

ISSN 2541-8866

ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

выпуск № 1 - 2022



ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический рецензируемый журнал № 1, 2022

ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
Научно-практический рецензируемый журнал

Журнал зарегистрирован Управлением Роскомнадзора по Челябинской области Федеральной службы по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия. Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ №ТУ74-00953 от 20 мая 2013г.

Журнал входит в Перечень научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России

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

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

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

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

Номер подписан в печать 30.03.2022 г. Фактически 30.03.2022 г. Дата выхода 30.03.2022 г.
Распространяется бесплатно. Подписной индекс: П5518.

Перепечатка материалов допускается только с письменного разрешения редакционного совета

16+
Тираж: 500 экземпляров
Выходит не менее 2 раз в год

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

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

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

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

Технические редакторы:
Семенова Н.В.
Францева О.В.

SOUTH URAL MEDICAL JOURNAL

Scientific and practical journal № 1, 2022

SOUTH URAL MEDICAL JOURNAL
Scientific and practical peer-reviewed journal

The journal is registered by the Department of Roskomnadzor for the Chelyabinsk Region of the Federal Service for Supervision of Compliance with Legislation in the Field of Mass Communications and Protection of Cultural Heritage. Certificate of registration of the mass media PI no. TU74-00953 dated May 20, 2013.

The journal is on the List of the leading peer-reviewed scientific journals and editions recommended by the State Commission for Academic Degrees and Titles Russian Ministry of Education and Science

Editorial address: 454048, Chelyabinsk, street Yablochkina, 24

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

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

Publisher:
The magazine printed the original layouts in South Ural State Humanitarian and Pedagogical University, 69 Lenin Ave., Chelyabinsk, 454080 Room signed print on schedule 30.03.2022. In fact 30.03.2022. Release date 30.03.2022
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 at least 2 times a year

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

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

Members of the editorial Board:
Abramovskiy O. S., MD, associate Professor (Chelyabinsk)
Arifov S. S., MD, Professor (Uzbekistan)
Baltabayev M. K., MD, Professor (Kyrgyzstan)
Vazhenin A.V., MD, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences (Chelyabinsk)
Vasiliev Y.S., MD (Chelyabinsk)
Gizinger O. A., Sc. D., associate Professor (Moscow)
Dolgushina V. F., MD, Professor (Chelyabinsk)
Evstigneeva N. P., MD (Yekaterinburg)

Kazachkov E. L., MD, Professor (Chelyabinsk)
Kokhan M. M., MD, Professor (Ekaterinburg)
Latushina L. S., MD, associate Professor (Chelyabinsk)
Malova I. O., doctor of medical Sciences, Professor (Irkutsk)
Molochkov V. A., MD, Professor (Moscow)
Okhlopov V. A., MD, Professor (Moscow)
Privalov A. V., MD, Professor (Chelyabinsk)
Sergeeva I.G. MD, Professor (Novosibirsk)
Simbirtsev A. S., MD, Professor, corresponding member of RAS (Saint Petersburg)
Khismatullina Z. R., MD, Professor (Ufa) Shishkova Y. S., MD, associate Professor (Chelyabinsk)
Shanazarov N. A., MD, associate Professor (Chelyabinsk)
Sperling N. V., MD, Professor (Saint Petersburg)
Yutskovskaya J. A., MD, Professor (Moscow)

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

Содержание

Коннов П.Е., Орлов Е.В., Жестков А.В., Перстенева Н.П. Особенности аллергологического профиля хронического актинического дерматита: проспективное нерандомизированное контролируемое исследование -----	5
Подчасов В.Н., Ковалевская-Кучерявенко Т.В., Кох Н.В., Макеев О.А., Сергеева И.Г. Высокочастотное ультразвуковое сканирование кожи как метод контроля биологической терапии воспалительных заболеваний кожи -----	17
Кузнецова Е.К., Кудревич Ю.В., Зиганшин О.Р., Долгушин И.И., Латанская О.А. Анализ корреляционных связей процессов воспаления и регенерации кожи при лазерном воздействии у пациентов косметологического профиля -----	32
Балтабаев А.М., Балтабаев М.К. Клинический опыт противорецидивного лечения гнездной алопеции -----	40
Дольникова О.А., Зиганшин О.Р., Летяева О.И., Сумеркина В.А., Пяткова Д.Е. Цитокиновый профиль пациентов с рецидивирующим генитальным герпесом --	59
Кудревич Ю.В., Кузнецова Е.К., Зиганшин О.Р., Долгушин И.И., Латанская О.А. Алгоритм выбора методов коррекции возрастных изменений кожи -----	68
Костин Р.К., Малюгин Д.А., Хачатуров М.В. Взаимосвязь микробиоты и аллергических реакций, эффективность пробиотиков и пребиотиков в устранении симптомов аллергии -----	76
Семенов Ю.А., Чижевская А.В., Москвичева М.Г., Долгушина В.Ф., Казачков Е.Л. Анализ динамики показателей перинатальной смертности по г. Челябинск в современных условиях -----	87
Сташкевич Д.С., Хромова Е.Б., Девальд И.В., Ходус Е.А., Бурмистрова А.Л. Галлотипы TNFA-HLA DQA1; TNFA-HLA DQB1 при ревматоидном артрите -----	95
Тюков Ю.А., Ленивцева А.А., Иванова М.А., Мещихина А.К. Динамика социального статуса вич-инфицированных пациентов в Челябинской области -----	105

Богатенков К.А., Афанасьева Н.Г.

**Методика отсроченного пэт/кт-исследования с 18F-FDG
как вспомогательного инструмента для оценки метастатического
поражения лимфоузлов у впервые выявленных пациенток
с раком шейки матки----- 113**

Евстафеева Е.А., МIRONЧЕНКО М.Н.

**Качество жизни женщин с благоприятным и неблагоприятным
течением рака молочной железы ----- 125**

Требования к оформлению материалов ----- 131

Для ссылки: Коннов П.Е., Особенности аллергологического профиля хронического актинического дерматита: проспективное нерандомизированное контролируемое исследование / Коннов П.Е., Орлов Е.В., Жестков А.В., Перстенева Н.П. // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2022. – №1 – С.5-16

УДК: 616.5-001.15-056.3-07

ОСОБЕННОСТИ АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ ХРОНИЧЕСКОГО АКТИНИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА: ПРОСПЕКТИВНОЕ НЕРАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Коннов П.Е., Орлов Е.В., Жестков А.В., Перстенева Н.П.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Чапаевская д.89, г. Самара, 443099, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Хронический актинический дерматит (ХАД) – это типичный представитель дерматозов с аномальной фоточувствительностью, иммунологически опосредованный фотодерматоз, характеризующийся зудящими экзематозными поражениями на участках кожи, подверженных воздействию солнечных лучей.

Цель исследования – изучение особенностей аллергологического и иммунологического профиля пациентов с ХАД.

Методы. Проведено обследование пациентов с ХАД с целью изучения и анализа клинических, аллергологических и иммунологических характеристик ХАД. Для количественного и качественного определения спектра растительных аллергенов, проводилось определение общего и аллерген-специфических IgE в сыворотке с помощью твёрдофазного иммуноферментного анализа. Кроме того, было проведена постановка стандартизированного патч-теста «Аллертест» также с качественной и количественной оценкой полученных результатов.

Результаты. В исследование включены 65 пациентов, разделённых по клиническим характеристикам и тяжести проявления: 1 группа (EASI < 10) 18 человек, 2 группа (EASI 10-25) – 26 человек и 3 группа (EASI > 25) – 21 пациент. При оценке патч-теста в группах больных с ХАД в порядке убывания частоты встречающихся причинно-значимых аллергенов отмечались смесь карбаматов, калия дихромат, канифоль, кобальта хлорид, смесь производных тиурама, ароматизаторы. Чаще всего выявлялись кожные реакции для смеси карбаматов – 34% (22 пациента), реже – 14% (9 пациентов) для смеси производных тиурама и ароматизаторов. При попарном сравнении с помощью U-критерия Манн-Уитни достоверных различий в группах не выявлено.

При оценке аллерген-специфических IgE в сыворотке с помощью твёрдофазного иммуноферментного анализа больше всего было выявлено положительных тестов к амброзии (16,94%), полыни (15,40%) и тимopheевке (12,32%). Низкое и умеренно высокое содержание аллерген-специфических IgE регистрируется на одуванчик, лисохвост, березу, ольху, ежу, лебеду, овсяницу, чертополох.

Заключение. На основании проведённого исследования можно отметить, что при ХАД отмечается не только аномальная фоточувствительность, но и сенсibilизация к ряду компонентов стандартизированного диагностического патч-теста «Аллертест» и к растительным аллергенам. Аллергологическое тестирование является важным инструментом диагностики при подозрении на ХАД.

Ключевые слова: хронический актинический дерматит, фоточувствительный дерматит, сенсibilизация к компонентам стандартизированного патч-теста, сенсibilизация к растительным аллергенам

FEATURES OF THE ALLERGOLOGICAL PROFILE OF CHRONIC ACTINIC DERMATITIS: A PROSPECTIVE NON-RANDOMIZED CONTROLLED STUDY

Konnov P.E., Orlov E.V., Zhestkov A.V., Persteneva N.P.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 89 Chapayevskaya str., Samara, 443099, Russia

Resume

Introduction. Chronic actinic dermatitis (HAD) is a typical representative of dermatoses with abnormal photosensitivity, immunologically mediated photodermatosis characterized by itchy eczematous lesions on skin areas exposed to sunlight.

The aim of the study was to study the features of the allergological and immunological profile of patients with HAD.

Methods. A survey of patients with HAD was conducted in order to study and analyze the clinical, allergological and immunological characteristics of HAD. For quantitative and qualitative determination of the spectrum of plant allergens, the determination of total and allergen-specific IgE in serum was carried out using solid-phase enzyme immunoassay. In addition, the standardized patch test "Allertest" was also performed with a qualitative and quantitative assessment of the results obtained.

Results. The study included 65 patients divided by clinical characteristics and severity of manifestation: group 1 (EASI < 10) 18 people, group 2 (EASI 10-25) - 26 people and group 3 (EASI > 25) - 21 patients. When evaluating the patch test in groups of patients with HAD, in descending order of the frequency of causally significant allergens, a mixture of carbamates, potassium dichromate, rosin, cobalt chloride, a mixture of thiuram derivatives, flavors were noted. Skin reactions were most often detected for a mixture of carbamates - 34% (22 patients), less often - 14% (9 patients) for a mixture of thiuram derivatives and flavors. Pairwise comparison using the Mann-Whitney U-test revealed no significant differences in the groups.

When assessing allergen-specific IgE in serum using solid-phase enzyme immunoassay, the most positive tests were detected for ragweed (16.94%), wormwood (15.40%) and timothy (12.32%). A low and moderately high content of allergen-specific IgE is recorded for dandelion, foxtail, birch, alder, hedgehog, swan, fescue, thistle.

Conclusion. Based on the conducted research, it can be noted that with HAD, not only abnormal photosensitivity is noted, but also sensitization to a number of components of the standardized diagnostic patch test "Allertest" and to plant allergens. Allergological testing is an important diagnostic tool for suspected HAD.

Keywords: chronic actinic dermatitis, photosensitive dermatitis, sensitization to components of a standardized patch test, sensitization to plant allergens

ВВЕДЕНИЕ

Изменение климатических условий, ухудшение этиологии окружающей среды, прием препаратов вызывающих фототоксические и фотоаллергические реакции, а также избыточная инсоляция, способствуют увеличению патологии кожи, при которой солнечный свет имеет патогенетическое значение. Хронический актинический дерматит (ХАД) – это типичный представитель дерматозов с аномальной фоточувствительностью. Ранее считалось, что это заболевание встречается относительно редко, 1-5:10000 случаев, но сегодня отдельные исследователи отмечают увеличение его распространённости [1].

Для хронического актинического дерматита присуща аномальная фоточувствительность. Заболевание аккумулирует в себя актинический ретикулоид, дерматит от воздействия солнечного света и фоточувствительную экзему [2, 3]. Это заболевание кожи является иммунологически опосредованным фотодерматозом, при котором появляются зудящие экзематозные поражения кожи, на участках подверженных инсоляции [4].

«Этому заболеванию подвержены в основном мужчины среднего и пожилого возраста» [5]. «Течение заболевания может быть тяжелым, что приводит к потере трудоспособности. При диагностике ХАД опираются на три основных критерия: 1) аномальная фоточувствительность при воздействии минимальных эритемных доз УФ-А и УФ-В; 2) экзематозный процесс на облученных и иногда необлученных участках кожи; 3) патоморфологические изменения, напоминающие хроническую экзему» [6].

«Патогенез ХАД до сих пор полностью не выяснен. В современных литературных источниках мнения неоднозначны. Некоторые исследователи считают, что данное заболевание относится к псевдолимфоме, индуцированной инсоляцией. Гистологическая картина ХАД при тяжёлом течении может напоминать грибовидный микоз. Есть мнение, что постоянная антигенная стимуляция давнего активного ХАД имеет потенциал для преобразования ХАД в кожную Т-клеточную лимфому (КТКЛ), однако это происходит исключительно редко» [10].

«Клиническими и гистологическими особенностями являются наличие в основном CD8⁺ Т-клеток в дерме и паттерны адгезии активированных молекул в ХАД, которые напоминают картину аллергического контактного дерматита и атопической экземы» [7]. «Пациенты с ХАД имеют аномальные фотореакции на УФ-А и УФ-В и иногда на видимый свет» [8, 9].

В то же время предполагается, что ХАД может быть связан с атопическим процессом [10] и в патогенезе этого заболевания не последнюю роль играет контактная аллергия, которая или предшествует и/или сопутствует ХАД в виде аллергического контактного дерматита и экземы [11-13].

«Хорошо известными аллергенами являются олеосомы, полученные из семейства сложноцветных, ароматические вещества, компоненты входящие в состав резины. Механизмы, посредством которых контактная аллергия или фотоаллергия приводят к возникновению ХАД, остаются неясными.

Клинически ХАД представляет собой экзематозные изменения, несущие хронический или подострый, реже острый характер. Чешуйчатая лихенификация и инфильтрированные бляшки возникают на открытых солнцу участках кожи лица, волосистой части головы, на спине и шее, на верхней части груди и тыльной поверхности рук и кистей. Инфильтрация кожи приводит к акцентированию пятен на коже лица, имеется редкая тенденция к «львиному лицу» в тяжелых случаях, которые трактуются как актинический ретикуллоид. Не подвергавшиеся облучению участки кожи также могут вовлекаться в процесс но, как правило, спустя несколько лет. Тяжелый ХАД может представлять собой генерализованную эритродермию с более заметными изменениями на открытых участках.

Фотопробы облученной кожи являются необходимыми, чтобы установить окончательный диагноз ХАД» [3]. «Эти испытания вызывают эритему, отек и высокую папулезную реакцию при низких дозах облучения у пациентов с ХАД (здоровым людям необходима более высокая доза), что приводит к снижению 24-часовой минимальной эритематозной дозы (МЭД). Тестирование с помощью монохроматора позволяет оценить отдельные диапазоны длин волн УФ и видимого спектра света и тем самым определить точные длины волн, которые вызывают данное состояние у людей, что впоследствии помогает оптимизировать их лечение» [14]. «Длины волн, вызывающие патологию, следующие: УФ-В 280-315 нм – почти у всех пациентов, УФ-А 315–400 нм – у некоторых пациентов и видимый свет – в нескольких редких случаях» [13, 15-18].

К сожалению, в отечественной литературе мало освещена проблема ХАД. Аллергологическое и иммунологическое обследования наблюдавшихся нами больных дополняет характеристику рассматриваемой кожной патологии при ХАД.

Цель исследования – изучение особенностей аллергологического и иммунологического профиля пациентов с хроническим актиническим дерматитом.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Было обследовано 65 больных с клиническими проявлениями хронического актинического дерматита, проходивших обследование и лечение в условиях круглосуточного стационара отделения дерматологии Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Дизайн работы построен в виде проспективного нерандомизированного контролируемого исследования с распределением в группы согласно предварительно определённым критериям.

Критерии соответствия. Критерии включения в исследование: лица, вошедшие в клиническую группу, имели возраст старше 40 лет и верифицированный диагноз «Хронический актинический дерматит» (L57.1 по МКБ-10). Помимо специфической клинической картины диагноз подтверждался фототестом, который определяет спектр действия и степень светочувствительности.

Критерии исключения: другие фоточувствительные дерматозы не соответствующие критериям постановки диагноза ХАД.

Условия проведения. Исследование проведено в отделении дерматовенерологии Клиник ФБГОУ ВО Самарского государственного медицинского университета Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Продолжительность исследования. Настоящее исследование выполнялось в течение последних 6 лет (с января 2015 по декабрь 2020г), по результатам анамnestического, комплексного клинико-функционального и лабораторных обследований.

Описание медицинского вмешательства. Пациентам, находившимся на обследовании, для оценивания аллергологических и иммунологических характеристик ХАД проводились определение общего и аллерген-специфических IgE в сыворотке крови с помощью твёрдофазного иммуноферментного анализа и постановка стандартизованного патч-теста на кожу спины с оценкой качественных и количественных характеристик полученных результатов через 24, 48 и 72 часа.

Исходы исследования

Основной исход исследования. Основным исходом исследования стали полученные результаты, характеризующие и уточняющие аллергологический профиль пациентов с хроническим актиническим дерматитом. Уточнены какие тестируемые аллергены наиболее часто встречаются.

Дополнительные исходы исследования. Проанализировано возможное влияние полученных положительных результатов на развитие контактной аллергии и течение заболевания у пациентов с хроническим актиническим дерматитом.

Методы регистрации исходов

Определение уровня общего IgE проводилось иммуноферментным методом (набор реагентов фирмы «ДИАплюс», Россия) и выражались в МЕд/мл.

Для определения аллерген-специфических IgE в сыворотке крови применялся хемилюминесцентный метод (MAST CLA аллерген-специфическое исследование), где использовались реагенты и оборудование (CLA-1 люминометр) фирмы MEDLAND SYSTEMS (Нидерланды), а также метод – твердофазный иммуноферментный анализ с набором реагентов TOP-скрин и IMMUNODOT («CMG Laboratories», Швейцария) и ImmunoCAP («Pharmacia Diagnostics AB», Швеция).

Анализ в подгруппах

В исследованиях в группах была проведена оценка и анализ результатов данного патч-теста. «Оценка проводилась через 48-72 часов после экспозиции аллергена на коже и через 30 минут после удаления пластин. Тестирование учитывало количество положительных меток и степень выраженности воспалительной реакции в метках. Качественная оценка теста включала наличие элементов сыпи на коже в месте контакта с аллергеном и оценивалась в 1 балл. Количественная оценка включала в себя градацию элементов сыпи по степени выраженности: 0 баллов – клинический эффект отсутствует, 1 балл (+) – слабopоложительная реакция: эритема, инфильтрация, разрозненные папулы, 2 балла (++) –

положительная реакция: эритема, инфильтрация, папулы, разрозненные везикулы, 3 балла (+++) – резко положительная реакция: слившиеся везикулы/буллезная реакция» (Иванов О.Л. и соавт., 2006). Для количественного и качественного определения спектра растительных аллергенов, проводилось определение общего и аллерген-специфических IgE в сыворотке крови с помощью твёрдофазного иммуноферментного анализа.

Статистическая обработка

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки составил 65 пациентов. Учитывая анализ литературы и опыт предыдущих собственных исследований, считаем, что данный размер выборки достаточен для подобного рода исследований.

Методы статистического анализа данных. Полученные данные заносились в таблицы Excel и обрабатывались с помощью программы Statistica 13 и MS Office Excel 2010. Для описания полученных в исследовании результатов были рассчитаны доли пациентов, построены 95% доверительные интервалы для долей. Для сравнения независимых групп был использован непараметрический критерий Манна-Уитни (U-критерий). Все расчеты проводились с достоверностью 95%.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования. В исследование вошли 65 пациентов (63 мужчины и 2 женщины) с клиническими проявлениями хронического актинического дерматита. Основной контингент больных – лица старше 40 лет – 61 пациент (93,9%), причем в возрасте от 50 до 60 лет этот показатель составил 64,6% (42 пациента), старше 60 лет – 21 пациент (32,3%), возраст остальных больных (3,1%) – 39-50 лет.

В зависимости от тяжести течения заболевания, частоты обострений, распространенности поражения, клинической картины и гистологических признаков все больные были разделены на 3 группы, представленные в блок-схеме (рис.1)

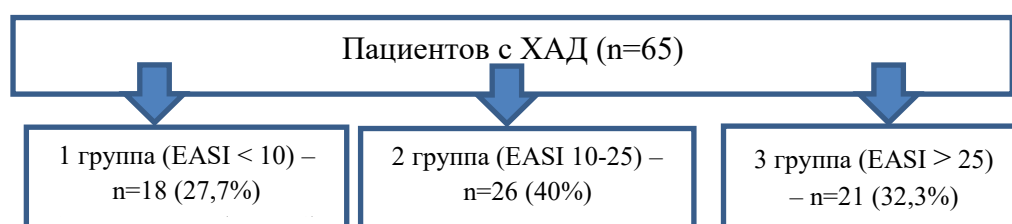


Рис 1. Разделение на группы пациентов с ХАД по степени тяжести (n=65)

Основные результаты исследования

При оценке патч-теста в группе больных с ХАД (рис. 2) в порядке убывания частоты встречающихся причинно-значимых аллергенов отмечались смесь карбаматов, калия дихромат, канифоль, кобальта хлорид, смесь производных тиурама, ароматизаторы. Чаще всего выявлялись кожные реакции для смеси карбаматов – 34% (22 пациента), реже – 14% (9 пациентов) для смеси производных тиурама и ароматизаторов.

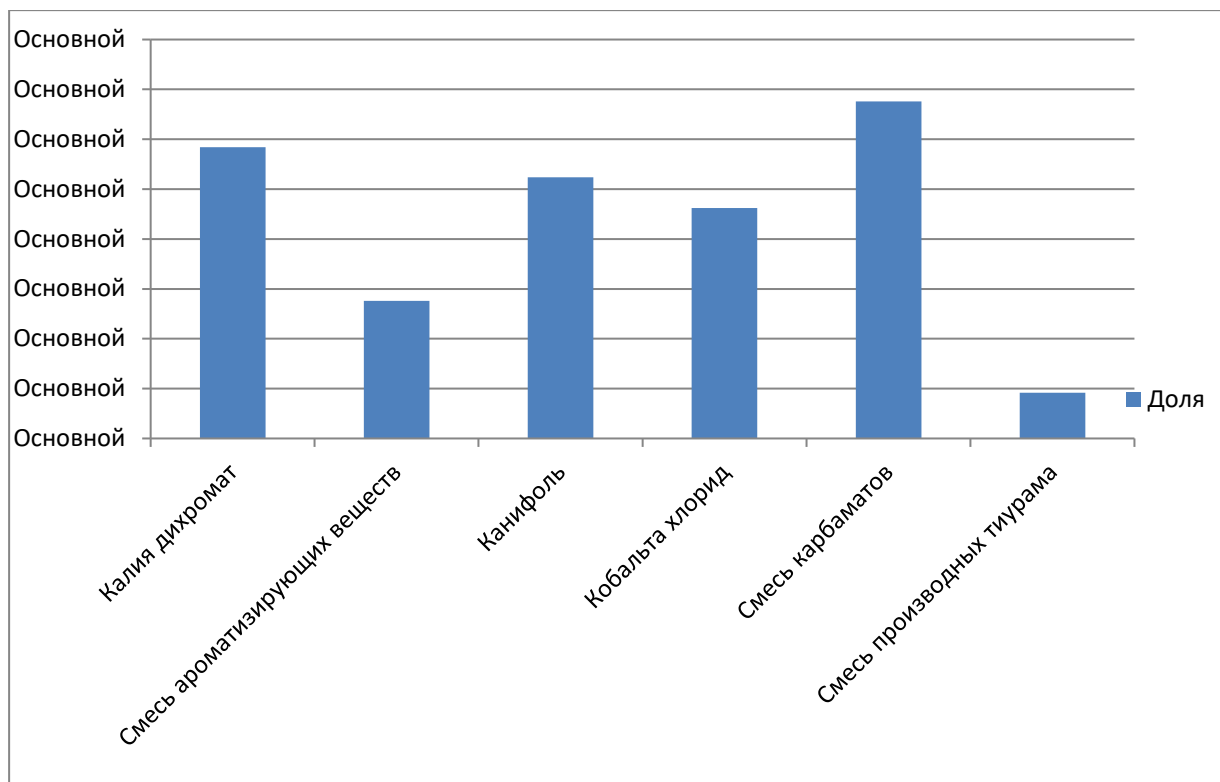


Рис 2. Качественные показатели патч-теста в баллах у больных ХАД (n=65)

При количественной оценке патч-теста (рис. 3) выявлены (в порядке убывания баллов) аллергены, на которые обнаружены наиболее выраженные реакции организма обследованных пациентов с ХАД: смесь карбаматов, калия дихромат, канифоль, кобальта хлорид, ароматизаторы.

Для объективизации различий между представителями 1-3 групп с ХАД, сформированными с учетом особенности клиники и тяжести заболевания при проведении патч-теста, нами проведен сравнительный анализ средних баллов количественной части данного исследования (рис. 4). Однако при попарном сравнении достоверных различий в группах не выявлено.

Ещё одним этапом исследования стало проведение тестирования на сенсibilизацию к растительным аллергенам. В рис. 5 представлены сравнительные результаты ИФА с тестируемыми растительными аллергенами.

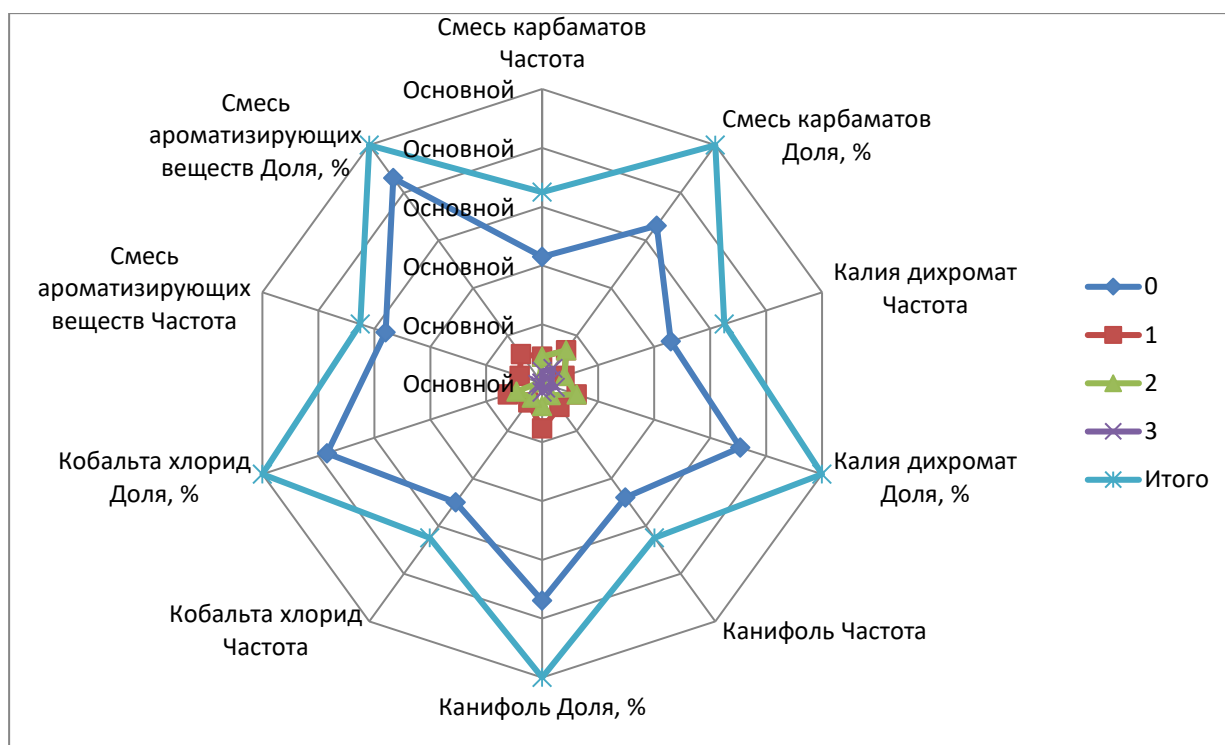


Рис 3. Количественные показатели значимых меток патч-теста в баллах у больных ХАД (n=65)

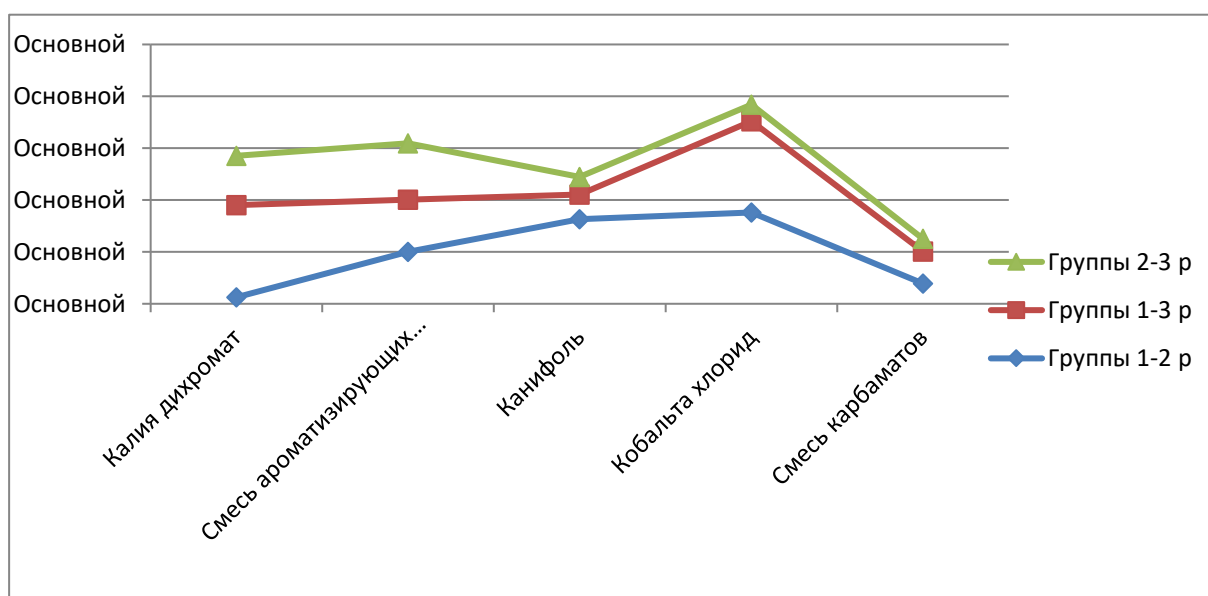


Рис 4. Достоверность различий баллов по количественному анализу патч-теста в исследуемых группах больных ХАД

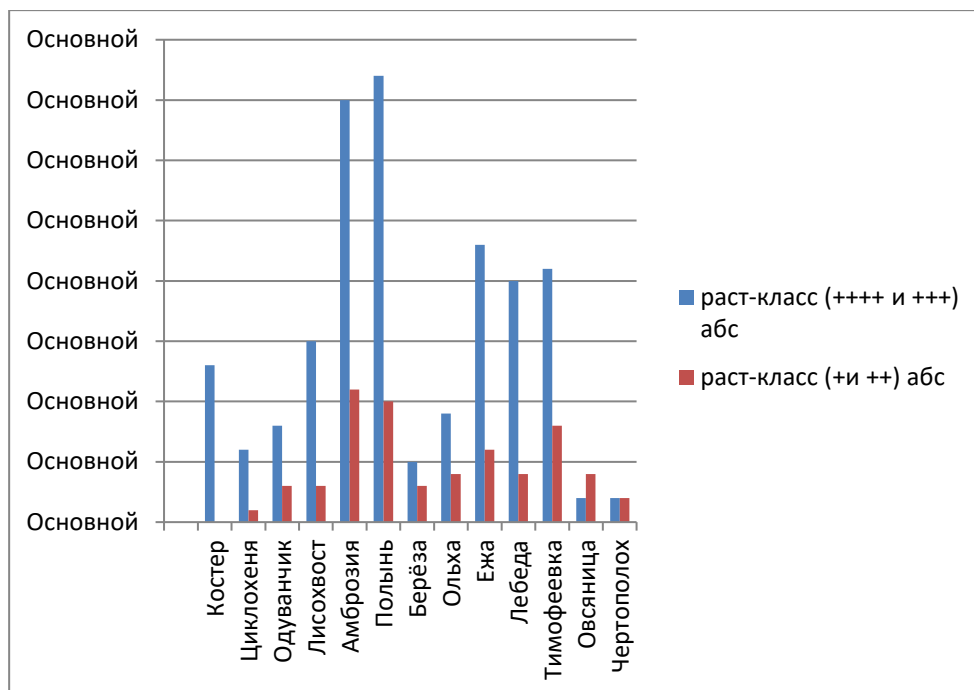


Рис 5. Оценка содержания аллерген-специфического IgE к растительным аллергенам в сыворотке крови в группах больных ХАД (n=65)

Больше всего было выявлено положительных тестов к амброзии (16,94%), полыни (15,40%) и тимофеевке (12,32%). Низкое и умеренно высокое содержание аллерген-специфических IgE регистрируется на одуванчик, лисохвост, березу, ольху, ежу, лебеду, овсяницу, чертополох.

Нежелательные исследования. В ходе проводимых исследований нежелательных явлений выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования. Патч-тесты являются важными инструментами диагностики при подозрении на ХАД. В этом исследовании, по результатам аппликационного теста, около 75% пациентов имели по крайней мере одну из перечисленных реакций с наибольшими показателями по реагированию на смесь карбаматов, калия дихромат, канифоль, кобальта хлорид, смесь производных тиурама, ароматизаторы.

Исследование пациентов на предполагаемые причинные растительные аллергены является также важным моментом в диагностике ХАД. В наших исследованиях, используя метод ИФА наиболее значимые показатели отмечены относительно амброзии (16,94%), полыни (15,40%) и тимофеевки (12,32%).

Обсуждение основного результата исследования. В этом исследовании изучалась группа пациентов с диагнозом ХАД. Оценивались показатели аллергологического тестирования с позиции качественных и количественных характеристик. В настоящее время единых критериев для определения хронического актинического дерматита не существует. Наши исследования перекликаются с результатами других исследований [19, 20]. ХАД чаще встречается у мужчин пожилого возраста, в наших исследованиях

это 93,9% «пациенты старше 50 лет. В то же время опубликованы сведения о редкой подгруппе молодых пациентов (средний возраст 22 года) с диагнозом атопический дерматит, который позднее преобразовался в ХАД» [21].

В других исследованиях также имеются сообщения о случаях контактного дерматита в ХАД с развитием реакции на один или несколько аллергенов, таких как сложноцветные экстракционные эфирные масла, отдушки, лишайники, экстракты, канифоль, резину, химикаты и хроматы [17, 19, 22, 23, 25].

