

ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический рецензируемый журнал №2, 2020

ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
Научно-практический рецензируемый журнал

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия. Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ №ТУ74-00953

Адрес редакции: 454048, г. Челябинск, ул. Яблочкина, 24

Редакция журнала:
«ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ»
тел.: 8 (351) 232-00-13
E-mail: sumed74@mail.ru
www.sumj.ru

При информационной поддержке:
Министерства здравоохранения Челябинской области
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»

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

Номер подписан в печать 30.12.2020 г. Фактически 30.12.2020 г. Дата выхода 30.12.2020 г.
Распространяется бесплатно. Подписной индекс: П5518.

Перепечатка материалов допускается только с письменного разрешения редакционного совета

16+

Тираж: 500 экземпляров
Выходит 4 раза в год

Главный редактор:

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

Редакционный совет:

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

Члены редакционной коллегии:

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

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

Технические редакторы:

Семенова Н.В.
Францева О.В.

SOUTH URAL MEDICAL JOURNAL

Scientific and practical journal №2, 2020

SOUTH URAL MEDICAL JOURNAL
Scientific and practical peer-reviewed journal

The journal is registered by Federal service for supervision of legislation in mass communications and cultural heritage protection. Certificate of registration media PI NUMBER TY74-00953

Editorial address: 454048, Chelyabinsk, street Yablochkina, 24

Editorial board:
"THE SOUTH URAL MEDICAL JOURNAL"
tel: 8 (351) 232-00-13
E-mail: sumed74@mail.ru
www.sumj.ru

With the information support:
The Ministry of health of the Chelyabinsk region
Of the "South Ural state medical University"

Publisher:
The magazine printed the original layouts in South Ural State Humanitarian and Pedagogical University, 69 Lenin Ave., Chelyabinsk, 454080 Room signed print on schedule 30.12.2020. In fact 30.12.2020. Release date 30.12.2020.
Distributed free of charge. Subscription index: II5518.

The reprint of materials is allowed only with the written permission of the editorial Board

16+

Circulation: 500 copies
Published 4 times a year

Editor in chief:
Letyaeva O. I., MD, associate Professor (Chelyabinsk)
Deputy editor in chief:
Akleev A.A.

Editorial Board:
Dolgushin I.I., MD, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences (Chelyabinsk)
Ziganshin O. R., MD, Professor (Chelyabinsk)
Moskvicheva M. G., MD, Professor (Chelyabinsk)
Telesheva L. F., MD, Professor (Chelyabinsk)
Osikov M. V., MD, Professor (Chelyabinsk)

Members of the editorial Board:
Abramovskih O. S., MD, associate Professor (Chelyabinsk)
Arifov S. S., MD, Professor (Uzbekistan)
Baltabayev M. K., MD, Professor (Kyrgyzstan)
Vazhenin A.V., MD, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences (Chelyabinsk)
Vasiliev Y.S., MD (Chelyabinsk)
Gizinger O. A., Sc. D., associate Professor (Moscow)
Dolgushina V. F., MD, Professor (Chelyabinsk)
Evstigneeva N. P., MD (Yekaterinburg)
Kazachkov E. L., MD, Professor (Chelyabinsk)
Kokhan M. M., MD, Professor (Ekaterinburg)
Latushina L. S., MD, associate Professor (Chelyabinsk)
Malova I. O., doctor of medical Sciences, Professor (Irkutsk)
Molochkov V. A., MD, Professor (Moscow)
Okhlopov V. A., MD, Professor (Moscow)
Privalov A. V., MD, Professor (Chelyabinsk)
Sergeeva I.G. MD, Professor (Novosibirsk)
Simbirtsev A. S., MD, Professor, corresponding member of RAS (Saint Petersburg)
Khismatullina Z. R., MD, Professor (Ufa)
Shishkova Y. S., MD, associate Professor (Chelyabinsk)

Shanazarov N. A., MD, associate Professor (Chelyabinsk)
Sperling N. V., MD, Professor (Saint Petersburg)
Yutskovskaya J. A., MD, Professor (Moscow)

Technical editors:
Semenova N.V.
Frantseva O. Shishkova Y. S., MD, associate Professor (Chelyabinsk)
Shanazarov N. A., MD, associate Professor (Chelyabinsk)
Sperling N. V., MD, Professor (Saint Petersburg)
Yutskovskaya J. A., MD, Professor (Moscow)

Technical editors:
Semenova N.V.
Frantseva O. V.

Содержание

Патрушев А.В., Сухарев А.В., Теличко И.Н.

**Иммунный статус и результативность санации очагов
хронической инфекции у больных плоским лишаем ----- 4**

Осиков М.В., Савчук К.С., Рябова Л.В., Ведерникова С.А.

**Цитокиновый профиль и концентрация фибриногена в крови
у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с атеросклерозом ----- 20**

Долгушина В.Ф., Алиханова Е.С., Долгушин И.И., Никушкина К.В.

**Врожденный иммунитет при истмико-цервикальной
недостаточности, ассоциированной с цервиковагинальными инфекциями --- 29**

Осиков М.В., Давыдова Е.В., Абрамов К.С.

**Роль изменений врожденного иммунитета в репарации костной ткани
в динамике после изолированного перелома бедренной кости ----- 39**

Лысенко О.В., Маркеева Д.А., Латанская О.А.

Еще раз о папилломавирусной инфекции у мужчин ----- 50

Важенин А.В., Новикова С.В., Тюков Ю.А.

**Опыт и возможности государственно-частного партнёрства в онкологии
(по материалам научных публикаций) ----- 59**

Ситдикова О.Ф., Кабирова М.Ф., Ситдикова Л.Х., Губина О.Ф.,

Порядин А.Ю., Ситдииков Ф.А.

**Эффективность профилактики заболеваний пародонта среди курсантов
ведомственного института, находящихся
в условиях повышенного стресса ----- 70**

Требования к оформлению материалов ----- 77

Для ссылки: Патрушев А.В. Иммунный статус и результативность санации очагов хронической инфекции у больных плоским лишаем / Патрушев А.В. ¹, Сухарев А.В. ¹, Теличко И.Н. ² // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2021. – №2. – С. 4-19.

УДК: 616.516-036.12-097

ИММУННЫЙ СТАТУС И РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ САНАЦИИ ОЧАГОВ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ ПЛОСКИМ ЛИШАЕМ

Патрушев А.В. ¹, Сухарев А.В. ¹, Теличко И.Н. ²

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, кафедра кожных и венерических болезней, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194044, ул. Академика Лебедева, д.6

²СПБ ГБУЗ «Кожно-венерологический диспансер № 4», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197227, пр-т Сизова, д. 3, лит. А

IMMUNE STATUS AND EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF FOCI OF FOCAL INFECTION IN PATIENTS WITH LICHEN PLANUS

Patrushev A.V. ¹, Soukharev A.V. ¹, Telichko I.N. ²

¹Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

²Dermatovenerologic dispensary №4, St. Petersburg, Russian Federation

РЕЗЮМЕ

Обоснование: очаги хронической инфекции (ОХИ) являются значимыми провоцирующими факторами развития плоского лишая (красного плоского лишая). Предполагается, что основными патогенетическими механизмами влияния ОХИ на течение дерматоза являются изменения содержания в крови определенных субпопуляций лимфоцитов и цитокинов.

Цель исследования: изучить содержание в крови больных плоским лишаем (ПЛ) субпопуляционный состав лимфоцитов и цитокиновый профиль в прогрессирующую стадию заболевания, а также оценить влияние санации очагов хронической инфекции на течение дерматоза.

Материалы и методы: в исследование включено 72 больных ПЛ в возрасте от 18 до 65 лет, подписавших добровольное информированное согласие. В первую группу вошли пациенты, санировавшие выявленные ОХИ (17 человек), во вторую – не санировавшие (20 человек). Третью группу составили пациенты, у которых ОХИ выявлены не были (35 человек). В группу контроля (четвертая группа) были включены практически здоровые лица, сопоставимые по полу и возрасту с основными группами, в количестве 20 человек.

Абсолютное и относительное количество субпопуляций лимфоцитов определялось методом проточной цитометрии на приборе «Cytomics FC500» фирмы Beckman Coulter с использованием соответствующих комбинаций прямых моноклональных антител и изотипических контролей. Спектр определяемых цитокинов включал: IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6,

IL-8, IL-10, IL-17A, а также INF- α и INF- γ . При детекции всех цитокинов, кроме IL-17A, использовались реагенты компании «Вектор-Бест», Россия. Для определения концентрации IL-17A был выбран набор Human ELISA MAXTM Deluxe Set фирмы BioLegend, США.

В период проведения основного курса лечения (0,2 и 4 недели), а также последующего наблюдения пациентов (12, 24 и 52 недели) проводилась оценка тяжести плоского лишая с расчетом индекса LPASI. В момент завершения исследования (неделя 52) фиксировалось количество рецидивов и общая продолжительность ремиссии.

Результаты: иммунный статус больных ПЛ в стадию обострения заболевания характеризовался отсутствием выраженных количественных изменений со стороны основных субпопуляций Т- и В-лимфоцитов во всех обследованных группах. При этом наличие ОХИ приводило к определенному дисбалансу в содержании отдельных популяций и субпопуляций лимфоцитов, а именно – повышению процентного содержания НК-клеток и активированных CD3⁺CD25⁺-клеток. Выявлена слабая прямая корреляция между индексом LPASI и относительным количеством НК-клеток ($r_s = 0,25$; $p = 0,037$) и умеренная прямая корреляция между индексом LPASI и относительным количеством CD3⁺CD25⁺ - клеток ($r_s = 0,43$; $p = 1,6 \times 10^{-4}$).

Из всего перечня анализируемых цитокинов, только концентрация IL-8 в группе больных ПЛ с диагностированными ОХИ значительно превышала верхний предел референсного диапазона и была значимо выше по сравнению как с группой больных ПЛ без ОХИ, так и практически здоровых лиц (Me = 35,7; 13,9 и 8,9 пг/мл соответственно). Выявлена умеренная прямая корреляция между уровнем IL-8 и индексом LPASI ($r_s = 0,54$; $p = 4,2 \times 10^{-5}$). Уровень TNF- α оказался повышенным у 64,5% больных ПЛ с наличием ОХИ и значимо отличался от показателя в контрольной группе ($p = 0,015$), однако статистически значимых различий в сравнении с группой больных ПЛ без ОХИ получено не было ($p = 0,47$). Концентрации остальных цитокинов, а именно IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, INF- α и INF- γ , не превышали верхней границы референсного диапазона во всех обследованных группах.

Оценка индекса LPASI в процессе наблюдения за пациентами в первой и второй группах показала существенно более низкие значения данного показателя на неделях 24 и 52 именно в первой группе (0,6 против 8,2 при $p = 0,01$ и 0,2 против 6,2 при $p = 0,002$). Относительный риск развития рецидива заболевания в случае не санации ОХИ составил 4,3 (ДИ от 1,5 до 12,2).

Заключение: результаты работы свидетельствуют об ухудшении течения плоского лишая с развитием более частых рецидивов на фоне существования очаговой инфекции. Патогенетические механизмы, объясняющие данную закономерность, могут быть связаны с увеличением относительного количества НК-клеток, активированных Т-лимфоцитов (CD3⁺CD25⁺), а также повышением уровня IL-8. Важными профилактическими мероприятиями, приводящими к уменьшению количества рецидивов и тяжести плоского лишая, являются своевременная диагностика и радикальная санация очагов хронической инфекции.

Ключевые слова: плоский лишай, очаги хронической инфекции, цитокины, субпопуляции лимфоцитов, санация, профилактика рецидивов.

SUMMARY

Background: focal infection (FI) are significant provoking factors for the development of lichen planus. It is assumed that the main pathogenetic mechanisms of FI influence on the course

of dermatosis are changes in the blood content of certain subpopulations of lymphocytes and cytokines.

Aims: to study the blood content of patients with lichen planus (LP), the subpopulation composition of lymphocytes and the cytokine profile in the progressive stage of the disease, as well as to assess the effect of sanitation of foci of chronic infection on the course of dermatosis.

Materials and methods: the study included 72 LP patients aged 18 to 65 years who signed voluntary informed consent. The first group included patients who underwent radical treatment of FI (17 people), the second – without radical treatment (20 people). The third group consisted of patients in whom FI were not detected (35 people). The control group (the fourth group) included practically healthy persons, comparable in sex and age with the main groups, in the amount of 20 people.

The absolute and relative numbers of lymphocyte subpopulations were determined by flow cytometry on a Beckman Coulter Cytomics FC500 instrument using appropriate combinations of direct monoclonal antibodies and isotypic controls. The spectrum of detected cytokines included: IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17A, as well as INF- α and INF- γ . For the detection of all cytokines, except for IL-17A, reagents of the «Vector-Best» company, Russia were used. To determine the IL-17A concentration, the Human ELISA MAX™ Deluxe Set from BioLegend, USA was chosen.

During the main course of treatment (0,2 and 4 weeks), as well as the follow-up of patients (12, 24 and 52 weeks), the severity of lichen planus was assessed by calculating the LPASI index. At the end of the study (week 52), the number of relapses and the total duration of remission were recorded.

Results: the immune status of LP patients in the period of exacerbation of the disease was characterized by the absence of pronounced quantitative changes in the main subpopulations of T- and B-lymphocytes in all examined groups. At the same time, the presence of FI led to a certain imbalance in the content of certain populations and subpopulations of lymphocytes, namely, an increase in the percentage of NK-cells and activated CD3⁺CD25⁺-cells. A weak direct correlation was found between the LPASI index and the relative number of NK cells ($r_s = 0,25$; $p = 0,037$) and a moderate direct correlation between the LPASI index and the relative number of CD3⁺CD25⁺ cells ($r_s = 0,43$; $p = 1,6 \times 10^{-4}$).

Of the entire list of analyzed cytokines, only the concentration of IL-8 in the group of LP patients with diagnosed FI significantly exceeded the upper limit of the reference range and was significantly higher compared to both the group of PL patients without FI and practically healthy individuals (Me = 35,7; 13,9 and 8,9 pg/ml, respectively). A moderate direct correlation was found between the IL-8 level and the LPASI index ($r_s = 0,54$; $p = 4,2 \times 10^{-5}$). The level of TNF- α turned out to be increased in 64,5% of LP patients with FI and significantly differed from the indicator in the control group ($p = 0,015$); however, no statistically significant differences were obtained in comparison with the group of LP patients without FI ($p = 0,47$). The concentrations of the remaining cytokines, namely IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, INF- α and INF- γ , did not exceed the upper limit of the reference range in all surveyed groups.

Evaluation of the LPASI index during observation of patients in the first and second groups showed significantly lower values of this indicator at weeks 24 and 52 in the first group (0,6 versus 8,2 at $p = 0,01$ and 0,2 versus 6,2 at $p = 0,002$). The relative risk of developing a relapse of the disease in the case of non-removal of FI was 4,3 (CI 1,5 to 12,2).

Conclusion: the results of the work indicate a worsening of the course of lichen planus with the development of more frequent relapses against the background of the existence of focal infection. The pathogenetic mechanisms explaining this pattern may be associated with an increase in the relative number of NK cells, activated T lymphocytes ($CD3^+CD25^+$), as well as an increase in the level of IL-8. Important preventive measures leading to a decrease in the number of relapses and the severity of lichen planus are timely diagnosis and radical sanitation of foci of chronic infection.

Keywords: lichen planus, focal infection, cytokines, subpopulations of lymphocytes, prevention of relapses.

Плоский лишай (ПЛ, *lichen planus*, красный плоский лишай) представляет собой неконтагиозное заболевание с подострым или хроническим течением, поражающее кожу и слизистые оболочки, клинически характеризующееся высыпанием мономорфных зудящих папулезных элементов [1].

По имеющимся данным, распространенность ПЛ находится в диапазоне от 0,22 до 5% во всем мире [2]. На долю ПЛ с поражением кожи приходится от 0,4 до 1,2% всех обращений в специализированные дерматологические учреждения. Болеют в основном люди среднего возраста (40-50 лет) любого пола и этнического происхождения, у детей ПЛ встречается крайне редко [3].

Этиология заболевания на сегодняшний день неизвестна. Мета-анализ исследований, проводимых в разных странах, выявил статистически значимую связь между инфекцией вируса гепатита С (ВГС) и ПЛ, однако до сих пор остается дискуссионным вопрос, приводит ли ВГС к возникновению поражений ПЛ непосредственно путем репликации внутри инфицированных клеток или косвенно путем активации иммунных механизмов [4].

Факторами, способствующими развитию заболевания, являются стрессы, эндокринопатии, заболевания желудочно-кишечного тракта, инсоляция, а также наличие очагов хронической инфекции (ОХИ) [1]. Проведенное нами исследование по оценке клинико-лабораторных особенностей у больных хроническими дерматозами показало, что основными значимыми ОХИ для ПЛ могут являться хронический тонзиллит (ХТ) и хронический апикальный периодонтит (ХАП) [5].

Согласно современным представлениям, ведущим звеном в патогенезе ПЛ является нарушение иммунной регуляции [6]. Считается, что воздействие экзогенных агентов, таких как микроорганизмы, лекарства или контактные аллергены, вызывают изменение эпидермальных антигенов и активацию цитотоксических $CD8^+$ T-клеток. Мигрирующие в кожу Т-лимфоциты повреждают базальные кератиноциты (запускают апоптоз) и приводят к развитию воспалительной реакции [2, 7]. Существенный вклад в развитие поражений ПЛ вносят НК-клетки, имеющие фенотип $CD56^{high}CD16^-$. Было показано, что их доля в составе общего клеточного инфильтрата кожи составляет около 6%. Данные клетки отличаются высокой экспрессией перфорины, а также способностью секретировать $IFN-\gamma$ и $TNF-\alpha$ [8].

Несмотря на относительно высокую заболеваемость, существует большой дефицит в количестве исследовательских работ, посвященных изучению плоского лишая. Наше исследование было направлено на изучение роли ОХИ в развитии заболевания. В случае диагностики ОХИ существует возможность устранения отягощающего фактора, а значит, появляется шанс проследить изменения в характере течения дерматоза.

Цель исследования: изучить иммунный статус больных плоским лишаем в стадии обострения заболевания, а также оценить влияние санации очагов хронической инфекции на течение дерматоза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 72 больных ПЛ в возрасте от 18 до 65 лет, подписавших добровольное информированное согласие. В первую группу вошли пациенты, санировавшие выявленные ОХИ (17 человек), во вторую – не санировавшие (20 человек). Третью группу составили пациенты, у которых ОХИ выявлены не были (35 человек). В группу контроля (четвертая группа) были включены практически здоровые лица, сопоставимые по полу и возрасту с основными группами, в количестве 20 человек.

Набор пациентов проводился на кафедре кожных болезней Военно-медицинской академии в 2017-2020 гг., к работе привлекались смежные специалисты, а именно оториноларингологи, челюстно-лицевые хирурги, рентгенологи, врачи клинической лабораторной диагностики. Исследование одобрено независимым Этическим комитетом образовательного учреждения (протокол № 187 от 21.03.2017 г.).

Пациенты проходили физикальную диагностику с подробным описанием дерматологического статуса и определением тяжести течения плоского лишая (расчет индекса LPASI в соответствии с разработанной нами методикой [9]). Дополнительно выполнялись инструментальные исследования с целью выявления очаговой инфекции (ортопантомография, рентгенография околоносовых пазух, УЗИ брюшной полости, почек, малого таза). Все оборудование имело необходимые сертификаты соответствия, а персонал прошел специальную подготовку.

Больные ПЛ при поступлении в клинику получали стандартную терапию, включающую аминохинолиновые препараты (гидроксихлорохин 200 мг) по 1 таблетке 2 раза в день 5 дней в неделю в течение 4 недель, антигистаминные препараты и топические глюкокортикостероиды. Дополнительно, при согласии пациента, проводилась санация, выявленного ОХИ. Пациент считался санировавшим ОХИ при выполнении радикального лечения (удаление или резекция корней зуба, тонзиллэктомия, холецистэктомия, пункция и дренаж гайморовой пазухи) в течение 2-х месяцев после включения в исследование.

Продолжительность исследования составила 52 недели (4 недели – период лечения, 48 недель – период наблюдения), контрольные обследования с расчетом индекса LPASI проводились на 2, 4, 12, 24 и 52 неделе. На неделе 52 также фиксировалось частота рецидивов и общая продолжительность ремиссии в месяцах (за весь период наблюдения), как дополнительные показатели результативности проведенной терапии.

Абсолютное и относительное количество субпопуляций лимфоцитов определялось методом проточной цитометрии на приборе «Cytomics FC500» фирмы Beckman Coulter. Использовали прямые моноклональные антитела к следующим антигенам: CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25, CD56, CD127, CD45RO, CD45RA, HLA-DR (Beckman Coulter, США) и CLA (BioLegend, США). Для оценки неспецифического свечения применяли соответствующие изотипические контроли аналогичного производителя.

Спектр определяемых цитокинов включал: IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17A, а также INF- α и INF- γ . При детекции всех цитокинов, кроме IL-17A, использовались реагенты компании «Вектор-Бест», Россия. Для определения концентрации IL-17A

был выбран набор Human ELISA MAX™ Deluxe Set фирмы BioLegend, США. Референсные значения взяты из официальной инструкции по определению цитокинов.

Статистический анализ. Все полученные результаты фиксировались в электронной базе данных, которая формировалась в Microsoft Access. Следующим этапом была проверка на соответствие рядов данных закону нормального распределения. В связи с тем, что по всем признакам получены отрицательные результаты (распределение отличное от нормального), дальнейший анализ включал непараметрические критерии. Для сравнения групп применялся U-критерий Манна-Уитни, критический уровень значимости (альфа) был установлен в 0,05. Описание количественных признаков в группах проводилось с использованием срединного значения (медианы (Me)) и интерквартильного размаха. Для оценки взаимосвязи между тяжестью ПЛ (индексом LPASI) и относительным количеством НК-клеток, CD3⁺CD25⁺ - клеток, уровнем IL-8 в крови рассчитывался ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Влияние радикального лечения очагов инфекции на развитие рецидивов дерматоза оценивалось с помощью вычисления показателя относительного риска. Статистический анализ данных проведен с использованием пакета прикладных программ StatSoft, версия 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По клиническим формам обследованные пациенты распределились следующим образом: классическая клиническая картина (типичная форма) заболевания наблюдалась в 88,9% случаев (у 65 пациентов из 72), в 5 случаях наблюдались гипертрофическая форма, в 2 случаях – линейная форма заболевания. У 27,8% больных имелось поражение слизистой оболочки полости рта (в 25% – кружевной рисунок, образованный сливающимися мелкими папулами серовато-белого цвета или «сетка Уикхема»; в 2,8% – множественные эрозии неправильных очертаний, покрытые фибрином). Из анамнеза заболевания установлено, что развитие дерматоза после перенесенной ангины (обострений ХТ) отмечалось у 6 пациентов (8,3%). По степени тяжести на основании разработанного нами индекса тяжести поражения ПЛ (LPASI) распределение больных было следующим: тяжелое течение (LPASI > 20) у 15 человек (20,8%), средней тяжести (LPASI от 10 до 20) у 46 человек (63,9%) и легкое течение (LPASI < 10) у 11 пациентов (15,3%).

Врачами-консультантами, после проведения необходимых инструментальных методов обследования, были диагностированы следующие варианты очаговой инфекции: на первом месте по частоте встречаемости – ХАП (33,3%), на втором – ХТ (11,1%), на третьем – хронический пародонтит, тяжелое течение (5,6%), гораздо реже выявлялись хронический калькулезный холецистит (2,8%), хронический синусит (2,8%) и хронический перикоронит (1,4%). С учетом того, что у 5,6% больных ПЛ имелось сочетание нескольких ОХИ одновременно (ХАП и хронический пародонтит – 2 случая, ХАП и ХТ – 1 случай, ХАП и хронический перикоронит – 1 случай), в целом превалентность очаговой инфекции составила 51,4% (37/72). Выявляемость очагов хронической инфекции в зависимости от тяжести течения ПЛ была следующей: у больных легкой степенью тяжести – 45,5% (5/11), средней степени – 52,2% (24/46), тяжелой степени – 53,4% (8/15).

Сравнительный анализ групп больных ПЛ и практически здоровых лиц по базовым иммунологическим показателям выявил следующие значимые различия: в группе больных ПЛ с наличием ОХИ отмечалось повышение относительного количества НК-клеток в сравнении как с группой контроля, так и с больными ПЛ у которых ОХИ диагностированы

не были, дополнительно отмечалось повышение абсолютного количества НК-клеток и относительного количества В-лимфоцитов, но только в сравнении с группой больных ПЛ без ОХИ. Абсолютное количество Т-лимфоцитов хелперов в объединенной (1 и 2) группе больных ПЛ оказалось повышено в сравнении с контрольной группой, что закономерно привело к увеличению иммунорегуляторного индекса. Также в группе больных ПЛ с наличием ОХИ выявлено значимое уменьшение абсолютного количества НК-клеток, экспрессирующих α -цепь антигена CD8, но только в сравнении с 3 группой. Дополнительными изменениями в иммунном статусе больных ПЛ было статистически значимое повышение абсолютного количества Т-лимфоцитов хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов в 3 группе (больные ПЛ без ОХИ) в сравнении с 4 группой (здоровые лица) (табл. 1).

Оценка узкоспециализированных субпопуляций Т- и В-лимфоцитов показала, что по таким показателям как В2-клетки, активированные Т-хелперы с фенотипом $CD45RO^+CD45RA^+$, регуляторные Т-клетки, а также общей популяции Т-клеток, экспрессирующей CLA (cutaneous lymphocyte antigen) и цитотоксическим Т-лимфоцитам, экспрессирующим CLA, значимых различий между тремя сравниваемыми группами получено не было. В группе больных ПЛ с наличием ОХИ выявлено значимое повышение относительного количества Т-лимфоцитов, экспрессирующих α -цепь рецептора IL-2 как в сравнении с больными ПЛ без ОХИ, так и практически здоровыми лицами. Также в данной группе отмечалось увеличение относительного количества В1-клеток по отношению к третьей группе (больные ПЛ без ОХИ) и Т-хелперов, экспрессирующих CLA, по отношению к 4 группе (здоровые лица). Абсолютное количество Т-лимфоцитов, экспрессирующих маркер поздней и длительной активации HLA-DR, оказалось повышено в группе больных ПЛ без ОХИ в сравнении со здоровыми лицами (табл. 2).

Необходимо отметить, что в группах больных ПЛ все выявленные отклонения в сравнении с контрольной группой (здоровые лица) имели незначительную степень выраженности, а именно не превышали долю в 50% при сравнении срединных значений в группах.

В связи с тем, что у больных ПЛ с наличием ОХИ только по относительному количеству НК-клеток и $CD3^+CD25^+$ -клеток были получены значимые различия при сравнении с двумя остальными группами, мы провели корреляционный анализ для оценки наличия связи между данными показателями и тяжестью дерматоза (индексом LPASI). Результаты расчета коэффициента корреляции Спирмена показали, что между относительным количеством НК-клеток в крови и индексом LPASI существует слабая прямая взаимосвязь ($r_s = 0,25$; $p = 0,037$; $n = 72$), между относительным количеством $CD3^+CD25^+$ -клеток в крови и индексом LPASI имеется средней силы (умеренная) прямая взаимосвязь ($r_s = 0,43$; $p = 1,6 \times 10^{-4}$; $n = 72$).

Цитокиновый профиль у больных ПЛ в периоде обострения показал следующие результаты. Уровень IL-8 (срединное значение с интерквартильным размахом) в обследованных группах составил: больные ПЛ с диагностированными ОХИ (1 и 2 группы) – 35,7 (12,3; 65,0) пг/мл, больные ПЛ без ОХИ (3 группа) – 13,9 (9,2; 21,0) пг/мл, контрольная группа – 8,9 (6,3; 28,7) пг/мл (табл. 3). При этом повышение уровня IL-8 выше верхнего значения референсного диапазона (0-10 пг/мл) отмечалось у 77,4% больных ПЛ с наличием ОХИ и 55,0% больных ПЛ без ОХИ. Различия оказались статистически значимыми при сравнении объединенной (1 и 2) группы больных плоским лишаем как с 3 группой

($p = 0,027$), так с контрольной группой ($p = 0,007$), различий между 3 группой и практически здоровыми лицами выявлено не было ($p = 0,16$).

