *Cell Stress and Chaperones*. 2017. Vol. 22. P. 429–443. doi: 10.1007/s12192-017-0795-8
6. Kozin S.V., Kravtsov A.A., Churkina A.V., Malysheva V.V., Turoverov K.K., Fonin A.V., Chikhirzhina E.V., Moiseev A.V. Changes in the functional activity of horseradish peroxidase and bovine serum albumin in media with different isotope 2H/1H compositions // *Biophysics*. 2020. Vol. 65 #2. P. 195–201. doi: 10.1134/S0006350920020098
7. Kuznetsova I.M., Sulatskaya A.I., Povarova O.I., Turoverov K.K. Reevaluation of ANS binding to human and bovine serum albumins: key role of equilibrium microdialysis in ligand – receptor binding characterization // *PLoS ONE*. 2020. Vol. 7. #7. P. e40845. doi: 10.1371/journal.pone.0040845.
8. Mongirdienė A., Laukaitienė J., Skipskis V., Kašauskas A. The effect of oxidant hypochlorous acid on platelet aggregation and dihydroxytyrosine concentration in chronic heart failure patients and healthy controls // *Medicina (Kaunas)*. 2019. Vol. 55. # 5. P. 198. doi: 10.3390/medicina55050198
9. Olar L.E., Ștefan R., Berce C., Ciobanu D., Papuc I. The fluorescence identification of advanced glycation end products in streptozotocin-induced diabetic rats' plasma samples // *Bulletin UASVM Veterinary Medicine*. 2015. Vol. 72/ # 1. P. 106–109. doi: 10.15835/buasvmcn-vm: 10995
10. Yang Sh., Giovannucci E., Bracken B., Ho Sh., Wu T. Association between plasma fluorescent oxidation products and erectile dysfunction: a prospective study // *BMC Urology*. 2015. Vol. 15. P. 85. doi: 10.1186/s12894-015-0083-9

Changes in fluorescent parameters of blood plasma in patients with psychoactive substance dependence syndrome

I.M. Bykov¹, D.A. Lubchenko¹, M.A. Popova², Ya.E. Denisova¹, A.N. Stolyarova¹, K.A. Popov¹, V.N. Nelyubin³, R.I. Sepiashvili⁴

¹Kuban State Medical University; ²Narcological Dispensary, Krasnodar

³MSUMD, Moscow; ⁴RUDN University, Moscow

We evaluated the changes in fluorescent parameters of blood in patients with opioid dependence syndrome. An increased content of products of oxidative modifications of proteins and bityrosine residues was found at the admission of patients to the hospital by 18–30% against the background of decreased by 12–20% values of the intensity of intrinsic and probe fluorescence of proteins. At the same time, after a course of therapy for 15–17 days, the studied parameters returned to the value of the corresponding markers in the control group, except for the level of bityrosine residues which remained 20% higher than the control. The results of the study demonstrated the possibility of assessing fairly simple fluorescent parameters of blood plasma for a detailed characterization of the severity of oxidative disorders of proteins and endogenous intoxication. Such parameters as the level of fluorescent products of oxidative modifications of proteins, the content of bityrosine residues could be used for laboratory monitoring of metabolic disorders in patients with opioid dependence syndrome and for monitoring the effectiveness of therapy. Taking into account the different nature of changes in the proposed markers, their use can be useful both for assessing early response to therapy and in the long term for assessing adherence to therapy or rehabilitation.

Keywords: blood plasma fluorescence, probe fluorescence, endogenous intoxication, drug addiction, oxidative stress.

ЛОКАЛЬНАЯ ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИЯ В ИНТЕГРАЦИОННОЙ ПРОГРАММЕ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ВОЗРАСТА С ВРОЖДЕННОЙ РАСЩЕЛИНОЙ ГУБЫ И НЁБА

**И.В. Нестерова^{1,2}, М.Н. Митропанова¹, Г.А. Чудилова¹,
С.В. Ковалева¹, Л.В. Ломтатидзе¹**

¹Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

²Российский университет дружбы народов, Москва

В настоящее время одним из направлений развития остеоиммунологии является разработка новых иммунотерапевтических стратегий при врожденной или приобретенной патологии костной ткани. У детей младшего возраста с врожденной расщелиной верхней губы и нёба (ВРГН) физиологическая недостаточность иммунной системы и ее анатомическая компрометация могут способствовать возникновению возвратных вирусных, бактериальных и грибковых инфекционно-воспалительных заболеваний (ИВЗ) респираторного тракта, ЛОР-органов и ротовой полости – клиническому проявлению иммунокомпрометированности. Цель: разработать интеграционную программу реабилитации детей младшего возраста с ВРГН, включающую не только традиционную комплексную реабилитацию, но и мероприятия, направленные на восстановление нормального функционирования иммунной системы. У детей младшего возраста (от 1 года до 3 лет) с ВРГН обнаружены дисрегуляторные нарушения функционирования иммунной системы: снижение цитотоксических механизмов врожденного и адаптивного иммунитета, секреторного IgA в ротовой жидкости, дисфункции нейтрофильных гранулоцитов. С учетом выявленных дефектов и особенностей клинического статуса иммунокомпрометированных детей с ВРГН и высокой степенью частоты ИВЗ респираторного тракта, ЛОР-органов и ротовой полости преимущественно вирусной этиологии, была разработана программа локальной интерферонотерапии с использованием геля рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в комбинации с высокоактивным антиоксидантом, которая была органично включена в созданную нами интеграционную программу реабилитации, что позволило снизить частоту повторных ОРВИ, острых и обострений хронических заболеваний респираторного тракта, ЛОР-органов и полости рта и нормализовать состояние иммунной системы.

Ключевые слова: врожденная расщелина губы и нёба, иммунокомпрометированные дети, интерферонотерапия, реабилитация.

Адрес для корреспонденции: Профессор, доктор мед. наук И.В. Нестерова
117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
Кафедра аллергологии и иммунологии РУДН
E-mail: inesterova1@yandex.ru

УДК 616.315-007.254:[615.37+578.245]

В течение последних лет активно развивается новое научное направление – остеоиммунология. Особый интерес с точки зрения остеоиммунологии представляют врожденные пороки развития иммунной системы (ИС) и костной ткани, формирующиеся в процессе эмбриогенеза [13]. В структуре врожденных поражений краниофациальной и челюстно-лицевой областей врожденные расщелины верхней губы и нёба (ВРГН) составляют до 90% и относятся к числу наиболее тяжелых пороков развития. По данным Всемирной организации здравоохранения, частота рождаемости детей с ВРГН в мире составляет около 0,6–1,6:1000 новорожденных [1, 3, 7, 14, 17, 18].

ИС играет ведущую роль в иммуноостеогенезе. Нарушения тонкого равновесия между ИС и костной системой приводят к возникновению различных патологических процессов в обеих системах [13, 21]. Ранее нами был описан взаимообусловленный дисбаланс цитокинов ИЛ-17, ИФН γ и ИЛ-4 и дефицит остеокальцина у детей младшей возрастной группы (от 1 года до 3 лет) с ВРГН [10].

Этапная хирургическая реабилитация занимает ключевое место в комплексной реабилитации детей с ВРГН [18]. При этом нередко сроки этапной хирургической реабилитации вынужденно отодвигаются из-за частого возникновения инфекционно-воспалительных заболеваний (ИВЗ) ротовой полости, ЛОР-органов, респираторного тракта вирусной, бактериальной и грибковой этиологии с высокой степенью частоты – 10–15 и более эпизодов в год. Высокая степень частоты рекуррентных ИВЗ, частое вынужденное применение антибактериальной терапии – до 6–8 и более в год, в т. ч. парентерально, являются критерияльными признаками иммунокомпрометированности – иммунодефицита [8, 9, 15, 16, 19]. Такие дети не способны сформировать «тренированный иммунитет», а каждый новый инфекцион-

ный эпизод усугубляет имевшиеся нарушения противоинфекционной иммунной защиты [4, 5, 20].

В связи с вышеизложенным весьма актуальным является проведение комплексного клинико-иммунологического исследования для выявления особенностей нарушений функционирования ИС и ассоциированных с ними клинических проявлений иммунокомпрометированности у детей с ВРГН младшей возрастной группы, что необходимо для последующей разработки интеграционной программы реабилитации, включающей в т. ч. новые подходы к проведению иммунотерапии.

Цель исследования: разработать интеграционную программу реабилитации детей младшего возраста с ВРГН, включающую не только традиционную комплексную реабилитацию, но и мероприятия, направленные на восстановление нормального функционирования иммунной системы.

Материалы и методы

Для достижения цели нами был разработан трех-этапный дизайн исследования.

I этап заключался в анализе историй болезни и амбулаторных карт с целью определения клинических признаков иммунодефицита с инфекционным синдромом у детей с ВРГН младшей возрастной группы.

На II этапе было предусмотрено проведение исследования особенностей состояния ИС у детей с ВРГН младшей возрастной группы, находящихся на этапах хирургической реабилитации.

На III этапе с учетом выявленных дефектов функционирования ИС и особенностей клинического статуса пациентов с ВРГН младшей возрастной группы на этапе хирургической реабилитации разработана программа иммунотропной терапии и предложена оценка ее эффективности. (табл. 1).

Группу исследования составили 30 детей (17 мальчиков и 13 девочек) с ВРГН младшей возрастной группы (от 1 года до 3 лет), группу сравнения – 20 детей с ВРГН того же возраста, находившиеся на этапах реабилитации в период с 2012 по 2019 гг., на базе учреждений: кафедра детской стоматологии, ортодонтии и че-

люстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; стоматологическая поликлиника (детское отделение) ФГБОУ ВО КубГМУ МР; отделение челюстно-лицевой хирургии Детской краевой клинической больницы Краснодара.

Исследования проводились с соблюдением требований Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013) и были одобрены локальным этическим комитетом. Информированное согласие на сбор и обработку данных, забор периферической крови (ПК) и проведение лабораторных исследований было получено у всех родителей или законных представителей детей, участвующих в проведении исследования.

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ В ИССЛЕДОВАНИЕ

- дети с ВРГН;
- наличие клинических критериев иммунокомпрометированности;
- высокая частота ОРВИ (более 10 эпизодов ОРВИ в год);
- наличие частых обострений хронической бактериальной инфекции (2–3 и более эпизодов в год);
- неэффективность традиционной терапии частых ОРВИ, обострений хронических заболеваний.

КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ИЗ ИССЛЕДОВАНИЯ:

- дети с первичными иммунодефицитами;
- синдромальные дети с ВРГН;
- дети с тяжелыми соматическими заболеваниями в стадии суб- и декомпенсации (заболевания эндокринной системы, пищеварительной системы, респираторного тракта, почек и других внутренних органов, аутоиммунные заболевания);
- дети с аллергическими заболеваниями (бронхиальная астма, поллиноз).

Методы обследования ДЕТЕЙ С ВРГН

Анализ общего состояния организма проводился с помощью тщательного сбора анамнеза заболевания и данных консультаций смежных специалистов. При этом учитывались основной и сопутствующие диагнозы, ко-

Характеристика клинических групп и проведенных исследований

Таблица 1

Группа	Кол-во детей	Методы исследования
Группа сравнения – дети с ВРГН в возрасте от 1 года до 3 лет (архивная)	20	Истории болезни и амбулаторные карты: анализ спектра заболеваний, определение гендерных различий заболеваемости, установление частоты встречаемости острых респираторных инфекций, определение группы детей с ВРГН и возвратными респираторными инфекциями.
Условно здоровые дети в возрасте от 1 года до 3 лет	20	Исследование ИС: иммунофенотипирование лимфоцитов (CD3 ⁺ CD19 ⁺ , CD3 ⁺ CD4 ⁺ , CD3 ⁺ CD8 ⁺ , CD3 ⁺ CD19 ⁺ , CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺); тестирование НГ (фагоцитоз, микробицидная активность – НСТ-тест); определение уровня сывороточных IgA, IgM, IgG, и sIgA в ротовой жидкости.
Группа – дети с ВРГН в возрасте от 1 года до 3 лет	30	До и после проведения локальной интерферонотерапии: 1. Уточнение наличия клинических критериев иммунокомпрометированности. 2. Исследование ИС: иммунофенотипирование лимфоцитов (CD3 ⁺ CD19 ⁺ , CD3 ⁺ CD4 ⁺ , CD3 ⁺ CD8 ⁺ , CD3 ⁺ CD19 ⁺ , CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺); тестирование НГ (фагоцитоз, микробицидная активность – НСТ-тест); определение уровня сывороточных IgA, IgM, IgG, и sIgA в ротовой жидкости.

торые, как правило, характерны для лиц с врожденной патологией челюстно-лицевой области. Для постановки диагноза у детей с ВРГН, а также определения сроков и объемов реабилитационных мероприятий в зависимости от тяжести патологии использовалась клинко-анатомическая классификация Л.Е. Фроловой (1973), позволяющая определить тактику хирургического лечения.

Методы иммунологического обследования

Проведено исследование состояния ИС до и после применения локальной интерферонотерапии носоглотки, в т. ч. и после проведения хирургического лечения. Протестировано состояние Т-клеточного звена иммунитета ($CD3^+CD19^-$, $CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$), В-лимфоцитов ($CD3^-CD19^+$), естественных киллерных клеток (ЕКК) – $CD3^-CD16^+CD56^+$), уровень сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgG, IgM, sIgA ротовой жидкости (РЖ). Исследована фагоцитарная функция НГ: содержание активно фагоцитирующих НГ (%ФАН, ФАН_{абс.}); для характеристики объема захваченного бактериального материала (*S. aureus*, штамм 209) определяли фагоцитарное число (ФЧ), фагоцитарный индекс (ФИ); для оценки переваривания определяли процент переваривания (%П) и индекс переваривания (ИП) [12].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью компьютерных программ Microsoft Excel, Stat Plus 2009. Для сравнения групп использовали непараметрические критерии: U-критерий Манна-Уитни и критерий Вилкоксона. Результаты представляли как медиана с верхним и нижним квартилем (Me(Q1–Q3)). Для оценки клинической эффективности проводимого комплексного лечения использовали параметрические критерии с нахождением среднего арифметического (M), средней ошибки среднего арифметического (m), а результат представляли как $M \pm m$.

Достоверность отличия определяли по критерию Стьюдента (t). Различия определяли значимыми при $p < 0,05$; незначимыми – при $p > 0,1$; в промежуточных случаях ($0,05 < p \leq 0,1$) обнаруженные эффекты обсуждали как тенденции.

Результаты исследования

Обнаружены характерные для детей младшего возраста с ВРГН дисрегуляторные нарушения функционирования ИС: на фоне достоверного повышения количества $CD3^+$ ($p < 0,05$), $CD3^+CD4^+$ ($p < 0,05$) Т-лимфоцитов, $CD3^-CD19^+$ В-клеток ($p < 0,05$), сывороточного IgA ($p < 0,05$), инверсии ИРИ, имели место тенденции к снижению $CD3^+CD8^+$ Т-лимфоцитов, ЕКК – $CD3^-CD16^+CD56^+$ ($p < 0,05$) и глубокий дефицит секреторного IgA РЖ. Выявлены также дисфункции НГ: дефекты фагоцитоза, повышение спонтанной активности NADPH-оксидазы и нарушение адекватного ответа в индуцированном НСТ-тесте в виде частичной или полной блокады активности NADPH-оксидазы.

Принимая во внимание необходимость применения комплексного подхода в лечении детей младшего возраста с ВРГН и учитывая положительный опыт использования интерферонотерапии у иммунокомпрометированных детей с повышенной респираторной заболеваемостью [2, 4, 6, 8–10, 19, 20], нами была разработана интеграционная программа реабилитации (табл. 2).

С учетом выявленных дефектов функционирования ИС и особенностей клинического статуса иммунокомпрометированных детей с ВРГН младшего возраста, страдающих с высокой степенью частоты ИВЗ респираторного тракта, ЛОР-органов и ротовой полости, преимущественно вирусной этиологии, нами была разработана программа локальной интерферонотерапии с использованием геля рекомбинантного интерферона (ИФН) $\alpha 2b$ в комбинации с высокоактивным антиоксидантом (α -токоферола ацетат): смазывание слизистой ротовой полости и носа 3–4 раза в день за 10 дней до хирургического лечения и в течение 1 месяца после хирургического лечения, начиная со вторых послеоперационных суток. Общая продолжительность курса локальной интерферонотерапии до и после хирургического лечения составила 1 месяц и 10 дней.

На фоне проведения локальной интерферонотерапии абсолютное количество Т-лимфоцитов $CD3^+CD4^+$ уменьшилось до уровня контроля, что нивелировало

Таблица 2

Интеграционная программа реабилитации иммунокомпрометированных детей младшего возраста с ВРГН

- ♦ **ЛОКАЛЬНАЯ ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИЯ**, проводимая на фоне терапии поддержки, включающей:
 - режим антигенного, в т. ч. аллергенного щажения;
 - отмена вакцинации на время проведения реабилитации иммунной системы;
 - санация хронических очагов инфекции, в т. ч. ЛОР-органов;
 - стоматологическая санация полости рта;
 - терапия мембраностабилизаторами (эссенциальные фосфолипиды);
 - антиоксидантная терапия (витамины А, Е, С);
 - витаминотерапия.
- ♦ **ХИРУРГИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ**
- ♦ **ВОССТАНОВЛЕНИЕ МИКРОБИОЦЕНОЗА** открытых и закрытых слизистых с использованием эубиотиков.
- ♦ **БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ** желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, кожи и других органов и систем.

Таблица 3

Состояние клеточного и гуморального иммунитета у детей младшего возраста с ВРГН до и после проведения локальной интерферонотерапии (Ме[Q1;Q3])

Показатель	Условно здоровые дети		Группа детей с ВРГН до лечения		Группа детей с ВРГН после лечения	
	%	абс	%	абс	%	абс
L		5,8 [5,4; 6,0]		7,0 [6,4; 8,1]		6,0 [5,0; 7,8]
Лимфоциты	50,0 [43,2; 60,5]	2,9 [2,5; 3,2]	58,0 [54,5; 65,0]	4,2 [3,8; 4,5]	51,0 [48,2; 59,0]	3,1 [2,4; 4,57]
CD3 ⁺ CD19 ⁻	70,5 [61,03; 72,9]	1,9 [1,7; 2,1]	66,2 [64,9; 70,2]	2,9 [2,4; 3,1]	69,0 [65,0; 72,6]	2,1 [1,6; 3,3]
CD3 ⁺ CD4 ⁺	41,0 [39,9; 42,7]	1,1 [0,9; 1,4]	43,6 [41,9; 47,7]	91,0 [1,6; 2,1]	41,0 [39,5; 42,3]	1,3 [0,9; 1,9]
CD3 ⁺ CD8 ⁺	27,9 [25,9; 30,6]	0,73 [0,6; 0,8]	22,7 [20,8; 28,3]	1 [0,8; 1,1]	23,2 [20,5; 27,3]	0,7 [0,5; 1,3]
CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺ (ИРИ)	1,5 [1,4; 1,73]		1,9 [1,5; 2,4]		1,8 [1,6; 1,9]	
CD3 ⁺ CD19 ⁺	17,2 [14,2; 19,9]	0,5 [0,3; 0,7]	24,7 [23,5; 25,1]	1,1 [0,9; 1,2]	23,7 [20,4; 26,2]	0,7 [0,5; 1,2]
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺	10,3 [9,0; 15,6]	0,3 [0,2; 0,4]	4,8 [3,7; 6,5]	0,2 [0,2; 0,3]	6,8 [4,0; 8,9]	0,2 [0,1; 0,4]
IgA, г/л	1,3[1,1; 1,7]		1,8[1,4; 1,8]		1,33[1,1; 1,8]	
IgM, г/л	1,3[1,2; 1,4]		1,1[0,9; 1,3]		1,2[0,9; 1,3]	
IgG, г/л	12,1[11,0; 13,9]		10,4[10,4; 10,8]		10,3[10,0; 10,8]	

дисбаланс между клетками с хелперной и цитотоксической активностью, о чем свидетельствует снижение иммунорегуляторного индекса ИРИ: величина ИРИ до лечения составила 1,9 [1,5; 2,4], после лечения – 1,8 [1,6; 1,9] против 1,5 [1,4; 1,7] в контроле (рис. 1). Снизилось абсолютное количество CD3⁺CD19⁺ В-лимфоцитов, при этом изменения в гуморальном иммунитете были связаны со снижением уровня сывороточного IgA с 1,8 г/л [1,4; 1,8] до 1,3 г/л [1,1; 1,8] против уровня контроля 1,4 г/л [1,1; 1,7] и восстановлением уровней сывороточных IgM и IgG (табл. 3).

После проведения интеграционной программы реабилитации с включением локальной интерферонотерапии гелем Виферон с высокоактивными антиоксидантами у детей младшей группы с ВРГН, находившихся в т. ч. на этапах хирургического лечения, установлены следующие изменения в состоянии клеточного и гуморального иммунитета: отмечена нормализация ранее повышенного общего количества лейкоцитов и абсолютного количества Т-лимфоцитов (CD3⁺CD19⁻) ($p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,05$) (табл. 2, рис. 1).

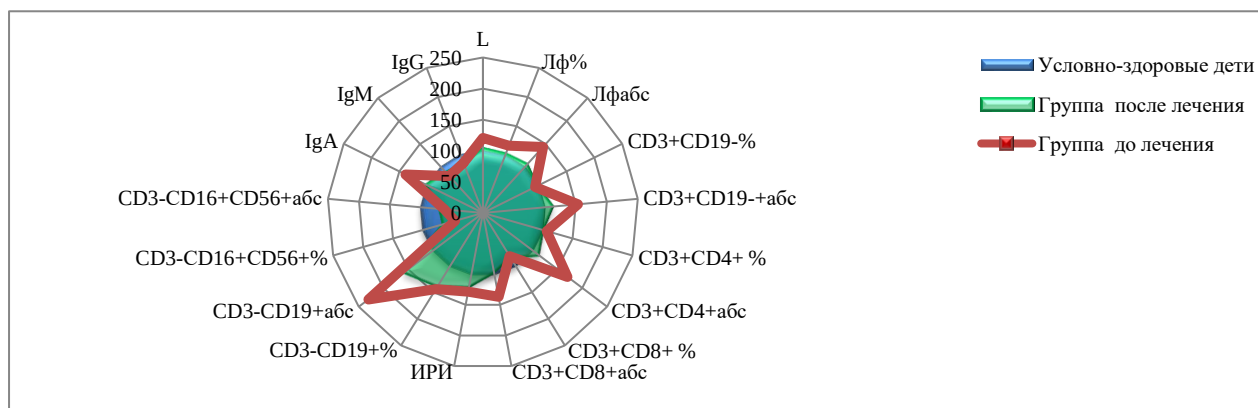


Рис. 1. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у детей младшего возраста с ВРГН на фоне комплексной реабилитации с включением локальной интерферонотерапии (% от значений группы условно здоровых детей).

Кроме того, выявлено увеличение до контрольных значений группы сравнения относительного и абсолютного количества циркулирующих НГ (НГ%, НГ_{абс}) – с 28[27; 33]%; $1,7 \times 10^9$ [1,7; 2,2] до 35[30; 38]%; $2,1 \times 10^9$ [1,5; 3,0] против 40[32; 42]%; $2,43 \times 10^9$ [1,9; 2,5] в контроле, так и содержание активно фагоцитирующих НГ (%ФАН, ФАН_{абс}) – с 42 [40; 48]%; $0,9 \times 10^9$ [0,9; 1,0] до 54[53; 58]%; $1,1 \times 10^9$ [0,8; 1,7] против 58 [54; 68]%; $1,4 \times 10^9$ [1,1; 1,6] в контроле соответственно.

Изложенное свидетельствует о том, что проведение интеграционной программы реабилитации с включением локальной интерферонотерапии позволяет компенсировать нарушения, обусловленные, с одной стороны, функциональной незрелостью ИС, с другой, – нарушения, связанные с дефектами ИС при ВРГН у детей младшего возраста.

Включение в интеграционную программу реабилитации локальной интерферонотерапии продемонстрировало выраженный клинический эффект: снижение частоты ОРВИ в 2,5 раза – с $12,4 \pm 1,2$ до $4,9 \pm 1,3$ эпизодов в год ($p < 0,05$), в том числе осложненных ОРВИ – в

3 раза (с $10,2 \pm 0,56$ до $3,4 \pm 0,34$ эпизодов в год, $p < 0,05$), а также частоты обострений хронических очагов бактериальной инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов – в 1,3 раза (с $5,3 \pm 0,63$ до $3,8 \pm 0,56$ эпизодов в год, $p < 0,05$), что сократило необходимость использования антибактериальной терапии с $9,06 \pm 0,43$ до $6,34 \pm 0,58$ курсов в год ($p < 0,05$) (табл. 4).

Важно отметить, что сокращение в 2,5–3 раза частоты осложненных и неосложненных ОРВИ и их длительности позволило своевременно проводить этапную хирургическую реабилитацию пациентов, сократить в 1,3 раза количество койко-дней и длительность антибактериальной терапии во время и оперативного лечения, и в послеоперационном периоде, а также профилактировать развитие как ранних, так и отдаленных послеоперационных осложнений.

Клиническая эффективность локальной интерферонотерапии у детей младшего возраста с ВРГН, включенной в интеграционную программу реабилитации, подтверждается несколькими клиническими примерами.

Таблица 4

Сравнительная клиническая эффективность локальной интерферонотерапии у детей младшего возраста с ВРГН ($M \pm m$)

Клинические критерии эффективности лечения	Группа исследования		Группа сравнения	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Количество случаев ОРВИ в год	$12,4 \pm 1,2$	$4,9 \pm 1,3^{*^{\wedge}}$	$12,2 \pm 1,3$	$8,6 \pm 0,8^*$
Количество осложненных ОРВИ в год (острый бронхит, острая пневмония, острый синусит, острый отит)	$10,2 \pm 0,56$	$3,4 \pm 0,34^{*^{\wedge}}$	$10,5 \pm 0,64$	$8,03 \pm 0,74^*$
Количество случаев обострения хронической бактериальной инфекции в год (хронический ринит, хронический тонзиллит, хронический синусит, хронический фарингит)	$5,3 \pm 0,63$	$3,8 \pm 0,56^*$	$5,0 \pm 0,55$	$4,5 \pm 0,52$
Количество курсов антибактериальной терапии в год (включая парентеральное введение)	$9,06 \pm 0,43$	$6,34 \pm 0,58^*$	$8,67 \pm 0,32$	$7,2 \pm 0,86$

Примечание: * $p < 0,05$, различия между показателями до и после лечения; $^{\wedge}p < 0,05$, различия между показателями исследуемой группы и группы сравнения после лечения.

Таблица 5

Позитивная клиническая эффективность локальной иммунотерапии у детей исследуемой группы с ВРГН ($M \pm m$)

Позитивные клинические эффекты локальной интерферонотерапии	Частота встречаемости в исследуемой группе после применения программы локальной терапии
Уменьшение количества послеоперационных осложнений (нагноение швов, расхождение швов)	в 100,0% случаев
Более быстрое заживление послеоперационной раны	в 100,0% случаев
Сокращение времени пребывания в стационаре (с 10–12 до 6–7 дней)	на $25,34 \pm 0,98\%$ ($p < 0,05$)
Снижение длительности применения антибактериальных препаратов	у $92,0 \pm 5,8\%$ детей ($p < 0,05$)
Улучшение эффектов комплексной реабилитации	в 100% случаев

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ ИНТЕГРАЦИОННОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ВРГН

Пример 1. Пациент В., 2 года 8 мес. Диагноз: Врожденная двусторонняя расщелина верхней губы и

нёба. Проведено хирургическое лечение: двусторонняя хейлопластика верхней губы. Иммунотерапия не проводилась. В послеоперационном периоде на третьи сутки у ребенка повысилась температура до $37,7^\circ\text{C}$, появи-



Фото 1. Пациент В., 2 года 8 мес. Диагноз: Врожденная двусторонняя расщелина верхней губы и нёба (осложнение после хирургического лечения – расхождение швов на 6 послеоперационные сутки).



Фото 2. Пациент А., 1 год. Диагноз: врожденная сквозная левосторонняя расщелина верхней губы и нёба (после хирургического лечения, хейлопластики на 6 послеоперационные сутки).