Также отмечается, «что дерматит, связанный с пылью сложноцветных растений, возникает у 86% пациентов и может имитировать ХАД или предшествовать появлению фоточувствительности у пациентов с ХАД» [4, 14, 17], хотя пыльца сложноцветных растений может играть роль и в патогенезе самого ХАД.

И все же этиология ХАД остается не до конца изученной. Считается, что патогенез ХАД обусловлен реакцией гиперчувствительности замедленного типа в ответ на эндогенный фото-индуцированный аллерген, предположительно образованный под действием прямых УФ-лучей или эндогенной фотосенсибилизацией [2, 24, 25].

Наличие уже проявившегося контактного дерматита с экзогенной сенсибилизацией или фотосенсибилизацией может являться предрасполагающим фактором к развитию ХАД [25, 26]. Было высказано предположение о том, что аллергические реакции на пыльцу сложноцветных растений и фотоаллергии могут быть результатом проникновения антигенов через кожные покровы с нарушением целостности кожи [27].

Барьерная функция кожи у больных с ХАД может быть снижена под воздействием аллергенов, находящихся в воздухе, а так же под воздействием процессов старения, которые способствуют более легкому проникновению и медленному удалению экзогенных аллергенов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключении хотелось бы отметить, что при ХАД отмечается не только аномальная фоточувствительность, но и сенсибилизация к ряду компонентов патч-теста и к растительным аллергенам. Аллергологическое тестирование является важным инструментом диагностики при подозрении на ХАД.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Huang C.M., Asai Y. Chronic actinic dermatitis. Canadian Medical Association Journal 2018; 190(10): E297.
2. Quatrano N.A., Shvartsbeyn M., Meehan S.A. et al. Chronic actinic dermatitis, which occurs in an adult with atopic dermatitis. Dermatol Online J 2015; 21(12): 13030.
3. Lugović-Mihić L., Duvancić T., Situm M. et al. Coll Antropol. Actinic reticuloid--photosensitivity or pseudolymphoma? Coll Antropol 2011; 35, suppl. 2: 325-329.
4. Paek S.Y., Lim H.W. Chronic Actinic Dermatitis. Dermatol Clin 2014; 32: 355-361.
5. Murphy G.H., White I.R., Hawk J.L.M. Allergic airborne contact dermatitis to compositae with photosensitivity – chronic actinic dermatitis in evolution. Photodermatol Photoimmunol Photomed 1990; 7: 38-39.

6. Sidiropoulos M., Deonizio J., Martinez-Escala M.E. et al. Chronic actinic dermatitis/actinic reticuloid: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 37 cases. *American Journal of Dermatopathology* 2014; 36(11): 875-881.
7. Gambichler T., Patsinakidis N., Susok L. et al. Primary Cutaneous CD30+ Anaplastic Large T Cell Lymphoma in a Patient Treated with Cyclosporine for Actinic Reticuloid. *Case Reports in Dermatological Medicine* 2020; 2020(2): 1-5.
8. Van de Pas C.B., Kelly D.A., Seed P.T. et al. Ultravioletradiation induced erythema and suppression of contact hypersensitivity responses in patients with polymorphic light eruption. *J Invest Dermatol* 2004; 122(2): 295-299.
9. Hawk JLM, Norris PG. Abnormal responses to ultraviolet radiation: Idiopathic. In: Freedberg IM, Eizen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz S, Fitzpatrick TB (eds). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, Vol. 1, 5th edn. New York, NY: McGraw-Hill, 1999; 1573–89.
10. Pacheco D., Fraga A., Travassos A.R. et al. Actinic reticuloid imitating s'ezary syndrome. *Acta Dermatovenerologica Alpina, Panonica et Adriatica* 2012; 21: 55-57.
11. Booth A.V., Mengden S., Soter N.A., Cohen D. Chronic actinic dermatitis. *Dermatol Online J* 2008; 14 (5): 25.
12. Geier J., Bauer A., Becker D. et al. Empfehlungen der arbeitsgruppe "photopatchtest" der deutschen kontaktallergie-gruppe (DKG) zur durchführung des photopatchtests. *Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2018; 16(11): 1363-1364.
13. Konnov P.E., Orlov E.V., Zhestkov A.V. Chronic actinic dermatitis: a retrospective analysis of 65 patients undergoing treatment in clinics of the Samara State Medical University. *Immunopathology, Allergy, Infectology* 2016; (4): 74-79.
14. Zak-Prelich M., Schwartz R. Actinic reticuloid. *Int J Dermatol* 1999; 38: 335-342.
15. Dawe R.S. Chronic actinic dermatitis in the elderly. *Drugs Aging* 2005; 22 (3): 201-207.
16. Hawk J.L.M. Chronic actinic dermatitis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004; 20: 312-314.
17. Lim H.W., Cohen D., Soter N.A. Chronic actinic dermatitis: results of patch and photopatch tests with compositae, fragrances and pesticides. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38(1): 108-111.
18. Lugovi'c-Mihi'c L., Duvanci'c T., Situm M. et al. Actinic reticuloid-photosensitivity or pseudolymphoma? A review. *Collegium Antropologicum* 2011; 35(2): 325-329.
19. Lim H.W., Morison W.L., Kamide R. et al. Chronic actinic dermatitis. An analysis of 51 patients evaluated in the United States and Japan. *Arch Dermatol* 1994; 130: 1284-1289.
20. Dawe R.S., Crombie I.K., Ferguson J. The natural history of chronic actinic dermatitis. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1215-1220.
21. Russell S.C., Dawe R.S., Collins P. et al. The photosensitivity dermatitis and actinic reticuloid syndrome (chronic actinic dermatitis) occurring in seven young atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol* 1998; 138: 496-501.
22. Beck L.A., Thaci D., Hamilton J.D. et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2014; 371: 130-139.
23. Roelandts R. Chronic actinic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 240-249.
24. Menage H., Sattar N., Haskard D. et al. A study of the kinetics and pattern of E-selectin, VCAM-1 and CAM-1 expression in chronic actinic dermatitis. *Br J Dermatol* 1996; 134: 262-268.
25. DeKoven J.G., Warshaw E.M., Belsito D.V. et al. North American Contact Dermatitis Group patch test results 2013-2014. *Dermatitis* 2017; 28(1): 33-46.
26. Warshaw E.M., Maibach H.I., Taylor J.S. et al. North American Contact Dermatitis Group patch test results: 2011-2012. *Dermatitis* 2015; 26(1): 49-59.

27. Eedy D.J. Updates from the British Association of Dermatologists 82nd Annual Meeting, 9-12 July 2002, Edinburgh, UK: Chronic actinic dermatitis. Br J Dermatol 2002; 147: 1080-1095.

Сведения об авторах:

Коннов Павел Евгеньевич – к.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, заведующий отделением дерматонерологии Клиник СамГМУ.

<https://orcid.org/0000-0002-6505-7943>, e-mail: p.e.konnov@samsmu.ru, тел. +7-927-204-91-33, ул. Карла Маркса 165Б, г. Самара, Россия 443079

Орлов Евгений Владимирович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России,

<https://orcid.org/0000-0002-2220-793X>

Жестков Александр Викторович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-3960-830X>

Перстенева Наталья Павловна – к.э.н., доцент кафедры статистики и эконометрики ФГБОУ ВО СГЭУ, <https://orcid.org/0000-0003-3845-5011>

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для ссылки: Подчасов В.Н. Высокочастотное ультразвуковое сканирование кожи как метод контроля биологической терапии воспалительных заболеваний кожи / Подчасов В.Н.¹, Ковалевская-Кучерявенко Т.В.², Кох Н.В.^{1,3}, Макеенко О.А.¹, Сергеева И.Г.¹. // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2022. – №1 – С. 17-31

УДК 616.5-002.2:616.517

ВЫСОКОЧАСТОТНОЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЕ СКАНИРОВАНИЕ КОЖИ КАК МЕТОД КОНТРОЛЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ

Подчасов В.Н.¹, Ковалевская-Кучерявенко Т.В.², Кох Н.В.^{1,3},
Макеенко О.А.¹, Сергеева И.Г.¹

¹ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1

²Клиника иммунопатологии, Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии, 630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14.

³ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН, 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 8

HIGH-FREQUENCY ULTRASOUND OF THE SKIN AS A METHOD OF MONITORING BIOLOGICAL THERAPY OF INFLAMMATORY SKIN DISEASES

Podchasov V.N.¹, Kovalevskaya-Kucheryavenko T.V.², Kokh N.V.^{1,3}, Makeenko O.A.¹, Sergeeva I.G.¹

¹Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

²The Clinic of the Immunopathology, Scientific Research Institute of Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia

³Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

РЕЗЮМЕ

Введение. Мониторинг лечения генно-инженерными биологическими препаратами может проводиться с использованием высокочастотного ультразвукового исследования как объективного и неинвазивного метода инструментальной оценки внутренней структуры кожи.

Цель исследования: изучить динамику изменения показателей ультразвуковой картины кожи на фоне биологической терапии.

Материалы и методы. Пациент 37 лет с вульгарным псориазом (PASI 28,4) и пациентка 12 лет с атопическим дерматитом (SCORAD 69,5), получавшие натализумаб и дупилумаб соответственно, были отобраны для исследования. Пациентам проводили ультразвуковое сканирование кожи с использованием системы DUB® SkinScanner (TPM, Люнебург,

Германия) датчиком частотой 75 МГц до лечения и на протяжении наблюдения. Ультразвуковую картину оценивали по толщине (мкм) и плотности (усл. ед.) эхо-сигналов от эпидермиса, дермы и субэпидермальной гипоэхогенной полосы (SLEB).

Результаты. Показателями, изменяющимися в ходе лечения, были толщина субэпидермальной гипоэхогенной полосы (регресс на большинстве участков при псориазе, уменьшение на 65,4% при atopическом дерматите к 10-ой и 8-ой неделе соответственно), плотность эхо-сигнала от дермы (увеличение на 85,7% при псориазе и на 133,3% при atopическом дерматите к 5-ой и 8-ой неделе соответственно) и толщина эхо-сигнала от дермы (уменьшение на 19,0% при atopическом дерматите к 14-ой неделе).

Выводы. Динамика ультразвуковых параметров толщины субэпидермальной гипоэхогенной полосы, толщины и плотности эхо-сигнала от дермы может использоваться для контроля эффективности биологической терапии воспалительных заболеваний кожи.

Ключевые слова: высокочастотное ультразвуковое исследование, псориаз, atopический дерматит, биологическая терапия

SUMMARY

Introduction. High-frequency ultrasound, as a method for an objective and non-invasive assessment of the skin structure, can be used to monitor biological therapy.

Aim: to study the changes in the parameters of the ultrasound picture of the skin during biological therapy.

Materials and methods. A 37-year-old male patient with psoriasis vulgaris (PASI 28.4) and a 12-year-old female patient with atopical dermatitis (SCORAD 69.5) receiving netakimab and dupilumab, respectively, were enrolled in a study. Patients underwent skin ultrasound examination using the DUB® SkinScanner (TPM, Lueneburg, Germany) system with a 75-MHz transducer before and during the treatment. The ultrasound picture was characterized by measuring the thickness (µm) and density (conventional units) of echoes from the epidermis, dermis, and subepidermal low-echogenic band (SLEB).

Results. The main parameters that changed during treatment were the thickness of the SLEB (complete regression in most areas in psoriasis, a decrease of 65.4% in atopical dermatitis by the 10 and 8 weeks, respectively), the density of the echo from the dermis (85.7% increase in psoriasis and 133.3% increase in atopical dermatitis by 5 and 8 weeks, respectively) and the thickness of the dermal echo (19.0% decrease in atopical dermatitis by 14 week).

Conclusion. The dynamics of changes in such ultrasound parameters as the thickness of the SLEB, the thickness and density of the echo from the dermis can be used to monitor the efficacy of biological therapy in inflammatory skin diseases.

Keywords: high-frequency ultrasound, psoriasis, atopical dermatitis, biological therapy

ВВЕДЕНИЕ

В лечении хронических воспалительных заболеваний кожи, таких как псориаз и atopический дерматит, важное место занимает использование генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), направленных на подавление патологически активированных звеньев иммунитета [1, 2]. Таргетная терапия часто является единственным вариантом лечения, который может привести к регрессу более чем 75% кожных высыпаний [1, 3]. Постоянно пополняющийся арсенал лекарственных

средств открывает новые возможности для достижения ремиссии и контроля над воспалительным процессом в коже [4].

Для определения эффективности лечения биологическими препаратами при псориазе и атопическом дерматите традиционно используют индексы PASI и SCORAD соответственно, определяя процент их уменьшения как маркер положительного ответа [1, 5]. Однако, методы визуальной оценки клинического состояния кожи не позволяют оценить глубокие отделы кожи и, следовательно, определить степень воспаления и объективно ее оценить. Высокочастотное ультразвуковое исследование кожи как инструментальный метод доступного неинвазивного исследования может использоваться для оценки состояния и структуры кожи в динамике терапии [6]. Возможность многократного повторения, доступность, наглядность и быстрота делают УЗИ потенциальным кандидатом для использования в рутинной практике у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями кожи [7].

Целью нашей работы было изучение динамики изменения показателей ультразвуковой картины кожи у пациентов с хроническими воспалительными дерматозами на фоне биологической терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленной задачи были отобраны два пациента с воспалительными дерматозами: пациент с распространенным вульгарным псориазом и пациентка с тяжелым атопическим дерматитом, в лечении которых применяли биологические препараты моноклональных антител.

Протокол исследования (№2) одобрен локальным этическим комитетом НГУ (Новосибирск) 22 ноября 2021 г. Перед началом исследования пациенты заполнили информированное согласие.

Во время клинического осмотра оценивали распространенность высыпаний, определяли участки кожи для ультразвукового исследования (типичные места локализации высыпаний, крупные бляшки при псориазе, участки выраженной лихенификации с эскориациями при атопическом дерматите), проводили фотодокументирование этих областей. Для оценки тяжести течения дерматозов использовали индекс тяжести и распространенности псориаза PASI и индекс тяжести атопического дерматита SCORAD.

Ультразвуковое сканирование кожи проводили с использованием системы DUB® SkinScanner (TPM, Люнебург, Германия) датчиком частотой 75 МГц, пенетрацией 3 мм и разрешающей способностью 21 мкм. После нанесения контактной среды в виде геля на кожу пациентов, проводили сканирование выбранных участков кожи с формированием ультразвуковых изображений в В-режиме на экране компьютера. При этом пациенту с псориазом исследование проводили как в центре бляшек, так и на прилежащей клинически здоровой коже. Всего на протяжении наблюдения пациенту с псориазом исследование повторяли 5 раз (до лечения, через 1, 5, 10 и 52 недели терапии), пациентке с атопическим дерматитом – 4 раза (до лечения, через 3, 8 и 14 недель терапии).

Из серий сканов, полученных в результате ультразвукового сканирования, отобрали 94 (44 для атопического дерматита и 50 для псориаза) наиболее репрезентатив-

ные сканограммы, отражающие структуру кожи в области поражений и клинически здоровых участков (при псориазе). На каждой сканограмме измеряли толщину (мкм) и плотность (усл. ед.) эхо-сигналов от эпидермиса, дермы и субэпидермальной гипозоженной полосы (SLEB).

Статистический анализ проводили с использованием IBM SPSS Statistics для Windows, версия 26.0 (IBM Corp., Армонк, штат Нью-Йорк, США). Меры центральной тенденции и изменчивости ультразвуковых показателей были описаны средними значениями и стандартным отклонением. Для характеристики толщины субэпидермальной гипозоженной полосы выбраны минимальное и максимальное значения, а также рассчитана медиана выборки. Гипотеза о нормальном распределении данных была отвергнута с помощью критерия Колмогорова-Смирнова ($p < 0,05$). Значимость различий ультразвуковых показателей определяли с помощью непараметрического критерия знаков-рангов Вилкоксона. Различия считали значимыми при p -значении $< 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Динамику изменения ультразвуковой картины кожи на фоне биологической терапии пациентов с псориазом и атопическим дерматитом представляем в виде двух клинических наблюдений.

Клиническое наблюдение 1

Пациент Г., 37 лет, обратился в клинику с жалобами на распространенные высыпания на коже и зуд. В возрасте 30 лет пациенту был поставлен диагноз вульгарного псориаза, ранее получаемое лечение включало наружную неспецифическую терапию и курсы инфузионной терапии с дексаметазоном. После каждого курса ремиссия длилась не более одного месяца.

Локальный статус на момент обращения: процесс носит распространенный характер – бляшки на коже живота, бедер, ягодиц, паховых областей, предплечий, голеней, ладоней и подошв (рисунки 1, 2), изменение ногтей кистей и стоп. Показатели основных индексов тяжести и распространенности псориаза: PASI – 28,4 балла; BSA – 45,5%.



Рисунок 1. Пациент Г., 37 лет, псориатические высыпания на коже живота:
а) до начала лечения; б) через 1 неделю терапии; в) через 5 недель терапии;
г) через 10 недель терапии; д) через 52 недели терапии



Рисунок 2. Пациент Г., 37 лет, псориатические высыпания на коже нижних конечностей: а) до начала лечения; б) через 1 неделю терапии; в) через 5 недель терапии; г) через 10 недель терапии; д) через 52 недели терапии

До начала лечения пациенту провели ультразвуковое исследование кожи 8 локализаций (предплечье, живот, спина, передняя и задняя поверхности бедра и голени) и рядом расположенной клинически здоровой кожи. На всех сканограммах в области бляшек визуализировалась выраженная субэпидермальная гипоэхогенная полоса (SLEB) (толщина: мин. – 242 мкм; макс. – 512 мкм; медиана – 369 мкм) с эхо-плотностью 2-3 усл. ед. На сканограммах клинически здоровой кожи SLEB присутствовала в одной локализации (спина), ее толщина была 63 мкм и эхо-плотность 3 усл. ед. В сравнении очагов с окружающей условно здоровой кожей отметили увеличение толщины эхо-сигнала от эпидермиса ($p < 0,05$) с увеличением его эхо-плотности ($p < 0,05$), а также уменьшение эхо-плотности дермы ($p < 0,05$) (таблицы 1, 2).

Пациенту был назначен нетакимаб 120 мг подкожно согласно инструкции по применению по схеме 1 раз в 0, 1 и 2 недели, затем 1 раз каждые 4 недели. На протяжении наблюдения пациенту проводили ультразвуковое исследование кожи.

Наиболее ранними изменениями ультразвуковых параметров после 1-ой недели терапии были увеличение плотности эхо-сигнала от дермы на 42,9% ($p < 0,05$) и уменьшение толщины субэпидермальной гипоэхогенной полосы SLEB на 55,4% ($p < 0,05$; мин. – 55 мкм; макс. – 328 мкм; медиана – 178 мкм).

Через 5 недель терапии наряду с прогрессирующим повышением эхо-плотности дермального сигнала на 30,0% (на 85,7% от исходных значений до терапии; $p < 0,05$) и уменьшением толщины SLEB на 33,3% (на 70,3% от исходных значений до терапии; $p < 0,05$; мин. – 35 мкм; макс. – 223 мкм; медиана – 119 мкм) наблюдали увеличение толщины эхо-сигнала от эпидермиса как в очагах ($p < 0,05$), так и на клинически здоровой коже ($p < 0,05$).

Спустя 10 недель было отмечено полное разрешение очагов во всех локализациях, кроме голеней и ягодиц, где появлялись новые высыпания (рисунки 1, 2). В связи с этим дальнейшее изучение ультразвуковой картины кожи мы проводили только в областях сохранения высыпаний. Так, ультразвуковое исследование, проведенное в очагах на голенях и ягодицах после 10 недель терапии, показало увеличение толщины SLEB на 13,8% (голень – 305 мкм; ягодица – 90 мкм), а также появление SLEB на прилежащей клинически здоровой коже (голень – 74 мкм; ягодица – 98 мкм).

После 52 недель терапии на голенях и ягодицах сохранялись высыпания, на остальных участках кожи очагов не наблюдали. На ультразвуковой картине голеней и ягодиц наиболее значимыми изменениями были уменьшение эхо-плотности сигнала от дермы на 37,5% и увеличение толщины субэпидермальной гипоэхогенной полосы SLEB на 103,5% (голень – 602 мкм; ягодица – 340 мкм) с уменьшением ее эхо-плотности на 60%.

Таблица 1. Динамика изменений ультразвуковых показателей сканограмм кожи пациента с псориазом в области очагов и участков клинически здоровой кожи на участках регресса высыпаний на фоне терапии (M±SD)

			До терапии	1 неделя	5 недель
Очаг	Э	Т	70 ± 7*	67 ± 9	99 ± 27†
		П	151 ± 21*	145 ± 30	117 ± 37
	Д	Т	1056 ± 204	1211 ± 357	1262 ± 402
		П	7 ± 3*	10 ± 7†	13 ± 6†
	S	Т	323 ± 61	144 ± 61†	96 ± 36†
		П	3 ± 0	3 ± 1	10 ± 3
Условно здоровая кожа	Э	Т	52 ± 6	59 ± 9	75 ± 12†
		П	114 ± 15	138 ± 17	127 ± 22
	Д	Т	1054 ± 263	1080 ± 174	1336 ± 326
		П	17 ± 10	18 ± 11	15 ± 7
	S	Т	11 ± 23	9 ± 28	8 ± 25
		П	1 ± 1	0 ± 1	1 ± 3

Примечание. Т – толщина, мкм; П – плотность (усл. ед.); Э – эхо-сигнал от эпидермиса; Д – эхо-сигнал от дермы; S – субэпидермальная гипоэхогенная полоса SLEB; * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями здоровой кожи (критерий Вилкоксона); † – $p < 0,05$ в сравнении с показателями предыдущего ультразвукового исследования (критерий Вилкоксона).

Таблица 2. Динамика изменений ультразвуковых показателей сканограмм кожи пациента с псориазом в области очагов и участков клинически здоровой кожи на участках, резистентных к терапии (M±SD)

			До терапии	1 неделя	5 недель	10 недель	52 недели
Очаг	Э	Т	70 ± 0	66 ± 3	97 ± 28	68 ± 2	78 ± 14
		П	150 ± 26	173 ± 26	146 ± 51	179 ± 4	153 ± 25
	Д	Т	1147 ± 53	1436 ± 124	1340 ± 231	1051 ± 207	1381 ± 239
		П	4 ± 1	7 ± 3	8 ± 3	8 ± 1	5 ± 3
	S	Т	489 ± 24	301 ± 33	174 ± 42	198 ± 108	403 ± 120
		П	2 ± 0	2 ± 0	6 ± 2	5 ± 2	2 ± 0
Условно здоровая кожа	Э	Т	55 ± 0	73 ± 7	98 ± 34	65 ± 6	69 ± 24
		П	128 ± 13	144 ± 21	126 ± 36	149 ± 12	147 ± 44
	Д	Т	1209 ± 57	1331 ± 184	1366 ± 420	1285 ± 74	1567 ± 325
		П	18 ± 5	26 ± 6	11 ± 5	9 ± 5	24 ± 12
	S	Т	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	86 ± 12	20 ± 34
		П	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	7 ± 1	1 ± 2

Примечание. Т – толщина, мкм; П – плотность (усл. ед.); Э – эхо-сигнал от эпидермиса; Д – эхо-сигнал от дермы; S – субэпидермальная гипоэхогенная полоса SLEB

В ходе ультразвукового исследования кожи пациента на фоне биологической терапии мы отметили, что наибольшим изменениям ультразвуковой картины в процессе лечения была подвержена толщина субэпидермальной гипэхогенной полосы SLEB. Мы сравнили динамику ее изменения с индексом PASI (рисунок 3). Так, улучшение состояния кожи и течения псориаза (снижение тяжести и уменьшение распространенности) сопровождалось снижением индекса PASI и толщины SLEB. Через 52 недели лечения в большинстве локализаций отсутствовали высыпания, что отражено в значительном снижении индекса PASI. Однако, на голенях и ягодицах появились новые бляшки, ультразвуковая картина которых имела выраженную субэпидермальную гипэхогенную полосу, что объясняет увеличение средней толщины SLEB в последнем наблюдении.

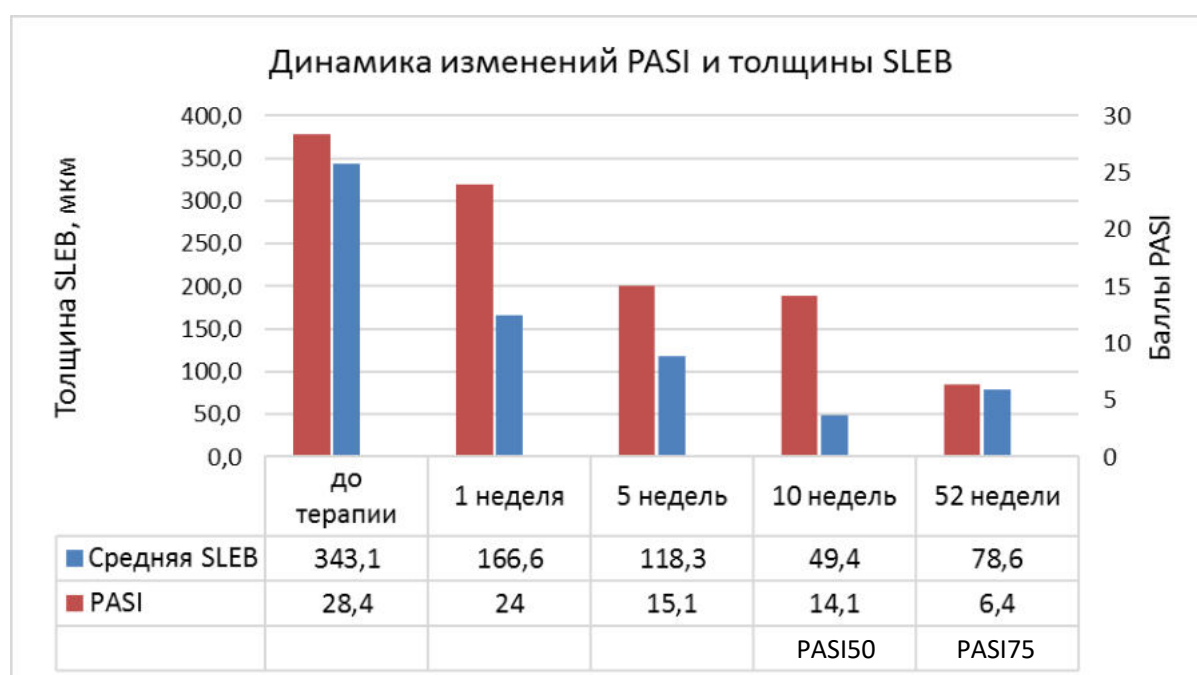


Рисунок 3. Гистограммы изменения PASI и средней толщины субэпидермальной гипэхогенной полосы (SLEB) в ходе наблюдения (толщина SLEB была принята за равную нулю на сканограммах с отсутствием SLEB)

Клиническое наблюдение 2

Пациентка Д., 12 лет, обратилась в клинику с жалобами на кожные высыпания, зуд и ухудшение качества сна. С возраста 7-8 месяцев страдает атопическим дерматитом, имеет гетерозиготную мутацию в гене филаггрина 2282del4 (rs558269137), уровень общего IgE сыворотки крови 430 МЕ/мл, эозинофилию периферической крови 9%. С 6 лет наблюдаются тяжелые обострения, купируемые в стационаре. Пациентка получала глюкокортикостероиды, антибактериальные, антигистаминные препараты парентерально, а также местную терапию в виде топических глюкокортикостероидов и эмо-лентов. В последующем кожный процесс принял непрерывно-рецидивирующее течение с минимальным улучшением в летний период.

Локальный статус на момент обращения: распространенный характер процесса – множественные эскориации, бляшки с инфильтрацией на коже разгибательной поверхности локтей и коленей, лихенификация на всех участках кожи (рисунок 4). Индекс оценки тяжести атопического дерматита SCORAD – 69,5.

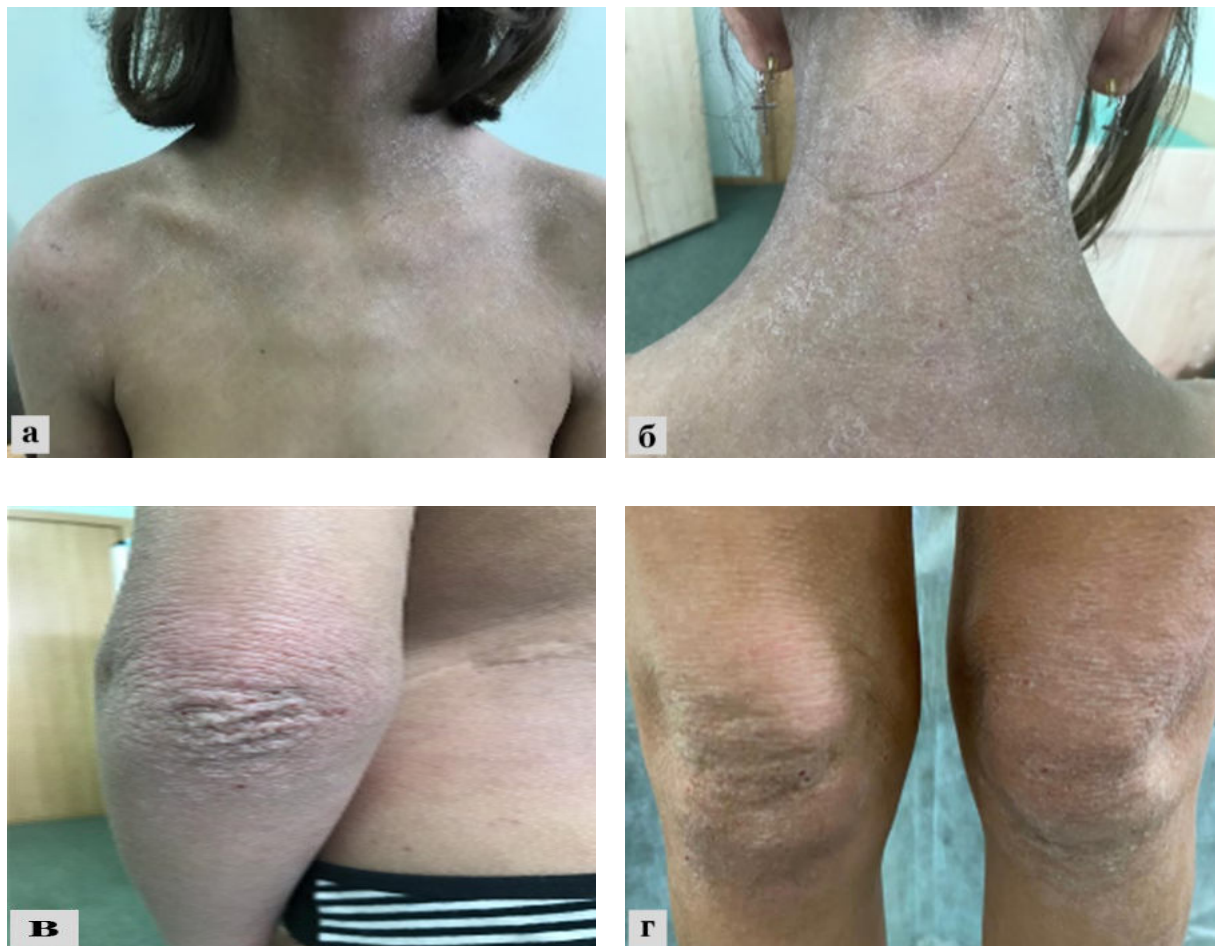


Рисунок 4. Пациентка Д., 12 лет, распространенная лихенификация, эскориации на коже шеи, верхней половины грудной клетки (а, б), локтей (в) и коленей (г) до начала лечения

До начала генно-инженерной биологической терапии пациентке провели ультразвуковое исследования кожи в 12 локализациях: локтевые и подколенные сгибы, запястье, разгибательная поверхность предплечий, плечо, живот, спина, бедро и голень. Поскольку у пациентки не было клинически здоровых участков кожи, мы отобрали по одной сканограмме каждой исследуемой области. На всех сканограммах кожи визуализировалась субэпидермальная гипэзогенная полоса SLEB (толщина: мин. – 109 мкм; макс. – 379 мкм; медиана – 271.5 мкм) с эхо-плотностью 2-3 усл. ед. Участков кожи без SLEB на ультразвуковой картине обнаружено не было.

После проведения диагностических исследований и консилиума в составе аллергологов, иммунологов и дерматовенерологов было принято решение о проведении таргетной биологической терапии препаратом дупилумаб для подкожного введения со-

гласно инструкции по применению в начальной дозе 400 мг, далее по 200 мг каждые 2 недели. На протяжении наблюдения пациентке проводили контрольное ультразвуковое сканирование кожи (таблица 3).

Таблица 3. Динамика изменений ультразвуковых показателей сканограмм кожи пациентки с атопическим дерматитом (M±SD)

		До терапии	3 недели	8 недель	14 недель
Э	Т	60 ± 10	63 ± 13	60 ± 8	62 ± 10
	П	158 ± 24	148 ± 32	153 ± 29	148 ± 44
Д	Т	1266 ± 294	1083 ± 201*	1100 ± 213	1025 ± 255*
	П	6 ± 2	9 ± 7	14 ± 8*	13 ± 10
S	Т	266 ± 84	180 ± 112	92 ± 80*	119 ± 59
	П	3 ± 1	3 ± 1	3 ± 2	3 ± 2

Примечание. Т – толщина, мкм; П – плотность (усл. ед.); Э – эхо-сигнал от эпидермиса; Д – эхо-сигнал от дермы; S – субэпидермальная гипэхогенная полоса SLEB; * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями предыдущего ультразвукового исследования (критерий Вилкоксона).

На сканограммах кожи через 3 недели наблюдения значимым изменением было уменьшение толщины эхо-сигнала от дермы на 14,5% ($p < 0,05$), субэпидермальная гипэхогенная полоса не визуализировалась в одной локализации (локтевая ямка), в других участках кожи SLEB сохранялась (толщина: мин. – 109 мкм; макс. – 453 мкм; медиана – 164 мкм).

Спустя 8 недель терапии ультразвуковое исследование показало увеличение плотности эхо-сигнала от дермы на 55,6% (на 133,3% от исходных значений до терапии; $p < 0,05$) и уменьшение толщины субэпидермальной гипэхогенной полосы на 48,9% (на 65,4% от исходных значений до терапии; $p < 0,05$; мин. – 63 мкм; макс. – 227 мкм; медиана – 105 мкм). При этом SLEB отсутствовала в трех исследуемых областях (локтевая и подколенная ямки, передняя поверхность голени).

Через 14 недель терапии тяжесть атопического дерматита оценивали как легкую – индекс SCORAD составил 17,10 (рисунок 5). Толщина эхо-сигнала от дермы на ультразвуковой картине уменьшилась на 6,8% (на 19,0% от исходных значений до терапии; $p < 0,05$). Значимых изменений плотности эхо-сигнала от дермы и толщины SLEB (мин. – 53 мкм; макс. – 195 мкм; медиана – 137 мкм) в сравнении с предыдущим исследованием отмечено не было, при этом SLEB не визуализировалась только в одной локализации (локтевая ямка).