С учетом значительного повышения уровня ИЛ-8 в крови у больных плоским лишаем с наличием очагов хронической инфекции был проведен корреляционный анализ для оценки наличия связи между этим показателем и тяжестью дерматоза (индексом LPASI). Результаты расчета коэффициента корреляции Спирмена показали, что между уровнем ИЛ-8 в крови и индексом LPASI существует средней силы (умеренная) прямая взаимосвязь ($r_s = 0,54$; $p = 4,2 \times 10^{-5}$; $n = 72$).

Уровень TNF- α в обследованных группах составил: больные ПЛ с диагностированными ОХИ (1 и 2 группы) – 6,5 (5,4; 8,0) пг/мл, больные ПЛ без ОХИ (3 группа) – 6,3 (5,3; 7,1) пг/мл, контрольная группа – 5,1 (4,7; 7,4) пг/мл. Повышение уровня TNF- α выше верхнего значения референсного диапазона (0-6 пг/мл) отмечалось у 64,5% больных ПЛ с наличием ОХИ и 55,0% больных ПЛ без ОХИ (значимых различий между данными группами выявлено не было, $p = 0,47$). При этом группа больных, имеющая ОХИ, значимо отличалась по данному показателю от контрольной группы ($p = 0,015$).

Уровень ИЛ-6 составил: больные ПЛ с диагностированными ОХИ – 1,4 (0,0; 4,3) пг/мл, больные ПЛ без ОХИ – 1,5 (0,7; 3,0) пг/мл, контрольная группа – 0,3 (0,0; 0,8) пг/мл. Повышение уровня ИЛ-6 выше верхнего значения референсного диапазона (0-10 пг/мл) отмечалось у 6,5% больных ПЛ с наличием ОХИ, в 3 группе у всех пациентов уровень ИЛ-6 находился в пределах нормы. Уровень ИЛ-10 составил: больные ПЛ с диагностированными ОХИ – 4,6 (1,7; 6,3) пг/мл, больные ПЛ без ОХИ – 4,2 (2,7; 9,0) пг/мл, контрольная группа – 0,2 (0,0; 4,3) пг/мл. Повышение уровня ИЛ-10 выше верхнего значения референсного диапазона (0-31 пг/мл) отмечалось у 3,2% больных 3 группы, в объединенной (1 и 2) группе у всех пациентов уровень ИЛ-10 находился в пределах нормы. По ИЛ-6 и ИЛ-10 получены статистически значимые различия между опытными группами (больные ПЛ) и практически здоровыми лицами ($p < 0,05$), при сравнении групп между собой статистически значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$) (табл.3). Важно отметить, что срединные значения концентраций ИЛ-6 и ИЛ-10 находились в границах референсного диапазона.

Уровни ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-17A, INF- α и INF- γ не выходили за пределы референсного диапазона во всех сравниваемых группах. При этом статистически значимых различий между группами больных ПЛ и контрольной группой выявлено не было ($p > 0,05$) (табл. 3).

После завершения курса лечения и периода наблюдения всеми пациентами, включенными в исследование, было проведено сопоставление групп по тяжести плоского лишая (значениям индекса LPASI) на этапе скрининга (0 неделя) с использованием непараметрического метода Краскела-Уоллиса. Результаты показали, что изучаемые группы не отличаются по данному признаку, а значит, получены из одной генеральной совокупности ($p > 0,05$). Сравнение значений индексов тяжести плоского лишая через 2 и 4 недели в группе пациентов, которые санировали ОХИ (1 группа), и не санировавших ОХИ (2 группа) показало, что статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p = 0,48$ и $p = 0,56$ соответственно). В периоде наблюдения отмечалось дальнейшее снижение медианы значений индекса LPASI в 1 группе, в то время как во 2 группе индекс LPASI продолжил снижение к 12 неделе (с 16,6 до 5,1 балла), несколько повысился к 24 неделе (8,2 балла) и снизился до 6,2 балла на 52 неделе. Статистически значимые различия были получены на 24 и 52 неделе ($p = 0,01$ и $0,002$ соответственно). На 12 неделе различий между группами выявлено не было ($p = 0,08$) (рис. 1).

Более высокие значения индекса LPASI во 2 группе в периоде наблюдения обусловлены частыми рецидивами и более короткими периодами ремиссии у пациентов, не санировавших ОХИ. Так длительность ремиссии в первой группе составила 11,0 (10,0; 11,0) месяцев, во второй группе 7,0 (6,0; 10,0) месяцев ($p = 2,9 \times 10^{-4}$); число рецидивов в первой группе – 0 (0,0; 0,0), во второй – 2,0 (1,0; 2,0) ($p = 0,001$).

В группе больных ПЛ с изначально отсутствовавшими очагами хронической инфекции (3 группа) наблюдалось постепенное снижение индекса LPASI до 52 недели включительно (аналогичная динамика в сравнении с 1 группой). Статистически значимых различий между 1 и 3 группой во всех контрольных точках не получено ($p > 0,05$).

Другим важным критерием, по которому можно оценить влияние ОХИ на течение ПЛ, является возникновение/отсутствие рецидивов после проведенного курса лечения в течение года. Наблюдение за больными ПЛ в течение года показало, что в группе больных ПЛ, санировавших ОХИ, рецидивы заболевания отмечались у 17,6% больных (3/17), частота рецидивов – 1 раз в год. В группе, не санировавших ОХИ, рецидивы возникли у 75,0% пациентов (15/20), частота рецидивов была от 1 до 2 раз в год (табл. 4). Различия по частоте рецидивов между 1 и 2 второй группами были статистически значимыми ($p = 0,001$).

Расчет относительного риска развития рецидива в случае отсутствия радикального лечения по поводу ОХИ показал значение равное 4,3 (при 95% ДИ от 1,5 до 12,2). Полученный результат является статистически значимым, так как 1 не попадает в доверительный интервал. В связи с этим можно сделать вывод о том, что очаговая инфекция является важным фактором риска развития обострений плоского лишая.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты оценки иммунного статуса больных ПЛ показали отсутствие выраженных количественных изменений со стороны основных субпопуляций Т- и В-лимфоцитов во всех обследованных группах. При этом наличие ОХИ приводило к определенному дисбалансу в содержании отдельных популяций и субпопуляций лимфоцитов. Так отмечалось значимое повышение процентного содержания НК-клеток ($CD3^-CD56^+$) и активированных Т-лимфоцитов, экспрессирующих α -цепь рецептора IL-2 ($CD3^+CD25^+$). Также наблюдалась тенденция к увеличению В-лимфоцитов преимущественно за счет В1-клеток и снижение абсолютного количества НК-клеток, экспрессирующих α -цепь антигена CD8, но в данном случае отсутствовали статистически подтвержденные различия с группой практически здоровых лиц, поэтому данный аспект требует подтверждения в дальнейших исследованиях.

Можно предположить, что длительное существование ОХИ приводит к активации некоторых субпопуляций лимфоцитов ($CD3^-CD56^+$ и $CD3^+CD25^+$), которые принимают участие в патогенезе заболевания за счет миграции в очаги поражения кожи и поддержания воспалительной реакции. Данная гипотеза подтверждается наличием прямой корреляционной связи между вышеуказанными субпопуляциями лимфоцитов и тяжестью плоского лишая.

Цитокиновый профиль больных ПЛ свидетельствует о том, что только повышение концентрации IL-8 связано с наличием ОХИ в организме и может влиять на тяжесть дерматоза. Срединное значение IL-8 в группе больных ПЛ с ОХИ было выше на 21,8 нг/мл по сравнению с группой без ОХИ и на 26,8 нг/мл по сравнению с здоровыми лицами. С уче-

том отсутствия разницы между 3 и 4 группами можно констатировать, что повышение уровня IL-8 было в основном обусловлено наличием очаговой инфекции. При этом наличие умеренной положительной корреляции между уровнем IL-8 и индексом LPASI позволяет констатировать участие ОХИ в патогенезе плоского лишая. В литературе имеются данные о выработке лейкоцитами IL-8 в ответ на действие бактериальных токсинов, что отчасти объясняет выявленную закономерность [10].

Результаты лечения больных плоским лишаем показали важность радикального лечения диагностированных ОХИ, что приводит к уменьшению тяжести дерматоза. Напротив, несвоевременная диагностика и санация очаговой инфекции повышает риск развития обострений заболевания в 4,3 раза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты работы свидетельствуют об ухудшении течения плоского лишая с развитием более частых рецидивов на фоне существования очаговой инфекции. Патогенетические механизмы, объясняющие данную закономерность, могут быть связаны с увеличением относительного количества НК-клеток, активированных Т-лимфоцитов (CD3⁺CD25⁺), а также повышением уровня IL-8. Важными профилактическими мероприятиями, приводящими к уменьшению количества рецидивов и тяжести плоского лишая, являются своевременная диагностика и радикальная санация очагов хронической инфекции.

Ограничения исследования. Учитывая требования независимого Этического комитета, отсутствовала рандомизация пациентов в группы. Решение о радикальной санации очага хронической инфекции или об отказе от хирургического лечения пациент принимал самостоятельно на основании рекомендаций соответствующих специалистов (оториноларинголога, стоматолога, хирурга).

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет целевого финансирования в рамках проведения научно-исследовательской работы, утвержденной Главным военно-медицинским управлением.

Участие авторов:

Анализ и интерпретация данных – Патрушев А.В.

Написание статьи – Патрушев А.В.

Разработка концепции и дизайна – Сухарев А.В.

Обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания – Теличко И.Н.

Окончательное утверждение на представление рукописи – Сухарев А.В.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Samtsov A.V., Varbinov V.V. Chronic inflammatory dermatoses of unclear etiology. In: Dermatovenereology. Pod red. A.V. Samtsova, V.V. Varbinova. M.: GEOTAR-Media; 2016. p. 285-290. [Самцов А.В., Барбинов В.В. Хронические воспалительные дерматозы неясной этиологии. В: Дерматовенерология. Под ред. А.В. Самцова, В.В. Барбинова. Moscow: ГЭОТАР-Медиа; 2016. с. 285-290].

2. Gorouhi F., Davari P., Fazel N. Cutaneous and Mucosal Lichen Planus: A Comprehensive Review of Clinical Subtypes, Risk Factors, Diagnosis, and Prognosis. *The Scientific World Journal* 2014; 2014: 1-22.
3. Tziotzios C., Lee J.Y.W., Brier T. et al. Lichen planus and lichenoid dermatoses. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2018; 79(5): 789-804.
4. Shengyuan L., Songpo Y., Wen W. et al. Hepatitis C virus and lichen planus: a reciprocal association determined by a meta-analysis. *Archives of dermatology* 2009; 145(9): 1040-1047.
5. Patrushev A.V., Samcov A.V., Nikitin V.Yu. et al. Clinical and laboratory features in chronic dermatoses in military personnel. *Voenno-meditsinskii zhurnal* 2019; 360(1): 25-33. [Патрушев А.В., Самцов А.В., Никитин В.Ю. и др. Клинико-лабораторные особенности при хронических дерматозах у военнослужащих. *Военно-медицинский журнал* 2019; 360(1): 25-33].
6. Usatine R.P., Tinitigan M. Diagnosis and Treatment of Lichen Planus. *American family physician* 2011; 1(84): 53-60.
7. Hadzi-Mihailovic M., Raybaud H., Monteil R., Jankovic L. Expression of Fas/FasL in patients with oral Lichen Planus. *Journal of B.U.ON.* 2009; 14(3): 487-493.
8. Carbone T., Nasorri F., Pennino D. et al. CD56^{high}CD16⁻ NK cell involvement in cutaneous Lichen Planus. *European journal of dermatology* 2010; 20(6): 724-730.
9. Patrushev A.V., Samtsov A.V., Suharev A.V. et al. New index for assessing the severity of lichen planus in clinical practice. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2020; 96(3): 27-33. [Патрушев А.В., Самцов А.В., Сухарев А.В. и др. Новый индекс для оценки тяжести течения плоского лишая в клинической практике. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2020; 96 (3): 27-33].
10. Dinarello C.A. Interleukin-1 and its biologically related cytokines. *Advances in Immunology* 1989; 44: 153-205.

Таблица 1. Базовые (основные) иммунологические показатели в обследованных группах, Ме (25%; 75%)

Показатель	Ед. изм.	1 и 2 группы ПЛ + ОХИ (n=37)	3 группа ПЛ без ОХИ (n=35)	4 группа Здоровые лица (n=20)	Значение p при сравнении групп (1 + 2) и 3	Значение p при сравнении групп (1 + 2) и 4	Значение p при сравнении групп 3 и 4
1	2	3	4	5	6	7	8
Лейкоциты	$\times 10^9/\text{л}$	6,2 (5,2; 7,2)	5,7 (5,0; 6,5)	5,8 (5,0; 6,7)	0,29	0,39	0,99
Лимфоциты	%	2,1 (1,6; 2,4)	1,9 (1,7; 2,3)	1,9 (1,4; 2,2)	0,60	0,57	0,57
	$\times 10^9/\text{л}$	33,1 (28,2; 38,3)	34,0 (29,3; 36,5)	30,2 (28,1; 38,6)	0,84	0,87	0,62
Т-лимфоциты (CD3 ⁺ CD19)	%	71,2 (65,7; 74,4)	72,6 (67,6; 76,5)	71,9 (67,0; 77,0)	0,07	0,31	0,66
	$\times 10^9/\text{л}$	1,5 (0,1; 1,7)	1,3 (1,2; 2,6)	1,4 (1,0; 1,7)	0,49	0,60	0,86
Т-хелперы/ индукторы (CD3 ⁺ CD4 ⁺)	%	43,1 (37,3; 51,8)	40,3 (38,4; 44,9)	40,9 (37,0; 43,4)	0,14	0,16	0,61
	$\times 10^9/\text{л}$	0,84 (0,63; 0,96)	0,76 (0,64; 1,0)	0,57 (0,38; 0,71)	0,95	$6,3 \times 10^{-5}$	$4,7 \times 10^{-5}$
Цитотоксические Т- лимфоциты (CD3 ⁺ CD8 ⁺)	%	24,7 (21,2; 30,3)	26,9 (22,2; 31,5)	25,8 (20,8; 31,8)	0,33	0,62	0,70
	$\times 10^9/\text{л}$	0,4 (0,37; 0,51)	0,50 (0,46; 0,54)	0,42 (0,31; 0,49)	0,08	0,51	0,02
Индекс CD3 ⁺ CD4 ⁺ / CD3 ⁺ CD8 ⁺		1,9 (1,2; 2,3)	1,3 (1,2; 2,0)	1,4 (1,4; 1,9)	0,17	0,007	0,35
Истинные натуральные киллеры (CD3 ⁺ CD56 ⁺)	%	13,8 (9,5; 16,3)	8,4 (6,5; 11,7)	9,8 (8,5; 11,4)	$7,0 \times 10^{-5}$	0,03	0,11
	$\times 10^9/\text{л}$	0,25 (0,22; 0,31)	0,18 (0,11; 0,36)	0,2 (0,16; 0,29)	0,02	0,14	0,20

Окончание таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7	8
NK-клетки, экспрессирующие α -цепь антигена CD8 (CD3 ⁻ CD8 ⁺)	%	4,9 (3,1; 6,5)	5,5 (3,0; 8,8)	5,1 (3,9; 6,8)	0,28	0,36	0,80
	$\times 10^9/\text{л}$	0,08 (0,05; 0,12)	0,12 (0,08; 0,19)	0,12 (0,07; 0,17)	0,03	0,09	0,76
В-лимфоциты (CD19 ⁺ CD3)	$\times 10^9/\text{л}$	11,3 (11,1; 14,5)	9,3 (8,5; 11,7)	10,7 (9,6; 11,9)	$4,0 \times 10^{-4}$	0,06	0,11
	%	0,23 (0,18; 0,29)	0,20 (0,19; 0,28)	0,25 (0,2; 0,28)	0,83	0,77	0,50

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые различия между исследованными группами.

Таблица 2. Узконаправленные (малые) субпопуляции лимфоцитов в обследованных группах, Ме (25%; 75%)

Показатель	Ед. изм.	1 и 2 группы ПЛ + ОХИ (n=37)	3 группа ПЛ без ОХИ (n=35)	4 группа Здоровые лица (n=20)	Значение p при сравнении групп (1 + 2) и 3	Значение p при сравнении групп (1 + 2) и 4	Значение p при сравнении групп 3 и 4
1	2	3	4	5	6	7	8
В1-клетки (CD19 ⁺ CD5 ⁺)	%	1,9 (1,1; 2,1)	0,8 (0,5; 1,4)	1,3 (0,9; 2,2)	$3,5 \times 10^{-5}$	0,33	0,08
В2-клетки (CD19 ⁺ CD5 ⁻)	%	10,0 (8,5; 12,6)	8,5 (7,0; 11,1)	9,30 (8,0; 9,6)	0,06	0,06	0,84
Активированные Т-лимфоциты (CD3 ⁺ HLA-DR ⁺)	%	12,6 (8,4; 16,7)	15,6 (10,3; 23,1)	12,0 (8,5; 14,2)	0,07	0,47	0,03
	$\times 10^9/\text{л}$	0,27 (0,15; 0,37)	0,30 (0,18; 0,54)	0,22 (0,14; 0,33)	0,22	0,46	0,12

Окончание таблицы 2

1	2	3	4	5	6	7	8
Активированные Т-лимфоциты, экспрессирующие α -цепь рецептора IL-2 (CD3 ⁺ CD25 ⁺)	%	16,5 (15,0; 20,6)	12,7 (6,1; 15,7)	11,9 (9,2; 18,6)	9,0 $\times 10^{-6}$	0,02	0,41
	$\times 10^9/\text{л}$	0,31 (0,25; 0,40)	0,27 (0,11; 0,35)	0,27 (0,16; 0,36)	0,07	0,08	0,86
Т-хелперы активированные (CD4 ⁺ CD45RO ⁺ CD45RA ⁺) (% от всех Т-хелперов)	%	7,8 (6,0; 11,0)	6,3 (4,7; 12,0)	7,7 (4,8; 9,9)	0,55	0,47	0,91
Регуляторные Т-клетки (CD4 ⁺ CD25 ^{bright} CD127 ^{neg}) (% от всех Т-хелперов)	%	7,0 (5,9; 8,2)	7,0 (5,6; 8,2)	7,9 (6,7; 9,2)	0,53	0,10	0,053
Общая популяция Т-клеток, экспрессирующая CLA (CLA ⁺ CD3 ⁺ клетки), % от CD3 ⁺ - лимфоцитов	%	8,2 (5,5; 10,5)	8,1 (5,4; 10,0)	6,7 (5,9; 7,8)	0,38	0,17	0,26
Т-хелперы, экспрессирующие CLA (CLA ⁺ CD4 ⁺ клетки), % от CD3 ⁺ - лимфоцитов	%	5,9 (4,1; 8,8)	5,3 (3,4; 7,3)	4,6 (3,5; 5,5)	0,22	0,04	0,18
Цитотоксические Т-лимфоциты, экспрессирующие CLA (CLA ⁺ CD8 ⁺ клетки), % от CD3 ⁺ - лимфоцитов	%	1,5 (1,3; 2,7)	2,0 (1,4; 2,3)	1,8 (1,3; 2,4)	0,47	0,66	0,92

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые различия между исследованными группами.

Таблица 3. Концентрация цитокинов (пг/мл) в сыворотке крови в группах больных ПЛ и практически здоровых лиц, Ме (25%; 75%)

	1 и 2 группы (n=31)	3 группа (n=20)	4 группа контроля (n=20)	Референсный диапазон
IL-1 β	1,3 (0,0; 2,6)	1,8 (0,0; 3,5)	0,1 (0,0; 1,4)	0-11
IL-2	0,2 (0,0; 1,3)	0,5* (0,0; 1,5)	0,1 (0,0; 0,2)	0-10
IL-4	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0-4
IL-6	1,4* (0,0; 4,3)	1,5* (0,7; 3,0)	0,3 (0,0; 0,8)	0-10
IL-8	35,7*# (12,3; 65,0)	13,9 (9,2; 21,0)	8,9 (6,3; 28,7)	0-10
IL-10	4,6* (1,7; 6,3)	4,2* (2,7; 9,0)	0,2 (0,0; 4,3)	0-31
IL-17A	1,8 (0,0; 3,7)	1,2 (0,3; 3,4)	0,2 (0,0; 2,1)	0-5
INF- α	2,7 (0,9; 4,3)	2,7 (1,4; 4,5)	1,1 (0,0; 3,1)	0-5
INF- γ	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0-20
TNF- α	6,5* (5,4; 8,0)	6,3 (5,3; 7,1)	5,1 (4,7; 7,4)	0-6

Примечания: * – статистически значимые различия между опытными группами (больные ПЛ с ОХИ и без наличия ОХИ) и контрольной группой, # – статистически значимые различия между группой больных ПЛ, имеющими ОХИ (1 и 2 группа) и группой больных ПЛ, не имеющими ОХИ (3 группа).

Таблица 4. Таблица сопряженности для расчета относительного риска развития рецидивов плоского лишая в случае не санации ОХИ

Санация ОХИ	Результат	
	Развитие рецидива	Отсутствие рецидива
Не выполнена (2 группа)	15	5
Выполнена (1 группа)	3	14

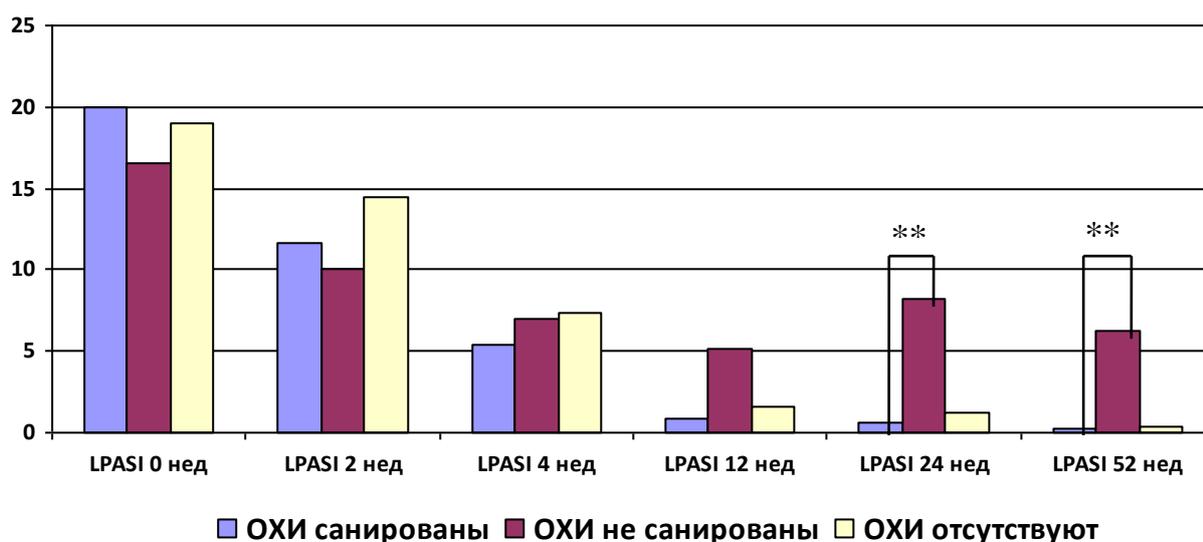


Рис. 1. Динамика индекса LPASI в группах больных плоским лишаем в процессе лечения.

** – различия между группами при $p \leq 0,01$

Сведения об авторах:

Патрушев Александр Владимирович – к.м.н., кафедра кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д.6, тел. 89119982264, ORCID: 0000-0002-6989-9363, SPIN: 1367-5580, alexpat2@yandex.ru автор, ответственный за переписку

Сухарев Алексей Владимирович – д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова» МО РФ, ORCID: 0000-0002-6449-2900, SPIN: 6990-7730, asoukharev@mail.ru

Теличко Игорь Николаевич – д.м.н., профессор, СПб ГБУЗ «Кожно-венерологический диспансер №4», г. Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0001-7544-654X, SPIN: 5426-4374, telichko@kvd4.ru

Information about authors:

Patrushev Alexander V. – MD, Military Medical Academy, 194044, St. Petersburg, 6 Akademika Lebedeva street, tel. +79119982264, ORCID: 0000-0002-6989-9363, SPIN: 1367-5580, alexpat2@yandex.ru the author responsible for the correspondence

Soukharev Alexey V. – MD, PhD, Professor, Military Medical Academy, St. Petersburg, ORCID: 0000-0002-6449-2900, SPIN: 6990-7730, asoukharev@mail.ru

Telichko Igor N. – MD, PhD, Professor, Dermatovenerologic dispensary №4, St. Petersburg, ORCID: 0000-0001-7544-654X, SPIN: 5426-4374, telichko@kvd4.ru

Для ссылки: УДК:Осиков М.В. ¹, Цитокиновый профиль и концентрация фибриногена в крови у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с атеросклерозом /Осиков М.В. ¹, Савчук К.С. ¹, Рябова Л.В. ¹, Ведерникова С.А. ²// Южно-Уральский медицинский журнал. – 2021. – №2. – С. 20-28.

616.379-008.64+616.13-004.6]-06:616.151.5+616-097

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ И КОНЦЕНТРАЦИЯ ФИБРИНОГЕНА В КРОВИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В СОЧЕТАНИИ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Осиков М.В. ¹, Савчук К.С. ¹, Рябова Л.В. ¹, Ведерникова С.А. ²

¹ФГБОУ ВО«Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск, Россия

²Муниципальное автономное учреждение здравоохранения Ордена Трудового Красного Знамени городская клиническая больница №1, Челябинск, Россия

CYTOKINE PROFILE AND CONCENTRATION OF FIBRINOGEN IN BLOOD IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN COMBINATION WITH ATHEROSCLEROSIS

Osikov M.V. ¹, Savchuk K.S. ¹, Ryabova L.V. ¹, Vedernikova S.A. ²

¹ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

² Municipal autonomous institution of healthcare order of the Red Banner of Labour city clinic hospital №1

РЕЗЮМЕ

Изучение при сахарном диабете (СД) 2 типа в сочетании с атеросклерозом особенностей цитокинового статуса и его взаимосвязь с концентрацией фибриногена может иметь значение в патогенезе, диагностике и терапии этого заболевания. Цель исследования – исследовать концентрацию некоторых цитокинов в сыворотке и ее связь с концентрацией фибриногена в плазме у больных СД 2 типа с признаками атеросклероза. В исследование включено 28 пациентов с СД 2 типа и атеросклерозом, группа сравнения – 15 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу. Всем пациентам проводилось исследование лабораторных (липидограмма) и инструментальных (дуплексное сканирование артерий нижних конечностей) маркеров атеросклероза, концентрации в сыворотке IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , фибриногена крови. Выявлено, что у больных СД 2 типа и атеросклерозом в сыворотке увеличивается концентрация IL-6, IL-8, TNF- α , IL-10, увеличивается концентрация в плазме фибриногена. Установлено, что концентрация фибриногена в крови нарастает по мере увеличения концентрации IL-6 ($r=0,56$, $p<0,05$) и TNF- α ($r=0,48$, $p<0,05$). Выявлена прямая связь между концентрацией провоспалительных цитокинов, фибриногена в крови и лабораторно-инструментальными признаками атеросклероза.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, атеросклероз, цитокины, фибриноген, корреляция

SUMMARY

The study of type 2 diabetes mellitus (DM) in combination with atherosclerosis of the characteristics of the cytokine status and its relationship with the concentration of fibrinogen may be important in the pathogenesis, diagnosis, and therapy of this disease. The aim of the study was to investigate the concentration of certain cytokines in serum and its relationship with the concentration of fibrinogen in plasma in patients with type 2 diabetes with signs of atherosclerosis. The study included 28 patients with type 2 diabetes and atherosclerosis, the comparison group consisted of 15 apparently healthy individuals comparable in age and sex. All patients underwent a study of laboratory (lipidogram) and instrumental (duplex scanning of lower limb arteries) markers of atherosclerosis, serum concentrations of IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , blood fibrinogen. It was revealed that in patients with type 2 diabetes and atherosclerosis in the serum, the concentration of IL-6, IL-8, TNF- α , IL-10 increases, the concentration of fibrinogen in the plasma increases. It was found that the concentration of fibrinogen in the blood increases with an increase in the concentration of IL-6 ($r = 0,56$, $p < 0,05$) and TNF- α ($r = 0,48$, $p < 0,05$). A direct relationship was found between the concentration of pro-inflammatory cytokines, fibrinogen in the blood and laboratory and instrumental signs of atherosclerosis.

Key words: type 2 diabetes mellitus, atherosclerosis, cytokines, fibrinogen, correlation.