лись слизистые выделения из носа, одновременно в области швов возникли признаки локального воспаления в области шва – гиперемия, отечность тканей и боли в области наложения швов, нагноение. Осмотрен педиатром и поставлен диагноз ОРВИ. Назначена антибактериальная терапия (цефтриаксон), которая проводилась в течение 7 дней. На фоне проводимого антибактериального и противовоспалительного лечения на шестые послеоперационные сутки возникло осложнение – расхождение швов в области верхней губы.

Ребенок после проведенного лечения выписан из отделения ЧЛХ на 11 сутки. Назначен через 1,5 месяца на повторное хирургическое лечение после полного клинического выздоровления от ОРВИ.

Пример 2. Пациент А., 1 год. Диагноз: Врожденная сквозная левосторонняя расщелина верхней губы и нёба. Проведено хирургическое лечение: хейлопластика верхней губы слева (после хейлопластики на шестые сутки). После хирургического вмешательства эмпирически использовалась антибактериальная терапия коротким курсом в течение 5 дней. В комплексное лечение также входило использование локально рекомбинантного ИФНа2b в сочетании с антиоксидантом (α-токоферола ацетат) – гель Виферон – смазывание слизистой ротовой полости и носа 3-4 раза в день за 10 дней до хирургического лечения и в течение 1 месяца после хирургического лечения, начиная со вторых послеоперационных суток (общая продолжительность курса ло-

кальной интерферонотерапии до и после хирургического лечения составила 1 месяц и 10 дней).

При наблюдении в послеоперационном периоде осложнений в виде нагноения и/или расхождения швов не было, выписан на седьмые сутки. Сократилось количество ОРВИ с 1 раза в месяц до 1 раза в 2 месяца в течение последующего года, ОРВИ стали протекать в более легкой форме, длительностью 5–7 дней.

В настоящем исследовании у детей с ВРГН младшей возрастной группы (от 1 года до 3 лет), выявлены различные нарушения функционирования ИС, ассоциированные с клиническими признаками иммунокомпрометированности. Разработанная интеграционная программа реабилитации для иммунокомпрометированных детей младшего возраста с ВРГН, органично включающая локальную интерферонотерапию наряду с методами хирургической, ортодонтической, логопедической и социальной реабилитации, позволила снизить частоту повторных эпизодов ОРВИ, количество острых и обострений хронических заболеваний респираторного тракта, ЛОР-органов и полости рта, преимущественно вирусной этиологии, уменьшить количество послеоперационных осложнений и использованных антибактериальных препаратов, сократить сроки пребывания в стационаре на фоне значительного улучшения функционирования основных механизмов иммунной противомикробной защиты.

Литература

1. Ершова О.Ю., Леонов А.Г., Ткаченко А.Е., Долгополова Г.В. Комплексный подход к реабилитации детей с врожденной расщелиной верхней губы и неба в условиях специализированного центра // *Электронный научный журнал. Система интеграции в здравоохранении*. 2015. Том 25. С. 26–35.
2. Захарова И.Н., Малиновская В.В., Торшхоева Л.Б., Корид Н.В., Мозжухина М.В., Лагадзе И.Б. Применение рекомбинантного альфа-2b-интерферона (Виферон) при острых респираторных инфекциях у детей раннего возраста // *Эффективная фармакотерапия*. 2014. № 3. С. 6–16.
3. Иноятова А.Ш., Шодмонов К.Э. Анализ факторов, способствующих развитию врожденных пороков челюстно-лицевой области // *Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области*. 2016. Том 3. № 4 (15). С. 51–55.
4. Калужин О.В. Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, противовирусный ответ, иммунопрофилактика и иммунотерапия. М.: МИА, 2014. 144 с.
5. Козловский А.А. Рекуррентные респираторные инфекции у детей // *Медицинские новости*. 2018. № 5 (284). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rekurrentnye-respiratornye-infektsii-u-detey>.
6. Маркова Т.П., Ярилина Л.Г. Острые респираторные инфекции. Профилактика и лечение // *Русский медицинский журнал*. 2012. Том 20. № 12. С. 628–632.
7. Мухидинов Н.Д., Исмоилов М.М., Гулин А.В., Саидов М.С. Современные взгляды на лечение больных с врож-

- денной расщелиной неба (Обзор литературы) // *Вестник ТГУ*. 2017. Том 22. № 6-2. С. 1637–1644.
8. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Клещенко Е.И., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Шинкарева О.Н., Малиновская В.В., Выжлова Е.Н. Оптимизация тактики интерферон- и иммунотерапии в реабилитации иммунокомпрометированных детей с повторными респираторными и герпетическими вирусными инфекциями // *Педиатрия*. 2014. Том 93. № 3. С. 66–72.
 9. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Шинкарева О.Н., Малиновская В.В. Тактика реабилитации иммунокомпрометированных детей с возвратными респираторными инфекциями: дифференцированные подходы к проведению интерферон- и иммунотерапии // *Фарматека*. 2016. № 20. С. 15–23.
 10. Нестерова И.В., Митропанова М.Н., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Гайворонская Т.В. Влияние дисбаланса регуляторных цитокинов и остеокальцина на остеогенез детей с врожденной расщелиной губы и неба в постнатальном онтогенезе // *Стоматология*. 2020. Том 99. № 1. С. 77–81.
 11. Нестерова И.В. Препараты интерферона альфа в клинической практике: когда и как // *Лечащий врач*. 2017. № 9. С. 66–76.
 12. Нестерова И.В., Филиппов Е.Ф., Чудилова Г.А., Ковалева С.В., Ломтатидзе Л.В., Колесникова Н.В., Евглевский А.А. *Методы комплексной оценки функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов в норме и патологии* [методические рекомендации]. Краснодар, 2017. 52 с.
 13. Нетребенко О.К., Щеплягина Л.А. Остеоиммунология развития костной ткани и роста у детей // *Лечение и профилактика*. 2018. Том 8. № 3. С. 76–79.
 14. Нехорошкина М.О. Анализ структуры и распространенности врожденных расщелин губы и/или неба на территории Краснодарского края период 1996–2012 гг. // *Кубанский научный медицинский вестник*. 2013. № 6 (141). С. 134–138.
 15. Савенкова М.С., Притыко А.Г., Гончаков Г.В., Гончакова С.Г., Печникова Ю.В. Антибактериальная терапия: выбор у детей с расщелиной твердого нёба в предоперационном и послеоперационном периодах // *Эффективная фармакотерапия*. 2012. № 1. С. 26–31.
 16. Сепиашвили Р.И. Иммунореабилитология: истоки, будни и перспективы от иммунотерапии к персонализированной таргетной иммунореабилитации // *Аллергология и иммунология*. 2016. Том 17. № 3. С. 165–175.
 17. Содиков Б.Р., Иноятв А.Ш., Норова А.Н. Функциональные нарушения у детей с врожденной расщелиной губы и нёба (на примере собственных исследований) // *Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области*. 2016. Том 1. № 2 (13). С. 24–28.
 18. Топольницкий О.З., Чуйкин О.С. Реабилитация детей с врожденной расщелиной губы и нёба в республике Башкортостан // *Современные проблемы науки и образования*. 2015. № 4. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=20914>.
 19. Учайкин В.Ф., Кладова О.В. Частые респираторные заболевания у детей с ослабленным иммунитетом // *Иммунотерапия [руководство для врачей]* / под редакцией Р.М. Хаитова, Р.И. Атауллаханова. М. Гэотар-Медиа. 2011. С. 169–175.
 20. Харина Д.В., Нестерова И.В., Сепиашвили Р.И. Новые подходы к проведению иммунореабилитации детей раннего возраста из группы риска по частым и длительным респираторным инфекциям // *Аллергология и иммунология*. 2018. Том 19. № 1. С. 5–11.
 21. Tang M., Tian L., Luo G., Yu X. Interferon-Gamma-Mediated Osteoimmunology // *Frontiers in Immunology*. 2018. Vol. 9. URL: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01508> (date of access: 18.06.2018).

Local interferon therapy in the program of integrative rehabilitation of young children with congenital cleft lip and palate

I.V. Nesterova, M.N. Mitropanova, G.A. Chudilova, S.V. Kovaleva, L.V. Lomtadidze

Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnodar
Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow

Currently, one of the directions of development of osteoimmunology is the development of new immunotherapeutic strategies for congenital or acquired bone tissue pathology. In young children with congenital cleft of the upper lip and palate (CCLP), the physiological insufficiency of the immune system (IS) and its anatomical compromise can contribute to the occurrence of recurrent viral, bacterial and fungal infectious-inflammatory diseases (IID) of the respiratory tract, ENT organs and the oral cavity - clinical manifestation of immunocompromised. Aim: To develop an integration program for the rehabilitation of young children with CCLP, which includes not only traditional comprehensive rehabilitation, but also measures, aimed at restoring the normal functioning of the IS. In children of young age (1-3 years old) with CCLP dysregulatory dysfunctions of the IS, a decrease in the cytotoxic mechanisms of innate and adaptive immunity, secretory IgA in the oral fluid, and dysfunction of NG were found. Taking into account the identified IS defects and the peculiarities of the clinical status of immunocompromised children with CCLP and a high degree of frequency of IVIs of the respiratory tract, ENT organs and oral cavity predominantly of viral etiology, a program of local interferon therapy was developed using a gel of recombinant interferon $\alpha 2b$ in combination with a highly active antioxidant, which was organically included in the integration program of rehabilitation created by us and allowed to reduce the frequency of repeated acute respiratory viral infections, acute and exacerbations of chronic diseases of the respiratory tract, ENT organs and oral cavity and to normalize the state of IS.

Key words: congenital cleft lip and palate, immunocompromised children, interferon therapy, rehabilitation.

ФИТОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

**М.В. Белюсенко¹, Е.А. Левкова¹, С.З. Савин²,
Р.И. Сепиашвили¹, В.Н. Нелюбин³, Т.А. Славянская¹**

¹Российский университет дружбы народов, Москва

²Тихоокеанский государственный университет, Хабаровск

³Научно-исследовательский медико-стоматологический институт
Московского государственного медико-стоматологического университета
им. А.И. Евдокимова, Москва

Онкологические заболевания занимают ведущее место в структуре общей летальности. В статье показана необходимость применения на фоне стандартных высокотехнологичных методов лечения фитотерапевтических препаратов. Показано, что лекарственные средства из группы фитотерапевтических значительно улучшают состояние пациента, в том числе и психоэмоциональное, нивелируя побочные эффекты химиотерапии, способствуя нормализации лабораторных показателей.

Ключевые слова: иммунология, онкология, рак желудка, фитокоррекция.

Адрес для корреспонденции: Е.А. Левкова
Российский университет дружбы народов
117513 Москва, ул. Островитянова, 4/3, Институт иммунофизиологии
E-mail: levkova_ea@rudn.university, elenaalevkova@gmail.com

УДК 616-006.04

Сведения об использовании целебных свойств растений можно найти в памятниках древнейшей культуры – санскритской, европейской, китайской, греческой, латинской. Лекарственные растения в настоящее время продолжают оставаться ценным средством для лечения.

В Древней Руси использованию лекарственных растений уделялось большое внимание, что нашло отражение в известном памятнике древнерусской культуры «Изборнике» Великого князя Святослава Ярославовича 1073 г. В этой рукописи приводится описание растений, которые в то время на Руси использовались для получения лекарственных средств.

Значительно позже изучение флоры и растительных ресурсов России получило большее развитие. С углублением врачебных знаний расширились представления об отечественных лекарственных растениях.

Несмотря на то, что арсенал медицины неуклонно пополняется новыми эффективными и сильнодействующими лечебными препаратами, интерес к лекарственным растениям постоянно растет. Побочные эффекты, нарастающие по частоте и тяжести проявления, аллергические реакции, идиосинкразия ко многим лекарственным препаратам синтетического происхождения усиливают практическую значимость фитотерапии.

Отдельной проблемой лечения следует обозначить комплексный подход в терапии пациентов с онкологической патологией желудочно-кишечного тракта.

В данной работе мы проанализировали эффективность и необходимость фитотерапевтического сопровождения пациентов с онкологической патологией желудочно-кишечного тракта.

Материалы и методы

Материалы проспективного исследования включают данные 67 пациентов с метастатической формой колоректального рака (МФКРР). Средний возраст пациентов $72 \pm 4,21$ года. Индекс коморбидности (число сопутствующей соматической патологии на одного индивида) составил $4,5 \pm 0,84$. Особенности дебюта заболевания отмечены в таблице 1.

Экстренная госпитализация потребовалась 5 пациентам в связи с клиникой кишечной непроходимости. У 62 пациентов заболевания были выявлены в ходе диспансерного наблюдения (кровь в кале) и при активном посещении терапевта и гастроэнтеролога. Все пациенты были прооперированы, в 84% радикально, у 16% пациентов сохранялись метастазы вторичного характера в печень. Отдаленные метастазы не фиксировались (данные КТ/МРТ). Всем пациентам была назначена стандартная схема адъювантной химиотерапии XELOX в количестве 8 процедур.

С информированного согласия пациентов в комплексное лечение были добавлены фитопрепараты, на-

Таблица 1
Частота встречаемости основных клинических симптомов у пациентов с метастатической формой колоректального рака

Признаки	Частота встречаемости, %
Слабость	98
Снижение аппетита	86
Изменение пищевых привычек, отказ от мяса	84
Снижение массы тела более 10%	90
Нарушение стула:	100
Запоры	98
Поносы	1,5
Тошнота	15
Рвота	2,1
Боли:	52
Локальные	25
Диффузные	27

правленные на изменение вертикали иммунной системы с активацией врожденного и адаптивного иммунитета [4].

Основу сборов составили адаптогены: *Panax ginseng*, *Eleutherococcus*, *Aralia* и *Inonotus obliquus*. Лекарственная форма употребления – отвар. Кратность употребления 6 раз в день по 150 мл в течение дня, длительно или не менее 6 мес.

Методы контроля: клинические (нивелирование симптомов астеновегетативного синдрома, стабилизация веса), лабораторные (восстановление гемоглобина, эритроцитов и их морфологических показателей, нормализация уровня лейкоцитов и значений лимфоцитов не менее 19%, снижение СОЭ до возрастной нормы, стабильные параметры гемостаза – Д-димер, уровня белка не менее 66 г/л, значения уровня основных онкомаркеров – РЭА до 50 нг/мл, АФП до 5 нг/мл, ХГЧ до 10 нг/мл) и инструментальные методы диагностики КТ/МРТ в режиме после операции 1 раз в 6 месяцев.

Результаты и обсуждение

Во всем мире колоректальный рак (КРР) является не только актуальной проблемой современной онкологии, но и одной из главных проблем общественного здравоохранения [1–3, 7–10]. На сегодняшний день, по данным American Cancer Society, National Cancer Institute, European Society for Medical Oncology, Российского общества клинической онкологии, принято считать, что понятие КРР включает в себя рак, развивающийся в ободочной и прямой кишке [8, 10–11]. Однако у онкологов всего мира нет единой точки зрения по вопросам диагностики, лечения и наблюдения больных КРР. Об этом говорит существование клинических рекомендаций по диагностике, лечению и наблюдению больных как КРР, так и раком ободочной и прямой кишки [8, 11–13]. В то же время Европейское общество медицинской онкологии разработало рекомендации по диагностике и лечению рака только анального канала [13]. Российское общество

клинической онкологии, говоря про рак ободочной и прямой кишки в своих рекомендациях, также приравнивает каждый к КРР [7, 10]. В связи с этим под термином КРР можно считать злокачественную опухоль всей толстой кишки, включая прямую.

Патоморфология КРР представлена аденокардиомами разной степени дифференцировки. Метастазы в лимфатические узлы по ходу кровеносных сосудов, гематогенные – чаще всего в печень, легкие, иногда кости и мягкие ткани.

Пример. Патоморфологическое заключение, пациента К., 78 лет:

1. Аденокарцинома G2 слепой кишки pT3 pN1b(2/31) pM1(hep), L1, V0, Pn0, R0. 2. Аденокарцинома G2 ректосигмоидного отдела pT3 pN1b(3/18) pM1(hep), L1, V1, Pn0, R0. 3. Метастазы колоректальной аденокарциномы в печень. 4. Хронический холецистит, полиповидная форма холестероза слизистой оболочки желчного пузыря.

МКБ-10: C18.0, C19.

ICD-O: C180, C182–C189, C199; LARGE INTESTINE, (EXCL. APPENDIX); 8140/3; Adenocarcinoma, NOS; ADENOCARCINOMA, NOS;

C220; LIVER; 8140/6; Adenocarcinoma, metastatic, NOS. Аденокарцинома (рис.).

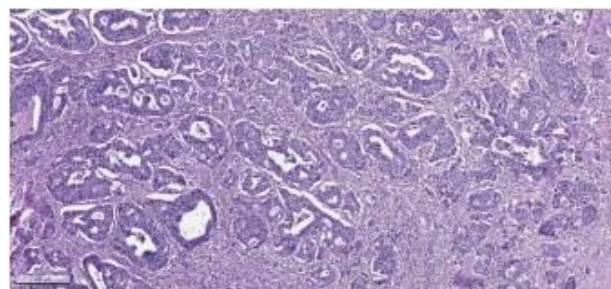


Рис 1. Аденокарцинома Микрофото #1. Препарат: 88310-1-9-1.

Клиническая картина. Симптомы рака существенно различаются в зависимости от локализации опухоли. При правосторонней локализации (чаще слепая кишка) наиболее частыми и ранними симптомами опухолевой инфильтрации являются боли, анемия, очень часто удается прощупать опухоль плотной консистенции с неровной поверхностью, малоподвижную, умеренно болезненную. В 25% случаев первыми симптомами заболевания является лихорадка.

При левосторонней локализации на первое место выходят симптомы, связанные с нарушением пассажа каловых масс: стойкий запор, сопровождающийся чувством тяжести и урчания в животе.

Поводом для повышенного интереса к лечению КРР с отдаленными метастазами является, с одной стороны, неуклонный рост заболеваемости, частота запущенных форм, отсутствие тенденции к улучшению отдаленных результатов, а с другой, тот факт, что совершенствование хирургической техники, успехи анестезиологии и реанимации, мощные антибактериальные препараты позволили резко сократить число послеоперационных осложнений и летальность.

Успехи химиотерапии (появление новых лекарственных препаратов и схем лечения) позволяют надеяться на возможность успешного воздействия на неудаленные очаги опухоли. Накоплен уже солидный опыт лечения больных диссеминированным КРР после удаления первичного очага с применением современных схем (FOLFOX, XELOX, FOLFIRI), что позволяет улучшить отдаленные результаты.

Фундаментальные исследования молекулярной биологии создали предпосылки для разработки таргетных лекарств, прицельно воздействующих на биомолекулы-мишени в клетках. Впервые эти исследования начал проводит Пауль Эрлих, ему же принадлежит термин «магическая пуля», ставший прообразом рационального поиска лекарств. Идея инактивировать «враждебные» белки в теле человека при помощи антител обсуждалась в медицинских кругах с начала 1970-х годов [1, 5, 6]. Производство моноклональных антител впервые удалось «поставить на поток» благодаря методу создания гибридом, разработанному иммунологами Сезаром Мильштейном и Жоржем Келером.

В настоящее время это лечение с эффектом дополняют таргетные препараты (бевацизумаб, эрбитукс и др.), механизм действия которых заключается в блокировании ангиогенеза в опухоли.

К сожалению, несмотря на успехи в лечении метастатической формы КРР, до сих пор лечение не имеет единых стандартов и унифицированной тактики. В современной литературе недостаточно полно, а порой и противоречиво освещены вопросы, касающиеся возможностей улучшения отдаленных результатов лечения больных с диссеминированным раком толстого кишечника.

Основными проблемами современных схем лечения являются низкая приверженность к лечению (возраст, депрессия, нежелание родственников помочь), экономическая составляющая (особенно при лечении таргетными препаратами) и наличие побочных эффектов. Значительное количество побочных эффектов дают даже современные химиотерапевтические препараты и препараты таргетной терапии. Все это поддерживает значительная летальность: в структуре онкологической смертности КРР занимает 4-е место у мужчин и 3-е место – у женщин [12, 7]. По данным [5, 6, 8, 10], комбинированные формы лечения помогают сохранить и продлить жизнь от 3 до 10 и более лет.

Наиболее приемлемым выходом из ситуации является комбинация стандартных методов лечения и официальной фитотерапии в указанных сборах.

В таблице 2 представлены клинико-лабораторные данные у пациентов на стандартной химиотерапии – 21 чел. и показатели 46 пациентов, дополнительно получающих фитотерапию.

Как видно из табл. 2, есть наглядная положительная динамика лабораторных параметров у пациентов с фитотерапевтическим сопровождением. У данного контингента пациентов нет анемии, лимфопении, повышение Д-димера не критическое, определяется более значимое снижение онкомаркеров, особенности РЭА.

Таблица 2

Динамика лабораторных параметров у пациентов групп сравнения

Показатели	Группа без фитосопровождения	Группа с фитосопровождением
Нб, г/л	113±9,22	121±8,47
RBC, 10 ¹²	3,8±0,23	4,2±0,38
МСНС, г/л	313±2,86	320±3,01
WBC, 10 ⁹	4,2±0,32	4,7±0,45
LYM, %	18±0,96	22,3±1,48
СОЭ, мм/ч	11±0,11	5±0,31
BELOK, г/л	65,7± 4,53	69,4±3,63
Д-димер, мкг/мл	1,02±0,08	0,62±0,032
РЭА, 0–3 нг/мл	51,4±3,51	15,23±1,17
АФП, 0–6,7 МЕ/мл	5,46±0,47	2,51±0,24
ХГЧ, 0–5 МЕд/л	0,23±0,01	0,21±0,012

В динамике наблюдения – 13 месяцев у 2 пациентов из группы без фитосопровождения были диагностированы единичные метастазы в печень (1) и в легкие (2), что потребовало изменения химиотерапевтического и иммунобиологического профилей лечения. Летальные исходы в двух группах не зафиксированы в указанном временном интервале.

Отдельно необходимо остановиться на таком клиническом синдроме, как депрессия. Из 67 пациентов 28 человек не знали свой диагноз (41,79%), из них 7 из первой группы и 21 (45,65%) из группы сравнения (стандартная химиотерапия плюс фитотерапия). Именно у данного контингента пациентов интересна динамика симптомов депрессии. У всех 7 (25%) пациентов из первой группы фиксировались симптомы депрессии: снижение эмоционального тонуса, интереса к окружающим (в том числе и работе), нарушения сна, раздражительность, иногда плаксивость и только у трех пациентов второй группы сравнения были зафиксированы раздражительность и нарушение сна (14,28%).

Заключение

Делая выводы по нашему проспективному исследованию, необходимо еще раз подчеркнуть значимость онкологических заболеваний в структуре общей летальности и необходимость использования фитотерапевтических препаратов на фоне проведения стандартных и высокотехнологичных методов лечения.

Лекарственные средства из группы фитотерапевтических значительно улучшают состояние пациента, в том числе и психоэмоциональное, нивелируют побочные эффекты химиотерапии, способствуют нормализации лабораторных показателей.

Литература

1. Алиев Ф.Ш., Десятов Е.Н., Крутских А.Г., Алиев В.Ф., Лейманченко П.И. Эпидемиология колоректального рака: мировые и региональные тенденции // *Медицинская наука и образование Урала*, 2016, № 4. С. 125–128.
2. Алиев В.А., Расулов А.О., Маргарян А.Г., Барсуков Ю.А. Современные возможности лечения метастатического колоректального рака // *Вестник ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина*, 2015. Том. 26, № 1. С. 15–22.
3. Огнерубов Н.А., Иванников А.А., Милованов В.В., Чанг В.Л. Колоректальный рак в Тамбовской области: некоторые аспекты эпидемиологии // *Вестник Тамбовского университета*. Серия: Естественные и технические науки, 2015, № 6. С. 1679–1684.
4. Сепиашвили Р.И. *Физиология иммунной системы*. М.: Медицина, 2019. 360 с.
5. Трякин А.А., Артамонова Е.В., Болотина Л.В., Гордеев С.С., Моисеенко В.М. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки // *Злокачественные опухоли*, 2016, № 4. Спец. вып. 2. С. 248–265.
6. Трякин А.А., Артамонова Е.В., Болотина Л.В., Гордеев С.С., Моисеенко В.М. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака прямой кишки // *Злокачественные опухоли*, 2016. № 4. Спец. вып. 2. С. 266–285.
7. Федоров В.Э., Поделякин К.А. Эпидемиологические аспекты колоректального рака (обзор) // *Медицинский альманах Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского*, 2017, № 4(49). С. 145–148.
8. American cancer society. *Colorectal cancer*. 2017. URL: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer.html> (accessed 29.05.17)
9. American Cancer Society. What is colorectal cancer? 2017. URL: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/about/what-is-colorectal-cancer.html> (accessed 29.05.17).
10. National Cancer Institute. Colorectal cancer. 2017. URL: <https://www.cancer.gov/types/colorectal> (accessed 29.05.17).
11. Van Cutsem E., Nordlinger B., Cervantes A. ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of advanced colorectal cancer. *Minimum Clinical Guidelines of the European Society for Medical Oncology (ESMO)*. М. 2010. С. 119–123.
12. Van Cutsem E., Pahlman L., Cervantes A. ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of rectal cancer. *Minimum Clinical Guidelines of the European Society for Medical Oncology (ESMO)*. М. 2010. С. 130–136.
13. Van Cutsem E., Northover J.M.A., Cervantes A. ESMO Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Follow-up of Anal Cancer. *Minimum Clinical Guidelines of the European Society for Medical Oncology (ESMO)*. М. 2010. P. 137–146.

Phytotherapeutic support of patients with oncological diseases of gastrointestinal tract

**M.V. Belyusenko¹, E.A. Levkova¹, S.Z. Savin², R.I. Sepiashvili¹,
V.N. Nelyubin³, T.A. Slavyanskaya¹**

¹Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow

²Pacific State University, Khabarovsk

³A.I. Evdokimov Research University of Medicine and Dentistry, Moscow

Oncological diseases occupy a leading place in the structure of general mortality. The article shows the need to use phytotherapeutic drugs against the background of standard hightech methods of treatment. It has been shown that phytotherapeutic drugs significantly improve the patient's condition, including psychoemotional ones, leveling the side effects of chemotherapy, contributing to the normalization of laboratory parameters.

Keywords: immunology, oncology, gastrointestinal cancer, laboratory diagnostic parameters, phytocorrection.

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В НЕХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ПАРОДОНТИТОВ

В.Н. Нелюбин¹, В.П. Мудров², М.С. Мяндиев³, Р.И. Сепиашвили⁴

¹Научно-исследовательский медико-стоматологический институт
Московского государственного медико-стоматологического университета
им. А.И. Евдокимова, Москва

²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

³Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова, Москва

⁴Российский университет дружбы народов, Москва

Известно, что в патогенезе заболеваний пародонта принимает непосредственное участие так называемая пародонтопатогенная микрофлора. Использование ПЦР в реальном времени позволяет анализировать состав микрофлоры и контролировать количество микроорганизмов, обеспечивая возможность динамического наблюдения за состоянием микробиоценоза ротовой полости. Методом ПЦР в реальном времени оценивали качественный и количественный состав пародонтопатогенной микрофлоры до и после консервативной терапии пародонтитов. Проводили сравнение показателей при традиционном лечении и с применением препарата, содержащего фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Терапевтический эффект оценивался по медиане (Me) кратности снижения количества патогенов после лечения. Включение в комплекс лечения препарата с фактором роста эндотелия сосудов улучшает результаты противовоспалительной терапии. Однако следует отметить, что количественные результаты могут варьировать у каждого конкретного пациента. Поэтому сравнение нужно проводить индивидуально.

Ключевые слова: пародонтит, иммуномодулирующая терапия, VEGF.

Адрес для корреспонденции: Доктор мед. наук В.Н. Нелюбин
НИМСИ, МГМСУ им. А.И. Евдокимова
143091 Московская обл., Краснознаменск, ул. Гагарина, 11–68
УДК 616.31

Развитие медицины привело к пониманию того, что почти любая патология является причиной или следствием иммунологических нарушений, которые способствуют хронизации основного заболевания и возникновению его осложнений. Доказанным фактом считается нарушение иммунологической реактивности при воспалительных заболеваниях пародонта как на тканевом, так и на системном уровнях. В ряде случаев без применения иммунокорригирующих средств быстрое и полное излечение пациентов представляется затруднительным [15, 16].