Толщина и плотность эхо-сигнала от эпидермиса не показала значимой изменчивости в нашем исследовании.

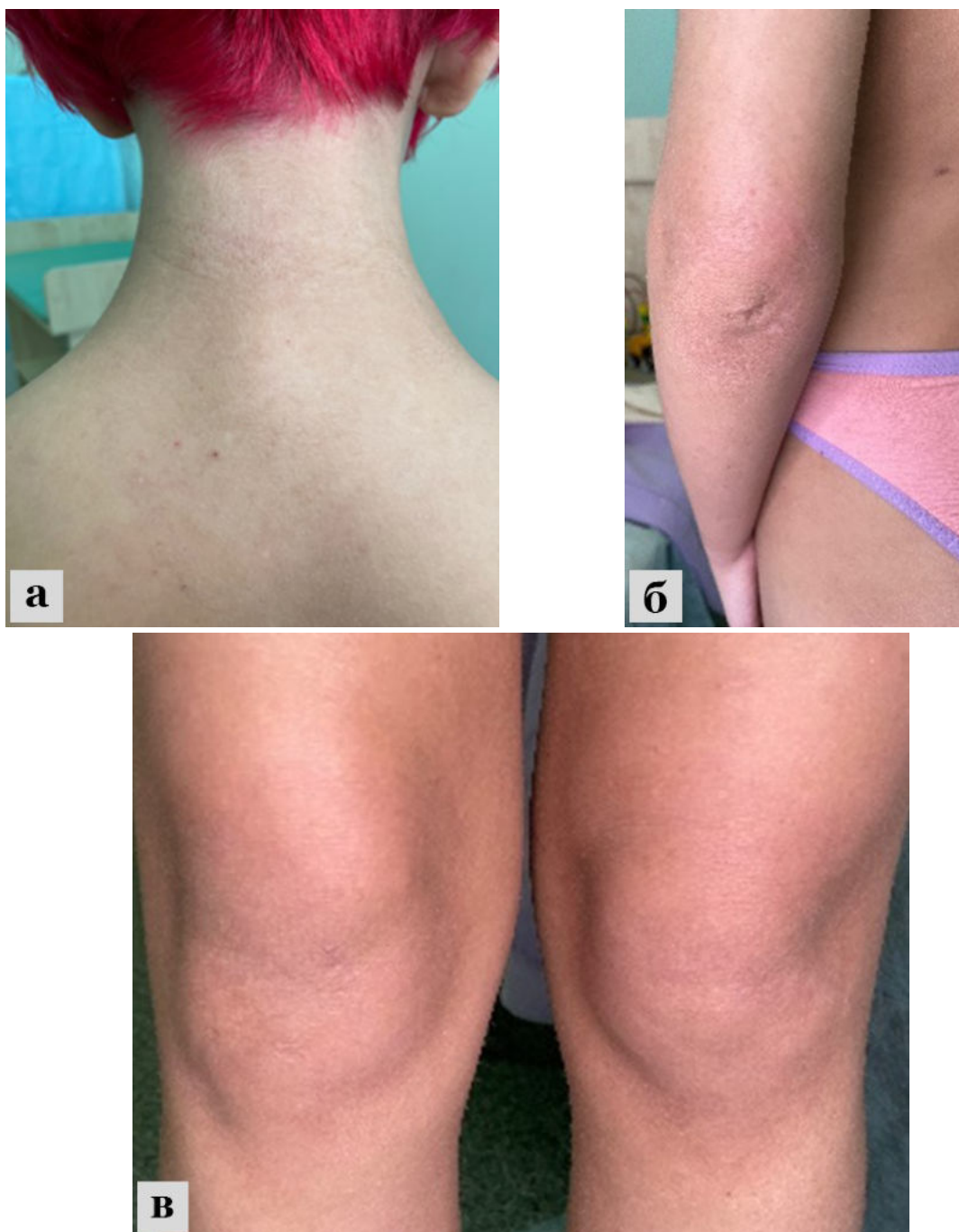


Рисунок 5. Пациентка Д., 12 лет, разрешение высыпаний на коже шеи (а), локтей (б) и коленей (в) к 14 неделе терапии

При проведении ультразвукового исследования кожи у пациентки в ходе терапии наиболее значимыми изменениями параметров ультразвуковой картины были уменьшение толщины эхо-сигнала от дермы, увеличение его плотности, а также уменьшение толщины субэпидермальной гипозоженной полосы SLEB. На протяжении наблюдения толщина эхо-сигнала от дермы в среднем уменьшилась на 19,0% (241 мкм), его плотность увеличилась на 116,7% (7 усл. ед.), а толщина SLEB уменьшилась на 55,3% (147 мкм), при этом SCORAD уменьшился на 75,4% (с 69,45 до 17,10).

ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки эффективности лечения воспалительных заболеваний кожи с применением ГИБП крайне важно контролировать динамику ответа на терапию, особенно на начальных ее этапах, что обусловлено вариабельностью терапевтического ответа на лечение [1]. Одним из возможных методов данного контроля является высокочастотное ультразвуковое исследование, предоставляющее возможность объективной оценки состояния кожи на основании ее внутренней структуры.

Ультразвуковая картина кожи представляет собой изображение эхо-сигналов, полученных от эпидермиса, дермы и подкожной жировой клетчатки. Самой поверхностной структурой на ультразвуковой картине является эхо-сигнал от эпидермиса в виде гиперэхогенной полосы, который характеризует собственно эпидермис кожи, богатый акустически плотными кератинами [1]. Под ним в участках здоровой кожи определяется неоднородный менее эхогенный сигнал от дермы с гиперэхогенными тяжами коллагеновых пучков и гипоехогенным основным аморфным веществом [8]. Гиподерма, благодаря наличию большого количества жира, практически полностью поглощает ультразвуковые волны, формируя на ультразвуковой картине гипо-/анэхогенный сигнал с редкими гиперэхогенными линиями соединительнотканых септ.

Главными характеристиками эхо-сигналов служат их толщина, характеризующая толщину соответствующей структуры кожи, и эхо-плотность, отражающая эхогенность данного слоя кожи.

Воспалительные заболевания кожи, такие как псориаз и атопический дерматит, характеризуются, в первую очередь, появлением на сканограммах субэпидермальной гипоехогенной полосы SLEB, которая отражает отек сосочкового слоя дермы [9, 10]. Особенностью SLEB при псориазе является четкость и резкость ее контуров и полное отсутствие вне областей псориатических высыпаний, тогда как при атопическом дерматите SLEB постепенно истончается при удалении от очага активного воспаления и часто визуализируется в участках клинически здоровой кожи [10]. Накопление избыточного количества жидкости и клеточного инфильтрата в дерме вследствие воспалительного отека выражается в снижении плотности эхо-сигнала от дермы [11]. Явления гиперкератоза, паракератоза и акантоза при псориазе и нарушение эпидермального барьера при атопическом дерматите обуславливают увеличение толщины эхо-сигнала от эпидермиса [12, 13, 14].

В нашей работе мы привели примеры, как изменяются ультразвуковые показатели кожи на фоне биологической терапии. Так, наиболее значимым изменением уже на ранних этапах терапии был подвержен показатель толщины субэпидермальной гипоехогенной полосы SLEB, показавший наибольшую динамику в процессе лечения как при псориазе (полное исчезновение SLEB в участках разрешения очагов; уменьшение на 64,4% к 5-ой неделе в участках, резистентных к терапии), так и при атопическом дерматите (уменьшение на 65,4% к 8-ой неделе терапии). Поскольку выраженность SLEB коррелирует с активностью воспаления, мы можем утверждать об уменьшении воспалительного процесса в коже исследуемых пациентов при проведении биологической терапии. В других исследованиях также была показана значительная динамика толщины SLEB в ответ на местную и фототерапию при псориазе и атопическом дерма-

тите [15, 16, 17]. Данный факт позволяет утверждать о возможности использования SLEB в качестве маркера активного и субклинического воспаления [10, 18].

Другим значимым параметром ультразвуковой картины псориаза и атопического дерматита в нашем исследовании была плотность эхо-сигнала от дермы. Зависящая, как и SLEB, от степени воспаления в коже, она была подвержена менее лабильным колебаниям и в ходе лечения увеличивалась (на 85,7% при псориазе и на 133,3% при атопическом дерматите к 5-ой и 8-ой неделе соответственно), что указывает на уменьшение отека и лейкоцитарной инфильтрации дермы.

Изучая динамику изменения толщины SLEB и PASI, мы обнаружили прямую зависимость между данными показателями, что может свидетельствовать о соответствии клинических проявлений степени выраженности воспаления в коже, выраженном в средней толщине субэпидермальной гипэхогенной полосы SLEB. Субъективность метода клинической оценки состояния кожи с помощью PASI и SCORAD подчеркивает преимущество использования показателя SLEB в оценке тяжести течения псориаза, а его высокая чувствительность при лечении ГИБП делает ультразвуковое исследование потенциально оптимальным методом контроля терапевтического ответа и состояния кожи на фоне биологической терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bakulev A.L. The actual challenges of biologics treatment in patients with psoriasis. *Vestnik dermatologii i venerologii* 2020; 97(2): 51-57. [Бакулев А.Л. Современные проблемы генно-инженерной биологической терапии больных псориазом. Вестник дерматологии и венерологии 2020; 97(2): 51-57].
2. Scott J.B., Paller A.S. Biologics in pediatric psoriasis and atopic dermatitis: revolutionizing the treatment landscape. *Cutis* 2020; 106(5): 224-226.
3. Balogh E.A., Bashyam A.M., Ghamrawi R.I., Feldman S.R. Emerging systemic drugs in the treatment of plaque psoriasis. *Expert Opin Emerg Drugs* 2020; 25(2): 89-100.
4. Kamata M., Tada Y. Efficacy and Safety of Biologics for Psoriasis and Psoriatic Arthritis and Their Impact on Comorbidities: A Literature Review. *Int J Mol Sci* 2020; 21(5): 1690.
5. Seegräber M., Srour J., Walter A. et al. Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018; 11(5): 467-474.
6. Dini V., Janowska A., Faita F. et al. Ultra-high-frequency ultrasound monitoring of plaque psoriasis during ixekizumab treatment. *Skin Res Technol* 2021; 27(2): 277-282.
7. Makarenko L.A. Noninvasive diagnostics in dermatology. *Rossiyskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei* 2013; (2): 40-45. [Макаренко Л.А. Неинвазивная диагностика в дерматологии. Российский журнал кожных и венерических болезней 2013; (2): 40-45].
8. Schneider S.L., Kohli I., Hamzavi I.H. et al. Emerging imaging technologies in dermatology: Part I: Basic principles. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80(4): 1114-1120.
9. Levy J., Barrett D.L., Harris N. et al. High-frequency ultrasound in clinical dermatology: a review. *Ultrasound J* 2021; 13(1): 24.
10. Gupta A.K., Turnbull D.H., Harasiewicz K.A. et al. The Use of High-Frequency Ultrasound as a Method of Assessing the Severity of a Plaque of Psoriasis. *Arch Dermatol* 1996; 132(6): 658-662.
11. Dańczak-Pazdrowska A., Polańska A., Silny W. et al. Seemingly healthy skin in atopic dermatitis: observations with the use of high-frequency ultrasonography, preliminary study. *Skin Res Technol* 2012; 18(2): 162-167.

12. Polańska A., Dańczak-Pazdrowska A., Jałowska M. et al. Current applications of high-frequency ultrasonography in dermatology. *Postepy Dermatol Alergol* 2017; 34(6): 535-542.
13. el Gammal S., Pieck C., Auer T. et al. 100-MHz-Sonographie von Psoriasis-vulgaris-Plaques [100 MHz ultrasound of psoriasis vulgaris plaque]. *Ultraschall Med* 1998; 19(6): 270-274.
14. Sorokina E., Mikailova D., Krakhaleva J. et al. Ultrasonography patterns of atopic dermatitis in children. *Skin Res Technol* 2020; 26(4): 482-488.
15. Osmola-Mańkowska A., Polańska A., Silny W. et al. Topical tacrolimus vs medium-dose ultraviolet A1 phototherapy in the treatment of atopic dermatitis - a preliminary study in relation to parameters of the epidermal barrier function and high-frequency ultrasonography. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18(24): 3927-3934.
16. Queille-Roussel C., Olesen M., Villumsen J., Lacour J.P. Efficacy of an innovative aerosol foam formulation of fixed combination calcipotriol plus betamethasone dipropionate in patients with psoriasis vulgaris. *Clin Drug Investig* 2015; 35(4): 239-245.
17. Polańska A., Gaura T., Bowszyc-Dmochowska M. et al. Calcipotriol/betamethasone ointment compared to narrow-band UVB in plaque psoriasis: first clinical and ultrasonographic study. *Int J Dermatol* 2019; 58(1): 108-113.
18. Polańska A., Jenerowicz D., Paszyńska E. et al. High-Frequency Ultrasonography-Possibilities and Perspectives of the Use of 20 MHz in Teledermatology. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 619965.

Сведения об авторах:

Подчасов Владислав Николаевич – студент 6 курса Института медицины и психологии В. Зельмана Новосибирского национального исследовательского государственного университета. Автор, ответственный за переписку. 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, д. 1, vn.podchasov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-9576-4091

Ковалевская-Кучерявенко Татьяна Владимировна – врач аллерголог-иммунолог Научно-консультативного отделения Клиники Иммунопатологии Научно-исследовательского института фундаментальной и клинической иммунологии г. Новосибирска

Кох Наталья Викторовна – врач-генетик, научный сотрудник Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, старший преподаватель кафедры клинической биохимии, ассистент Центра постдипломного медицинского образования Института медицины и психологии В. Зельмана Новосибирского национального исследовательского государственного университета

Сергеева Ирина Геннадьевна – д.м.н., профессор кафедры фундаментальной медицины, директор Центра постдипломного медицинского образования Института медицины и психологии В. Зельмана Новосибирского национального исследовательского государственного университета

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Для ссылки: Кузнецова Е.К. Анализ корреляционных связей процессов воспаления и регенерации кожи при лазерном воздействии у пациентов косметологического профиля / Кузнецова Е.К.², Кудревич Ю.В.¹, Зиганшин О.Р.¹, Долгушин И.И.¹, Латанская О.А.¹. // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2022. – №1 – С. 32-39.
УДК: 616.5-002-003.93-02:617.52-089.8

АНАЛИЗ КОРРЕЛЯЦИОННЫХ СВЯЗЕЙ ПРОЦЕССОВ ВОСПАЛЕНИЯ И РЕГЕНЕРАЦИИ КОЖИ ПРИ ЛАЗЕРНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ У ПАЦИЕНТОВ КОСМЕТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Кузнецова Е.К.², Кудревич Ю.В.¹, Зиганшин О.Р.¹, Долгушин И.И.¹,
Латанская О.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский Государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Челябинск, Россия

²ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Оренбург, Россия

ANALYSIS OF CORRELATIONS OF THE PROCESSES OF INFLAMMATION AND SKIN REGENERATION UNDER LASER INFLUENCE IN COSMETOLOGICAL PATIENTS

Kuznetsova E.K.², Kudrevich Y.V.¹, Ziganshin O.R.¹, Dolgushin I.I.¹,
Latanskaya O.A.¹

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk,

²Orenburg State Medical University, Orenburg

РЕЗЮМЕ

Лазерные технологии, несомненно, являются одними из самых востребованных и эффективных методов, применяющихся в настоящее время с целью коррекции возрастных изменений кожи, но применение абляционных лазеров связано со значительными побочными эффектами, включающими отек, гиперемию и жжение.

Цель нашей работы – исследовать взаимодействие и взаимовлияние процессов, происходящих в системном иммунитете и коже, после действия абляционного эрбиевого лазера, определить корреляционные связи между показателями иммунной системы, структурными компонентами кожных покровов для более детального понимания процессов, происходящих в организме, после применения лазерного излучения.

Здоровым женщинам была проведена процедура лазерного пилинга абляционным эрбиевым лазером. До процедуры у пациенток забиралась венозная кровь (для исследования параметров системного иммунитета) и кожа для определения количества коллагена, ламинина, факторов роста, интерлейкинов. После процедуры те же показатели крови исследовались на 8 и 24 сутки после процедуры, а изменения гистологических параметров исследовались на 45 сутки после процедуры.

Исследуя клеточные реакции системного иммунитета, гистологические показатели кожи и взаимодействия компонентов между собой было отмечено, что эрбиевый лазер способствует омоложению кожи, увеличивает плотность кожи, усиливает дермо-эпидермальное соединение, способствует улучшению кровоснабжения кожи и, в целом, приводит к улучшению качества кожных покровов. Процессы воспаления и регенерации тесно связаны между собой. В тоже время ранний реабилитационный период сопровождается некоторым подавлением иммунной системы, что необходимо учитывать при ведении пациентов в постпроцедурном периоде в течении трех недель.

Ключевые слова: эрбиевый лазер, системный иммунитет, гистологические параметры кожи, взаимосвязь воспаления и регенерации

SUMMARY

Laser technologies are undoubtedly one of the most popular and effective methods currently used to correct age-related skin changes, but the use of ablative lasers is associated with significant side effects, including swelling, hyperemia, and burning.

The purpose of our work is to investigate the interaction and mutual influence of the processes occurring in the systemic immunity and the skin after the action of an ablation laser, to determine the correlations between the parameters of the immune system, the structural components of the skin for a more detailed understanding of the processes occurring in the body after the application of laser radiation.

Healthy women underwent a laser peeling procedure with an erbium laser. Before the procedure, venous blood was taken from patients (to study the parameters of systemic immunity) and skin to determine the amount of collagen, laminin, growth factors, and interleukins. After the procedure, the same blood parameters were examined on the 8th and 24th days after the procedure, and changes in histological parameters were examined on the 45th day after the procedure.

Examining the cellular reactions of systemic immunity, histological indicators of the skin and the interaction of components with each other, it was noted that the erbium laser promotes skin rejuvenation, increases skin density, strengthens the dermo-epidermal junction, improves skin blood supply and, in general, leads to an improvement in the quality of the skin. The processes of inflammation and regeneration are closely related. At the same time, the early rehabilitation period is accompanied by some suppression of the immune system, which must be taken into account when managing patients in the post-procedural period for three weeks.

Keywords: erbium laser, systemic immunity, histological parameters of the skin, relationship between inflammation and regeneration

ВВЕДЕНИЕ

Лазеры в косметологии на сегодняшний день используются очень активно и являются эффективным методом улучшения внешнего вида человека за счет уплотнения кожи, удаления пигментных пятен, поверхностных сосудистых образований, татуировок и т.д. Низкоинтенсивное лазерное воздействие, не сопровождающееся нарушением целостности тканей, используется в качестве физиотерапевтических лечебных мероприя-

тий, направленных на биостимуляцию тканей, снижение воспалительного процесса, улучшения кровоснабжения. Лазеры с абляционным действием широко используются в косметологии для улучшения внешнего вида кожных покровов, уменьшая глубину морщин, выравнивая цвет кожных покровов, стимулируя микроциркуляцию [1, 2, 3, 4].

Повреждение эпидермиса при абляционном лазерном воздействии происходит на разную глубину, в зависимости от параметров лазерной установки. Следствие действия абляционного лазера является, по сути, контролируемым ожогом и сопровождается развитием воспалительной реакции на коже и реакцией иммунной системы на повреждение [5, 6]. В постпроцедурном реабилитационном периоде происходят одновременно несколько процессов, которые обуславливают воспалительную реакцию иммунной системы, представленную в коже многими кластерами клеток, находящихся в тесном взаимодействии друг с другом, регенерацию кожи, обновление клеток дермы и эпидермиса.

Цель нашей работы – исследовать взаимодействие и взаимовлияние процессов, происходящих в системном иммунитете и коже, после действия абляционного лазера, определить корреляционные связи между показателями иммунной системы, структурными компонентами кожных покровов для более детального понимания процессов, происходящих в организме, после применения лазерного излучения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие 23 здоровые женщины от 42 до 58 лет. Всем пациенткам была проведена однократная процедура фракционного фототермолиза кожи лица и правой заушной области с помощью эрбиевого абляционного лазера. До процедуры и через 2 месяца после нее у всех женщин методом punch-биопсии забирался фрагмент кожи правой заушной области в проекции сосцевидного отростка и с помощью моноклональных мышинных антител определялась оптическая плотность коллагена I и III типов, ламинина в эпидермисе и дерме, факторов роста (фибробластного, сосудистого трансформирующего), а также объемная плотность интерлейкина 1a (ИЛ-1a) в эпидермисе и дерме, интерлейкина 4 (ИЛ 4). Так же у всех пациенток до процедуры, на восьмые и двадцать четвертые сутки забиралась венозная кровь для определения показателей системного иммунитета, таких как нейтрофилы, лимфоциты, некоторые кластеры лимфоцитов, клетки миелоидного ряда, не относящиеся к лимфоцитам, а также фагоцитарную активность нейтрофилов, некоторые показатели гуморального иммунитета. Результаты исследования обрабатывались с помощью пакета прикладных программ SPSS «Statistika 23.0», использовались непараметрические методы статистики, корреляционный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследуя количество лимфоцитов и нейтрофилов в крови пациенток до процедуры и на восьмые сутки после процедуры, мы обнаружили, что произошло снижение количества нейтрофилов и увеличение количества лимфоцитов. Кроме того, между этими показателями наблюдалась сильная отрицательная корреляционная связь. Коэффициент корреляции Пирсона составлял -0,904, значение 0,000. Снижение нейтрофилов

и увеличение лимфоцитов типичны для воспалительной реакции, которая развивается после воздействия эрбиевого лазера. В раннем постпроцедурном периоде развивается гиперемия, незначительный отек кожи лица, шелушение, которые проходят в течении недели. Эти процессы сопровождаются и восстановлением количества лимфоцитов и нейтрофилов в крови, которых становится даже немного больше, чем до процедуры (таблица 1).

Таблица 1. Содержание лимфоцитов и нейтрофилов в крови пациентов до и после лазерного воздействия.

Показатель	Статистические показатели	Количество клеток до воздействия, $\times 10^9/\text{л}$ n=23	Количество клеток на 8 сутки после воздействия, $\times 10^9/\text{л}$ n=23	Количество клеток на 24 сутки после воздействия, $\times 10^9/\text{л}$ n=23	Статистическая значимость
Лимфоциты	Медиана	29,5	36,5	28,0	$p_{(1-2)} = 0,029$
	Мода	26,0	24	28,0	
	25/75 процентиля	26,25/37,0	28,5/42,5	26,0/39,0	
Нейтрофилы	Медиана	3,35	2,85	3,7	$p_{(1-2)} = 0,031$
	Мода	2,6	2,4	3,2	
	25/75 процентиля	2,65/4,25	2,4/3,92	3,2/4,2	

$p_{(1-2)}$ - статистическая значимость различий между показателями до процедуры и через 8 суток после процедуры

При анализе взаимосвязи нейтрофилов с фагоцитарной активностью нейтрофилов на восьмые сутки после процедуры определялась сильная отрицательная корреляционная зависимость между снижением нейтрофилов и увеличением фагоцитарной активности нейтрофилов. Активность, интенсивность фагоцитоза нейтрофилов и фагоцитарное число увеличивались на восьмые сутки по сравнению с первоначальными значениям. Коэффициент корреляции между абсолютным количеством нейтрофилов и активностью фагоцитоза был равен – 0,536, значимость – 0,041. Через три недели после абляционного воздействия описанные выше показатели возвращались к исходному уровню и корреляционных зависимостей не наблюдалось.

При анализе кластеров дифференцировки клеток к восьмым суткам было обнаружено значительное увеличение абсолютного количества Т-лимфоцитов (CD3+) и Т-хэлперов (CD3+CD4+) и снижение абсолютного числа Т-цитотоксических (CD3+CD8+), индекс Тх/Тц соответственно менялся, а именно увеличивался. К двадцать четвертым суткам практически все показатели возвращались к исходным цифрам (таблица 2).

Таблица 2. Количество Т-лимфоцитов в крови пациенток до и после лазерного воздействия.

Показатель	Статистические показатели	Количество клеток до процедуры n=23	Количество клеток на 8 сутки после процедуры n=23	Статистическая значимость
Абсолютное количество CD3+, кл/мл	Медиана	1373,5	1656	
	Мода	744	1049	
	25/75 процентиля	1218,5/1964,5	1256/1898	
Абсолютное количество CD3+CD4+, кл/мл	Медиана	811,5	973	
	Мода	276	510	
	25/75 процентиля	7417/1965	728/1269	
Абсолютное количество CD3+CD8+, кл/мл	Медиана	564	434	
	Мода	370	280	
	25/75 процентиля	374/793	329/674	
Тх/Тц	Медиана	1,55	2,6	
	Мода	1,4	2,8	
	25/75 процентиля	1,12/2,32	0,94/3,25	
Абсолютное количество Т-рег кл/мл	Медиана	100	178	p ₍₁₋₂₎ = 0,049
	Мода	66	98	
	25/75 процентиля	82,5/182,7	103/220	

p₍₁₋₂₎ - статистическая значимость различий между показателями до процедуры и через 8 суток после процедуры

Хотя изменения были недостоверны, но закономерны, так как наблюдалась сильная положительная корреляционная связь между изменением количества Т-лимфоцитов и Т-хэлперов (коэффициент корреляции Пирсона составил 0,539, значимость 0,038) и сильная отрицательная корреляционная связь между количеством Т-хэлперов и Т-цитотоксических (коэффициент корреляции Пирсона – 0,858, значимость 0,003).

Оценивая изменения, происходившие в коже, мы обнаружили зависимость между увеличением содержания Ил-1α и коллагеном I типа и ламинином, а также между трансформирующим фактором роста (TGF) и ламинином дермы, сосудистым фактором роста (VEGF), который тоже определялся в дерме. Средняя объемная плотность ИЛ-1α увеличивалась после лазерного воздействия и в эпидермисе, и в дерме. Количество коллагена I типа и ламинина в дерме также стало больше после процедуры (таблица 3).

Таблица 3. Иммуногистохимические показатели кожи до и после лазерного воздействия

	Статистические показатели	Показатели качества кожи до процедуры n=23	Показатели качества кожи после лазерного воздействия n=23	Статистическая значимость
ИЛ-1α в эпидермисе, об%	Me	12,33	13,9	p ₍₁₋₂₎ = 0,008
	Mo	10,0	5,3	
	25/75 процентиля	11,1/14,2	11,65/15,63	
Коллаген I типа в дерме, об%	Me	25,3	29,8	p ₍₁₋₂₎ = 0,000
	Mo	28,7	15,8	
	25/75 процентиля	23,5/28,8	19,0/34,2	
Ламинин в дерме, об%	Me	1,97	2,83	
	Mo	0,96	1,37	
	25/75 процентиля	1,6/3,11	2,14/3,43	
TGF в дерме, об/%	Me	3,32	4,42	p ₍₁₋₂₎ = 0,022
	Mo	1,09	1,21	
	25/75 процентиля	2,3/5,57	2,16/5,92	
VEGF в дерме, об/%	Me	1,34	1,41	
	Mo	0,52	0,58	
	25/75 процентиля	0,31/2,05	0,97/1,99	

p₍₁₋₂₎ - статистическая значимость различий между показателями до процедуры и через 8 суток после процедуры

Коэффициент корреляции Пирсона между увеличением содержания ИЛ-1α и увеличением содержания коллагена I типа составлял 0,565, статистическая значимость равнялась 0,014. Хотя изменение количества ламинина не являлось статистически значимыми, но наблюдалась сильная положительная корреляционная зависимость между увеличением ИЛ-1α и увеличением ламинина. Так коэффициент корреляции был 0,565, статистическая значимость равнялась 0,014. Коэффициент корреляции Пирсона между увеличением содержания TGF и ламинином составлял 0,859, значимость 0,000, а между TGF и VEGF – 0,587, значимость 0,017.

ОБСУЖДЕНИЕ

При абляционном лазерном воздействии происходит развитие искусственного дерматита, сопровождающегося развитием воспалительной реакции в зоне обработки. В этом же периоде происходят изменения соотношения иммунных клеток крови, что свидетельствует о некотором супрессивном действии повреждающих косметологических процедур. После повреждения клетки кожи становятся чужеродными для организма и подлежат элиминации, что способствует увеличению фагоцитарной активности нейтрофилов, увеличению количества Т-хэлперов, которые вырабатывая цитокины,

подключают к иммунному ответу другие клетки системного иммунитета. Одновременно происходит увеличение фагоцитоза, что также способствует элиминации из организма ставших чужеродными клеток кожи. Процессы альтерации всегда стимулируют процессы регенерации. В случае лазерной абляции мы видим, что иммунная система способствует увеличению регенеративных процессов, способствует увеличению коллагена, ламинина в коже, что ведет к увеличению уплотнения и прочности дермы и эпидермиса, к увеличению количества микроциркуляторных сосудов в дерме и, как следствие, усилению кровоснабжения, трофики, метаболизма кожи.

ВЫВОДЫ

Эрбиевый лазер способствует омоложению кожи, увеличивает плотность кожи, усиливает дермо-эпидермальное соединение, способствует улучшению кровоснабжения кожи и, в целом, приводит к улучшению качества кожных покровов. Процессы воспаления и регенерации тесно связаны между собой. В тоже время ранний реабилитационный период сопровождается некоторым подавлением иммунной системы, что необходимо учитывать при ведении пациентов в постпроцедурном периоде в течении трех недель.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Vasileva E.S., Konovka E.P., Orekhova E.M. et al. Correction of morphostructural changes in the skin during aging using combined laser therapy. Doctor.ru 2014; 13 (101): 56-58. [Васильева Е.С., Коновка Е.П., Орехова Э.М. и др. Коррекция морфоструктурных изменений кожи при старении с помощью комбинированной лазерной терапии. Доктор.Ру 2014; 13 (101): 56-58].
2. Karabut M.M., Gladkova N.D., Feldshtein F.I. Fractional laser photothermolysis in the treatment of skin defects: possibilities and effectiveness (review). Sovremennye tekhnologii v meditsine 2016; 8(2): 98-108. [Карабут М.М., Гладкова Н.Д., Фельдштейн Ф.И. Фракционный лазерный фототермолиз в лечении кожных дефектов: возможности и эффективность (обзор). Современные технологии в медицине 2016; 8(2): 98-108].
3. Manturova N.E., Bragina I.V. Modern possibilities of using combined laser technologies in the correction of involutive changes in the soft tissues of the face. Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiiy vestnik 2018; (4): 178-182. [Мантурова Н.Е., Брагина И.В. Современные возможности использования комбинированных лазерных технологий в коррекции инволютивных изменений мягких тканей лица. Кремлевская медицина. Клинический вестник 2018; (4): 178-182].
4. Beigvand H.H., Razzaghi M., Rostami-Nejad M. et al. Assessment of Laser Effects on Skin Rejuvenation. Journal of Lasers in Medical Sciences 2020; 11(2): 212-219.
5. Bichkova N.V., Selivanov P.A., Kalinina N.M. et al. Evaluation of parameters of cellular immunity in burn patients. Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina 2020; 2(75): 80-86. [Бычкова Н.В., Селиванов П.А., Калинина Н.М. и др. Оценка параметров клеточного иммунитета у обожженных. Профилактическая и клиническая медицина 2020; 2(75): 80-86].
6. Osikov M.V., Telesheva L.F., Lihacheva A.G. Influence of local application of epidermal growth factor on innate immunity and cellular composition of the lesion in experimental thermal injury. Byulleten' eksperimental'noy i biologicheskoy meditsiny 2014; 157(3): 280-283. [Осиков М.В., Телешева Л.Ф., Лихачева А.Г. Влияние локального применения эпидермального фактора роста на врожденный иммунитет и клеточный состав очага повреждения при экспериментальной термической травме. Бюллетень экспериментальной и биологической медицины 2014; 157(3): 280-283].

Сведения об авторах:

Кузнецова Евгения Константиновна – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, 460014, г. Оренбург, ул. Советская, 6, estroukova@ya.ru

Кудревич Юлия Валерьевна – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. Ответственный за переписку: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, cyton@mail.ru, 89512377745

Зиганшин Олег Раисович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, ziganshin_oleg@mail.ru

Долгушин Илья Ильич – д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой Микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, dol-ii@mail.ru

Латанская Оксана Андреевна – старший лаборант кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, oksana-latanskay@mail.ru

Information about the authors:

Kuznetsova Evgenia K. – assistant professor of Department of Dermatovenerology, Orenburg State Medical University, 460014, Orenburg, Sovetskaya str., 6, estroukova@ya.ru

Kudrevich Yuliya V. – assistant professor of Department of Dermatovenerology, South Ural State Medical University, 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64, cyton@mail.ru

Ziganshin Oleg R. – DM, Professor of Department of Dermatovenerology, South Ural State Medical University, 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64, ziganshin_oleg@mail.ru

Dolgushin Ilya I. – DM, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Professor of Department of microbiology, South Ural State Medical University, 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64, dol-ii@mail.ru

Latanskaya Oksana A. – assistant professor of Department of Dermatovenerology, South Ural State Medical University, 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64, oksana-latanskay@mail.ru

Для ссылки: Балтабаев А.М., Клинический опыт противорецидивного лечения гнёздной алопеции / Балтабаев А.М., Балтабаев М.К. // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2022. – №1 – С. 40-58.

УДК: 616.594.12:616-08-039.57.

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРОТИВОРЕЦИДИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ГНЁЗДНОЙ АЛОПЕЦИИ

Балтабаев А.М., Балтабаев М.К.

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования (ГОУВПО) «Кыргызско-Российский Славянский университет имени первого президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина», ул. Киевская, 44, г. Бишкек, Кыргызстан, 720000

CLINICAL APPLICATION OF THE TREATMENT AGAINST RELAPSES OF ALOPECIA AREATA

Baltabaev A.M., Baltabaev M.K.

State Educational Institution of Higher Professional Education «The Kyrgyz-Russian Slavic University named after B.N. Yeltsin», Bishkek, Kyrgyzstan, Kievskaya str., 44, Bishkek, Kyrgyzstan, 720000

РЕЗЮМЕ

Актуальность. В статье представлены современные данные об этиопатогенезе гнёздной алопеции на основании обзора литературы, отмечена роль вирусной инфекции в патогенезе аутоиммунных заболеваний (витилиго, аутоиммунного тиреоидита) имеющих общие патогенетические механизмы развития с ГА. Приведены данные собственного исследования с описанием клинических случаев.

Материалы и методы. Исследование включало группу из 10 пациентов с различными клиническими формами гнёздной алопеции (ГА), ранее получившие системную кортикостероидную терапию без клинически значимого результата и/или развитием рецидивов после ее отмены.

Результаты. На основании данных собственного оригинального исследования получен положительный результат в виде клинически значимого возобновления роста волос в очагах выпадения после применения пациентами противовирусного лечения препаратами ганцикловир и валганцикловир и отмены кортикостероидной терапии. Приведено описание клинических случаев пациентов с ГА.