Сахарный диабет (СД) входит в число самых распространенных в мире хронических неинфекционных заболеваний. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о наличии в РФ 4 584 575 больных СД, из них СД 2 типа диагностирован у 4,24 млн больных. Однако, фактическая распространенность СД2 при активном скрининге по уровню гликированного гемоглобина почти в 2 раза выше регистрируемой и может достигать 8-9 млн человек. Следовательно, значительная часть пациентов остается не выявленными, в связи с этим они не получают лечения и имеют высокий риск развития сосудистых осложнений [1]. При этом до 80% неблагоприятных исходов приходится на долю осложнений, связанных с поражением крупных сосудов, которые морфологически малоотличимы от тяжелого быстро прогрессирующего атеросклероза (АС). Известны различные механизмы развития и прогрессирования макрососудистых осложнений при СД 2 типа, в том числе тромбоза нестабильных атеросклеротических бляшек. Важной и несомненной представляется роль цитокинов. При АС отмечается значимое повышение уровней в крови провоспалительных цитокинов, в том числе, IL-6 и TNF α [2]. Как независимый прогностический фактор поражения сосудов осложнений АС рассматривается повышение концентрации в крови фибриногена (ФГ) [3]. Цель исследования – исследовать концентрацию некоторых цитокинов в сыворотке и ее связь с концентрацией фибриногена в плазме у больных СД 2 типа с признаками атеросклероза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 28 пациентов (9 мужчин и 19 женщин) с СД 2 типа и атеросклерозом (группа 2). Критерием включения в исследование было наличие СД 2 типа, дислипидемии и атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей по данным дуплексного сканирования. Критерии исключения: перенесенный острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения, критическая ишемия нижних конечностей, синдром диабетической стопы. Средний возраст пациентов составил $62,61 \pm 6,34$

лет. Длительность СД 2 типа в исследуемой группе $12,52 \pm 4,96$ лет. Среди осложнений СД у всех пациентов была ранее диагностирована диабетическая нейропатия. На втором месте по распространенности осложнений среди пациентов исследуемой группы находились цереброваскулярные заболевания, на третьем – диабетическая нефропатия. Группа контроля (группа 1) – 15 практически здоровых добровольцев, была сопоставима по возрасту и полу с группой 2. Диагноз СД соответствовал критериям Алгоритма специализированной медицинской помощи больным СД (2015, 2017). Наличие атеросклероза подтверждалось данными лабораторных (липидограмма) и инструментальных (дуплексное сканирование артерий нижних конечностей) исследований. Из показателей липидного обмена определяли общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды (ТГ) («Ольвекс-Диагностикум», Россия). Атеросклеротическое поражение сосудов верифицировали с помощью цветового дуплексного сканирования артерий нижних конечностей на аппарате «Mindray» (КНР). Исследованы обеих сторон общие бедренные артерии (ОБА), поверхностные бедренные артерии (ПБА), глубокие бедренные артерии (ГБА), подколенные артерии (ПКА), передние большеберцовые артерии (ПББА), задние большеберцовые артерии (ЗББА). При анализе данных в В-режиме проводилась количественная оценка следующих параметров: толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ), степени нарушения проходимости просвета сосуда при наличии интрузивных образований. Для оценки цитокинового статуса определяли концентрацию в сыворотке IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 и TNF- α помощью коммерческих наборов для иммуноферментного анализа («Цитокин», Россия) на анализаторе «Personallab» (Италия). Определение концентрации фибриногена проводилось с использованием коммерческих наборов «Реном», Россия. Статистический анализ данных проводили с использованием ПО IBM SPSS Statistics, Version 19. Количественные данные описывали медианой (Me) с указанием квартилей (Q₁; Q₃). Корреляционный анализ проводили с помощью вычисления ранговой корреляции Спирмена. Для оценки значимости различий между двумя группами использовали критерий Манна-Уитни. Различия между группами считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При анализе липидного профиля у всех пациентов с СД 2 типа выявлено увеличение в сыворотке концентрации ХС ЛПНП $\geq 1,8$ ммоль/л, из них у 60,7% больных зарегистрировано увеличение уровня ОХС $\geq 4,5$ ммоль/л, у 42,9% увеличение уровня ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л и у 17,9% больных снижение уровня ХС ЛПВП $\leq 1,0$ ммоль/л для мужчин и $\leq 1,3$ ммоль/л для женщин. По данным дуплексного сканирования артерий нижних конечностей, у всех пациентов с СД 2 типа выявлены признаки атеросклеротического поражения. Характеристика изменений отражена в таблице 1. Максимальный стеноз выявлен на уровне подколенных, бедренных и берцовых артерий. Локализация стеноза в 16 (57,1%) случаях – левые ПКА, в 15 случаях (53,6%) – правые ПКА, правые ОБА в 13 (46,4%) случаях, левые ОБА в 12 (42,9%) случаях, в 10 (35,7%) случаях – правые ПББА, в 9 случаях (32,1%) – левые ЗББА. В контрольной группе признаков атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей не выявлено.

Для оценки цитокинового статуса анализировались концентрация в сыворотке основных провоспалительных (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) и противовоспалительного (IL-10) цитокинов. Содержание цитокинов в сыворотке у больных СД 2 типа и атеросклерозом

представлено в таблице 2. У пациентов с СД 2 концентрация в сыворотке IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α была значимо выше. Среди всех цитокинов отмечен максимальный прирост концентрации TNF- α (в 2,7 раза по медиане относительно группы контроля). По концентрации IL-10 прирост составил 1,9 раз по медиане относительно контрольной группы, по IL-8 – в 1,8 раза, по IL-6 – в 1,5 раза. Значимого изменения концентрации в сыворотке IL-1 β не зарегистрировано, при наличии тенденции к увеличению (прирост в 1,1 раза по медиане относительно группы контроля).

При анализе концентрации фибриногена в крови выявлено значимое повышение в группе больных с СД 2 типа (4,30 (2,87;5,89) г/л; в группе контроля 3,53 (3,20;4,27) г/л; $p=0,010$). С целью выявления связей между концентрацией цитокинов в сыворотке и концентрацией фибриногена в плазме проведен корреляционный анализ (таблица 3). Как видно, наблюдается значимая прямая корреляция концентрации фибриногена с уровнем IL-8 и уровнем TNF- α .

Методом корреляционного анализа выявлены связи между концентрацией цитокинов в сыворотке, концентрацией фибриногена в плазме и показателями липидного обмена, ключевыми показателями атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей (таблица 4). Как видно, наблюдаются значимые корреляции уровня IL-8 со средним значением ТКИМ ГБА, уровня TNF- α с ТКИМ левой ПКА. Концентрация фибриногена значимо коррелировала со средним значением ТКИМ ГБА и с ТКИМ левой ОБА, ТКИМ правой ПБА ($p<0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В патогенезе АС ведущую роль играет иммунное воспаление стенки артерий. В иммунновоспалительные реакции при АС вовлекаются многие цитокины. Экспериментальные исследования показали, что IL-1 β может индуцировать большую часть местных и общих проявлений воспалительной реакции при атеросклерозе. Это достигается через повышение адгезивности эндотелия сосудов к клеткам крови, увеличение прокоагулянтной активности крови. IL-1 повышает подвижность нейтрофилов, способствует активации клеток в очаге воспаления, усиливает продукцию ими других цитокинов, а также простагландинов, синтез коллагена и фибронектина, стимулирует фагоцитоз, генерацию супероксид-радикалов, вызывает дегрануляцию тучных клеток. Все это способствует развитию экссудативной и пролиферативной составляющих воспалительной реакции [4].

IL-6 имеет значение в развитии атеросклеротического процесса как провоспалительный, гепатоцит-активирующий фактор, продуцируемый моноцитами, макрофагами, лимфоцитами, фибробластами и клетками эндотелия. Биологические эффекты IL-6 сходны с таковыми IL-1 и TNF- α . IL-6 влияет на синтез реактантов острой фазы воспаления гепатоцитами (С-реактивного белка, сывороточного амилоида А, гаптоглобина а, ингибитора протеиназ, фибриногена, липопротеина (а)) [4]. Уровень в сыворотке IL-6 увеличивается с возрастом, связан с высокой смертностью, в том числе в связи с участием в атерогенезе [8]. В нашем исследовании выявлено значимое его повышение ($p<0,05$), возможно, связанное с выраженностью атеросклеротических изменений по данным дуплексного сканирования, частота которых растет с возрастом. Также определена значимая ассоциация IL-6 с концентрацией фибриногена в крови ($r=0,56$, $p<0,05$).

В нашем исследовании у больных СД 2 типа и атеросклерозом определена высокая концентрация в сыворотке IL-8. IL-8, вырабатываемый эндотелиальными клетками, обес-

печивает привлечение нейтрофилов к сосудистой стенке, экспрессию на их поверхности интегринов, а также инициирует эмиграцию клеток-участников воспалительного процесса (нейтрофилов, моноцитов) из сосуда.

TNF- α играет ключевую провоспалительную роль в развитии атеросклероза. Обладая способностью индуцировать апоптоз, TNF- α вызывает также образование активных форм кислорода, супероксид-радикалов, а также оксида азота. TNF- α влияет на эндотелий, усиливая экспрессию на нем молекул адгезии, активирует макрофаги, нейтрофилы, усиливает секрецию простагландинов, оказывает хемотаксическое действие на различные клетки и обуславливает синтез белков острой фазы воспаления [4]. Прогрессия атеросклероза всегда положительно коррелирует с локальным повышением продукции TNF- α в атеросклеротической бляшке, а также увеличением его концентрации в сыворотке [5]. Нами также выявлено значимое повышение уровня TNF- α ($p < 0,05$) у пациентов с СД 2 типа и атеросклерозом. При этом, по TNF- α отмечен максимальный прирост (в 2,7 раза по медиане относительно группы контроля).

Особая роль в атерогенезе принадлежит IL-10, поскольку установлена его способность тормозить повреждение и тромбоз атеросклеротической бляшки за счет подавления активации макрофагов, ингибирования продукции провоспалительных цитокинов, экспрессии тканевых факторов роста. В экспериментальных исследованиях было показано, что IL-10 уменьшает атерогенез посредством ингибирования LDL/Оx-LDL-зависимого моноцит-эндотелиального взаимодействия [6]. Доказана способность IL-10 оказывать благоприятное влияние на стабильность течения атеросклеротического процесса [7]. IL-10 дозозависимо регулирует биосинтез фибриногена двумя путями: 1) тормозит синтез фибриногена гепатоцитами, индуцированный IL-6, одновременно угнетая экспрессию β -цепи мРНК; 2) ингибирует функцию LPS-активированных моноцитов, проявляющих гепатоцитстимулирующую активность по образованию фибриногена.

По результатам нашего исследования выявлено повышение концентрации провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α) в сыворотке. Что подтверждает концепцию низкоинтенсивного воспаления, как механизма, реализующего атерогенные эффекты СД 2 типа.

Цитокины IL-1, IL-6 и TNF α , стимулируя функции гепатоцитов, приводят к увеличению в крови уровня белков острой фазы – фибриногена, С-реактивного белка, амилоидного протеина А, α 2-макроглобулина, церулоплазмينا и компонента комплемента С3, концентрация которых резко возрастает при воспалении. IL-1, IL-6 и TNF α через реактанты острой фазы осуществляют связь между клеточным и гуморальным иммунитетом с одной стороны и коагуляционным гемостазом – с другой [8]. Так, в нашем исследовании выявлено у больных с СД 2 типа и атеросклерозом увеличение концентрации фибриногена в крови. Пути вовлечения фибриногена в процесс атеротромбоза достаточно многочисленны. Кроме образования фибрина, участия в агрегации тромбоцитов и повышении вязкости крови, он увеличивает адгезию лейкоцитов к клеткам эндотелия. Фибриноген способен проникать в стенку сосуда, участвуя в захвате фибрина и ЛНП одновременно стимулируя пролиферацию гладкомышечных клеток в поверхностных и глубоких слоях интимы, способствует захвату липидов макрофагами. При атеросклерозе наблюдается устойчивое увеличение уровня фибриногена в плазме [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных СД 2 типа и атеросклерозом при анализе цитокинового статуса выявлено увеличение в сыворотке IL-6, IL-8, TNF- α , IL-10, увеличение концентрации в плазме фибриногена. Установлено, что у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с атеросклерозом концентрация фибриногена в крови нарастает по мере увеличения концентрации IL-6 и TNF- α . Выявлена прямая связь между концентрацией провоспалительных цитокинов, фибриногена в крови и лабораторно-инструментальными признаками атеросклероза: ТКИМ ЛОБА, ТКИМ ПОБА, ТКИМ ППБА, концентрация в крови ХС ЛПНП нарастают по мере повышения концентрации фибриногена в крови, ТКИМ ГБА_{ср} – по мере повышения концентрации IL-8, ТКИМ ЛПкА – по мере повышения концентрации TNF- α , концентрация в крови ТГ – по мере повышения концентрации IL-6.

Таблица 1. Показатели атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей у пациентов с СД 2 типа и атеросклерозом (Me (Q₁;Q₃))

Показатели	Группа 1	Группа 2	Значение p
1	2	3	4
ТКИМ ЛОБА, мм	0,70 (0,65-0,75)	1,30 (0,60;2,40)	<0,001
ТКИМ ПОБА, мм	0,70 (0,60-0,70)	1,40 (0,90;2,40)	<0,001
ТКИМ _{ср} ОБА, мм	0,70 (0,63-0,73)	1,35 (0,75;2,30)	<0,001
Стеноз ЛОБА, %	0,00 (0,00-0,00)	9,86 (0,00;39,0)	<0,001
Стеноз ПОБА, %	0,00 (0,00-0,00)	10,64 (0,00;35,0)	<0,001
ТКИМ ЛПБА, мм	0,70 (0,65-0,75)	0,98 (0,70;1,50)	<0,001
ТКИМ ППБА, мм	0,70 (0,60-0,70)	1,04 (0,80;1,20)	<0,001
ТКИМ _{ср} ПБА, мм,	0,70 (0,63-0,73)	1,01 (0,80;1,30)	<0,001
Стеноз ЛПБА, %	0,00 (0,00-0,00)	7,89 (0,00;35,0)	<0,001
Стеноз ППБА, %	0,00 (0,00-0,00)	6,79 (0,00;40,0)	<0,001
ТКИМ ЛГБА, мм	0,70 (0,65-0,75)	1,03 (0,70;2,10)	<0,001
ТКИМ ПГБА, мм	0,70 (0,65-0,75)	1,03 (0,70;2,10)	<0,001
ТКИМ _{ср} ГБА, мм	0,70 (0,65-0,75)	1,03 (0,80;1,55)	<0,001
Стеноз ЛГБА, %	0,00 (0,00-0,00)	4,46 (0,00;70,0)	<0,001
Стеноз ПГБА, %	0,00 (0,00-0,00)	3,79 (0,00;70,0)	<0,001
ТКИМ ЛПкА, мм	0,70 (0,65-0,75)	1,31 (0,60;2,20)	<0,001
ТКИМ ППкА, мм	0,70 (0,65-0,75)	1,16 (0,70;1,70)	<0,001
ТКИМ _{ср} ПкА, мм	0,70 (0,65-0,75)	1,24 (0,70;1,85)	<0,001
Стеноз ЛПкА, %	0,00 (0,00-0,00)	13,5 (0,00;60,0)	<0,001
Стеноз ППкА, %	0,00 (0,00-0,00)	16,1 (0,00;75,0)	<0,001
Стеноз ЛЗББА, %	0,00 (0,00-0,00)	16,3 (0,00;70,0)	<0,001
Стеноз ПЗББА, %	0,00 (0,00-0,00)	12,1 (0,00;70,0)	<0,001

Окончание таблицы 1

1	2	3	4
Стеноз ЛПББА, %	0,00 (0,00-0,00)	11,4 (0,00;70,0)	<0,001
Стеноз ППББА, %	0,00 (0,00-0,00)	15,1 (0,00;70,0)	<0,001
<i>Примечание.</i> ЛОБА – левая общая бедренная артерия; ПОБА – правая общая бедренная артерия; ТКИМср – среднее значение толщины комплекса интима-медии; ЛПБА – левая поверхностная бедренная артерия; ППБА – правая поверхностная бедренная артерия; ЛГБА – левая глубокая бедренная артерия; ПГБА – правая глубокая бедренная артерия; ЛПКА – левая подколенная артерия; ППКА – правая подколенная артерия; ЛЗББА – левая задняя большеберцовая артерия; ПЗББА – правая задняя большеберцовая артерия; ЛПББА – левая передняя большеберцовая артерия; ППББА – правая передняя большеберцовая артерия			

Таблица 2. Концентрация цитокинов в сыворотке у больных с СД 2 типа и атеросклерозом (Ме (Q₁;Q₃))

Показатели	Группа 1	Группа 2	Значение p
IL-1 β , пг/мл	1,26 (1,03;2,01)	1,32 (0,92;1,78)	0,792
IL-6, пг/мл	1,95 (1,72;2,18)	2,87 (1,89;4,82)	0,006
IL-8, пг/мл	6,83 (5,27;8,42)	12,04 (7,55;21,64)	0,004
IL-10, пг/мл	1,03 (0,97;1,52)	1,93 (1,52;3,10)	0,001
TNF- α , пг/мл	0,19 (0,07;0,34)	0,52 (0,32;0,62)	<0,001

Таблица 3. Корреляционная матрица между концентрацией цитокинов в сыворотке и концентрацией фибриногена в плазме у больных с СД 2 типа и атеросклерозом

Показатели	Фибриноген, г/л
IL-1 β , пг/мл	r=0,02, p=0,919
IL-6, пг/мл	r=0,56, p<0,05
IL-8, пг/мл	r=0,33, p=0,168
IL-10, пг/мл	r=0,06, p=0,829
TNF- α , пг/мл	r=0,48, p<0,05

Таблица 4. Корреляционная матрица между концентрацией цитокинов в сыворотке, концентрацией фибриногена в плазме и показателями липидного обмена, атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей по данным дуплексного сканирования

Показатели	ТКИМ ЛОБА, мм	ТКИМ ГБАСр, мм	ТКИМ ЛПКА, мм	ТКИМ ППББА, мм	ОХС, ммоль/л	ХС ЛПНП, ммоль/л	ХС ЛПВП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л
IL-1 β , пг/мл	r=0,12	r=0,04	r=0,12	r=0,14	r=0,14	r=0,21	r=0,07	r=0,18
IL-6, пг/мл	r=0,18	r=0,18	r=0,31	r=0,08	r=0,07	r=0,10	r=0,12	r=0,46
IL-8, пг/мл	r=0,11	r=0,48	r=0,09	r=0,09	r=0,13	r=0,07	r=0,06	r=0,06
IL-10, пг/мл	r=0,12	r=0,32	r=0,37	r=0,11	r=0,23	r=0,09	r=0,01	r=0,10
TNF- α , пг/мл	r=0,18	r=0,15	r=0,56	r=0,26	r=0,06	r=0,14	r=0,11	r=0,12
Фибриноген, г/л	r=0,54	r=0,47	r=0,09	r=0,57	r=0,14	r=0,81	r=0,02	r=0,18

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Majorov A.Y. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Moscow; 2019. [Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. М.; 2019].
2. Dutova S.V., Saranchina J.V., Karpova M.R. et al. Cytokines and atherosclerosis – new research directions. *Vyulleten' sibirskoi meditsiny* 2018; 17 (4): 199-207. [Дутова С.В., Сарачина Ю.В., Карпова М.Р. и др. Цитокины и атеросклероз – новые направления исследований. Бюллетень сибирской медицины 2018; 17 (4): 199-207].
3. Petrik G.G., Pavlishchuk S.A., Kosmacheva E.D. Diabetes mellitus and cardiovascular complications: focus on hemostasis. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal* 2014;(3):114-118. [Петрик Г.Г., Павлищук С.А., Космачева Е.Д. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые нарушения: фокус на гемостаз. Российский кардиологический журнал 2014; (3): 114-118].
4. Lutay M.I. Atherosclerosis: contemporary view at pathogenesis. *Ukrainskii zhurnal kardiologii* 2014; (1): 20-23. [Лутай М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез. Украинский журнал кардиологии 2014; (1): 20-23].
5. Fathullina A.R., Peshkova Ju.O., Kol'cova E.K. Role of cytokines in the development of atherosclerosis (review). *Biohimija* 2016; 81 (11):1614-1627. [Фатхуллина А.Р., Пешкова Ю.О., Кольцова Е.К. Роль цитокинов в развитии атеросклероза (обзор). Биохимия 2016; 81 (11): 1614-1627].
6. Sokolova L.K., Pushkarev V.M., Pushkarev V.V. et al. Diabetes mellitus and atherosclerosis. The role of inflammatory processes in pathogenesis (literature review). *Mezhdunarodnyi endokrinologicheskii zhurnal* 2017; 13 (7): 486-498. [Соколова Л.К., Пушкарев В.М., Пушкарев В.В. и др. Сахарный диабет и атеросклероз. Роль процессов воспаления в патогенезе (обзор литературы). Международный эндокринологический журнал 2017; 13 (7): 486-498].
7. Polupanov A.G., Zalova T.B., Geleskhanova Yu.N. et al. Association of tumor necrosis factor- α and interleukin-10 levels with ultrasonographic characteristics of atherosclerotic plaques in patients with essential hypertension. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2020;19(6):2287. [Полупанов А.Г., Залова Т.Б., Гелесханова Ю.Н. и др. Ассоциация концентрации фактора некроза опухоли-альфа и интерлейкина-10 с ультразвуковыми характеристиками атеросклеротических бляшек у больных эссенциальной гипертензией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2020; 19 (6): 5-11].
8. Moskalev A.V., Sboychakov V.B., Tsygan V.N., Apchel A.V. Chemokines' role in immunopathogenesis of atherosclerosis. *Vestnik rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii* 2018; 1 (61): 195-202. [Москалев А.В., Сбойчаков В.Б., Цыган В.Н., Апчел А.В. Роль хемокинов в иммунопатогенезе атеросклероза. Вестник российской военно-медицинской академии 2018; 1 (61): 195-202].
9. Bilyutin-Aslanyan R.V., Vasiliev A.G., Rodichkin P.V. et al. Combined atherosclerotic lesions of cerebral and coronary blood vessels: risk factors. *Pediatr* 2015; 6 (1): 105-114. [Билютин-Асланян Р. В., Васильев А.Г., Родичкин П.В. и др. Комбинированные атеросклеротические повреждения сосудов головного мозга и сердца: факторы риска. Педиатр 2015; 6 (1): 105-114].

Сведения об авторах:

Осиков Михаил Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 89191223799, prof.osikov@yandex.ru

Савчук Ксения Сергеевна, ассистент кафедры патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 89514521969, ksenyasavchuk@gmail.com

Рябова Лиана Валентиновна, д.м.н., доцент, профессор кафедры безопасности жизнедеятельности, медицины катастроф, скорой и неотложной медицинской помощи Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 89512605635, lianarabowa@rambler.ru

Ведерникова Светлана Александровна, заведующий отделением, врач ультразвуковой диагностики Муниципального Автономного Учреждения здравоохранения Ордена Трудового Красного Знамени городская клиническая больница №1, 89127948462

Для ссылки Долгушина В.Ф. Врожденный иммунитет при истмико-цервикальной недостаточности, ассоциированной с цервиковагинальными инфекциями // Долгушина В.Ф., Алиханова Е.С., Долгушин И.И., Никушкина К.В. // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2021. – №2. – С. 29-38.

УДК 618.396 или 616-008.8-097

ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ ПРИ ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ЦЕРВИКОВАГИНАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Долгушина В.Ф., Алиханова Е.С., Долгушин И.И., Никушкина К.В.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

CONGENITAL IMMUNITY IN CERVICAL INSUFFICIENCY ASSOCIATED WITH CERVICOVAGINAL INFECTIONS

Dolgushina V.F., Alihanova E.S., Dolgushin I.I., Nikushkina K.V.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chelyabinsk

Конфликт интересов отсутствует.

РЕЗЮМЕ

Введение. Важным фактором риска преждевременных родов при ИЦН являются цервиковагинальные инфекции. С одной стороны, нарушение барьерной функции шейки матки при ее несостоятельности способствует восходящему инфицированию фетальных тканей условно-патогенной микрофлорой влагалища. С другой – развитие цервикальной недостаточности может быть обусловлено уже имеющимся инфекционным процессом со «вторичным» преждевременным укорочением шейки матки, во многом определяемым иммунореактивностью материнского организма.

Цель исследования. Выявить изменения в состоянии факторов врожденного иммунитета в цервикальной слизи при ИЦН, ассоциированной с цервиковагинальными инфекциями.

Материалы и методы. Проспективное когортное исследование включило 78 беременных женщин в сроках гестации 14-28 недель, взятых методом сплошной выборки. Всем пациенткам проведено дополнительное обследование: трансвагинальная ультразвуковая цервикометрия, микроскопическое, молекулярно-биологическое и иммунологическое исследование материала из влагалища и цервикального канала. В зависимости от полученных результатов обследования, пациентки были разделены на 3 группы: 1 группу (основную) составили 30 беременных с ИЦН и цервиковагинальными инфекциями, 2 группу (сравнения) 28 женщин с ИЦН и нормоценозом влагалища, 3 группу (контроля) 20 женщин с нормальной беременностью.

Результаты. У беременных с ИЦН, ассоциированной с цервиковагинальными инфекциями, наблюдаются следующие изменения факторов противoinфекционной защиты в цервикальной слизи: увеличивается число лейкоцитов, повышается их лизосомальная активность, снижается индуцибельность нейтрофилов на дополнительную стимуляцию и функциональный резерв. Уровень MIP1 β в цервикальной слизи у беременных 1 группы показал трехкратное увеличение по сравнению с другими группами. MMP8 в цервикальной слизи у женщин с ИЦН повышается независимо от наличия или отсутствия цервиковагинальных инфекций. У пациенток основной группы достоверно повышается концентрация HMGB1 в цервикальной слизи по сравнению с группой контроля.

Заключение. Уровень матриксной металлопротеиназы-8 в цервикальной слизи у беременных женщин с ИЦН достоверно выше при наличии цервиковагинальных инфекций, таким образом, процесс преждевременного ремоделирования шейки матки может быть патогенетически ассоциирован с инфекционными процессами нижнего отдела генитального тракта.

Ключевые слова: истмико-цервикальная недостаточность, цервиковагинальные инфекции, врожденный иммунитет, матриксная металлопротеиназа

SUMMARY

Introduction. An important risk factor for preterm birth in PPI is cervicovaginal infections. On the one hand, the impaired barrier function of the cervix in its failure contributes to the ascending infection of fetal tissues with a conditionally pathogenic vaginal microflora. On the other hand, the development of cervical insufficiency may be due to an already existing infectious process with a "secondary" premature shortening of the cervix, largely determined by the immunoreactivity of the maternal body.

Aim. To identify changes in the state of innate immunity factors in cervical mucus in cervicovaginal infections associated with cervicovaginal infections.

Materials and methods. A prospective cohort study included 78 pregnant women in the gestation dates of 14-28 weeks, taken by a continuous sampling method. All patients underwent additional examination: transvaginal ultrasound cervicometry, microscopic, molecular biological and immunological examination of the material from the vagina and cervical canal. Depending on the received results of inspection, patients were divided into 3 groups: 1 group (main) 30 pregnant women with ICN and cervikovaginalny infections made, the 2nd group (comparisons) to 28 women with ICN and normotsenozny vaginas, the 3rd group (control) to 20 women with normal pregnancy.

Results. In pregnant women with cervicovaginal infections, the following changes in anti-infectious protection factors in cervical mucus are observed: the number of white blood cells increases, their lysosomal activity increases, neutrophil inducibility for additional stimulation and functional reserve decreases. Cervical mucus MIP1 β levels in group 1 pregnant women showed a threefold increase compared to other groups. MMP8 in cervical mucus in women with PPI increases regardless of the presence or absence of cervicovaginal infections. In patients of the main group, the concentration of HMGB1 in cervical mucus is significantly increased compared to the control group.

Conclusion. The level of matrix metalloproteinase-8 in cervical mucus in pregnant women with PPI is significantly higher in the presence of cervicovaginal infections, so the process of

premature cervical remodeling can be pathogenetically associated with inferior genital tract infectious processes.

Keywords: isthmocervical insufficiency, cervicovaginal infections, innate immunity, matrix metalloproteinase.