В настоящее время применение иммуностимулирующих препаратов локально считается наиболее перспективным направлением в использовании иммунотерапии при заболеваниях пародонта [18–20].

Использование иммуностимулирующих препаратов в комплексной терапии заболеваний пародонта предложено и широко применяется на протяжении более чем 30 лет. В качестве таких средств отмечены пластины ЦМ и Тонзилана, разработанные на основе природных биологически активных веществ. Было показано, что их использование способствует повышению уровня секреторного и сывороточного IgA, при этом нормализуется неспецифиче-

ская резистентность тканей ротовой полости за счет увеличения уровня активности лизоцима. Повышается стойкость капилляров десны за счет снижения проницаемости стенок капилляров [7].

В другой работе отмечена целесообразность включения в комплексную терапию иммуностимулирующих средств Имудон, Полиоксидоний, Беталейкин. При использовании этих препаратов автор указал на четкую тенденцию к увеличению CD3⁺CD8⁺ лимфоцитов периферической крови. В то же время уровень в крови CD16⁺ лимфоцитов снижался. Значения IgA превышали показатели в группе сравнения. Отмечено повышение уровня ЦИК, отражающего активность воспалительного процесса. Исследование содержания цитокинов в слюне подтверждало активность воспалительного процесса. У всех пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней и тяжелой степени до лечения было отмечено характерное для хронического течения повышение уровня цитокинов (ИЛ-10, ФНО α) по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,001$). При этом имела место прямая корреляционная зависимость ($r = 0,61$; $p < 0,01$) между степенью тяжести и изменениями иммунологических показателей [1].

Показана эффективность включения препаратов *Имудон*, *Остеогенон* и *Циклоферон*, а также индукторов интерферона в комплексную терапию генерализованного пародонтита, что повышало устойчивость к вирусной составляющей микробиоты полости рта [8].

Иммуномодулятор *Беталейкин* успешно применяется при лечении острых и хронических инфекционно-воспалительных процессов различной этиологии и локализации. В частности, имеются сообщения о высокой эффективности *Беталейкина* в лечении хронического гнойного риносинусита, хронического гнойного среднего отита, гнойно-деструктивных процессов в легких и гнойных ран мягких тканей, вирусных кератоконъюнктивитов, а также в комплексной терапии гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области. Вполне вероятно, что такое регуляторное влияние на клетки иммунной системы повышает эффективность иммунной защиты от инфекций при ВЗП. В условиях клинического применения *Беталейкина*, при введении препарата в организм человека, в дополнение к прямому повышению устойчивости клеток к инфекции может происходить активация иммунной защиты от инфекций. Измененный под влиянием *Беталейкина* спектр синтезируемых цитокинов может активировать макрофаги, NK-клетки, цитолитические Т-клетки или какие-то другие механизмы иммунитета, защищающие организм от инфекций [14].

Есть результаты применения иммуномодулятора *Гепон* в комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита. Доказана эффективность в плане восстановления баланса цитокинового профиля в содержимом пародонтальных карманов. Показано, что местное применение *Гепона* позволяет повысить качество лечения, сократить сроки предоперационной подготовки до 10 дней (при традиционном лечении 14–16 дней), ускорить послеоперационную реабилитацию больных и добиться стабильной ремиссии в 82% случаев при хроническом пародонтите легкой степени и 77% при пародонтите средней степени через 6 месяцев наблюдения [2].

Клинические исследования, проведенные другими авторами, подтверждают лечебный эффект препарата 8% аскорбата хитозана. Этот эффект может быть обусловлен пролонгированной санацией пародонтальных карманов благодаря антибактериальной активности хитозана и его иммуномодулирующему действию на эффекторы врожденного и адаптивного иммунитета. Противовоспалительное действие препарата 8% аскорбата хитозана связано с супрессией продукции ФНО α , а изменения уровней цитокинов ФНО α и ИЛ-1 в жидкости пародонтальных карманов в ходе лечения являются отражением процессов массового рекрутирования, праймирования и продления срока жизни нейтрофилов, осуществляющих основную защиту от пиогенных бактерий и способных существовать в анаэробных условиях пародонтального кармана. В связи с этим вызывает интерес динамика клинических показателей состояния тканей пародонта на фоне применения 8% аскорбата хитозана в комплексной терапии генерализованного пародонтита [6].

В отечественной практике применяются и другие иммуномодуляторы: *Циклоферон*, *Цитофлавин*, *Полиоксидоний*, *Беталейкин* и др. [3–5, 10–13].

Исследования в области применения иммуномодулирующих препаратов в лечении заболеваний пародонта успешно продолжаются. Публикуются результаты использования препаратов, содержащих антитела к провоспалительным цитокинам, например к ФНО α . Данные препараты снижают интенсивность воспалительной реакции тканей пародонта [17].

Перспективным направлением в лечении воспалительных заболеваний пародонта является местное применение различных гелей, содержащих компоненты, активирующие регенеративные процессы.

Коллективом российских ученых разработан новый отечественный препарат в форме геля – *Ребон. Гель для дёсен*, содержащий фактор роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor, VEGF) и показана его эффективность при лечении пародонтитов [9]. Препарат представляет собой комплекс из рекомбинантного фактора роста эндотелия сосудов VEGF и биорезорбируемых углеводов на основе карбоксиметилцеллюлозы, способной формировать клеточную основу аналогичную природному экстраклеточному матриксу.

Механизм действия геля обусловлен составляющими препарата. Основным действующим началом является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Фактор роста эндотелия сосудов является мощным фактором ангиогенеза и способствует увеличению проницаемости микрососудов. Образование новых капилляров обеспечивает улучшение микроциркуляции в очаге воспаления. Кроме того, VEGF вызывает усиленную миграцию моноцитов и макрофагов в очаг воспаления, тем самым способствует элиминации микроорганизмов и усилению регенерации тканей. Для обеспечения баланса pH содержит соли натрия, калия и фосфора.

Задачей настоящего исследования было определить эффективность применения данного препарата в терапии хронических пародонтитов легкой и средней степени тяжести.

Пациенты, материалы и методы

Для решения поставленной задачи были сформированы две группы пациентов. В первую группу вошли 17 пациентов, из них с пародонтитом легкой степени тяжести было 10 человек, а с пародонтитом средней степени 7 человек (4 мужчин и 3 женщины). Им проводили традиционную терапию, включающую вскрытие подслизистого или поднадкостничного очага воспаления, закрытый кюретаж, удаление над- и поддесневых зубных отложений, при необходимости – снятие несъемных ортопедических конструкций.

Исследуемую группу (группа 2) составили 19 человек с диагнозом пародонтит легкой и средней степени тяжести в количестве 9 (5 мужчин и 4 женщины) и 10 (по 5 мужчин и женщин) соответственно. Данным пациентам проведена комплексная терапия пародонтита с применением геля, содержащего фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) *Ребон. Гель для дёсен*. Препарат вводили в пародонтальный карман однократно в первый, второй и на седьмой день лечения.

Препарат *Ребон. Гель для дёсен* (ООО «ДжиЭф Групп», Россия) представляет собой комплекс из реком-

Таблица 1

Результаты количественного определения представителей пародонтопатогенной микрофлоры (коп./мл) пациентов группы 1 и 2 до и после лечения

Показатель	<i>A. actinomycetemcomitans</i>	<i>F. nucleatum</i>	<i>P. endodontalis</i>	<i>P. gingivalis</i>	<i>P. intermedia</i>	<i>T. forsythia</i>	<i>T. denticola</i>
Лечение без геля (n=17)							
Me до леч	100,0	25008,0	68482,0	5397,0	1281,0	55719,0	22888,0
Me после	5,0	11856,0	43933,0	5397,0	55719,0	128782,0	1251,0
p	0,027	0,28	0,001	0,001	0,334	0,019	0,051
Лечение с гелем (n=19)							
Me до леч	15,0	252000,0	157500,0	3261,0	211900,0	654000,0	4342000,0
Me после	0	11600,0	1875,0	12388,0	12800,0	121000,0	659000,0
p	0,009	0,001	0,005	0,421	0,001	0,030	0,016

бинантного фактора роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor, VEGF) и биорезорбируемых карбогидратов на основе карбоксиметилцеллюлозы, способной формировать клеточную основу аналогичную природному экстраклеточному матриксу. Содержит соли натрия, калия и фосфора для обеспечения баланса pH тканей. Продукция изготовлена в соответствии с Техническими условиями ТУ 20.42.18-001- 04525952-2017 и соответствует требованиям Технического регламента Таможенного союза «О безопасности парфюмерно – косметической продукции» (ТР ТС 009/2011).

Наличие микрофлоры определяли методом ПЦР в реальном времени в качественном и количественном вариантах на приборах «CFX-96», фирмы «Bio-Rad», США и «Rotor Gene3000», производства «Corbett Research», Германия. У пациентов указанных выше групп количественным методом ПЦР в реальном времени определяли наличие *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. endodontalis*, *T. denticola*, *T. forsythia*, *P. intermedia*, *F. nucleatum* до лечения и на 14 сутки после лечения.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы SPSS версия 12.0. Использовали расчет непараметрического критерия Вилкоксона для сравнения медиан (Me) двух и более связанных выборок. Достоверными принимались значения при $p < 0,05$.

Полученные результаты

Основным критерием эффективности применения иммуномодулирующего геля считали снижение количе-

ства исследуемых микроорганизмов, полученных из зубодесневой жидкости пациентов обеих групп до и после лечения. Результаты представлены в таблице 1.

При сравнении полученных данных было обнаружено, что снижение количества патогенных микроорганизмов происходит, как в первой, так и во второй группах. Использование иммуностропного геля вызывало снижение в большей степени в отношении *A. actinomycetemcomitans*, *F. nucleatum*, *P. intermedia*, *T. denticola*. В то же время изменение количества *P. gingivalis* и *T. forsythia* показало обратную тенденцию.

Полученные данные позволяют предположить, что использование иммуномодулирующего препарата *Релбон. Гель для дёсен* повышает качество нехирургической терапии хронических пародонтитов. Однако следует отметить, что количественные результаты могут варьировать у каждого конкретного пациента. Поэтому сравнение нужно проводить индивидуально.

Таким образом, расширение наших знаний о биологии процессов, происходящих в системе иммунитета при воспалительных заболеваниях и, в частности, при патологии пародонта, позволит разрабатывать новые методы лечения, предназначенные для повышения эффективности комплексного лечения воспалительных заболеваний пародонта. Применение иммуностропных препаратов в комплексной терапии данной нозологии представляет практический интерес, все более широко используется и имеет дальнейшие перспективы.

Литература

- Блашкова С.Л. Разработка критериев качества патогенетической терапии хронического генерализованного пародонтита. // Дисс. на соиск. степени д.м.н. 2010. Казань. 242 с.
- Булкина Н.В., Глыбочко А.П. Клинико- иммунологическая оценка эффективности применения в комплексной терапии воспалительных заболеваний пародонта иммуномодулирующего препарата «Гепон» // Саратовский научно-медицинский журнал. 2009. Том 5. № 2. С.238–242.
- Голомазова Е.А. Клинико-лабораторное исследование эффективности применения траскодента в комплексной терапии больных пародонтитом // Автореферат дис. канд. мед. наук. 2013. Саратов. 23 с.
- Дубровин Д.С. Применение Полиоксидония для коррекции течения пародонтита на фоне иммунодефицитного состояния: Экспериментальное исследование // Автореферат дисс. канд. мед. наук. 2004. Москва. 23 с.

5. Зубаирова Г.Ш. Совершенствование лечения хронического генерализованного пародонтита с использованием комплекса иммуномодулирующего и пробиотического препаратов // *Автореферат дисс. канд. мед. наук.* 2009. Казань. 19 с.
6. Иванов П.В., Булкина Н.В., Зудина И.В., Ведяева А.П., Зюлькина Л.А. Клинико-иммунологическая оценка эффективности местного применения 8%-го аскорбата хитозана в комплексном лечении больных генерализованным пародонтитом // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки.* 2015. № 2 (34). С. 68–74.
7. Ипатова Е.В. Клинико-физиологические показатели состояния тканей пародонта при применении препаратов на основе биологически активных веществ в комплексном лечении пародонтита. // *Дисс. канд. мед. наук.*, 2004. Санкт-Петербург. 115 с.
8. Исмоилов А. А. Частота распространения основных стоматологических путей повышения адаптационных возможностей органов полости рта. // *Дисс. канд. мед. наук.* 2012. Омск. 217 с.
9. Мудров В.П., Воробьева Е.С., Лисюк Е.Ю. и др. Применение ростовых факторов в терапии пародонтита. // *Медицинская иммунология.* 2018. Том 20. № 3. С. 437–444.
10. Никулина О.М. Применение обогащенной тромбоцитами плазмы, с остеопластическим материалом, в комплексном лечении пародонтита: экспериментально-клиническое исследование. // *Автореферат дисс. канд. мед. наук.* 2010. Москва. 24 с.
11. Ордян Л. Л. Применение препарата цитофлавин в комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита: экспериментально-клиническое исследование // *Автореферат дисс. канд. мед. наук.* 2013. Старая Купавна. 22 с.
12. Постнова Н.В. Оценка эффективности применения препарата ленимента циклоферона в комплексной терапии пародонтита // *Автореферат дисс. кан. мед. наук.* 2007. Москва. 25 с.
13. Сафонова Т.А. Клинико-иммунологическое исследование эффективности применения препарата "Беталейкин" в комплексном лечении пародонтита // *Автореферат дисс. канд. мед. наук.* 2010. Екатеринбург. 22 с.
14. Сафонова Т.А., Долгушин И.И., Бутюгин И.А. Клинико – иммунологическая эффективность применения беталейкина при хроническом генерализованном пародонтите // *Проблемы стоматологии.* 2009. № 5. С. 44–47.
15. Сепиашвили Р.И. *Физиология иммунной системы.* // Медицина–Здоровье, 2019. 360 с.
16. Цепов Л.М., Орехова Л.Ю., Николаев А.И., Михеев Е.А. Средства и способы коррекции местного иммунитета и факторов защиты полости рта в комплексной терапии воспалительных заболеваний пародонта. // *Пародонтология.* 2005. № 4 (37). С. 3–7.
17. Cotti E., Mezzana S., Schirru E. et al. Healing of Apical Periodontitis in Patients with Inflammatory Bowel Diseases and under Anti-tumor Necrosis Factor Alpha Therapy // *J. Endod.* 2018. Dec.44 (12). P.1777–1782.
18. Tie Shi, Ying J., Yibin Miao et al. IL-10 secreting B cells regulate periodontal immune response during periodontitis // *Odontology.* 2020 Jul; Vol. 108. #3: 350–357.
19. Yingzhi Gu, Xiaozhe Han. Toll-Like Receptor Signaling and Immune Regulatory Lymphocytes in Periodontal Disease // *Int J. Mol. Sci.* 2020 Vol. 21. #9. p. 3329. doi: 10.3390/ijms21093329.
20. R Warren Sands, Catia S Verbeke, Kazuhisa Ouhara et al. Tuning cytokines enriches dendritic cells and regulatory T cells in the periodontium // *J. Periodontol.* 2020. 9;10.1002/JPER.19-0411. doi: 10.1002/JPER.19-0411.

Immunomodulating therapy in non-surgical treatment of chronic periodontitis

V.N. Nelyubin¹, V.P. Mudrov², M.S. Myandiev³, R.I. Sepiashvili⁴

¹A.I. Evdokimov Research University of Medicine and Dentistry, Moscow

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

⁴Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow

It is known that the so-called periodontal pathogenic microflora is directly involved in the pathogenesis of periodontal diseases. The use of PCR in real time allows you to analyze the composition of microflora and control the number of microorganisms, providing the possibility of dynamic monitoring of the state of the microbiocenosis of the oral cavity. Real-time PCR was used to assess the qualitative and quantitative composition of periodontal pathogenic microflora before and after conservative treatment of periodontitis. Comparison of parameters with traditional treatment and with the use of a preparation containing vascular endothelial growth factor (VEGF) was carried out. The therapeutic effect was assessed by the median (Me) fold reduction in the number of pathogens after treatment. The inclusion of a drug with vascular endothelial growth factor in the treatment complex improves the results of anti-inflammatory therapy. However, it should be noted that quantitative results may vary from patient to patient. Therefore, the comparison must be made individually.

Keywords: periodontitis, immunomodulatory therapy, VEGF.

ИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕАЛИЗАЦИИ ФЕНОТИПА ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ С ФИКСИРОВАННОЙ ОБСТРУКЦИЕЙ

А.Ю. Крапошина^{1,2}, Е.А. Собко^{1,2}, И.В. Демко^{1,2},
О.В. Казмерчук¹, Ю.И. Абрамов¹, А.Б. Кацер¹, Н.С. Эйдемиллер²,
О.А. Смирнова², Ю.Г. Толмачева²

¹Красноярский государственный медицинский университет
им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск
²Краевая клиническая больница, Красноярск

Изучены клиничко-функциональные, иммунологические и лабораторные особенности тяжелой бронхиальной астмы (БА) с фиксированной обструкцией. 118 человек с БА тяжелого течения были разделены на три группы: в I включены больные тяжелой БА с фиксированной обструкцией (n=64), во II группу – больные БА с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) (n=14), в III группу – пациенты с тяжелой БА без фиксированной обструкции дыхательных путей (n=40). Во всех группах выявлены однотипные изменения в показателях иммунограммы: снижение CD4⁺ клеток, CD3⁺CD16⁺CD56⁺, увеличение CD19⁺ клеток, CD45RA⁺CD4⁺, CD3⁺HLADR⁺ и CD3⁺CD16⁺CD56⁺, экспрессирующих NKT-клетки, в плазме крови в сравнении с контролем во всех группах. Отмечено значительное увеличение уровня ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 и периостина в группе больных БА в сочетании с ХОБЛ по сравнению с показателями больных I и III групп и контролем. Продemonстрированная гетерогенность обусловлена отсутствием однозначного представления и понимания механизмов реализации патобиохимических реакций в бронхиальной стенке при тяжелой БА, которые могли бы приводить к развитию фиксированной обструкции дыхательных путей.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, фенотип, фиксированная обструкция дыхательных путей, T2-иммунный ответ, периостин.

Адрес для корреспонденции: А.Ю. Крапошина
Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО
Красноярского государственного медицинского университета
им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, 660011 Красноярск, ул. Восточная, 1
E-mail: angelina-maria@inbox.ru

УДК 616.248-036.11:612.017.1

Бронхиальная астма (БА) по-прежнему остается одним из самых распространенных гетерогенных хронических заболеваний среди всех возрастных групп [4]. В определении подчеркивается, что гетерогенность БА проявляется различными фенотипами заболевания, среди которых особое место отводится тяжелым формам, доля которых составляет всего 5% [2, 5]. В рекомендациях GINA-2018 выделяют пять наиболее распространенных фенотипов БА, среди которых менее изученным остается фенотип БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей (ФОДП) [19]. Данный фенотип ассоциируется с худшим прогнозом, что связано с более частыми обострениями [9] и увеличением смертности [18]. Причины формирования ФОДП при БА до сих пор неизвестны, но они могут быть связаны с ремоделированием стенки дыхательных путей [16].

Регуляторные звенья иммунной системы определяют клеточный состав воспаления, спектр и активность продукции цитокинов, направленность взаимодействия иммунокомпетентных клеток. Именно дисбаланс в со-

отношении Th1/Th2 лимфоцитов определяют тип иммунного реагирования и являются основой воспаления при БА [3]. Чаще всего при БА в стенке дыхательных путей воспаление реализуется при помощи T2-иммунного ответа, опосредованного Т-хелперами 2-го типа (Th2) и врожденными клетками лимфоидной системы (ILC-2), с образованием ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, периостина и вовлечением в процесс эозинофилов [12,14]. При определенных условиях эозинофилы могут рекрутироваться в легкие. Так, данные многих исследований подтверждают роль эозинофильного воспаления у пациентов с ФОДП [1, 13,15].

Изучение процессов патогенеза на клеточном и молекулярном уровнях приводит к пониманию персонализированной медицины и определяет перспективные направления научных исследований [3]. Так, Е. Bradley с соавторами представили данные рандомизированных клинических исследований SIROCCO и CALIMA, по результатам которых выявили уменьшение количества

обострений и госпитализаций, улучшение контроля над заболеванием в группах пациентов с ФОДП и без ФОДП по сравнению с плацебо после использования генноинженерных препаратов. Однако пациенты, имеющие ФОДП, характеризовались лучшим ответом на лечение, что выражалось, прежде всего, в улучшении спирометрических показателей [7].

В связи с этим изучение клинико-функциональных, иммунологических и лабораторных особенностей, а также выявление возможных факторов риска формирования необратимой обструкции дыхательных путей является актуальной темой, так как исследуемый фенотип остается рефрактерным к современной терапии, иммунологически «загадочным» и более тяжелым по течению.

Материалы и методы

Нами было обследовано 118 человек с диагнозом БА тяжелого течения вне обострения заболевания, среди них было 93 женщины (79%) и 25 мужчин (21%), медиана возраста – 56 [49; 63] лет. Группу контроля составили 30 практически здоровых добровольцев, среди них 20 женщин (66,7%) и 10 мужчин (33,3%), медиана возраста – 54 [52; 60] года.

Диагноз тяжелой БА был установлен на основании объема базисной противовоспалительной терапии, соответствующей IV–V ступени согласно рекомендациям GINA-2019, которую получали все больные, включенные в исследование. Пациенты демонстрировали правильную технику ингаляции, имели высокую приверженность к приему базисной противовоспалительной терапии.

В зависимости от наличия или отсутствия фиксированной постбронходилатационной обструкции, определяемой по отношению ОФВ₁/ФЖЕЛ ниже 0,7, пациенты были распределены на три группы. В I группу включены больные тяжелой БА с развитием ФОДП (n=64), не курящие, среди них 51 женщина (79%) и 13 мужчин (21%), медиана возраста – 56,5 [55,5; 64] лет, медиана длительности заболевания – 17 [8; 25] лет. Во II группу вошли больные БА в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) (n=14), среди них 6 женщин (42,86%) и 8 мужчин (57,14%), медиана возраста составила 51 [49; 61] год, медиана длительности заболевания – 10 [6; 23] лет. Стаж курения – 20 [17; 28] лет, ИКЧ (индекс курящего человека) – 180 [77,5; 240], ИПЛ индекс пачка-лет – 15 [11; 23,5], продолжают курить 6 человек. В III группу вошли пациенты с тяжелой БА, не имеющие по функциональным параметрам стойкого ограничения воздушного потока (n=40), среди них 36 женщин (90%) и 4 мужчин (10%), медиана возраста – 55 [51; 62], медиана длительности заболевания – 11 [4; 21] лет.

Критерии включения в исследование: возраст 18–65 лет, тяжелая БА; подтвержденная данными спирографии бронхиальная обструкция (для группы БА с ФОДП показатель ОФВ₁/ФЖЕЛ < 70% после пробы с бронхолитиком; для группы БА в сочетании с ХОБЛ снижение показателя отношения ОФВ₁/ФЖЕЛ < 70% после пробы с бронхолитиком и анамнез курения); для III группы ОФВ₁/ФЖЕЛ > 70% после пробы с бронхолитиком; при

соблюдении соответствующего отмывочного периода после бронходилататоров; приверженность к базисной терапии, возможность правильного использования базисных препаратов, объем базисной терапии, соответствующий IV–V ступени GINA-2019.

Критерии исключения: БА легкой и средней степени тяжести, злокачественные новообразования; тяжелая почечная и печеночная недостаточность; наличие цереброваскулярных патологий; острые и хронические заболевания в фазе обострения; беременность и кормление грудью.

Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Параметры функции внешнего дыхания регистрировали на аппарате общей плетизмографии «ErichEger» (Германия). Состояние бронхиальной проходимости оценивали методом спирометрии с бронходилатационным тестом (400 мкг сальбутамола). Спирометрия выполнялась в рамках стандартов качества исследований Европейского респираторного общества (European Respiratory Society, ERS) и Американского торакального общества (American Thoracic Society, ATS) [10].

Количество лимфоцитов, экспрессирующих маркеры CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, CD3⁺CD16⁺CD56⁺, CD3⁺HLADR⁺CD45RA⁺CD4⁺, определяли на проточном цитофлуориметре NAVIOS Flow Cytometer с использованием конъюгат-моноклональных антител (МКАТ) к соответствующим антигенам (набор IMK, Becton Coulter (США). Исследование внутриклеточного кислородозависимого метаболизма нейтрофилов выполнялось с помощью НСТ-теста в модификации А.Н. Маянского и М.Е. Виксмана (1979) [6].

Определение IgE проводили методом ИФА с использованием наборов фирмы «Вектор» – IgE общий-ИФА-БЕСТ (Россия). Определение концентрации цитокинов ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13, периостина проводилось согласно инструкции по применению фирмы-производителя, иммуноферментной тест – системы (Platinum ELISA, eBioscience, USA); единица измерения пг/мл.

Контроль БА проводили с помощью анкеты ACQ-5, которая позволяет оценить уровень контроля и риск обострений в будущем.

Статистический анализ. Качественные переменные описаны абсолютными и относительными частотами. Количественные значения представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q1 и Q3), где Q1 – 25 перцентиль, Q3 – 75 перцентиль. При сравнительном анализе групп по количественным признакам использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Значимость различий между группами по качественным признакам проводили с использованием критерия χ^2 . Статистическая обработка была выполнена с помощью программ Microsoft Office Excel и Statistics 2009. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Во всех группах выявлены однотипные изменения в показателях иммунограммы (табл. 1). Отмечается снижение в сравнении с группой контроля CD4⁺ клеток с

Таблица 1

Лабораторные и иммунологические показатели
больных тяжелой бронхиальной астмой (Me[Q1;Q3])

Показатель	I группа (n=64)	II группа (n=14)	III группа (n=40)	Контроль (n=17)	Значимость различий
Лимфоциты, %	20,9 [5,4; 28,6]	17,8 [3,2; 30,7]	23,5 [3,5; 29,7]	18,6 [4,6; 20,3]	p ₁₋₂ =0,80; p ₁₋₃ =0,63; p ₂₋₃ =0,78
CD3 ⁺ CD19 ⁺ , %	68,00 [58,9; 74,5]	70,7 [66,9; 73,7]	69,9 [62,9; 76,4]	72 [69,2; 74]	p ₁₋₂ =0,46; p ₁₋₃ =0,39; p ₂₋₃ =0,89
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	39,6 [34,1; 49,8]*	44,7 [37,7; 50,6]*	46,4 [33,5; 53]*	57 [48,7; 57,8]	p ₁₋₂ =0,41; p ₁₋₃ =0,23; p ₂₋₃ =0,96
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	23,4 [17,2; 27,1]	18,75 [17,2; 25,1]	21,8 [14,3; 27,1]	19,1 [17,8; 21,9]	p ₁₋₂ =0,60; p ₁₋₃ =0,60; p ₂₋₃ =0,97
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,8 [1,4; 2,68]*	2,4 [1,3; 3,05]	2,15 [1,6; 2,8]*	2,9 [2,5; 3]	p ₁₋₂ =0,56; p ₁₋₃ =0,24; p ₂₋₃ =0,99
CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	9,2 [4,5; 15,7]*	8,65 [5,55; 12,4]*	9,3 [5,5; 11,2]*	13 [11; 14,2]	p ₁₋₂ =0,98; p ₁₋₃ =0,97; p ₂₋₃ =0,92
CD3/16/56 ⁺ , %	2,6 [1,5; 4,4]*	3,05 [1,85; 4,75]*	1,65 [0,7; 2,4]*	0,6 [0,3; 1,5]	p ₁₋₂ =0,63; p ₁₋₃ =0,03; p ₂₋₃ =0,09
CD3 ⁺ HLADR ⁺ , %	4,2 [3,2; 5,7]*	4,80 [4,2; 6,95]*	4,25 [2,9; 6]*	1,9 [1,6; 2,5]	p ₁₋₂ =0,28; p ₁₋₃ =0,76; p ₂₋₃ =0,29
CD45RA ⁺ CD4 ⁺ , %	2,7 [1,2; 4,8]*	5,25 [1,9; 7,3]*	4,4 [2,2; 8,4]*	0,4 [0,2; 2,4]	p ₁₋₂ =0,20; p ₁₋₃ =0,03; p ₂₋₃ =0,87
CD3 ⁺ CD19 ⁺ , %	15,3 [10,8; 23]*	17,2 [12,35; 23,2]*	14,5 [10,3; 19]	11,4 [10,5; 11,9]	p ₁₋₂ =0,76; p ₁₋₃ =0,60; p ₂₋₃ =0,45
Общий IgE, МЕ/мл	208[110;528]*	108 [61,5; 435,5]*	151[50;495]*	31,53[10,52;59,08]	p ₁₋₂ =0,15; p ₁₋₃ =0,30; p ₂₋₃ =0,64
IgA, г/л	1,9 [1; 2,2]*	2,3[1,6; 3,3]	1,75[0,9; 2,45]*	2,7[2,2;3,15]	p ₁₋₂ =0,07; p ₁₋₃ =0,72; p ₂₋₃ =0,07
IgM, г/л	1,4 [0,9; 1,9]	1,1 [1; 1,5]	1,4[0,95;2,5]	1,5[1,3;1,55]	p ₁₋₂ =0,52; p ₁₋₃ =0,48; p ₂₋₃ =0,27
IgG, г/л	7,3[5,2;9,4]*	7,3[6,5; 8,1]	7[5,2; 10,5]	9,15[8,35; 10,3]	p ₁₋₂ =0,81; p ₁₋₃ =0,93; p ₂₋₃ =0,61
HCT	13 [12; 15]*	13[10; 14]	13[12;15]*	10 [8; 13,5]	p ₁₋₂ =0,42; p ₁₋₃ =0,85; p ₂₋₃ =0,50
Фагоцитарный индекс	60 [51; 70]*	52[40; 68]	52[44; 72]*	33 [25; 41]	p ₁₋₂ =0,16; p ₁₋₃ =0,32; p ₂₋₃ =0,56

Примечание: p* – различия между группами и контролем по количественным признакам проводили с использованием критерия Манна–Уитни (p<0,05).