Заключение. Литературные данные свидетельствуют о вовлечении Т-клеточного звена иммунитета и развития перифолликулярного аутоиммунного воспаления в результате длительной персистенции или реактивации герпесвирусной инфекции как возможного триггера потери иммунной привилегии клеток дермального сосочка волоса и развитием антигенной мимикрии. Можно провести корреляцию данной концепции с моделью развития аутоиммунного поражения синовиальной оболочки суставов и кла-

панов сердца в результате перенесения стрептококковой инфекции. Низкая приверженность пациентов к длительной кортикостероидной иммуносупрессивной терапии и частое развитие синдрома отмены после ее отмены, позволяет рассматривать данную патогенетическую противовирусную терапию как возможную профилактику рецидивов гнездной алопеции. Различными авторами отмечена роль вирусных инфекций в генезе коморбидных с гнездной алопецией заболеваний (аутоиммунный тиреоидит, витилиго, ревматоидный артрит). Положительная клиническая динамика после патогенетического противовирусного лечения, характеризующаяся застыванием очагов выпадения волос позволяет рассматривать герпесвирусную инфекцию, в частности ЦМВ и ВЭБ как возможный триггер гнездной алопеции и ряда аутоиммунных заболеваний. Обозначена роль трихоскопии как инструмента визуальной диагностики и определения активности течения алопеции во время проводимого лечения.

Ключевые слова: гнездная алопеция, системная кортикостероидная терапия, герпесвирусная инфекция, ганцикловир, валганцикловир

SUMMARY

Actuality. The article contains relevant data on etiopathogenesis of alopecia areata based on literature review. Hypothesis that herpes viral infection might contribute in pathogenesis of variety of autoimmune diseases (vitiligo, autoimmune thyroiditis) which have comorbidity with AA. Data of own research along with clinical cases are presented in article.

Materials and methods. The study was carried out on 10 patients suffered from different clinical forms of alopecia areata and having recurrent relapses after immunosuppressive therapy withdrawal.

Results. Based on our own original study clinically significant hair regrowth was observed in the patients received antiviral medicines – ganciclovir and valganciclovir after systemic corticosteroid therapy withdrawn. Clinical cases of patients with alopecia areata are presented in paper.

Conclusion. Literature data review dysregulation of T-cell immunity response as a result of persistence or reactivation of herpesvirus infection as a possible trigger of immune tolerance loss of dermal hair papilla cells and subsequent development of perifollicular autoimmune inflammation. This concept could be correlated with the model of autoimmune damage to the synovial membrane of the joints and heart valves resulting from chronic streptococcal infection (tonsillitis). Patients are less committed to long-term immunosuppressive treatment because of wide range of side effects and frequent relapses after it withdrawal. Above mentioned pathogenetic antiviral therapy consider as a possible prophylaxis of alopecia areata relapses. Several authors noted the role of viral infections in the pathogenesis of variety autoimmune diseases comorbid to alopecia (autoimmune thyroiditis, vitiligo, rheumatoid arthritis and etc.). Clinical considerable effect after antiviral treatment followed by hair regrowth in foci of alopecia might consider herpesvirus infection, especially cytomegalovirus and Epstein-Barr viruses as a possible trigger of alopecia areata and a number of autoimmune diseases.

Keywords: alopecia areata, systemic immunosuppressive therapy, herpesvirus infection, ganciclovir, valganciclovir

Актуальность гнездной алопеции обусловлена ее повсеместной распространенностью, неоднократными рецидивами и отсутствием специфической этиотропной терапии, ввиду мультифакторного генеза заболевания. Остается открытым вопрос в инициации аутоиммунного воспаления, влияющего на развитие заболевания при сочетанном воздействии факторов: нарушении нейрогуморальной регуляции, очагов хронической инфекции, потери иммунной привилегии и других экзогенных причин [1, 2, 3]. Разработанные методы лечения направлены на снижение аутоагрессии и основаны на иммуносупрессивной терапии, а назначение витаминов и средств стимулирующих микроциркуляцию оказывает положительный клинический эффект, однако не предупреждает рецидивов [4, 5, 6].

Согласно положениям аутоиммунной теории, гнездная алопеция рассматривается как тканеспецифическое заболевание, связанное с инфильтрацией Т-клеточной популяции перibuльбарной области фолликула в фазе анагена, ведущее к преждевременной индукции телогена и выпадению волоса [2, 3, 7]. Совместно с цитокинами: γ -интерфероном, интерлейкином-2 происходит аттракция Т-клеточного пула, с инициацией перibuльбарного аутоиммунного воспаления и в дальнейшем случайно распространяется на близлежащие фолликулы, что ведет к образованию очагов по типу «роя пчёл» [2, 3, 7, 8].

Учитывая неоднозначность этиологического фактора в инициации гнездной алопеции, возможно рассматривать некий инфекционный агент в качестве суперантигена, индуцирующего антигенную мимикрию и сенсибилизацию, с переходом в аутоиммунное воспаление схожее с ревматическим поражением сердечных клапанов и синовиальной оболочки суставов при стрептококковой инфекции [3, 8-10].

Помимо наследственной предрасположенности, способствующей развитию аутоиммунных заболеваний, таких как: сахарный диабет, красная волчанка, большая роль принадлежит инфекционным патогенам [2, 3, 8-10]. В исследовании Pender M.P. (2012) показана взаимосвязь между ранними проявлениями аутоиммунитета при волчанке и специфическими реакциями вируса Эпштейна-Барра (ВЭБ) по типу антигенной мимикрии. В сравнении с контрольной группой, вначале заболевания у пациентов с красной волчанкой обнаружено ДНК вируса Эпштейна-Барра, одновременно с повышенным титром антител к данному вирусу. Также продемонстрировано, что пациенты с ГА имеют дефицит CD8 + Т-клеток, что приводит к инфицированию ВЭБ органа-мишени, клональной экспансии ВЭБ и выработке антител, что приводит к инфильтрации аутореактивными Т-клетками [10]. Представляется интересным, что при гнездной алопеции наблюдается формирование перифолликулярного воспаления преимущественно аутореактивными CD8 + Т-клеток с примесью CD 4+, тогда как при персистирующей ВЭБ-инфекции идет супрессия данного клеточного звена. Отдельное внимание уделяется защитному влиянию витамина Д, дефицит которого рассматривается как маркер клинической тяжести некоторых аутоиммунных заболеваний [10].

Описан ряд клинических случаев и рецидивов гнездной алопеции после инфицирования или вакцинации против вирусных гепатитов В и С, случаями инфекционного мононуклеоза, вызываемого вирусом Эпштейн-Барра в течение полугода до начала алопеции, что предполагает их патогенетическую связь [8, 11].

Сезонность рецидивов гнездной алопеции вне зависимости от атопического дерматита согласно исследованиям R'Ovidio может быть объяснена неспецифической иммунносупрессией в летние месяцы за счет уменьшения действия возможных триггеров – аллергенов, инфекций и увеличением солнечной экспозиции [12].

В работе Беречикидзе (2012) выявлена повышенная сенсibilизация пациентов ГА к различным бактериальным антигенам, что проявлялось реакцией бласттрансформации лимфоцитов и реакцией пассивной геммаглютинации, способствовавшей развитию аутоиммунного воспаления вокруг волосяного фолликула [8]. Также выявлен повышенный титр антител класса иммуноглобулина G к вирусам простого герпеса 6-типа и вирусу Эпштейна-Барр у пациентов с различной тяжестью ГА в сравнении с группой здоровых лиц, что может указывать на экспрессию вирусных антител на мембране клеток волосяных фолликулов, инициирующее Т-клеточное опосредованное воспаление и дебют алопеции [8].

Некоторыми авторами отмечена триггерная роль ЦМВ в развитии ревматоидного артрита, сахарного диабета 1 типа, гнездной алопеции и заболеваний щитовидной железы [13]. Так Grimes и соавт. (1996) обнаружили геном ЦМВ в биоптатах кожи у 11 из 29 пациентов с витилиго, которое часто ассоциировано с ГА ввиду общности механизмов патогенеза и является коморбидным состоянием [14]. Skinner (1995) совместно с другими авторами в биоптатах кожи скальпа 9 из 10 пациентов с гнездной алопецией обнаружили фрагменты цитомегаловирусной инфекции с помощью полимеразно-цепной реакции [15], на основании чего предложена гипотеза о том, что гнездная алопеция может инициироваться цитомегаловирусом (ЦМВ) [8, 16]. Противоположная точка зрения, отображенная исследователями A. Tosti и соавт. (1996) [17], указывала на отсутствие генома ЦМВ-инфекции в биоптатах скальпа, исследованных методом гибридизации *in situ*, что было прокомментировано авторами как ложно-положительный результат ПЦР анализа ввиду возможной его контаминации кровью при взятии материала [17]. В другом схожем исследовании García-Hernández и соавт. (1998) методом ПЦР анализа проводился анализ биоптатов кожи скальпа в 3 клинических группах: включавших пациентов с первым эпизодом ГА, пациентов с ВИЧ-инфекцией и сопутствующей ГА, и в третьей – пациентов с различными видами выпадения волос: андрогенетической, гнездной и рубцовыми. Ни в одной из трех групп не было обнаружено наличие генома ЦМВ в исследуемом материале [18]. Антагонистические мнения авторов и различающиеся результаты исследований, проведенных методом ПЦР, указывают на необходимость более тщательного изучения вопроса.

Наличие высокой распространенности данных вирусов в популяции и частое обнаружение антител у здоровых лиц, говорит о наличии генетической предрасположенности, схожих антигенов гистосовместимости, различных триггеров необходимых для активации аутоиммунного процесса вокруг волосяного фолликула у лиц с гнездной алопецией, имеющее патогенетическую параллель с потерей иммунологической толерантности кератиноцитов эпидермиса в этиопатогенезе истинной акантолитической пузырчатки [19, 20].

В международных клинических протоколах основным принципом лечения гнездной алопеции является применение иммуносупрессивных препаратов [3-6]. В за-

зависимости от тяжести течения глюкокортикостероиды применяются локально при легкой и средней тяжести, тогда как при выпадении более 50% волос на скальпе и вовлечении кожного покрова рекомендуется сочетание кортикостероидов с цитостатиками, сочетание которых дает синергичный иммуносупрессивный эффект и уменьшает выраженность побочных эффектов системной терапии [4, 5, 6].

Частота проявлений побочных явлений от проводимой терапии варьирует в зависимости от длительности применения и дозировки, что не всегда сопоставимо с положительным клиническим течением дерматоза, носящим кратковременный характер ввиду развития синдрома отмены после прекращения иммуносупрессии [4, 5, 6, 21].

Наиболее частые побочные явления такие как: синдром Иценко-Кушинга, обострение инфекционных заболеваний, гипертензия, язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, требуют тщательного анализа анамнеза жизни пациентов для предотвращения ятрогенного эффекта [5, 6, 19, 21]. Наличие возможных рецидивов заболевания и невозможность прогноза течения вне зависимости от проводимого лечения ограничивает возможности проведения постоянного иммуносупрессивного лечения. Потеря иммунной толерантности волосяного фолликула с последующим развитием перибульбарного аутоиммунного Т-клеточного воспаления указывает на необходимость поиска и установления инициального триггера, запускающего патологический цикл иммунных реакций, что позволит сделать противорецидивную терапию гнездовой алопеции узконаправленной и таргетированной.

В нашем исследовании была рассмотрена роль ЦМВ и ВЭБ-инфекции как возможного триггера гнездовой алопеции, ввиду ее хронической персистенции и наличия данных о возможной инициации ряда аутоиммунных заболеваний – сахарного диабета, витилиго, ревматоидного артрита и аутоиммунного тиреоидита, имеющие с гнездовой алопецией схожие механизмы патогенеза и являющиеся коморбидными состояниями [8-11, 14, 15, 16, 22].

Обоснование противовирусной терапии

Цитомегаловирус относится к ДНК-содержащему герпесвирусу 5 типа, ассоциированному с множеством клинических синдромов. Согласно серологическим исследованиям, самый низкий процент 20,9% наблюдается у новорожденных, по мере взросления процент инфицирования возрастает и может достигать 100% у пожилых людей в развивающихся странах. После заражения у иммунокомпетентных лиц вирус фиксируется в клетках эндотелиальной системы, эпителиоцитах, фибробластах, где находится в латентном состоянии и контролируется специфическими Т-клетками памяти (CD4+, CD8+). При выраженной иммуносупрессии (СПИД, после трансплантации органов, прием иммунодепрессантов) происходит реактивация вируса с развитием мультисистемных поражений: ЦМВ-ретинита, гепатита, пневмонии, колита и нередко с фатальным исходом [21, 23, 24]. Однако, также отмечено повышение титра противовирусных антител в сыворотке крови группы лиц без видимых проявлений иммунодефицита или во время физиологических изменений (беременности), когда наблюдается реактивация герпесвирусной инфекции без явной клинической манифестации [8, 10, 19, 20, 23, 24].

Количественный показатель антител IgM и IgG иммуноферментным анализом имеет значение для выявления острой фазы или недавно перенесенной инфекции или

для определения реактивации ЦМВ-инфекции, однако часто регистрируются ложно положительные результаты ввиду длительной циркуляции антител. Для оценки первичной инфекции или реактивации используют понятие авидности антител к IgG, когда понятие низкой авидности свидетельствует о первично протекающем заражении [23]. *Коэффициент позитивности* (КП) при цитомегаловирусной инфекции считается титр более 1,0. КП является расчетным показателем отношения оптической плотности сыворотки крови пациента к предельно допустимому пороговому значению и измеряется в МЕ/мл. Показатель КП менее 0,8 расценивается как отрицательный и свидетельствует об отсутствии антител к герпесвирусной инфекции. Значения от 0,9 до 1,1 – сомнительные и более 1,1-1,2 оцениваются как положительные.

Суть нашего исследования состоит в том, что у больных с неоднократными рецидивами и тяжелыми формами ГА в периферической крови обнаружен повышенный титр специфических иммуноглобулинов G к цитомегаловирусу и вирусу Эпштейна-Барр, что указывает на возможную инициацию гнездной алопеции и ряда аутоиммунных состояний персистенцией и активацией ЦМВ и других типов герпесвирусной инфекции [8-11, 13-16, 20]. Применение разработанного способа лечения было основано на результатах исследований ряда авторов [8, 10, 16] и собственных данных [19, 20] и состоит в применении препаратов с широким спектром противовирусной активности – ганцикловира и валганцикловира у пациентов с неоднократными эпизодами в качестве противорецидивного лечения. Ганцикловир проявляет активность в отношении вирусов простого герпеса 1 и 2 типов, цитомегаловируса (ЦМВ), герпесвируса типа 6, ветряной оспы, вируса Эпштейн-Барра и вируса гепатита В, а также устойчивых к валацикловиру штаммов. Валганцикловир является L-валиловым эфиром ганцикловира, который после приема внутрь быстро трансформируется в ганцикловир при участии эстераз кишечника и печени [19, 20, 23, 25, 26].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением было 10 пациентов (4 мужчин и 6 женщин) в возрасте от 25 до 55 лет с торпидным течением и рецидивирующими формами гнездной алопеции, получившие системную кортикостероидную терапию с отсутствием клинически значимого улучшения или развитием рецидивов после прекращения лечения. Набор клинического материала проводился с 2018 года.

Гнездную алопецию оценивали по клиническим формам: локальная, многоочаговая, субтотальная, ТА/УА) [27, 28]. Для оценки активности проводился тест натяжения (pull-test), величину которого определяли количеством выпавших волос по краям очага(ов) при потягивании [22, 27, 28]. Пациентам была рекомендована биопсия участков ГА, однако все пациенты отказались от процедуры ввиду травматизации кожных покровов. Для верификации диагноза использована трихоскопия (дерматоскопия) очагов выпадения волос, с учетом ряда патогномоничных признаков гнездной алопеции, оценки активности и тяжести патологического процесса [22, 27, 28].

Перед началом разработанного лечения всем пациентам проводился иммуноферментный анализ с определением титра антител класса IgM и IgG к вирусам простого герпеса HSV I и HSV II, цитомегаловирусу (ЦМВ) и вирусу Эпштейн-Барра (ВЭБ),

«коэффициент позитивности» устанавливался в соответствии с референсными лабораторными значениями [8, 19, 23].

Перед назначением нового патогенетического лечения все пациенты получали стандартный курс лечения с использованием витаминов и микроэлементов для улучшения роста волос и одновременными местными аппликациями кортикостероидных мазей (ТКС): бетаметазона дипропионат 0,05% и клобетазола пропионат 0,05% [4, 5, 6, 22, 27]. Мази использовались локально или аппликационно 1-2 раза в сутки, от одного до двух месяцев при легкой, и от 3 до 6 месяцев при среднетяжелых и тяжелых формах алопеции [4, 5, 6].

Системная кортикостероидная терапия проводилась пациентам со среднетяжелой и тяжелой степенью выпадения волос препаратом преднизолон с последующей снижающей схемой согласно общепринятой методике [4, 6, 27]. После кортикостероидной терапии отмечено быстрое восстановление роста волос, однако после окончания лечения у трех пациентов констатирован рецидив дерматоза. Ввиду низкой комплаентности со стороны пациентов и вариацией побочных эффектов системного лечения в последующем использовались только топические кортикостероидные мази.

В группе, получавших нами предложенную патогенетическую терапию, были пациенты со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания, с развитием синдрома отмены и обострением гнездной алопеции.

До начала патогенетического лечения противовирусными препаратами ганцикловир/валганцикловир пациентами заполнялась форма информированного согласия на добровольное участие в исследовании с уведомлением о действии препарата, возможных побочных явлениях проводимой терапии и длительности курса лечения. До лечения пациентам проводились следующие параклинические анализы: общий анализ крови, печеночные и почечные тесты; ИФА на определение титра антител IgM и IgG к герпесвирусной инфекции.

Через два месяца после полного прекращения системной кортикостероидной терапии было назначено патогенетическое лечение с целью предупреждения рецидива алопеции с использованием противовирусных препаратов широкого спектра действия ганцикловир по 250-500 мг внутривенно на 100 мл физиологического раствора, ежедневно, №10, с последующим переходом через 2 месяца на пероральную форму препарата со схожим фармакологическим действием – валганцикловир. Препарат валганцикловир назначался таблетировано по 450 мг 2 раза в сутки на протяжении 10 дней. Проводился курс лечения двукратно с интервалом в 2-3 месяца. Одновременно к терапии были рекомендованы иммуностропные препараты: тилорон, инозин пранобекс, в соответствующих аннотации дозировках для усиления противовирусного эффекта и элиминации вируса. Лечение проводилось в период ремиссии или снижения активности течения заболевания, ввиду того, что назначение противовирусных препаратов в активную стадию вызывает массовую гибель вируса и резкое повышение циркулирующих антител, которое может индуцировать усиление аутоиммунного перифолликулярного воспаления [19, 20].

Клинический случай 1

Пациент А., 1989 года обратился на прием в связи с появлением очагов выпадения волос на голове, их расширением и обильным выпадением волос. Данное выпадение

ние наблюдает в течение 2 лет, данный эпизод – второй, который длился на протяжении 2 месяцев. Во время первого эпизода заболевания отмечал положительную динамику кожного процесса и зарастание очагов после проведения раздражающего наружного лечения и приема поливитаминных комплексов.

Клинический анализ крови: гемоглобин – 157 г/л; эритроциты – $5,5 \times 10^{12}$ /л; ЦП -0.86; тромбоциты – 234×10^9 /л; лейкоциты – $9,1 \times 10^9$ /л; палочкоядерные нейтрофилы – 3%; сегментоядерные нейтрофилы – 60%; эозинофилы – 1%; базофилы – 1%, лимфоциты – 27%, моноциты – 8%; СОЭ – 4 мм/ч. **Биохимические анализы:** АЛТ – 31,6 Ед/л; АСТ- 20,8 Ед/л; Щелочная фосфатаза – 43.7 МЕ/л; холестерин – 3.5 ммоль/л; общий белок – 76.8 г/л; Т3 – 1.61 нмоль/л; Т4 – 135.1 нмоль/л; ТТГ – 2.99 мМЕ/л, Гликогемоглобин – 5,7%, Общий тестостерон – 12,7 нмоль/л, пролактин-153мЕД/л. Из сопутствующих состояний выявлен дефицит витамина Д сыворотки – 29 нг/мл.

При осмотре наблюдались множественные очаги выпадения волос на коже головы различной формы и размеров от 5 до 15 см в диаметре. Ногтевые пластины не изменены. Pull-тест (тест натяжения волос) – положительный (4-5 волос). На трихоскопии отмечалось наличие патогномоничных симптомов гнездной алопеции – «желтых» (пустующих фолликулов в фазе кеногена) и единичных «чёрных» точек (трихомалация, признак острой стадии и прогрессирования патологического процесса); волос в виде «восклицательного знака» и обломанных «пеньков», единичных vellusных волос [22, 27, 28].

На основании клинических, анамнестических и трихоскопических паттернов выставлен диагноз: гнездная алопеция, многоочаговая форма, активная стадия. Рекомендовано к лечению: витамин D – 5000 МЕ утром ежедневно в течение 2 мес., цинка сульфат (10мг) 2 раза в сутки, после еды в течение 1 мес. Наружно: мазь бетаметазона дипропионат 0,05% – наносить на очаги выпадения волос 2 раза в сутки, в течение 2 месяцев [4, 6, 22, 27].

При последующих посещениях через два месяца отмечено расширение и слияние очагов в связи с чем было рекомендовано проведение системной иммуносупрессивной терапии преднизолоном из расчета 40 мг/сутки с последующим снижением по 5 мг/неделю и полной отменой. Аспаркам – 1 таблетка 3 раза в сутки, во время приема преднизолона. В течение месяца после проведенного лечения преднизолоном отмечалась положительная динамика (рис. 1 а-в): возобновление роста пушкового волоса и зарастание очагов, снижение активности процесса при трихоскопии – отсутствие «чёрных» точек, волос в виде «восклицательного» знака.



а



б



в

Рис. 1. Пациент А., 32 года. Фото после лечения системной терапии преднизолоном 40 мг/сутки: 1а-в

После полной отмены иммуносупрессивной терапии наблюдался рецидив алопеции через 1 месяц, сопровождаемый расширением предшествовавших очагов (рис. 2 а-в). Пациент отказался от проведения повторной системной терапии.



а



б



в



г

Рис.2 Пациент А., 32 года. Фото через 1 месяц после отмены кортикостероидной терапии: а-в, г – трихоскопия

После обсуждения с пациентом предложенного лечения и согласия проведено обследование ИФА методом антител класса IgM и IgG на ЦМВ, ВЭБ, ВПГ-1,2 типов. Выявлено повышение КП (коэффициента позитивности) герпесвирусной инфекции сыворотки больше референсных значений (менее 1,0) – ИФА на ЦМВ IgG – 295 МЕ/мл, ВЭБ – 12,1 МЕ/мл, ВПГ-1,2 типов – отр. Проведена терапия: ганцикловир – 250 мг внутривенно на 100 мл физиологического раствора, ежедневно, после пробы, № 10. Для усиления

ния вирусостатического действия использованы иммуотропный препарат: Тилорон по (0,25) 1 таблетка 1 раз в сутки на протяжении 2 дней и переходом на перемежающую схему по таблетке через день, № 10 на курс лечения. Лечение пациент перенес хорошо, на 3-4 день отмечалось першение в горле, которое самопроизвольно прошло. Через 2 месяца был проведен повторный курс лечения препаратом валганцикловир таблетированно по 450 мг 2 раза в сутки на протяжении 10 дней, также с применением тилорона в вышеуказанных дозировках. Наружно: ТГКС мазь с клобетазола пропионатом 0,05% 1 раз в сутки – аппликационно не менее 8 часов в сутки, 3 месяца.



а



б



в



г

Рис. 3 Пациент А., 32 года. Фото пациента через 1,5 месяца после проведенного противовирусного лечения: а-в, г-трихоскопия

Через 1,5 месяца после проведенной патогенетической терапии пациент отметил возобновление роста волос в очагах их зарастание на 60%, что оценивалось нами как клинически значимое улучшение (рис. 3 а-г). Через 2 месяца был назначен таблетированный противовирусный препарат валганцикловир (450 мг) по 1 таблетке 2 раза в сутки, после еды. 10 дней.

При повторном обследовании сыворотки крови через 2 месяца перед вторым курсом лечения ИФА на титр антител получен результат: ЦМВ IgG – 242 МЕ/мл, ВЭБ – 6,23 МЕ/мл. Клинический анализ крови: гемоглобин – 168 г/л; эритроциты – $5,7 \times 10^{12}/л$; ЦП – 0.90; тромбоциты – $309 \times 10^9/л$; лейкоциты – $7,1 \times 10^9/л$; палочкоядерные нейтрофилы – 59,6%; сегментоядерные нейтрофилы – 59,6%; эозинофилы – 1,5%; базофилы – 1%, лимфоциты – 30%, моноциты – 8,3%; СОЭ – 3 мм/ч. Пациент наблюдался ежемесячно на протяжении 3 месяцев без рецидива заболевания. Через 4 месяца после проведенной противовирусной терапии пациент обратился с жалобой на расширение очагов и усиление выпадения волос после перенесенного гриппа. Проведен повторный курс лечения с развитием стойкого клинического положительного эффекта.

Клинический случай 2

Пациентка Б., 1994 г.р. обратилась с жалобами на очаговое выпадение волос повсеместно на голове, также одной брови. Начало заболевания связывает с перенесенной простудой и периодической мигренозной головной болью. Страдает в течение 1 года. Вначале появился очаг выпадения в затылочной области, который расширялся и увеличивался в размерах, далее появились новые очаги в теменной области и процесс распространился по всей волосистой части головы. Обращалась к дерматологу – применяла настойку стручкового перца, чеснока, принимала поливитамины, эффект был незаметен. Через два месяца отметила поредение в области правой брови и в последствии ее выпадение. Одновременно наблюдалось увеличение старых очагов в размерах, их слияние и постепенное облысение по всей коже скальпа с сохранением «островков» волос.

Анамнез жизни: ОРВИ, переболела вирусным гепатитом А в возрасте 5 лет, ветряная оспа в детстве, рецидивирующий лабиальный герпес, мигрень. Наследственный анамнез отрицает. Семейный статус: замужем. Беременностей – 1, аборт – 2. Менструальный цикл – регулярный, 28 дней. Со слов больной наблюдается по поводу ДЖВП у гастроэнтеролога. Аллергия на пищевые продукты – белок коровьего молока.

Клинический анализ крови: гемоглобин – 118 г/л; эритроциты – $4,0 \times 10^{12}/л$; ЦП – 0.90; тромбоциты – $253 \times 10^9/л$; лейкоциты – $4,9 \times 10^9/л$; палочкоядерные нейтрофилы – 3%; сегментоядерные нейтрофилы – 55%; эозинофилы – 1%; базофилы – 1%, лимфоциты – 35%; моноциты – 5%; СОЭ – 4 мм/ч. **Биохимические анализы:** АЛТ – 7.23 Ед/л; АСТ – 13.43 Ед/л; Щелочная фосфатаза – 43.7 МЕ/л; холестерин – 3.5 ммоль/л; ферритин 15,3 нг/мл; Т3 – 1.61 нмоль/л; Т4 – 135.1 нмоль/л; ТТГ – 2.99 мМЕ/л. Витамин Д – 60 МЕ/мл.

Локальный статус: дерматоз распространенный, имеются диффузные очаги облысения в теменной, теменно-затылочной, и затылочной областях, с единичными «островками» сохраненных волос. Тест натяжения – положительный (рис 4. а-в). Рост

пушкового волоса на теле сохранен. Ногтевые пластины не изменены. При трихоскопии определяются характерные для ГА признаки: волосяные фолликулы в очагах сохранены, имеется зона расщепленных волос, обломанные пенки волос в виде «восклицательного знака», «желтые точки», единичные «черные точки» – признак острой стадии и прогрессирования патологического процесса, также непигментированный пушковый волос (рис. 4 г).

На основании клинических и трихоскопических критериев выставлен диагноз: гнездная алопеция, субтотальная форма, активная стадия.



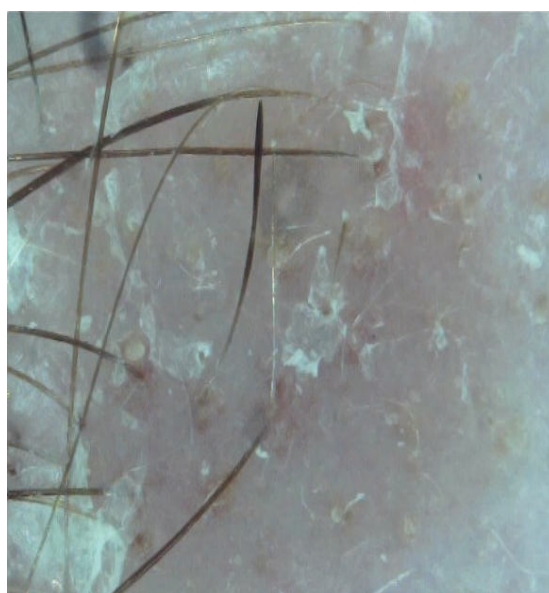
а



б



в



г

Рис. 4 Пациентка Б., 26 лет. Фото до лечения системной кортикостероидной

терапией преднизолоном: а-в (г-трихоскопия)

Проведено лечение: преднизолон (40 мг) (5+3 таблетки) в сутки, с постепенным снижением дозы и отменой препарата в течение 8 недель. Аспаркам – 1 таблетка 3 раза в сутки, во время приема преднизолона. Витамин D (5000 МЕ) – утром, ежедневно, 3 месяца. Цинка сульфат (10мг) – 1 водорастворимая таблетка 2 раза в сутки после еды, 1 месяц. Наружно: мазь клобетазола пропионат 0,05% – наносить на кожу скальпа в виде аппликации под окклюзионную повязку вечером, 5 дней в неделю на протяжении 3 месяцев. Миноксидил 5% лосьон – через 30 минут после нанесения мази, также 3 месяца [60].

Лечение перенесла удовлетворительно, беспокоили боли в желудке, в связи с чем был назначен пантопразол 40 мг/сутки, на время приема преднизолона. После курса лечения отмечался рост пушковых (веллус) волос в очагах, зона расшатанных волос отсутствовала (рис. 5 а-в).



а



б



В

Рис. 5 Пациентка Б., 26 лет. Фото после лечения системной терапией преднизолоном 40 мг/сутки: а-в

Через два с половиной месяца наблюдения вновь стали появляться единичные очаги выпадения волос. В связи с обострением эрозивного гастрита после приема кортикостероидной терапии, пациентка отказалась от повторного курса преднизолона.

После обсуждения с пациентом возможностей альтернативного лечения и её согласия проведено обследование ИФА методом антител класса IgM и IgG на ЦМВ, ВЭБ, ВПГ-1,2 типов. Выявлено повышение КП (коэффициента позитивности) герпесвирусной инфекции сыворотки в несколько раз превышающих референсные значения. ИФА анализ IgM на герпесвирусную инфекцию периферической крови – отрицательный. ИФА на ЦМВ IgG -213 МЕ/мл; ВЭБ – отриц., ВПГ-1,2 типов – 48,6 МЕ/мл. Проведена противовирусная терапия пероральным препаратом валганцикловир в таблетках по 450 мг 2 раза в сутки на протяжении 10 дней. Для усиления противовирусного действия использован иммуномодулирующий препарат: тилорон по (0,25) 1 таблетка 1 раз в сутки на протяжении 2 дней и переходом на перемежающую схему по таблетке через день, №10 на курс лечения. Наружно: ТГКС мазь с клобетазола пропионатом 0,05% 1 раз в сутки – аппликационно, 3 месяца. Пациентка перенесла лечение хорошо, отмечалось уменьшение мигрирующих головных болей и рецидивов лабиального герпеса.

На протяжении 2 месяцев после проведенной терапии, пациентка наблюдалась регулярно. Через полтора месяца у пациентки отмечен рост vellusa в очагах, очаги перестали расширяться. На протяжении следующего месяца появился пигментированный волос, клинически очаги не расширялись. При трихоскопии: наблюдается сохранении «желтых» точек по периферии очагов, появление vellусного волоса, отсутствие других паттернов активности ГА (рис. 6 а-г).



Рис. 6 Пациентка Б., 26 лет. Фото пациента через 2 месяца после проведенного противовирусного лечения: а-в, г- трихоскопия

Повторный анализ на наличие антител периферической крови к герпесвирусной инфекции проведен через 3 месяца. ИФА антител IgG к ЦМВ составил – 115 МЕ/мл, IgG к ВПГ 1,2 типов – 26 МЕ/мл. Проведен повторный курс валганцикловиrom в сочетании с тилороном. В данный момент пациентка находится под динамическим наблюдением.

ВЫВОДЫ

1. Учитывая многогранность и неясность этиологии гнездовой алопеции существуют гипотезы, описывающие каскад патологических реакций, ведущих к потере иммунологической толерантности волосяного фолликула (ВФ). Потеря антигенной привилегии волосяного фолликула может быть также обусловлена повышенной экспрессией вирусных антител на поверхности клеток волосяного сосочка, что может инициировать развитие Т-клеточного перибульбарного инфильтрата и последующее выпадение волоса.

2. Представляется интересным изучение эпатогенетической связи между персистенцией вирусной инфекции и потерей иммунной привилегии фолликула, а также возможной ассоциацией с некоторыми аутоиммунными заболеваниями имеющих коморбидность с гнездовой алопецией: витилиго, ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреодит. Отмечена возможная роль ЦМВ и ВЭБ инфекции как инициатора аутоиммунного воспаления при данных заболеваниях [8, 10, 14, 15, 20, 22].

3. Отсутствие стойкого эффекта, наличие неоднократных рецидивов и побочные эффекты после системной иммуносупрессивной терапии, способствует низкой комплаентности пациентов, что оставляет открытым вопрос поиска новых способов лечения гнездной алопеции.