ВВЕДЕНИЕ

Каждый четвертый случай преждевременных родов связан с истмико-цервикальной недостаточностью [0, 1]. Частота истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) в общей популяции невелика и составляет не более 3%, однако, среди женщин с привычной потерей беременности, частота этой патологии возрастает до 25% [0]. Несмотря на доступность методов диагностики данного осложнения беременности и современные методы лечения, преждевременные роды при ИЦН происходят в 44-57% [0,2,3, 5]. Важным фактором риска преждевременных родов при ИЦН являются цервиковагинальные инфекции [5]. С одной стороны, нарушение барьерной функции шейки матки при ее несостоятельности способствует восходящему инфицированию фетальных тканей условно-патогенной микрофлорой влагалища. С другой – развитие цервикальной недостаточности может быть обусловлено уже имеющимся инфекционным процессом со «вторичным» преждевременным укорочением шейки матки, обусловленным, как способностью некоторых микроорганизмов вырабатывать металлопротеиназы, которые разрушают компоненты межклеточного матрикса, составляющие основу структуры шейки матки и плодных оболочек, так и активацией продукции провоспалительных цитокинов и повышением уровня простагландинов, что приводит к повышению сократительной активности миометрия и дальнейшему укорочению шейки матки [4, 8].

Противоинфекционную защиту на уровне шейки матки обеспечивает цервикальная слизь, которая вырабатывается эндоцервикальными секреторными клетками и представляет собой плотную вязкоупругую массу, заполняющую канал шейки матки во время беременности. Гликопротеины обеспечивают структурную основу слизистой пробки и помогают связыванию цитокинов и более крупных белков. Противомикробный эффект цервикальной слизи осуществляется за счет наличия в его составе лизоцима, лактоферрина, кальпротектина, ингибитора секреторной лейкопротеазы-1 и других антимикробных пептидов. Некоторые протеины цервикальной слизи способны усиливать опосредованное комплементом уничтожение инфекционных агентов и активацию нейтрофилов [9]. Известно, что иммунореактивность организма генетически детерминирована и часто имеет индивидуальные особенности. Так, например, при ИЦН имеют место полиморфизмы генов иммунорегуляторных белков, что может быть связано с предрасположенностью к аномальному воспалительному ответу на микробную колонизацию шейки матки и амниотических оболочек [1, 10].

Цель. Выявить изменения в состоянии факторов врожденного иммунитета в цервикальной слизи при ИЦН, ассоциированной с цервиковагинальными инфекциями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Перспективное когортное исследование включило 78 беременных женщин в сроках гестации 14-28 недель, взятых методом сплошной выборки. Критериями исключения из исследования были: конизация шейки матки в анамнезе, многоплодная беременность, индуцированная беременность, генетическая патология или пороки развития у плода, инфек-

ционные (ВИЧ-инфекция, сифилис, туберкулез, острые респираторные инфекции на момент обследования) и аутоиммунные заболевания, соматическая патология в стадии декомпенсации).

Все беременные, вошедшие в исследование, состояли на диспансерном учете в женской консультации и были обследованы согласно приказу №572н в полном объеме. Трансвагинальная ультразвуковая цервикометрия проводилась пациенткам в рамках скрининга или подозрения на ИЦН при наличии жалоб или других клинических симптомов. Сразу после цервикометрии у беременных произведен забор материала из влагиалища и цервикального канала для микроскопического, молекулярно-биологического и иммунологического исследований. В зависимости от полученных результатов обследования, пациентки были разделены на 3 группы. Первую группу (основную) составили 30 беременных с ИЦН и цервиковагинальными инфекциями, вторую группу (сравнения) 28 женщин с ИЦН и нормоценозом влагиалища, третью группу (контроля) 20 женщин с нормальной беременностью (одноплодная беременность плодом без генетической патологии или пороков развития, длящаяся 37-41⁶ недель, протекающая без акушерских и перинатальных осложнений) и отсутствием цервиковагинальной инфекции.

Статистическая обработка проводилась с помощью статистического пакета SPSS 25.0. Данные в тексте и таблицах представлены в виде средней, среднеквадратичной ошибки, медианы, 25 и 75 квартилей. Оценка различий между группами обследуемых проводилась при помощи непараметрических критериев Манна-Уитни и χ^2 Пирсона. Статистически значимыми считались результаты при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Важная роль в формировании иммунной защиты организма принадлежит нейтрофильным гранулоцитам. Мигрируя в очаг инфекционного воспаления нейтрофилы под действием хемотаксических стимулов секретируют цитокины и противомикробные пептиды, подключая механизмы внутри- и внеклеточного уничтожения микроорганизмов, а также, взаимодействуют с макрофагами, потенцируя с помощью цитокинов их фагоцитарную, антиген-представляющую и иммунорегуляторную функции. В рамках исследования были определены и проанализированы показатели функциональной активности и жизнеспособности нейтрофилов цервикальной слизи обследованных беременных (таблица 1). Установлено, что у пациенток основной группы в цервикальной слизи возрастало общее количество лейкоцитов и повышалась их лизосомальная активность по сравнению с группой контроля. Однако, у женщин с ИЦН и наличием генитальной инфекции, в сравнении с контрольной группой, была ниже НСТ индуцированная активность, наблюдалось уменьшение количества мертвых клеток и апоптоз.

Сравнительный анализ факторов локального иммунитета у беременных с ИЦН, в зависимости от наличия инфекционной патологии влагиалища и шейки матки, показал также относительно высокий уровень лейкоцитов цервикальной слизи в 1 группе, при этом регистрировалось снижение интенсивности фагоцитоза, НСТ спонтанной и индуцированной активности, а также количества мертвых нейтрофилов.

У беременных с ИЦН и нормоценозом влагиалища, по сравнению с контрольной группой, возрастали спонтанная и индуцированная НСТ активность, общее количество живых клеток и апоптоз.

Еще одним важным механизмом врожденного иммунитета, используемым нейтрофилами в ответ на инфекцию, являются нейтрофильные внеклеточные ловушки [11]. Основу нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) составляют переплетающиеся нити ДНК, на поверхности которых располагаются гранулы бактерицидных ферментов и пептидов лизосом, таких как эластаза, катепсин G, миелопероксидаза, ВР1, лактоферрин, ММР9, гистоны, пентаксин-3. Обнаружено достоверное повышение числа НВЛ у беременных с ИЦН 1 и 2 групп по сравнению с контрольной группой. Генитальная инфекция при ИЦН также индуцирует усиление нетоза, однако, достоверных отличий между основной группой и группой сравнения по данному показателю получено не было.

К показателям активности клеточного иммунитета относятся МІР-1 α и МІР-1 β , которые продуцируются макрофагами в ответ на бактериальный эндотоксин. Данные цитокины активируют гранулоциты (нейтрофилы, эозинофилы и базофилы) и индуцируют синтез и высвобождение других провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 (ІЛ-1), ІЛ-6 и TNF-альфа, из фибробластов и макрофагов. Существуют исследования, показавшие связь преждевременных родов при ИЦН с высокой концентрацией МІР1 α и МІР1 β в околоплодных водах [12, 13]. Макрофагальные белки воспаления МІР1 α и МІР1 β принадлежат к семейству цистеин-цистеин хемокинов и являются не только хемоаттрактантами, но коактиваторами макрофагов, действуя согласованно с ИФН γ как цитокины типа 1. МІР1 α стимулирует сильный антиген-специфический ответ, в то время как МІР1 β усиливает антительный ответ. Установлено, что уровень МІР1 β в цервикальной слизи у беременных 1 группы (22,96 \pm 3,1) в 3 раза выше, по сравнению с другими группами. При ИЦН без генитальной инфекции повышения данного цитокина не обнаружено (таблица 2).

Также были исследованы изменения концентрации матричной металлопротеиназы-8 в цервикальной слизи беременных (таблица 2). Матричные металлопротеиназы (ММР) представляют собой протеолитические ферменты, способные разрушать компоненты внеклеточного матрикса, активировать цитокины и антимикробные пептиды [14]. Известно, что концентрация ММР в околоплодных водах и цервикальной слизи увеличивается незадолго до начала и во время своевременных родов, это свидетельствует о взаимосвязи ММР с процессом ремоделирования шейки матки [15]. Результаты исследования показали повышение уровня ММР8 в цервикальной слизи при ИЦН, как ассоциированной с генитальной инфекцией, так и без нее, по сравнению с группой контроля. Средняя концентрация ММР8 у женщин с ИЦН и цервиковагинальными инфекциями также была достоверно выше, чем в группе пациенток с ИЦН и нормоценозом влагалища, это связано с тем, что ММР8 продуцируется нейтрофильными лейкоцитами, в отличие от нелейкоцитарной ММР2, а значительное ее повышение свидетельствует об эндоцервикальном воспалительном процессе и высоком риске интраамниального воспаления.

Учитывая, что выработку ММР могут стимулировать некоторые алармины, было проведено исследование концентрации НМGB1 в цервикальной слизи (таблица 2). НМGB1 является мобильным ядерным белком, который влияет на транскрипцию, а внеклеточно работает как сигнал повреждения ткани. НМGB1 либо активно секретируется воспалительными клетками под воздействием инфекционных агентов, либо пассивно высвобождается в виде растворимой молекулы из некротических клеток, инициируя воспалительный ответ и/или восстановление [17]. Установлено, что уровень НМGB1 достоверно выше при ИЦН, ассоциированной с ЦВИ, по сравнению с группой контроля, составляя в среднем 25,06 \pm 5,21 нг/мл. У женщин с ИЦН без генитальной инфекции концентрация данного

алармина также возрастала ($8,93 \pm 1,42$), однако, достоверных отличий с контрольной группой получено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

У беременных с ИЦН, ассоциированной с цервикальными инфекциями, наблюдаются следующие изменения факторов противoinфекционной защиты в цервикальной слизи: увеличивается число лейкоцитов, повышается их лизосомальная активность, снижается индуцибельность нейтрофилов на дополнительную стимуляцию и функциональный резерв. Повышение спонтанной и индуцированной активности нейтрофилов, общего количества живых клеток при ИЦН у женщин с нормоценозом влагалища по сравнению с показателями у пациенток с неосложненной беременностью, может свидетельствовать о повышенной готовности организма сопротивляться инфекции, в условиях нарушения барьерной функции шейки матки и постоянным контактом с влагалищной флорой.

Более высокая концентрация МР1 β в цервикальной слизи у женщин основной группы, подтверждает наличие инфекционного воспаления в цервикальном канале. Зарубежные коллеги в своих исследованиях также указывают на наличие прямой корреляции концентрации МР1 β с выраженностью эндоцервикального и интраамниального воспалительного процесса, а уровень МР1 β >1320 пг/мл в околоплодных водах рекомендуют в качестве прогностического в отношении спонтанных преждевременных родов [12, 19].

Повышение уровня ММР8 в цервикальном секрете у пациенток с ИЦН, независимо от наличия генитальной инфекции, играет важную роль в формировании данного осложнения беременности, однако, полученные данные о более высокой концентрации ММР8 в присутствии цервикальных инфекций указывают на патогенетическую связь инфекционных процессов нижнего отдела генитального тракта с преждевременным ремоделированием шейки матки. В исследованиях иностранных авторов определение уровня ММР8 рекомендовано в качестве прогностического критерия риска преждевременных родов, так в амниотической жидкости рекомендуемое пороговое значение концентрации данного маркера – 23 нг/мл, а уровень ММР8 $>188,3$ нг/мл свидетельствует о наличии гистологического хориоамнионита [19, 20]. Таким образом, полученные нами значения средней концентрации ММР8 в цервикальной слизи у беременных с ИЦН как в 1 группе ($42,14 \pm 0,67$ нг/мл), так и во 2 группе ($26,67 \pm 1,33$ нг/мл) можно трактовать как признаки высокого риска преждевременных родов.

Повышение уровня НМGB1 в шейной слизи может быть связано с разрушением коллагеновых волокон в процессе ремоделирования структуры шейки матки. В условиях наличия генитальной инфекции, воспаление выступает как дополнительный фактор, стимулирующий выработку этого алармина, что объясняет более высокую концентрацию НМGB1 в цервикальной слизи у пациенток с ИЦН, ассоциированной с цервикальными инфекциями. По данным R. Romero *et al.* концентрация НМGB1 выше 8,55 нг/мл в амниотической жидкости имеет высокую прогностическую ценность в отношении риска наступления преждевременных родов [21]. Таким образом, можно предположить, что уровень НМGB1 в цервикальной слизи также может иметь корреляцию с риском преждевременных родов и сигнализировать о его повышении при ИЦН, ассоциированной с цервикальными инфекциями.

Выводы. Уровень матриксной металлопротеиназы-8 в цервикальной слизи у беременных женщин с ИЦН достоверно выше при наличии цервикальных инфекций,

таким образом, процесс преждевременного ремоделирования шейки матки может быть патогенетически ассоциирован с инфекционными процессами нижнего отдела генитального тракта. Концентрация HMGB1 в цервикальной слизи возрастает только при ИЦН, ассоциированной с цервиковагинальными инфекциями, что может свидетельствовать о более высоком риске преждевременных родов у пациенток данной категории.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Beglov D.E., Artymuk N.V., Novikova O.N. Istmiko-cervical insufficiency: prevalence and clinical and anamnestic features. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obucheniye* 2019; 7 (3): 21-24. [Беглов Д.Е., Артымук Н.В., Новикова О.Н. Истмико-цервикальная недостаточность: распространенность и клиничко-анамнестические особенности. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение* 2019; 7 (3): 21-24].

2. Kononenko I.S. Genes polymorphisms of transforming growth factor b1 and matrix metalloproteinase 9 as molecular and genetic predictors of isthmic-cervical insufficiency development in female patients with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* 2020;19(3):50-58. [Кононенко И.С. Полиморфизмы генов трансформирующего ростового фактора $\beta 1$ и матриксной металлопротеиназы 9 как молекулярно-генетические предикторы формирования истмико-цервикальной недостаточности у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Вестник Витебского государственного медицинского университета* 2020; 19 (3): 50-58].

3. Agruts K.R., Pasman N.M., Stepanova A.A. et al. Evaluation of the effectiveness of modern correction methods cervical insufficiency. *Nauchnoye obozreniye. Medicinskie nauki* 2020; (2): 16-20. [Агруц К.Р., Пасман Н.М., Степанова А.А. и др. Оценка эффективности современных методов коррекции истмико-цервикальной недостаточности. *Научное обозрение. Медицинские науки* 2020;(2): 16-20].

4. Babich T.Y., Babich G.Y., Sadovaya E.V. Evaluation of the children health status, that born in women with cervical incompetence and the threat of preterm birth in the conditions of the crimean republican perinatal center. *Zhurnal nauchnykh statei «Zdorov'e i obrazovaniye XXI veka»* 2018; 20(2): 9-15. [Бабич Т.Ю., Бабич Г.Ю., Садовая Е.В. Оценка состояния здоровья детей, рожденных у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью и угрозой преждевременных родов в условиях перинатального центра Республики Крым. *Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке»* 2018;20(2):9-15].

5. Wang S.W., Ma L.L., Huang S. et al. Role of cervical cerclage and vaginal progesterone in the treatment of cervical incompetence with/without preterm birth history. *Chinese medical journal* 2016;129(22):2670-2675.

6. Sergeeva A.V., Katkova N.Yu., Bodrikova O.I. et al. Clinical and Microbiological Characteristics of the State of Vaginal Biocenosis among Patients with Preterm Labor. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika* 2020;19(1):51-57. [Сергеева А.В., Каткова Н.Ю., Бодрикова О.И. и др. Состояние влагалищного биоценоза как фактор риска возникновения различных вариантов преждевременных родов. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2020; 19 (1): 51-57.]

7. Kiefer D.G., Peltier M.R., Keeler S.M. et al. Efficacy of midtrimester short cervix interventions is conditional on intraamniotic inflammation. *American journal of obstetrics & gynecology* 2016; 214: 276 e1-276 e6.

8. Kesrouani A., Chalhoub E. El Rassy E. et al. Prediction of preterm delivery by second trimester inflammatory biomarkers in the amniotic fluid. *Cytokine* 2016; 85: 67-70.

9. Vornhagen J., Quach P., Santana-Ufret V. et al. Human cervical mucus plugs exhibit insufficiencies in antimicrobial activity towards group B Streptococcus. *The Journal of Infectious Diseases* 2018;217(10):1626-1636.

10.Sundtoft I., Uldbjerg N., Steffensen R. et al. Polymorphisms in Genes Coding for Cytokines, Mannose-Binding Lectin, Collagen Metabolism and Thrombophilia in Women with Cervical Insufficiency. *Gynecologic and obstetric investigation*2016;81(1):15-22.

11.Dolgushin I.I., Andreeva Yu.S., Savochkina A.Yu. Neutrophil traps and methods for assessing the functional status of neutrophils. Moscow: Izd-vo RAMN; 2009. [Долгушин И.И., Андреева Ю.С., Савочкина А.Ю. Нейтрофильные ловушки и методы оценки функционального статуса нейтрофилов. Москва: Изд-во РАМН; 2009].

12.Son G.H., You Y.A., Kwon E.J. et al. Comparative analysis of midtrimester amniotic fluid cytokine levels to predict spontaneous very pre-term birth in patients with cervical insufficiency. *American journal of reproductive immunology*2016;75(2):155-161.

13.Tarca A.L., Fitzgerald W., Chaemsaitong P. et al. The cytokine network in women with an asymptomatic short cervix and the risk of preterm delivery. *American Journal of Reproductive Immunology* 2017;78(3): e12686.

14.Nagase H., Visse R., Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovascular research*2006;69:562-573.

15.Sennström M.B., Brauner A., Byström B. et al. Matrix metalloproteinase-8 correlates with the cervical ripening process in humans. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*2003;82:904-911.

16.Rahkonen L., Rutanen E.M., Unkila-Kallio L. et al. Factors affecting matrix metalloproteinase-8 levels in the vaginal and cervical fluids in the first and second trimester of pregnancy. *Human reproduction*2009;24(11):2693-2702.

17.Plazyo O., Romero R., Unkel R. et al. HMGB1 induces an inflammatory response in the chorioamniotic membranes that is partially mediated by the inflammasome. *Biology of reproduction* 2016;95(6):130.

18.Romero R., Chaemsaitong P., Korzeniewski S.J. et al. Clinical chorioamnionitis at term II: the intra-amniotic inflammatory response. *Journal of perinatal medicine*2016;44(1):5-22.

19.Keeler S.M., Kiefer D.G., Rust O.A. et al. Comprehensive amniotic fluid cytokine profile evaluation in women with a short cervix: which cytokine(s) correlates best with outcome? *American journal of obstetrics and gynecology*2009;201(3):276.e1-6.

20.Kim S.M., Romero R., Park J.W. et al. The relationship between the intensity of intra-amniotic inflammation and the presence and severity of acute histologic chorioamnionitis in preterm gestation. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*2015; 28(13):1500-1509.

21.Romero R., Miranda J., Chaiworapongsa T. et al. Prevalence and clinical significance of sterile intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *American journal of reproductive immunology* 2014;72(5):458-474.

Таблица 1. Показатели функциональной активности и жизнеспособности нейтрофилов цервикальной слизи

Показатель		1 группа основная (n=30)	2 группа сравнения (n=28)	3 группа контроль (n=20)	p, Mann- Whitney
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	Me (lq...uq)	31,62 (26,05...41,65)	9,18 (3,49...15,14)	8,85 (5,54...12,4)	p₁₋₂<0,001 p₁₋₃<0,001
	M±m	36,32±3,43	9,89±1,2	9,58±1,4	p₂₋₃=0,826
Лизосомальная активность, у.е.	Me (lq...uq)	102 (52...210,25)	81,5 (27,5...153,5)	42 (10,25...136)	p₁₋₂=0,237 p₁₋₃=0,016
	M±m	123,73±17,13	90,82±12,26	66,6±15,01	p₂₋₃=0,132
Активность фаго- цитоза, %	Me (lq...uq)	40 (35,75...53)	50 (38,75...59,75)	46 (35...70,5)	p₁₋₂=0,121 p₁₋₃=0,331
	M±m	44,13±3,22	50,11±2,99	50,65±4,45	p₂₋₃=0,917
Интенсивность фагоцитоза, у.е.	Me (lq...uq)	0,69 (0,49...1,15)	1,17 (0,59...1,76)	0,82 (0,54...1,95)	p₁₋₂=0,022 p₁₋₃=0,219
	M±m	0,88±0,12	1,27±0,14	1,18±0,19	p₂₋₃=0,572
НСТ спонтанная активность, %	Me (lq...uq)	26 (8,75...41,25)	49,5 (24...76,75)	17 (8...28,75)	p₁₋₂=0,009 p₁₋₃=0,145
	M±m	31,4±4,87	50,32±4,83	19±2,58	p₂₋₃<0,001
НСТ спонтанная активность (ин- декс), у.е.	Me (lq...uq)	0,32 (0,11...0,49)	0,93 (0,59...1,22)	0,09 (0,4...0,79)	p₁₋₂<0,001 p₁₋₃=0,184
	M±m	0,38±0,06	0,91±0,08	0,34±0,1	p₂₋₃<0,001
НСТ индуциро- ванная активность, %	Me (lq...uq)	24,5 (10...45)	59,5 (40,75...81)	44 (23,75...55,5)	p₁₋₂<0,001 p₁₋₃=0,045
	M±m	32,8±5,29	60,43±4,2	41,95±3,91	p₂₋₃=0,007
НСТ индуциро- ванная активность (индекс), у.е.	Me (lq...uq)	0,29 (0,1...0,55)	0,8 (0,39...1,17)	0,22 (0,04...0,42)	p₁₋₂<0,001 p₁₋₃=0,194
	M±m	0,39±0,06	0,81±0,08	0,25±0,05	p₂₋₃<0,001
Живые клетки, %	Me (lq...uq)	35 (13,5...62,05)	39,5 (32...48,75)	23,5 (18,25...27,75)	p₁₋₂=0,652 p₁₋₃=0,251
	M±m	37,62±5,06	38,7±3,79	23,03±1,54	p₂₋₃=0,001
Мертвые клетки, %	Me (lq...uq)	11,9 (6...28,25)	26,5 (12,5...37,5)	30 (24...33,75)	p₁₋₂=0,036 p₁₋₃=0,002
	M±m	16,82±2,69	26,05±3,21	28,28±1,78	p₂₋₃=0,414
НВЛ, %	Me (lq...uq)	12 (4,75...29,25)	7,5 (5...17)	4,5 (2,25...8,75)	p₁₋₂=0,300 p₁₋₃=0,010
	M±m	16,57±2,59	11,5±1,84	6,2±1,16	p₂₋₃=0,028
Апоптоз, %	Me (lq...uq)	26 (18...38,75)	17 (10...34)	43,5 (34,75...47,75)	p₁₋₂=0,087 p₁₋₃=0,001
	M±m	29,0±2,64	23,75±3,02	42,5±1,99	p₂₋₃<0,001

Таблица 2. Уровень MMP8, MIP1 β и HMGB1 в цервикальной слизи

Показатель		1 группа основная (n=30)	2 группа сравнения (n=28)	3 группа контроль (n=20)	p, Mann- Whitney
MMP8, нг/мл	Me (lq...uq)	41,21 (39,67...45,54)	26,65 (22,07...31,62)	13,09 (0,64...15,9)	p₁₋₂<0,001 p₁₋₃<0,001
	M \pm m	42,14 \pm 0,67	26,67 \pm 1,33	9,87 \pm 1,65	p₂₋₃<0,001
MIP1 β , пг/мл	Me (lq...uq)	18,06 (10,9...29,94)	4,58 (2,66...14,54)	6,42 (4,05...7,73)	p₁₋₂<0,001 p₁₋₃<0,001
	M \pm m	22,96 \pm 3,1	9,16 \pm 1,6	5,83 \pm 0,51	p ₂₋₃ =0,933
HMGB1, нг/мл	Me (lq...uq)	7,09 (3,55...53,53)	8,81 (2,47...11,39)	4,82 (3,12...6,12)	p ₁₋₂ =0,197 p₁₋₃=0,028
	M \pm m	25,06 \pm 5,21	8,93 \pm 1,42	4,62 \pm 0,44	p ₂₋₃ =0,122

Сведения об авторах:

Долгушина Валентина Федоровна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 454092, г.Челябинск, ул.Воровского, 64, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-3929-7708>, dolgushinavf@yandex.ru

Алиханова Евгения Сергеевна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 454092, г.Челябинск, ул. Воровского, 64, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-8814-1478>, alikhanova_evgeniia@mail.ru, тел. +7(922) 709-47-42

Долгушин Илья Ильич – академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, заведующий кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 454092, г.Челябинск, ул. Воровского, 64, dolii@mail.ru

Никушкина Карина Викторовна – к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 454092, г.Челябинск, ул.Воровского, 64, ORCID ID 0000-0002-3900-9278, knikushkina81@gmail.com, тел. +7(912)321-83-96

Автор, ответственный за переписку: Алиханова Евгения Сергеевна, alikhanova_evgeniia@mail.ru

Для ссылки: Осиков М.В. Роль изменений врожденного иммунитета в репарации костной ткани в динамике после изолированного перелома бедренной кости/М.В. Осиков, Е.В. Давыдова, К.С. Абрамов // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2021. – №2. –С. 39-49.

УДК:616.718-003.93:612.017.11

РОЛЬ ИЗМЕНЕНИЙ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА В РЕПАРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ В ДИНАМИКЕ ПОСЛЕ ИЗОЛИРОВАННОГО ПЕРЕЛОМА БЕДРЕННОЙ КОСТИ

Осиков М.В.^{1,2}, Давыдова Е.В.^{1,2}, Абрамов К.С.^{1,2}

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

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Россия

THE ROLE OF INNATE IMMUNITY CHANGES IN BONE TISSUE REPAIR DYNAMICS AFTER ISOLATED FEMORAL FRACTURE

Osikov M.V. ^{1,2}, Davydova E.V. ^{1,2}, Abramov K.S.^{1,2}

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

²ChelyabinskRegionalClinicalHospital

РЕЗЮМЕ

Факторы врожденного иммунитета могут выступать в роли свидетелей, участников и регуляторов процесса репарации костной ткани после механического повреждения длинных трубчатых костей, что имеет значение в уточнении патогенеза изменений гомеостаза, поиска диагностических маркеров и разработки терапевтических подходов. Цель работы – исследовать взаимосвязь функциональной активности нейтрофилов и моноцитов крови, концентрации некоторых цитокинов в сыворотке и показателей репарации костной ткани в динамике после изолированного перелома бедренной кости.

Материалы и методы. В исследование включены 35 мужчин с переломом диафиза бедренной кости (АО/ASIF 32А, 32В). Контрольную группу составили 10 здоровых мужчин. В динамике на 7-е, 30-е, 90-е сутки определяли С-концевые телопептиды коллагена I типа (bСТх) в крови, С-концевой пропептидпроколлагена I типа (PICP), на 5-е, 7-е, 18-е сутки – функциональную активность моноцитов, нейтрофилов, выделенных из крови, концентрацию в сыворотке IL-4 и IL-6.

Результаты. Выявлено повышение концентрации в сыворотке маркеров резорбции и репарации костной ткани на 7, 30 и 90 сутки, повышение функциональной активности моноцитов крови (адгезивной, пролиферативной способности, генерации активных форм кислоро-

да) на 18 сутки, повышение функциональной активности нейтрофилов крови (поглотительной способности, генерации активных форм кислорода) на 5 и 7 сутки, повышение концентрации в сыворотке IL-4 и IL-6 на 5, 7, 18 сутки наблюдения. Установлено, что концентрации в сыворотке маркеров резорбции и репарации костной ткани на 7 сутки после изолированного перелома бедренной кости нарастает по мере активации функциональной активности моноцитов и нейтрофилов крови, повышение концентрации в сыворотке IL-4 и IL-6.

Ключевые слова: нейтрофилы, моноциты, IL-4, IL-6, репарация костной ткани, изолированный перелом бедренной кости

SUMMARY

Factors of innate immunity can act as witnesses, participants and regulators of the bone tissue repair process after long tubular bones mechanical damage, which is important in clarifying the pathogenesis of homeostasis changes, searching for diagnostic markers and developing therapeutic approaches.

The aim of the work is to investigate the relationship between the neutrophils and blood monocytes functional activity, the certain cytokines concentration in serum, and bone repair indicators in dynamics after an isolated femoral fracture.

Materials and methods. The study included 35 men with a fracture of the femoral shaft (AO / ASIF 32A, 32B). The control group consisted of 10 healthy men. C-terminal telopeptides of type I collagen (bCTX, Beta-Crosslaps) in the blood, procollagen type I carboxy-terminal propeptide (PICP) were determined on the 7th, 30th, and 90th day. Functional activity of monocytes, neutrophils isolated from blood, serum concentrations of IL-4 and IL-6 were determined on the 5th, 7th, and 18th day.