Таблица 2

Показатели цитокинового профиля периферической крови
больных тяжелой бронхиальной астмой (Me[Q1;Q3])

Показатель	I группа (n=64)	II группа (n=14)	III группа (n=40)	Контроль (n=17)	Значимость различий
Периостин, нг/мл	1782,5 [1018; 2768,5]	5790,25 [2587,5; 13005]*	2143,5 [1298; 3595,5]*	1729,25 [632,75; 2308,5]	p ₁₋₂ =0,0009; p ₁₋₃ =0,13; p ₂₋₃ =0,006
ИЛ-4, пг/мл	18,07 [14,31; 22,66]	41,4 [27,02; 43,08]*	16,96 [16,06; 17,68]	17,23 [13,3; 20,23]	p ₁₋₂ =0,0002; p ₁₋₃ =0,33; p ₂₋₃ =0,0002
ИЛ-5, пг/мл	3,08 [1,52; 12,86]	12,86 [5,22; 26,26]*	3,33 [2,33; 12,72]	2,73 [1,95; 3,79]	p ₁₋₂ =0,00; p ₁₋₃ =0,40; p ₂₋₃ =0,02
ИЛ 9, пг/мл	100,4 [29,39; 174,6]	28,92 [26,08; 125,8]	88,74 [29,19; 144,85]	93,78 [72,08; 129,4]	p ₁₋₂ =0,22; p ₁₋₃ =0,54; p ₂₋₃ =0,30
ИЛ 13, пг/мл	12,4 [8,64; 51,55]	47,96 [36,32; 104,9]*	11,53 [8,69; 44,67]	10,04 [8,01; 12,97]	p ₁₋₂ =0,05; p ₁₋₃ =0,71; p ₂₋₃ =0,03

Примечание: p* – различия между группами и контролем по количественным признакам проводили с использованием критерия Манна–Уитни (p<0,05).

одновременным увеличением CD19⁺ клеток, что может свидетельствовать об активации гуморального иммунитета в ходе реализации иммунного ответа при тяжелой БА.

Уровни CD3⁺ и CD8⁺ клеток не отличались от показателей условно здоровых, а вот соотношение CD4⁺/CD8⁺ клеток было статистически значимо снижено у больных I и III групп. Обращает на себя внимание повышение содержания в периферической крови наивных и активированных Т-лимфоцитов (CD45RA⁺CD4⁺ и CD3⁺HLADR⁺ соответственно) в сравнении с параметрами контроля во всех группах.

Увеличение уровня CD3⁺HLADR⁺ лимфоцитов – маркеров поздней и длительной активации Т-лимфоцитов – в сравнении с практически здоровыми людьми, вероятно, связано с активацией одного из патофизиологических механизмов, направленных на реализацию апоптотической гибели клеток, что приводит к ограничению иммунного ответа [8].

Имунофенотипирование лимфоцитов периферической крови показало, что во всех клинических группах наблюдалось статистически значимое снижение натуральных киллеров (CD3⁺CD16⁺CD56⁺) и повышение значения Т-лимфоцитов, экспрессирующих маркеры натуральных киллеров (NKT-клеток), (CD3⁺CD16⁺CD56⁺ клеток), в сравнении с контролем.

В настоящем исследовании активность гуморального звена иммунитета определялась по содержанию иммуноглобулинов в сыворотке крови практически здоровых лиц группы контроля. В гуморальном звене во всех группах выявлено количественное увеличение содержания зрелых В-лимфоцитов в сравнении с контролем. Концентрация IgA и IgG была снижена у больных I и III групп (p<0,05), тогда как уровень общего IgE был повышен во всех группах в сравнении с показателями практически здоровых (p<0,001).

Некоторые исследования показывают прямую зависимость активации маркеров фагоцитарной активности

с увеличением тяжести течения заболевания [11]. Нами также установлено, что при тяжелой БА, независимо от наличия или отсутствия ФОДП, наблюдается повышение фагоцитарного индекса ($p < 0,05$) и кислородозависимого метаболизма нейтрофилов в спонтанном НСТ-тесте ($p < 0,001$) в сравнении с контролем.

При БА чаще регистрируется воспаление второго типа, опосредованное Т-хелперами 2-го типа (Th2), врожденными лимфоидными клетками 2-го типа (ILC-2) и другими типами клеток, участвующими в образовании интерлейкинов ИЛ-4, ИЛ5, ИЛ-9, ИЛ-13 и периостина. Нами изучено содержание данных цитокинов в периферической крови у больных тяжелой БА, включенных в исследование. Любопытно, что значимое повышение периостина – сывороточного белка – предиктора эозинофильного воспаления, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 было зарегистрировано в группе больных БА в сочетании с ХОБЛ по сравнению с показателями больных I и III групп и контролем. Содержание ИЛ-9 не отличалось от показателя практически здоровых (табл. 2).

При анализе лабораторных показателей больных БА с ФОДП обращает на себя внимание, что в 43% случаев наблюдается повышение содержания периостина, в 48% – увеличение ИЛ-4, в 40% – ИЛ-5 и у 43% пациентов регистрируется повышение уровня ИЛ-13 выше верхнего квартиля показателей практически здоровых лиц. В этой группе у 24% обследуемых отмечается увеличение содержания эозинофилов периферической крови выше 300 клеток в 1 мкл.

В группе пациентов БА без ФОДП наблюдается повышение уровня периостина в плазме крови в сравнении с контролем ($p < 0,0001$) и у 61% больных – увеличение содержания эозинофилов периферической крови.

Заключение

Проведенное исследование не выявило каких-либо отличительных особенностей в иммунном статусе и уровне иммуноглобулинов периферической крови у больных тяжелой БА с ФОДП. Наблюдаемые изменения были однотипными при тяжелой БА и не зависели от наличия или отсутствия ФОДП. Так, иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови выявило увеличение содержания наивных Т-лимфоцитов, активированных Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов.

В последнее время отмечается интерес к изучению роли НКТ-клеток при разных заболеваниях. НКТ-клетки являются продуцентами провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и, следовательно,

способны оказывать влияние на течение иммунной реакции. Рядом авторов показана ключевая роль НК-клеток в клиренсе Т-лимфоцитов и гранулоцитов для разрешения воспаления [13, 17]. В исследовании M. Duvall и соавторов отмечено снижение функциональной активности НК-клеток периферической крови у больных БА в отношении элиминации гранулоцитов, несмотря на повышенное высвобождение цитотоксических медиаторов по сравнению с клетками здоровых людей из контрольной группы [11].

Полученные нами данные свидетельствуют о снижении содержания в периферической крови НК-клеток с одновременным повышением НКТ-клеток при тяжелой БА. По мнению ряда исследователей, повышение НКТ-клеток является компенсаторным механизмом иммунной системы, возникающим в ходе развития дисрегуляции клиренса лимфоцитов, опосредованного НК-клетками. Пациенты с тяжелой БА часто используют системные глюкокортикостероиды (СГКС) при ухудшении состояния либо длительно применяют высокие дозы ИГКС. Известно, что СГКС снижают цитотоксические свойства НК-клеток, что может быть одной из причин поддержания воспалительного процесса при тяжелой БА [6].

В настоящем исследовании отмечено значительное увеличение уровня ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 и периостина в группе больных БА в сочетании с ХОБЛ. Вероятно, формирование ФОДП в данной группе ассоциировано не только с курением, но и с активацией клеток, продуцирующих данные цитокины, что подтверждает отрицательная корреляционная взаимосвязь между уровнем ИЛ-5 в периферической крови и показателем ОФВ₁/ФЖЕЛ ($r = -0,78$; $p = 0,03$).

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что группа некурящих больных тяжелой БА с ФОДП неоднородна. Менее чем у 50% пациентов наблюдается повышение содержания в периферической крови цитокинов, ассоциированных с Т2 ответом, а у 24% больных тяжелой БА с ФОДП регистрируется увеличение уровня эозинофилов более 300 клеток в 1 мкл периферической крови. Важно помнить, что в отношении пациентов с преобладанием Т2-ответа возможно применение V ступени терапии БА с использованием таргетных препаратов.

Продемонстрированная гетерогенность обусловлена в том числе отсутствием однозначного представления и понимания механизмов реализации патобиохимических реакций в бронхиальной стенке при тяжелой БА, которые могли бы приводить к развитию ФОДП.

Литература

1. Аверьянов А.Б., Черкашина И.И., Никулина С.Ю. Роль одонуклеотидных полиморфизмов генов *SOCS5* и *EGFR* в развитии аллергической бронхиальной астмы // *Сибирское медицинское обозрение*. 2018. № 5. С. 5–7.
2. Белевский А.С. Синдром перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких (по материалам совместного документа рабочих групп экспертов GINA и GOLD) // *Практическая пульмонология*. 2014. № 2. С. 1–7.
3. Курбачева О.М., Жестков А.В., Нагаткин Д.А., Кулагина В.В., Нагаткина О.В. Современный взгляд на иммунопатогенез бронхиальной астмы // *Российский аллергологический журнал*. 2016. № 2. С. 10–14.
4. Ненашева Н.А. Тяжелая эозинофильная бронхиальная астма: новые возможности терапии // *Медицинский Совет*. 2018. № 15. С. 44–52.
5. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Шапорова Н.Л., Александрин В.А., Филиппова Н.А., Крякунов К.Н. В поисках истины: что такое бронхиальная астма? // *Пульмонология*. 2015. Том 25. № 1. С. 5–18.
6. Bertho N., Drenou B., Laupeze B., Berre C.L., Amiot L., Grosset J.M., Fardel O., Charron D., Mooney N., Fauchet R.

- HLA-DR-mediated apoptosis susceptibility discriminates differentiation stages of dendritic/monocytic APC // *J. Immunol.* 2000. Vol. 164. # 5. P. 2379–2385.
7. Chipps B.E., Hirsch I., Trudo F., Alacqua M., Zangrilli J.G., Benralizumab efficacy for patients with fixed airflow obstruction and severe, uncontrolled eosinophilic asthma // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020. Vol. 124# 1. P. 79–86.
8. Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L., Bush A., Castro M., Sterk P.J., Adcock I.M., Bateman E.D., Bel E.H., Bleecker E.R., Boulet L.P., Brightling C., Chanez P., Dahlen S.E., Djukanovic R., Frey U., Gaga M., Gibson P., Hamid Q., Jarjour N.N., Mauad T., Sorkness R.L., Teague W.G. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma // *Eur Respir J.* 2014. Vol. 43. # 2. P. 343–373.
9. Contoli M., Baraldo S., Marku B., Casolari P., Marwick J.A., Turato G., Romagnoli M., Caramori G., Saetta M., Fabbri L.M., Papi A: Fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease: 5-year follow-up // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. № 125. P. 830–837.
10. Denham S., Koppelman G., Blakey J., Wjst M., Ferreira M.A., Hall I.P., Sayers I. Meta-analysis of genome-wide linkage studies of asthma and related traits // *Respir. Research.* 2013. Vol. 9. #1. P. 1–38.
11. Duvall M.G., Barnig C., Cernadas M., Ricklefs I., Krishnamoorthy N., Grossman N.L., Bhakta N.R., Fahy J.V., Bleecker E.R., Castro M., Erzurum S.C., Gaston B.M., Jarjour N.N., Mauger D.T., Wenzel S.E., Comhair S.A., Coverstone A.M., Fajt M.L., Hastie A.T., Johansson M.W., Peters M.C., Phillips B.R., Israel E., Levy B.D. Natural killer cell-mediated inflammation resolution is disabled in severe asthma // *Sci Immunol.* 2017. Vol. 2. # 9. P. 5446.
12. Eltboli O., Brightling C.E. Eosinophils as diagnostic tools in chronic lung disease // *Expert Rev Respir Med.* 2013. Vol. 7. #. 1. P. 33–42.
13. Gandhi N.A., Bennett B.L., Graham N.M., Pirozzi G., Stahl N., Yancopoulos G.D. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease // *Nat Rev Drug Discov.* 2016. Vol. 15. #. 1. P. 35–50.
14. Gandhi N.A., Pirozzi G., Graham N.M.H. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases // *Expert Review of Clinical Immunology.* 2017. Vol. 13. # 5. P. 425–437.
15. Haddad A., Gaudet M., Plesa M., Allakhverdi Z., Mogas A.K., Audusseau S., Bagloli C.J., Eidelman D.H., Olivenstein R., Ludwig M.S., Hamid Q. Neutrophils from severe asthmatic patients induce epithelial to mesenchymal transition in healthy bronchial epithelial cells // *Respir Res.* 2019. Vol. 20. # 1. P. 234.
16. James A.L., Wenzel S. Clinical relevance of airway remodeling in airway diseases // *Eur Respir J.* 2007. # 30. P. 134–155.
17. Lusk A.T., Chipps B.E., Rasouliyan L., Miller D.P., Haselkorn T., Dorenbaum A. Impact of asthma exacerbations and asthma triggers on asthma related quality of life in patients with severe or difficult-to-treat asthma // *J. Allergy Clin Immunol Pract.* 2014. Vol. 2. # 5. P. 544–552.
18. Panizza J.A., James A.L., Ryan G., Klerk N., Finucane K.E: Mortality and airflow obstruction in asthma: a 17-year follow-up study // *Intern Med J.* 2007. Vol. 36. # 12. P. 773–780.
19. Soren E.P., Bateman E.D., Boulet L-P., Cruz A.A., FitzGerald J.M., Inoue H., Levy M.L., Lin J., Reddel H.K., Yorgancioglu A. Global Strategy for Asthma Management and Prevention // Global Initiative for Asthma, 2018. 160 p.

Immune mechanisms for implementing severe bronchial asthma phenotype with fixed obstruction

A.Yu. Kraposhina^{1,2}, E.A. Sobko^{1,2}, I.V. Demko^{1,2}, O.V. Kazmerchuk¹,
Yu.I. Abramov¹, A.B. Kacer¹, N.S. Eydemiller², O.A. Smirnova²,
Y.G. Tolmachova²

¹V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Department of Hospital Therapy and Immunology, Krasnoyarsk

²Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk

Aim: to study clinical, functional, immunological and laboratory features of severe bronchial asthma with fixed obstruction. 118 people with severe bronchial asthma were examined outside the exacerbation. The patients were divided into 3 groups: Group 1 included patients with severe bronchial asthma with fixed obstruction (n = 64), Group 2 included patients with bronchial asthma and COPD (n = 14), Group 3 included patients with severe bronchial asthma without fixed obstruction (n = 40). There was a significant increase in the level of IL-4, IL-5, IL-13 and periostin in the group of patients with bronchial asthma in combination with COPD compared with the indicators of patients of the 1st and 3rd groups and control. Conclusion: The demonstrated heterogeneity is due to the lack of unambiguous understanding and understanding of the mechanisms for implementing pathobiochemical reactions in the bronchial wall in severe bronchial asthma, which could lead to the development of fixed airway obstruction.

Keywords: severe bronchial asthma, phenotype, fixed airflow obstruction, T2 immune response, periostin.

ВАРИАЦИИ ФЕНОТИПА СУБПОПУЛЯЦИЙ CD64⁻CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ И CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С НАРУШЕНИЯМИ ФАГОЦИТАРНОЙ И МИКРОБИЦИДНОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ПЕРИТОНИТА У ДЕТЕЙ

Г.А. Чудилова¹, И.В. Нестерова^{1,2}, В.Н. Павленко¹, Ю.В. Титерин¹,
Н.К. Барова¹, В.А. Тараканов¹

¹Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

²Российский университет дружбы народов, Москва

Особенности течения инфекционно-воспалительного процесса в брюшной полости зависят от состояния иммунной системы, в т. ч. от адекватности включения нейтрофильных гранулоцитов (НГ) в процессы реализации иммунной защиты. Полноценное или неадекватное функционирование НГ влияет на особенности течения и распространенность поражения брюшины при перитонитах у детей. Особый интерес представляет роль функционально значимых субпопуляций НГ, отвечающих за запуск и реализацию их эффекторных свойств при гнойно-воспалительных процессах у детей. Цель исследования: уточнить особенности изменений фенотипа субпопуляций CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ и CD64⁻CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ и их ассоциированность с вариативными трансформациями фагоцитарной и микробицидной функций у детей 5–12 лет с различными формами перитонита. Получены новые данные о субпопуляциях CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ и CD64⁻CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ, которые значительно отличаются как по количественным характеристикам, так и по негативным изменениям фенотипа при местном неотграниченном перитоните и разлитом перитоните, что было ассоциировано с различными дефектами фагоцитарной и микробицидной функций НГ. Полученные данные имеют определенную диагностическую значимость и могут быть использованы для ранней диагностики адекватного или неадекватного ответа НГ на инфекционно-воспалительный процесс, что необходимо для проведения как можно более ранней иммуномодулирующей терапии, направленной на восстановление полноценно функционирующего высоко активированного фенотипа субпопуляций НГ.

Ключевые слова: нейтрофильные гранулоциты, субпопуляции, фенотип, перитонит, дети.

Адрес для корреспонденции: Профессор, доктор мед. наук И.В. Нестерова
117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
Кафедра аллергологии и иммунологии РУДН
E-mail: inesterova1@yandex.ru

УДК 616.097.008.64:616.381.002] 053.32

Проблема ранней диагностики и своевременного оказания медицинской помощи при различных формах перитонита у детей разного возраста до сих пор не теряет своей актуальности, а гнойный перитонит остается одной из главных причин смерти больных острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости. По данным В.С. Савельева с соавт. [5] около 15–20% взрослых пациентов с острой хирургической патологией органов брюшной полости поступают в хирургические отделения с признаками местного или разлитого перитонита. У детей перитонит развивается в 8 раз чаще, чем у взрослых, а формирование разлитых форм происходит в 2,5 раза чаще, чем местных форм [8]. Наиболее часто разлитой гнойный перитонит развивается вследствие запоздалого обращения пациентов с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости. Что же каса-

ется непосредственных причин перитонита, то их частота и структура на протяжении длительного времени остаются достаточно стабильными. Согласно имеющимся многочисленным данным среди хирургической патологии наиболее часто к развитию перитонита приводит перфорация полого органа: желудка и двенадцатиперстной кишки – около 30%, деструктивный аппендицит – более 20%, поражения толстой кишки – 20–25%, тонкой кишки – порядка 15% [18].

Течение перитонита, его форма и особенности развития осложнений находятся в прямой зависимости от тяжести основного воспалительного процесса и адекватности как оперативного вмешательства, так и проводимого лечения. Особенности состояния иммунной системы (ИС) каждого индивидуума играют ведущую роль в формировании иммунного ответа и иницировании воспали-

тельного процесса. При адекватном (полноценном) реагировании ИС возможно развитие отграниченного локального очага воспаления. В то же время дефектное реагирование ИС на инфекцию не обеспечивает полное уничтожение инфекционных патогенов, что обуславливает дальнейшее прогрессирование воспалительного процесса [7]. Интерес к данной патологии со стороны иммунологов позволил установить, что разлитой гнойный перитонит развивается на фоне уже имеющейся иммунокомпрометированности пациентов [6].

Нейтрофильные гранулоциты (НГ) – настоящий ОМОН ИС. Они выполняют важнейшую миссию «немедленного уничтожения инфекционных агентов» на первых этапах контакта ИС с инфекционными патогенами. НГ активно влияют на особенности течения инфекционно-воспалительного процесса в брюшной полости, предопределяя его дальнейшее развитие и исход. Многочисленными исследованиями доказано, что НГ проявляют не только эффекторные (фагоцитарная и микробицидная) функции, но и являясь мощными цитокин-продуцирующими клетками, способны регулировать работу ИС [3–4, 19]. Активность НГ определяется в т.ч. наличием большого разнообразия рецепторов на поверхностной мембране, обуславливающих их реагирование не только на чужеродные агенты, но и на различные регуляторные и модулирующие воздействия. В настоящее время убедительно показано существование многочисленных субпопуляций НГ, каждая из которых несет определенный набор функционально значимых рецепторов с определенным фенотипом, необходимым для запуска и реализации каждой конкретной функции при различных иммунозависимых заболеваниях. CD16 (FcγRIII), CD32 (FcγRII), CD11b (Mac-1 или рецептор к компоненту комплемента CR3A), CD64 (FcγRI) являются основополагающими мембранными маркерами НГ, при активации которых запускаются активационные и регуляторные процессы, лежащие в основе микробицидной активности НГ.

CD16 (FcγRIII) отвечает за цитотоксическую функцию, дегрануляцию, кислородный взрыв и пролиферацию [1]. Высокий уровень экспрессии CD16 свидетельствует о высокой функциональной активности НГ, а снижение его на мембранной поверхности НГ может указывать на появление малодифференцированных молодых форм НГ. [14].

Экспрессия CD32 (FcγRII) рецептора на поверхности НГ в ответ на патогены или цитокиновую стимуляцию запускает активацию NADPH-оксидазного комплекса, опосредует эндоцитоз, стимуляцию секреторной активности, цитотоксических механизмов и иммуномодулирующие функции НГ [20].

Показано, что CD11b является сигнальным партнером для других рецепторов, таких как fMLP-рецептор, рецептор LPS (CD14) и рецепторы Fc. Регуляция хемотаксиса, миграции НГ в очаг воспаления, адгезии, фагоцитоза, респираторного взрыва и дегрануляции находится в непосредственной зависимости от уровня экспрессии CD11b. В неактивном состоянии НГ уровень экспрессии CD11b находится на низком уровне, но после воздействия бактериальных продуктов повышается в течение 5 мин и достигает пика в течение 30 мин [12, 13].

Нарушение его экспрессии на мембране НГ вызывает дисрегуляцию механизмов иммунной защиты. Блокировка CD11b приводит к дефекту в активации Fcγ-рецепторов и нарушению фагоцитарной функции НГ [11, 15].

Высокоаффинный рецептор CD64 (FcγRI) способен связывать IgG1, IgG3 и IgG4 человека в мономерной форме. На мембранах зрелых неактивированных НГ CD64 практически отсутствует (~1400 рецепторов на клетку). Увеличение уровня экспрессии CD64 на поверхности НГ, наблюдаемое при развитии бактериальных инфекций, индуцируется в ответ на компоненты микробной стенки (LPS), компоненты комплемента и провоспалительные цитокины [10]. CD64 активирует NADPH-оксидазу, образование активных форм кислорода, что приводит к усилению фагоцитоза и запуску антителозависимой клеточной цитотоксичности через кислородопосредованный механизм [16].

По данным литературы молекулы CD64 и CD11b являются диагностическими маркерами бактериальной инфекции, тяжести заболевания, продолжительности воспалительного процесса [9–17]. Диагностическая точность этих показателей расценивается по-разному, что требует дополнительных экспериментальных и клинических исследований.

Особый интерес, с нашей точки зрения, представляют субпопуляции НГ, несущие рецепторы CD16, CD11b, CD64, CD32 и их фенотипические вариации в зависимости от тяжести гнойных воспалительных процессов у детей различного возраста.

Цель исследования – уточнить особенности изменений фенотипа субпопуляций CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ и CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ и их ассоциированность с вариативными трансформациями фагоцитарной и микробицидной функций у детей 5–12 лет с различными формами перитонитов.

Материалы и методы

При проведении ретроспективного исследования установлено, что в Краснодарском крае за период с 2018 по 2020 гг. было зарегистрировано 1292 случая осложненного аппендицита с различной степенью тяжести у детей разного возраста, из них 5,8% составили разлитые перитониты (в среднем 25,0 случаев в год), 15,0% – неограниченные местные перитониты (в среднем 65,0 случаев в год).

При выполнении сравнительного нерандомизированного научного исследования под нашим наблюдением находились 17 детей в возрасте от 5 до 12 лет (10 мальчиков и 7 девочек), поступивших на лечение в хирургическое отделение Детской краевой клинической больницы Краснодара. На основании клинических симптомов и лабораторных исследований дети были разделены на две клинические группы. В группу исследования 1 вошли 12 детей (8 мальчиков, 4 девочек) с местным неограниченным перитонитом. По данным анамнеза дети этой группы имели частые вирусные инфекции (от до 5 до 6 раз в год), 2–3 эпизода осложненных ОРВИ в виде присоединения бактериальных инфекций респираторного тракта и ЛОР-органов. Группу исследования 2 составили 5 детей (2 мальчиков, 3 девочек) с разлитым пе-

ритонитом, имеющие признаки иммунокомпрометированности: 8–10 эпизодов в год вирусных инфекции, с частотой осложненных ОРВИ до 5 раз в год в виде острой бактериальной инфекции носоглоточной области с последующим присоединением инфекций нижних дыхательных путей, а также с выявленной резистентностью к проводимой традиционной терапии. В группу сравнения были включены 18 условно здоровых детей (9 мальчиков и 9 девочек) в возрасте от 5 до 12 лет. Исследование состояло из иммунофенотипирования НГ методом проточной цитометрии (FC 500 «Beckman Coulter» (США); изучение фагоцитарной активности НГ в тесте бактериального фагоцитоза с определением завершенности и спонтанной/индуцированной продукции реактивных форм кислорода в НСТ-тесте. Тестировалось количество (в %) НГ функционально-значимых субпопуляций CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺ и CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺ и интенсивность экспрессии каждого мембранного рецептора CD64, CD32, CD16, CD11b по показателю MFI, характеризующему значение интенсивности флуоресценции. Для визуализации плотности экспрессии рецепторов использованы термины, отражающие разницу значений MFI (bright – яркий, mid – средний, dim – низкий). В работе были использованы конъюгаты моноклональных антител (МКАТ): CD64 – FITC, CD32 – PE, CD16 – ECD, CD16 – PE, CD11b – PC5; («Beckman Coulter International S.A.», Франция). Оценка фагоцитарной и микробицидной функции НГ осуществлялась «с определением количества активно фагоцитирующих НГ (%ФАН, ФЧ, ФИ), переваривающей активности (%П, ИП). NADPH-оксидазную активность НГ определяли по показателям НСТ-теста спонтанного и стимулированного (*St. aureus*), при этом учитывался процент формазан-позитивных НГ (%ФПК), средний цитохимический индекс (СЦИ), по соотношению %ФПК_{ст}/ %ФПК_{сп} рассчитывался коэффициент мобилизации (КМ)» [4]. Исследования проводились с соблюдением требований Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013).

Информированное согласие на сбор и обработку данных, забор периферической венозной крови, проведение

лабораторных исследований было получено у всех родителей детей, участвующих в исследовании.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием компьютерных программ Microsoft Excel 2016 и StatPlus 2010. В ходе анализа полученных данных оценивали правильность распределения выборки. Использовали методы непараметрической статистики: результаты представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1;Q3). Для установления значимости различий между количественными показателями независимых групп (исследуемые группы, группа сравнения) использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Различия определяли статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ общего количества лейкоцитов и количества НГ в исследуемой группе 1 продемонстрировал низкий ответ на воспалительный процесс.