4. Клиническое наблюдение за больными, получившими противовирусное лечение препаратами ганцикловир и валганцикловир, не выявило побочного действия во время терапии, что позволяет рекомендовать их в качестве дополнительного препарата в комплексной терапии рецидивирующих форм гнездной алопеции, что в нашей практике позволило снизить частоту рецидивов и способствовало более стойкой клинической ремиссии [20].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Huang K.P., Mullangi S., Guo Y., Qureshi A.A. Autoimmune, atopic, and mental health comorbid conditions associated with alopecia areata in the United States. *JAMA Dermatol* 2013; 149(7): 789-794.
2. McElwee K.J., Gilhar A., Tobin D.J. et al. What causes alopecia areata? *Exp Dermatol* 2013; 22(9): 609-626.
3. Pratt C.H., King L.E. Jr, Messenger A.G. et al. Alopecia areata. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17011.
4. Messenger A.G., McKillop J., Farrant P. et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of alopecia areata 2012. *Br J Dermatol* 2012; 166(5): 916-926.
5. Strazzulla L.C., Wang E.H.C., Avila L. et al. Alopecia areata: An appraisal of new treatment approaches and overview of current therapies. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78(1): 15-24.
6. Cranwell W.C., Lai V.W., Photiou L. et al. Treatment of alopecia areata: An Australian expert consensus statement. *Australas J Dermatol* 2019; 60(2): 163-170.
7. Potekaev N.N., Kogan E.A., Gadzhigorieva A.G. et al. Investigations of local immune mechanisms of inflammation in patients presenting with spot baldness (alopecia areata) with special reference to the activity of the disease. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya* 2010; 5: 103-108. [Потекаев Н.Н., Коган Е.А., Гаджигороева А.Г. и др. Исследование местных иммунных механизмов воспаления при гнездной алопеции с учетом активности заболевания. *Клиническая дерматология и венерология* 2010; 5: 103-108].
8. Berechikidze T.S., Lomonosov K.M. Contribution of viruses to the pathogenesis of alopecia areata. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney* 2012; (2): 56-58. [Беречикидзе Т.Т., Ломоносов К.М. Вирусная гипотеза патогенеза гнездной алопеции. *Российский журнал кожных и венерических болезней* 2012; (2): 56-58].
9. Cunningham M.W. Molecular Mimicry, Autoimmunity, and Infection: The Cross-Reactive Antigens of Group A Streptococci and their Sequelae. *Microbiol Spectr* 2019; 7(4): 1-26.
10. Pender M.P. CD8+ T-Cell Deficiency, Epstein-Barr Virus Infection, Vitamin D Deficiency, and Steps to Autoimmunity: A Unifying Hypothesis. *Autoimmune Dis* 2012; 2012: 189096.
11. Rodriguez T.A., Duvic M. Onset of alopecia areata after Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59(1): 137-139.
12. d'Ovidio R., d'Ovidio F. Recidive stagionali dell'alopecia areata. *G Ital Dermatol Venereol* 1995; 130: 295-298.

13. Murayama J., Jisaki F., Ayata M. et al. Cytomegalovirus genomes demonstrated by polymerase chain reaction in synovial fluid from rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10(2): 161-164.
14. Grimes P.E., Sevall J., Vodjani A. Cytomegalovirus DNA identified in skin biopsy specimens of patients with vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35(1): 21-26.
15. Skinner R.B. Jr, Light W.H., Bale G.F. et al. Alopecia areata and presence of cytomegalovirus DNA. *JAMA* 1995; 273(18): 1419-1420.
16. Offidani A., Amerio P., Bernardini M.L. et al. Role of cytomegalovirus replication in alopecia areata pathogenesis. *J Cutan Med Surg* 2000; 4(2): 63-65.
17. Tosti A., La Placa M., Placucci F. et al. No correlation between cytomegalovirus and alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1996; 107(3): 443.
18. García-Hernández M.J., Torres M.J., Palomares J.C. et al. No evidence of cytomegalovirus DNA in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1998; 110(2): 185.
19. Baltabaev M.K., Baltabaev A.M. Clinical application of gancyclovir in the complex treatment of the different forms of true acantholytic pemphigus. *Vestnik dermatologii i venerologii* 2015; 91(3): 124-130. [Балтабаев М.К., Балтабаев А.М. Клинический опыт применения ганцикловира в комплексной терапии различных форм истинной акантолитической пузырчатки. *Вестник дерматологии и венерологии* 2015; 91(3): 124-130].
20. Patent №2259 Kyrgyz Republic. Baltabaev M.K., Baltabaev A.M., Baltabaev L.M. Method of the treatment of recurrent alopecia areata. URL: http://derm.krsu.edu.kg/images/files/publication/patents/Patent_po_alapecii.jpg [Патент №2259 Кыргызская Республика. Балтабаев М.К., Балтабаев А.М., Балтабаева Л.М. Способ лечения рецидива алопеции. URL: http://derm.krsu.edu.kg/images/files/publication/patents/Patent_po_alapecii.jpg]
21. Buchman A.L. Side effects of corticosteroid therapy. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33(4): 289-294.
22. Балтабаев А.М., Балтабаев М.К. Сопутствующая патология у пациентов с гнездной алопецией. *Российский журнал кожных и венерических болезней* 2020; 23(6): 414-421. [Baltabaev A.M., Baltabaev M.K. Comorbidity in patients with alopecia areata. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney* 2020; 23(6): 414-421.
23. Dioverti M.V., Razonable R.R. Cytomegalovirus. *Microbiol Spectr* 2016; 4(4). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.DMIH2-0022-2015>.
24. Staras S.A., Dollard S.C., Radford K.W. et al. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994. *Clin Infect Dis* 2006; 43 (9): 1143-1151.
25. Instructions for medical use of the drug Valcite. URL: <https://www.roche.ru/ru/produkty/katalog/valcit.html> (accessed 03.03.2021) [Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Вальцит. URL: <https://www.roche.ru/ru/produkty/katalog/valcit.html> (дата обращения : 03.03.2022)]
26. Instructions for the medical use of the drug ganciclovir. URL: <https://znaniemed.ru/ганцикловир> (accessed 03.03.2021) [Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ганцикловир. URL: <https://znaniemed.ru/ганцикловир> (дата обращения : 03.03.2022)]
27. Адаскевич В.П., Мяделец О.Д., Тихоновская И.В. Алопеция. Москва: Медицинская книга, Издательство НГМА; 2000. [Adaskevich V.P., Myadelets O.D., Tikhonovskaya I.V. Alopecia. Moscow : Medical book, Izdatel'stvo NGMA; 2000]
28. Serbina I.M. Assessment of the severity of alopecia areata. *Dermatologiya ta venerologiya* 2014; 66(4): 65-71. [Сербина И.М. Оценка степени тяжести гнездной алопеции. *Дерматология та венерология* 2014; 66(4): 65-71]

Сведения об авторах:

Балтабаев Алиджон Мир-Алиевич (Baltabaev Alidzhon Mir-Alievich) – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и фтизиатрии ГОУВПО «Кыргызско-Российский Славянский университет им. Б.Н. Ельцина», 720000, г. Бишкек, Республика Кыргызстан. E-mail: alijon.baltabayev@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-8807-464X>. Автор, ответственный за переписку, +996558356095

Балтабаев Мир-Али Курбан-Алиевич (Baltabaev Mir-Ali Kurban-Alievich) – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и фтизиатрии ГОУВПО «Кыргызско-Российский Славянский университет им. Б.Н. Ельцина», 720000, г. Бишкек, Республика Кыргызстан, <http://orcid.org/0000-0003-3453-2876>

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – М.К. Балтабаев, А.М. Балтабаев

Сбор и обработка материала – А.М. Балтабаев, М.К. Балтабаев

Написание текста – А.М. Балтабаев

Редактирование – М.К. Балтабаев

У исследования не было спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для ссылки: Дольникова О.А. Цитокиновый профиль пациентов с рецидивирующим генитальным герпесом / Дольникова О.А., Зиганшин О.Р., Летяева О.И., Сумеркина В.А., Пяткова Д.Е. // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2022. – №1 – С. 59-67.

УДК: 618.1-002.193-022:575.08

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ГЕРПЕСОМ

Дольникова О.А., Зиганшин О.Р., Летяева О.И., Сумеркина В.А., Пяткова Д.Е.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64

CYTOKINE PROFILE OF PATIENTS WITH RECURRENT GENITAL HERPES

Dolnikova O.A., Ziganshin O.R., Letyaeva O.I., Sumerkina V.A., Pyatkova D.E.

South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo St., 64

РЕЗЮМЕ

Актуальность: значительная частота рецидивирующего генитального герпеса в сочетании с метаболическими нарушениями представляет серьезную медико-социальную проблему, существенно ухудшая качество жизни пациентов.

Цель исследования: оценка цитокинового профиля пациентов с рецидивирующим генитальным герпесом с нормальной и избыточной массой тела.

Материал и методы: в исследование вошли 50 мужчин с рецидивирующим генитальным герпесом с нормальной и избыточной массой тела. Группу контроля составили 25 здоровых мужчин. Группу сравнения сформировали 25 мужчин с избыточной массой тела. Исследование проводилось в межрецидивный период. Количественное определение провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли и интерлейкина-6) проведено методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов «ИФА-TNF-alpha» и «ИФА-IL-6». Результаты: в проведенном исследовании выявлено повышение активности провоспалительных цитокинов у мужчин с диагностированным рецидивирующим генитальным герпесом и избыточной массой в сравнении с группой контроля и группой сравнения.

Выводы: выявлено статистически значимое повышение активности провоспалительных цитокинов в изучаемых группах. Зарегистрированное повышение активности цитокинов TNF-α и IL-6 может свидетельствовать о значимой роли жировой ткани в формировании и поддержании хронического воспалительного процесса.

Ключевые слова: рецидивирующий генитальный герпес, провоспалительные цитокины, метаболические нарушения

SUMMARY

Relevance: the high incidence of recurrent genital herpes combined with metabolic abnormalities is a serious medical and social problem, significantly worsening the quality of life of patients.

Study objective: evaluation of the cytokine profile of patients with recurrent genital herpes with normal body weight and overweight.

Material and Methods: the study included 50 men with recurrent genital herpes with normal and excess body weight. The control group consisted of 25 healthy men. The comparison group was composed of 25 overweight men. The study was conducted between relapses. Quantification of proinflammatory cytokines (tumor necrosis factor and interleukin-6) was done by enzyme immunoassay using "EIA-TNF-alpha" and "EIA-IL-6" enzyme immunoassay kits. **Results:** the study revealed an increase in the activity of proinflammatory cytokines in men diagnosed with recurrent genital herpes and overweight compared to the control and comparison groups.

Conclusions: patients with recurrent genital herpes and metabolic disorders recorded increased activity of proinflammatory cytokines TNF- α IL-6, which may indicate a significant role of adipose tissue in the formation and maintenance of the chronic inflammatory process.

Keywords: recurrent genital herpes, proinflammatory cytokines, metabolic disorders

ВВЕДЕНИЕ

Одна из наиболее распространенных вирусных инфекций – генитальный герпес, который даже при применении в терапии высокоэффективных современных препаратов не поддается полному излечению. Согласно данным ВОЗ на 2020 год, полмиллиарда людей в мире страдают генитальным герпесом. В Российской Федерации заболеваемость генитальным герпесом в 2018 году составила 11,4 случаев на 100 тысяч населения [1]. Этиологическими факторами генитального герпеса являются вирусы простого герпеса I и II типов. Доказано, что у лиц с выявленным вирусом простого герпеса II типа риск инфицирования ВИЧ инфекцией возрастает в три раза, более того, ВПГ II типа встречается у 60-90% больных ВИЧ-инфекцией [2,3].

Отличительными свойствами вируса являются механизмы уклонения его от иммунной системы человека, а именно: латентное состояние, которое обусловлено адаптацией вируса к защитной функции иммунной системы [4]. Оболочка ВПГ содержит гликопротеин С, который, соединяясь с компонентом С3 комплемента, эффективно защищает частицы вируса от нейтрализующего влияния [5].

При нарушениях иммунного статуса генитальный герпес развивается чаще и характеризуется более тяжелым течением не только в связи с недостаточностью иммунитета, но и благодаря иммунной гиперреактивности, что способствует продолжительной персистенции и рецидивированию вируса простого герпеса [6,7].

Изменения в иммунном статусе отражаются в нарастании готовности лимфоцитов к апоптозу и в изменении ко-стимулирующего сигнала, влияющего на пролиферацию, дифференцировку и переключение классов В-лимфоцитов [8,9].

Рецидивы генитального герпеса возникают в связи с реактивацией ВПГ под влиянием таких провоцирующих факторов, как стрессы, физические нагрузки, переохлаждение, перегревание, изменения уровня гормонов. Рецидивирующий генитальный герпес приводит к психологическому стрессу, что отражается на качестве жизни пациентов [6].

В зависимости от частоты рецидивов выделяют следующие степени тяжести течения ГГ: легкое течение (1-2 рецидива в год), среднетяжелое (3-5 рецидивов в год), тяжелое (6 и более рецидивов в год) [10].

Современный подход к изучению патологии человека обращает внимание на то, что многие заболевания отличаются мультифакториальным характером. Существование у одного человека нескольких заболеваний характеризуется как коморбидность [11,12]. Поэтому, в клинике, диагностике и лечении заболеваний необходимо учитывать у пациента не только болезнь, но и другие состояния, которые могут стать факторами риска для развития более тяжелого течения заболеваний [13,14].

Метаболический синдром – хроническое субклиническое воспаление, о чем свидетельствует изменение показателей С-реактивного белка, глюкозы, инсулина, провоспалительных цитокинов. Кроме того, при избыточной массе тела наблюдается повышение уровня свободных жирных кислот в крови [15]. Состояние дислипидемии с гипертриглицеридемией характеризуется повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), снижением концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), увеличением содержания атерогенных малых плотных частиц ЛПНП. Отмечается, что повышенный уровень свободных жирных кислот вызывает в митохондриях макрососудистых эндотелиальных клеток повышенный синтез активных форм кислорода, что приводит к окислению ЛПНП и изменению ЛПВП. Все это провоцирует развитие воспалительного процесса в стенках сосудов. Более того, свободные жирные кислоты участвуют в образовании ФНО- α , ИЛ-6, формировании митохондриальной дисфункции и окислительного стресса [16,17].

При метаболическом синдроме наблюдается нарастание продукции жировой тканью провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли- α (TNF α), интерлейкина-6 (IL6) [18]. Данное явление наблюдается, поскольку абдоминальное ожирение сопровождается хроническим воспалением жировой ткани, развитие и прогрессирование которого спровоцировано гипоксией адипоцитов.

Фактор некроза опухоли- α (TNF α) играет важную роль в возникновении и прогрессировании субклинического воспаления, стимулируя экспрессию необходимых для контроля воспаления и повреждения тканей генов. Более того, фактор некроза опухоли- α рассматривают как основной противовоспалительный медиатор, ответственный за активацию иммунной системы при инфекционных процессах [19]. Фактор некроза опухоли- α усиливает продукцию ИЛ-6.

Интерлейкин-6 (IL6) продуцирует множество типов клеток: фибробласты, макрофаги, эндотелиальные клетки, Т-лимфоциты, моноциты в ответ на стимуляцию фак-

тора некроза опухоли- α . Интерлейкин-6 является многофункциональным цитокином, который принимает участие в регуляции иммунных реакций и развитии воспаления, при этом – при отсутствии воспаления в сыворотке крови он не определяется. Интерлейкин-6 одновременно регулирует и провоспалительную, и противовоспалительную активности и способствует как развитию, так и разрешению острой воспалительной реакции [20].

Цель исследования: оценить цитокиновый статус мужчин с рецидивирующим генитальным герпесом и метаболическими нарушениями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 100 мужчин: группу №1 составили 25 здоровых мужчин, группу №2 составили 25 мужчин с рецидивирующим генитальным герпесом и нормальной массой тела, группу №3 составили 25 мужчин с избыточной массой тела, группу №4 составили 25 мужчин с рецидивирующим генитальным герпесом и избыточной массой. В группе №4 восстановление слизистой оболочки происходило более 5-7 дней, количество рецидивов генитального герпеса 5-6 эпизодов в год. Средний возраст мужчин в исследуемых группах составил $34 \pm 0,6$ г. Критерии включения: мужчины с рецидивирующим генитальным герпесом и нормальный ИМТ, мужчины с рецидивирующим генитальным герпесом и повышенный ИМТ, согласие пациентов на участие в исследовании. Критерии исключения: сахарный диабет, наличие тяжелой соматической патологии, гепатиты, несогласие пациентов на участие в исследовании. Исследование проводилось в межрецидивный период.

Для количественного определения фактора некроза опухоли человека и интерлейкина-6 у пациентов осуществлялся забор крови натощак. В наборах «ИФА-TNF- α » и «ИФА-IL-6» использован «сендвич»-вариант твердофазного иммуноферментного анализа. В исследованиях использовались по два моноклональных антитела с различной эпитопной специфичностью к TNF- α и IL-6. Во время инкубации происходит окрашивание раствора в лунках. Степень окраски прямо пропорциональна количеству связавшихся меченных антител. После измерения оптической плотности раствора в лунках на основании калибровочной кривой рассчитывалась концентрация TNF- α и IL-6 в определяемых образцах.

Сравнительное, нерандомизированное исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью пакета прикладных программ SPSS Statistics 27. Для выявления статистической значимости различий показателей между группами использовался непараметрический критерий. Статистически достоверными считали значения $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение: цитокиновый статус выявил значимые отклонения у мужчин с рецидивирующим генитальным герпесом по сравнению с группой контроля. Показатели TNF- α и IL6 увеличиваются в соответствии с появлением вирусной и метаболической нагрузки. Сравнивая показатель TNF- α группы №1 (здоровые мужчины) и группы №2 (мужчины с рецидивирующим генитальным герпесом) выявлено значительное статистически значимое повышение провоспалительного цитокина, что свиде-

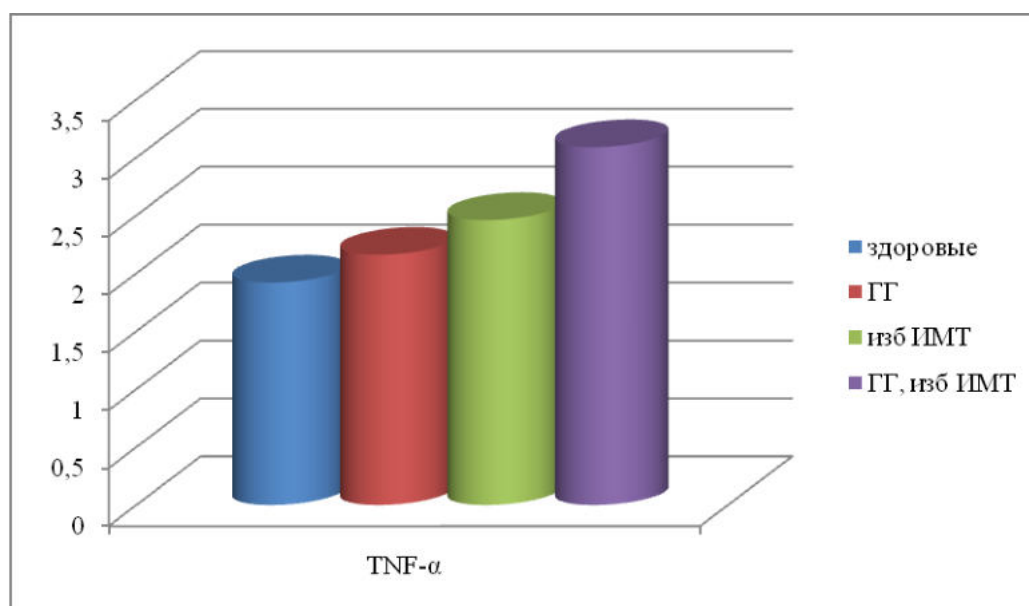
тельствует о выраженном влиянии длительно текущего хронического вирусного процесса на звенья адаптивного иммунитета. Дальнейший анализ исследуемого цитокина в группе №2 (мужчины с рецидивирующим генитальным герпесом и нормальной массой тела) актуализировал значимость активности жировой ткани в поддержании хронического воспалительного процесса, так как именно метаболические нарушения способствуют выраженному подъему значений. Это хорошо заметно при анализе показателей в группе №2 (мужчины с рецидивирующим генитальным герпесом и нормальной массой тела) и группе №4 (мужчины с рецидивирующим генитальным герпесом и избыточной массой тела). Показатель TNF-α в указанных группах изменяется от $2,16 \pm 0,10$ до $3,09 \pm 0,36$ соответственно.

Таблица 1. TNF-α в изучаемых группах

Показатель		Группа №1	Группа №2 ИМТ 22,6	Группа №3	Группа №4 ИМТ 27,40
TNF-α		$1,92 \pm 0,10$	$2,16 \pm 0,10$	$2,46 \pm 0,49$	$3,09 \pm 0,36$

Примечание: $p_{1-2} < 0,05$; $p_{2-4} < 0,05$

Диаграмма 1. TNF-α в изучаемых группах



Сравнивая показатели IL6 группы №1 (здоровые мужчины) и группы №2 (мужчины с рецидивирующим генитальным герпесом) выявлено значительное повышение провоспалительного цитокина $13,11 \pm 2,79$ и $19,56 \pm 9,13$ соответственно, что подчеркивает стимулирующее значение вирусной нагрузки на иммунный ответ. Дальнейший анализ исследуемых показателей в группе №2 $19,56 \pm 9,13$ (мужчины с рецидивирующим генитальным герпесом и нормальной массой тела) и группе №3 $22,63 \pm 13,07$ (здоровые мужчины с избыточной массой тела) выявил важность продукции провоспалительного цитокина жировой тканью. Определена статистически значимая разница в ко-

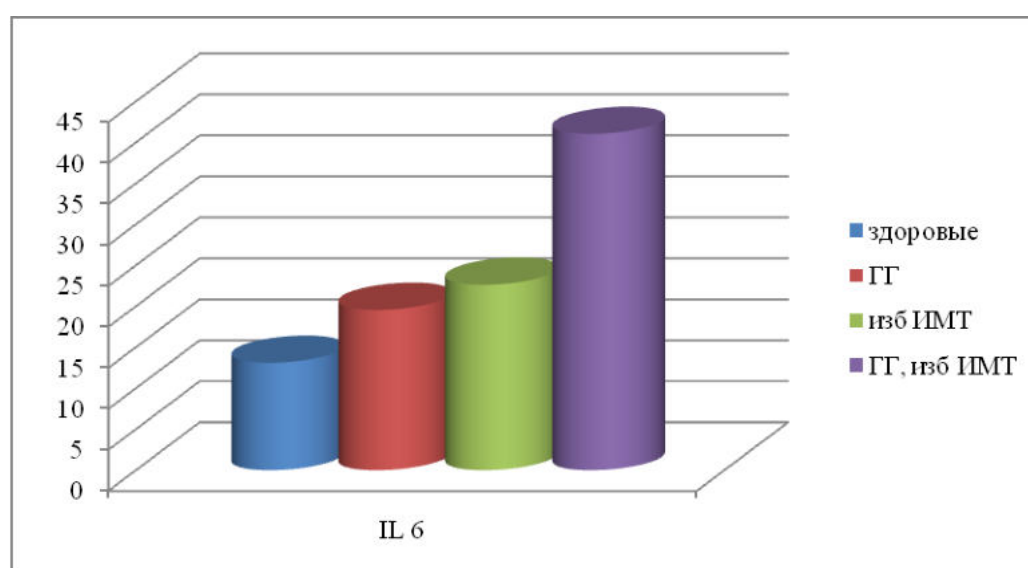
личественном показателе IL6 в группе №2 (мужчины с рецидивирующим генитальным герпесом и нормальной массой тела) и группе №4 (мужчины с рецидивирующим генитальным герпесом и избыточной массой тела) от 19,56 ($\pm 9,13$) до 41,03 ($\pm 22,05$) соответственно.

Таблица 2. IL 6 в изучаемых группах

Показатель	Группа №1	Группа №2 ИМТ 22,6	Группа №3	Группа №4 ИМТ 27,40
IL6	13,11 $\pm 2,79$	19,56 $\pm 9,13$	22,63 $\pm 13,07$	41,03 $\pm 22,05$

Примечание: $p_{1-2} < 0,01$; $p_{2-3} < 0,05$; $p_{2-4} < 0,01$

Диаграмма 2. IL 6 в изучаемых группах



Выявленные в результате проведенного исследования изменения показателей провоспалительных цитокинов (TNF- α и IL6) у мужчин с рецидивирующим генитальным герпесом подчеркивают значимость гипертрофированной жировой ткани в стабилизации хронического воспалительного процесса, что не противоречит данным других исследователей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка цитокинового статуса пациентов с рецидивирующим генитальным герпесом выявила повышение активности провоспалительных цитокинов (TNF- α и IL6) в сравнении с группой контроля. Достоверные отличия изучаемых показателей в группах мужчин с диагностированной герпетической инфекцией с нормальной и избыточной массой тела могут свидетельствовать о значимой роли жировой ткани в формировании и поддержании хронического воспалительного процесса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Clinical recommendations of the All-Russian public organization "Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists", 2020.URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/679_1

(accessed:14.03.2022) [Клинические рекомендации общероссийской общественной организации «Российское общество дерматовенерологов и косметологов» 2020 г.URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/679_1, (дата обращения : 14.03.2022)].

2. Chernyavskaya O.A., Ioannidi E.A. Treatment of herpes in fection caused by the herpes simplex virus in HIV-infected patients. *Lekarstvennyy vestnik* 2018; 12(4): 21-26. [Чернявская О.А., Иоанниди Е.А. Лечение герпетической инфекции, вызванной вирусом простого герпеса ВИЧ-инфицированных пациентов. *Лекарственный вестник* 2018; 12(4): 21-26].

3. Vikulov G. Kh., Voznesenskiy S.L., Frolkin D.I. HPV- and herpes virus infections: epidemiological, pathogenetic and clinical immunological aspects, principles of diagnosis and therapy. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya* 2020; 14(1): 102-111. [Викулов Г.Х., Вознесенский С.Л., Фролкин Д.И. ВПЧ- и герпесвирусные инфекции: эпидемиологические, патогенетические и клинико-иммунологические аспекты, принципы диагностики и терапии. *Акушерство, гинекология и репродукция* 2020; 14(1): 102-111].

4. Letyaeva O.I., Gizinger O.A., Ziganshin O.R. Genital herpes: long-term approaches to therapy for lifelong infection. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya* 2013; 11(6): 61-66. [Летяева О.И., Гизингер О.А., Зиганшин О.Р. Генитальный герпес: долгосрочные подходы к терапии «пожизненной инфекции». *Клиническая дерматология и венерология* 2013; 11(6): 61-66].

5. Shperling N.V., Shperling I.A. Clinical and immunological features of the variants of the course of recurrent genital herpes. *Farmateka* 2021; 28(6): 51-57. [Шперлинг Н.В., Шперлинг И.А. Клинико-иммунологические особенности вариантов течения рецидивирующего генитального герпеса. *Фарматека* 2021; 28(6): 51-57].

6. Shulzhenko A.E., Shchubelko R.V., Zuykova I.N. Reproductive tract anti-viral immunity: from the system study to work correction. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoe obozrenie* 2019; 3(12): 14-19. [Шульженко А.Е., Щубелко Р.В., Зуйкова И.Н. Противовирусный иммунитет репродуктивного тракта: от изучения системы до коррекции работы. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение* 2019; 3(12): 14-19].

7. Zlotnikova M.V., Novikova I.A. Mechanisms of natural and adaptative immunity in infections associated with herpes simplex of types 1 and 2. *Problemy zdorov'ya i ekologii* 2014; (1): 7-14. [Злотникова М.В., Новикова И.А. Механизмы естественного и адаптивного иммунитета при инфекциях, вызванных вирусами простого герпеса 1 и 2 типа. *Проблемы здоровья и экологии* 2014; (1): 7-14].

8. Markelova E.V., Chepurnova N.S., Tulupova M.S. Characteristics of the immune status in men with genital herpes and chlamydia. *Teoreticheskie i prikladnye aspekty sovremennoy nauki* 2014; (6-2): 100-104. [Маркелова Е.В., Чепурнова Н.С., Тулупова М.С. Характеристика иммунного статуса у мужчин с генитальным герпесом и хламидиозом. *Теоретические и прикладные аспекты современной науки* 2014; (6-2): 100-104].

9. Kharaeva Z.F., Sizhazheva O.A. The features of apoptic activity of patients with herpes infections (1, 2 types) and papillomavirus infection with high oncogenic risk. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal* 2017; 14(S1): 175-176. [Хараева З.Ф., Сижазева О.А. Показатели активности апоптоза у больных с герпетической инфекцией 1,2 типа и папилломатозной инфекцией высокого онкогенного риска. *Российский аллергологический журнал* 2017; 14(S1): 175-176].

10. Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Yurasov I.V., Kotelnikova A.V. Basic principles of management of patients with genital herpes. *Ginekologiya* 2019; 21(1): 80-85. [Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В., Котельникова А.В. Основные принципы ведения пациенток с генитальным герпесом (обзор литературы). *Гинекология* 2019; 21(1): 80-85].

11. Dolnikova O.A., Letyaeva O.I., Ziganshin O.R. Role of metabolic disorders in the pathogenesis of recurrent genital herpes. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya* 2020; (1): 71-77.

[Дольникова О.А., Летяева О.А., Зиганшин О.Р. Роль метаболических нарушений в патогенезе рецидивирующего генитального герпеса. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2020; (1): 71-77].

12. Naumova L. A., Osipova O. N. Comorbidity: mechanisms of pathogenesis, clinical significance. *Sovremennye problem nauki i obrazovaniya* 2016; (5). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25301> (accessed: 12.03.2022). [Наумова Л.А., Осипова О.Н. Коморбидность: механизмы патогенеза, клиническое значение. *Современные проблемы науки и образования* 2016;(5). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25301> (дата обращения: 12.03.2022)].

13. Drapkina O. M., Shutov A. M., Efremova E. V. Comorbidity, multimorbidity, dual diagnosis – synonyms or different terms? *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2019; 18(2): 65-69. [Драпкина О.М., Шутов А.М., Ефремова Е.В. Коморбидность, мультиморбидность, двойной диагноз – синонимы или разные понятия? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2019;18(2):65-69].

14. Sary A. Herpes Genitalis. In: *European Handbook of Dermatological Treatments*. 3 ed. Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag. 2015. p. 357-372.

15. Gamidov S. I., Shatylko T. V., Gasanov N. G. Male health and obesity – diagnostic and therapeutic approach. *Ozhirenie i metabolismizm* 2019; 16(3): 29-36. [Гамидов С.И., Шатылко Т.В., Гасанов Н.Г. Мужское здоровье и ожирение – диагностика и терапевтические подходы. *Ожирение и метаболизм* 2019; 16(3): 29-36].

16. Titov V. N., Rozhkova T. A., Amelyushkina V. A. Atheromatosis of arterial intima. *Klinicheskaya meditsina* 2016; 94(8): 582-590. [Титов В.Н., Рожкова Т.А., Амелюшкина В.А. Атероматозинтимы артерий. *Клиническая медицина* 2016; 94(8): 582-590].

17. Uchasova E. G., Gruzdeva O. V., Dyleva Yu. A. et al. The role of immune cells in the development of adipose tissue dysfunction in cardiovascular diseases. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* 2019; 24(4): 92-98. [Учасова Е.Г., Груздева О.В., Дылева Ю.А. и др. Роль иммунных клеток в развитии дисфункции жировой ткани при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Российский кардиологический журнал* 2019; 24(4): 92-98].

18. Nikolaev A. Yu., Filatova N. N. Secondary metabolic syndrome - a common pathology and a poor prognostic factor. *Klinicheskaya nefrologiya* 2019; (3): 47-53. [Николаев А.Ю., Филатова Н.Н. Вторичный метаболический синдром – распространенная патология и фактор неблагоприятного прогноза. *Клиническая нефрология* 2019;(3): 47-53].

19. Topolyanskaya S. V. Tumor necrosis factor-alpha and age-related pathologies. *Arkhiv vnutrenney meditsiny* 2020; 10(6): 414-421. [Тополянская С.В. Фактор некроза опухоли-альфа и возраст ассоциированная патология. *Архив внутренней медицины* 2020;10(6):414-421].

20. Topolyanskaya S. V. Interleukin 6 in aging and age-related diseases. *Klinitsist* 2020; 14(3-4): 14-21. [Тополянская С.В. Роль интерлейкина 6 при старении и возрастассоциированных заболеваниях. *Клиницист* 2020; 14(3-4): 10-17].

Сведения об авторах:

Дольникова Ольга Александровна – ассистент кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации. Автор, ответственный за переписку: 454092 г. Челябинск, ул. Елькина, д.96а, кв.55, dolnmoa74@mail.ru, 8-351-90-80-415

Зиганшин Олег Раисович – д.м.н., заведующий кафедрой дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Летяева Ольга Ивановна – д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Сумеркина Вероника Андреевна – к.м.н., старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Пяткова Дарья Евгеньевна – студентка 4 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Information about the authors:

Dolnikova Olga Alexandrovna – Assistant Professor, Department of Dermatovenerology, South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Ziganshin Oleg Raisovich – Head of the Department of Dermatovenerology, South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, M.D.

Letyaeva Olga Ivanovna – Professor, Department of Dermatovenerology, South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, M.D.

Sumerkina Veronika Andreevna – Senior Researcher, Central Research Laboratory, South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Candidate of Medical Sciences

Pyatkova Daria Evgenievna – 4-year student of Faculty of Paediatrics of South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Для ссылки: Кудревич Ю.В.¹, Алгоритм выбора методов коррекции возрастных изменений кожи / Кудревич Ю.В.¹, Кузнецова Е.К.², Зиганшин О.Р.¹, Долгушин И.И.¹, Латанская О.А.¹.// Южно-Уральский медицинский журнал. – 2022. – №1 – С. 68-75.

УДК: 616.5-053.8-08

АЛГОРИТМ ВЫБОРА МЕТОДОВ КОРРЕКЦИИ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ

Кудревич Ю.В.¹, Кузнецова Е.К.², Зиганшин О.Р.¹, Долгушин И.И.¹,
Латанская О.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский Государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Челябинск, Россия

²ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Оренбург, Россия

ALGORITHM FOR SELECTING METHODS FOR CORRECTION OF AGE CHANGES IN THE SKIN

Kudrevich Y.V.¹, Kuznetsova E.K.², Ziganshin O.R.¹, Dolgushin I.I.¹,
Latanskaya O.A.¹

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk

²Orenburg State Medical University, Orenburg

РЕЗЮМЕ

Цель нашей работы – сформировать алгоритм выбора наиболее эффективного и безопасного метода омоложения кожи с учетом индивидуальных особенностей пациента.

Были обследованы женщины с возрастными изменениями кожных покровов, которые были разделены на 2 группы. Первой группе была проведена процедура биоревитализации, вторая группа получила процедуру лазерного воздействия. У всех пациентов до процедур исследовалась кровь для определения лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, моноцитов, а после процедуры, спустя 45 суток, исследовались изменения количества показателей качества кожи, проводился корреляционный анализ между показателями крови и кожи.

Результаты. В разных группах были выявлены разные корреляционные зависимости между первоначальным количеством иммунных клеток и их функций и количеством структурных компонентов кожи, определяющих ее качество. Так у пациентов с повышенным количеством лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов и моноцитов в большей степени развивалась воспалительная реакция после действия абляционного эрбиевого лазера по сравнению с пациентами с невысоким количеством этих клеток. Вторая группа характеризовалась положительными взаимосвязями высокого содержания иммунных клеток с показателями качества кожи.

Выводы: пациентам с повышенным количеством иммунных клеток более эффективно и безопасно проводить биоревитализацию. При нормальном количестве иммунных клеток рекомендовано лазерное воздействие.