Results. There was the serum concentration increase of bone resorption and repair markers on days 7, 30 and 90, the blood monocytes functional activity (adhesive, proliferative capacity, generation of reactive oxygen species) increase on day 18, the blood neutrophils functional activity (absorption capacity, generation of reactive oxygen species) increase on days 5 and 7, the IL-4 and IL-6 serum concentration increase on days 5, 7, 18 of observation. It was found that the serum concentrations of bone resorption and repair markers on day 7 after an isolated femoral fracture increased with the blood monocytes and neutrophils functional activation, and increased IL-4 and IL-6 serum concentrations.

Key words: neutrophils, monocytes, IL-4, IL-6, bone tissue repair, isolated femoral fracture

Ежегодно в мире фиксируется более 1,3 млн смертей от последствий дорожно-транспортных травм. В структуре переломов длинных трубчатых костей на долю бедренной кости приходится до 25% случаев, в том числе с повреждениями средней трети диафиза – до 60%, ежегодный риск таких переломов составляет от 1 до 3 млн человек в год [1]. В то же время, недостаточное понимание функциональной интеграции ключевых гомеостатических систем организма в ответ на травматическое повреждение тканей при переломах длинных трубчатых костей, включая факторы врожденного и адаптивного иммунитета, реакцию нейро-эндокринного комплекса является основным препятствием для создания инновационных методов лечения. Важнейшую позицию в системных реакциях организма на обширное повреждение тканей занимают факторы иммунной системы.

Изменения реакций врожденного иммунитета могут привести к эскалации альтернативных механизмов на ранних и отсроченных этапах травматического повреждения, способствовать возникновению инфекционных осложнений, сепсиса, синдрома полиорганной дисфункции за счет продукции нейтрофилами и моноцитами/макрофагами матриксных металлопротеиназ, протеаз, активных форм кислорода, лактата и др. факторов [2,3]. Ряд клеточных продуктов, синтезируемых после активации TLR, NLR, RAGE и др. паттерн-распознающих рецепторов, рассматривают в качестве диагностических маркеров изменений иммунного статуса, контроля течения посттравматического периода, эффективности проводимой терапии, прогноза инфекционных осложнений, интенсивности репаративных процессов. Кроме того, они являются потенциальными терапевтическими мишенями модуляции посттравматических расстройств гомеостаза [4,5]. Результаты ряда исследований свидетельствуют об изменении функциональной активности фагоцитов периферической крови на протяжении всего посттравматического периода, связанной с необходимостью реализации резорбтивно-репаративных процессов и необходимой сменой этапов воспалительного процесса. Цель работы – исследовать взаимосвязь функциональной активности нейтрофилов и моноцитов крови, концентрации некоторых цитокинов в сыворотке и показателей репарации костной ткани в динамике после изолированного перелома бедренной кости.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 35 пациентов мужского пола с изолированным переломом бедренной кости (ИПБК), средний возраст $45,5 \pm 3,4$ года, находящихся на лечении в отделении травматологии и ортопедии №2 ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница» на основании добровольного информированного согласия (группа 2). Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол №3 от 15.03.2019г). Контрольную группу составили условно здоровые мужчины, средний возраст $47,5 \pm 4,2$ года (группа 1, $n=10$). Верификацию диагноза перелома бедренной кости проводили в соответствии с МКБ-10 (S72.3 Перелом тела (диафиза) бедренной кости) и универсальной классификацией переломов АО/ASIF [6]. Всем пациентам основной группы на 7 сутки проводилась закрытая репозиция отломков, с последующим блокируемым интрамедуллярным остеосинтезом. При проведении операции использовались стандартные хирургические доступы. Дальнейшее послеоперационное лечение осуществлялось в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи при переломах длинных костей конечностей и национальным руководством по травматологии и ортопедии [7]. У всех пациентов на 5 сутки после травмы до начала хирургического лечения, на 7, 18, 30 и 90 сутки после травмы и оперативного вмешательства брали кровь для проведения необходимых исследований. Кровь стабилизировали гепарином из расчета 10 ЕД/мл. Для оценки процессов резорбции в крови определяли С-концевые телопептиды коллагена I типа (bCTX, Beta-Crosslaps, пг/мл) с помощью тест-системы для проведения ИФА («Белки Антитела», Россия). Показателем процессов репарации служил уровень С-концевого пропептида проколлагена I типа (PICP, нг/мл) («Белки Антитела», Россия). Результаты определяли на планшетном фотометре MultiskanMultisoft (Labsystems, Финляндия).

Фракции нейтрофилов и мононуклеаров из периферической крови выделяли с помощью двойного градиента плотности фиколла-верографина (1,077 и 1,092 г/мл) при центрифугировании (400g 45 минут). Адгезивные свойства мононуклеаров оценивали спектрофотометрическим методом. Клеточный монослой окрашивали краской по Романовскому-Гимзе. Ре-

зультат учитывали на спектрофотометре MultiscanPlus (Финляндия). Выражали в единицах оптической плотности (е.о.п). Пролиферативную активность мононуклеаров с флуориметрической оценкой результатов проводили, используя ламинарный бокс. К суспензии клеток добавляли 10% витальный краситель AlamarBlue® (Invitrogen, USA). Флюоресценцию измеряли на флуориметреVersaFluor (Bio-Rad) и выражали в относительных единицах флюоресценции (ОЕФ, RelativeFluorescentunits, RFU). Определение спонтанного и индуцированного МТТ-теста проводили спектрофотометрическим методом, основанном на восстановлении бесцветной соли тетразолиямитохондриальными и цитоплазматическими дегидрогеназами живых метаболически активных клеток с образованием голубых кристаллов формазана, количество которого измеряется спектрофотометрически [8]. Результаты учитывали на спектрофотометре MultiscanPlus при длине волны 560 нм.

Поглотительную способность нейтрофилов исследовали с использованием частиц монодисперсного (диаметр 1,7 мкм) полистирольного латекса, учитывая активность, интенсивность фагоцитоза и фагоцитарное число. Кислородзависимый метаболизм нейтрофилов исследовали, учитывая интенсивность восстановления НСТ в его нерастворимую форму диформазан, оценивали активность и интенсивность спонтанного и индуцированного НСТ-теста. На иммуноферментном анализаторе «Personal LAB» (Италия) с помощью тест-систем фирмы «ЗАО «Вектор-Бест» г. Новосибирск определяли концентрацию в сыворотке IL-4 и IL-6 (пг/мл). Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics v. 19. Характеристика выборок представлена в формате «Me (Q25; Q75)», где Me – медиана, Q25, Q75 – значение нижнего и верхнего квартиля соответственно. Проверку статистических гипотез в группах проводили с использованием непараметрических критериев (Краскела-Уоллиса, Манна-Уитни, Вальда-Вольфовитца, Колмогорова-Смирнова). Для выявления связи между изучаемыми параметрами использовали коэффициент корреляции Спирмена (R). Различия между группами считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Динамика изменений концентрации маркеров костного метаболизма представлена в таблице 1. Выявлено наличие высокого уровня метаболизма костной ткани у пациентов после ИПБК на 7-е, 30-е, 90-е сутки. Концентрация в сыворотке маркеров резорбции (на 7-е, 30-е, 90-е сутки), так и репарацина (30-е, 90-е сутки) оказалась значимо выше в сравнении со здоровыми мужчинами того же возраста, что свидетельствует о напряженности метаболических процессов в динамике наблюдения.

Далее нами проведена комплексная оценка функциональной активности моноцитов и нейтрофилов крови – активных участников воспалительного процесса (таблицы 2 и 3). Как видно из таблицы 2, на 5-е и 7-е сутки нами не отмечено значимых различий в сравнении с контрольной группой показателей функциональной активности моноцитов. Максимально высокие значения адгезивной, пролиферативной, МТТ-редуцирующей активности моноцитов зафиксированы на 18 сутки от момента травмы, что, вероятно, связано с необходимостью обеспечения высокого репаративного и пролиферативного потенциала костной ткани, в том числе и секреторными продуктами клеток врожденного иммунитета.

Учитывая важную роль нейтрофилов на этапах травматического процесса, нами изучена функциональная активность нейтрофилов в динамике травмы у пациентов с ИПБК. Результаты представлены в таблице 3. Нами зафиксировано значимое повышение

активности, интенсивности фагоцитоза, фагоцитарного числа на 5 и 7 сутки после травмы и восстановление данных показателей на 18 сутки после травмы. Изучение НСТ-редуцирующей способности нейтрофилов крови показало повышение активности и интенсивности спонтанного и индуцированного НСТ-теста на 5 и 7 сутки после травмы. Как и показатели поглотительной способности нейтрофилов, кислород-зависимый метаболизм нейтрофилов крови восстанавливался к 18 суткам наблюдения.

Концентрация в сыворотке провоспалительного цитокина IL-6 после ИПБК при поступлении (5 сутки после травмы), на 7 сутки (после оперативного вмешательства), на 18 сутки наблюдения (после курса стандартной терапии) была значимо выше, чем в контрольной группе (таблица 4). Концентрация в сыворотке противовоспалительного цитокина IL-4 после травматического повреждения бедренной кости также оказалась значимо выше, чем в контрольной группе на 5, 7, 18 сутки после травмы. Однако динамика прироста уровня IL-4 была более плавной и достигла максимальных значений на 18 сутки, что отражает постепенную смену цитокинового профиля крови на противовоспалительный.

ОБСУЖДЕНИЕ

Зона перелома длинных трубчатых костей подвергается ремоделированию: резорбции локальных участков при одновременном заполнении дефектов новообразованной костной тканью. Одним из показателей активности процессов резорбции костной ткани служат С-концевые телопептиды коллагена I типа (bCTx), представляющие продукт деградации спирального белка коллагена, из которого на 90% состоит матрикс кости. В то же время, на роль маркера интенсивности процессов репарации костной ткани в динамике перелома может претендовать С-терминальный пропептид проколлагена I типа (PICP), содержащий терминальные фрагменты, которые отщепляются протеиназами с последующим образованием коллагена и его объединением с костным матриксом; терминальные фрагменты поступают непосредственно в межклеточную жидкость и далее в системный кровоток, что делает возможным оценивать процессы репарации по уровню PICP в плазме, т.к. содержание PINP в плазме крови прямо пропорционально количеству вновь синтезированного и встроенного в костную ткань коллагена. Ряд исследований подтверждает достижение максимума резорбции костной ткани после перелома на 4-6 неделе, а пика активности остеогенеза через 2-3 месяца от травмы [9].

Известно, что первичный ответ на механическое повреждение тканей и их инфицирование осуществляется резидентными макрофагами в первые минуты после травмы. Позднее, отвечая на межклеточные сигналы по хемотаксическому градиенту, поврежденные ткани инфильтрируют нейтрофилы и моноциты периферической крови. Адгезивная активность моноцитов в динамике травмы может быть обусловлена высоким уровнем экспрессии мембранных интегринов и способностью моноцитов распознавать специфические хемоаттрактанты собственными рецепторами – серпентинами.

Локальные иммунные реакции после перелома бедра включают накопление в области повреждения не только нейтрофилов, но и резидентных макрофагов – остеокластов, поляризованных сначала в M₁ провоспалительный фенотип, экспрессирующих iNOS, CCR7, HLA-DR, затем в M₂ фенотип с экспрессией CD206, CD163, CCL1, CCL18, FIZZ1, регулирующие не только миграцию в очаг лимфоцитов, но и обеспечивающих корректную смену спектра интермедиатов, в зависимости от необходимости смены воспалительной фазы на репаративную [10].

Воспалительный процесс в зоне травматического повреждения костной и мягких тканей сопровождается активацией нейтрофилов комплексом внутриклеточных посттравматических событий, которые описывают как «генетический шторм», опосредованный взаимодействием с паттерн-распознающими рецепторами: TLRs, NLRs, RAGE, пуринергическими и др. [11]. Про- и противовоспалительные эффекты нейтрофилов включают хемотаксис, секрецию цитокинов (IL-6, IL-8, IL-1ra, IL-10), генерацию активных форм кислорода, фагоцитоз, образование нейтрофильных ловушек и др. [12]. Инфильтрация нейтрофилами и макрофагами зоны повреждения в ответ на хемокины, например, IL-8 и CCL2, а также активация резидентных макрофагов в пери- и эндосте обеспечивает удаление погибших клеток и костных фрагментов и активацию фибробластов, остеопрогениторных клеток секреторными продуктами – IL-1, IL-6, TNF- α , CCL2 и др. [12].

Активность фагоцитоза нейтрофилов показывает относительное количество нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе, ее повышение на 5 и 7 сутки наблюдается в условиях массивного повреждения тканей и является следствием активации фагоцитов в очаге повреждения. Ключевым моментом для запуска интернализации чужеродных частиц фагоцитом является распознавание поверхностных детерминант [13]. Показатели интенсивности фагоцитоза и фагоцитарного числа повышены на 5 и 7 сутки после травмы, что обусловлено явлениями адекватной активации нейтрофилов в условиях травмы с наличием сохраненного функционального резерва, что можно рассматривать как отражение непосредственно поглотительной способности, так и степень выраженности изменений в тканях в зоне повреждения.

Способность к продукции активных форм кислорода, выявляемая с помощью НСТ-теста, является одним из универсальных свойств врожденного иммунитета. Высокая степень спонтанной НСТ активности отражает напряженность эффекторных кислородзависимых механизмов врожденного иммунитета и характеризует способность нейтрофилов к завершению фагоцитозу. Ключевым событием образования активных форм кислорода является сборка ферментативного комплекса НАДФН-оксидазы [13]. Известно, что функциональные свойства нейтрофилов раскрываются после их стимуляции. Латексная стимуляция нейтрофилов *in vitro* сопровождается кластеризацией и сближением внутриклеточных доменов, отвечающих за формирование и передачу сигнала внутрь клетки при участии тирозинкиназ, ГТФ-киназ и фосфотидилинозитол-3-киназы. При активации нейтрофила внутриклеточная концентрация ионизированного кальция возрастает, что вызывает активацию кальций-зависимых фосфолипаз, протеинкиназы C, что приводит к серийному запуску экспрессии генов сигнальных и эффекторных молекул [13]. Зафиксированное повышение активности и интенсивности индуцированного НСТ-теста нейтрофилов на 5 и 7 сутки после травмы в сравнении с показателями контрольной группы может отражать наличие достаточного функционального резерва нейтрофилов. В целом, нами отмечено, что к 18 суткам наблюдения произошла нормализация функциональной активности нейтрофилов, свидетельствующая о завершении воспалительного процесса в зоне травматического повреждения.

Смена цитокинового репертуара в динамике травмы позволяет модулировать активность и направленность метаболических паттернов костной ткани. Так, провоспалительные цитокины (IL-1, IL-6, TNF- α) обладают проостеокластогенной активностью, оказывают прямой стимулирующий эффект на процессы резорбции костной ткани и опосредованный через индукцию RANKL, направляющего терминальную дифференцировку пре-

курсоров остеокластов и стимулирующего резорбтивную активность зрелых остеокластов. Показано, что IL-6 способен регулировать дифференцировку остеокластических прекурсоров в зрелые остеокласты [14]. Известно, что IL-4 индуцирует хемотаксис остеобластов, способен напрямую стимулировать пролиферацию последних на уровне костного мозга, предположительно, через стимуляцию мезенхимальных стромальных клеток к дифференцировке в остеобластическом направлении, опосредованном индукцией BMP-2 [15].

Результаты корреляционного анализа между показателями врожденного иммунитета и концентрацией в крови костных маркеров на 7 сутки после травмы даны в таблице 5. При анализе корреляционной матрицы установлены между концентрацией в сыворотке маркера резорбции костной ткани (bCTX) прямые средней силы связи с пролиферативной, спонтанной и индуцированной МТТ-активностью моноцитов крови, активностью фагоцитоза, активностью и интенсивностью спонтанного НСТ-теста нейтрофилов крови, концентрацией в сыворотке IL-4, прямая сильная связь с концентрацией в сыворотке IL-6. Выявлены прямые средней силы связи между концентрацией в сыворотке маркера пролиферации костной ткани (PCP) и активностью фагоцитоза, интенсивностью спонтанного и индуцированного НСТ-теста нейтрофилов крови, концентрацией в сыворотке IL-4, IL-6. Ассоциация между показателями резорбтивно-репаративных процессов в костной ткани и показателями врожденного иммунитета с учетом данных литературы указывает на участие моноцитов, нейтрофилов, их секреторных продуктов, в том числе IL-4, IL-6, в репарации костной ткани после изолированного перелома бедренной кости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В динамике после изолированного перелома бедренной кости выявлено повышение концентрации в сыворотке маркеров резорбции и репарации костной ткани на 7, 30 и 90 сутки, повышение функциональной активности моноцитов крови (адгезивной, пролиферативной способности, генерации активных форм кислорода) на 18 сутки, повышение функциональной активности нейтрофилов крови (поглотительной способности, генерации активных форм кислорода) на 5 и 7 сутки, повышение концентрации в сыворотке IL-4 и IL-6 на 5, 7, 18 сутки наблюдения. Установлено, что концентрации в сыворотке маркеров резорбции и репарации костной ткани на 7 сутки после изолированного перелома бедренной кости нарастает по мере активации функциональной активности моноцитов и нейтрофилов крови, повышение концентрации в сыворотке IL-4 и IL-6. Полученные результаты дополняют имеющиеся представления о патогенезе изменений гомеостаза после изолированного перелома бедренной кости, в частности, роли факторов врожденного иммунитета в процессах ремоделирования костной ткани, что может являться предпосылкой для проведения дальнейших исследований по изучению регуляции репарации костной ткани после механического повреждения, выявления диагностических маркеров нарушений гомеостаза костной ткани и разработки патогенетически обоснованных методов их коррекции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Agarwal-Harding K.J., Meara J.G., Greenberg S.L. et al. Estimating the global incidence of femoral fracture from road traffic collisions: a literature review. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 2015; 97(6):e31.
2. Billiar T.R., Vodovotz Y. Time for trauma immunology. *PLoS medicine* 2017; 14(7):e1002342.

3. Johansson P.I. Traumatic endotheliopathy: a prospective observational study of 424 severely injured patients. *Annals of surgery* 2017; 265:597-603.
4. Relja B., Mörs K., Marzi I. Danger signals in trauma. *European journal of trauma and emergency surgery* 2018; 44(3): 301-316.
5. Bryant C.E. Advances in Toll-like receptor biology: modes of activation by diverse stimuli. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology* 2015; 50(5):359-379.
6. Pomogaeva E.V. Modern classifications of fractures of the bones of the lower extremity. Yekaterinburg: Publishing house UGMU; 2016. [Помогаева Е.В. Современные классификации переломов костей нижней конечности. Екатеринбург: Изд-во УГМУ; 2016].
7. Kotelnikov G.P., Mironov S.P. National leadership. *Traumatology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. [Котельников Г.П., Миронов С.П. Национальное руководство. Травматология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008].
8. Berridge M.V., Herst P.M., Tan A.S. Tetrazolium dyes as tools in cell biology: new insights into their cellular reduction. *Biotechnology Annual Review* 2005; 11:127-152.
9. Masheiko I.V. Biochemical markers in the assessment of bone remodeling processes in osteopenia and osteoporosis. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* 2017; (2): 149-153. [Машейко И.В. Биохимические маркеры в оценке процессов ремоделирования костной ткани при остеопении и остеопорозе. Журнал Гродненского государственного медицинского университета 2017; (2): 149-153].
10. Gibon E., Lu L.Y., Nathan K., Goodman S.B. Inflammation, ageing, and bone regeneration. *Journal of orthopaedic translation* 2017; 10:28-35.
11. Banoth B., Cassel S.L. Mitochondria in innate immune signaling. *Translational research* 2018; 202:52-68.
12. Jones H.R., Robb C.T., Perretti M., Rossi A.G. The role of neutrophils in inflammation resolution. *Seminars in immunology* 2016; 28:137-145.
13. Kazimirsky A.N., Salmasi J.M., Poryadin G.V. Neutrophil extracellular traps are regulators of the formation of innate and adaptive immunity. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal* 2020; (1): 38-34. [Казимирский А.Н., Салмаси Ж.М., Порядин Г.В. Нейтрофильные экстраклеточные ловушки – регуляторы формирования врожденного и адаптивного иммунитета. Российский медицинский журнал 2020; (1): 38-34].
14. Pankov I.O., Gabdullin M.M., Emelin A.L. Study of interleukin-6 in patients with severe lower limb trauma complicated by fat embolism syndrome. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2016; (2). URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24272> (accessed 04.04.2021). [Панков И.О., Габдуллин М.М., Емелин А.Л. Исследование интерлейкина-6 у пациентов с тяжелой травмой нижних конечностей, осложненных синдромом жировой эмболии. Современные проблемы науки и образования 2016; (2). URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24272> (дата обращения: 04.04.2021)].
15. Aganov D.S., Tyrenko V.V., Tsygan E.N. et al. The role of the RANKL/RANK /OPG cytokine system in the regulation of bone mineral metabolism. *Geny i kletki* 2014; (4): 50-52. [Аганов Д.С., Тыренко В.В., Цыган Е.Н. и др. Роль цитокиновой системы RANKL/RANK/OPG в регуляции минерального обмена костной ткани. Гены и клетки 2014; (4): 50-52].

Таблица 1. Концентрация в сыворотке маркеров костного метаболизма после изолированного перелома бедренной кости (Me (Q₂₅;Q₇₅))

Показатели	Группа 1(n=10)	Группа 2(n=35)		
		7 сутки	30 сутки	90 сутки
бСТх, пг/мл	355,6 (324,5; 378,6)	1572,3 (1452,3 ; 1638,4) *	1894,6 (1745,3; 2098,2) *	851,3 (745,9 ; 870,2) *
РІСР, нг/мл	41,4 (38,6 ; 43,6)	45,9 (42,1; 47,6)	183,2 (174,6 ; 195,6)*	351,2 (312,3 ; 369,4)*

Примечание * - значимые (p<0,05) различия с группой контроля.

Таблица 2. Показатели функциональной активности моноцитов крови после изолированного перелома бедренной кости (Me (Q₂₅;Q₇₅))

Показатели	Группа 1 (n=10)	Группа 2 (n=35)		
		5 сутки	7 сутки	18 сутки
Адгезивная активность, е.о.п.	0,33 (0,33 ; 0,34)	0,35 (0,32 ; 0,39)	0,33 (0,29 ; 0,32)	0,38 (0,35 ; 0,43) *
Пролиферативная активность, RFU	9142,2 (9358,0;10365,1)	11811,2 (11235,0;12365,4)	11721,5 (10698;12547,0)	13417,1 (12547,0;14325,0)*
Спонтанная МТТ-активность, у.е.	0,10 (0,02;10,1)	0,13 (0,08;0,18)	0,19 (0,098; 0,28)	0,21 (0,15;0,25)*
Индукцированная МТТ- активность, у.е.	0,36 (0,35; 0,41)	0,34 (0,28; 0,42)	0,28 (0,27; 0,30)	0,42 (0,36; 0,47)*

Примечание. RFU – единицы флуоресценции; е.о.п. – единицы оптической плотности; * – значимые (p<0,05) различия с группой контроля

Таблица 3. Показатели функциональной активности нейтрофилов крови после изолированного перелома бедренной кости (Me (Q₂₅;Q₇₅))

Показатели	Группа 1 (n=10)	Группа 2 (n=35)		
		5 сутки	7 сутки	18 сутки
1	2	3		4
АФ, %	40,1 (39,0;40,0)	58,0 (47,0;60,0)*	57,0 (45,6;62,0)*	43,6 (41,0;48,0)
ИФ, у.е.	1,45 (1,33;1,58)	1,67 (1,59;1,7)*	1,64 (1,58;1,69)*	1,49 (1,4;1,6)
ФЧ, у.е.	3,62 (3,4;3,7)	3,86 (3,6;3,9) *	4,27 (3,8;4,6) *	3,5 (3,38;3,68)
НСТ-тест сп., активность, %	17,8 (17,0;18,0)	21,3 (21,0;24,0)*	22,7 (20,0;29,3)*	18,0 (15,0;19,2)

Окончание таблицы 3

1	2	3	4	
НСТ-тест сп., инт-ть, у.е.	0,21 (0,21; 0,22)	0,32 (0,24;0,35)*	0,34 (0,21; 0,22)*	0,20 (0,18; 0,21)
НСТ-тест инд., акт-ть, %	41,01 (40,8;43,0)	62,5 (50,0; 64,0) *	61,0 (50,7; 62,3) *	46,2 (42,0; 49,3)
НСТ-тест инд., инт-ть, у.е.	0,57 (0,54; 0,59)	0,62 (0,56; 0,64)*	0,65 (0,64; 0,68)*	0,60 (0,54; 0,63)

Примечание. АФ – активность фагоцитоза, ИФ – интенсивность фагоцитоза, ФЧ – фагоцитарное число; * – значимые ($p < 0,05$) различия с группой контроля.

Таблица 4. Концентрация цитокинов в сыворотке после изолированного перелома бедренной кости (Ме ($Q_{25}; Q_{75}$))

Показатели	Группа 1 (n=10)	Группа 2 (n=35)		
		5 сутки	7 сутки	18 сутки
IL-6, пг/мл	1,85 (0,69;1,98)	156,3 (123,5;178,4)*	154,8 (135,6;182,2)*	149 (128,7; 154,9)*
IL-4, пг/мл	2,23 (0,06;3,1)	5,8 (3,6;6,9)*	9,3 (9,1;10,6)*	58,9 (42,5; 62,9)*

Примечание. * – значимые ($p < 0,05$) различия с группой контроля

Таблица 5. Корреляционные связи между показателями врожденного иммунитета и показателями метаболизма костной ткани на 7 сутки после изолированного перелома бедренной кости

Показатели	bСТх, пг/мл	РІСР, нг/мл
Адгезивная активность моноцитов, RFU	0,24	0,27
Пролиферативная акт-ть моноцитов, RFU	R=0,54	R=0,31
Спонт. МТТ-активность моноцитов, у.е.	R=0,47	R=0,35
Индуктиров. МТТ- акт-ть моноцитов, у.е.	R=0,41	R=0,35
АФ, %	R=0,69	R=0,49
ИФ, у.е.	R=0,11	R=0,32
НСТ-тест сп., акт-ть, %	R=0,42	R=0,37
НСТ-тест сп., инт-ть, у.е.	R=0,54	R=0,42
НСТ-тест инд., акт-ть, %	R=0,40	R=0,34
НСТ-тест инд., инт-ть, у.е.	R=0,36	R=0,42
IL-6, пг/мл	R=0,82	R=0,58
IL-4, пг/мл	R=0,55	R=0,63

Примечание. Приведены значения коэффициента корреляции Спирмена (R). Полужирным шрифтом выделены статистически значимые ($p < 0,05$) связи.

Сведения об авторах:

Осиков Михаил Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск, руководитель отдела научной работы ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», ORCID: 0000-0001-6487-9083, prof.osikov@yandex.ru

Давыдова Евгения Валерьевна– д.м.н., доцент, профессор кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», заведующий отделением реабилитации ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», тел. +7(351)749-37-75, dav-zhenya@yandex.ru

Абрамов Кирилл Сергеевич – ассистент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий отделением травматологии и ортопедии №2 ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», kirill-abramov86@mail.ru

Для ссылки: Лысенко О.В. Еще раз о папилломавирусной инфекции у мужчин /Лысенко О.В., Маркеева Д.А., Латанская О.А.// Южно-Уральский медицинский журнал. – 2021. – №2. – С. 50-58.

УДК: 616.98:578.827.1-055.1

ЕЩЕ РАЗ О ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У МУЖЧИН

Лысенко О.В., Маркеева Д.А., Латанская О.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, 454092, ул. Воровского, 64

AGAIN ABOUT PAPILLOMAVIRUS INFECTION IN MEN

Lysenko O.V., Markeeva D.A., Latanskaya O.A.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chelyabinsk, 454092, Vorovskogo St., 64

РЕЗЮМЕ

Актуальность изучения клинических проявлений и особенностей течения папилломавирусной инфекции высокого онкогенного риска у мужчин объясняется тем фактом, что мужчины, имеющие, как правило, торпидное течение заболевания, могут стать причиной реинфекции заболевания у женщин и сами бывают подвержены развитию рака половых органов.

К исследованию были привлечены 38 супружеских пар, инфицированных вирусом папиллом человека высокого онкогенного риска. Описаны клинические проявления и особенности течения у женщин и мужчин. При клиническом осмотре использованы кольпоскопия у женщин и пенископия у мужчин.