Выявлено достоверное повышение уровня лейкоцитов – до $12,5 (10,8;19,9) \times 10^9$ против $6,4 (5,2;7,4) \times 10^9$ в группе сравнения ($p < 0,05$), на фоне увеличения количества НГ до $73,0 (61,0; 80,0)\%$ против $57,0 (46,0; 58,5)\%$ в группе сравнения ($p < 0,05$). Отмечено незначительное увеличение палочкоядерных форм НГ – до $4,0 (3,0;12,0)\%$ ($p > 0,05$).

Тестируемые показатели группы 2 характеризовались повышением общего количества лейкоцитов до $8,9 (7,1;9,5) \times 10^9$ и значимо не отличались от уровня такового у условно здоровых детей. При этом отмечалось значительное увеличение количества НГ до $82,0 (75,5;92,3)\%$ ($p < 0,05$), со сдвигом влево: увеличение количества палочкоядерных форм НГ до $20,0 (18,0;21,3)\%$ против $2,0 (1,0;4,0)\%$ в группе сравнения ($p < 0,05$), появление метамиелоцитов $1,0 (1,0;3,0)\%$, что свидетельствовало об истощении резерва НГ костномозгового пула, необходимого для обеспечения адекватного реагирования на бактериальный воспалительный процесс ($p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$) (рис 1).

При оценке количественных и фенотипических характеристик изучаемых субпопуляций НГ выявлены зна-

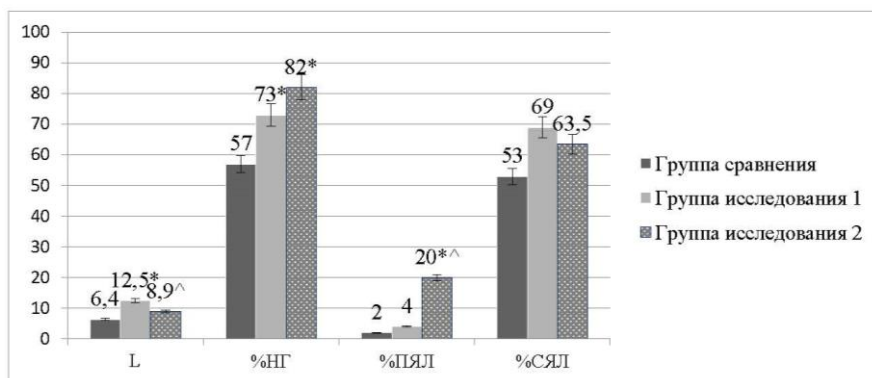


Рис. 1. Содержание общего числа лейкоцитов и количества НГ периферической крови у детей с перитонитом. *различия показателей по сравнению с условно-здоровыми детьми (группа сравнения), $p < 0,05$; ^различия показателей между исследуемыми группами 1 и 2 у детей с перитонитом, $p < 0,05$.

чительные различия как по сравнению с контрольной группой сравнения, так и при сравнении между собой групп исследования 1 и 2. Показано, что у детей группы сравнения 93,3(91,3;95,2)% НГ представлено субпопуляцией $CD64^+CD16^+CD32^+CD11b^+$ с уровнем экспрессии по MFI молекул CD16 – 83,7 (79,0;99,3), CD32 – 6,1(5,6;9,9) и CD11b – 17,5 (14,7;21,0), что характеризует следующим образом фенотип этой субпопуляции: $CD64^+CD16^{mid}CD32^{mid}CD11b^{mid}$. У детей группы исследования 1 установлено достоверное снижение количества $CD64^+CD16^+CD32^+CD11b^+$ НГ до 74,2(54,6;84,5)%, т. е. в 1,3 раза ниже, чем в группе сравнения ($p<0,05$) (рис. 2). При этом выявлены и отличия уровня экспрессии мембранных рецепторов – субпопуляция с фенотипом $CD64^+CD16^{bright}CD32^{dim}CD11b^{mid}$. Так, MFI CD16 был достоверно выше – 99,8 (85,6;105,0), чем в группе сравнения – 83,7 (79,0;99,3) ($p<0,05$). MFI CD11b в 1,3 раза выше 22,7(18,3;32,0), чем в группе сравнения – 17,5 (14,7;21,0) ($p>0,05$). При этом уровень экспрессии CD32 имел заметную тенденцию к снижению MFI до 4,8(3,8;7,0) против 6,1 (5,6;9,9) в группе сравнения ($p>0,05$) (рис 2).

У детей группы исследования 2 выявлено более значимое снижение относительного количества субпопуляции $CD64^+CD16^+CD32^+CD11b^+$ НГ до 29,6(18,1;45,2)%, что было в 3 раза ниже по сравнению с группой условно-

здоровых детей и в 2,5 раза ниже значений, полученных у детей группы исследования 1 ($p_1<0,05$; $p_2<0,05$). Установлены особенности экспрессии всех мембранных рецепторов: резкое достоверное снижение в 2 раза MFI CD16, выраженная тенденция уменьшения MFI CD11b и MFI CD32 как по сравнению со значениями группы условно здоровых детей ($p_1<0,05$, $p_{2,3}>0,05$), так и со значениями группы исследования 1 ($p_1<0,05$, $p_{2,3}>0,05$) (рис. 2).

Таким образом, у детей группы исследования 2 установлен следующий фенотип субпопуляции $CD64^+CD16^{dim}CD32^{dim}CD11b^{dim}$, который значительно отличался как от фенотипа, выявленного у условно здоровых детей, так и от фенотипа этой субпопуляции у детей группы исследования 1.

Субпопуляция $CD64^+CD16^+CD32^+CD11b^+$ НГ у условно здоровых детей группы сравнения выявлялась лишь в 0,6 (0,2;0,7)% случаев, но при этом характеризовалась фенотипом $CD64^{bright}CD16^{mid}CD32^{bright}CD11b^{dim}$. Отмечено, что плотность экспрессии рецептора CD32 была в 1,6 раз выше ($p<0,05$), а MFI CD16 и MFI CD11b не отличались от уровней, регистрируемых на НГ субпопуляции $CD64^+CD16^+CD32^+CD11b^+$ ($p_1>0,05$, $p_2>0,05$) и имела дополнительное оснащение молекулой CD64 (рис. 3).

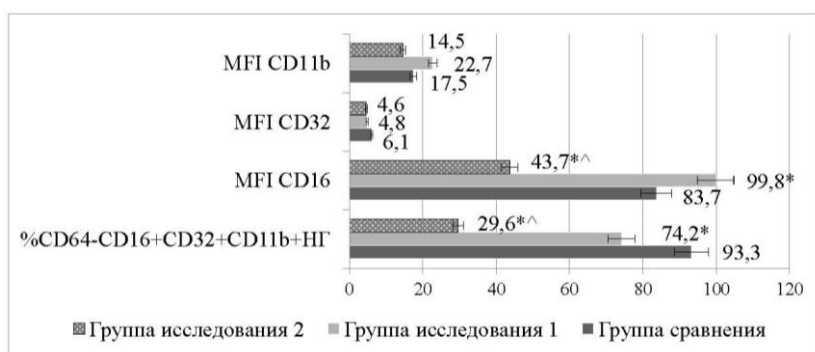


Рис. 2. Содержание и фенотипические особенности субпопуляции $CD64^+CD16^+CD32^+CD11b^+$ у детей 5–12 лет с перитонитом. *различия показателей по сравнению с условно здоровыми детьми (группа сравнения), $p<0,05$; ^различия показателей между исследуемыми группами 1 и 2 детей с перитонитом, $p<0,05$

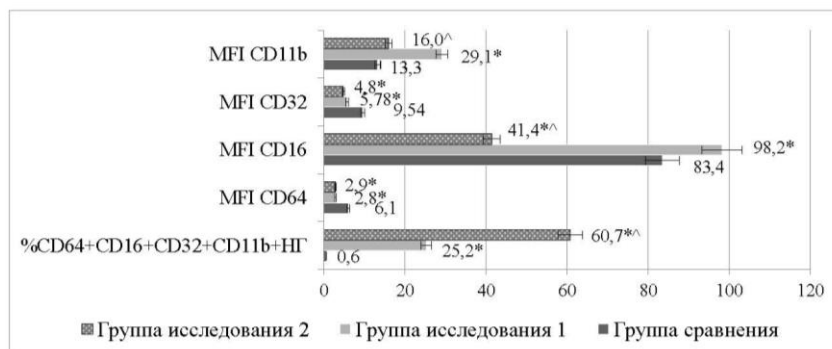


Рис. 3. Содержание и фенотипические особенности субпопуляции $CD64^+CD16^+CD32^+CD11b^+$ у детей 5–12 лет с перитонитом. *различия показателей по сравнению с условно здоровыми детьми (группа сравнения), $p<0,05$; ^различия показателей между исследуемыми группами 1 и 2 детей с перитонитом, $p<0,05$.

Установлено, что при перитоните в обеих группах исследования наблюдается значительное повышение количества субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺НГ с измененным фенотипом. Так, количество CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺НГ в группе исследования 1 составляет 25,2 (20,6;31,0)%, что в 42 раза превышает значения группы сравнения ($p<0,05$) (рис. 3.). При этом плотность экспрессируемых молекул была достоверно ниже по CD64 в 2,2 раза ($p<0,05$), по CD32 в 1,7 раза ($p<0,05$) и достоверно выше по CD11b в 2,2 раза ($p<0,05$) и не отличалась по CD16 по сравнению с MFI данных рецепторов на мембранах НГ условно здоровых детей.

Полученные данные позволили охарактеризовать активированный фенотип данной субпопуляции следующим образом: CD64^{dim}CD16^{bright}CD32^{mid}CD11b^{bright}. В группе исследования 2 количество НГ субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ составило 60,7 (39,5;81,0)%, что в 2,4 раза выше ($p<0,05$), чем в группе исследования 1. При этом наблюдался значительно сниженный MFI CD16 – в 2 раза ниже, чем у условно здоровых детей ($p<0,05$), и в 2,4 раза ниже, чем у пациентов группы исследования 1 ($p<0,05$). Плотность экспрессии CD64 и CD32 была значительно ниже показателей группы сравнения, но не отличалось от параметров группы исследования 1. MFI CD11b незначительно отличалась от группы сравнения, и было в 1,9 раз ниже относительно значений группы исследования 1 ($p<0,05$) (рис. 3). Такие изменения плотности экспрессии соответствовали фенотипу субпопуляции CD64^{dim}CD16^{dim}CD32^{mid}CD11b^{dim}.

Исследование функциональных особенностей НГ у детей с различными формами перитонита продемонстрировало значительные различия в реагировании НГ на инфекционно-воспалительный процесс. Показано, что у пациентов группы исследования 1 количество активно

фагоцитирующих НГ (%ФАН) составило 60,0 (60,0; 74,0)% и было повышено по сравнению с показателями группы условноздоровых детей 55 (50,0; 7,0)% ($p<0,05$). При этом показатели, характеризующие процессы захвата бактериального антигена, не отличались от значений группы сравнения – ФЧ 4,4 (3,0;4,6) против 4,1 (3,7; 5,7) ($p>0,05$); ФИ 1,8 (1,2;2,1) против 2,5 (1,8;3,3) ($p_{1,2}>0,05$). Отмечено нарушение процессов переваривания бактерий: снижение %П 45,3 (39,8;63,8)% против 62,6 (57,9;62,9)%, ИП 0,96 (0,7;1,2) против 1,6 (1,3;1,9) в группе сравнения ($p_1<0,05$; $p_2<0,05$). В группе исследования 2 показатели фагоцитарной функции НГ значимо не отличались от показателей группы сравнения и группы исследования 1, что свидетельствовало об отсутствии активации фагоцитарной функции НГ и отсутствии адекватного ответа на инфекционный процесс (табл. 2, рис. 4).

Дефектность количественного прироста НГ, нарушение формирования адекватной фагоцитарной реакции на бактериальные патогены обуславливают невозможность ограничить воспаление и способствуют возникновению неуправляемой воспалительной реакции при разлитом перитоните.

У пациентов группы исследования 1 имело место снижение спонтанной активности NADPH-оксидаз: %ФПК_{сп} 1,0 (1,0;2,8) против 2,0 (1,0;3,7) ($p>0,05$), СЦИ_{сп} – 0,05 (0,03;0,16) против 0,09 (0,06;0,11) ($p>0,05$) в группе сравнения. Резервный микробицидный потенциал был сохранен, что проявлялось увеличением NADPH-оксидаз в стимулированном НСТ-тесте: %ФПК_{ст} – 7,5 (5,5;14,0) против 4,3 (2,5;10,0) ($p>0,05$), СЦИ_{ст} – 0,46 (0,14;0,75) против 0,16 (0,08;0,29) ($p<0,05$); КМ – 2,0 (0,1;2,2) против 1,9 (1,5;2,5) ($p>0,05$) в группе сравнения (рис. 4).

Таблица 1

Фенотипические профили субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов условно здоровых детей и детей с местным неотграниченным и разлитым перитонитами

Группы	Фенотипический профиль	
	CD64 ⁺ CD16 ⁺ CD32 ⁺ CD11b ⁺	CD64 ⁺ CD16 ⁺ CD32 ⁺ CD11b ⁺
Условно-здоровые дети (n=18)	CD64-CD16 ^{mid} CD32 ^{mid} CD11b ^{mid}	CD64 ^{bright} CD16 ^{mid} CD32 ^{bright} CD11b ^{dim}
Группа исследования 1 (n=12)	CD64-CD16 ^{bright} CD32 ^{dim} CD11b ^{mid}	CD64 ^{dim} CD16 ^{bright} CD32 ^{mid} CD11b ^{bright}
Группа исследования 2 (n=5)	CD64-CD16 ^{dim} CD32 ^{dim} CD11b ^{dim}	CD64 ^{dim} CD16 ^{dim} CD32 ^{mid} CD11b ^{dim}

Таблица 2

Показатели фагоцитарной и микробицидной активности НГ у условно здоровых детей и детей с местным неотграниченным и разлитым перитонитами

Группы	%ФАН	ФЧ	ФИ	%П	ИП	%ФПК _{сп}	СЦИ _{сп}	%ФПК _{ст}	СЦИ _{ст}	КМ
Условно здоровые дети (n=18)	55,0 (50,0;57,0)	4,1 (3,7;5,7)	2,5 (1,8;3,3)	62,6 (57,9;62,9)	1,6 (1,3;1,9)	2,0 (1,0;3,7)	0,09 (0,06;0,11)	4,3 (2,5;10,0)	0,16 (0,08;0,29)	1,9 (1,5;2,5)
Группа исследования 1 (n=12)	60,0* (60,0;74,0)	4,4 (3,0;4,5)	1,8 (1,2;2,1)	45,3 (39,8;63,8)	0,96* (0,7;1,2)	1,0 (1,0;2,8)	0,05 (0,03;0,16)	7,5 (5,5;14,0)	0,46 (0,14;0,75)	2,0 (0,1;2,2)
Группа исследования 2 (n=5)	62,0 (51,0;69,0)	7,5^ (4,9;9,6)	2,04 (1,7;2,7)	44,8 (39,8;50,0)	1,3 (0,7;1,9)	12,5* (3,8; 21,0)	0,37* (0,12;0,62)	4,0 (1,5;14,0)	0,12 (0,06;0,4)	0,1* (0,03;0,9)

Примечание: *различия показателей по сравнению с условно здоровыми детьми (группа сравнения), $p<0,05$; ^различия показателей между исследуемыми группами 1 и 2 детей с перитонитом, $p<0,05$.

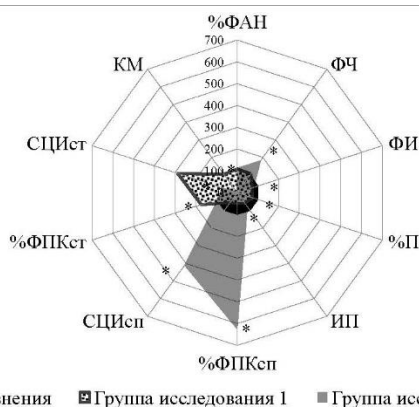


Рис. 4. Фагоцитарная и NADPH-оксидазная активность у детей с перитонитом. *различия показателей по сравнению с условно здоровыми детьми (группа сравнения), $p < 0,05$.

В отличие от группы исследования 1, спонтанная активность NADPH-оксидаз НГ в группе исследования 2 была значимо увеличена (СЦИ_{сп} – 0,37 (0,11;0,62), %ФПК_{сп} – 12,5 (3,8;21,0) по отношению показателей группы сравнения ($p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$). При этом выявлено истощение микробицидной активности при антигенной нагрузке *in vitro* – СЦИ_{ст} – 0,12 (0,06;0,4), %ФПК_{ст} – 4,0 (1,5;14,0), КМ – 0,1(0,03; 0,9) (рис. 4).

Анализ полученного массива данных продемонстрировал, что у детей с местным неотграниченным перитонитом и у детей, страдающих более неблагоприятной формой перитонита – разлитым перитонитом, выявлены различные варианты трансформированных относительно НГ условно здоровых детей фенотипов двух функционально значимых субпопуляций НГ – $CD64^+CD16^+CD32^+CD11b^+$ НГ и $CD64^+CD16^+CD32^+CD11b^+$ НГ, ассоциированных с неоднозначными нарушениями фагоцитарной и оксидазной микробицидной функциями.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у детей с местным неотграниченным перитонитом имеется достоверное повышение количества лейкоцитов на фоне увеличения числа НГ. При этом наблюдается снижение количества НГ субпопуляции $CD64^+CD16^+CD32^+CD11b^+$ в 1,3 раза, которая приобретает фенотип $CD64^+CD16^{bright}CD32^{dim}CD11b^{mid}$ и возрастание количества НГ субпопуляции $CD64^+CD16^+CD32^+CD11b^+$ НГ в 2,4 раза с трансформированным высокоактивированным за счет высокой плотности экспрессированных молекул CD16 и CD11b фенотипом $CD64^{dim}CD16^{bright}CD32^{mid}CD11b^{bright}$. Такая трансформированность фенотипа двух функционально значимых субпопуляций ассоциирована с умеренным увеличением количества активно фагоцитирующих НГ с сохраняющимися процессами захвата бактериальных антигенов при депрессии процессов переваривания, снижении спонтанной продукции активных форм кислорода, но сохранении позитивного ответа в нагрузочном НСТ-тесте.

В то же время у детей с разлитым перитонитом отсутствует адекватное тяжелому инфекционно-воспалительному процессу повышение количества лейкоцитов и увеличение числа НГ. На этом фоне наблюдается снижение количества НГ субпопуляции $CD64^+CD16^+CD32^+CD11b^+$ НГ в 3 раза по сравнению с группой сравнения и в 2,5

раза в сравнении с группой исследования 1. При этом данная субпопуляция приобретает фенотип $CD64^+CD16^{dim}CD32^{dim}CD11b^{dim}$. Этот фенотип отличает достоверно сниженная экспрессия молекул CD16, CD32, CD11, что свидетельствует о низкой активности данной субпопуляции и ассоциированности с неадекватной фагоцитарной функцией, выявленной у детей с разлитым перитонитом, т. е. дефектностью и истощенной функциональной активностью. Количество НГ субпопуляции $CD64^+CD16^+CD32^+CD11b^+$ НГ, позитивной по CD64⁺, возрастает в 42 раза. В то же время у пациентов группы исследования 2 не наблюдается трансформации $CD64^+CD16^+CD32^+CD11b^+$ НГ в субпопуляцию с высокоактивированным фенотипом, так как плотность экспрессированных молекул CD16 и CD11b низкая. Фенотип этой малоактивной субпопуляции $CD64^{dim}CD16^{dim}CD32^{mid}CD11b^{dim}$ по сравнению с высокоактивированным фенотипом субпопуляции $CD64^{dim}CD16^{bright}CD32^{mid}CD11b^{bright}$ в группе исследования 1. Такая трансформированность фенотипа двух функционально значимых субпопуляций ассоциирована с неадекватным реагированием НГ в тесте бактериального фагоцитоза, отсутствием возрастания количества активно фагоцитирующих НГ при депрессии процессов переваривания, повышении спонтанной продукции активных форм кислорода, но нарушении ответа в нагрузочном НСТ-тесте, что свидетельствует об истощении функциональной активности НГ.

Выводы

Уточнены особенности изменений фенотипа субпопуляций $CD64^+CD16^+CD32^+CD11b^+$ и $CD64^+CD16^+CD32^+CD11b^+$ НГ и их ассоциированность с вариативными трансформациями фагоцитарной и микробицидной функций у детей 5–12 лет с местным неотграниченным перитонитом и разлитым перитонитом.

Показано, что при местном неотграниченном перитоните имеет место увеличение количества НГ, возрастание фагоцитарной активности, адекватная трансформация фенотипа субпопуляций $CD64^+CD16^+CD32^+CD11b^+$ и $CD64^+CD16^+CD32^+CD11b^+$ в субпопуляцию с активным фенотипом $CD64^+CD16^{bright}CD32^{dim}CD11b^{mid}$ и суб-

популяцию с высокоактивным фенотипом CD64^{dim}CD16^{bright}CD32^{mid}CD11b^{bright}.

При разлитом перитоните отсутствует адекватный ответ НГ на инфекционно-воспалительный процесс у ранее иммунокомпрометированных детей: появляются незрелые формы НГ, отсутствует увеличение количества НГ в ответ на бактериальную инфекцию, не активируется фагоцитарная активность, не происходит адекватной трансформации фенотипа субпопуляций НГ CD64^{dim}CD16^{bright}CD32^{mid}CD11b^{bright} и CD64^{dim}CD16^{bright}CD32^{mid}CD11b^{bright} в субпопуляции с высокоактивным фенотипом. В противоположность этому появляются субпопуляции с малоактивным фенотипом CD64^{dim}CD16^{dim}CD32^{mid}CD11b^{dim} и CD64^{dim}CD16^{dim}CD32^{mid}CD11b^{dim}, что ассоциировано с неадекватной фагоцитарной функцией, т. е. дефектностью и истощенной функциональной активностью НГ.

Выявление высоко активированной субпопуляции с активным фенотипом CD64^{dim}CD16^{bright}CD32^{mid}CD11b^{bright} и субпопуляции с высокоактивным фенотипом CD64^{dim}CD16^{bright}CD32^{mid}CD11b^{bright} свидетельствует об адекватном ответе НГ на инфекционно-воспалительный про-

цесс, их способности элиминировать бактериальный патоген и ограничить воспалительную реакцию на местном уровне при местном неотграниченном перитоните.

Выявление субпопуляций НГ с малоактивным фенотипом CD64^{dim}CD16^{dim}CD32^{mid}CD11b^{dim} и CD64^{dim}CD16^{dim}CD32^{mid}CD11b^{dim} ассоциировано с неадекватной фагоцитарной функцией, т. е. дефектностью и истощенной функциональной активностью НГ, и свидетельствует об отсутствии способности НГ быстро элиминировать бактериальный патоген и ограничить воспалительную реакцию на местном уровне, что приводит к развитию разлитого перитонита.

Полученные данные, с нашей точки зрения, имеют определенную диагностическую значимость и могут быть использованы для ранней диагностики адекватного или неадекватного ответа НГ на инфекционно-воспалительный процесс, что необходимо для проведения как можно более ранней иммуномодулирующей терапии, направленной на восстановление высокоактивированного фенотипа субпопуляций НГ, а следовательно, и их полноценной функциональной активности.

Литература

- Абакумова Т.В., Генинг Т.П., Долгова Д.Р., Антонеева И.И., Песков А.Б., Генинг С.О. Фенотип циркулирующих нейтрофилов на разных стадиях неоплазии шейки матки // *Медицинская иммунология*. 2019. Том 21. № 6. С. 1127–1138.
- Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А., Ломтадидзе Л.В., Ковалева С.В., Евглевский А.А., Нгуен Т.Л. Новый взгляд на нейтрофильные гранулоциты: переосмысление старых догм. Часть 1 // *Инфекция и иммунитет*. 2017. Том 7. № 3. С. 219–230.
- Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А., Ломтадидзе Л.В., Ковалева С.В., Евглевский А.А., Нгуен Т.Л. Новый взгляд на нейтрофильные гранулоциты: переосмысление старых догм. Часть 2 // *Инфекция и иммунитет*. 2018. Том 8. № 1. С. 7–18.
- Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Ковалева С.В., Ломтадидзе Л.В., Колесникова Н.В., Евглевский А.А. *Методы комплексной оценки функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов в норме и патологии*. Методические рекомендации. Краснодар, 2017. 52 с.
- Савельев В.С., Гельфанд Б.Р. *Абдоминальная хирургическая инфекция. Российские национальные рекомендации*. М.: «БЛОК НОУ», 2011. 98 с.
- Савченко А.А., Здзитоветский Д.Э., Борисов А.Г. *Иммуно-метаболические нарушения при распространенном гнойном перитоните*. Новосибирск: Наука, 2013. 142 с.
- Сепиашвили Р. И. *Физиология иммунной системы*. М: Медицина – Здоровье, 2019. 360 с.
- Akhmedov I.Y., Rafikov B.R., Azizov S.F., Dalerov A.D. Early diagnostics of postoperative purulus complications with disseminated appendicular peritonitis in children // *Вопросы науки и образования*. 2019. № 2 (45). P. 129–133.
- E.L.Menezes S., Mohamed W., Elbagoury I., Bahagat K. Role of neutrophil CD11b expression in diagnosis of early onset neonatal sepsis in full-term infant // *Clin Exp Pediatr*. 2021. Vol. 64. # 1. P. 44–45.
- Dang Y., Lou J., Yan Y., Yu Y., Chen M., Sun G., Li N. The role of the neutrophil Fcγ receptor I (CD64) index in diagnosing spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients // *Int. J. Infect Dis*. 2016. Vol. 49. P. 154–60.
- de Jong E., de Lange D.W., Beishuizen A., van de Ven P.M., Girbes A.R.J., Huisman A. Neutrophil CD64 expression as a longitudinal biomarker for severe disease and acute infection in critically ill patients // *Int. Jnl. Lab. Hem*. 2016. Vol. 38. P. 576–584.
- Hendy O.M., El Haddad O.M., Ghoniem E.M., Diab K.A., Khalil F.O., Elshemy E.E., Abdelmageed N.A., Attia M.H. The diagnostic value of CD11b. expression on peripheral blood neutrophils for detection of spontaneous bacterial peritonitis // *Gastroenterol Insights*. 2021. Vol. 12. P. 17–27.
- Heo J.S. Neutrophil CD11b as a promising marker for early detection of neonatal sepsis // *Clin. Exp. Pediatr*. 2021. Vol. 64. # 1. P. 28–30.
- Hong C.W. Current understanding in neutrophil differentiation and heterogeneity // *Immune Netw*. 2017. Vol. 17. # 5. P. 298–306.
- Nimmerjahn F., Ravetch J.V. Fc gamma receptors as regulators of immune responses // *Nat. Rev. Immunol*. 2008. Vol. 8. # 1. P. 34–47.
- Patnaik R., Azim A., Agarwal V. Neutrophil CD64 a diagnostic and prognostic marker of sepsis in adult critically ill patients: a brief review. // *Indian J Crit Care Med*. 2020. Vol. 24. # 12. P. 1242–1250.
- Qiu X., Li J., Yang X., Tang J., Shi J., Tong Y., Qu Y., Mu D. Is neutrophil CD11b a special marker for the early diagnosis of sepsis in neonates? A systematic review and meta-analysis // *BMJ Open*. 2019. Vol. 9. # 4. e025222. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025222.
- Sartelli M. A focus on intra-abdominal infections // *World Journal of Emergency Surgery*. 2010. Vol. 5. P. 9.
- Silvestre-Roig C., Fridlender Z. G., Glogauer M., Scapini P. Neutrophil diversity in health and disease // *Trends in Immunology*. 2019. Vol. 40. # 7. P. 565–583.
- Skilbeck C.A., Lu X., Sheikh S., Savage C.O., Nash G.B. Capture of flowing human neutrophils by immobilised immunoglobulin: Roles of Fc-receptors CD16 and CD32 // *Cellular Immunology*. 2006. Vol. 241 #1. P. 26–31.