Ключевые слова: абляционный эрбиевый лазер, биоревитализация, эффективность процедуры

SUMMARY

The purpose of our work is to form an algorithm for choosing the most effective and safe method of skin rejuvenation, taking into account the individual characteristics of the patient.

Women with age-related changes in the skin were examined, which were divided into 2 groups. The first group underwent a biorevitalization procedure, the second group received a laser exposure procedure. Before the procedures, leukocytes, lymphocytes, neutrophils, monocytes were examined in all patients, and after the procedure, after 45 days, changes in the number of skin quality indicators were examined, a correlation analysis was carried out between blood and skin parameters.

Results. In different groups, different correlations were found between the initial number of immune cells and their functions and the number of structural components of the skin that determine its quality. Thus, in patients with an increased number of leukocytes, lymphocytes, neutrophils and monocytes, an inflammatory reaction developed to a greater extent after the action of an ablation laser compared to patients with a low number of these cells. The second group was characterized by positive correlations between a high content of immune cells and skin quality indicators.

Keywords: ablative erbium laser, biorevitalization, effectiveness of the procedure

ВВЕДЕНИЕ

Одним из наиболее востребованных направлений работы врача-косметолога является работа с качеством кожи. Чаще всего пациенты обращаются с жалобами на изменение качества кожных покровов, появление морщин, дряблости кожи, возрастного ксероза, снижения тургора кожи, появление неравномерной гиперпигментации, стрий и т.д. Для решения вопроса, связанного с коррекцией этих изменений, используются различные косметологические методики – и аппаратные и инъекционные. Выбор метода коррекции косметологических недостатков кожных покровов происходит на основании возраста пациента, клинической картины, анамнеза, показаний для применения того или иного метода. Некоторые методы сопровождаются значительным повреждением кожных покровов, что стимулирует регенераторные процессы и синтез новых тканей. К таким методам относится действие фракционного фототермолиза. Реабилитационный период после этой процедуры сопровождается воспалительной реакцией в той или иной степени выраженности и требует наблюдения за пациентами в течении 7-14 дней. Другие методики предполагают инъекционное введение в кожу препаратов гиалуроновой кислоты, витаминов или иных веществ, способствующих усилению метаболизма кожи, улучшению микроциркуляции и т.д.

На любое медицинское вмешательство происходит реакция иммунной системы, от функции которой будет зависеть выраженность воспаления в месте воздействия, развитие реактивных процессов, поэтому при выборе метода воздействия необходимо прогнозировать развитие гиперреакций и не использовать те методы, которые могут навредить пациенту.

Цель нашей работы – сформировать алгоритм выбора наиболее эффективного и безопасного метода омоложения кожи с учетом индивидуальных особенностей пациента.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 40 здоровых женщин, средний возраст которых составил 53 года. У всех пациенток наблюдались возрастные изменения кожи лица, для устранения которых им проводились процедуры, влияющие на качество кожи. Все пациентки были разделены на две группы по 20 человек в каждой. Первой группе проводилась однократная процедура фракционного фототермолиза с помощью абляционного эрбиевого лазера (группа «Лазер»). Был выбран режим, позволяющий проводить контролируемое повреждение кожи до середины толщины эпидермиса. Процедура проводилась на коже лица и правой заушной области. Второй группе пациенток проводилась процедура биоревитализации препаратом, содержащим 1% гиалуроновую кислоту и трегалозу в концентрации 0,15% (группа «Ревитализация»). Обрабатывалась также кожа лица и правой заушной области. Процедура проводилась также однократно. До процедуры у всех пациенток забиралась венозная кровь для оценки количества клеток системного иммунитета и их функций, а именно проводился подсчет лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов, определялась степень активности фагоцитоза нейтрофилов и моноцитов. Также забирался фрагмент кожи в правой заушной области методом punch-биопсии для определения первоначального уровня количества коллагена, ламинина, филагтрина, факторов роста (эпидермального (EGF), фибробластного (FGF), тромбоцитарного (PDGF)), интерлейкинов (ИЛ-1 α , ИЛ-10, ИЛ-20). Повторный забор крови проводился на восьмые сутки после процедуры, повторный забор фрагмента кожи проводился на 45 сутки после процедуры. Оценивались изменения тех же показателей системного иммунитета и кожи. Статистическая обработка полученного материала выполнялась с помощью компьютерной программы SPSS «Statistics 23.0». После расчета равномерности распределения выборки, определения средних значений, выполнялся корреляционный анализ между первоначальными показателями крови и показателями кожи для выявления зависимостей между первоначальным уровнем показателей крови и изменениями, происходящими в коже после различных процедур, для составления прогноза эффективности и безопасности и выбора наиболее подходящего метода коррекции в зависимости от индивидуальных показателей крови пациента. Алгоритм выбора процедуры составлялся именно на основании показателей системного иммунитета, так как процедура забора крови из локтевой вены и определение количества лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов и активности фагоцитоза нейтрофилов и моноцитов являются рутинными методами и проводятся практически во всех клиниках и медицинских лабораториях.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении корреляционного анализа между первоначальными показателями системного иммунитета и показателями кожи после проведенных процедур были выявлены разные корреляционные связи в разных группах. Так в группе «Лазер» были обнаружены достоверные положительные корреляционные зависимости между количеством лейкоцитов и ИЛ-1 α , EGF. Повреждение эпидермиса запускает репаративные процессы и, судя по связи лейкоциты – EGF, процессы репарации эпидермиса будут идти активнее при высоком уровне содержания лейкоцитов в крови. Но и воспалительная реакция также будет зависеть от количества лейкоцитов – чем больше клеток, тем более выражено будут идти процессы воспаления. Количество лимфоцитов отрицательно коррелировало с количеством TGF, PDGF и ламинином. В отношении полиморфоядерных лейкоцитов TGF выступает как антагонист воспалительных цитокинов [1] и, следовательно, его снижение наряду с увеличением ИЛ-1 α будет приводить к наиболее выраженному воспалению после лазерного воздействия. Количество ламинина, основного структурного белка дермы, будет также синтезироваться меньше при более активном воспалении. Так как PDGF участвует в регуляции процессов острого воспаления и заживления ран [2, 3], повышенное содержание лимфоцитов будет способствовать снижению этих процессов. Количество моноцитов в группе «Лазер» положительно коррелирует с количеством TGF, образуемого в коже после процедуры, что будет способствовать смягчению реакции воспаления, но отрицательно коррелирует с количеством филаггрина в коже после процедуры. Этот белок, являясь одним из основных факторов, удерживающих воду в эпидермисе [4, 5], будет разрушаться быстрее при более высоком содержании в крови моноцитов. Повышенное количество нейтрофилов в крови будет также способствовать развитию более выраженной реакции воспаления после лазерной процедуры, так как наблюдается положительная корреляционная зависимость между нейтрофилами и количеством ИЛ-1 α в коже после процедуры. Изначально повышенная фагоцитарная функция нейтрофилов будет дополнительно усиливать процессы воспаления в коже, так как фагоцитоз нейтрофилов находится в положительной корреляционной зависимости с ИЛ-20 и ИЛ-1 α и в отрицательной – с количеством ламинина, что будет замедлять процессы регенерации. Коэффициенты корреляции и их значимость представлены в таблице 1.

Таблица 1. Корреляционные зависимости в группе «Лазер»

Показатели	Коэффициент корреляции	Двусторонняя значимость
Лейкоциты - EGF	+ 0,603	0,006
Лейкоциты – ИЛ-1 α	+ 0,587	0,005
Лимфоциты - TGF	- 0,543	0,016
Лимфоциты - PDGF	- 0,652	0,003
Лимфоциты - ламинин	- 0,633	0,002
Моноциты - TGF	+ 0,536	0,012
Моноциты - филаггрин	- 0,493	0,032
Нейтрофилы – ИЛ-1 α	+ 0,587	0,005
Фагоцитоз нейтрофилов (активность) – ИЛ-20	+ 0,469	0,027

Продолжение таблицы 1.

1	2	3
Фагоцитоз нейтрофилов (активность) – ИЛ-1 α	+ 0,541	0,021
Фагоцитоз нейтрофилов (активность) – ламинин	- 0,451	0,030

В группе «Ревитализация» наблюдались иные корреляционные зависимости. Количество лейкоцитов находилось в положительной зависимости с количеством ИЛ-4, который через активацию макрофагов в коже способствует выработке ИЛ-10 и TGF, что способствует обратной регуляции иммунного ответа и уменьшения реакции воспаления. Количество лимфоцитов положительно коррелировало с количеством TGF и ИЛ-1 α . Отсутствие клинической реакции воспаления после процедуры ревитализации, возможно, объясняет увеличение ИЛ-1 α не как воспалительного цитокина, а как цитокина, стимулирующего пролиферацию клеток эпидермиса и дермы [6, 7]. В отличие от группы «Лазер» повышенное количество описанных клеток не будет обуславливать воспаление и процедура ревитализации будет более безопасна. Кроме того, количество моноцитов положительно коррелировало с количеством противовоспалительного ИЛ-10, а количество нейтрофилов положительно коррелировало с количеством FGF, EGF и IGF. Это также согласуется с тем, что процедура ревитализации будет более безопасна и более эффективна в части стимуляции развития новых клеток эпидермиса и дермы и регуляции этих процессов. Фагоцитарная активность нейтрофилов была в положительной корреляционной зависимости с ИЛ-20 и TGF. Обнаружена положительная корреляционная зависимость между фагоцитозом нейтрофилов и моноцитов с ИЛ-20, который регулирует пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов в процессе воспаления [8], а повышение фагоцитарной активности моноцитов будет стимулировать образование большего количества ламинина после процедуры ревитализации, так как выявлена положительная корреляционная связь между фагоцитозом моноцитов и количеством ламинина. Значения коэффициента корреляции и значимость приведены в таблице 2.

Таблица 2. Значение коэффициентов корреляции и их значимость в группе «Ревитализация».

Показатели	Коэффициент корреляции	Двусторонняя значимость
Лейкоциты – ИЛ-4	+ 0,564	0,036
Лимфоциты – ИЛ-1 α	+ 0,454	0,017
Лимфоциты - TGF	+ 0,418	0,030
Моноциты – ИЛ-10	+ 0,253	0,007
Нейтрофилы – FGF	+ 0,565	0,014
Нейтрофилы – EGF	+ 0,425	0,043
Нейтрофилы – IGF	+ 0,415	0,035
Фагоцитоз нейтрофилов (активность) – ИЛ-20	+ 0,472	0,031
Фагоцитоз нейтрофилов (активность) – TGF	+ 0,445	0,035
Фагоцитоз моноцитов (активность) – ламинин	- 0,373	0,025
Фагоцитоз моноцитов (активность) – ИЛ-20	+ 0,740	0,006

Решая вопрос о назначении метода омоложения пациентам с показателями иммунитета выше средних, рекомендуется сделать выбор в пользу ревитализации. В таблице 3 представлены среднее значение показателей иммунитета всех пациентов, а также минимум и максимум значений в группе, который мы получили, обследуя пациентов до процедур

Таблица 3. Показатели системного иммунитета пациентов до процедур

Показатель	Ме	Мо	Минимум значения	Максимум значения
Лейкоциты, абсолютное количество клеток $\times 10^9/\text{л}$	6,05	4,8	4,2	10,1
Лимфоциты, абсолютное количество клеток $\times 10^9/\text{л}$	1,9	1,4	1,0	3,9
Лимфоциты, относительное количество клеток, %	29,5	26,0	15,0	51,0
Моноциты, абсолютное количество клеток $\times 10^9/\text{л}$	0,35	0,2	0,1	1,1
Моноциты, относительное количество клеток, %	6,0	5,2	2,0	16,0
Нейтрофилы, абсолютное количество клеток $\times 10^9/\text{л}$	3,3	2,6	2,2	7,1
Нейтрофилы, относительное количество клеток, %	60,0	46,0	37,0	79,0
Фагоцитоз нейтрофилов (активность), %	42,0	30,0	18,0	82,0
Фагоцитоз моноцитов (активность), %	12,0	8,0	5,0	34,0

Ме – медиана

Мо – мода

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациентам с первоначальным уровнем лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов, активностью фагоцитоза нейтрофилов и моноцитов выше средних значений, а также с сухой кожей, не рекомендуется процедура фракционного фототермолиза в качестве монотерапии. Этим пациентам более безопасно будет провести процедуру биоревитализации, процедуру воздействия лазера в монотерапии можно проводить пациентам со средним и ниже среднего уровнем лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов и фагоцитарной активностью нейтрофилов и моноцитов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Atkova E.L., Rein D.A., Yarcsev V.D. Influence of TGF- β cytokine and other factors on the regeneration process. Vestnik oftal'mologii 2017; 133(4): 89-96. [Атькова Е.Л., Рейн Д.А., Ярцев В.Д., Суббот А.М. Влияние цитокина TGF- β и других факторов на процесс регенерации. Вестник офтальмологии 2017; 133(4): 89-96].

2. Asano S., Ito S., Takahashi K. et al. Matrix stiffness regulates migration of human lung fibroblasts. *Physiol Rep* 2017; 5(9): 13281.
3. Barrientos S., Stojadinovic O., Golinko M. et al. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen* 2008; 16(5): 585-601.
4. Čepelak I., Dodig S., Pavić I. Filaggrin and atopic march. *Biochem Med* 2019; 29(2): 020501.
5. Thyssen J.P., Godoy-Gijon E., Elias P.M. Ichthyosis vulgaris: the filaggrin mutation disease. *Br J Dermatol* 2013; 168(6): 1155-1166.
6. Szabowski A., Maas-Szabowski N., Andrecht S. et al. c-Jun and JunB antagonistically control cytokine-regulated mesenchymal-epidermal interaction in skin. *Cell* 2000; 103(5): 745-755.
7. Maas-Szabowski N., Stark H.J., Fusenig N.E. Keratinocyte growth regulation in defined organotypic cultures through IL-1-induced keratinocyte growth factor expression in resting fibroblasts. *J Invest Dermatol* 2000; 114(6): 1075-1084.
8. Serebrennikova S.N., Seminskii I.J. The role of cytokines in the inflammatory process. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* 2008; (8): 5-8. [Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж. Роль цитокинов в воспалительном процессе. *Сибирский медицинский журнал* 2008; (8): 5-8].

Сведения об авторах:

Кудревич Юлия Валерьевна – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. Автор, ответственный за переписку: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, cyton@mail.ru, 89512377745

Кузнецова Евгения Константиновна – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, 460014, г. Оренбург, ул. Советская, 6, estroukova@ya.ru

Зиганшин Олег Раисович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, ziganshin_oleg@mail.ru

Долгушин Илья Ильич – д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой Микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, dol-ii@mail.ru

Латанская Оксана Андреевна – старший лаборант кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, oksana-latanskay@mail.ru

Information about the authors:

Kudrevich Yuliya V. – assistant professor of Department of Dermatovenerology, South Ural State Medical University, 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64, cyton@mail.ru

Kuznetsova Evgenia K. – assistant professor of Department of Dermatovenerology, Orenburg State Medical University, 460014, Orenburg, Sovetskaya str., 6, estroukova@ya.ru

Ziganshin Oleg R. – DM, Professor of Department of Dermatovenerology, South Ural State Medical University, 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64, ziganshin_oleg@mail.ru

Dolgushin Ilya I. – DM, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Professor of Department of microbiology, South Ural State Medical University, 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64, dol-ii@mail.ru

Latanskaya Oksana A. – assistant professor of Department of Dermatovenerology, South Ural State Medical University, 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64, oksana-latanskay@mail.ru

Для ссылки: Костин Р.К.¹ Взаимосвязь микробиоты и аллергических реакций, эффективность пробиотиков и пребиотиков в устранении симптомов аллергии / Костин Р.К.¹, Малюгин Д.А.², Хачатуров М.В.¹ // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2022. – №1 – С. 76-86.

УДК 616-092.19+616-022.7+ 616-08-035+ 57.083.322

ВЗАИМОСВЯЗЬ МИКРОБИОТЫ И АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОБИОТИКОВ И ПРЕБИОТИКОВ В УСТРАНЕНИИ СИМПТОМОВ АЛЛЕРГИИ

Костин Р.К.¹, Малюгин Д.А.², Хачатуров М.В.¹

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

²ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия

THE RELATIONSHIP BETWEEN MICROBIOTA AND ALLERGIC REACTIONS, THE EFFECTIVENESS OF PROBIOTICS AND PREBIOTICS IN ELIMINATING ALLERGY SYMPTOMS

Kostin R.K.¹, Malyugin D.A.², Khachaturov M.V.

¹First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

²Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

РЕЗЮМЕ

За последние 100 лет наблюдается значительный рост числа аллергических заболеваний. В настоящее время не вызывает сомнений, что кишечная микробиота играет далеко не последнюю роль в патогенезе аллергии. Она способствует поддержанию толерантности к пищевым антигенам, изменяя активность регуляторных Т-клеток, а также влияет на патогенез и течение аллергии в целом. Пробиотики и пребиотики способны изменять качественный и количественный состав кишечной микробиоты, поэтому они потенциально являются новыми привлекательными агентами, которые могут успешно способствовать профилактике возникновения аллергических реакций.

Так или иначе роль пребиотиков и пробиотиков в профилактике аллергии до конца не изучена, и их рутинное использование на данном этапе исследований не рекомендовано, однако необходимо продолжать изучение данной проблемы.

Ключевые слова: микробиота, пробиотики, пребиотики, короткоцепочечные жирные кислоты, пищевая аллергия, бронхиальная астма, аллергический ринит, атопическая экзема

SUMMARY

Over the past 100 years, there has been a significant increase in the number of allergic diseases. Currently, there is no doubt that the gut microbiota plays an indispensable role in pathogenesis of allergy. Microbiota contributes to the maintenance of tolerance to food antigens by changing the activity of regulatory T-cells, and also affects the pathogenesis and allergy progression in general. Probiotics and prebiotics are capable of altering the qualitative and quantitative composition of the intestinal microbiota, therefore they are potential new agents that can successfully prevent the occurrence of allergic reactions.

Nevertheless, the role of prebiotics and probiotics in allergy prevention is not fully understood, and their routine use is not recommended yet, but further researches are needed.

Keywords: microbiota, probiotics, prebiotics, short-chain fatty acids, food allergy, bronchial asthma, allergic rhinitis, atopic eczema

ВВЕДЕНИЕ

Рост числа аллергических заболеваний за последние 100 лет резко возрос во всем мире. Только лишь генетическая предрасположенность вряд ли может объяснить рост распространенности аллергии за такой короткий промежуток времени [1].

Пищевая аллергия (ПА) – оральная интолерантность к пище, которая связана с появлением патогенного Т-хелперного-2 аллергического иммунного ответа, направленного против антигенов пищевых продуктов. IgE-опосредованные аллергические реакции на пищевые антигены – наиболее часто встречаемое проявление ПА. Менее распространенными и не связанными с IgE являются такие проявления, как эозинофильный эзофагит, эозинофильная энтеропатия и аллергический энтероколит (тем не менее данные реакции могут сосуществовать с опосредованной IgE ПА) [2]. Пищевая аллергия (ПА) встречается у 8 % детей (по некоторым данным – до 10% [3]) и у 3 % взрослых. У приблизительно 3% присутствуют серьезные или жизнеугрожающие реакции, у 2,4% ПА проявляется при употреблении разных видов продуктов питания [4].

Большое количество исследований подтвердили, что высокая распространенность ПА, а также других аллергических заболеваний (бронхиальная астма, экзема, аллергический ринит) связана с различными изменениями в кишечной микробиоте: качественными, количественными и функциональными. В 1989 году была введена концепция, известная как "гигиеническая гипотеза", которая объясняет возрастание заболеваемости аллергией следствием неадекватного и недостаточного воздействия микробов на организм человека из-за улучшения методов дезинфекции. Было отмечено, что в раннем детстве пациенты с аллергическими реакциями в анамнезе реже болели инфекционными заболеваниями по сравнению с теми, у кого аллергии нет [1].

Одной из ключевых ролей в формировании и регуляции иммунной системы является взаимодействие микробиоты с организмом человека. Взаимодействие микробных метаболитов или самих бактерий с паттерн-распознающими рецепторами на иммунных клетках влияет на переносимость пищи и возникновение ПА.

В настоящее время применение пробиотиков и пребиотиков получило широкое распространение. Они используются в качестве профилактического и терапевтического средства лечения ПА. Тем не менее детальные механизмы, которые лежат в основе

противоаллергического действия пробиотиков и пребиотиков, а также разнообразные пути взаимодействия между микробиотой кишечника и иммунной системой остаются не до конца изученными.

Микробиота кишечника и её функции

Микробиота кишечника – экологическое сообщество комменсальных симбиотических и патогенных микроорганизмов, населяющих в основном дистальные отделы пищеварительного канала. В настоящее время накопилось достаточно данных, подтверждающих, что микробиота кишечника влияет практически на все процессы поддержания гомеостаза в нашем организме [5]. Функции кишечной микробиоты разнообразны:

- защитная (колонизационная резистентность по отношению к патогенной микрофлоре) [6],
- метаболическая (микробиота участвует в энергетическом, основном обмене веществ, синтезе витаминов группы В, С, К, гормонов (глюкагоноподобный пептид-1, глюкагоноподобный пептид-2, пептид YY, глюкозозависимый инсулиотропный пептид, грелин, лептин, холецистокинин, серотонин и инсулин [7]), нейротрансмиттеров и биологических активных веществ),
- иммунная (тесное взаимодействие между микроорганизмами и иммунокомпетентными клетками кишечной стенки определяет влияние микробиоты на формирование иммунного ответа на местном (активация продукции IgA, фагоцитарной активности) и системном уровнях) [6],
- генетическая (посредством фагоцитоза происходит обмен генетическим материалом между микроорганизмами и клетками человека, в результате этого микробиота приобретает различные антигены организма-хозяина. В свою очередь микроорганизмы влияют на экспрессию генов макроорганизма [8]) [6].

Взаимосвязь микробиоты и ПА

Сенсибилизация к пищевым аллергенам может происходить через желудочно-кишечный тракт, кожу и, реже, дыхательные пути вследствие нарушения и/или воспаления барьерных структур. Поддержание толерантности к пищевым антигенам требует активной генерации регуляторных Т-клеток (Treg), специфичных к пищевым антигенам, на эти клетки, вероятно, влияет микробиота [9].

Нормальным ответом на пищевые антигены, как правило, является иммунная толерантность, которая опосредуется презентацией антигена CD103⁺-дендритными клетками в желудочно-кишечном тракте и CD11b⁺-дермальными дендритными клетками антигена и клетками Лангерганса в коже [10]. Эти антигенпрезентирующие клетки проникают в брыжеечные и регионарные лимфатические узлы соответственно, где они презентуют антигены индуцируемым Treg-клеткам. Считается, что у пациентов с пищевой аллергией индукция Treg-клеток нарушается, происходит генерация антигенспецифических Th-2-клеток, которые способствуют экспансии аллергических эффекторных клеток и продукции IgE [11]. На мышинных моделях было показано, что пероральное введение антигена совместно с адъювантом стимулирует эпителиальные клетки

кишечника экспрессировать IL-33, который индуцирует экспрессию лиганда OX40 на CD103⁺-кишечных дендритных клеток, которые, в свою очередь, стимулируют реакцию Th-2 [12]. Аналогичным образом, нанесение антигена на поврежденную кожу мыши или человека индуцирует экспрессию кератиноцитами IL-33, IL-25 и тимического стромального лимфопоэтина и активирует лиганд OX40 на CD11b⁺-кожных дендритных клетках, способствуя стимуляции Th-2 [10].

Другим путем, посредством которого IL-33 способствует прогрессированию пищевой аллергии, является экспансия и активация врожденных лимфоидных клеток группы 2 (ILC-2), которые реагируют, вырабатывая большое количество IL-4, который подавляет образование Treg-клеток в коже, легких и тонком кишечнике [13]. Кроме того, IL-33 способствует острой реакции на пищу, воздействуя непосредственно на тучные клетки и усиливая активацию, опосредованную IgE [14].

На мышинных безмикробных моделях было показано, что заселение кишечника здоровой микробиотой, состоящей из штаммов Clostridiales, штаммов Bacteroidales или отдельных микроорганизмов, включая *S. variable* или *A. cacciae*, защищало животных от пищевой аллергии. Механизмы защиты представлены выработкой RORγt⁺ Foxp3⁺ Treg-клеток посредством передачи сигналов через MyD88 (myeloid differentiation primary response gene (88)) Treg-клеткам, что усиливает выработку специфичных IgA, подавляя выработку IgE и GATA3⁺ “перепрограммированных Th-2” Treg-клеток. Короткоцепочечные жирные кислоты, полученные от бактерий здоровой микробиоты, приводят к изменению фенотипа дендритных клеток слизистой оболочки на более толерантный фенотип. RORγt⁺ Treg подавляют функцию дендритных клеток через повышенную экспрессию рецептора CTLA4 (гликопротеин цитотоксических Т-лимфоцитов 4), что, в свою очередь, подавляет костимулирующий прайминг («ознакомление»). При пищевой аллергии происходит выработка IL-4 врожденными лимфоидными клетками типа 2 и IgE-активированными тучными клетками. IL-4 взаимодействует с дендритными клетками, способствуя генерации перепрограммированных Treg Th-2, которые экспрессируют транскрипционный фактор GATA-3, также продуцируют IL-4 и способствуют прогрессированию аллергии. [15].

Таким образом, постепенно накапливающиеся данные клинических исследований, а также опытов на мышинной модели свидетельствуют о том, что микробиота кишечника может влиять на патогенез и течение пищевой аллергии, что обуславливает поиск терапевтических средств, которые могли бы способствовать профилактике и/или лечению пищевой аллергии. Так, диета, пробиотики, пребиотики, синбиотики и трансплантация фекальных масс представляют собой возможные пути формирования микробиоты кишечника с положительными результатами [15]. Далее мы подробнее рассмотрим влияние пробиотиков и пребиотиков на течение ПА.

Определение и сущность пробиотиков

Пробиотики – препараты, содержащие полезные бактерии в высушенном или растворенном виде. Микрофлора кишечника младенцев, рожденных и вскармливаемых естественным путем, представлена преимущественно лактобактериями и бифидобактериями, а младенцев, рожденных путем кесарева сечения и находившихся на вскармливании

вании искусственными смесями – преимущественно бактероидами и колиформными бактериями, ассоциированными с высоким риском возникновения аллергии дыхательных путей [16, 17]. Вероятно, полезные бактерии в раннем детстве могут играть роль в профилактике аллергии. Использование пробиотических добавок во время беременности способствует передаче полезных бактерий новорожденному, а после родов – стимуляции иммунной системы, что благоприятно сказывается на ее созревании [18].

Механизм действия пробиотиков на организм

Пробиотики оказывают местное и системное противовоспалительное действие. Бактерии, содержащиеся в пробиотиках, адгезируются на клетках слизистой кишечника, предотвращая адгезию патогенных бактерий; способствуют секреции веществ, подавляющих активность патогенных бактерий (органические кислоты, перекись водорода, бактериоцины и антибиотики); повышают секрецию IgA [19, 20]. Это улучшает барьерную функцию кишечника, что предотвращает попадание в организм чужеродных агентов. Пробиотики индуцируют иммунную толерантность в слизистой кишечника, стимулируя дендритные клетки, играющие важную роль в дифференцировке Т-регуляторных клеток, поддерживающих иммунный баланс и иммунную толерантность [20]. Системное действие пробиотиков обусловлено снижением секреции провоспалительных цитокинов Th2-клеток (ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13), а также активацией Th1-клеток, толерогенных дендритных и Т-регуляторных клеток, способствующих иммунной толерантности и подавлению аллергических проявлений [21, 22]. Также пробиотики снижают секрецию IgE, играющих важную роль в развитии аллергических реакций [21].

Клинические исследования пробиотиков

Пробиотики показали эффективность в профилактике атопической экземы и пищевой аллергии. Следует отметить, что эффект проявлялся при сочетании введения пробиотиков беременной матери в пренатальном периоде и введения пробиотиков родившемуся ребенку в постнатальном периоде. Использование пробиотиков только в пренатальном периоде или только в постнатальном не приводило к снижению аллергических проявлений [23]. Мета-анализ рандомизированных клинических исследований показал, что пробиотики не оказывают значимого влияния на снижение частоты возникновения бронхиальной астмы, ринита и хрипов. Авторам удалось обнаружить снижение частоты возникновения бронхиальной астмы только при использовании штамма *Lactobacillus rhamnosus* GG в пренатальном и постнатальном периоде. Однако добавление пробиотиков не оказало значимого влияния на вторичные исходы, к которым относятся хрипы, аллергический ринит и положительные результаты кожных аллергологических проб [24]. Однако существуют другие данные касательно аллергического ринита. В обзорной статье N.C. Steiner и соавт. (2021) сообщается, что введение некоторых штаммов бактерий рода *Lactobacillus* приводит к облегчению назальных и глазных симптомов и улучшению качества жизни у пациентов с ринитом. После использования пробиотиков наблюдалось снижение уровня цитокинов Th-2 клеток, иммуноглобулинов E и повышение уровня цитокинов Th-1 клеток [25].

В. Canani и соавт. (2013) установили, что приобретение иммунологической толерантности у детей с аллергией на коровье молоко происходило сильнее в группе испытуемых, получавших пробиотик (*Lactobacillus rhamnosus* GG) [26]. В данном исследовании испытуемые были разделены на 5 групп: 1) группа, получавшая смесь на основе высоко гидролизованного казеина; 2) группа, получавшая смесь на основе высоко гидролизованного казеина в сочетании с пробиотиком; 3) группа, получавшая смесь на основе гидролизованного белка риса; 4) группа, получавшая смесь на основе сои; 5) группа, получавшая смесь на основе аминокислот. Во второй группе испытуемых количество приобретших толерантность к коровьему молоку было значительно выше относительно других групп. При трехлетнем наблюдении за двумя группами детей (получавших только смесь на основе высоко гидролизованного казеина и получавших смесь на основе высоко гидролизованного казеина в сочетании с пробиотиком) было обнаружено еще одно подтверждение эффективности пробиотиков. В группе испытуемых, получавших пробиотик (*Lactobacillus rhamnosus* GG), ярче наблюдалась тенденция к разрешению IgE-опосредованной аллергии на коровье молоко, а также – снижение частоты таких аллергических проявлений как бронхиальная астма и экзема [27].

Так или иначе на данный момент большинство организаций не рекомендуют употреблять пробиотики для профилактики аллергии ввиду отсутствия убедительных доказательств эффективности и противоречий в результатах разных исследований. Тем не менее, результаты некоторых исследований выглядят обнадеживающе и диктуют необходимость проводить дальнейшее изучение пробиотиков. Необходимо определить оптимальную длительность терапии, а также штаммы и дозировки, эффективные для профилактики аллергических заболеваний. Кроме того, необходимо оценить продолжительность сохранения противоаллергического действия пробиотиков.

Определение и сущность пребиотиков

Пребиотики – это неферментируемые части потребляемой пищи, которые могут селективно стимулировать количественные или качественные изменения «хорошей» желудочно-кишечной микробиоты [28].

Пребиотики в основном состоят из неперевариваемых олигосахаридов (фруктоолигосахаридов, галактоолигосахаридов, маннанолигосахаридов, ксилоолигосахаридов). На роль пребиотиков могут претендовать и другие вещества: конъюгированная линолевая кислота и полиненасыщенные жирные кислоты. Пребиотики главным образом содержатся в злаках, фруктах, овощах и т.д., но могут производиться и промышленностью [29].

Клинические исследования пребиотиков

Чтобы проверить способность пребиотиков снижать риск возникновения аллергических реакций, галактоолигосахариды и /или фруктоолигосахариды были добавлены в детские смеси и исследованы в качестве меры профилактики аллергии. В систематическом обзоре от 2016 г., приводятся данные метаанализа (5 исследований, 1313 младенцев), в котором авторы утверждают, что пребиотики, вероятно, могут снижать риск развития экземы у младенцев, но оценка результатов была неточна [30]. Два других ис-

следования (249 младенцев), в которых сообщалось о ранних респираторных исходах, были включены в мета-анализ, который выявил снижение риска развития астмы или рецидива хрипов у детей первого года жизни [31].

Добавки с пребиотиками также показали положительный эффект при применении у детей раннего возраста (от 1 года до 4 лет). В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании [32] 125 детям давали напиток на основе коровьего молока, содержащий пребиотики: полидекстрозу и галактоолигосахариды, а также бета-глюкан, цинк, железо, витамины А и D, и сравнивали с 131 ребенком, получавшим стандартное коровье молоко в течение 28 недель. У детей, потреблявших молоко с пребиотиками, было значительно меньше эпизодов аллергических проявлений, включая экзему и крапивницу, аллергического ринита и конъюнктивита, хрипов и аллергического кашля, по сравнению с контрольной группой.

Механизмы противоаллергического действия пребиотиков

Но какие физиологические механизмы взаимодействия пребиотиков, микрофлоры и эпителия кишечника могут препятствовать возникновению аллергии? Как уже говорилось выше, пребиотики, не являясь мишенью для пищеварительных ферментов, обычно достигают толстой кишки, где ферментируются кишечными микробами (основными конечными продуктами их ферментации являются короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК)) и выборочно стимулируют рост тех кишечных микроорганизмов (бифидобактерии и лактобациллы) [33]. КЦЖК (в основном, ацетат, пропионат и бутират) [34] снижают уровень pH в просвете кишечника, подавляя рост болезнетворных микроорганизмов. Считается также, что КЦЖК увеличивают выработку муцина, что может снижать проникновение болезнетворных бактерий через кишечный барьер [35]. КЦЖК также могут непосредственно взаимодействовать с различными клетками, такими как эпителиальными клетками кишечника, клетками врожденного/адаптивного иммунитета, и изменять различные клеточные процессы, а также экспрессию генов, дифференцировку, пролиферацию и апоптоз [36].

Более того, на мышинных моделях было показано, что галактоолигосахариды снижают риск атопического дерматита, индуцируя выработку IL-10 и блокируя выработку провоспалительных цитокинов, таких как IL-17 [37]. Кроме того, сообщалось [38], что пребиотики снижают концентрацию свободных легких цепей иммуноглобулинов у младенцев с высоким риском аллергии: легкие цепи, предположительно, играют роль в патофизиологии аллергического заболевания, поскольку повышенное содержание было обнаружено у пациентов с атопическим дерматитом, аллергическим ринитом, астмой или аллергией на коровье молоко.

Также неперевариваемые волокна могут напрямую взаимодействовать с клетками кишечника и иммунными клетками слизистой оболочки, влияя на ответы иммунных клеток посредством взаимодействия с рецепторами опознавания паттерна [39]. Наиболее изученными из них в кишечнике являются Toll-подобные рецепторы (TLR), которые, как оказалось, также распознают пищевые волокна [40]. Их взаимодействие может приводить к снижению индукции воспалительной реакции [41].