Установлено, что как у женщин, так и у мужчин заболевание чаще протекает в субклинической форме. При использовании инструментального метода (кольпоскопии и пенископии) у этих больных возможно выявление манифестных форм, требующих активной терапии для предотвращения развития рака шейки матки или аногенитальной зоны.

Предлагается шире использовать инструментальные методы осмотра пациентов, инфицированных папилломавирусной инфекцией, с использованием кольпоскопии и пенископии.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция высокого онкогенного риска, мужчины, женщины, пенископия.

SUMMARY

The relevance of studying the clinical manifestations and peculiarities of the course of papillomavirus infection of high oncogenic risk in men is explained by the fact that men having a

torpid disease state (most commonly) may cause reinfection of women and their vulnerability to genital cancer formation.

The study involves 38 married couples infected with human papillomavirus of high oncogenic risk. Clinical manifestations and course features in women and men are described. Clinical examination is conducted using colposcopy in women and peniscopy in men.

It is deemed that the disease both in women and men more often follows the subclinical case. Using instrumental methods (colposcopy and peniscopy) in these patients, manifest forms that require active therapy to prevent the development of cervical or anogenital cancer may be detected.

The use of instrumental methods of examination of patients infected with human papillomavirus infection, using colposcopy and peniscopy, is suggested.

Keywords: papillomavirus infection of high oncogenic risk, men, women, peniscopy.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность рассмотрения вопросов профилактики онкологических заболеваний у населения России, как и всего земного шара, мы думаем, ни у кого не вызывает сомнений. Среди них одно из первых мест занимает тема рака шейки матки (РШМ). По мнению В.П. Казаченко, В.Н. Прилепской, (2000), Л.В. Терской с соавторами (1998), РШМ находится на втором месте среди злокачественных новообразований женских репродуктивных органов и четвертом – в структуре онкологической заболеваемости женского населения, составляя около 12% злокачественных опухолей у женщин и 60-80% всех форм рака гениталий [1, 2]. По этой причине вопросам рака шейки матки посвящено множество диссертационных исследований и научных статей. Более того, принимаются и активные практические действия. Так, 24.11.2006 Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Российской Федерации зарегистрирована и разрешена к применению в России вакцина Гардасил (GARDASIL) компании Merck Sharp & Dohme Idea Inc. – квадριвалентная рекомбинантная вакцина против вирусов папиллом человека ВПЧ 6, 11, 16, и 18 типов. Вакцина может предотвращать развитие остроконечных кондилом (ВПЧ 6 и 11) и рака шейки матки (ВПЧ16 и 18) и первоначальные надежды на её использование, как бы решали проблему развития РШМ. Однако с увеличением количества исследований, посвященных РШМ и онкогенным типам ПВИ, оказалось, что данные типы ВПЧ являются не единственными источниками РШМ, не менее часто встречаются генотипы 56, 59, 35 и другие [3,4,5].

Другими авторами для ранней диагностики РШМ и частично его профилактики предлагается проведение скрининга [6]. Данный скрининг учитывает такие факторы риска как курение, алкоголь и ожирение, безусловно, имеющие определенное значение, но не учитывает тот факт, что ПВИ является инфекцией, передаваемой половым путем, и для развития РШМ, возможно, гораздо важнее оценить число половых партнеров, чем момент ожирения.

В последнее время в доступной литературе действительно появляется ряд работ гинекологов, посвященных путям инфицирования женщин ВПЧ, являющимся основной причиной РШМ. К сожалению, это, в основном, зарубежные авторы [7,8,9] и только немногие ведущие отечественные гинекологи [10,11], реже дерматовенерологи [12,13]. При этом, признавая, что ПВИ – суть инфекция, передаваемая половым путем, изучению состояния этой проблемы у мужчин внимания вообще не уделяют. Тщетными оказались и наши по-

пытка привлечь внимание к данной проблеме своими публикациями [14, 15, 16]. По этой причине данной работой мы хотели бы вызвать дискуссию и активизировать обсуждение насущной проблемы обследования на наличие ВПЧ мужчин – половых партнеров женщин, инфицированных данным вирусом. Это обследование, с одной стороны, может стать профилактикой рака гениталий у этих мужчин, и, с другой стороны, предотвратит реинфекцию у выявленных и уже пролеченных женщин.

Хотим напомнить, что у мужчин в общей популяции ВПЧ высокого онкогенного риска обнаруживаются примерно в 5-8% случаев, но увеличивается до 50-90% в том случае, если они являются половыми партнерами женщин с заболеваниями нижних отделов полового тракта, ассоциированных с ПВИ. Вероятность передачи онкогенных типов ВПЧ половым путем варьирует от 5 до 100%, составляя в среднем 40%. У мужчин инфекция, обусловленная ВПЧ, протекает преимущественно в субклинической форме, что приводит к потенциально большому числу бессимптомных носителей, которые служат резервуаром и переносчиком вируса и обнаружение ВПЧ онкогенных типов становится проблемой не только инфицированных пациентов, но начинает представлять угрозу и для их сексуальных партнеров. Однако присутствие ВПЧ на коже и слизистых оболочках гениталий и для мужчин не является безразличным. Если обследование провести не только визуально, а с использованием пенископии и гистопатологического анализа оказывается, что в биоптатах у 55-92% мужчин в зависимости от места получения материала обнаруживаются явления неоплазии [17].

Целью работы явилось сравнительное изучение клинических проявлений у женщин и мужчин, инфицированных ВПЧ высокого онкогенного риска.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинические наблюдения женщин и мужчин проводились на клинических базах кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, лабораторные исследования осуществлялись в **Научно-исследовательском институте иммунологии** ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» МЗ РФ. Для изучения были выбраны 38 семейных пар, в которых оба супруга инфицированы ВПЧ высокого онкогенного риска и продолжали постоянные половые контакты не менее 2-х лет, что обеспечивало высокий процент взаимного инфицирования.

Для оценки статуса и течения инфекционного процесса для всех больных была разработана стандартизованная карта наблюдения, в которой регистрировались данные анамнеза, медико-социальная характеристика пациентов, сведения о перенесенных заболеваниях, наличие гинекологической (для женщин), урологической (для женщин и мужчин) и соматической патологии, заболевание и лечение ИППП.

У всех женщин осматривали кожные покровы аногенитальной области для установления наличия остроконечных кондилом и проводили общеклиническое гинекологическое обследование, включающее осмотр наружных половых органов, влагалища и шейки матки с помощью зеркал, влагалищное бимануальное исследование половых органов. Производились простая и расширенная кольпоскопия, УЗИ органов малого таза. Материал для бактериоскопического, бактериологического, цитологического и молекулярно-биологического исследований получали в зависимости от типа возбудителя из заднего свода, с влагалищной части шейки матки или из цервикального канала и обрабатывали согласно методам диагностики.

Мужчинам кроме клинического макроскопического осмотра аногенитальной области, кожи тела, головки полового члена и губок уретры для выявления субклинических форм заболевания кожу головки и венечной борозды обследовали с помощью пенископии. Уретру осматривали при уретроскопии, предстательную железу исследовали мануально и с помощью УЗИ. При необходимости производили УЗИ органов малого таза. Материал для лабораторного исследования получали из уретры обычными методами в зависимости от типа возбудителя, с кожи головки и венечной борозды для исследования на ВПЧ – с помощью цитощетки «Medicare», кроме того, ВПЧ определяли в эякуляте.

Статистическую обработку полученных результатов производили на ПК с помощью операционной системы Windows XP пакета статистических программ «Statistica for Windows 6.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На момент осмотра клинически манифестная форма ПВИ выявлялась у 4 женщин (10,53%) и не была определена ни у одного мужчины. Субклиническая форма инфекции у женщин и мужчин обнаруживалась с частотами, достоверно друг от друга не отличающимися, и составила 34,21% и 31,58% соответственно (рис.1 и 2). Латентная форма ПВИ встречалась одинаково часто как среди женщин (55,26%), так и среди мужчин (68,42%) и превалировала среди клинических проявлений заболевания.

Клинические проявления инфекции, вызванной высоко онкогенными типами ВПЧ, у 38 женщин определяли при гинекологическом обследовании, включающем осмотр наружных половых органов, влагалища и шейки матки при помощи зеркал. С диагностической целью для обнаружения незначительных образований и субклинической формы ПВИ у женщин осуществлялась простая и расширенная кольпоскопия. Клинические проявления ПВИ были обнаружены у 4 (10,5%) женщин. У 1 из 4 пациенток при осмотре в зеркалах обнаружены явления эндоцервицита в виде гиперемии в зоне трансформации и на 0,2-0,5 см за ее пределами и участок очаговой гиперплазии эпителия в виде белесоватой бляшки – лейкоплакии, размерами 2,5-8,5 см, не снимаемой тампоном. При кольпоскопии отмечалось йоднегативное окрашивание данной области. Вокруг зияющего цервикального канала на фоне гиперемии его слизистой оболочки у второй пациентки визуализировалась зона незавершенной трансформации – эктопия цилиндрического эпителия на 12 и 6 часах, также с отрицательной пробой Шиллера при кольпоскопии. У третьей и четвертой женщин клинически определялись бархатистые ярко-красные эрозии, резко выделявшиеся на бледно-фиолетовом матовом фоне поверхности здоровой части шейки матки, незначительно кровоточащие, размерами от 0,8 до 3,0 см у одной и от 3,0 до 6,5 см у другой пациентки, приобретающие беловатый цвет после пробы с 3% уксусной кислотой и дающие отрицательный результат при пробе Шиллера. При субклинической форме ПВИ у 5 из 13 женщин было установлено наличие участков лейкоплакии 0,3-0,8 см в диаметре, располагающихся эксцентрически.

Кроме того, у 4 (30,77%) пациенток определялись зоны трансформации вокруг наружного зева с мелкими участками эктопий цилиндрического эпителия и устьями открытых желез.

У мужчин в результате первичного визуального осмотра обнаженной головки, кожи тела полового члена, крайней плоти и наружного отверстия уретры каких-либо клинических симптомов ПВИ обнаружено не было. При пальпации паховых лимфатических узлов

патологических изменений не регистрировалось. С целью объективной топической диагностики субклинического течения инфекции всем мужчинам из семейных пар проводилась пенископия. Первый осмотр кольпоскопом осуществлялся перед применением 5% раствора уксусной кислоты. При этом специфических для ПВИ образований выявлено не было. После нанесения 5% раствора уксусной кислоты в области головки полового члена у 8 из 12 (66,6%) мужчин обнаруживались плоские участки тонкого ацетобелого эпителия с неровными, нечеткими контурами. Во втором этапе обследования, спустя 2-3 минуты после первого приема, кожу головки и венечной борозды смазывали 2% раствором Люголя для оценки локализации и площади поражения.

Ограниченные жемчужные папулы в области венечной борозды были определены у 3 мужчин, и в 2 случаях – в области головки полового члена. Среди 12 обследуемых у 2 мужчин отмечалось ограниченное атипичное расположение сосудов на неизмененных участках в области венечной борозды в виде хаотически расположенных анастомозирующих сосудов неправильной формы. Кроме того, определялся атипичный характер васкуляризации в виде очаговой пунктации, красноватых точек на фоне желтоватого эпителия либо нежных мозаичных структур. Как правило, манифестная или субклиническая форма папилломавирусной инфекции обнаруживалась у одного из партнеров. Однако среди обследованных наблюдалась одна пара, в которой субклинические проявления ПВИ обнаруживались у обоих супругов, причем, ранее ни один из них за медицинской помощью не обращался.

Приводим описание данного случая

Ф.А.С. 27-ти лет и Ф.А.Ю. 27 лет состоят в браке 4 года. На прием к дерматовенерологу обратились для профилактического обследования в связи с планируемой беременностью. Жалоб не предъявляли, супруг на прием к урологу и дерматовенерологу ранее не обращался, супруга профилактически посещала гинеколога 2 года назад, патологии не выявлено. При обследовании у женщины обнаружены ВПЧ 18, 31 и 56 типов, вирусная нагрузка – 5,11 Ig ВПЧ на 10^5 клеток человека. У мужчины ВПЧ 56 типа, вирусная нагрузка – 3,71 Ig ВПЧ на 10^5 клеток человека. Других инфекций, передаваемых половым путем, и ВПЧ неонкогенных штаммов у супругов не обнаружено.

Объективный осмотр женщины: при пальпации паховых лимфатических узлов каких-либо патологических изменений установлено не было. Наружные половые органы были развиты правильно и сформированы по женскому типу, бартолиновы железы не прощупывались, и стенка уретры в мягких тканях не определялась, в области преддверия влагалища отмечалась умеренная гиперемия, выделения из вагины носили слизистый характер.

Результаты кольпоскопии: шейка матки конической формы, не деформирована, визуально не изменена, покрыта оригинальным многослойным плоским эпителием. После обработки 3% раствором уксусной кислоты патология не визуализируется. При обработке раствором Люголя выявлена йоднегативная зона неправильной формы, с четкими контурами, неровным краем, величиной 8,0 на 3,0 и 5,0 см. Пунктации и мозаики нет (рис.3).

Заключение: кольпоскопическая картина адекватная. Имеющиеся нормальные кольпоскопические объекты: многослойный плоский эпителий. Имеющиеся атипичные объекты: йоднегативная зона. Клинический диагноз: Папилломавирусная инфекция, субклиническая форма.

Объективный осмотр мужчины: в ходе осмотра обнаженной головки, кожи тела полового члена, крайней плоти и наружного отверстия уретры каких-либо клинических симптомов ПВИ обнаружено не было, при пальпации паховых лимфатических узлов патологических изменений не регистрировалось.

Результаты пенископии супруга: кожа головки полового члена визуально не изменена, покрыта оригинальным многослойным плоским эпителием. После обработки 3% раствором уксусной кислоты визуализируются участки ацетобелого эпителия, тонкие, возвышающиеся над поверхностью многослойного плоского эпителия. Пунктация очаговая, мозаики нет. Заключение: пенископическая картина адекватная. Имеющиеся нормальные пенископические объекты: многослойный плоский эпителий. Имеющиеся атипичные пенископические объекты: ацетобелые участки. Клинический диагноз: ПВИ, субклиническая форма.

Выводы:

1. Папилломавирусная инфекция у женщин и мужчин из семейных пар имеет преимущественно латентное и субклиническое течение. Латентная форма инфекции у женщин и мужчин превалирует и составляет – 55,3%, и 68,4% соответственно. Субклиническая форма папилломавирусной инфекции у женщин регистрируется в 44,7% случаев, а у мужчин – в 31,6%.

2. Использование кольпоскопии у женщин и пенископии у мужчин позволяет выявить манифестные форма ПВИ среди пациентов с субклиническим течением заболевания.

3. Обследование половых партнеров у больных ПВИ высокого онкогенного риска может сократить процент реинфекции и тяжелых вариантов течения заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kozachenko V.P. Current state of the problem of cervical cancer. In: Diseases of the cervix, vagina and vulva. Pod red. V.N. Prilepskoi. Moscow : MEDpress; 2000. p. 133-139. [Козаченко В.П. Современное состояние проблемы рака шейки матки. В: Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. Под ред. В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс; 2000. с. 133-139.]

2. Terskaya L.V., Sedova T.N., Yarmonenko A.A. Cervical cancer. Kremlevskaya meditsina. Klinicheskii vestnik 1998; (5): 23-25. [Терская Л.В., Седова Т.Н., Ярмоненко А.А. Рак шейки матки. Кремлевская медицина. Клинический вестник 1998; (5): 23-25].

3. Lysenko O.V., Telesheva V.F., Troyanova A.V. Papilloma virus infection in spouses: considerations on the subject. Sovremennye problemy dermatovenerologii, immunologii i klinicheskoi dermatologii 2013; (3): 52-57. [Лысенко О.В., Троянова А.В., Телешева Л.Ф. Папиллома вирусная инфекция у семейных пар: заметки к теме. Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и клинической дерматологии 2013; (3): 52-57].

4. Markeeva D.A. Features of secretory immunity of the urogenital tract, the course and treatment of HPV infection in married couples : abstract. dis. ... candidate of medical sciences. Chelyabinsk; 2019. [Маркеева Д.А. Особенности секреторного иммунитета урогенитального тракта, течения и лечения ВПЧ-инфекции у супружеских пар : автореф. дис.... канд. мед. наук. Челябинск; 2019].

5. Ziganshin O.R., Lysenko O.V. Sexually transmitted infections. Chelyabinsk : PROSPEKT; 2020. [Зиганшин О.Р., Лысенко О.В. Инфекции, передаваемые половым путем. Челябинск: PROSPEKT; 2020].

6. Barchuk A.A., Arseniev A.I., Belyaev A.M. et al. The effectiveness of screening for cancer. Voprosy onkologii 2017; 63(4): 557-566. [Барчук А.А., Арсеньев А.И., Беляев А.М. и др. Эффективность скрининга онкологических заболеваний. Вопросы онкологии 2017; 63(4): 557-566].

7. Bosch F.X., Manos M.M., Munoz N. et al. Prevalence of human papilloma virus in cervical cancer: a world wide perspective. *Journal of the National Cancer Institute* 1995; 87: 796-802.
8. Frasier L.D. Human papillomavirus infections of children. *Pediatric Annals* 1994; 23: 354-360.
9. Thanapatra S., Karalak A., Itiravivong P. et al. Human papilloma virus infection in cervical cytology study. *Journal of the Medical Association of Thailand* 1992; 75: 393-398.
10. Prilepskaya V.N., Rogovskaya S.I., Kondrikov N.I., Sukhikh G.T. Papillomavirus infection: diagnosis, treatment and prevention. Moscow: MEDpress-inform; 2007. [Прилепская В.Н., Rogovskaya С.И., Кондриков Н.И., Сухих Г.Т. Папилломавирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика. М.: МЕДпресс-информ; 2007].
11. Churuksaeva O.N., Kolomiets L.A., Urazova L.N., Sevost'yanova N.V. Cervical cancer and papilloma viruses. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal* 2002; (5): 54-60. [Чуруксаева О.Н., Коломиец Л.А., Уразова Л.Н., Севостьянова Н.В. Рак шейки матки и вирусы папиллом. Сибирский онкологический журнал 2002; (5): 54-60].
12. Molochkov A.V. Immunotherapy of genital papillomavirus infection. *Lechashchii vrach* 2009; (5): 37-41. [Молочков А.В. Иммунотерапия генитальной папилломавирусной инфекции. Лечащий врач 2009; (5): 37-41].
13. Molochkov A.V., Khlebnikova A.N., Bagramova G.E., Gureeva M.A. Antiviral therapy in the treatment of genital papillomavirus infection. *Effektivnaya farmakoterapiya. Dermatovenerologiya i dermatokosmetologiya* 2011; (2): 24-26. [Молочков А.В., Хлебникова А.Н., Баграмова Г.Э., Гуреева М.А. Противовирусная терапия в лечении генитальной папилломавирусной инфекции. Эффективная фармакотерапия. Дерматовенерология и дерматокосметология 2011; (2): 24-26].
14. Lysenko O.V., Koksharova I.S. Comparative characteristic of development predictors of papillomovirus infection with high-oncogenic risk in men and women. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedenii. Povolzhskii region* 2018; (1): 95-101. [Лысенко О.В., Кокшарова И.С. Сравнительная характеристика предикторов развития папилломавирусной инфекции и высокого онкогенного риска у мужчин и женщин. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион 2018; (1): 95-101].
15. Telesheva L.F., Lysenko O.V., Troyanova A.V. Functional activity of neutrophils secreted in the reproductive tract of sexual partners with papilloma virus infection. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal* 2014; 8(3): 876-879. [Телешева Л.Ф., Лысенко О.В., Троянова А.В. Функциональная активность нейтрофилов секретов репродуктивного тракта половых партнеров, инфицированных вирусом папилломы человека. Российский иммунологический журнал 2014; 8(3): 876-879].
16. Telesheva L.F., Markova V.A., Lysenko O.V., Troyanova A.V. Evaluation of immunological effectiveness of treatment with isoprinosin in couples infected by HPV. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal* 2015; 9 (1-1): 183-184. [Телешева Л.Ф., Маркова В.А., Лысенко О.В., Троянова А.В. Оценка иммунологической эффективности лечения изопринозином у семейных пар, инфицированных ВПЧ. Российский иммунологический журнал 2015; 9 (1-1): 183-184].
17. Taner M.Z., Taskiran C., Onan M.A. et al. Genital human papillomavirus infection in the males sexual partners of women with isolated vulvar lesion. *International Journal of Gynecological Cancer* 2006; (16): 791-794.

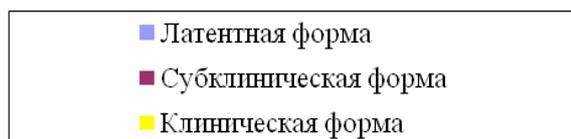
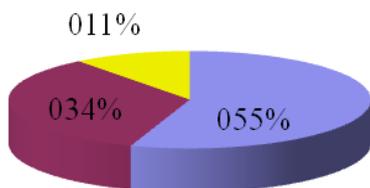


Рис. 1. Соотношение клинических форм ПВИ у женщин из семейных пар

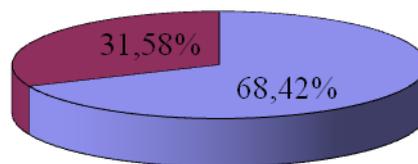


Рис. 2. Соотношение клинических форм ПВИ у мужчин из семейных пар

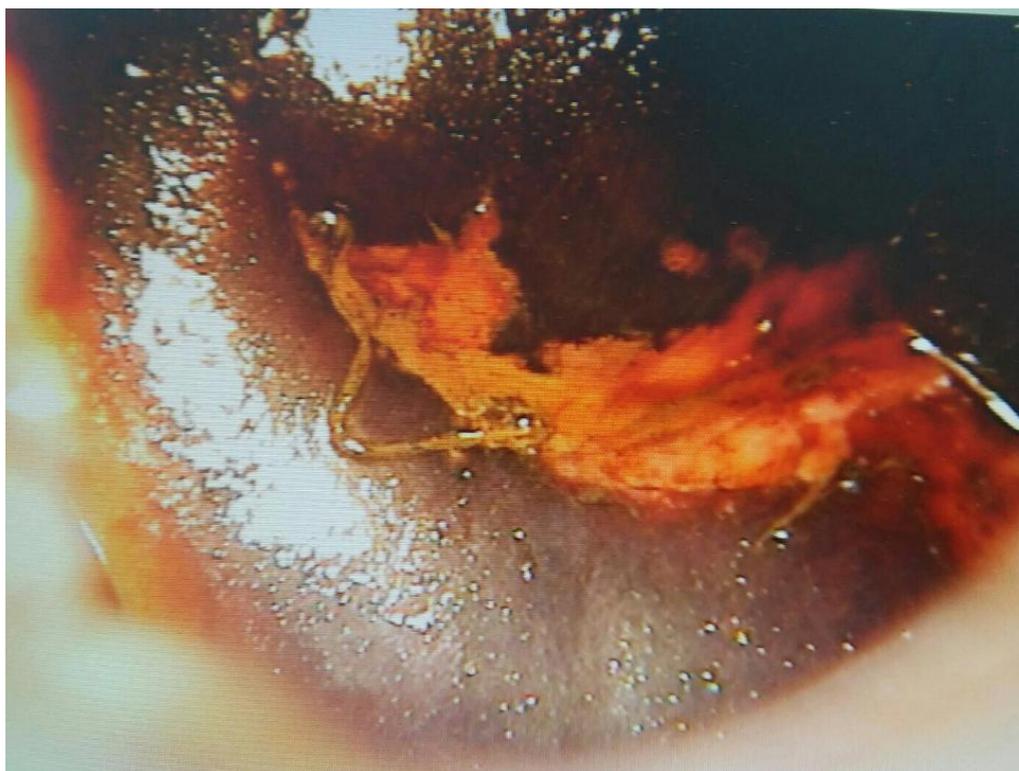


Рис. 3. Результат кольпоскопии. При обработке 2% раствором Люголя выявлена йоднегативная зона, неправильной формы, с четкими контурами, неровным краем, величиной 8,0 на 3,0 и 5,0 см.

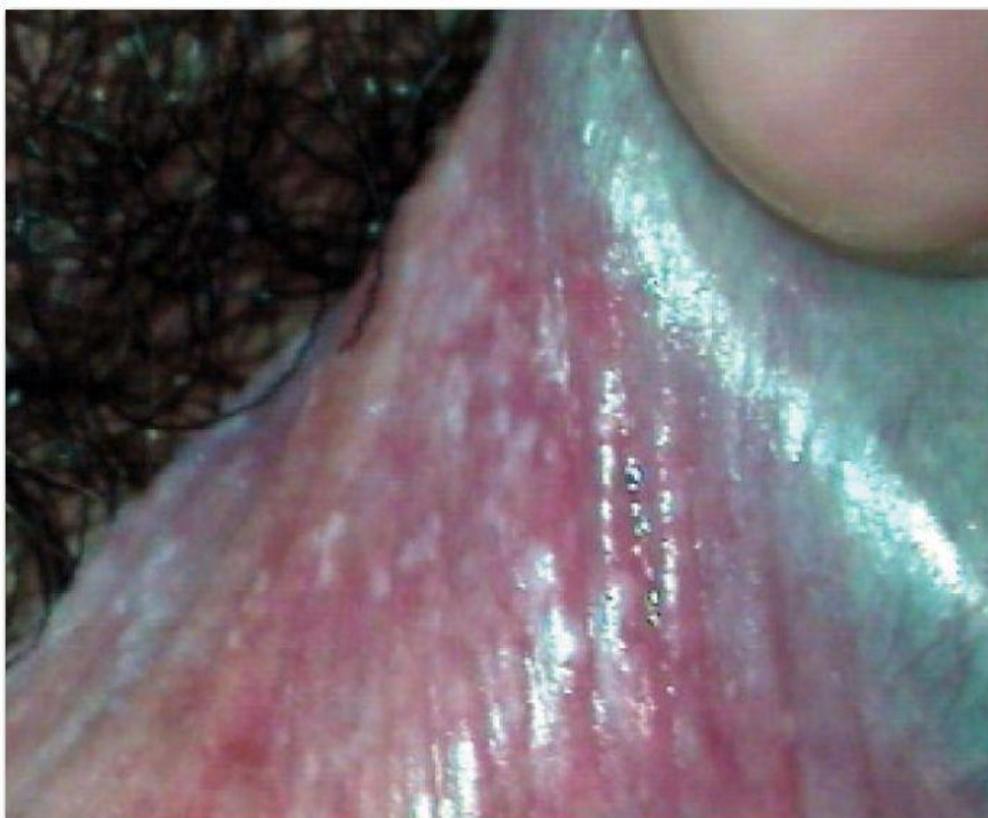


Рис. 4. Результат пенископии. После обработки 5% раствором уксусной кислоты визуализируются участки ацетобелого эпителия, тонкие, возвышающиеся над поверхностью многослойного плоского эпителия. Пунктация очаговая, мозаики нет.

Сведения об авторах:

Лысенко Ольга Васильевна – д.м.н., профессор, профессор кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-дерматовенеролог ООО «Экология здоровья», ORSID – 0000-002-1633-2902

Маркеева Диана Андреевна – к.м.н., врач-дерматовенеролог ООО «Экология здоровья»

Латанская Оксана Андреевна – старший лаборант кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Автор ответственный за переписку:

Лысенко О.В. 454084, г. Челябинск, ул. Набережная, д.11, кв. 8

Тел +79222305425 olga_lisenko@bk.ru

Для ссылки: Важенин А.В.¹ Опыт и возможности государственно-частного партнёрства в онкологии (по материалам научных публикаций)/ Важенин А.В.¹, Новикова С.В.², Тюков Ю.А.¹ // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2021. – №2. – С. 59-69.