Variations in the phenotype of subpopulations CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ and CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ neutrophilic granulocytes associated with disorders of phagocytic and microbicidal activity at various forms of peritonitis in children

G.A. Chudilova¹, I.V. Nesterova^{1,2}, V.N. Pavlenko¹, Yu.V. Titerin¹, N.K. Barova¹, V.A. Tarakanov¹

¹Kuban State Medical University, Krasnodar

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

The problem of early diagnosis and timely provision of medical care for various forms of peritonitis in children of different ages remains one of the most acute in modern clinical practice. The features of the course of the infectious and inflammatory process in the abdominal cavity depend on the state of the immune system (IS), including the adequacy of the inclusion of neutrophil granulocytes (NG) in the processes of implementing immune protection. The fullness or inadequate functioning of NG affects the features of the course and prevalence of peritonium damage in children with severe peritonitis. From our point of view, the role of functionally significant subpopulations of NG, responsible for the launch and implementation of their effector properties in purulent-inflammatory processes in children, is of particular interest. The aim of study: to clarify the features of changes in the phenotype of CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ and CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ NG subpopulations and their association with variable transformations of phagocytic and microbicidal functions in children aged 5-12 years with various forms of peritonitis. A clinical and immunological study of 17 children suffering from peritonitis (12 children with local non-delimited peritonitis, 5 children with diffuse peritonitis) was conducted. The comparison group consisted of 18 conditionally healthy children of comparable age. New data were obtained on the subpopulations of CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ and CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ NG, which significantly differ both in quantitative characteristics and in negative changes in the phenotype in local non-delimited peritonitis and diffuse peritonitis, which were associated with various defects in the phagocytic and microbicidal functions of NG. The obtained data have a certain diagnostic significance and can be used for early diagnosis of an adequate or inadequate response of NG to the infectious and inflammatory process, which is necessary for conducting as early as possible immunomodulatory therapy aimed at restoring a fully functioning highly activated phenotype of NG subpopulations.

Keywords: neutrophilic granulocytes, subpopulations, phenotype, peritonitis, children.

ПРЕДИКТИВНОЕ ЗНАЧЕНИЕ КЛЕТОК СИСТЕМНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ТРИЖДЫ НЕГАТИВНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

З.Г. Кадагидзе, А.И. Чертова *НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия*

Трижды негативный рак молочной железы (ТН РМЖ) характеризуется агрессивным течением и высокой вероятностью рецидивирования заболевания. В клинике для прогноза РМЖ используют различные клинико-патологические, молекулярные и генетические факторы, тем не менее, исход этого заболевания во многих случаях трудно предсказать. Установление надежных предиктивных и прогностических факторов при РМЖ имеет решающее значение для разработки методов эффективной индивидуальной терапии. Важную роль в контроле опухолевого роста играет иммунная система. Предполагается, что показатели иммунитета смогут использоваться в качестве предиктивных и прогностических маркеров. Целью настоящего исследования явилось изучение взаимосвязи исходного количества CD3⁺ Т-клеток, их субпопуляций, NK-клеток, и популяций активированных лимфоцитов периферической крови с продолжительностью безрецидивной (БРВ) и общей выживаемости (ОВ) больных ТН РМЖ, получивших неoadъювантную химиотерапию цисплатином и паклитакселом. В исследование были включены больные с II и III стадиями ТН РМЖ (n=76). Период наблюдения составил 66,9 месяцев. Иммунологическое обследование пациенток (многопараметровый цитометрический анализ) проводилось непосредственно перед началом химиотерапии. Все пациентки дали информированное согласие на иммунологическое обследование. Полученные результаты показали, что у пациенток с высокой степенью лечебного патоморфоза опухоли (ЛПО), у больных без прогрессирования заболевания (ПЗ) и у выживших больных количество CD8⁺CD28⁺ Т-лимфоцитов и величина соотношения CD8⁺CD28⁺/CD8⁺CD28⁻ клеток были выше, чем у пациенток с низкой степенью ЛПО, с ПЗ и у умерших больных. Было обнаружено позитивное значение этих иммунологических показателей, а также CD3⁺, CD4⁺CD25⁺ Т-клеток, активированных CD25⁺ лимфоцитов для БРВ и ОВ пациенток. В то же время CD8⁺NK-клетки и активированные HLA-DR⁺ лимфоциты имели негативное значение для выживаемости пациенток. Результаты проведенного исследования позволяют предположить, что повышенное исходное количество CD3⁺, CD8⁺CD28⁺, CD4⁺CD25⁺ Т-клеток, активированных CD25⁺ лимфоцитов и повышенная величина соотношения CD8⁺CD28⁺/CD8⁺CD28⁻ могут являться положительными предиктивными факторами у больных ТН РМЖ.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СОЧЕТАННЫХ ФОРМ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

Е.А. Левкова¹, С.З. Савин², Р.И. Сепиашвили¹ *¹Российский университет дружбы народов, Москва, ²Тихоокеанский государственный университет, Хабаровск, Россия*

Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ) – это первичный иммунодефицит, характеризующийся рецидивирующими, опасными для жизни бактериальными и грибковыми инфекциями кожи, дыхательных путей, лимфатических узлов, печени, мозга и костей. Часто встречающиеся патогены – это *Staphylococcus aureus*, виды *Aspergillus*, виды *Klebsiella*, *Burkholderia cepacia*, *Serratia marcescens* и виды *Salmonella*. ХГБ – редкое (один больной на 250 000 чел.) заболевание, вызванное мутациями в любом из пяти компонентов НАДФН-оксидазы в фагоцитарных лейкоцитах. Этот фермент вырабатывает супероксид и необходим для внутриклеточного уничтожения патогенов фагоцитами. Пациенты с ХГБ страдают не только от опасных для жизни инфекций, но и от чрезмерных воспалительных реакций. Нами выявлен и описан случай хронической гранулематозной болезни в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Клинический случай относится к редчайшей форме с клиническими проявлениями в старшей возрастной группе после 40 лет. Уникальность этого случая заключается также в специфическом катализаторе клинических проявлений первичного иммунодефицита – ВИЧ-инфекции, которая и спровоцировала дебют ХГБ. На основании жалоб пациента (изменение кожных покровов, зуд, нарушение дыхания), анамнеза (в течение года), клинических проявлений с доминированием инфекционных поражений высказано мнение о диагнозе: роническая гранулематозная болезнь (поздно стартовая) – D82.8. С учетом доминирующего инфекционного синдрома пациенты были назначены антибактериальные препараты и фунгистатические средства. Приведенный клинический пример сложного в диагностическом плане случая сочетания двух тяжелых нозологических форм: первичного иммунодефицита с поздним стартом и ВИЧ инфекции у мужчины в возрасте 46 лет, наглядно демонстрирует возможность длительного бессимптомного течения первичных иммунодефицитов и обострения на фоне вторичных иммунодефицитов, в частности, ВИЧ. Этот пример требует от специалистов не только иммунологического профиля, но и от всех врачебных специальностей, не терять бдительность в старших возрастных группах и помнить о возможности дебюта первичных иммунодефицитов после двадцати лет жизни.

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ СОСТАВЛЯЮЩАЯ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

М.Ф. Иванов, И.П. Балмасова, Р.И. Сепиашвили *¹Самарский государственный медицинский университет, Самара; ²Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва; ³Российский университет дружбы народов, Москва, Россия*

При развитии геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС), то есть в олигоурический период, в иммунологических сдвигах преобладают два механизма – иммунная реакция на почечное повреждение и противови-

русный иммунный ответ. Целью исследования послужило выявление особенностей проявления каждого из обозначенных механизмов как способа повышения эффективности ранней диагностики ГЛПС. Клинический материал включал 110 человек, которые составили 4 группы исследования – основную группу ГЛПС в составе 65 пациентов, группу сравнения из 10 пациентов с острой почечной недостаточностью токсической природы вследствие отравления суррогатами алкоголя и контрольную группу из 15 доноров отделения переливания крови. Иммунологические исследования клеточного состава лимфоцитов проводились методом проточной цитофлуориметрии. Статистическая обработка результатов осуществлялась на основе пакета статистических программ SPSS. Сравнение ГЛПС в олигоурический период и острой почечной недостаточности (ОПН) токсической природы выявляло различия, которые касались, прежде всего, лимфоцитов, задействованных в реакциях врожденного иммунитета и регуляторных Т-клеток. Клетки адаптивного иммунного ответа в формировании указанных различий участия не принимали на фоне достоверного снижения активности Т-лимфоцитов с участием рецептора для ИЛ-2 (CD25), особенно при ОПН токсической природы. В последнем случае это можно объяснить общетоксическим воздействием на лимфоциты при отсутствии антигенного стимула, а при ГЛПС падение числа активированных Т-лимфоцитов происходило, по всей вероятности, в связи с резко возрастающей активностью CD4⁺ и CD8⁺ регуляторных Т-клеток, не наблюдавшейся при токсической ОПН. Реакция лимфоцитов врожденного иммунитета также кардинально различалась при ОПН вирусного и токсического генеза. В стадию анурии высокую вероятность ГЛПС подтверждают: содержание в крови CD4⁺ регуляторных Т-клеток > 8% и CD8⁺ регуляторных Т-клеток > 9%; доля цитотоксических Т-лимфоцитов, экспрессирующих лектиновый активирующий рецептор NKG2D, среди лимфоцитов крови > 30% и естественных киллеров > 17%.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА У БОЛЬНЫХ COVID-19

Н.В. Баткаева¹, Т.В. Коротаева², Э.А. Баткаев¹, М.М. Гитинова¹, Л.В. Ганковская³

¹Российский университет дружбы народов; НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой; ³Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Цель исследования: оценить влияние COVID-19 на клиническое течение псориаза. В исследовании приняли участие 70 больных псориазом, перенесшие COVID-19. Критерием включения в группу исследования было наличие псориаза у больных с подтвержденным SARS-CoV-2 (методом ПЦР). Мужчин – 46 (65,7%) человек, женщин – 24 (34,3%), средний возраст пациентов составил – 51,9±11,6 год. Средняя длительность псориаза у больных составила 11,6±0,6 (мин. 1 год – макс. 35 лет). У всех больных было среднетяжелое и тяжелое течение COVID-19. У всех больных была диагностирована пневмония. Поражение легких составляло от 50 до 100% площади легких по КТ. Кроме, пневмонии регистрировались такие клинические проявления COVID-19, как гипертермия (у 100%), кашель (у 75%), одышка (у 47%), потеря обоняния (у 64%). У всех 70 больных (100%) регистрировались различные кожные высыпания. Типичные псориазные высыпания (папулы и бляшки) регистрировались у всех больных. У 13 больных (18,5%) на момент поступления в стационар не было кожных проявлений псориаза. Однако, через 7-10 дней произошел рецидив псориаза у всех 13 больных. У остальных 57 больных (81,5%) высыпания были уже при поступлении. Индекс тяжести PsO PASI составил мин. 45 – макс. – 60 баллов (PASI 49,4±0,5). У всех пациентов прогрессирование кожного процесса происходило при усугублении тяжести течения COVID-19. У 16 больных (22,8%) регистрировались высыпания типичные для COVID-19. У 11 больных (68,7%) кожный процесс манифестировал вначале заболевания в виде эритематозно-папулезной сыпи на теле – у 7 больных (43,7%) и в виде акроангиита – у 4 больных (25%). У 2 пациентов (12,5%) высыпания носили папуло-пустулезный характер, у 3 (18,7%) – уртикарный. Всем 16 больным была проведена диагностическая биопсия высыпаний с последующим гистологическим исследованием биоптатов. Гистологически пациентам были диагностированы папуло-некротический ангиит кожи (у 9 пациентов – 56,25%), пигментная пурпура (у 1 – 6,25%), в остальных случаях полиморфный – дермальный ангиит (у 6 больных – 37,5%). COVID-19 является провоцирующим фактором для рецидива псориаза, а также ухудшает тяжесть течения кожного процесса у больных псориазом.

ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПСОРИАЗА И ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

Н.В. Баткаева¹, Э.А. Баткаев¹, М.М. Гитинова¹, Л.В. Ганковская² ¹Российский университет дружбы народов;

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Псориаз – это хроническое воспалительное кожное заболевание с выраженной генетической основой. Генетически предопределено формирование тяжелых форм псориаза, в том числе и псориазического артрита. Поэтому ранняя диагностика псориазического артрита путем анализа генетических маркеров остается актуальной на сегодняшний день. Цель исследования: выявление полиморфизма генов TLR7, TLR9 в коже и сыворотке крови больных псориазом. В исследовании приняли участие 168 (100%) пациентов в возрасте от 18 до 78 лет с тяжелым распространенным псориазическим процессом на коже. У 139 (82,7%) пациентов был установлен диагноз распространенный экссудативный псориаз, а у 29 (17,3%) – псориазический артрит. Мужчин было – 122 (72,7%), женщин – 46 человек (27,3%). Молекулярно-генетическое исследование больных с тяжелыми формами псориаза и псориазического артрита проводилось путем выявления однонуклеотидных полиморфизмов в генах TLR7, TLR9, относящихся к группе паттерн-распознающих рецепторов, методом ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ), были получены аллели AG; AA; GG генов TLR7, TLR9. У пациентов только с кожными проявлениями псориаза экспрессия аллелей AG генов TLR7 и TLR9 регистрировалась у 65 (46,8%) человек; AA – у 42 (30,2%); и GG – у 32 (23,0%). У пациентов, с установленным

диагнозом «псориатический артрит» экспрессия аллелей распределилась следующим образом: AG – у 14 (48,3%), AA – у 5 (17,2%) человек; GG – у 10 (34,5%). При анализе гендерной особенности экспрессии генов было выявлено, что вероятность встречаемости аллелей GG было достоверно выше у мужчин с установленным псориатическим артритом (75%), по сравнению с другими группами ($p < 0,05$). В результате анализа было показано, что у пациентов с установленным псориатическим артритом значимо чаще встречались аллели GG (у 34,5% больных) и AG (у 48,3% больных) по сравнению с группой больных псориазом без артрита – 23,0% и 46,8% больных соответственно ($p < 0,05$). Таким образом, выявление аллеля G в моно или гетерозиготном сочетании значимо чаще регистрировалось при ПсА (у 82,7% человек) и лишь у 69,7% человек с Пс ($p < 0,05$).

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЫЯВЛЕНИЮ РАННИХ МАРКЕРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

М.О. Плотникова, И.А. Снимщикова, А.С. Кулакова

Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева, Орёл, Россия

Выявление ранних маркеров развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является первостепенной задачей современной медицины. Факторы, лежащие в основе ассоциации метаболических нарушений и ССЗ, плохо изучены, несмотря на зарубежные исследования, раскрывающие значение WNT-сигнальных путей в регулировании липогенеза, метаболизма глюкозы и клиренса липопротеинов, стимулируют интерес оценить состояние WNT-трансдукции у пациентов с имеющимся метаболическим синдромом. Цель исследования: оценка состояния WNT-сигнального пути у пациентов с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом. Были обследованы: группа 1 ($n=16$) – лица с изолированным метаболическим синдромом; группа 2 – пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) и метаболическими нарушениями ($n=16$) и контрольная группа ($n=20$). Все группы сопоставимы по полу и возрасту. Исследована концентрация склеростина и β -катенина в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Данные представлены в виде медианы, 1 и 3 квартилей (Me [Q1; Q3]). Результаты контрольной группы были приняты за условную физиологическую норму и составили для склеростина – 225 [220; 230] пг/мл, для β -катенина – 66 [59,5; 125] пг/мл. В группе 1 выявлены достоверные изменения: повышение уровня склеростина у лиц с метаболическим синдромом (255 [230; 305] пг/мл) на 11,8% по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,05$) и увеличение уровня β -катенина (136 [128; 172,25] пг/мл) на 51,5% относительно контрольной группы, $p < 0,05$. В группе 2 отмечено снижение концентрации сывороточного склеростина (основного WNT-антагониста) у лиц с ИБС и метаболическим синдромом (155 [150; 229] пг/мл) на 31,1% по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,05$) и на 39,2% по сравнению с группой 1 $p < 0,05$. У пациентов данной группы уровень β -катенина в сыворотке крови составил 472,5 [401,5; 652,75] пг/мл и был выше в 7 раз относительно контрольной группы ($p < 0,05$) и в 3,5 раза выше, чем у лиц с изолированным метаболическим синдромом, $p < 0,05$. В проведенном исследовании выявлены достоверные различия между результатами обследованных групп по обоим показателям, что свидетельствует о нарушении канонической передачи WNT-сигналов с возможной последующей активацией неканонической передачи сигналов WNT, что является одним из основных механизмов кардиометаболических нарушений.

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВРОЖДЕННЫХ ЛИМФОИДНЫХ КЛЕТОК ВТОРОГО ТИПА И Т-ЛИМФОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С Т2-ЭНДОТИПОМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

А.О. Макеева¹, Н.Ю. Кнауэр¹, Е.А. Пашкина¹, Д.В. Демина², В.А. Козлов¹

¹НИИФКИ; ²Клиника иммунопатологии НИИФКИ, Новосибирск, Россия

Т-лимфоциты и врожденные лимфоидные клетки второго типа (ILC2s) считаются наиболее важными клеточными медиаторами при Т2-эндотипе бронхальной астмы. В патогенезе БА ключевую роль играет повышение числа активированных клеток и снижение количества клеток с супрессорной активностью. Таким образом, изучение маркеров активации и супрессии, таких, как PD-1, PD-L1 на ILC2s и CD25, PD-1 на Т-лимфоцитах пациентов с БА представляется крайне актуальным, особенно учитывая тот факт, что роль этих маркеров при аллергических заболеваниях до сих пор достаточно противоречива. Ранее нами было продемонстрировано, что на популяции $CD4^+CD25^{hi}$ клеток периферической крови доноров повышена экспрессия PD-1 в сравнении с клетками, полученными от больных аллергическим ринитом. Число $PD-1^+$ клеток, которым отводится роль регуляторных, повышалась после проведения алергенспецифической иммунотерапии. В настоящих тезисах приведены результаты исследования экспрессии вышеуказанных маркеров на Т-лимфоцитах и ILC2s у пациентов с Т2-эндотипом БА. Исследование проводилось на 9 пациентах с БА (Т2-эндотип) и 11 донорах. Группы не имели статистически значимых различий в половозрастной структуре. ILC2s характеризовались как $Lin-CD127^+CRTH2^+$ популяция лимфоцитов. Нами исследовалась экспрессия PD-1 и PD-L1 на воспалительных ($KLRG1^+$) и естественных ($KLRG1^-$) ILC2-клетках, а также экспрессия PD-1 на различных субпопуляциях Т-лимфоцитов, таких, как Т-хелперы, цитотоксические Т-лимфоциты, $CD3^+CD4^+CD25^+$ и $CD3^+CD4^+CD25^{high}$. Наблюдалось статистически значимое снижение количества $CD4^+$, $CD4^+CD25^+$ и $CD4^+CD25^{hi}$ Т-лимфоцитов у пациентов в сравнении с донорами, в группе пациентов также было обнаружено повышение $CD3^+CD4^+PD-1^+$ клеток, однако оно было статистически незначимым ($p=0,09$). Уровень воспалительных ILC2s (iILC2s) был выше в группе пациентов. Относительное количество $PD-1^+$ iILC2s было более, чем трехкратно повышено у больных с бронхальной астмой. Также наблюдалось статистически значимое снижение PD-1- естественных ILC2-клеток (nILC2s) и PD-L1-nILC2s в группе пациентов. Полученные нами результаты подтверждают гипотезу о том, что патогенез БА связан с нарушением равновесия процессов клеточной активации и супрессии.

ИММУНОЛОГИЯ И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ КОИНФЕКЦИИ ВИРУСАМИ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА И ГЕПАТИТОВ В И С

Е.П. Ефратова, Е.С. Малова, Г.М. Кожевникова

¹*Клинический центр профилактики и борьбы со СПИД», Самара;* ²*Медицинская компания «Гепатолог», Самара;* ³*Российский университет дружбы народов», Москва, Россия*

Установлено, что при инфицировании несколькими возбудителями, обладающими иммуотропностью и способными вызывать хронический инфекционный процесс, качество иммунного ответа на коинфекцию зависит от порядка поступления возбудителей в организм человека. В данном случае целью работы послужило исследование этого феномена при инфицировании вирусами иммунодефицита человека (ВИЧ) и вирусами гепатитов С (ВГС) и В (ВГВ). В этой ситуации причиной смертности больных, как правило, служили цирроз печени либо гепатоклеточная карцинома. Под наблюдением в течение 1 года находились 52 человека в возрасте от 31 до 51 года, среди которых 78% составляли мужчины. ВИЧ-инфекция находилась на стадии 4А-4Б, у больных регистрировался фиброз печени на разных стадиях развития. Все больные получали противовирусную терапию. Ключевым принципом оценки течения хронических гепатитов В и С служило изменение показателей эластомерии печени в течение срока наблюдения с определением прогрессирующего, стабильного или регрессирующего течения, а также характер иммунологических сдвигов. На долю больных, у которых заражение ВИЧ происходило раньше, чем ВГС и ВГВ, приходилось 65%, и 35% составляли пациенты с более ранним заражением вирусами гепатитов, чем ВИЧ. В тех случаях, когда первым патогеном служил ВИЧ, прогрессирующий фиброз печени наблюдался в 36% случаев и только у 10% больных наблюдался регресс фиброзных изменений. Если первым патогеном были вирусы гепатитов В и С, то прогрессирующий фиброз встречался примерно с той же частотой (33%), в то время как регресс фиброзного процесса регистрировался многократно чаще – у 50% пациентов. Этому во многом сопутствовал разный характер иммунологических сдвигов, в первую очередь, со стороны CD8⁺ Т-лимфоцитов, число которых проявляло отрицательную корреляционную связь показателями эластомерии у больных, первично инфицированных ВИЧ, и положительные корреляции при первичном инфицировании вирусами гепатитов В и С. Таким образом, порядок инфицирования ВИЧ, ВГС и ВГВ оказывает значительное влияние на прогноз течения коинфекции и требует обязательного учета при формировании тактики лечебных мероприятий у таких больных.

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АНТЕНАТАЛЬНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

Е.А. Левкова¹, С.З. Савин², Р.И. Сепиашвили³

^{1,3}*Российский университет дружбы народов, Москва, Россия,* ²*Тихоокеанский государственный университет, Хабаровск, Россия*

Возможность применения различных прогностических методов развития антенатальных иммунодефицитов поставила ряд междисциплинарных задач, касающихся диагностического процесса. Основной задачей при выборе морфологически достаточного диагностического метода является оценка точности отображения гестационного процесса. Отказ от проведения не дающих дополнительной информации исследований позволяет сократить время постановки диагноза и снизить экономические затраты. Возможность применения различных прогностических методов развития антенатальных иммунодефицитов ставит ряд междисциплинарных задач, касающихся диагностического процесса и способов коррекции. В работе приводятся морфологические, ультразвуковые и клинико-лабораторные доказательства того, что повреждения центрального органа иммунной системы – тимуса плода новорожденного при осложненном течении гестационного процесса являются основной причиной антенатальных форм иммунодефицитных болезней у детей. Совокупность проведенных УЗИ, доплерометрических, морфологических исследований позволяет выделить доминирующий механизм альтерации для иммунной системы, в частности, тимуса плода – гипоксию и инфекции. Исследования морфологических проблем гестации с помощью средств антенатального клеточного программирования дают не только фундаментальные теоретические результаты, но и имеют несомненный инновационный потенциал в области актуальных репродуктивных технологий

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАССТРОЙСТВ ДЕПРЕССИВНОГО СПЕКТРА

Е.А. Левкова¹, С.З. Савин²

¹*Российский университет дружбы народов, Москва, Россия,* ²*Тихоокеанский государственный университет, Хабаровск, Россия*

Развитие депрессивных расстройств (ДР) зависит от сочетания объективной нейроиммунологической ситуации и субъективной значимости психотравмирующей тяжести непсихотического заболевания, длительности дистресса и степени предрасположенности к развитию депрессии. Существенную роль в возникновении, формировании и развитии ДР играет социальный статус, этнические и гендерные особенности, сопутствующая соматическая или психическая патология, индивидуальные возможности организма. Исследование этих пациентов позволяет не только тщательно исследовать динамику аффективного расстройства, но и выявить его медико-клинические, иммунологические, личностные, психологические и социальные детерминанты, что позволяет создать объективную основу для разработки диагностических методов и целевых дифференцированных профилактических программ. Выбор материала и методов исследования определялся тем, что роль медико-иммунологических факторов в формировании клинической

динамики ДР остается малоизученной. Цель – исследование иммунологических аспектов психосоматических, психических и поведенческих нарушений у подрастающего населения. Материалом стали результаты рандомизированных обследований 62 пациентов, наблюдавшихся в Хабаровском краевом психиатрическом диспансере. В основу постановки диагноза непсихотического ДР были положены критерии классификации МКБ-10 и DCM-IV. Методы медико-иммунологические, клинко-анамнестические с использованием анкеты-интервью; клинко-психопатологические; экспериментально-психологические, психодиагностические тесты, шкалы тревоги и депрессии. При анализе соматоневрологических расстройств у пациентов с непсихотическими депрессиями каких-либо особенностей с той или иной формой заболевания выявлено не было: болезни органов пищеварения отмечались у 7% пациентов; заболевания органов дыхания выявлено в 9,7% случаях. Реже 3,3% отмечались сердечно-сосудистые заболевания; болезни иммунной и эндокринной систем – 3,2%, болезни почек – 3,1%. Пациенты отмечали, что в периоды обострения соматоневрологических расстройств усиливались нейроиммунологические симптомы депрессии, а болевой синдром способствовал возникновению суицидальных мыслей. Недостаточная психопрофилактическая и нейроиммунологическая помощь населению, низкая просвещенность способствуют утяжелению расстройств депрессивного спектра.

МЕТАГЕНОМИКА МИКРОБИОМА ПАРОДОНТА: МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ И ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

И.П. Балмасова, Е.И. Олехнович, Е.Н. Ильина, В.Н. Царев, С.Д. Арутюнов, А.Г. Габитов

¹Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова; ²Российский университет дружбы народов; Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины ФМБА России; Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия

Микробные сообщества играют ключевую роль в поддержании здоровья человека, но их состав и механизмы функционирования до сих пор остаются во многом нераскрытыми. На современном этапе метагеномное секвенирование позволяет определять базовый набор микробов человека в локусе их обитания, а также понять, как изменения микрофлоры человека коррелируют с нарушениями здоровья. Одним из основных направлений исследований в этой отрасли медицины служит характеристика бактерий ротовой полости, входящих в состав ее биопленки, поскольку именно микробиота биопленки полости рта осуществляет первый контакт с самыми разнообразными компонентами внешней среды, поступающими в организм человека. Она определяет развитие таких чрезвычайно распространенных в мире стоматологических заболеваний как кариес, поражение пульпы зубных каналов и периапикальных зон, патологические состояния околозубных тканей. Благодаря современным технологиям, в том числе метагеномным, удалось доказать тот факт, что микробиом ротовой полости служит основным резервуаром персистирующих инфекций человека, а также источником развития разнообразных системных патологических процессов. В то же время механизмы перехода пародонтопатогенов в персистирующую фазу, определяющую их участие в системных процессах, пока еще нуждаются в детальном изучении. Расшифровке этих механизмов во многом способствуют возможности метагеномного анализа в характеристике метаболических сдвигов в пародонтальных тканях, а также косвенные свидетельства их взаимодействия с иммунной системой и последствий этих взаимодействий для организма в целом. Нашими исследованиями выявлен ряд нарушений липидного и энергетического обмена, обмена пиримидина и аминокислот, способных отразить персистирующие качества микробиома пародонта в целом и его пародонтопатогенных представителей. Эти данные позволили нам выдвинуть гипотезу о значении феномена «экранирования» пародонтопатогенов в околозубных тканях, определяющего их патогенетическую роль в организме на системном уровне.