Пребиотики признаны многообещающим терапевтическим инструментом для профилактики и лечения многочисленных болезненных состояний у детей и для улучшения общего состояния здоровья. Доклинические модели, где пребиотики использовались в качестве пищевых добавок в борьбе с кожными, пищевыми и респираторными аллергическими симптомами, доказали свою эффективность. Однако добавление пребиотиков младенцам и детям раннего возраста показало ограниченный эффект. По мере развития технологий разработка тщательно отобранных молекул пребиотиков с определенными функциональными свойствами является привлекательным и потенциальным достижением в будущем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на большое количество публикаций роль пребиотиков и/или пробиотиков в профилактике аллергических заболеваний остается до конца неизученной. Действительно, учитывая чрезвычайно низкий риск серьезных побочных эффектов, простоту введения и значительный потенциал влияния на состав и функцию микробиоты в кишечнике и за его пределами, полезное клиническое применение данных добавок кажется многообещающим. Что касается пробиотиков, комбинированная стратегия пренатального и послеродового приема добавок оказалась многообещающей для предотвращения атопической экземы и пищевой аллергии; однако, в какой период беременности следует принимать добавки и как долго они должны приниматься, не до конца понятно. Не получено четких доказательств того, что пробиотики оказывают значимое влияние на снижение частоты возникновения бронхиальной астмы, ринита и хрипов. Таким образом, нельзя рекомендовать рутинное использование пробиотиков в профилактических целях. Необходимы дополнительные данные, которые помогут максимально точно установить типы бактериальных штаммов, которые будут входить в состав добавок, их дозы, а также длительность и продолжительность приема.

Существующие данные о пребиотиках еще более ограничены. Различные мета-анализы и систематические обзоры о пребиотиках в профилактике аллергических заболеваний пришли к выводу, что имеющихся данных недостаточно для того, чтобы сделать выводы об их положительном эффекте из-за высокой гетерогенности полученных результатов. Наблюдается активность пребиотиков в профилактике атопической экземы, но данные довольно неточные. Это подчеркивает необходимость дальнейших хорошо проведенных исследований разнообразия и клинической применимости пребиотиков для лечения различных заболеваний.

Таким образом, до сих пор не существует убедительных доказательств того, что можно рекомендовать рутинное использование пре/пробиотиков в профилактических целях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Bunyavanich S., Berin M.C. Food allergy and the microbiome: Current understandings and future directions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2019; 144: 1468-1477.
2. Chu D.K., Llop-Guevara A., Walker T.D. et al. IL-33, but not thymic stromal lymphopoietin or IL-25, is central to mite and peanut allergic sensitization. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2013; 131: 187-200.e8.
3. Demidova T.Y., Lobanova K.G., Oynotkinova O.S. Gut microbiota is an endocrine organ. *Obesity and metabolism* 2020; 17: 299-306.
4. Galand C., Leyva-Castillo J.M., Yoon J. et al. IL-33 promotes food anaphylaxis in epicutaneously sensitized mice by targeting mast cells. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2016; 138: 1356-1366.
5. Jungles K.N., Jungles K.M., Greenfield L., Mahdavinia M. The Infant Microbiome and Its Impact on Development of Food Allergy. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2021; 41: 285-299.
6. Lyte M. The microbial organ in the gut as a driver of homeostasis and disease. *Medical Hypotheses* 2010; 74: 634-638.
7. Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S., Ereshko O.A. et al. Intestinal Microbiota and Allergy. Probiotics and Prebiotics in Prevention and Treatment of Allergic Diseases. *Pediatric pharmacology* 2019; 16: 7-18.
8. Noval Rivas M., Burton O.T., Oettgen H.C., Chatila T. IL-4 production by group 2 innate lymphoid cells promotes food allergy by blocking regulatory T-cell function. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2016; 138: 801-811.e9.
9. Osborne N.J., Koplin J.J., Martin P.E. et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2011; 127: 668-676.e2.
10. Shu S.-A., Yuen A.W.T., Woo E. et al. Microbiota and Food Allergy. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 2019; 57: 83-97.
11. Sicherer S.H., Sampson H.A. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2018; 141: 41-58.
12. Stephen-Victor E., Crestani E., Chatila T.A. Dietary and Microbial Determinants in Food Allergy. *Immunity* 2020; 53: 277-289.
13. Tordesillas L., Berin M.C., Sampson H.A. *Immunology of Food Allergy* Immunity 2017; 47: 32-50.
14. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Hamady M. et al. The Human Microbiome Project. *Nature* 2007; 449: 804-810.
15. Wambre E., Bajzik V., DeLong J.H. et al. A phenotypically and functionally distinct human T_H 2 cell subpopulation is associated with allergic disorders. *Science Translational Medicine* 2017; (9): eaam9171.
16. Nazir Y., Hussain S.A., Abdul Hamid A., Song Y. Probiotics and Their Potential Preventive and Therapeutic Role for Cancer, High Serum Cholesterol, and Allergic and HIV Diseases. *Bio-med Research International* 2018; 2018: 3428437.
17. Matsuki T., Watanabe K., Tanaka R. et al. Distribution of bifidobacterial species in human intestinal microflora examined with 16S rRNA-gene-targeted species-specific primers. *Applied and Environmental Microbiology* 1999; 65(10): 4506-4512.
18. Frei R., Akdis M., O'Mahony L. Prebiotics, probiotics, synbiotics, and the immune system. *Current Opinion in Gastroenterology* 2015; 31(2): 153-158.

19. O'Toole P.W., Cooney J.C. Probiotic Bacteria Influence the Composition and Function of the Intestinal Microbiota. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases* 2008, 2008: 175285.
20. Ozdemir O. Prebiotics and Probiotics in Allergy: Potential Mechanisms of Prebiotics' and Probiotics' Actions in Allergy – (Part 1). *MedCrave Online Journal of Immunology* 2016; 3(1): 00069.
21. Li M., Wang M., Donovan S. Early Development of the Gut Microbiome and Immune-Mediated Childhood Disorders. *Seminars in Reproductive Medicine* 2014; 32(01): 074-086.
22. Salvatore S., Pensabene L., Borrelli O. et al. Mind the gut: probiotics in paediatric neuro-gastroenterology. *Beneficial Microbes* 2018; 9(6): 883-889.
23. Zhang G.-Q., Hu H.-J., Liu C.-Y. et al. Probiotics for Prevention of Atopy and Food Hypersensitivity in Early Childhood. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(8): e2562.
24. Du X., Wang L., Wu S. et al. Efficacy of probiotic supplementary therapy for asthma, allergic rhinitis, and wheeze: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Allergy and Asthma Proceedings* 2019; 40(4): 250-260.
25. Steiner N.C., Lorentz A. Probiotic Potential of *Lactobacillus* Species in Allergic Rhinitis. *International Archives of Allergy and Immunology* 2021; 182(9): 807-818.
26. Berni Canani R., Nocerino R., Terrin G. et al. Formula Selection for Management of Children with Cow's Milk Allergy Influences the Rate of Acquisition of Tolerance: A Prospective Multi-center Study. *The Journal of Pediatrics* 2013; 163(3): 771-777.e1.
27. Berni Canani R., Di Costanzo M., Bedogni G. et al. Extensively hydrolyzed casein formula containing *Lactobacillus rhamnosus* GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3-year randomized controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2017; 139(6): 1906-1913.e4.
28. Osborn D.A., Sinn J.K.H. Probiotics in infants for prevention of allergy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; (3): CD006474.
29. Miqdady M., Al Mistarihi J., Azaz A., Rawat D. Prebiotics in the Infant Microbiome: The Past, Present, and Future. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2020; 23(1): 1-14.
30. Cuello-Garcia C.A., Fiocchi A., Pawankar R. et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Prebiotics. *World Allergy Organ J* 2016; 1: 9:10.
31. Wawryk-Gawda E., Markut-Miotła E., Emeryk A. Postnatal probiotics administration does not prevent asthma in children, but using prebiotics or synbiotics may be the effective potential strategies to decrease the frequency of asthma in high-risk children – a meta-analysis of clinical trials. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2021; 49(4): 4-14.
32. Pontes M.V., Ribeiro T.C., Ribeiro H. et al. Cow's milk-based beverage consumption in 1- to 4-year-olds and allergic manifestations: an RCT. *Nutr J* 2016; 27: 15:19.
33. Boehm G., Lidestri M., Casetta P. et al. Supplementation of a bovine milk formula with an oligosaccharide mixture increases counts of faecal bifidobacteria in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 86(3): F178-181.
34. Gibson G., Willems A., Reading S., Collins M. Fermentation of non-digestible oligosaccharides by human colonic bacteria. *Proceedings of the Nutrition Society* 1996; 55(3): 899-912.
35. Barcelo A., Claustre J., Moro F. et al. Mucin secretion is modulated by luminal factors in the isolated vascularly perfused rat colon. *Gut* 2000; 46(2): 218-224.
36. Corrêa-Oliveira R., Fachi J.L., Vieira A. et al. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clin Transl Immunology* 2016; 5(4): e73.
37. Tanabe S., Hochi S. Oral administration of a galactooligosaccharide preparation inhibits development of atopic dermatitis-like skin lesions in NC/Nga mice. *Int J Mol Med* 2010; 25(3): 331-336.

38. Schouten B., Van Esch B.C., Kormelink T.G. et al. Non-digestible oligosaccharides reduce immunoglobulin free light-chain concentrations in infants at risk for allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22(5): 537-542.
39. Prado S.B.R., Beukema M., Jermendi E. et al. Pectin Interaction with Immune Receptors is Modulated by Ripening Process in Papayas. *Sci Rep* 2020; 10(1): 1690.
40. Vogt L., Ramasamy U., Meyer D. et al. Immune modulation by different types of β 2 $\rightarrow$ 1-fructans is toll-like receptor dependent. *PLoS One* 2013; 8(7): e68367.
41. Sahasrabudhe N.M., Beukema M., Tian L. et al. Dietary Fiber Pectin Directly Blocks Toll-Like Receptor 2-1 and Prevents Doxorubicin-Induced Ileitis. *Front Immunol* 2018; 9: 383.

Сведения об авторах:

Костин Роман Константинович – ответственный за связь с редакционной коллегией, rkostin2000@mail.ru, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-4446-1357, SPIN-код: 4195-4312

Малюгин Дмитрий Андреевич – ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия, ORCID: 0000-0002-5598-2094, SPIN-код: 6789-5780, dmitri.maliugin@ro.ru

Хачатуров Михаил Викторович – ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, ORCID: 0000-0001-7606-6565, khachaturov.michael@gmail.com

Для ссылки: Семенов Ю.А. Анализ динамики показателей перинатальной смертности по г. Челябинск в современных условиях / Семенов Ю.А., Чижовская А.В., Москвичева М.Г., Долгушина В.Ф., Казачков Е.Л.// Южно-Уральский медицинский журнал. – 2022. – №1 – С. 87- 94.

УДК: 614.1:618.33-091-053(470.55)

АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ СМЕРТНОСТИ ПО Г. ЧЕЛЯБИНСК В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

Семенов Ю.А., Чижовская А.В., Москвичева М.Г., Долгушина В.Ф., Казачков Е.Л.

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

ANALYSIS OF THE DYNAMICS OF PERINATAL MORTALITY RATES IN CHELYABINSK CITY IN MODERN CONDITIONS

Semyonov Yu.A., Chizhovskaya A.V., Moskvicheva M.G., Dolgushina V.F., Kazachkov E.L.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “South Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia

РЕЗЮМЕ

Введение. Уровень перинатальной смертности является важным показателем доступности и качества оказания специализированной медицинской помощи беременным, роженицам и новорожденным, а также социально-экономической и экологической ситуации в регионе в целом. По данным ВОЗ в 2020 году данный показатель варьировал от 4,5 в странах Северной Европы до 14 в странах Центральной Азии.

Цель исследования: определение динамики показателей перинатальной смертности по г. Челябинск в современных условиях.

Материалы и методы. Проведен анализ показателей мертворождаемости, ранней неонатальной смертности и перинатальной смертности в динамике за 2012 – 2020 г.г. по городу Челябинск в сравнительном аспекте между медицинскими организациями II и III группы и такими же показателями по Челябинской области.

Заключение. Таким образом, показатель перинатальной смертности по Челябинской области с 2012 по 2020 г.г. снизился с 10,8 ‰ до 8,2 ‰, что не может не свидетельствовать о прогрессивном снижении уровня перинатальных потерь, что несомненно обусловлено комплексом организационных и медицинских мероприятий, направленных на повышение качества и доступности медицинской помощи беременным, роженицам и новорожденным.

Ключевые слова: перинатальная смертность, мертворождаемость, ранняя неонатальная смертность.

SUMMARY

Introduction. for pregnant women, women in childbirth and newborns, as well as socio-economic and environmental situation in the whole region. According to WHO, in 2020, the perinatal mortality rate ranged from 4.5 in the Nordic countries to 14 in Central Asia.

Target of the study. Analyze the dynamics of perinatal mortality indicators of the modern industrial metropolis (Chelyabinsk).

Organization and methods. The analysis of the indicators of stillbirth rate, early neonatal mortality and perinatal mortality in the dynamics for 2012 - 2020 in the city of Chelyabinsk in a comparative aspect between medical organizations of the 2nd and 3d group and the same indicators for Chelyabinsk region.

Conclusion. The perinatal mortality rate in Chelyabinsk region decreased from 10,8 to 8,2 ‰, which indicate a progressive decrease in the level of perinatal loss due to organizational and medical measures aimed at improving the quality and accessibility of medical care for pregnant women, women in childbirth and newborns.

Kew words: perinatal mortality, stillbirths, early neonatal mortality.

ВВЕДЕНИЕ

Перинатальная смертность является основным статистическим показателем, отражающим количество случаев смерти плода и новорождённого в перинатальный период (от 22-й недели беременности до 7 суток после рождения) на 1000 детей, родившихся живыми и мертвыми. По данным ВОЗ, в 2020г. этот показатель в различных странах варьировал от 4,5 до 14 ‰, что коррелировало с уровнем дохода в стране [2, 18]. Н. Blencowe et al. (2016) показали, что около 98% от общего числа перинатальных смертей происходит в малоразвитых и развивающихся странах [3]. При этом не только высокий уровень доступности и качества оказания специализированной медицинской помощи беременной, роженице и новорожденному имеет значение. Так, в исследовании R. Pinheiro et al. (2019) было показано, что беременные женщины в возрасте 35-40 лет имеют более высокий риск акушерских осложнений и неблагоприятных перинатальных исходов по сравнению с женщинами младшего возраста [4]. Еще одним важным фактором, повышающим риск неблагоприятного перинатального исхода, является ожирение. В исследовании J. Crane et al. (2013) приведены данные о том, что у женщин с ожирением III степени в сравнении с женщинами, имевшими нормальные показатели индекса массы тела до беременности в 4 раза чаще встречались метаболические нарушения неонатального периода, а новорожденные в 2 раза чаще поступали в отделение реанимации и интенсивной терапии [5]. На неблагоприятный исход беременности влияют гестационная артериальная гипертензия, плацентарная недостаточность, угрожающие преждевременные роды, внутриматочная инфекция, анемия беременных [7, 8, 9, 10, 11]. В 2019 г. были опубликованы данные о высоком риске мертворождения у женщин с одноплодной беременностью, осложнившейся внутрипеченочным холестазом (при концентрации желчных кислот в сыворотке крови ≥ 100 мкмоль/л) [6]. Немаловажным является и функциональная оценка состояния плода во время беременности. В одном из исследований проводилась оценка двигательной активности плода, была по-

казана взаимосвязь между мертворождаемостью и снижением количества и качества шевелений плода в предшествующие несколько недель [12].

Большое внимание в настоящее время уделяется вопросам управления перинатальными исходами. Согласно множеству проведенных обзоров, «регионализованная» медицинская помощь беременным, роженицам и новорожденным, введение аудита случаев перинатальной смертности, непрерывное медицинское образование, использование «искусственного интеллекта» как предиктивного инструмента является одним из важнейших элементов управления перинатальными исходами [13, 14, 15, 16, 17]. Так, на территории Челябинской области с 2012 г. осуществляется переход на трехуровневую систему работы, основанной на принципе предоставления медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам с учетом степени риска развития осложнений у матери и плода, а также внедрена схема маршрутизации пациенток акушерского и гинекологического профиля согласно группам риска, утвержденная Приказом Министерства здравоохранения Челябинской области от 17.08.2018г. № 1700 [1]. В связи с этим становится актуальным проведение анализа накопленных данных, а именно, динамика показателей перинатальной смертности в течение 8 лет работы акушерско-гинекологической службы по внедренной системе.

Целью исследования явилось определение динамики показателей перинатальной смертности по г. Челябинск в современных условиях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ показателей мертворождаемости, ранней неонатальной смертности и перинатальной смертности в динамике за 2012 – 2020 г.г. по городу Челябинск в сравнительном аспекте между медицинскими организациями II и III группы и такими же показателями по Челябинской области. Изучены годовые статистические формы № 32, 232 (вкладыш).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки динамики показателей мертворождаемости, ранней неонатальной смертности и перинатальной смертности за 8 лет на 1000 родившихся живыми и мертвыми в г. Челябинск в сравнительном аспекте между уровнями оказания медицинской помощи в зависимости от степени риска развития осложнений перинатального периода ниже приведены диаграммы, представленные на рисунках 1, 2 и 3.

Мертворождаемость как составляющая перинатальной смертности, определяется как рождение плода, у которого отсутствуют признаки живорождения, при сроке беременности не менее 22 недели и массе не менее 500 г (либо менее 500 г при многоплодных родах) и при длине плода не менее 25 см (в случае, когда масса плода неизвестна). В настоящее время не разработаны объективные методы диагностики внутриутробного состояния плода, согласно которым можно бы было с высокой долей вероятности прогнозировать его компенсацию не только на момент исследования, но и на более длительный срок. В связи с этим достаточно сложно повлиять на снижение данного показателя.

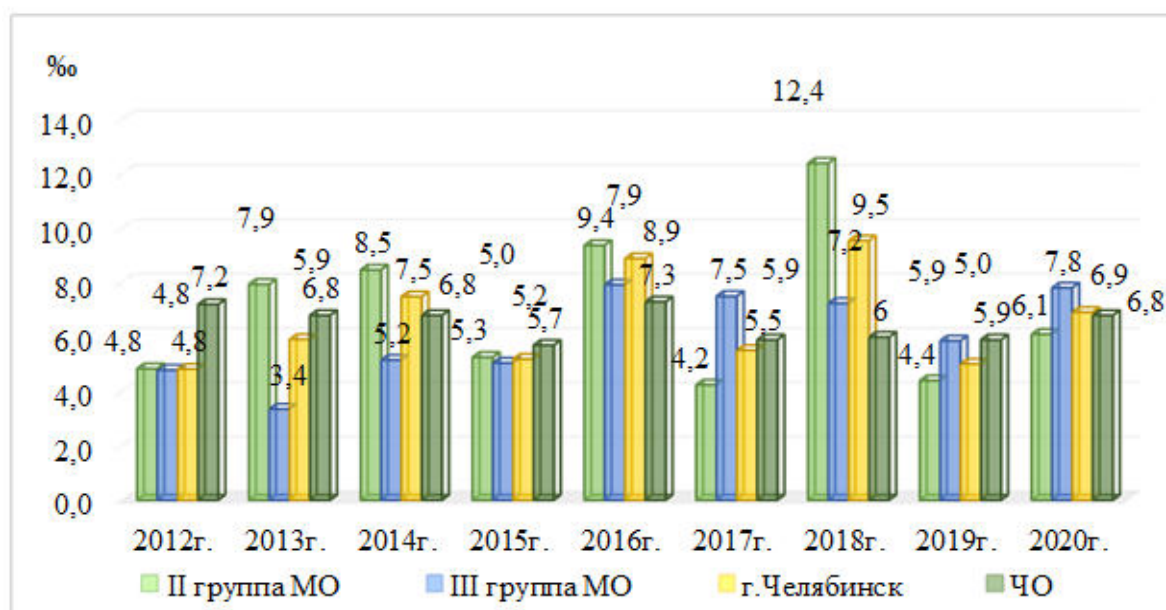


Рисунок 1 - Динамика показателей мертворождаемости на 1000 родившихся живыми и мертвыми в г. Челябинск, 2012 – 2020 гг.

Согласно данным, представленным на рисунке 1, уровень мертворождаемости по г. Челябинск имеет волнообразный характер: постепенно увеличивается с 2012 по 2015 г.г., с 2016 г. вновь отмечается рост мертворождаемости с достижением своего пика в 2018г. – 9,5 ‰. В 2020 г. снова отмечен рост данного показателя с 5,0 по 6,9 ‰. Та же самая тенденция наблюдается и в медицинских организациях II и III группы, и по Челябинской области в целом. При этом заметно перераспределение уровня мертворождаемости в зависимости от группы оказания медицинской помощи, которая в 2020г. составила 7,8‰ в третьей группе в сравнении с 6,1‰ во второй. Это объясняется тем, что в медицинских организациях третьей группы концентрируются беременные женщины и родильницы высокой группы риска, с ПР, в том числе со сверххранними ПР. Кроме того, только в данной группе медицинских организаций проводятся операции фетотомии, что также вносит свой вклад в мертворождаемость.

Ранняя неонатальная смертность влияет не только на уровень перинатальной, но и младенческой смертности, в связи с чем по данному показателю можно судить о качестве и доступности не только акушерской, но и неонатальной медицинской помощи. Ранняя неонатальная смертность определяется как смертность детей, родившихся живыми и умерших в течение первых семи полных дней жизни (168 часов).

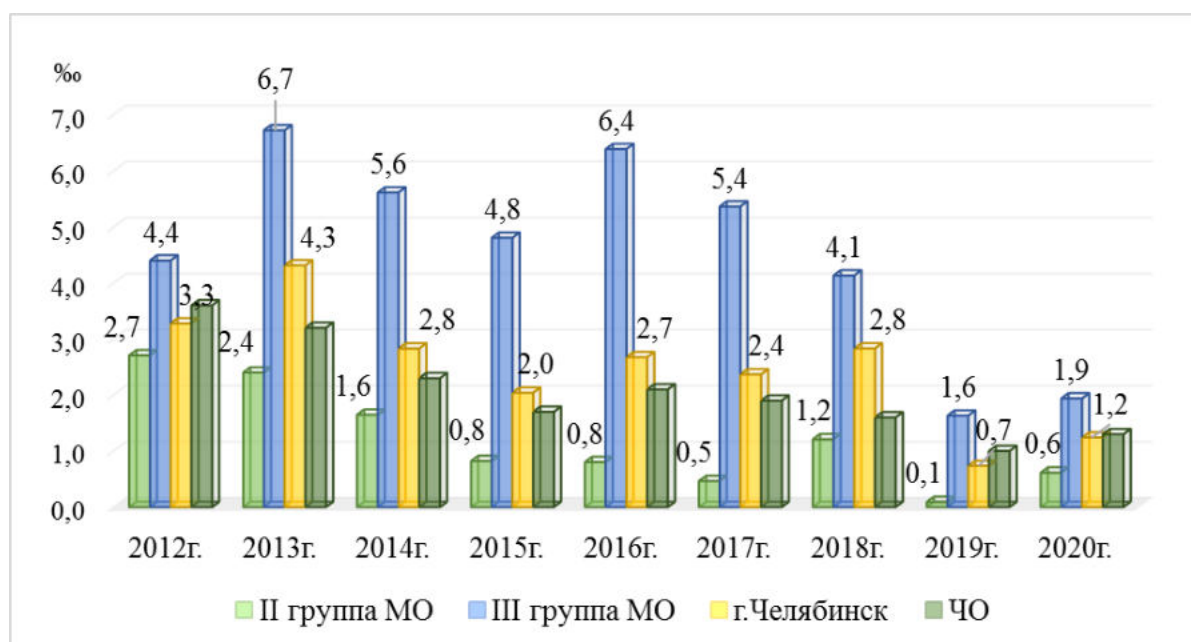


Рисунок 2 - Динамика показателей ранней неонатальной смертности на 1000 родившихся живыми и мертвыми в г. Челябинск, 2012 – 2020 гг.

Как видно из рисунка 2, уровень ранней неонатальной смертности по г. Челябинск имеет тенденцию к росту до 2013 г., что, вероятнее всего, связано с переходом на новую систему учета мертворожденности. Согласно Приказу Минздравсоцразвития России № 1687н от 27 декабря 2011 г. «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи» (зарегистрирован в Минюсте РФ 15 марта 2012 г. № 23490) впервые в истории отечественной перинатологии и демографии критерием рождения установлен срок беременности 22 недели и более; масса тела ребенка при рождении 500 граммов и более (или менее 500 граммов при многоплодных родах); длина тела ребенка при рождении 25 см и более (в случае, если масса тела ребенка при рождении неизвестна).

Начиная с 2014 г. данный показатель снижается в 1,5 раза и не превышает 2,8 ‰ до 2019 г., а в 2019 и 2020 г.г. ранняя неонатальная смертность снижается до 0,7 – 1,2 ‰. Важным показателем является постепенное снижение ранней неонатальной смертности в медицинских организациях II группы более чем в 2 раза, и ее рост в медицинских организациях III группы. Это связано с перераспределением пациентов между группами оказания медицинской помощи, учитывая, что общий уровень данного показателя по Челябинской области также имеет тенденцию к снижению. Достижение достаточно низкого показателя ранней неонатальной смертности по г. Челябинск и по Челябинской области в целом связано с внедрением маршрутизации и усовершенствованием подходов к оказанию медицинской помощи как со стороны неонатальной, так и акушерской служб, в том числе при преждевременных родах.

Перинатальная смертность, как интегративный показатель, включает все случаи мертворождаемости в период от 22 недели беременности и ранней неонатальной смертности от 0 до 7 суток после рождения.

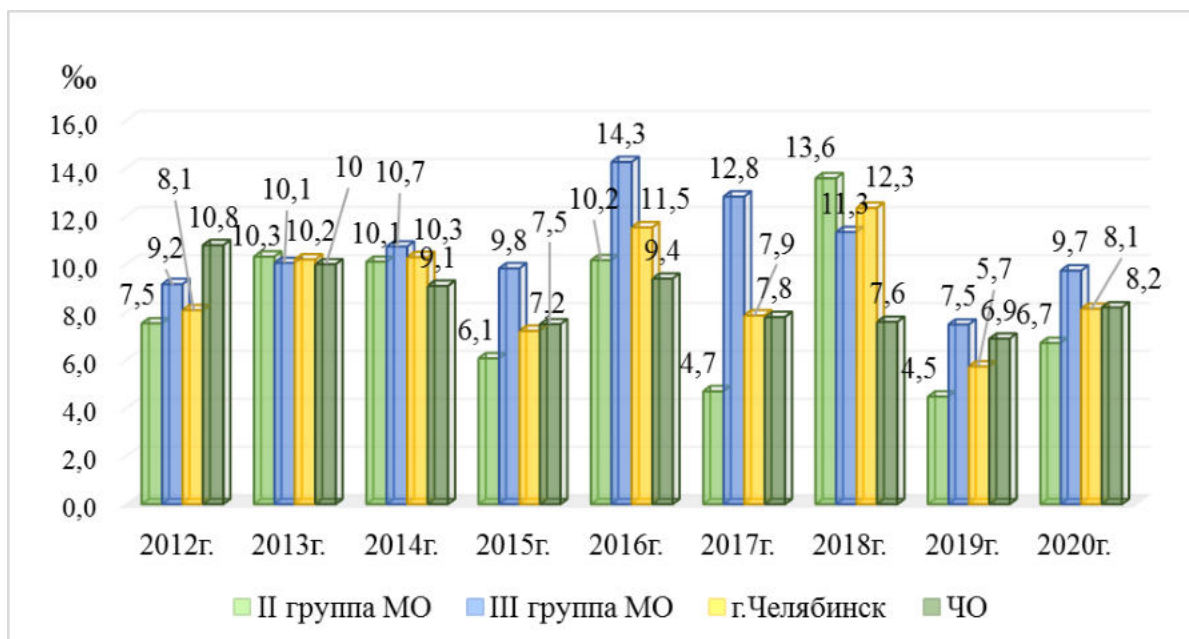


Рисунок 3 - Динамика показателей перинатальной смертности на 1000 родившихся живыми и мертвыми в г. Челябинск и Челябинской области, 2012 – 2020 гг.

Как следует из представленных данных, уровень перинатальной смертности по г. Челябинск за последние 8 лет также имел волнообразный характер с постепенным ростом до 10,3 % в 2014г. и снижением до 7,2 % в 2015г., с дальнейшим нарастанием до 12,3 % в 2018г. В конце 2020г. показатель составил 8,1 %, как и в 2012г. Учитывая, что мертворождаемость является основной составляющей перинатальной смертности, очевиден такой же волнообразный характер изменения показателя перинатальной смертности по годам.

В связи с активным внедрением маршрутизации беременных и рожениц высокой группы риска заметно возрастание перинатальной смертности в медицинских организациях третьей группы до 2016 года. После 2016 г. отмечается снижение этого показателя, в основном, за счет существенного понижения уровня ранней неонатальной смертности. Что касается медицинских организаций II группы, то здесь прослеживается такой же волнообразный характер изменения уровня перинатальной смертности, как и в целом по г. Челябинск, в основном, за счет мертворождаемости, так как с 2014г. уровень ранней неонатальной смертности имел тенденцию только к снижению, как было указано выше.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, показатель перинатальной смертности по г. Челябинск с 2012 по 2020 г.г. снизился с 10,2 % до 8,1 %, что свидетельствует о прогрессивном снижении уровня перинатальных потерь, что несомненно обусловлено комплексом организационных и медицинских мероприятий, направленных на повышение качества и доступности медицинской помощи беременным, роженицам и новорожденным. В настоящий момент сложно сказать, насколько значимое влияние на данный показатель имело наличие новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных женщин.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Приказ Министерства здравоохранения Челябинской области от 17.08.2018г. № 1700
2. Vivek V.S., Waldemar A.C. Review of the evidence for interventions to reduce perinatal mortality in low- and middle-income countries. *International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine*, Volume 7, Issue 1, 2020; 4-10 ISSN 2352-6467, <https://doi.org/10.1016/j.ijpam.2020.02.004>.
3. Blencowe H., Cousens S., Jassir F.B., Say L., Chou D., Mathers C. et al. National, regional, and worldwide estimates of stillbirth rates in 2015, with trends from 2000: a systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2016; 4 (2): 98-108
4. Pinheiro R.L., Areia A.L., Mota Pinto A., Donato H. Advanced Maternal Age: Adverse Outcomes of Pregnancy, A Meta-Analysis. *Acta Med Port.* 2019; 32(3):219-226. doi: 10.20344/amp.11057. Epub 2019 Mar 29. PMID: 30946794.
5. Crane J.M., Murphy P., Burrage L., Hutchens D. Maternal and perinatal outcomes of extreme obesity in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013; 35(7): 606-611. doi: 10.1016/S1701-2163(15)30879-3. PMID: 23876637.
6. Ota E., da Silva Lopes K., Middleton P., Flenady V., Wariki W.M., Rahman M.O., Tobe-Gai R., Mori R. Antenatal interventions for preventing stillbirth, fetal loss and perinatal death: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 12(12):CD009599. doi: 10.1002/14651858.CD009599.pub2. PMID: 33336827; PMCID: PMC8078228.
7. Khedagi A.M., Bello N.A. Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Cardiol Clin.* 2021; 39(1):77-90. doi: 10.1016/j.ccl.2020.09.005. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33222817; PMCID: PMC7720658.
8. Downes K.L., Grantz K.L., Shenassa E.D. Maternal, Labor, Delivery, and Perinatal Outcomes Associated with Placental Abruption: A Systematic Review. *Am J Perinatol.* 2017; 34(10):935-957. doi: 10.1055/s-0037-1599149. Epub 2017 Mar 22. PMID: 28329897; PMCID: PMC5683164.
9. Juul S.E., Derman R.J., Auerbach M. Perinatal Iron Deficiency: Implications for Mothers and Infants. *Neonatology.* 2019; 115(3):269-274. doi: 10.1159/000495978. Epub 2019 Feb 13. PMID: 30759449.
10. Glover A.V., Manuck T.A. Screening for spontaneous preterm birth and resultant therapies to reduce neonatal morbidity and mortality: A review. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018; 23(2):126-132. doi: 10.1016/j.siny.2017.11.007. Epub 2017 Dec 9. PMID: 29229486; PMCID: PMC6381594.
11. Jung E., Romero R., Yeo L., Diaz-Primera R., Marin-Concha J., Para R., Lopez A.M., Pacora P., Gomez-Lopez N., Yoon B.H., Kim C.J., Berry S.M., Hsu C.D. The fetal inflammatory response syndrome: the origins of a concept, pathophysiology, diagnosis, and obstetrical implications. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020; 25(4):101146. doi: 10.1016/j.siny.2020.101146. Epub 2020 Oct 23. PMID: 33164775.
12. Bekiou A., Gourounti K. Reduced Fetal Movements and Perinatal Mortality. *Mater Sociomed.* 2020; 32(3):227-234. doi: 10.5455/msm.2020.32.227-234. PMID: 33424454; PMCID: PMC7780810.
13. Walther F., Küster D.B., Bieber A., Rüdiger M., Malzahn J., Schmitt J., Deckert S. Impact of regionalisation and case-volume on neonatal and perinatal mortality: an umbrella review. *BMJ Open.* 2020; 10(9):e037135. doi: 10.1136/bmjopen-2020-037135. PMID: 32978190; PMCID: PMC7520832.
14. Tiruneh D., Assefa N., Mengiste B. Perinatal mortality and its determinants in Sub-Saharan African countries: systematic review and meta-analysis. *Matern Health Neonatol Perinatol.* 2021; 7(1):1. doi: 10.1186/s40748-020-00120-4. PMID: 33386082; PMCID: PMC7775631.

15. Willcox M.L., Price J., Scott S., Nicholson B.D., Stuart B., Roberts N.W., Allott H., Mubangizi V., Dumont A., Harnden A. Death audits and reviews for reducing maternal, perinatal and child mortality. Cochrane Database Syst Rev. 2020; 3(3):CD012982. doi: 10.1002/14651858.CD012982.pub2. PMID: 32212268; PMCID: PMC7093891.
16. Ramakrishnan R., Rao S., He J.R. Perinatal health predictors using artificial intelligence: A review. Womens Health (Lond). 2021;7:17455065211046132. doi: 10.1177/17455065211046132. PMID: 34519596; PMCID: PMC8445524.
17. https://gateway.euro.who.int/ru/indicators/hfa_88-1174-perinatal-deaths-national-criteria-per-1000-births

Сведения об авторах:

Семёнов Юрий Алексеевич – к.м.н., доцент кафедры Акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ

Чижевская Анна Валерьевна – аспирант кафедры Патологической анатомии и судебной медицины им. проф. В.Л. Коваленко ФГБОУ ВО ЮУГМУ

Москвичева Марина Геннадьевна – д.м.н., директор института дополнительного профессионального образования, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения ИДПО

Долгушина Валентина Федоровна – д.м.н., профессор, главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии детского и подросткового возраста МЗ Челябинской области и УРФО, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ

Казачков Евгений Леонидович – д.м.н., профессор, заведующий кафедры Патологической анатомии и судебной медицины им. проф. В.Л. Коваленко ФГБОУ ВО ЮУГМУ

Для ссылки: Сташкевич Д.С. Гаплотипы tnfa-hla dqa1; tnfa-hla dqb1 при ревматоидном артрите / Сташкевич Д.С.¹, Хромова Е.Б.¹, Девальд И.В.^{1,2}, Ходус Е.А.³, Бурмистрова А.Л.¹.// Южно-Уральский медицинский журнал. – 2022. – №1 – С. 95-104.