УДК 614.253.2:616-006

ОПЫТ И ВОЗМОЖНОСТИ ГОСУДАРСТВЕННО-ЧАСТНОГО ПАРТНЁРСТВА В ОНКОЛОГИИ (по материалам научных публикаций)

Важенин А.В.¹, Новикова С.В.², Тюков Ю.А.¹

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

² Центр амбулаторной онкологической помощи общества с ограниченной ответственностью «НовоМед», Магнитогорск, Российская Федерация

EXPERIENCE AND OPPORTUNITIES OF PUBLIC-PRIVATE PARTNERSHIP IN ONCOLOGY (based on scientific publications)

Vazhenin A.V.¹, Novikova S.V.², Tyukov Yu.A.¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russian Federation

² Outpatient Cancer Care Center LLC "NovoMed", Magnitogorsk, Russian Federation

РЕЗЮМЕ

Областные «Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи» многих субъектов РФ не обеспечивают финансирование в полном объёме. Счетная палата Российской Федерации (РФ) подтверждает, что программы более 50 регионов страны совокупно недофинансированы на 125 млрд. рублей. Один из путей снижения расходов государства на оказание медицинской помощи – это расширение участия частных клиник в реализации Программы с применением опыта партнёрства государства и частного бизнеса. В современных реалиях данное партнёрство можно рассматривать как форму выстраивания взаимоотношений между бюджетными и частными медицинскими организациями. Использование результативного опыта совместной работы – мотивируется часто низкой экономической эффективностью государственной системы здравоохранения. Онкология, как одна из самых затратных медицинских специальностей, нуждается как в оптимизации расходов, так и в поиске дополнительных источников финансового обеспечения требуемых объёмов медицинской помощи и сотрудничество государственных медицинских структур с частными весьма своевременно и органично. Экономические потери бюджета РФ от преждевременных смертей по причине злокачественных новообразований оцениваются в 8,1 млрд долларов в год, а к 2030 году по прогнозам составит 9,5 млрд. Частные медицинские организации в ряде регионов вкладывают капитал в реализацию проектов, обеспечивающих быструю окупаемость вложенных средств. Примером

такого сотрудничества является онкологическая служба, где первичная специализированная медико-санитарная помощь в наибольшей степени нуждается в дополнительных инвестициях и развитии для обеспечения ранней диагностики. Период окупаемости инвестиций зависит от объема диагностических и лечебных мероприятий и тарифов, предусмотренных фондом ОМС.

Ключевые слова: государственно-частное партнёрство, медицинская, онкологическая помощь, здравоохранение

Конфликт интересов отсутствует.

SUMMARY

Regional "Programs of state guarantees of provision of free medical care to citizens" of many regions of the Russian Federation are not fully-funded. The Accounts Chamber of the Russian Federation (RF) confirms that the programs of more than 50 regions of the country are cumulatively underfunded by 125 billion rubles. One of the ways to lower government spending on the free medical care provision is to expand the participation of private hospitals in the implementation of the Program using the experience of public-private partnership. In modern realities, this partnership can be considered as a form of building up relationships between budgetary and private medical organizations. Leveraging effective collaboration experience is often motivated by the low cost-effectiveness of the public health system. Oncology, as one of the most costly medical specialties, needs both cost optimization and the search for additional sources of financial support for the required volumes of medical care and cooperation between state medical structures and private ones is very timely and organic. The economic losses of the Russian budget from premature deaths due to malignant neoplasms are estimated at \$ 8.1 billion per year, and by 2030, it is projected to amount of \$ 9.5 billion. Private medical organizations in a number of regions are investing in projects that provide short-term investments. An example of such collaboration is the oncology service, where primary care is most in need of additional investment and development to ensure early diagnosis. The payback period of investments depends on the volume of diagnostic and treatment measures and tariffs provided by the CHI fund.

Keywords: public-private partnership, medical care, oncological care, healthcare

Областные «Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи» многих субъектов РФ не обеспечивают финансирование здравоохранения в полном объёме. Счетная палата Российской Федерации (РФ) подтверждает, что программы более 50 регионов страны совокупно недофинансированы на 125 млрд. рублей. Один из путей снижения расходов государства на оказание медицинской помощи – это расширение участия частных клиник в реализации Программы с применением опыта партнёрства государства и частного бизнеса. В большинстве регионов страны в основе плановых расчётов объема медицинской помощи находится не фактическая потребность в ней населения, а финансовые возможности области и имеющаяся сеть медицинских организаций [1].

Одно из направлений снижения расходов государства на оказание медицинской помощи – это формирование правовой и финансовой базы для существования государственно-частного сотрудничества.

В современных экономических реалиях это партнёрство может помочь развитию инфраструктуры здравоохранения и реализации социально значимых проектов, то есть явиться наименее затратным механизмом реализации современной инновационной политики, по обеспечению качественной и доступной медицинской помощи. Необходимость

участия государственно-частного партнёрства в выстраивании взаимоотношений между медицинскими организациями различных форм собственности, использовании результативного опыта работы, ориентированного на экономическую эффективность [2].

К первым нормативным актам, отражающим государственно-частное сотрудничество в нашей стране относится закон г. Санкт-Петербурга от 25 декабря 2006г. № 627-100 «Об участии Санкт-Петербурга в государственно-частных партнерствах». Документ опирается на федеральные законы: «О концессионных соглашениях» от 21 июля 2005г. № 115, «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд» № 44 от 5 апреля 2013г., «Об особых экономических зонах в РФ» №116 от 22 июля 2005г.

Несмотря на это, не хватало главного – федерального закона о государственно-частном партнёрстве в Российской Федерации. Его подготовка, начавшаяся в середине 2000-х, привела к тому, что законопроект «Об основах государственно-частного партнерства в Российской Федерации» №238827-6 был принят Госдумой в первом чтении лишь 26 апреля 2013 года. При этом в документе отсутствовала проработка всех необходимых аспектов государственно-частного партнёрства, в результате основная часть крупных проектов осуществлялась в «ручном» режиме. Преграды, существовавшие на пути развития данной формы взаимодействия, были преодолены лишь в начале 2016 года, вступлением в силу Федерального закона №224 от 13 июля 2015 года «О государственно-частном партнерстве, муниципально-частном партнерстве в Российской Федерации и внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации» [3].

Анализируя опыт других стран, исследование которого необходимо для успешного использования в здравоохранении России возможностей государственно-частного партнёрства, было установлено, что он неоднороден. В ряде европейских стран – Великобритания, Италия, Германия и Испания – практика взаимодействия государства и частного бизнеса в сфере здравоохранения достаточно развита, в других – находится еще в стадии становления [4].

В целом начало такой практике было положено в 2000-х, когда появились специализированные частные организации, занятые в проектах государственно-частного партнёрства и развитии рынка инфраструктурных инвестиций. Первопроходцем в этой области считается английская компания Partnerships UK, созданная в 2000 году и принадлежащая британскому казначейству (49,0%) и частным инвесторам (51,0%). Впоследствии подобные структуры возникли в ЮАР, Индии и других странах [5].

Закономерно, что лидером по объему государственно-частного партнёрства в медицине является Великобритания, в которой с 1992 по 2014 год реализовано 67,0% от всех проектов данного партнёрства в Евросоюзе, а их суммарная стоимость достигает 53,0% всех проектов. При этом в здравоохранении Великобритании объем сделок государственно-частного партнёрства занимает пятую часть от общего объема сделок, а стоимость созданных инвесторами объектов составляет свыше 30 млрд. фунтов стерлингов, обеспечивая тем самым экономию государственного бюджета на 17,0% [6].

Государственно-частное партнёрство в Германии развивается путем продажи государственных медицинских организаций частным лицам за небольшую плату с условием выполнения государственного заказа. За счет этого доля частных медицинских организаций в системе здравоохранения за десять лет выросла в шесть раз и стала составлять пятую часть (22,0%). Шведский вариант развития государственно-частного партнёрства отлича-

ется тем, что представители частных инвесторов по договору управляют государственными больницами, службой скорой медицинской помощи и лабораториями, что почти на треть (30,0%) уменьшило продолжительность ожидания диагностики и лечения. В Австралии с инвесторами, получившими в собственность порядка 50 госпиталей, заключаются соглашения по управлению данными медицинскими организациями, но только после выполнения ремонтных, дизайнерских работ [7].

По мнению экс-советника президента РФ по экономике С. Глазьева, «настоящему партнерских отношений РФ пока нет... поэтому понятие государственно-частного партнерства следует использовать реже ...», правильнее следует говорить только о сотрудничестве [8].

Как полагает В.Л. Аджиенко с соавторами: «Государственно-частное партнёрство в сфере здравоохранения – это взаимовыгодное сотрудничество органов государственной власти, местного самоуправления, частных и некоммерческих организаций, обеспечивающее эффективное решение задач публично-правовых направлений в сфере охраны здоровья с помощью частных инвестиций в инфраструктуру здравоохранения, ее создание, реконструкцию, управление и содержание, а также в организацию предоставления услуг [9]. Или другими словами «государственно-частное партнёрство представляет собой совокупность форм долгосрочного взаимодействия государства и бизнеса для решения общественно значимых проблем на взаимовыгодных условиях». В медицине данное партнёрство является важным инструментом обеспечения социальной стабильности и реформирования отрасли, ибо способствует росту уровня здоровья населения, достижению мировых стандартов качества медицинской помощи, оптимизации расходов государства и сокращению структурных диспропорций в отрасли [10].

В приказе Министерства здравоохранения РФ №37 от 4 февраля 2015 г. «Об утверждении комплекса мер, направленных на развитие государственно-частного партнерства в здравоохранении, на 2015-2016 годы» сформулированы приоритетные направления развития государственно-частного партнёрства. В приказе предлагается разработать методические рекомендации по применению концессионных соглашений по управлению объектами инфраструктуры отрасли на федеральном и региональном уровнях; разработку предложений по формированию мер государственной поддержки инвестиционных проектов. В приказе сформулированы принципы привлечения внебюджетных источников финансирования для развития инфраструктуры здравоохранения [11].

Классификация форм государственно-частного партнёрства в нашей стране предусматривает следующие варианты:

- развитие видов медицинской помощи отсутствующих в бюджетных медицинских организациях;
- предоставление на условиях аренды частным компаниям временно свободных площадей бюджетных организаций;
- предоставление частными клиниками дополнительных материальных и трудовых ресурсов в государственные медицинские организации;
- оказание платных медицинских и сервисных услуг медицинским персоналом частных клиник на базе бюджетных медицинских организаций вместо работников этих учреждений;
- применение аутсорсинга и концессий [12].

В результате сотрудничества частных и бюджетных медицинских организаций государство получает ряд выгод, а именно:

- сокращение потребности в бюджетных капитальных вложениях, т.е. происходит экономия расходов государства;
- происходит перераспределение совокупного риска и ответственности между частными и государственными партнерами;
- одновременно с увеличением частных инвестиций в государственное здравоохранение происходит делегирование организационных функций государством частному бизнесу;
- привлечение средств и материально-технической базы частных клиник; у населения появляется возможность использования современных наукоемких технологий на тех территориях, где государство это не смогло обеспечить;
- создаются новые высокотехнологичные рабочие места, а значит происходит и рост качества предоставляемых ими услуг;
- происходит сокращение сроков ремонта уже имеющихся инфраструктурных объектов и строительства новых [13].

При этом сотрудничество частных клиник с государством приносит выгоду и им в виде:

- сохранения устойчивого развития фирмы в кризисные периоды бизнеса в следствии сохранения гарантированных денежных потоков;
- получения налоговых льгот при решении значимых для общества медико-профилактических программ;
- государственное задание по оказанию медицинской помощи населению активизирует инновационный потенциал частных фирм [14].

Сотрудничество частного бизнеса и государства в медицине нашло себя в непосредственном участии частных медицинских клиник в реализации госзаказа по оказанию медицинской помощи, бесплатной для населения, то есть в участии этих клиник в выполнении территориальной программы ОМС. Тем более, что участие частного бизнеса в системе ОМС предусмотрено реформой здравоохранения. С 2012 года для этого необходимо подать уведомление в территориальный фонд ОМС. Однако частные клиники в систему ОМС включаются неохотно [15].

Для объяснения слабой активности бизнеса в этом вопросе есть несколько причин. Во-первых, низкая рентабельность работы в системе ОМС из-за того, что средствами ОМС, как правило, не предусмотрено возмещение всех статей расходов. Во-вторых, предпочтение наличных расчетов безналичным. В-третьих, нежелание смешивать потоки состоятельных пациентов и пациентов, получающих медицинскую помощь бесплатно. Опыт участия в государственно-частном партнёрстве многопрофильной клиники Общества с ограниченной ответственностью (ООО) «Лотос» в Челябинске показал, что главной причиной выхода частных клиник из партнёрских отношений являются не просто низкие тарифы ОМС, а существовавшая практика Территориального фонда ОМС по их снижению до истечения срока действия договора государственно-частного партнёрства, причём без предварительного информирования о планируемых изменениях тарифов [1].

Государственный заказ является ведущей формой привлечения частного бизнеса к оказанию медицинской помощи бесплатной населению. Однако частным клиникам весьма затруднительно конкурировать с бюджетными медицинскими организациями, расходующими средства по смете, что является конкурентным ценовым преимуществом при прове-

дении конкурсов по реализации госзаказа. Это является скрытым государственным протекционизмом бюджетным организациям, который возможно устранить только путём выравнивания конкурсных условий, например, включением в калькуляцию не учитывавшихся направлений расходов – амортизации, затрат на коммунальные услуги и др. [16].

Одной из форм государственно-частного партнёрства, является концессия, предполагающая со стороны частного бизнеса вложения в реконструкцию (ремонт) государственного имущества, управление им и получение дохода от добровольного медицинского страхования, платежей или со-платежей пациентов. В здравоохранении это передача больниц с устаревшим оборудованием, продолжительное время не отремонтированных с небольшим коечным фондом в руки частной компании, способной провести капитальный ремонт, если нужно, то и реконструкцию, оснастить больницу современным оборудованием. Учредитель в этом случае получает современную медицинскую организацию, сохраняющую объем бесплатной медицинской помощи населению, инвестор – доходы от платных услуг [17].

В здравоохранении государственно-частное партнёрство в виде концессии имеет свою специфику, которая заключается в необходимости предоставления населению законодательно гарантированного минимума бесплатных медицинских услуг. Государство в свою очередь должно возместить часть затрат, понесенных инвестором в процессе реконструкции и оснащения объекта концессионного соглашения [18].

В настоящее время наиболее частыми формами государственно-частного сотрудничества в российском здравоохранении является: создание при содействии государства новых частных медицинских центров по специальностям наиболее слабо представленным в бюджетных клиниках; предоставление частному инвестору для реконструкции помещений медицинских учреждений с последующим их использованием; приватизация государственных медицинских организаций в акционерные общества с государственным участием с целью создания совместного предприятия с участием частного инвестора [19].

Анализ научных публикаций показывает, что частные медицинские компании участвующие в государственно-частном партнёрстве оказывают медицинскую помощь по 34 специальностям. Инвесторы более всего заинтересованы в создании центров диализа [20], служб скорой медицинской помощи [2], центров экстракорпорального оплодотворения [21], реабилитационных центров травматологического, ортопедического и неврологического профилей [14], развитие офтальмологических [22] и урологических центров [23].

Онкология, будучи одной из самых затратных медицинских специальностей, регулярно нуждается в дополнительных финансовых средствах, однако сотрудничество частных структур с государственными в этой области весьма ограничено. Более всего участие бизнеса необходимо в развитии первичного звена оказания медицинской помощи по профилю онкология, где проводятся скрининги, профилактические осмотры с целью раннего выявления опухолей.

Следует отметить, что наибольший экономический урон наносит рак лёгкого у мужчин (1,2 млрд долларов) и рак молочной железы у женщин (640,0 млн. долларов). Общие потери экономики из-за преждевременной смертности от злокачественных новообразований в России уже сейчас достигают 0,2% ВВП, и, согласно прогнозам, будут продолжать расти, причем у женщин быстрее (с 18,6 до 22,4 млн), чем у мужчин (с 25,0 до 28,5 млн). К 2030 году прогнозируемый ежегодный ущерб составит 9,5 млрд долларов [24].

Сложившаяся ситуация и ближайшие прогнозы требуют не только активизации бюджетной системы здравоохранения, но и поиск других управленческих решений, направленных на обеспечение ранней диагностики и адекватного лечения пациентов с онкологическими заболеваниями, решения задач, поставленных региональной программой «Борьба с онкологическими заболеваниями» на период с 2019 по 2024 годы. В качестве образца эффективного партнерства бизнеса и государства стоит отметить онкологическую службу Курской области, где реализовано два проекта государственно-частного партнерства. В первом случае это привлечение областным клиническим онкологическим диспансером города Курск на диагностику рака молочных желез (РМЖ) материальных и финансовых возможностей финансовой компании «Металлоинвест». Реализация этого проекта привела к росту выявляемости ранних форм РМЖ на медицинских осмотрах до 71,2% и снижению смертности на первом году до 5,4%. Во втором случае это сотрудничество того же диспансера с фирмой «ПЭТ-Технолоджи» (портфельной компанией РОСНАНО) в целях мониторинга лечения онкологических больных. Реализация данного проекта позволила довести число обследований до пять тысяч [25].

Сходный проект, начавший функционировать с 2012 года, реализован в городе Воронеж, где на базе ООО «Межрегиональный медицинский онкологический центр ранней диагностики и лечения онкологических заболеваний» с помощью частного бизнеса в Воронежский онкологический центр поставлено современное высокотехнологичное медицинское оборудование – «кибернож», «томотерапия», «гамма-аппарат» [26].

Одними из последних проектов в онкологии, реализованных в 2017-2018 годах, являются онкологические радиологические центры в городах Балашихе, Владивостоке и Иркутске. Полная стоимость данных проектов составила 2,3, 2,5 и 5,1 млрд. руб., соответственно. Строительство осуществлялось в рамках концессионного регулирования компанией ООО «ПЭТ-Технолоджи» и «Росатом» [27].

В Санкт-Петербурге также реализуется перспективный проект ГЧП – «Детский хоспис», предназначенный для оказания паллиативной онкологической помощи детям со ЗНО, не подлежащими радикальному лечению. Учреждение, начавшее свою деятельность в 2003 году, явилось следствием партнерства трех структур: некоммерческой организации Благотворительного фонда «Детский хоспис», бюджетной медицинской организации «Детский хоспис» и Санкт-Петербургского государственного автономного учреждения здравоохранения «Хоспис (детский)» [28].

Дополнительные горизонты для государственно-частного партнерства в онкологии открывает приказ МЗ РФ № 48 от 05.02.2019 года о создании Центров амбулаторной онкологической помощи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературы, касающейся участия частных медицинских организации в решении проблем здравоохранения в регионах РФ, показал, что его распространение имеет несистемный и хаотический характер. Частные компании в отдельных регионах России вкладывают свой капитал в весьма узкие сегменты здравоохранения, в реализацию проектов, обеспечивающих быструю окупаемость вложенных средств. Типичным примером этого является онкологическая служба, где первичное специализированное звено онкологической помощи, в наибольшей степени нуждающееся в дополнительных инвестициях и развитии, частный бизнес игнорирует, предпочитая вложения средств там, где они быстрее

окупятся – в специализированную медицинскую помощь по профилю онкология, т.е. в территориальные онкологические диспансеры.

Причем немаловажную роль в этом играет тот факт, что ряд вопросов, касающихся сотрудничества государственного здравоохранения и частных клиник, требует адаптации применительно к онкологической помощи, в первую очередь – это установление объективных тарифов на приём онколога, онколога-гинеколога, онколога-уролога и прочих специалистов, а так же диагностических исследований в частных онкологических клиниках; совершенствование маршрутизации пациентов, особенно из сельской местности, в частные онкологические клиники, участвующие в государственно-частном партнёрстве. Без этого невозможно построение единой эффективной региональной системы онкологической помощи, которая бы определялась не формой собственности учреждений, а набором медицинских услуг и качеством их оказания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Berezhev D.V. Improving the activities of a medical organization of a private healthcare system participating in the implementation of the territorial program of mandatory medical insurance: abstract dis. ... candidate of medical sciences. Moscow; 2018. [Бережков Д.В. Совершенствование деятельности медицинской организации частной системы здравоохранения, участвующей в реализации территориальной программы обязательного медицинского страхования: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2018].
2. Molchanova M.Yu. Public-Private Partnership in the System of Regional Healthcare Financing. *Ekonomicheskie i sotsial'nye peremeny: fakty, tendentsii, prognoz* 2016; 44(2): 114-132. [Молчанова М.Ю. Государственно-частное партнёрство в системе финансирования здравоохранения регионов. *Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз* 2016; 44(2): 114-132].
3. Kadirov F.N. Regulatory control of state-private (municipal-private) partnerships. *Menedzher zdavookhraneniya* 2015; (8): 63-69. [Кадыров Ф.Н. Нормативно-правовое регулирование государственно-частного (муниципально-частного) партнёрства. *Менеджер здравоохранения* 2015; (8): 63-69].
4. Pedrini L.A., Winter A.C., Cerino F. Clinical outcomes of hemodialysis patients in a public-private partnership care framework in Italy: a retrospective cohort study. *BMC nephrology* 2019; 20(1): 35.
5. Copiello S. A Discounted Cash Flow variant to detect the optimal amount of additional burdens in Public-Private Partnership transactions. *MethodsX* 2016; 3: 195-204.
6. Clare R.H., Clark R., Bardelle C. Development of a High-Throughput Cytometric Screen to Identify Anti-Wolbachia Compounds: The Power of Public-Private Partnership. *SLAS discovery : advancing life sciences R & D* 2019; 24(5): 537-547.
7. Larsen M.R., Aust B., Høgelund J. Improving the effectiveness of sickness benefit case management through a public-private partnership? A difference-in-difference analysis in eighteen Danish municipalities. *BMC Public Health* 2017; 17: 329.
8. Meshcheryakova Zh.V. Medical cluster in the health system of the region as an innovative model of integration of subjects of public-private partnerships. *Ekonomika i biznes: teoriya i praktika* 2017; (3): 43-45. [Мещерякова Ж.В. Медицинский кластер в системе здравоохранения региона как инновационная модель интеграции субъектов государственно-частного партнёрства. *Экономика и бизнес: теория и практика* 2017; (3): 43-45].
9. Adzhienko V.L., Kosinova N.N. Strategic analysis of the state-private partnership institute in the healthcare. *Farmatsiya i farmakologiya* 2017; 5(4): 380-400. [Аджиенко В.Л., Косинова Н.Н. Стратегический анализ института государственно-частного партнёрства в здравоохранении. *Фармация и фармакология* 2017; 5(4): 380-400].

тегический анализ института государственно-частного партнёрства в сфере здравоохранения. Фармация и фармакология 2017; 5(4): 380-400].

10. Kaminskaya O.N. Prospects of development of public-private partnership in health care of the Kemerovo region. *Meditinskoe pravo: teoriya i praktika* 2015; 1(2)(2): 127-133. [Каминская О.Н. Перспективы развития государственно-частного партнерства в здравоохранении Кемеровской области. *Медицинское право: теория и практика* 2015; 1(2)(2): 127-133].

11. Zverev D.S. The problems of public-private partnership in health care *Nauchnoe obozrenie. Seriya 1. Ekonomika i pravo* 2015; (6): 170-174. [Зверев Д.С. Проблемы развития государственно-частного партнерства в здравоохранении. *Научное обозрение. Серия 1. Экономика и право* 2015; (6): 170-174].

12. Shmerkevich A.B. The role of public-private partnership in health moderniztsii in Russia. *Zhurnal nauchnykh statei «Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke»* 2017; 19(7): 95-99. [Шмеркевич А.Б. Роль государственно-частного партнерства в модернизации здравоохранения в России. *Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке»* 2017; 19(7): 95-99].

13. Rozhkova E.V., Kasenko O.V. Public-private partnership: the essence, significance, main directions of implementation in the healthcare sector. *Sborniki konferentsii NITs Sotsiosfera* 2015; (19): 7-9. [Рожкова Е.В., Касенко О.В. Государственно-частное партнерство: сущность, значение, основные направления реализации в сфере здравоохранения. *Сборники конференций НИЦ Социосфера* 2015; (19): 7-9].

14. Anzhelskaya I.V., Amarantov A.A. The role of small business in the development of forms of public-private partnership in healthcare. In: *The Civilization of knowledge: Russian Realities: Proceedings of the Seventeenth International Scientific Conference. Moscow; 2016. p. 440-442.* [Анжельская И.В., Амарантов А.А. Роль малого бизнеса в развитии форм государственно-частного партнерства в здравоохранении. В: *Цивилизация знаний: Российские реалии: труды Семнадцатой международной научной конференции. М.; 2016. с. 440-442.*

15. Mel'nik A.A. Public-private partnership as a vector of development of russian health care system. *Problemy ekonomiki i yuridicheskoi praktiki* 2017; (1): 66-70. [Мельник А.А. Государственно-частное партнерство как градиент развития российского здравоохранения. *Проблемы экономики и юридической практики* 2017; (1): 66-70].

16. Anesyants S.A., Golotina V.Y. Problems of the development of public-private partnership in the healthcare of modern Russia. *Novye tekhnologii* 2015; (2): 75-79. [Анесянц С.А., Голотина В.Ю. Проблемы развития государственно-частного партнерства в области здравоохранения в условиях современной России. *Новые технологии* 2015; (2): 75-79].

17. Volokitina E.S. Concession agreement as an effective mechanism public-private partnership in the field of health. *Master's Journal* 2015; (2): 337-342. [Волокитина Е.С. Концессионные соглашения как эффективный механизм государственно-частного партнерства в сфере здравоохранения. *Master's Journal* 2015; (2): 337-342].

18. Scherbakova V.V. Analysis of the implementation of public-private partnerships in health in Samara region. *Fundamental'nye i prikladnye issledovaniya v sovremennom mire* 2015; (11-12): 109-114. [Щербакова В.В. Анализ реализации проектов государственно-частного партнерства в сфере здравоохранения по Самарской области. *Фундаментальные и прикладные исследования в современном мире* 2015; (11-12): 109-114].

19. Bedenko N.N. Public-private partnership in health care in the face of instability. *Vestnik Tverskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya «Ekonomika i upravlenie»* 2015; (2): 92-99. [Беденко Н.Н. Государственно-частное партнёрство в здравоохранении в условиях нестабильности. *Вестник Тверского государственного университета. Серия «Экономика и управление»* 2015; (2): 92-99].

20. Shipovalov A.G. Forms of public-private partnership in the implementation of functional health strategies in the regions of the Far North of Russia. In: *Topical issues of economic development: materials of the international scientific and practical conference. Omsk; 2015. p. 115-120.* [Шиповалов

А.Г. Формы государственно-частного партнерства при реализации функциональных стратегий здравоохранения в регионах Крайнего Севера России. В: Актуальные вопросы развития экономики : материалы международной научно-практической конференции. Омск; 2015. с. 115-120].

21. Leonova G.I., Nuzhnaya A.S. Public-private partnership in the field of healthcare. In: Science and Innovation in the XXI century: current issues, discoveries and achievements: collection of articles of the VII International Scientific and Practical Conference: in 3 parts. Part 2. Penza; 2017. p. 362-364. [Леонова Г.И., Нужная А.С. Государственно-частное партнерство в области здравоохранения. В: Наука и инновации в XXI веке: актуальные вопросы, открытия и достижения: сборник статей VII Международной научно-практической конференции: в 3 частях. Часть 2. Пенза; 2017. с. 362-364].

22. Nisan B.A. Scientific substantiation of organizational approaches to public-private partnership in healthcare: abstract dis. ... Doctor of Medical Sciences. Moscow; 2014. [Нисан Б.А. Научное обоснование организационных подходов к государственно-частному партнёрству в здравоохранении: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2014].

23. Gevorkyan A.R. Scientific substantiation of the restructuring of the urological service of municipal outpatient clinics on the principles of municipal-private partnership: abstract dis. ... Doctor of Medical Sciences. Moscow; 2018. [Геворкян А.Р. Научное обоснование реструктуризации урологической службы муниципальных амбулаторно-поликлинических учреждений на принципах муниципально-частного партнёрства : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2018].

24. Kontsevaya A.V., Balanova Yu.A., Myrzamatova A.O. et al. Economic losses due to oncologic diseases related to modifiable risk factors. Analiz riska zdorov'yu 2020; (1): 133-141. [Концевая А.В., Баланова Ю.А., Мырзаматова А.О. и др. Экономический ущерб онкологических заболеваний, ассоциированных с модифицируемыми факторами риска. Анализ риска здоровью 2020; (1): 133-141].

25. Dolgin V.I., Kiselyov I.L. Experience of public-private partnership in providing medical care for patients with malignant tumors of breast from Kursk region. Meditsinskii alfavit 2016; 1(25) (288): 59-61. [Долгин В.И., Киселев И.Л. Опыт государственно-частного партнерства для оказания медицинской помощи пациенткам Курской области со злокачественными новообразованиями молочной железы. Медицинский алфавит 2016; 1(25) (288): 59-61].

26. Ryabinin S.V., Volkov A.G., Chervyakova I.A. Medico-social aspects of programs public-private partnerships in Voronezh region. Prikladnye informatsionnye aspekty meditsiny 2018; 21(1): 237-243. [Рябинин С.В., Волкова А.Г., Червякова А.И. Медико-социальные аспекты реализации программ государственно-частного партнерства в Воронежской области. Прикладные информационные аспекты медицины 2018; 21(1): 237-243].