МЕТАГЕНОМНЫЙ И МУЛЬТИПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРСИСТЕНЦИИ ПАРОДОНТОПАТОГЕННОЙ МИКРОФЛОРЫ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПАРОДОНТА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ВТОРОГО ТИПА

И.П. Балмасова, К.Г. Унаньян, С.Д. Арутюнов, В.Н. Царев, Р.И. Сепиашвили

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова; Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Болезни пародонта являются одной из наиболее распространенных патологий в мире, приводящей в конечном итоге к потере зубов. В их полимикробной этиологии ведущее значение имеют грамотрицательные анаэробные бактерии со способностью к пародонтопатогенным эффектам в составе микробных ассоциаций. В последние годы наибольший интерес вызывают системные состояния, связанные с возникновением и прогрессированием болезней пародонта, в том числе сахарный диабет 2-го типа. Известно, что развитие пародонтита, как и сахарного диабета, находится в прямой зависимости от системного метаболического контроля. На основе этих предпосылок в данной работе исследовалась роль пародонтопатогенных бактерий в осуществлении подобного контроля методами метагеномного анализа с использованием 16S секвенирования и мультиплексного анализа цитокинов образцов пародонтальных тканей от 37 пациентов с хроническим пародонтитом, ассоциированным с сахарным диабетом 2-го типа, 16 больных хроническим пародонтитом без сопутствующей патологии, 10 условно здоровых людей. По результатам исследования была создана биоинформационная модель перехода микробиома от здорового состояния к хроническому пародонтиту и далее к хроническому пародонтиту, ассоциированному с сахарным диабетом, следующего вида:

Fusobacterium → Filifactor + Treponema + Mycoplasma → Porphyromonas + Prevotella. Таксономическим характеристикам микробиома сопутствовали определенные изменения метаболического профиля. Например, установлено отсутствие различий липидного профиля у здоровых субъектов и больных хроническим пародонтитом при уникальности резкого снижения (в 4–5 раз) биосинтеза жирных кислот и метаболизма сфинголипидов в группе сахарного диабета. Этот факт трудно поддается интерпретации, поскольку именно у бактерий родов Porphyromonas и Prevotella, преобладающих на фоне сопутствующего сахарного диабета, отмечена значительная роль синтезируемых ими липидов и, особенно, сфинголипидов в качестве факторов патогенности. В связи с этим мы высказали предположение о возможности экранирования их свойств вследствие перехода к внутриклеточному паразитированию в макрофагах и роста способности к проявлению системных эффектов, что косвенно подтвердили результаты мультиплексного анализа цитокинов, связанных с макрофагальными функциями.

АССОЦИАЦИЯ ИЗМЕНЕНИЙ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ И КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

В.А. Сумеркина, Л.Ф. Телешева

Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

Компоненты метаболического синдрома (МС) являются независимыми факторами кардиометаболического риска и ассоциированы с нарушениями гуморального иммунитета. Выполнено определение уровня цитокинов у пациентов обоего пола с МС и исследована их взаимосвязь с компонентами МС, а также показателями, характеризующими функцию висцеральной жировой ткани. В работу включили пациентов 18–45 лет: 1 группа (n=71) – пациенты без абдоминального ожирения и компонентов МС (группа сравнения); 2 группа (n=78) – пациенты с МС. Определяли концентрацию глюкозы, гликозилированного гемоглобина, инсулина, общего холестерина, ХсЛПВП, ХсЛПНП, триглицеридов, лептина, адипонектина; рассчитывали индексы инсулинорезистентности НОМА-IR, Тг/ЛПВП и TyG, а также маркер дисфункции висцеральной жировой ткани VAI. Методом ИФА определяли концентрацию ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИФН α , ИФН γ , MCP-1 и ФНО α . У пациентов с МС было определено повышение уровня ИЛ-6 (5,1 (3,2–7,1) пг/мл; группа сравнения – 3,6 (2,8–4,6) пг/мл), ИЛ-10 (5,7 (5,0–7,0) пг/мл; группа сравнения – 4,9 (4,1–5,6) пг/мл), MCP-1 (164,3 (132,1–195,5) пг/мл; группа сравнения – 139,2 (101,5–190,9) пг/мл); и снижение цитокинов ИЛ-2 (4,2 (3,8–8,5) пг/мл; группа сравнения – 9,8 (8,6–10,2) пг/мл), ИЛ-4 (0,9 (0,7–2,8) пг/мл; группа сравнения – 2,9 (2,7–3,1) пг/мл), ИФН γ (5,9 (5,0–21,0) пг/мл; группа сравнения – 21,9 (20,7–22,5) пг/мл). Методом корреляционного анализа установлена взаимосвязь уровня глюкозы и MCP-1 (rs=0,35; p=0,003); гликозилированного гемоглобина и ИЛ-6 (rs=0,42; p=0,010), ФНО α (rs=0,33; p=0,007). Среди показателей липидного обмена установлена ассоциация ХсЛПНП и ИФН γ (rs=-0,29; p=0,015); ХсЛПВП и ИЛ-2 (rs=0,49; p<0,0001), ИЛ-4 (rs=0,67; p<0,0001), ИФН γ (rs=0,67; p<0,0001); триглицеридов и MCP-1 (rs=0,39; p=0,0007). Установлена взаимосвязь наличия артериальной гипертензии и содержания ИЛ-4 (rs=-0,408; p=0,0004). Определена корреляция уровня лептина с концентрацией ИЛ-4 (rs=-0,31; p=0,016) и ИФН γ (rs=-0,27; p=0,044). Индексы Тг/ЛПВП, TyG и VAI были ассоциированы с MCP-1 (rs=0,28; p=0,023; rs=0,35; p=0,003 и rs=0,27; p=0,026, соответственно). Полученные результаты свидетельствуют об участии системы цитокинов в формировании патологии висцеральной жировой ткани и развитии метаболического синдрома.

ЭНДОКРИННО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПСОРИАЗА, ВЫЗВАННЫЕ ДЕФИЦИТОМ КАЛЬЦИТОРИОЛА

О.В. Самбурская, Н.В. Баткаева, С.Ю. Калинин *Российский университет дружбы народов, Москва, Россия*

Цель исследования: оценить роль коррекции недостаточности и дефицита витамина D и коррекции эндокринно-метаболических нарушений, вызванных этим дефицитом, в профилактике, течении и лечении псориаза и псориатического артрита (ПсА). Материалы и методы исследования. Рандомизированное клиническое исследование, которое включает пациентов с диагнозом псориаз и/или ПсА (по коду МКБ-10) любой степени тяжести с 14 лет не менее 100 человек. Пациенты разделены на две группы. 1-ая группа контрольная (n=40) – пациенты псориазом и/или ПсА различной степени тяжести с установленными недостаточностью или дефицитом витамина D и эндокринно-метаболическими нарушениями, вызванными этим дефицитом, получающие исключительно стандартное лечение; 2-ая группа (n=60) – пациенты с диагнозом псориаз и/или ПсА с установленной недостаточностью или дефицитом витамина D и эндокринно-метаболическими нарушениями, вызванными этим дефицитом, получающие наряду со стандартной терапией псориаза коррекцию недостаточности и дефицита витамина D и лечение эндокринно-метаболических нарушений, вызванных этим дефицитом. Уровень витамина D определяется по его метаболиту кальцидиолу 25(OH)2D методом масс-спектрометрии. Уровень стероидных гормонов определяется с помощью стероидного профиля слюны. Для местного лечения в прогрессирующей стадии используются местные кортикостероиды, в стационарной и регрессирующей стадии препараты, содержащие витамин D. Результаты и обсуждение. На настоящий момент в исследование включено 10 человек. У 50% имеется генетическая предрасположенность к развитию данного заболевания. У 8 пациентов (80%) имеется развитие коморбидных состояний (инсулинорезистентность, избыточный вес, ожирение, метаболический синдром (МС)). У всех 10 (100%) уровень витамина D ниже 30 нг/мл. Выводы. У пациентов с диагнозом псориаз и/или ПсА наблюдается недостаточность или дефицит витамина D, что способствует развитию инсулинорезистентности, избыточному весу, ожирению, что ещё больше утяжеляет течение кожного процесса. Поэтому комплексный подход к лечению псориаза включает не только коррекцию недостаточности и дефицита витамина D, но и коррекцию эндокринно-метаболических нарушений, вызванных этим дефицитом.

ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ В РЕСПУБЛИКЕ СЕВЕРНАЯ ОСЕТИЯ-АЛАНИЯ В 2004-2018

И.К. Хутиева, Ц.С. Хутиев, У.С. Беслекоев, Н.Ц. Хутиева, Б.Л. Наниев

Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л. Хетагурова, Владикавказ, Россия

Из базы данных популяционного канцер-регистра республики число умерших от рака яичников (РЯ) за 15 лет составило 446, из которых жителей города 52,0% и районов 48,0%. В возрасте до 14 лет – 0,2%, 15–19 лет – 10,2%, 20–24 – 0,4%, 25–29 – 0,7%, 30–34 – 0,7%, 35–39 – 2,2%, 40–44 – 2,7%, 45–49 – 7,4%, 50–54 – 9,9%, 55–59 – 12,6%, 60–64 – 12,8%, 65–69 – 15,2%, 70–74 – 14,6%, 75–79 – 12,1% и >80 лет – 9,0%. В фертильном возрасте – 13,9% и пенсионном – 86,1%. В 2004 году число случаев смерти 5,8%, 2005 – 6,5%, 2006 – 7,2%, 2007 – 8,7%, 2008 – 10,8%, 2009 – 7,6%, 2010 – 9,0%, 2011 – 8,1%, 2012 – 7,6%, 2013 – 5,8%, 2014 – 5,4%, 2015 – 4,3%, 2016 – 5,8%, 2017 – 4,9%, 2018 – 2,5%. В первой стадии РЯ отмечен у 2,2%, из них в течение 6 месяцев умерло 10,0%, 1 года – 20,0%, 2 лет – 20,0%, 4 лет – 10,0%, 5 лет – 20,0%, 6 лет – 10,0%, 8 лет – 10,0%. Во второй стадии было 5,2% из них 8,7% прожили до 3 месяцев, 4,4% – до 6 месяцев, 4,4% – до 9 месяцев, 43,5% – до 1 года, 13,0% – до 3 лет, 8,7% – до 4 лет, 4,4% – до 6 лет, 4,4% – до 8 лет, 4,4% – до 10 лет и >10 лет – 4,4%. В первой-второй стадии менее 5 лет жили 75,8%; 5 лет и более – 24,2%. В третьей стадии – 18,8% случаев, из них до 3 месяцев – 6,0%, до 6 – 7,1%, до 9 – 4,8%, до 1 года – 27,4%, до 2 лет – 21,4%, до 3 лет – 9,5%, до 4 лет – 6,0%, до 5 лет – 4,8%, до 6 лет – 3,6%, до 7 лет – 6,0%, до 10 лет – 1,2% и >10 лет – 2,4%. В четвертой стадии – 73,8%, из них летальность до 3 месяцев у 33,1%, до 6 – 11,6%, до 9 – 8,8%, до 1 года – 19,2%, до 2 лет – 10,9%, до 3 лет – 6,1%, до 4 лет – 3,3%, до 5 лет – 1,8%, до 6 лет – 2,1%, до 7 лет – 1,2%, до 8 лет – 0,9%, до 9 лет – 0,3% и >10 лет – 0,6%. В третьей-четвертой стадии менее 5 лет прожили 90,8%, 5 лет и более – 9,2%. В общей сложности до 5 лет не дожили 89,7%, 5 лет прожили 2,7%, 6–10 лет – 6,5% и >10 лет – 1,1%. В 2004 году умерли 5,8%, в 2005 – 6,5%, в 2006 – 7,2%, в 2007 – 8,7%, в 2008 – 10,8%, в 2009 – 7,6%, в 2010 – 9,0%, в 2011 – 8,1%, в 2012 – 7,6%, в 2013 – 5,8%, в 2014 – 5,4%, в 2015 – 4,3%, в 2016 – 5,8%, в 2017 – 4,9% и в 2018 – 2,5% больных. Отмечены низкая выявляемость РЯ в ранней стадии и высокая запущенность, низкий показатель выживаемости 5 лет и более. Необходимо: УЗИ скрининг органов гениталий и определение онкомаркера СА125 у женщин групп риска (≥35 лет).

РАК ЛЕГКОГО: ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ, СМЕРТНОСТЬ, ВЫЖИВАЕМОСТЬ В РЕСПУБЛИКЕ СЕВЕРНАЯ ОСЕТИЯ - АЛАНИЯ В 2004-2018

Ц.С. Хутиев, У.С. Беслекоев, Н.Ц. Хутиева, И.К. Хутиева, Б.Л. Наниев

Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л. Хетагурова, Владикавказ, Россия

Число случаев рака легкого (РЛ) за 15 лет составило в республике 2441. Мужчин – 1976 (81,0%), женщин – 465 (19,0%), соотношение 4,3:1. В 2004 году – 7,3%, 2005 – 7,4%, 2006 – 6,7%, 2007 – 7,5%, 2008 – 6,7%, 2009 – 6,4%, 2010 – 6,0%, 2011 – 6,0%, 2012 – 7,1%, 2013 – 6,9%, 2014 – 6,3%, 2015 – 6,9%, 2016 – 6,0%, 2017 – 6,1%, 2018 – 6,6%. «Грубый» показатель заболеваемости в среднем 23,0 на 100 тыс. населения: в 2004–2008 – 24,6; 2009–2013 – 22,4 и 2014–2018 – 22,1; у мужчин соответственно – 40,1; 42,5; 39,7; 38,2 и у женщин – 8,2; 8,9; 7,4 и 8,3. Снижение заболеваемости – в 1,1. Умерло за 15 лет 2036 (83,4%) больных. Мужчин – 83,2% и женщин – 16,8%. Соотношение 5:1. В 2004 году – 8,3%, 2005 – 7,8%, 2006 – 7,4%, 2007 – 7,7%, 2008 – 7,1%, 2009 – 6,6%, 2010 – 6,0%, 2011 – 6,6%, 2012 – 7,3%, 2013 – 7,3%, 2014 – 6,2%, 2015 – 6,8%, 2016 – 5,6%, 2017 – 5,1%, 2018 – 4,3%. «Грубый» показатель смертности у обоих полов составил в среднем 19,2 на 100 тыс. населения: в 2004–2008 – 22,0; 2009–2013 – 19,4; 2014–2018 – 12,2; у мужчин соответственно – 34,3; 38,6; 35,3; 29,2 и у женщин – 6,0; 7,4; 5,7 и 5,0. Снижение смертности в 1,8 раз. Из 0,9% умерших в I стадии менее 5 лет прожили 73,7% и более 5 лет – 26,3%, во II стадии – 18,7%, из них менее 5 лет прожили – 93,7% и более 5 лет – 6,3%, в III стадии – 40,8%, менее 5 лет – 97,8% и более 5 лет – 2,2% и IV стадии – 39,5%, менее 5 лет прожили – 98,5% и более 5 лет – 1,5%. Итак, до 5 лет не дожили 97,1%, 5 лет и более прожили 2,9%. Для улучшения ранней выявляемости, выживаемости и профилактики РЛ требуется: массовый реальный, активный, цифровой флюорографический скрининг населения групп риска (>40 лет), ужесточение борьбы с курением, отказ от ежегодной традиционной флюорографии населения с 15 лет на туберкулез из-за канцерогенной опасности и низкой диагностической ценности раннего туберкулеза и РЛ.

ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПРИ ПЕРВИЧНОМ РАКЕ ПЕЧЕНИ В РЕСПУБЛИКЕ СЕВЕРНАЯ ОСЕТИЯ - АЛАНИЯ В 2004-2018

Ц.С. Хутиев, У.С. Беслекоев, Е.Б. Ревазов, Н.Ц. Хутиева, И.К. Хутиева, Б.Л. Наниев

Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л. Хетагурова, Владикавказ, Россия

За 15 лет число умерших от первичного рака печени (ПРП) по данным канцер-регистра республики составило 431 из которых мужчин – 62,2% и женщин – 37,8%. Жители города составили 52,2% и районов – 47,8%. До 14 лет ПРП отмечен у 0,2%, 25–29 – 0,7%, 35–39 – 0,7%, 40–44 – 1,9%, 45–49 – 4,9%, 50–54 – 10,7%, 55–59 – 12,3%, 60–64 – 18,8%, 65–69 – 13,5%, 70–74 – 17,2%, 75–79 – 14,6% и >80 лет – 11,6%. В 2004 году число умерших – 5,8%, мужчин – 68,0% и женщин – 32,0%; 2005 – 6,5%, мужчин – 42,9%, женщин – 57,1%; 2006 – 4,6%, мужчин – 65,0%, женщин – 35,0%;

2007 – 7,9%, мужчин – 73,5%, женщин – 26,5%; 2008 – 6,7%, мужчин – 62,1%, женщин – 37,9%; 2009 – 6,0%, мужчин – 53,8%, женщин – 46,2%; 2010 – 6,7%, мужчин – 62,1%, женщин – 37,9%; 2011 – 5,8%, мужчин – 64,0%, женщин – 36,0%; 2012 – 8,1%, мужчин – 62,9%, женщин – 37,1%; 2013 – 6,7%, мужчин – 55,2%, женщин – 44,8%; 2014 – 7,9%, мужчин – 55,9%, женщин – 44,1%; 2015 – 6,0%, мужчин – 65,4%, женщин – 34,6%; 2016 – 7,0%, мужчин – 66,7%, женщин – 33,3%; 2017 – 8,1%, мужчин – 62,9%, женщин – 37,1%; 2018 – 6,0%, мужчин – 73,1%, женщин – 26,9%. В I стадии было 0,9%, мужчин – 50,0% и женщин – 50,0%. Во II стадии – 11,6%, мужчин – 68,0%, женщин – 32,0%, в III стадии – 20,4%, мужчин – 59,1%, женщин – 40,9 и IV стадии – 67,0%, мужчин – 62,3%, женщин – 37,7%. В I стадии летальность до 3 месяцев 25,0%, до 6 месяцев – 50,0% и более 10 лет – 25,0%. Во II стадии до 3 месяцев жили 40,0%, до 6 – 18,0%, до 9 – 14,0%, до 1 года – 14,0%, до 2 лет – 4,0%, до 3 лет – 2,0%, до 4 лет – 4,0%, до 5 лет – 2,0% и до 10 лет – 2,0%. В III стадии до 3 месяцев жили 44,3%, до 6 – 10,2%, до 9 – 12,5%, до 1 года – 21,6%, до 2 лет – 6,8%, до 3 лет – 2,3%, до 4 лет – 1,1%, до 6 лет – 1,1%. В IV стадии до 3 месяцев жили 61,9%, до 6 – 13,8%, до 9 – 5,2%, до 1 года – 9,0%, до 2 лет – 4,1%, до 3 лет – 2,1%, до 4 лет – 1,4%, до 5 лет – 0,7%, до 6 лет – 0,3%, до 8 лет – 0,3%, до 9 лет – 0,7% и до 10 лет – 0,3%. Итак, в течение 1 года прожили 84,9%, 2–4 года – 6,9%, 5 лет – 0,7%, 6–10 лет – 1,2%, >10 лет – 6,3%. Менее 5 лет прожили 91,8% и более 5 лет – 8,2%. Высокая запущенность и смертность, низкая выживаемость 5 лет. Необходимо: активный УЗИ скрининг групп риска населения (>45) на ПРП, определение онкомаркеров АФП, СА19-9, антигенов гепатита В и С.

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ВЫЖИВАЕМОСТЬ В РЕСПУБЛИКЕ СЕВЕРНАЯ ОСЕТИЯ – АЛАНИЯ В 2004–2018
Ц.С. Хутиев, У.С. Беслекоев, Н.Ц. Хутиева, И.К. Хутиева, Б.Л. Наниев, И.Р. Патриашвили, В.С. Болотаева
Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л. Хетагурова, Владикавказ, Россия

По данным популяционного ракового регистра республики за 15 лет зарегистрировано 1613 летальных случаев от рака молочной железы (РМЖ). Жителей города – 835 (51,8%) и районов – 778 (48,2%). В возрасте 20–24 лет – 0,1%, 25–29 – 0,5%, 30–34 – 2,2%, 35–39 – 2,9%, 40–44 – 5,3%, 45–49 – 9,1%, 50–54 – 12%, 55–59 – 10,0%, 60–64 – 8,9%, 65–69 – 12,8%, 70–74 – 12,5%, 75–79 – 13,1% и >80 лет – 10,6%. В фертильном возрасте 15–49 лет – 20,1%, трудоспособном – 32,1% и пенсионном – 67,9%. В I стадии РМЖ отмечен у 25 (1,5%), II – 553 (34,3%), III – 653 (40,5%) и IV – 382 (23,7%). В I стадии до 3 месяцев умерла 1 (4,0%), до 1 года – 5 (20,0%), до 2 лет – 1 (4,0%), до 3 лет – 4 (16,0%), до 4 лет – 2 (8,0%), до 5 лет – 4 (16,0%), до 6 лет – 2 (8,0%), до 8 лет – 1 (4,0%), до 10 лет – 3 (12,0%) и >10 лет – 2 (8,0%). Во II стадии в течение 3 месяцев жили 22 (4,0%), до 6 – 11 (2,0%), 9 – 13 (2,3%), до 1 года – 100 (18,1%), до 2 лет – 91 (16,5%), до 3 лет – 63 (11,4%), до 4 лет – 61 (11,0%), до 5 лет – 47 (8,5%), до 6 лет – 24 (4,3%), до 7 лет – 30 (5,4%), до 8 лет – 23 (4,2%), до 9 лет – 9 (3,4%), до 10 лет – 17 (3,1%) и >10 лет – 32 (5,8%). В III стадии до 3 месяцев жили 34 (5,2%), до 6 – 28 (4,3%), до 9 – 34 (5,2%), до 1 года – 184 (28,2%), до 2 лет – 123 (18,8%), до 3 лет – 78 (11,9%), до 4 лет – 50 (7,7%), до 5 лет – 40 (6,1%), до 6 лет – 28 (4,3%), до 7 лет – 17 (2,6%), до 8 лет – 15 (2,3%), до 9 лет – 10 (1,5%), до 10 лет – 2 (0,3%), >10 лет – 10 (1,5%). В IV стадии до 3 месяцев прожили 101 (26,4%), до 6 – 30 (7,8%), до 9 – 29 (7,6%), до 1 года – 108 (28,3%), до 2 лет – 38 (9,9%), до 3 лет – 23 (6,0%), до 4 лет – 20 (5,2%), до 5 лет – 12 (3,1%), до 6 лет – 3 (0,8%), до 7 лет – 8 (2,1%), до 8 лет – 2 (0,5%), до 9 лет – 3 (0,8%), до 10 лет – 1 (0,3%), >10 лет – 4 (1,1%). Итак, в I–II стадиях менее 5 лет прожили 64,7%, более 5 лет – 35,5%, а в III–IV стадиях – 85,0 и 15,0% соответственно. В общей сложности менее 5 лет прожили 77,7%, 5–10 лет – 19,3% и >10 лет – 3,0%. В 2004 году – 9,5% случаев смерти, 2005 – 9,9%, 2006 – 10,2%, 2007 – 8,5%, 2008 – 7,9%, 2009 – 6,9%, 2010 – 7,9%, 2011 – 6,9%, 2012 – 7,5%, 2013 – 6,8%, 2014 – 6,0%, 2015 – 5,0%, 2016 – 3,7%, 2017 – 2,3% и 2018 – 1,0%. Итак, выявляемость РМЖ в I–II стадиях повышена. Выживаемость больных 5 лет и более низкая. Необходим цифровой массовый маммографический активный скрининг женщин >35 лет. Следует активизировать противораковую пропаганду среди населения.

ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ В РЕСПУБЛИКЕ СЕВЕРНАЯ ОСЕТИЯ – АЛАНИЯ В 2004–2018

Н.Ц. Хутиев, Ц.С. Хутиев, У.С. Беслекоев, И.К. Хутиева, Б.Л. Наниев
Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л. Хетагурова, Владикавказ, Россия

За 15 лет по данным канцер-регистра число умерших от злокачественных новообразований (ЗНО) в республике составило 14208, из которых мужчин – 54,0% и женщин – 46,0%. Городских жителей – 46,6%, сельских – 53,4%. От 0 до 4 лет было 0,1%, 5–9 лет – 0,01%, 10–14 – 0,04%, 15–19 – 0,1%, 20–24 – 0,2%, 25–29 – 0,4%, 30–34 – 0,9%, 35–39 – 1,3%, 40–44 – 2,7%, 45–49 – 5,0%, 50–54 – 8,3%, 55–59 – 10,5%, 60–64 – 11,3%, 65–69 – 15,1%, 70–74 – 16,4%, 75–79 – 15,2% и >80 лет – 12,4%. В 2004 году число летальности 1102 (7,8%), мужчин – 53,7%, женщин – 46,3%, 2005 – 1217 (8,6%), мужчин – 51,9%, женщин – 48,1%; 2006 – 1103 (7,8%), мужчин – 50,4%, женщин – 49,6%; 2007 – 1083 (7,6%), мужчин – 51,2%, женщин – 48,8%; 2008 – 1088 (7,7%), мужчин – 53,2%, женщин – 46,8%; 2009 – 1007 (7,1%), мужчин – 53,5%, женщин – 46,5%; 2010 – 1027 (7,2%), мужчин – 54,5%, женщин – 45,5%; 2011 – 982 (6,9%), мужчин – 54,5%, женщин – 45,5%; 2012 – 1009 (7,1%), мужчин – 53,7%, женщин – 46,3%; 2013 – 982 (6,9%), мужчин – 54,5%, женщин – 45,5%; 2014 – 961 (6,8%), мужчин – 53,8%, женщин – 46,2%; 2015 – 870 (6,1%), мужчин – 56,3%, женщин – 43,7%; 2016 – 755 (5,3%), мужчин – 55,5%, женщин – 44,5%; 2017 – 593 (4,2%), мужчин – 55,0%, женщин – 45,0%; 2018 – 429 (3,0%), мужчин – 68,8%, женщин – 31,2%. В I стадии было 425 (3,0%), мужчин – 43,8%, женщин – 56,2%,

во II стадии – 3445 (24,3%), мужчин – 48,9%, женщин – 51,1%, в III стадии – 4383 (30,8%), мужчин – 57,1%, женщин – 42,9%, в IV стадии – 5955 (41,9%), мужчин – 55,4%, женщин – 44,6%. Продолжительность жизни в I стадии менее года у 38,1%, от 2 до 4 лет – 31,1%, 5 лет – 7,5%, 6–10 лет – 17,0% и >10 лет – 6,4%. Во II стадии менее года жили 52,7%, 2–4 года – 28,1%, 5 лет – 4,8%, 6–10 лет – 11,5% и >10 лет – 2,9%. В III стадии менее года – 69,6%, 2–4 года – 20,8%, 5 лет – 2,9%, 6–10 лет – 5,6% и >10 лет – 1,1%. В IV стадии менее года жили 87,6%, 2–4 года – 9,1%, 5 лет – 1,1%, 6–10 лет – 2,0% и >10 лет – 0,3%. Итак, в течение первого года умерло 72,1%, от 2 до 4 лет – 18,0%, в 5 лет – 2,7%, 6–10 лет – 5,8%, позже 10 лет – 1,4% больных. Менее 5 лет прожили 90,1%, более 5 – 9,9%. Итак, выживаемость больных 5 лет и более – низкая. Необходима организация массового активного обследования населения (>35 лет) с применением достоверных эндоскопических, лучевых методов диагностики, определение опухолевых маркеров. Активизировать противораковую пропаганду.

ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПРИ РАКЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕСПУБЛИКЕ СЕВЕРНАЯ ОСЕТИЯ – АЛАНИЯ В 2014–2018

Ц.С. Хутиев, У.С. Беслекоев, Е.Б. Ревазов, Б.Л. Наниев, Н.Ц. Хутиева, И.К. Хутиева

Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л. Хетагурова, Владикавказ, Россия

По данным республиканского канцер-регистра за 15 лет число случаев смерти от рака поджелудочной железы (РПЖ) составило 695, мужчин – 51,9% и женщин – 48,1. Городских жителей – 46,8%, сельских – 53,2%. До 29 лет опухоль не встречалась. В 30–34 лет – 0,4%, 35–39 – 1,1%, 40–44 – 2,1%, 45–49 – 4,6%, 50–54 – 6,5%, 55–59 – 10,9%, 60–64 – 11,5%, 65–69 – 13,2%, 70–74 – 15,3%, 75–79 – 17,1% и > 80 лет – 17,3%. В 2004 году умерли 48 (6,9%), мужчин – 60,4%, женщин – 39,6%, в 2005 – 50 (7,2%), мужчин – 46,0%, женщин – 54,0%, 2006 – 52 (7,5%), мужчин – 46,2%, женщин – 53,8%, 2007 – 44 (6,3%), мужчин – 59,1%, женщин – 40,9%, 2008 – 40 (5,8%), мужчин – 47,5%, женщин – 52,5%, 2009 – 44 (6,3%), мужчин – 54,5%, женщин – 45,5%, 2010 – 45 (6,5%), мужчин – 48,9%, женщин – 51,1%, 2011 – 45 (6,5%), мужчин – 53,3%, женщин – 46,7%, 2012 – 46 (6,6%), мужчин – 41,3%, женщин – 58,7%, 2013 – 64 (9,2%), мужчин – 54,7%, женщин – 45,3%, 2014 – 54 (5,8%), мужчин – 46,3%, женщин – 53,7%, 2015 – 58 (8,4%), мужчин – 51,7%, женщин – 48,3%, 2016 – 42 (6,0%), мужчин – 57,1%, женщин – 42,9%, 2017 – 22 (3,2%), мужчин – 63,6%, женщин – 36,4%, 2018 – 41 (5,9%), мужчин – 56,1%, женщин – 43,9% больных. В I стадии РПЖ было 0,9%, мужчин – 33,3%, женщин – 66,7%, во II стадии – 18,6%, мужчин – 51,9%, женщин – 48,1%, в III стадии – 21,0%, мужчин – 50,7%, женщин – 49,3% и в IV стадии – 59,6%, мужчин – 52,7%, женщин – 47,3% больных. Продолжительность жизни в I стадии РПЖ менее года у 83,3%, 2–4 года – 16,7%, во II – менее года 85,3%, 2–4 лет – 10,1%, 5 лет – 2,3%, 6–10 лет – 1,6%, >10 лет – 0,8%. В III стадии менее года – 92,5%, 2–4 года – 4,1%, 5 лет – 1,4%, 6–8 лет – 2,0%, в IV стадии менее года 94%, 2–4 года – 3,9%, 5 лет – 0,7%, 6–10 лет – 1,4% больных. Итак, в течение первого года умерло 91,9%, 2–4 года – 5,2%, 5 лет – 1,2%, 6–10 лет – 1,6% и >10 лет – 0,1%. Менее 5 лет прожили 97,1%, 5 и более – 0,9%. Выводы. Высокая запущенность и низкая выявляемость РПЖ в ранней стадии. Выживаемость больных 5 лет и более низкая. Необходим: УЗИ и МРТ скрининг населения группы риска (>40 лет) и определение онкомаркеров (СЭА, СА19-9).

ОСОБЕННОСТИ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К АЛЛЕРГЕНАМ АРАХИСА

А.М. Бала, Ю.В. Чурсинова *Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия*

Аллергены арахиса часто приводят к тяжелым аллергическим реакциям – анафилаксии. Арахис может использоваться в пищу в виде цельного продукта, арахисового масла или как ингредиент различных блюд. Реакции на арахис не являются самыми частыми для России, но все же присутствуют в отечественной популяции пациентов с пищевой аллергией. В настоящий момент найдено около семнадцати алергокомпонентов арахиса и каждый из них обладает способностью провоцировать аллергические реакции различной степени тяжести. При проведении исследования выявлена сенсibilизация к алергокомпонентам арахиса различной степени выраженности у 198 пациентов из 616 обследованных, в возрасте от 0 до 79 лет. Обследование проводилось с помощью исследований ImmunoCAP ISAC (ThermoFisher Scientific, Швеция). В исследовании представлены следующие алергокомпоненты арахиса: гAra h 1, гAra h 2, гAra h 3, nAra h 6, гAra h 9, гAra h 8. Сенсibilизация к алергокомпоненту гAra h 8 выявлена у подавляющего большинства обследованных 90,90% (180/198), а уровень IgE варьировал от 0,4 до 83,0 ISU-E. Специфические IgE к гAra h 2 и гAra h 9 выявлены в 11,11% (22/198) случаях для каждого, но их уровень отличался 0,4–100,0 и 0,3–11,0 ISU-E соответственно. Сенсibilизация к nAra h 6, гAra h 1 и гAra h 3 выявлена в 8,58% (17/198), 7,07% (14/198) и 3,53% (7/198) соответственно, а диапазон уровней специфических IgE составил 0,4–91,0, 0,5–32,0 и 0,4–24,0 ISU-E. Частота определения специфических IgE также варьировала: 1 (0,50%) пациент реагировал ко всем 6 алергенам, 3 (1,51%) пациента к 5, 4 (2,02%) пациента к 4, 9 (4,54%) пациентов к 3 и 16 (8,08%) пациентов показали сенсibilизацию к 2 алергенам. Сенсibilизация только к 1 алергокомпоненту выявлена в 83,33% (165/198) случаев. В результате исследования выявлено, что основной особенностью сенсibilизации к алергокомпонентам арахиса в России является моносенсибилизация к гAra h 8 в 78,28% (155/198) случаев. Данный белок относится к группе PR-10, что связано с распространенностью сенсibilизации к алергенам пыльцы березы. К белкам-переносчикам липидов сенсibilизировано 22 пациента, из них 7 с моносенсибилизацией. Полисенсibilизированные пациенты к двум и более алергенам составляют 16,66% (33/198) случаев.

ЧАСТОТА СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К АЛЛЕРГЕНАМ ЛАТЕКСА

А.М. Бала, Д.В. Шабанов *ГНЦ Институт иммунологии, Москва, Россия*

Латекс – один из наиболее частых профессиональных аллергенов, а в период регулярного использования средств индивидуальной защиты может стать более глобальной проблемой, чем раньше. Побочные реакции на аллергены латекса могут развиваться по I и IV типам реакций гиперчувствительности. При этом IgE-зависимые реакции могут способствовать появлению как местных реакций, так и системных жизнеугрожающих состояний. В этой связи актуальность ранней диагностики и изучения особенностей сенсibilизации к этим аллергенам не вызывает сомнений. Сенсibilизация к аллергокомпонентам латекса различной степени выраженности выявлена у 75 из 616 обследованных пациентов, в возрасте от 0 до 79 лет. Обследование проводилось с помощью исследований ImmunoCAP ISAC (ThermoFisher Scientific, Швеция). В тесте доступно выявление следующих аллергенов латекса: rHev b 1, rHev b 3, rHev b 5, rHev b 6.01 и rHev b 8. Сенсibilизация к аллергокомпоненту rHev b 8 выявлена у максимального количества обследованных 92,00% (69/75), при этом и диапазон выявленных IgE-антител был достаточно широким 0,3–83,7 ISU-E. Специфические IgE к rHev b 1 выявлены у 8,00% (6/75) пациентов, а диапазон выявленных IgE-антител составил 0,5–6,4 ISU-E. Частота выявления сенсibilизации к rHev b 3 и rHev b 6.01 была идентичной 2,66% (2/75). Количество выявленных IgE-антител к этим аллергокомпонентам были схожи, 0,5 ISU-E для rHev b 3 и 0,4 ISU-E для rHev b 6.01. К rHev b 5 специфические IgE-антитела не выявлены. У одного пациента выявлена сенсibilизация к rHev b 3 и rHev b 8 одновременно. К четырем аллергокомпонентам rHev b 1, rHev b 3, rHev b 6.01 и rHev b 8 одновременно выявлена сенсibilизация также только у одного пациента. Большинство пациентов с сенсibilизацией к аллергенам латекса 89,33% (67/75) в России имеют моносенсибилизацию к rHev b 8. Вместе с тем, моносенсибилизация к rHev b 1 отмечалась у 6,66% (5/75) пациентов. В общей популяции обследованных пациентов сенсibilизация к аллергенам латекса распространена в 12,17% случаев, при чем большинство из них 96,00% (72/75) моносенсибилизированы.

ОСОБЕННОСТИ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К АЛЛЕРГЕНАМ СЕМЯН И ДРЕВЕСНЫХ ОРЕХОВ

А.М. Бала, Д.В. Шабанов *ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России, Москва, Россия*

Аллергены древесных орехов и семян чаще всего относятся к аллергенам семейства запасных белков (2S альбумины, леутины или 7S глобулины и вицилины – 11S глобулины), неспецифическим белкам-переносчикам липидов (nsLTP) и олеозинам. Свойства этих белковых групп обуславливают высокую вероятность возникновения острых аллергических реакций и анафилаксии при контакте с ними. Сенсibilизация к аллергенам орехов и семян не зависит от реакций к аллергенам березы (PR-10) за исключением некоторых аллергенов фундука. Несмотря на это популярность этих пищевых продуктов растет, что тянет за собой увеличение количества острых аллергических реакций. В связи с этим особо актуальной представляется оценка структуры сенсibilизации к этим аллергенам в России.

Сенсibilизация к аллергенам древесных орехов и семян различной степени выраженности выявлена у 318 из 616 обследованных пациентов, в возрасте от 0 до 79 лет. Обследование проводилось с помощью ImmunoCAP ISAC (ThermoFisher Scientific, Швеция). В тесте доступны следующие аллергокомпоненты древесных орехов и семян: кешью (rAna o 2), бразильский орех (rBer e 1), фундук (nCor a 9, rCor a 8 и rCor a 1.0401) и грецкий орех (rJug r 1, nJug r 2 и rJug r 3). Сенсibilизация к аллергокомпоненту rCor a 1.0401 выявлена у максимального количества обследованных 93,39% (297/318), при этом и диапазон выявленных IgE-антител был достаточно широким 0,4-90,0 ISU-E. Специфические IgE к nJug r 2, rJug r 1, rJug r 3, rCor a 8, и nCor a 9 выявлены в 10,69% (34/318), 8,49% (27/318), 7,86% (25/318), 7,23% (23/318) и в 5,97% (19/318) случаев соответственно. При этом титры специфических IgE находились в диапазоне 0,4-4,6, 0,3-50,0, 0,3-22,0, 0,4-17,9 и 0,3-19,0 ISU-E соответственно. К rBer e 1 и rAna o 2 специфические IgE выявлены в 2,51% (8/318) и 1,88% (6/318) случаях, а их титры составили 0,5-2,3 и 0,4-4,7 ISU-E соответственно. Большинство обследованных были моносенсибилизированы 77,04% (245/318). Остальные распределены следующим образом: сенсibilизированы к 2 аллергенам 14,46% (46/318), к 3 аллергенам 4,76% (15/318), к 4 аллергенам 2,20% (7/318), к 5 и 6 аллергенам по 0,62% (2/318), а 0,31% (1/318) пациентов сенсibilизированы к 7 аллергенам.

Большинство пациентов с сенсibilизацией к аллергенам древесных орехов и семян в России имеют специфические IgE к аллергенам фундука (rCor a 1.0401), что связано с сенсibilизацией к березе. Стоит заметить, что в популяции распространена сенсibilизация к 2 и более аллергенам у 22,95% (73/318) пациентов. Важным наблюдением является то, что в общей популяции обследованных пациентов сенсibilизация к аллергенам древесных орехов и семян распространена достаточно широко 51,62% случаев.

ЧАСТОТА СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К АЛЛЕРГЕНАМ ФРУКТОВ В РОССИИ

А.М. Бала, Ю.В. Чурсинова *Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия*

Аллергические реакции к фруктам могут быть обусловлены истинной реакцией на пищевые аллергены и перекрестными реакциями с аллергенами пыльцы растений. При этом истинные аллергические реакции могут быть опасны и приводить к острым жизнеугрожающим состояниям. Провокационные тесты максимально точно определяют клиническую значимость сенсibilизации, но могут привести к острым аллергическим реакциям. Присутствие аллергенов фруктов в пище может усугубить наличие этих аллергенов в косметических средствах. Актуальность исследования обусловлена отсутствием данных о структуре и частоте сенсibilизации к аллергенам фруктов в России.

При проведении исследования выявлена сенсibilизация к аллергенам фруктов различной степени выраженности у 330 пациентов из 616 обследованных, в возрасте от 0 до 79 лет. Обследование проводилось с помощью ImmunoCAP ISAC (ThermoFisher Scientific, Швеция). В исследовании представлены следующие аллергокомпоненты фруктов: киви (nAct d 1, nAct d 5, rAct d 8 и nAct d 2), персик (rPru p 3 и rPru p 1) и яблоко (rMal d 1). Абсолютными лидерами по частоте и выраженности сенсibilизации являются аллергокомпоненты rMal d 1 и rPru p 1. Сенсibilизация к ним выявлена у 90,30% (298/330) и 67,57% (223/330), а диапазон титров специфических IgE составил 0,3–100,0 и 0,3–80,6 ISU-E соответственно. Сенсibilизация к аллергокомпоненту rAct d 8 выявлена у 24,24% (80/330), а уровень IgE варьировал от 0,3 до 31,0 ISU-E. Специфические IgE к rPru p 3, nAct d 1 и nAct d 2 выявлены у 10,60% (35/330), 7,27% (24/330) и 3,03% (10/330) пациентов, но их уровень отличался 0,4–43,1, 0,4–25,0 и 0,4–3,2 ISU-E соответственно. Сенсibilизация к nAct d 5 выявлена в 0,60% (2/330) случаев, а диапазон уровней специфических IgE составил 0,4–1,0 ISU-E. Частота определения специфических IgE также варьировала: 3 (0,90%) пациента сенсibilизированы к 5 аллергенам, 14 (4,24%) пациентов к 4 аллергенам, 71 (21,51%) пациент к 3 и 147 (44,54%) пациентов показали сенсibilизацию к 2 аллергенам. Сенсibilизация только к 1 аллергокомпоненту выявлена в 28,78% (95/330) случаев.

В результате исследования установлено, что основной особенностью сенсibilизации к аллергокомпонентам фруктов в России является полисенсibilизация в 71,21% (235/330) случаев. Наиболее часто выявлялась сенсibilизация к аллергокомпонентам rMal d 1 (90,3%) и rPru p 1 (67,57%) из группы белков PR-10, что связано с распространенностью сенсibilизации к аллергенам пыльцы березы и не представляет значительной угрозы для здоровья.

АКТИВАЦИЯ ЛОКАЛЬНОГО И СИСТЕМНОГО ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ В-ЛИМФОЦИТОВ НА СИНТЕЗ IgE ПОД ДЕЙСТВИЕМ ЧАСТИЦ ДИЗЕЛЬНОГО ТОПЛИВА

Д.Б. Чудаков, Д.С. Царегородцева, Г.В. Фаттахова, М.В. Коновалова, А.А. Сергеев, Е.В. Смирщевская
Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия

Одной из основных причин увеличения частоты аллергических заболеваний являются аэрополлютанты, в том числе частицы, являющиеся продуктами неполного сгорания дизельного топлива (частицы дизельного топлива, ЧДТ). При этом точная локализация места, где происходит индукция синтеза аллерген-специфического IgE, до сих пор не установлена. Целью данной работы было определить эффект ЧДТ на локальную (в тканях лёгких и носовой полости) и системную (во вторичных лимфоидных органах) активацию В-лимфоцитов. Методы. Мыши BALB/c (самки, 4–5 недель) были иммунизированы овальбумином в низкой (0,3 мкг) дозе интраназально в течение 9 недель 2–3 раза в неделю без стимулов или с добавлением образца ЧДТ SRM1650B в дозе 150 мкг (опытные группы). Часть мышей была иммунизирована ЧДТ без антигена, или физиологическим раствором (контрольные группы). Титры специфических IgE и IgG1 были измерены с помощью метода ИФА. Методом ПЦР в реальном времени в ткани лёгких, носовой полости, лимфоузлах и селезёнке измеряли экспрессию «зародышевых» ϵ и $\gamma 1$ транскриптов, указывающих место индукции переключения В-клеток на IgE и IgG1 соответственно. Результаты. Продукция специфических IgE и IgG1 формировалась в ответ на антиген только в присутствии ЧДТ. В отсутствие ЧДТ экспрессия «зародышевых» ϵ транскриптов стимулировалась антигеном только в ткани носовой полости, а «зародышевых» $\gamma 1$ – в лимфатических узлах и в ткани носовой полости. ЧДТ стимулировали экспрессию «зародышевых» ϵ транскриптов в ткани лёгких, региональных лимфатических узлов, селезёнке, но не усиливали эту экспрессию в ткани носовой полости. Экспрессия «зародышевых» $\gamma 1$ транскриптов стимулировалась ЧДТ в присутствии антигена в ткани лёгких, не изменялась под их действием в региональных лимфатических узлах и подавлялась в ткани носовой полости. Выводы. ЧДТ при поступлении с антигеном активируют продукцию антител 2-го типа иммунного ответа В-лимфоцитами как локально в ткани лёгких, так и системно, во вторичных лимфоидных органах, но в ткани носовой полости процесс переключения антител запускается независимо от ЧДТ, что может указывать на большую роль ЧДТ в формировании астмы, и меньшую – в формировании аллергического ринита. Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-05-50064.

СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ В-КЛЕТОК НА СИНТЕЗ СПЕЦИФИЧНЫХ К АЛЛЕРГЕНАМ IgE И IgG

Г.В. Фаттахова, Е.И. Каширина, О.О. Михеева, Д.Д. Лыкошин, Р.С. Есипов, Е.В. Смирщевская
Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия

Переключение В-клеток на синтез IgE и их пролиферация определяются рядом ферментов. Целью данной работы был анализ влияния ингибиторов цитидиновой дезаминазы AID Азацитидина (Aza), фактора транскрипции 6 STAT6 AS1517499 (iSTAT6) и TBK1-NF- κ B/IRF3 сигнального пути Амлексанокса (Am) на продукцию IgE и IgG в низкодозовой модели аллергии на белки гриба *A. fumigatus* Asp f 2 и тимфеески луговой Phl p1. Мышам линии BALB/c аллергены вводили в холку 15 раз два-три раза в неделю в дозе 100 нг/мышь/инъекцию. В контрольных группах аллергены вводили в физрастворе, в опытных в смеси с ингибиторами в дозе 20 мкг/мышь. Сыворотку забирали после последней иммунизации и оценивали уровень IgE и IgG с помощью иммуноферментного анализа. Эффект всех препаратов был аналогичен на белки Asp f2 и Phl p1. Показали, что Aza подавлял синтез IgE и IgG в 3–4 раза, iSTAT6 подавлял синтез IgE в 6–8 раз и не влиял на синтез IgG, а Am не влиял на синтез IgE, но подавлял синтез IgG в 6 раз. Таким образом, максимальный эффект оказывал ингибитор, блокирующий транскрипционный фактор STAT6, что можно в дальнейшем использовать для разработки терапевтического препарата. Работа поддержана грантом РФФИ 20-015-00360.

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ, КОИНФИЦИРОВАННЫХ ВИЧ И ВГС

Е.С. Малова, Е.П. Ефратова, И.П. Балмасова, Г.М. Кожевникова *Российский университет дружбы народов, Москва; Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия*

Одним из наиболее частых ассоциантов ВИЧ-инфекции является хронический гепатит С. Особенность этой ассоциации заключается в том, что причиной летальности больных в случае коинфицирования вирусами иммунодефицита человека (ВИЧ) и гепатита С (ВГС) чаще всего служит не синдром приобретенного иммунодефицита, а быстрое прогрессирование фиброза печени с развитием декомпенсированного цирроза печени или гепатоклеточной карциномы. В связи с этим при коинфицировании ВИЧ и ВГС одна из основных проблем заключается в прогнозировании прогрессирующего течения фиброза печени. Ранее нами было установлено, что значительное влияние на этот процесс оказывают иммунологические сдвиги, зависящие от порядка инфицирования пациента ВИЧ и ВГС, при этом в случае первичного попадания в организм ВИЧ вероятность прогрессирования многократно возрастает. На данном этапе основной задачей служила разработка критериев прогнозирования риска прогрессирующего фиброза печени, для чего анализировались данные анамнеза, способы лечения, количественные характеристики молекулярно-биологических (ПЦР) и иммунологических (проточная цитофлуориметрия) исследований 106 больных, коинфицированных ВИЧ и ВГС. Для статистического сравнения информативности различных факторов риска проводился дискриминантный анализ в группах больных, у которых первым патогеном служил ВИЧ (61 человек) и у которых вначале произошло инфицирование ВГС (45 человек). Показано, что факторы более раннего инфицирования ВИЧ и антиретровирусной терапии ингибиторами обратной транскриптазы занимают лидирующие позиции по информативности, что было оценено в 3 балла; отсутствие антиретровирусной и анти-ВГС терапии – в 2 балла, а такие признаки как число $CD3^+CD4^+$ клеток в крови $<450/мл$, возраст моложе 35 лет, вирусная нагрузка ВИЧ в крови >5000 копий/мл – по 1 баллу. Диагностическая точность этого исследования, выраженная величиной площади под ROC-кривой, при значениях выше 8 баллов составляла 0,821 (максимум=1). Таким образом, в процессе выполнения исследования были определены факторы и критерии риска прогрессирующего течения фиброза печени, в том числе такие, которые в этом качестве раньше не использовались. На основании этих факторов была создана система оценки риска в баллах, диагностическая эффективность которой оказалась довольно высокой.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

М.Ф. Иванов¹, И.П. Балмасова², А.В. Жестков¹ *¹Самарский государственный медицинский университет, Самара; ²Российский университет дружбы народов, Москва, Россия*

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) является природно-очаговым заболеванием, распространенным на территории Самарской области и этиологически связанным с хантавирусом типа Puumala. Основными проявлениями заболевания являются геморрагический синдром и острая почечная недостаточность, определяющие склонность инфекционного процесса к тяжелому течению. В связи с этим актуальной проблемой служит прогнозирование степени тяжести ГЛПС уже на начальных этапах заболевания с учетом цикличности клинических проявлений этой вирусной инфекции и последовательным развитием лихорадочного, олигурического, полиурического реконвалесцентного периодов. Для разработки лабораторно-иммунологических критериев тяжести течения ГЛПС было проведено детальный анализ клинико-лабораторных показателей крови и мочи, биохимических признаков и результатов фенотипирования лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии в динамике инфекционного процесса у 65 больных ГЛПС, которая у 12 человек имела тяжелое течение, а у остальных было диагностировано заболевание средней тяжести. Методами непараметрического статистического сравнения с последующим дискриминантным анализом данных был установлен набор лабораторно-иммунологических признаков, позволяющих дифференцировать ГЛПС тяжелого и среднетяжелого течения еще в лихорадочный период заболевания (2–5-й дни болезни). К числу этих признаков относились: процент моноцитов среди лейкоцитов крови, активность АЛТ и АСТ, уровни мочевины и креатинина в крови, содержание белка в моче, количество лейкоцитов и выщелоченных эритроцитов в моче, относительное и абсолютное число Т-хелперов ($CD3^+CD4^+$), цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD3^+CD8^+$), в том числе экспрессирующих активизирующие лектиновые NKG2D рецепторы ($CD3^+CD8^+CD314^+$), а также регуляторных Т-клеток, экспрессирующих молекулы CD8 ($CD3^+CD8^+FoxP3^+$) в крови. При построении уравнения логистической регрессии из всех этих признаков было отобрано только 4 наиболее информативных: уровень мочевины, активность АЛТ, число $CD3^+CD8^+CD314^+$ и $CD3^+CD8^+FoxP3^+$ лимфоцитов в крови. При решении уравнения регрессии с подстановкой в формулу данных конкретного больного получение величины более 19 позволяло с высокой степенью достоверности прогнозировать развитие тяжелого течения ГЛПС.

Памяти Дмитрия Кузьмича Новикова

14 мая 2021 года ушел из жизни заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии естественных наук, Российской академии медико-технических наук и Международной академии наук информации, информационных процессов и технологий, председатель Белорусской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов.

Дмитрий Кузьмич Новиков родился 10(2) августа 1938 года в деревне Большой Рай, Монастырщанского р-на Смоленской области. В 1955 году поступил в Витебский государственный медицинский институт (ВГМУ), который закончил с отличием и поступил в аспирантуру на кафедру патанатомии. В 1966 году защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Изменения иммунобиологических свойств перевивных опухолей под влиянием суспензий нормальных чужеродных тканей», научный руководитель – профессор И.Д. Хлопина. В 1974 году успешно защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук «Реакции трансплантационного иммунитета *in vivo* и *in vitro* в различных иммуногенетических системах». Научный консультант – академик Р.В. Петров. Работал старшим научным сотрудником ЦНИЛ, а с 1983 года профессором кафедры госпитальной терапии ВГМУ. В марте 1986 года по его инициативе была открыта кафедра клинической иммунологии и аллергологии ФУВ ВГМУ и Дмитрий Кузьмич Новиков назначен на должность заведующего. Более 3000 врачей из всех регионов Советского Союза повысили свою квалификацию в период до 1991 года, на кафедре было начато обучение студентов на курсе клинической иммунологии и аллергологии.

В 1991 году в связи с распадом СССР и закрытием факультета усовершенствования врачей Д.К. Новиков был переведен на должность зав. кафедрой микробиологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии. Впервые в Республике Беларусь им были подготовлены программы по клинической иммунологии и аллергологии для студентов и для сдачи кандидатских экзаменов, паспорт этой специальности ВАК.

В 2001 году Дмитрий Кузьмич организовал кафедру клинической иммунологии и аллергологии для студентов с курсом повышения квалификации специалистов – единственную в Беларуси.

Д.К. Новиков внес большой вклад в экспериментальный и клинический разделы иммунологии и аллергологии, разработал научное направление – клиническая иммунопатология и аллергология, создал научно-педагогическую школу, представители которой работают заведующими кафедр, руководителями учреждений.

В результате исследований Д.К. Новиковым (1962–1966) был обнаружен феномен изменения иммунобиологических свойств перевивных опухолей под влиянием ксеногенных клеток селезенки. Было показано

изменение биологических, морфологических, цитологических и антигенных свойств перевивных опухолей мышей и крыс под влиянием введенных в опухоль суспензий чужеродных (мышам – крысиных и, наоборот) клеток селезенки. В настоящее время эти данные могут быть интерпретированы в свете «гетерогенизации» опухолей и генотерапии.

В 1967–1974 гг. им установлена роль Т- и В-лимфоцитарных, нейтрофильных реакций и комплемента в тканевой несовместимости и отторжении трансплантатов в аллогенной и ксеногенной системе. Обнаружен и выделен (совместно с Г.П. Адаменко) РНК-содержащий антигенспецифический фактор на клетках лимфатических узлов мышей, способный переносить чувствительность к антигенам, что нашло признание в публикациях статей в престижных изданиях за рубежом (*Nature NB*, 1973, v. 242, 182-184; *Cell. Immunol.*, 1976, 27, 316-322 и др.). Создана концепция о роли взаимодействия различных субпопуляций клеток в отторжении трансплантатов, предложены экспериментальные методы диагностики кризов отторжения трансплантатов, позже нашедшие применение в клинике. Был получен новый штамм крысиной гепатомы Зайделя, не образующий клеточных комплексов, что важно для изучения экспрессии адгезинов этими опухолевыми клетками.

Д.К. Новиков (1973–1987) заложил основы развития клинической иммунологии и аллергологии в Беларуси и во многом в бывшем Союзе. Им разработаны схемы и методы оценки иммунного статуса человека, обоснована концепция «иммунологического образа болезни». Предложены методы оценки Т- и В-лимфоцитов в лейкосуспензиях, определение их субпопуляций; выявление активированных Т-лимфоцитов по наличию ИЛ-2 рецепторов; выявление сенсibilизации лейкоцитов (реакции подавления миграции лейкоцитов, угнетения их прилипаемости, угнетения розеткообразования, повреждения и лизиса гранулоцитов) и другие. Большинство разработанных методов были приоритетными и защищены авторскими свидетельствами. Применение новых авторских методов в клинике позволило Д.К. Новикову обосновать их клиническую значимость и предложить оригинальные методы диагностики иммунодефицитных болезней, аллергии и опухолей. Выявлены и охарактеризованы изменения иммунного статуса при пневмониях, бронхитах, туберкулезе, хирургических инфекциях, токсикозах беременных, ревматоидном артрите, инфаркте миокарда и других заболеваниях; детально изучен фенотип лимфоцитов при хроническом лимфолейкозе, установлены диагностические и прогностические критерии методов, показания для их иммунокоррекции.

Д.К. Новиков впервые (1980–1986) детально охарактеризовал особенности реакций лейкоцитов (Т- и В-лимфоцитов, гранулоцитов) на антигены опухолей; выявил факторы, блокирующие реакции лейкоцитов при раке, предложил способы деблокировки рецепторов лейкоцитов путем инкубации при 4°С в бессывороточной среде;