27. Dabagyan E.K. The role of the private sector in reforming the healthcare system: world experience and Russian practice : dis. ... Candidate of Economics. Moscow; 2018. [Дабагян Е.К. Роль частного сектора в реформировании системы здравоохранения: мировой опыт и российская практика : дис. ... канд. эконом. наук. М.; 2018].

28. Tkachenko A.E. The need for public-private partnership for the development of the system of palliative care for children in the regions of the Russian Federation. Onkopediatriya 2015; 2(3): 353-354. [Ткаченко А.Е. Необходимость государственно-частного партнерства для развития системы паллиативной помощи детям в регионах РФ. Онкопедиатрия 2015; 2(3): 353-354].

Сведения об авторах:

Важенин Андрей Владимирович – академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой Онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, ГБУЗ ЧОКЦОиЯМ, 454087, ул. Рылеева, д. 42, тел. 8(351)214 88 88, onco74@chelonco.ru

Новикова Светлана Владимировна – главный врач Центра амбулаторной онкологической помощи ООО «НовоМед», Магнитогорск, 455000, тел. 89123040777, novikova.sv@novomed-mc.ru (контактное лицо)

Тюков Юрий Аркадьевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, 454092, тел. 89127729862, tua111@rambler.ru

Autor Information:

Vazhenin Andrey Vladimirovich – Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Department of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, tel. 8 (351) 214 88 88, onco74@chelonco.ru

Novikova Svetlana Valerievna – Chief medical officer of the Outpatient Cancer Care Center, NovoMed LLC, Magnitogorsk, 455000, Chelyabinsk region, tel. + 79123040777, novikova.sv@novomed-mc.ru (contact person)

Tyukov Yuri Arkadievich – Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Department of Public Health and Healthcare of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 454092, Chelyabinsk, tel. +79127729862, tua111@rambler.ru

Для ссылки: Ситдикова О.Ф. Эффективность профилактики заболеваний пародонта среди курсантов ведомственного института, находящихся в условиях повышенного стресса / Ситдикова О.Ф., Кабирова М.Ф., Ситдикова Л.Х., Губина О.Ф., Порядин А.Ю., Ситдигов Ф.А. // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2021. – №2. – С. 70-76.

УДК: 616.314.18-002.4:577.27

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА СРЕДИ КУРСАНТОВ ВЕДОМСТВЕННОГО ИНСТИТУТА, НАХОДЯЩИХСЯ В УСЛОВИЯХ ПОВЫШЕННОГО СТРЕССА

Ситдикова О.Ф., Кабирова М.Ф., Ситдикова Л.Х., Губина О.Ф., Порядин А.Ю., Ситдигов Ф.А.

Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение Высшего Образования «Башкирский Государственный Медицинский Университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, 450006, Уфа, Башкортостан

THE EFFECTIVENESS OF THE PREVENTION OF PERIODONTAL DISEASES AMONG THE CADETS OF THE DEPARTMENTAL INSTITUTE WHO ARE UNDER INCREASED STRESS

Sitdikova O. F. , Kabirova M. F. , Sitdikova L. H. , Gubina O.F., Poryadin A.U., Sitdikov F.A.

РЕЗЮМЕ

Целью исследования явилось повышение эффективности профилактики стоматологических заболеваний у курсантов УЮИ, находящихся в условиях повышенного стресса.

Материалы и методы. Оценивались возрастные группы: первая группа курсантов в возрасте 17-19 лет и вторая в возрасте 20-22 года, с использованием индекса гигиены Грина-Вермиллиона (ОНИ-S), CPI, ортопантограммы (ОПТГ) для определения степени резорбции межальвеолярных перегородок (МКП).

Результаты. Обследованные курсанты были разделены на две группы: нуждающиеся в первичной профилактике заболеваний пародонта (1-40 человек с 17-19 лет) и лечении гингивита или пародонтита (192 человек с 20-22 лет) (не включены курсанты, имеющие дефекты зубных рядов, осложненные перегрузкой оставшихся зубов, отказавшиеся от лечения пародонтита – 13,1%). После санации зубов и пародонта в течении двух лет каждые полгода проводили наблюдение курсантов с проведением лечебно-профилактических мероприятий. При обследовании выявлены изменения в состоянии пародонта, структуре потребности в профилактике и лечении заболеваний пародонта, и их фактической трудоемкости. В итоге, эффективность профилактики заболеваний пародонта проявляется через год обследования и выражается в снижении распространенности заболеваний пародонта на 20,4% (за счет гингивита), в снижении их интенсивности по показателю CPI в 1,8 раз, в улучшении показателя гигиены полости рта ОНИ-S в 1,8 раза.

Ключевые слова: заболевания пародонта, курсанты, эффективность профилактики

SUMMARY

The aim of the study was to increase the effectiveness of the prevention of dental diseases in UYUI cadets who are under increased stress. Materials and methods. The age groups were evaluated: the first group of people aged 17-19 years and the second group aged 20-22 years, using the CPI index, orthopantomogram (OPTG), the degree of resorption of interalveolar partitions (MCP), the Green-Vermillion hygiene index (OHI-S). Data processing in the program Statistika 6.0. Results. The examined patients were divided into two groups: those in need of primary prevention of periodontal diseases (1-40 people from 17-19 years) and treatment of gingivitis or periodontitis (192 people from 20-22 years) (not included are persons with defects in the dentition, complicated by overloading of the remaining teeth, who refused treatment and surgical treatment of periodontitis – 13,1%). After dental rehabilitation and periodontal care, follow-up was carried out every six months for two years with the implementation of therapeutic and preventive measures.

Conclusion. The effectiveness of the prevention of periodontal disease is manifested through year dental examination and is expressed in the reduction of the prevalence of periodontal disease in 20,4% (due to gingivitis), in reduction of their intensity in the CPI of 1,8 times in the improvement of oral hygiene OHI-S 1,8 times.

Keywords: periodontal disease, cadets, the effectiveness of prevention

ВВЕДЕНИЕ

Профилактика заболеваний пародонта среди курсантов и слушателей УЮИ МВД РФ является важной частью в разделе оказания стоматологической помощи. Анализ показывает высокую распространенность заболевания пародонта, которая значительно увеличивается с возрастом. Почти 50% 18-летних курсантов необходимо обучать правилам гигиены полости рта, 20% –проводить профессиональную гигиену, а 30% курсантов в возрасте 20-22 лет нуждаются в уходе за состоянием слизистой оболочки десен, включая хирургическое лечение [5],рис.1.

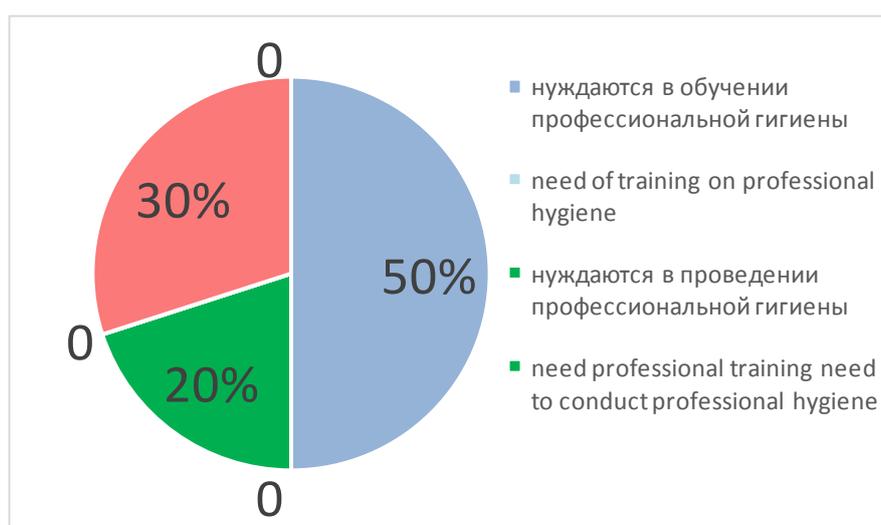


Рис. 1. Необходимость проведения профессиональной гигиены курсантам.

В УЮИ МВД РФ по РБ действует «Программа совершенствования стоматологической помощи курсантам УЮИ МВД РФ, находящихся в условиях повышенного стресса» (Медицинская часть №1 осуществляет медицинскую деятельность на основании лицензии Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития №ФС-02-01-002140 от 11 ноября 2011г. предоставленной Федеральному государственному учреждению здравоохранения «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел по Республике Башкортостан» «МСЧ МВД по Республике Башкортостан» на осуществление медицинской деятельности согласно приложению №3 и №4 по адресам: 450091, Республика Башкортостан, г.Уфа, ул. Муксинова, 2)[10].

Программа предусматривает следующие лечебно-организационные мероприятия в системе УЮИ МВД России по РБ, направленные на совершенствование профилактики и лечения заболеваний пародонта [9,10]:

– увеличение обеспеченности курсантов УЮИ МВД РФ специалистами стоматологами: на 1000 курсантов – 1 врач стоматолог, 1 медсестра;

– организация стоматологического кабинета на территории УЮИ МВД РФ по РБ с численностью обучающегося контингента около 1000 человек;

– проведение ежегодных осмотров и санации полости рта (включая пародонт) всем курсантам с использованием эффективных пломбирочных материалов и медикаментов;

– организация специализированных приемов по лечению заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта, кабинеты профессиональной гигиены полости рта;

– мониторинг и ситуационный анализ стоматологической заболеваемости курсантов с привлечением методов обследования ВОЗ для создания централизованного реестра стоматологической заболеваемости.

Цель исследования. Повышение эффективности профилактики стоматологических заболеваний у курсантов УЮИ, находящихся в условиях повышенного стресса.

Задачи исследования:

1. Изучить показатели пародонтологического статуса среди курсантов УЮИ МВД РФ по РБ.

2. Выявить необходимость применения методов первичной и вторичной профилактики заболеваний пародонта у курсантов УЮИ МВД РФ по РБ.

3. Провести в течение двух лет оценку эффективности профилактики и лечения заболеваний пародонта в зависимости от его исходного состояния и возрастной группы курсантов УЮИ МВД РФ по РБ.

4. Провести опрос среди курсантов с целью изучения их оценки эффективности профилактики заболеваний пародонта и осведомленности о факторах сохранения стоматологического здоровья.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследован пародонтологический статус и гигиена полости рта у курсантов УЮИ МВД РФ по РБ. У 232 курсантов от 19-22 лет определены: распространенность заболеваний пародонта, значение коммунального пародонтального индекса (СРІ) и его структура, индекс гигиены (ОНІ-S), степень резорбции межзубных костных перегородок (МКП) по данным ортопантограммы (ОПТ), скученность зубов (необходимость в ортодонтическом лечении) и вторичных деформаций зубных рядов (отсутствие 1 и более зубов).

На 1 курсанта определена потребность в проведении лечебно-профилактических мероприятий: в подборе средств индивидуальной гигиены, обучении мерам по уходу за тканями полости рта, в профессиональной гигиене полости рта, в местном лечебно-хирургическом (кюретаж пародонтальных карманов, лоскутные операции), ортодонтическом, ортопедическом лечении [1].

Все обследованные пациенты были разделены на две группы для проведения лечебно-профилактических мероприятий: нуждающиеся в первичной профилактике заболеваний пародонта (группа I – 40 человек с 17-19 лет) и лечения гингивита или пародонтита (группа II – 192 человека с 20-22 лет) (в исследование не включены лица, имеющие дефекты зубных рядов, осложненные перегрузкой оставшихся зубов, и отказавшиеся от ортодонтического лечения, от необходимого протезирования, а также отказавшиеся от хирургических методов лечения пародонтита – 13,1%)[2]. После санации полости рта курсанты УЮИ МВД РФ в течение двух лет каждые полгода наблюдались с проведением лечебно-профилактических мероприятий. На этапах диспансеризации прослеживались изменения состояния пародонта, структуры потребности в профилактике и лечении заболеваний пародонта, их фактической трудоемкости. В конце исследования был проведен опрос курсантов с целью изучения их мнения об эффективности профилактики заболеваний пародонта[4]. При анализе цифрового материала было рассчитано стандартное распределение Стьюдента с расчетом показателей: M – средняя арифметическая, s – среднеквадратическое отклонение, m – ошибка средней арифметической, t – критерий Стьюдента. Значимость различий определяли с помощью стандартной таблицы Стьюдента с учетом величины выборки (n)[3]. Расчеты проводились с помощью компьютерной программы Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Пародонтологический статус курсантов УЮИ МВД РФ по РБ характеризовался высокой распространенностью и тяжестью заболеваний пародонта с 17 лет. Распространенность заболеваний пародонта от 63,2% в группе до 19 лет достигала 100% после 20 лет (в среднем 83,7%). Индекс СРІ от $1,6 \pm 0,2$ в группе до 19 лет становился $5,4 \pm 0,3$ после 20 лет (в среднем $3,7 \pm 0,2$).

В структуре СРІ количество пародонтальных секстантов с наличием зубного камня увеличивалось с увеличением возраста за счет уменьшения секстантов с кровотечением; после 20 лет выявлялись исключенные секстанты с наличием пародонтального кармана. В соответствии с МКБ-10 острый гингивит (К.05.0) выявлен у 17,5% обследованных курсантов (в возрасте до 19 лет), хронический (К.05.1) – у 21,6% (преимущественно в возрасте до 20 лет), хронический пародонтит (К.05.3) – у 60,8% (в группе 20-22 лет) (рис.2.). Клинические диагнозы подтверждены данными ортопантограммы: резорбция межзубных костных перегородок выявлена у 35,2 % курсантов. У лиц до 19 лет резорбция МКП не обнаруживалась, в следующей возрастной группе резорбция была преимущественно начальной степени ($1/3$ – 22,5%, $1/2$ – 12,2%); после 22 лет распространенность резорбции на $1/2$ МКП становится больше, чем на $1/3$. Гигиена полости рта соответствовала удовлетворительной оценке у 23,3% обследованных, хорошей – у 13,9%, плохой – у 19,5% и неудовлетворительной – у 43,3%. В младших возрастных группах (от 17- 19 лет) ОНІ-S-6 был лучше.

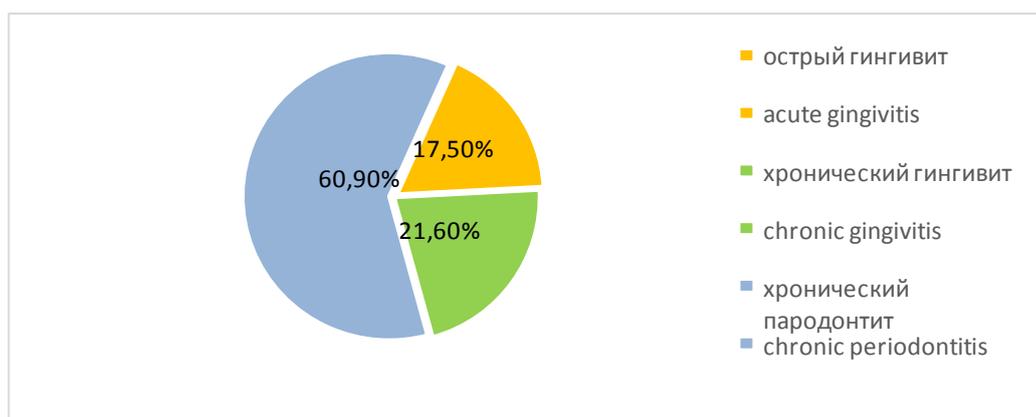


Рис. 2. Частота встречаемости заболеваний пародонта среди курсантов

Подвижность зубов не выявлена, в соответствии с потребностью в разных возрастных группах проведены следующие лечебно-профилактические пародонтальные мероприятия (наряду с лечением кариеса и его осложнений): обучение гигиене полости рта и подбор индивидуальных средств гигиены для 232 курсантов (100%), профессиональная гигиена полости рта – у 211 (86,1%), курс местной медикаментозной терапии гингивита и пародонтита – 205 курсантов (83,7%); кюретаж пародонтальных карманов – у 149 (60,8%); лоскутные операции на пародонте – у 32 (26,1%). Направлены на ортодонтическое лечение – 123 курсанта.

Через 2 года не произошло существенных изменений в пародонтологическом статусе в наблюдаемых группах за исключением четырех человек (1,6%), у трех из которых отмечено прогрессирование пародонтита (группа II– 1,5%) и развитие локализованного пародонтита в группе I (2,5%). Не изменились трудоемкость и стоимость профилактики заболеваний пародонта.

Таким образом, организация первичной и вторичной профилактики заболеваний пародонта среди курсантов УЮИ МВД РФ по РБ показала высокую эффективность. Получена высокая оценка проводимых оздоравливающих мероприятий по данным анкетирования курсантов УЮИ МВД РФ по РБ, которое выявило возросший уровень их информированности в вопросах сохранения стоматологического здоровья.

Выводы:

1. Стоматологический статус курсантов УЮИ МВД РФ по РБ характеризуется высокой распространенностью хронического гингивита (21,6%) и хронического пародонтита (60,8%), высокой интенсивностью поражения пародонта (СРІ $3,7 \pm 0,2$, резорбция МКП у 61,6%), неудовлетворительной гигиеной полости рта (62,8%), высокой потребностью в профессиональной гигиене полости рта (86,1%), хирургических методах лечения пародонтита (86,9%), ортодонтическом лечении (26,5%).

2. Значительная клиническая эффективность профилактики заболеваний пародонта проявляется через год стоматологической диспансеризации и выражается в снижении распространенности заболеваний пародонта на 20,4% (за счет гингивита), в уменьшении их интенсивности по показателю СРІ в 1,8 раз, в улучшении показателя гигиены рта ОНІ-S в 1,8 раза. Наиболее заметное улучшение показателей пародонтологического статуса отмечено в группе до 22 лет (снижение распространенности заболеваний пародонта на 35,1 %, СРІ– в 5,6 раз).

3. Целевое анкетирование среди курсантов УЮИ МВД РФ по РБ выявило высокую оценку проведенного комплекса профилактики заболеваний пародонта и хорошие знания факторов, способствующих сохранению стоматологического здоровья. При этом 13,1% курсантов отказались от полноценной стоматологической диспансеризации в связи с необходимостью проведения ортодонтического лечения, зубного протезирования и хирургических методов лечения пародонтита.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Tsepov L.M., Orekhova L.Yu., Nikolaev A.I., Mikheeva E.A. Some aspects of the etiology and pathogenesis of chronic inflammatory generalized periodontal diseases (literature review). *Periodontology*. 2005;(2):3-6. [Цепов Л.М., Орехова Л.Ю., Николаев А.И., Михеева Е.А. Некоторые аспекты этиологии и патогенеза хронических воспалительных генерализованных заболеваний пародонта (обзор литературы). *Пародонтология* 2005; (2):3-6].

2. Soldatova L.N., Iordanishvili A.K., Kerimkhanov K.A., Chernysh V.F. Structure of dentoalveolar anomalies in persons of military age. In: *Forensic medical science and practice: materials of scientific and practical conferences of young scientists and specialists*. Moscow; 2016;2:148-149. [Солдатова Л.Н., Иорданишвили А.К., Керимханов К.А., Черныш В.Ф. Структура зубочелюстных аномалий у лиц призывного возраста. В: *Судебно-медицинская наука и практика: материалы научно-практической конференции молодых ученых и специалистов*. М.; 2016;2:148-149].

3. Blaschkova S.L., Mustafina I.G., Khaliullina G.R. Diagnostic criteria for the risk of developing inflammatory periodontal diseases in persons undergoing orthodontic treatment. *Parodontologiya* 2015;20(3):57-60. [Блашкова С.Л., Мустафина И.Г., Халиуллина Г.Р. Диагностические критерии риска развития воспалительных заболеваний пародонта у лиц, находящихся на ортодонтическом лечении. *Пародонтология* 2015;20(3):57-60].

4. Iordanishvili A. K., Soldatkina A. S. Diseases of organs and tissues of the oral cavity in young people. *Institut stomatologii* 2015; (3):38-40. [Иорданишвили А.К., Солдаткина А.С. Заболевания органов и тканей полости рта у лиц молодого возраста. *Институт стоматологии* 2015;(3):38-40].

5. Solov'eva O.A., Eremenko A.V., Khybyrtova A.M. et al. Review of methods of treatment of various forms of periodontitis. In: *Main problems in modern medicine: collection of scientific papers on the results of the international scientific and practical conference*. Volgograd; 2014. p. 127-129. [Соловьева О.А., Еременко А.В., Хыбыртова А.М. и др. Обзор способов лечения различных форм пародонтитов. В: *Основные проблемы современной медицины: сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции*. Волгоград; 2014. с. 127-129].

6. Iordanishvili A.K., Soldatkina A.S. Dental diseases in persons of military age. *Vestnik Rossiiskoi Voenno-meditsinskoi akademii* 2015;4(52):106-108. [Иорданишвили А.К., Солдаткина А.С. Стоматологические заболевания у лиц призывного возраста. *Вестник Российской Военно-медицинской академии* 2015;4(52):106-108].

7. Soldatova L.N., Iordanishvili A.K., Kerimkhanov K.A., Chernysh V.F. Structure of dentoalveolar anomalies in persons of military age. In: *Forensic medical science and practice: materials of scientific and practical conferences of young scientists and specialists*. Moscow; 2016; 2:148-149.

[Солдатова Л.Н., Иорданишвили А.К., Керимханов К.А., Черныш В.Ф. Структура зубочелюстных аномалий у лиц призывного возраста. В: *Судебно-медицинская наука и практика: материалы научно-практической конференции молодых ученых и специалистов*. М.; 2016;2:148-149].

8. Dmitrieva L.A. *Periodontitis*. Moscow: MEDpress-inform; 2013. [Дмитриева Л.А. *Пародонтит*. М.: МЕДпресс-информ; 2013].

9. On Approval of the Regulations on Military Medical Examination: Resolution of the Government of the Russian Federation of 04.07.2013 №565 (ed. of 01.06.2020). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_149096 (accessed 01.04.2021). [Об утверждении

Положения о военно-врачебной экспертизе : Постановление Правительства РФ от 04.07.2013 №565 (ред. от 01.06.2020). URL : http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_149096 (дата обращения : 01.04.2021)].

10. On the requirements for the state of health of citizens entering the service of the internal affairs bodies of the Russian Federation and employees of the internal affairs bodies of the Russian Federation, lists of additional mandatory diagnostic tests conducted before the start of the medical examination, forms of documentation required for the activities of military medical commissions, the procedure for conducting a control examination and re-examination, and on the recognition of certain regulatory legal acts as invalid: Order of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation №190 of 02.04.2018. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71835384> (accessed 01.04.2021). [О требованиях к состоянию здоровья граждан, поступающих на службу в органы внутренних дел Российской Федерации, и сотрудников органов внутренних дел Российской Федерации, перечнях дополнительных обязательных диагностических исследований, проводимых до начала медицинского освидетельствования, формах документации, необходимых для деятельности военно-врачебных комиссий, порядке проведения контрольного обследования и повторного освидетельствования и о признании утратившими силу некоторых нормативных правовых актов: Приказ Министерства Внутренних Дел Российской Федерации №190 от 02.04.2018. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71835384> (дата обращения: 01.04.2021)].

Сведения об авторах:

Ситдикова Олеся Фавиловна – заочный аспирант кафедры терапевтической стоматологии с курсом ИДПО, Башкирский Государственный Медицинский Университет, г. Уфа, Россия, тел. 89273007947, jdreams@ya.ru, ORCID: 0000-0001-7639-5297

Кабирова Миляуша Фаузиевна – д.м.н., декан стоматологического факультета, профессор кафедры терапевтической стоматологии с курсом ИДПО, Башкирский Государственный Медицинский Университет, г. Уфа, kabirova_milya@list.ru, ORCID: 0000-0002-0372-8617

Ситдикова Лидия Халитовна – преподаватель биологии и химии высшей категории, заслуженный учитель РБ, ветеран труда, г. Уфа, sitdikova-liga.62

Губина Оксана Фавильовна – врач-невролог ФКУЗ МСЧ МВД РФ, г. Уфа, saetgareeva.oksana@gmail.com

Порядин Арсений Юрьевич – старший лейтенант, сотрудник МВД, г. Уфа, jdreamshi@gmail.com

Ситдииков Фавиль Ахтямович – преподаватель кафедры профессиональной подготовки УЮИ МВД РФ, г. Уфа, jdreams@ya.ru

Требования к оформлению материалов

Общие правила:

1. Текст статьи подается в формате Microsoft Office Word.
2. Язык статьи: русский или английский.
3. Если статья написана на русском языке, обязателен перевод на английский язык (Ф.И.О. авторов, официальное название учреждений авторов, адреса, название статьи, резюме статьи, ключевые слова, информация для контакта с ответственным автором, а также список литературы (References)).

4. Объем рукописи с учетом таблиц, иллюстраций, списка литературы не менее 25 стр. для обзорных статей и 20 стр. для прочих материалов. Статьи большего объема печатаются только по согласованию с редакционной коллегией.

5. Шрифт Times New Roman 14, интервал — 1,5, ширина всех полей — 2,5 см, абзацный отступ (красная строка) — 1,27.

6. Нумерация страниц начинается с титульного листа.

7. Автоматический перенос слов запрещен.

8. При использовании рисунков, таблиц, схем, фотокопий, представленных в опубликованных ранее материалах, необходимы ссылки на авторов и источники публикации, а также разрешение на использование.

9. В конце статьи оформляют сведения об авторах.

10. Статьи предоставляются с сопроводительным письмом, содержащим информацию о том, что:

1) документ не находится на рассмотрении в другом месте;

2) статья не была ранее опубликована;

3) все авторы читали и одобрили рукопись;

4) документ содержит полное раскрытие конфликта интересов;

5) автор(ы) несут ответственность за достоверность представленных в рукописи материалов;

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

Авторство:

1. Каждый автор вносит значимый вклад в представленную для опубликования работу.

2. Если в авторском списке рукописи представлены более 4 авторов, желательно указание вклада в данную рукопись каждого автора в сопроводительном письме.

3. Если авторство приписывается группе авторов, все члены группы должны отвечать всем критериям и требованиям для авторов.

4. Для экономии места члены группы исследователей могут быть перечислены отдельным списком в конце статьи.

5. Участие авторов в работе, представленной в рукописи, может быть следующее:

1) разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных;

2) обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания;

3) окончательное утверждение на представление рукописи.

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

Содержание рукописи:

1. Титульный лист: начинается с информации:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3. Текст:

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

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

3) В заголовке работы указывается МНН лекарственных средств. Исключения — случаи, когда использование торговых названий обосновано по существу (при публикации результатов исследований био- или терапевтической эквивалентности препаратов). Торговое название в тексте используется не более 2 раза на стандартную страницу (1800 зн. с пробелами).

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

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

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

4.Статистика:

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

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

5.Благодарности:

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

6.Ссылки:

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

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

3) Список литературы составляется в порядке цитирования авторов.

4) Используйте Index Medicus для поиска сокращений названий журналов.

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

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

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

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

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

Примеры оформления ссылок по рекомендациям NLM:

Статьи из журналов, разделенных на тома:

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

Статьи из журналов, разделенных наномера:

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

Русскоязычные источники с транслитерацией:

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

Книги:

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

Глава в книге:

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

Графики, схемы, рисунки:

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

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

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

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

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

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

7) Особенности фото отмечаются стрелками. Все символы, стрелки и надписи на полутоновых иллюстрациях должны контрастировать с фоном.

8) Все используемые сокращения определяются или после их первого упоминания в легенде, или в алфавитном порядке в конце каждой легенды.

9) Все используемые символы (стрелки, окружности и т.п.) должны быть объяснены.

10) Если используются данные, публиковавшиеся ранее, желательно указание на письменное разрешение от издателя.

8. Таблицы:

1) Печатаются через двойной интервал, имеют номер, соответствующий порядку упоминания в тексте, и название.

2) В таблицах указывается размерность показателей и форма представления данных ($M \pm m$; $M \pm SD$; Me ; Mo ; перцентили и т.д.).

3) Все цифры, итоги и проценты в таблицах должны быть тщательно выверены, а также соответствовать своему упоминанию в тексте.

4) Таблицы имеют заголовки колонок и строк, соответствующие их содержанию. Данные, представленные в таблицах, не дублируются в тексте или рисунке.

5) При необходимости приводятся пояснительные примечания ниже таблицы.

6) Сокращения перечисляются в сноске под таблицей в алфавитном порядке. Символы сносок приводятся в следующем порядке: *, †, ‡, §, ||, #, **, † † и т.д.

7) Если используются таблицы, публиковавшиеся ранее, желательно указание на письменное разрешение от издателя.