УДК 575

ГАПЛОТИПЫ TNFA-HLA DQA1; TNFA-HLA DQB1 ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Сташкевич Д.С.¹, Хромова Е.Б.¹, Девальд И.В.^{1,2}, Ходус Е.А.³, Бурмистрова А.Л.¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет», г. Челябинск, Россия

³Клиника профессора Кинзерского, г. Челябинск, Россия

HAPLOTYPES TNFA - HLA DQA1; TNFA - HLA DQB1 IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Stashkevich D.S.¹, Khromova E.B.¹, Devald I.V.^{1,2}, Khodus E.A.³, Burmistrova A.L.¹

¹Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia

²South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

³Clinic of Professor Kinzersky, Chelyabinsk, Russia

РЕЗЮМЕ

Ревматоидный артрит – сложно-наследуемое гетерогенное мультифакторное заболевание, в предрасположенность к которому вносят вклад гены HLA II класса и гены цитокинов. Одним из главных генов-кандидатов является TNFA. Оценка неравновесного сцепления и частот встречаемости двухлокусных гаплотипов TNFA-HLA-DQA1; TNFA-HLA-DQB1- является продолжением исследования иммуногенетического компонента ревматоидного артрита в популяции русских Челябинской области. В работе использовались стандартные иммуногенетические подходы на основе ПЦР-анализа и оценка частот встречаемости гаплотипов с использованием программы Arlequin ver 3.5. Показано наличие неравновесного сцепления для SNPs -308, -863, -1031 TNFA с генами DQA1 и HLA-DQB1, наибольшее количество гаплотипов характерно для пар TNFA-HLA-DQB1. Установлены различные двухлокусные гаплотипы TNFA-HLA-DQA1; TNFA-HLA-DQB1, вовлеченные в формирование предрасположенности к ревматоидному артриту, у русских Челябинской области.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, гаплотипы, неравновесное сцепление, HLA-DQA1, HLA-DQB1, TNFA

SUMMARY

Rheumatoid arthritis (RA) is a complexly inherited heterogeneous multifactorial disease. The main candidate genes to the RA predisposition are HLA class II genes. The cytokine genes could be considered as additional risk factors, since their protein products are involved in the immunopathogenesis of RA. TNFA is one of the main candidate genes. Assessment of linkage disequilibrium and frequency of occurrence of two-locus haplotypes TNFA-HLA-DQA1; TNFA-HLA-DQB1- is a continuation of the study of the immunogenetic component of rheumatoid arthritis in the Russian population of the Chelyabinsk region. In the research, we used standard immunogenetic approaches based on PCR analysis and estimation of the frequency of occurrence of haplotypes using the Arlequin ver 3.5 software. The presence of linkage disequilibrium was shown for SNPs -308, -863, -1031 TNFA with genes DQA1 and HLA-DQB1. The largest number of haplotypes is characteristic of pairs TNFA - HLA-DQB1. Various two-locus TNFA haplotypes - HLA-DQA1; TNFA-HLA-DQB1, involved in the formation of a predisposition to rheumatoid arthritis in Russians of the Chelyabinsk region are shown.

Keywords: rheumatoid arthritis, haplotypes, linkage disequilibrium, HLA-DQA1, HLA-DQB1, TNFA

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время одним из приоритетных направлений современной медицины является ранняя диагностика и профилактика аутоиммунных заболеваний, к которым относится ревматоидный артрит (РА). Среди генетических систем, ассоциированных с предрасположенностью к РА, особое значение имеет главный комплекс гистосовместимости (HLA). Из всех генов HLA II класса наибольший интерес для клинической практики представляют 3 гена: DRB1, DQA1, DQB1 [1]. К сегодняшнему моменту установлены ассоциации ревматоидного артрита с конкретными генными семействами, прежде всего с HLA-DRB1, кодирующими «общий эпитоп» [2], однако гораздо меньше информации по ассоциации генов HLA DQA1, DQB1 с РА. Вероятнее всего, данные генные семейства находятся в неравновесном сцеплении и формируют гаметные ассоциации с HLA-DRB1 и самостоятельного вклада в предрасположенность к РА не несут.

Одной из главных составных частей иммунопатогенеза ревматоидного артрита является воспаление, в регуляцию которого вовлечены биологически активные молекулы, основное место среди которых занимают цитокины провоспалительной направленности и прежде всего фактор некроза опухолей альфа (TNFA) [3].

Хорошо известно, что ген, кодирующий структуру TNFA, полиморфен, и его функциональный полиморфизм отражается на уровне экспрессии, и как следствие, выраженности воспалительных реакций у индивидуумов [1, 3, 4]. Среди всех полиморфных сайтов промоторной области гена TNFA доказано влияние на уровень экспрессии следующих однонуклеотидных полиморфизмов: -308 G/A и -238 G/A, обладающих разнонаправленным действием на экспрессию [4], -1031 T/C и -863 C/A, способные влиять на связывание ядерных белков-регуляторов транскрипции, сопровождая изменения экспрессии этого гена и приводя к изменению уровней TNFα в сыворотке [5]. Ввиду особой локализации гена TNFA в пределах третьего класса HLA и возможного суще-

ствованиях гаметных ассоциаций или гаплотипических сочетаний с генами-кандидатами предрасположенности к РА, сложно оценить независимый от HLA-DRB1 вклад однонуклеотидных полиморфизмов в предрасположенность/устойчивость к РА.

Анализ литературы показал, что недостаточно исследований посвященных оценке комбинаций однонуклеотидных полиморфизмов TNFA и HLA DQA1, DQB1 при мультифакторных патологиях, а имеющиеся данные противоречивы.

Цель исследования: дать иммуногенетическую характеристику больных ревматоидным артритом русской популяции Челябинской области по частотам встречаемости гаплотипов TNFA- HLA-DQA1- DQB1.

Материалы и методы: В основе работы лежит ретроспективное исследование иммуногенетического компонента ревматоидного артрита в популяции русских Челябинской области. Исследуемую группу составили 98 больных с достоверным диагнозом РА. Группа сравнения формировалась из кадровых доноров стволовой клетки ГБУЗ «Челябинская областная станция переливания крови» русской этнической группы. Принадлежность к популяции определялась по данным генеалогического анамнеза до третьего поколения. Образцы ДНК выделены из венозной крови с использованием реактивов Protrans DNA Box 500 (Германия) согласно инструкции производителя. Генотипирование HLA DQA1, DQB1 осуществлялось методом полимеразной цепной реакции с сиквенс-специфическими праймерами с использованием наборов Protrans, ДНК-Технология. Однонуклеотидные полиморфизмы в точках -238 G/A, -308 G/A, - 863 C/A, -1031 T/C промоторной области гена TNFA определяли с помощью полиморфизма длин рестрикционных фрагментов, в основе которого лежит полимеразная цепная реакция с последующей инкубацией продуктов амплификации с определенными эндонуклеазами рестрикции [6]. Детекцию результатов проводили методом горизонтального электрофореза в геле с визуализацией данных в проходящем УФ-свете.

Статистическая обработка. В исследовании использовались следующие показатели: частоты встречаемости гаплотипов (HF), показатели гаметной ассоциации или неравновесного сцепления (D' , χ^2 , r). Расчет проводился в программе Arlequin ver 3.5 с использованием EM-алгоритма [7]. Сравнение двух групп осуществлялось с использованием стандартных иммуногенетических критериев для одной степени свободы: критерий χ^2 , критерий отношения шансов (OR) с расчетом 95% доверительного интервала. Во всех случаях различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$, незначимыми при $p > 0,10$; для промежуточных значений p ($0,05 < p \leq 0,10$) обсуждали тенденцию к различиям.

Результаты и обсуждение. В ходе исследования установлены частоты двухлокусных гаплотипов и параметры их сцепления. Данные представлены в таблицах 1, 2, 3.

Полиморфизм -308 G/A и HLA DQA1, DQB1.

Взаимодействие однонуклеотидного полиморфизма в точке -308 гена TNFA и генных семейств локусов HLA DQA1, DQB1 характеризовалось малым числом достоверных генных комбинаций (таблица 1).

В группе больных повышенной частотой и достоверными показателями сцепления характеризовался гаплотип TNFA -308*G- HLA DQA1*03:01. Его носительство повышает вероятность формирования предрасположенности к ревматоидному артриту у

русских Челябинской области в 4 раза (OR=4,4; 95% CI 2,68, -7,15). Анализ литературы показал, что ген HLA DQA1*03:01 формирует гаплотипические сочетания с геном HLA DRB*04 – основным предрасполагающим фактором к ревматоидному артриту [8]. При взаимодействии SNP-308 G/A TNFA и HLA DQB1 выявлен гаплотип, повышающий вероятность развития RA-TNFA-308*G- HLA DQB1*03:02 (OR=3,2; 95% CI 1,8 – 5,7).

Другим гаплотипом с противоположным действием являлся TNFA-308*G- HLA DQB1*06:02/8 – его носительство снижает риск развития ревматоидного артрита (OR=0,3; 95% CI 0,2-0,6). Все эти гаплотипы несут аллель -308*G, ассоциированный со «средним» уровнем продукции TNFα [4].

Полиморфизм -863 C/A и HLA DQA1, DQB1.

Для группы больных установлено формирование четырех двухлокусных гаплотипов с достоверным неравновесным сцеплением между однонуклеотидным полиморфизмом в точке -863 и HLA DQA1 (таблица 2). Общим для обеих выборок, встречающимся с одинаковой частотой 16%, стал гаплотип TNFA-863*с-HLA DQA1*01:01.

TNFA-863*а- HLA DQA1*05:05 встречался только в группе условно-здоровых лиц русской популяции, вероятно, он может выступать в качестве протектора от развития РА.

Гаплотип -863*а-DQA1*05:01 встречался с частотой 8% в группе больных, в то же время для группы условно здоровых лиц было свойственно отсутствие сцепления между аллелем TNFA-863*а и геном HLA DQA1*05:01, а частота их случайной комбинации составила 0,4%.

Таким образом, носительство этого гаплотипа является отличительной чертой больных ревматоидным артритом и повышает вероятность его возникновения в 28 раз (OR=28,2; 95% CI 3,7-212,8).

Из трех достоверно сцепленных гаплотипов TNFA-863-HLA DQB1 только один -863*с-DQB1*03:03 может выступать в качестве потенциального фактора риска РА (OR=2,6; 95% CI 1,02- 6,7; таблица 2).

Полиморфизм -1031 T/C и HLA DQA1, DQB1 (таблица 3). В обеих группах была установлена значимость параметров сцепления для следующих двухлокусных гаплотипов TNFA-HLA DQA1: 1031*t- DQA*01:01; -1031*t- DQA*01:02. Носительство двухлокусного гаплотипа TNFA -1031*t- HLA DQA*01:02 в группе больных было снижено почти в два раза по сравнению с группой условно-здоровых лиц. Данный гаплотип может выступать в качестве протектора (OR=0,5; 95% CI 0,3-0,9).

В группе больных ревматоидным артритом выявлены носители следующих гаплотипов -1031*с-DQA*05:01, -1031*с-DQA*02:01, содержащие редкий аллель -1031*с, ассоциированный с изменением экспрессии TNFA. Частота гаплотипа -1031*с-DQA*05:01 почти в 3 раза была выше в группе больных, вероятно эта комбинация генов может являться дополнительным фактором риска при формировании предрасположенности к РА (OR=3,4; 95% CI 1,5-7,6).

Группа больных ревматоидным артритом характеризовалась отсутствием гаплотипа -1031*с-DQA*01:03, тогда как у условно-здоровых лиц русской популяции этот гаплотип характеризовался достоверными параметрами сцепления и частотой – 4%.

При анализе неравновесного сцепления SNP -1031T/C TNFA и HLA DQB1 установлено большее количество разнообразных гаплотипов.

В качестве фактора, снижающего вероятность формирования ревматоидного артрита, может рассматриваться двухлокусный гаплотип TNFA-1031*t- HLA DQB1*06:02/08 – высокочастотный в группе сравнения (20%) и редко-встречающийся при ревматоидном артрите (8%, OR=0,3; 95% CI 0,2-0,6).

Кроме того, среди больных не были обнаружены носители гаплотипа TNFA - 1031*t- HLA DQB1*02:02, а в контроле его частота составила 11%.

Интересной особенностью оказалось формирование гаплотипов между -1031C/T TNFA и геном HLA DQB1*03:02: у больных повышена частота -1031*t - DQB1*03:02 с положительными параметрами сцепления (19% против 3% в контроле, OR=7,038; 95% CI 3,3 -14,9), напротив, в выборке условно-здоровых лиц встречался -1031*c - DQB1*03:02.

Носительство гаплотипов -1031*c-DQB1*02:01 и -1031*c-DQB1*03:03 повышает вероятность развития ревматоидного артрита в 6 (OR=6,2; 95% CI 1,7 -21,9) и в 4 раза (OR=4,2; 95% CI 1,1 -15,7) соответственно.

Полиморфизм -238 G/A и HLA DQA1, DQB1. Необходимо отметить, что достоверно значимых сцеплений между локусами HLA DQA1, DQB1 и TNFA-238*G не обнаружено, а сцепления с TNFA – 238*A имеют малую частоту встречаемости, поэтому они не приводятся.

Таким образом, проведенное исследование подтверждает генетическую гетерогенность ревматоидного артрита. Установлены дополнительные факторы риска – двух-локусные гаплотипы TNFA- HLA DQA1, TNFA -DQB1, вовлеченные в формирование предрасположенности к ревматоидному артриту, у русских Челябинской области.

Благодарности. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Челябинской области в рамках научного проекта № 20-415-740013.

The research was funded by RFBR and Chelyabinsk Region, project number 20-415-740013

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Khaitov R.M., Alekseev L.P., Trofimov D.Yu. Immunogenomics and human genodiagnostics: national guidelines. Moscow: GEOTAR-media; 2017. [Хаитов Р.М., Алексеев Л.П., Трофимов Д.Ю. Иммуногеномика и генодиагностика человека: национальное руководство. Москва: ГЕОТАР-медиа; 2017].
2. Nasonov E.L. Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: evolution of the disease. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya 2017; 55: 277-294. [Насонов Е.Л. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. Научно-практическая ревматология 2017; 55: 277-294].
3. Alam J., Jantan I., Bukhari S.N.A. Rheumatoid arthritis: Recent advances on its etiology, role of cytokines and pharmacotherapy. Biomed Pharmacother 2017; 92: 615-633.
4. Konenkov V.I., Shevchenko A.V., Prokofiev V.F., Voevoda M.I. Genes polymorphism of proteins - regulators - of the inflammation at atherosclerosis complicated with development of myocardium infarct. Ateroskleroz 2011; 7: 5-18. [Коненков В.И., Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Во-

евода М.И. Полиморфизм генов белков - регуляторов воспаления при атеросклерозе, осложненном развитием острого инфаркта миокарда. Атеросклероз 2011; 7: 5-18].

5. Dogan S., Cay F., Sezer I. Polymorphism in the TNF-alpha Gene Promoter is Associated With Increased Circulating Levels of TNFalpha, Myeloperoxidase and Nitrotyrosine in Primary Sjogren's Syndrome. Clin Exp Rheumatol 2012; (9): 843-849.

6. Stashkevich D.S., Devald I.V. The analysis of two-locus haplotypes HLA and TNFA in the bashkirs, suffering from rheumatoid arthritis. Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki 2011; (2-2): 116-117. [Сташкевич Д.С., Девальд И.В. Анализ двухлокусных гаплотипов HLA и TNFA у больных ревматоидным артритом башкирской популяции. Вестник Уральской медицинской академической науки 2011; (2-2): 116-117].

7. Excoffier L., Slatkin M. Maximum-likelihood estimation of molecular haplotype frequencies in a diploid population. Mol Biol Evol 1995; 12 (5): 921-927.

8. Suslova T.A., Burmistrova A.L., Khromova E.B. et al. The genetic susceptibility to rheumatoid arthri-137tis: gene and gaplotype of HLA class II role. Immunologiya 2008; 29 (3): 137-140. [Суслова Т.А., Бурмистрова А.Л., Хромова Е.Б., и др. Генетическая предрасположенность к ревматоидному артриту: роль генов и гаплотипов HLA класса II. Иммунология 2008; 29 (3): 137-140].

Таблица 1. Частоты встречаемости и параметры неравновесного сцепления двухлокусных гаплотипов TNFA-308-HLA DQA1, TNFA-308-HLA DQB1 в группах больных ревматоидным артритом и условно-здоровых лиц русской популяции

Гаплотип	Группа больных РА		Группа сравнения		Достоверность, Р
	Частота гаплотипа, Hf, %	параметры неравновесного сцепления	Частота гаплотипа, Hf, %	параметры неравновесного сцепления	
TNFA-308-HLA DQA1					
-308*g-DQA1*02:01	9,0	D'=1,0; $\chi^2=3,7$; p=0,054	12,0	D'=0,6; $\chi^2=1,8$; p=0,18	0,23
-308*a-DQA1*05:01	12,0	D'=0,7; $\chi^2=56,6$; p<<0,001	5,6	D'=0,6; $\chi^2=68,03$; p<<0,001	0,68
-308*g-DQA1*03:01	34,0	D'=0,9; $\chi^2=16,1$; p<<0,001	10,0	D'=-0,003; $\chi^2=0,2$; p=0,6	<0,001
-308*g-DQA1*01:01	15,0	D'=0,097; $\chi^2=0,075$; p=0,8	17,0	D'=1,0; $\chi^2=7,7$; p=0,005	0,62
TNFA-308 - HLA DQB1					
-308*g-DQB1*03:02	19,8	D'=1,0; $\chi^2=9,1$; p=0,002	7,0	D'=0,6; $\chi^2=1,11$; p=0,3	<0,001
-308*a-DQB1*02:01	9,6	D'=0,54; $\chi^2=57,2$; p<<0,001	6,0	D'=0,63; $\chi^2=68,03$; p<<0,001	0,1
-308*g-DQB1*05:01	18,0	D'=0,7; $\chi^2=3,9$; p=0,047	16,0	D'=1,0; $\chi^2=7,3$; p=0,007	0,6
-308*g-DQB1*05:02/4	1,5	D'=0,4; $\chi^2=5,4$; p=0,002	3,8	D'=1,0; $\chi^2=1,03$; p=0,3	0,3
-308*g-DQB1*06:02/8	8,0	D'=1,0; $\chi^2=3,3$; p=0,07	20,0	D'=0,85; $\chi^2=7,2$; p=0,007	<0,001
-308*a-DQB1*03:01	4,0	D'=-0,16; $\chi^2=0,003$; p=0,91	4,0	D'=0,15; $\chi^2=2,8$; p=0,09	0,7

Таблица 2. Частоты встречаемости и параметры неравновесного сцепления двухлокусных гаплотипов TNFA-863-HLA DQA1, TNFA-863-HLA DQB1 в группах больных ревматоидным артритом и условно-здоровых лиц русской популяции

Гаплотип	Группа больных РА		Группа сравнения		Достоверность,Р
	Частота гаплотипа, Hf, %	параметры неравновесного сцепления	Частота гаплотипа, Hf, %	параметры неравновесного сцепления	
TNFA-863-HLA DQA1					
-863*c-DQA1*02:01	9,0	D'=1,0; $\chi^2=4,6$; p=0,032	13,0	D'=0,8; $\chi^2=5,4$; p=0,02	0,18
-863*a-DQA1*05:01	9,6	D'=0,37; $\chi^2=21,9$; p<<0,001	0,4	D'=-0,58; $\chi^2=2,3$; p=0,13	<<0,001
-863*c-DQA1*01:02	8,2	D'=1,0; $\chi^2=4,1$; p=0,04	14,0	D'=0,1; $\chi^2=0,098$; p=0,75	0,07
-863*c-DQA1*01:01	16,3	D'=0,55; $\chi^2=2,9$; p=0,086	16,0	D'=0,58; $\chi^2=3,46$; p=0,06	0,91
-863*a-DQA1*05:05	0	0	5,0	D'=0,16; $\chi^2=5,9$; p=0,015	0,005
-863*a-DQA1*03:01	8,0	D'=0,09; $\chi^2=0,68$; p=0,4	5,0	D'=0,28; $\chi^2=15,5$; p<<0,001	0,23
TNFA-863 - HLA DQB1					
-863*c-DQB1*05:01	18,0	D'=0,72; $\chi^2=5,7$; p=0,017	13,2	D'=-0,03; $\chi^2=0,3$; p=0,6	0,13
-863*a-DQB1*03:01	9,0	D'=0,33; $\chi^2=17,2$; p<<0,001	6,0	D'=0,18; $\chi^2=5,5$; p=0,02	0,15
-863*c-DQB1*03:03	7,0	D'=1,0; $\chi^2=3,2$; p=0,07	2,7	D'=1,0; $\chi^2=1,36$; p=0,24	0,066
-863*a-DQB1*03:04	0	0	0,4	D'=1,0; $\chi^2=5,3$; p=0,02	1,0
-863*a-DQB1*03:02	4,1	D'=0,02; $\chi^2=0,085$; p=0,7	0.037879	D'=0,4; $\chi^2=18,8$; p<<0,001	0,87

Таблица 3. Частоты встречаемости и параметры неравновесного сцепления двухлокусных гаплотипов TNFA-1031-HLA DQA1, TNFA-1031-HLA DQB1 в группах больных ревматоидным артритом и условно-здоровых лиц русской популяции

Гаплотип	Группа больных РА		Группа сравнения		Достоверность, Р
	Частота гаплотипа, Hf, %	параметры неравновесного сцепления	Частота гаплотипа, Hf, %	параметры неравновесного сцепления	
TNFA-1031 - HLA DQA1					
-1031*c-DQA1*02:01	3,5	D'=0,23; $\chi^2=4,2$; p=0,04	2,3	D'=-0,12; $\chi^2=0,14$; p=0,7	0,41
-1031*c-DQA1*05:01	9,7	D'=0,32; $\chi^2=18,1$; p<<0,001	3,4	D'=0,025; $\chi^2=0,13$; p=0,7	0,004
-1031*t-DQA1*01:02	8,0	D'=1,0; $\chi^2=4,5$; p=0,03	15,0	D'=0,75; $\chi^2=6,5$; p=0,01	0,024
-1031*t-DQA1*01:01	17,0	D'=0,86; $\chi^2=8,08$; p=0,0045	16,0	D'=0,77; $\chi^2=7,4$; p=0,006	0,764
-1031*c-DQA1*01:03	0	D'=-1,0; $\chi^2=2,4$; p=0,1	4,0	D'=0,22; $\chi^2=6,4$; p=0,011	0,016
-1031*c-DQA1*03:01	7,0	D'=-0,06; $\chi^2=0,1$; p=0,7	6,0	D'=0,36; $\chi^2=21,4$; p<<0,001	0,840
TNFA-1031 - HLA DQB1					
-1031*t-DQB1*03:02	19,0	D'=0,87; $\chi^2=9,5$; p=0,002	3,0	D'=-0,44; $\chi^2=18,3$; p<<0,001	<<0,001
-1031*c-DQB1*02:01	6,0	D'=0,27; $\chi^2=10,5$; p=0,0012	1,0	D'=0,18; $\chi^2=7,08$; p=0,008	0,004
-1031*t-DQB1*06:02/08	8,0	D'=1,0; $\chi^2=4,5$; p=0,03	20,0	D'=0,9; $\chi^2=13,3$; p=0,0003	<<0,001
-1031*c-DQB1*03:03	5,0	D'=0,6; $\chi^2=20,4$; p<<0,001	1,1	D'=0,29; $\chi^2=2,7$; p=0,1	0,046
-1031*c-DQB1*03:01	6,0	D'=0,09; $\chi^2=1,4$; p=0,4	7,0	D'=0,18; $\chi^2=7,08$; p=0,008	0,77
-1031*c-DQB1*03:04	0	0	0,3	D'=1,0; $\chi^2=4,3$; p=0,04	1,0
-1031*c-DQB1*03:02	0	0	0,76	D'=0,44; $\chi^2=18,3$; p<<0,001	1,0
-1031*t-DQB1*02:02	0	0	11,0	D'=0,66; $\chi^2=3,57$; p=0,06	<<0,001

Сведения об авторах:

Сташкевич Дарья Сергеевна – канд. биол. наук, декан биологического факультета ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», +7(908)0693872, stashkevich_dary@mail.ru

Хромова Елена Борисовна – канд. биол. наук, доцент кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет»

Девальд Инесса Валерьевна – к.м.н., доцент кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет»; доцент кафедры терапии ИДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»

Ходус Елена Андреевна – к.м.н., врач-ревматолог клиники профессора Кинзерского

Бурмистрова Александра Леонидовна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой микробиологии, иммунологии и общей биологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет».

Для ссылки: Тюков Ю.А., Динамика социального статуса ВИЧ-инфицированных пациентов в челябинской области /Тюков Ю.А., Ленивцева А.А., Иванова М.А., Мещихина А.К.// Южно-Уральский медицинский журнал. – 2022. – №1 – С. 105-112.

УДК: 616-053.81

ДИНАМИКА СОЦИАЛЬНОГО СТАТУСА ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ В ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ

Тюков Ю.А., Ленивцева А.А., Иванова М.А., Мещихина А.К.

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

DYNAMICS OF THE SOCIAL STATUS OF HIV-INFECTED PATIENTS IN THE CHELYABINSK REGION

Tyukov Yu. A., Lenivtseva A.A., Ivanova M.A., Meschikhina A.K.

Southern-Urals State Medical University of the RF Ministry of Public Health, Chelyabinsk, Russia

РЕЗЮМЕ

Актуальность темы исследования. Проблема ВИЧ-инфекции сохраняет свою значительность не только в России, но и во многих других странах мира, несмотря на разработку методов профилактики, повышение качества оказания медицинской помощи, совершенствование методов диагностики и лечения.

Цель исследования: провести анализ изменений социального статуса ВИЧ-инфицированных за последние двадцать лет для определения адресной направленности профилактики.

Материалы и методы. В качестве материала для изучения и разбора был использован материал формы №61 государственной статистической отчетности: «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией» в России и Челябинской области за 2000-2020 годы; формы №32 «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам», проведен анализ научных публикаций по теме исследования, проведен аналитический обзор научных публикаций по теме исследования.

Результаты и обсуждение. С 1996 г. в России отмечался резкий рост численности новых случаев инфицирования ВИЧ-инфекцией, что связано с распространением вируса среди потребителей наркотиков. С 2002 г. в России наблюдался значительный рост показателей передачи ВИЧ-инфекции путем незащищенного гетеросексуального контакта, который в настоящее время является главной причиной инфицирования, достигнув в 2020 году 68,0%.

Заболеваемость ВИЧ-инфекцией в Челябинской области остается на высоком уровне. В динамике с 2001 по 2014 гг. отмечалось усиление заболеваемости в 15,4 раза

и в 2014 году интенсивный показатель составил 118,7 на 100 тысяч населения. В последние годы динамика первичной заболеваемости характеризуется ее снижением: 2015 год – 136,0 (количество новых случаев – 4767), 2019 год – 101,9 (3542 новых случая) – снижение на 25,1 % [2].

Часть населения, которое было обследовано на ВИЧ-инфекцию в Челябинской области, обладает положительной динамикой: с 19,7% в 2008 г. до 22,3% в 2014 г. В 2020 г. в реакции иммунного блоттинга выявлено 2691 новых случаев ВИЧ-инфекции (за 2019 г. – 3542), показатель заболеваемости снизился на 23,8%. Количество проводимых в Челябинской области скрининговых обследований на заболеваемость ВИЧ-инфекцией среди населения за исследуемый период увеличилось на 50,4%, при этом наблюдается снижение выявления людей с ВИЧ-положительным статусом на 25,0% (2000 год – 556,1; 2019 год – 432,0 на 100 тысяч исследований).

Также следует отметить, что индекс заболеваемости среди беременных женщин за 2005 год составил 275,1 на 100 тысяч, за 2019 год – 282,7 на 100 тысяч (рост на 5,1 %), что объясняется увеличением полового пути передачи.

Выводы. Развитие распространения ВИЧ-инфекции по Челябинской области связано с генерализованной стадией эпидемии, вовлечением женщин, а также ростом заболеваемости в старших возрастных группах, что определяет необходимость разработки новых стратегий по организации профилактики и медицинского наблюдения пациентов. Необходимо организовать мероприятия, направленные на своевременное выявление ВИЧ-инфицированных.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, эпидемиология ВИЧ-инфицированных, скрининговые обследования, социальная характеристика

SUMMARY

Relevance of the research. The problem of HIV-infection remains significant not only in Russia, but also in many other countries of the world, despite the development of prevention methods, improving the quality of medical care, and improving methods of diagnosis and treatment.

Aim. To study the socio-demographic status of HIV-infected people in the Chelyabinsk region and Russia as a whole over the past 30 years.

Materials and methods. As a material for study and analysis, the material of form №61 of the state statistical reporting was used: “Information on the contingents of patients with HIV-infection” in Russia and the Chelyabinsk region for 2000-2020; form №32 “Information on the provision of medical care to pregnant women, women in childbirth and puerperas”, an analysis of scientific publications on the research topic was carried out, an analytical review of scientific publications on the research topic was carried out.

Results and discussion. Since 1996 Russia has seen a rapid increase in the number of new HIV-infections associated with the spread of the virus in the population of drug users. Since 2002 there has been a high increase in HIV transmission rates in Russia through unprotected heterosexual contacts which is currently the cause of infection. Since 2016 the leading route of HIV-infection is the sexual route of infection which in 2020 was 68%. The share of the surveyed population for HIV-infection in the region is steadily growing from 19,7% in

2008 to 22,3% in 2014. The number of screening examinations conducted in the Chelyabinsk region for the incidence of HIV infection among the population during the study period increased by 50,4%, while there is an increase in the incidence rate of people with HIV-positive status by 25,0% (2000 – 556.1; 2019 – 432,0 per 100 thousand studies).

Conclusions. In recent years the dynamics of primary morbidity has been characterized by its decrease: in 2015 – 136,0 (the number of new cases was 4767), in 2019 – 101,9 (3542 new cases) – a decrease of 25,1%. In 2020 2691 new cases of HIV-infection were detected in the immune blotting reaction (in 2019 – 3542 cases), the incidence rate decreased by 23,8%. Against the background of high coverage of the population by screening in the region, there is a persistent trend of reducing the incidence of HIV-infection.

Keywords: HIV-infection, epidemiological situation, screening examinations, socio-demographic indicators, dispensary observation

Медико-социальная оценка проблемы распространения ВИЧ-инфекции, по мнению ряда специалистов, позволяет выявить причины распространения инфекции и социальных отношений.

В России первый случай ВИЧ-инфекции был выявлен в 1987 году и до 1995 года отмечались низкие показатели заболеваемости. Начиная с 1996 года регистрируется достаточно быстрое увеличение количества новых случаев инфицирования ВИЧ, связанное, в основном, с распространением внутривенного введения наркотиков. С 2002 г. в России прослеживается постоянное увеличение индекса передачи ВИЧ-инфекции путем незащищенного гетеросексуального контакта, который в настоящее время считается причиной заражения более, чем в 40% случаев. Более 70,0% случаев ВИЧ-инфекции связано с половым путем передачи [8].

Через 20 лет после того, как официально были зарегистрированы 1-ые случаи СПИДа, социальный образ людей с ВИЧ-положительным статусом изменился. Инфекция задевает как мужчин гетеросексуальной ориентации, так женщин и детей. Среди ВИЧ-инфицированных лиц быстрыми темпами увеличивается доля женщин, около 90,0% из которых пребывают в репродуктивном возрасте, собственно, что и обуславливает повышенный риск передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку во время беременности и родов. Следовательно, на фоне высоких темпов распространения ВИЧ-инфекции произошла смена преобладающих путей передачи ВИЧ, следствием которой является выход эпидемии за границы групп риска и усиление угрозы распространения инфекции на все слои населения [7].

Впрочем, начиная с 2001 г., доля инфицированных при внутривенном употреблении наркотиков уменьшается. Ведущим стал половой путь передачи ВИЧ. Женщины с положительным ВИЧ-статусом, зарегистрированные в 2005 г., составили 43,3% (в 2003 г. этот коэффициент был 38,5%). При употреблении наркотиков инфицировались 66,9% (в 2003 г. – 73,5%). Из приведенных данных можно сделать вывод о том, что россияне чаще заражаются при половых контактах, и при этом продолжают фиксироваться случаи заражения при потреблении наркотиков [7].

Следует отметить, что в настоящее время в РФ присутствует ряд негативных явлений, усугубляющих эпидемиологическую ситуацию по ВИЧ-инфекции и другим со-

циально-значимым болезням (туберкулез, гепатиты и др.): падение общих показателей здоровья населения, урбанизация, затруднение ритма жизни, широкое распространение зависимостей от психоактивных препаратов (алкоголь, наркотические, лекарственные и токсические препараты, табак). Так как в стране идет смена традиционных ценностных ориентаций, которые до 90-х годов сдерживали распространение социально значимых болезней, то это осложняет удачную борьбу с ВИЧ-инфекцией/СПИДом в РФ.

В Челябинской области впервые ВИЧ-инфекция была отмечена в 1990 г., за период 1990-1998 гг. в регионе выявлялись отдельные случаи заболевания, связанные, в основном, с половым путем передачи. В 1999-2000 гг. наблюдается ударный характер распространения заболевания, что обусловлено увеличением количества лиц, активно употребляющих наркотические средства [2]. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией в Челябинской области находится на постоянно высоком уровне. Так как ВИЧ-инфекция вышла за границы восприимчивых групп, в эпидемический процесс стали вовлекаться все социальные и возрастные группы населения, наибольшая доля людей с ВИЧ-положительным статусом приходится на трудоспособный возраст от 20 до 44 лет. В динамике (2001-2014 гг.) отмечен взлет заболеваемости в 15,4 раза и в 2014 г. интенсивный показатель составил 118,7 на 100 тысяч населения. В 2020 году количество новых выявленных случаев ВИЧ-инфекции составило около 1,5 млн человек, в сравнении с 3,0 млн человек в 1997 году. В 2020 году индекс новых выявленных случаев ВИЧ-инфекции уменьшился на 31% сравнительно с 2010 годом, с 2,1 млн до 1,5 млн. Анализ показателей заболеваемости в Челябинской области с данными по Российской Федерации показал, что с 2003 г. заболеваемость ВИЧ-инфекцией в Челябинской области превышает среднероссийские показатели (в 2014 г. – в 2,03 раза). В Челябинской области активность серологического скрининга на ВИЧ-инфекцию выше общероссийской (19,3% и 23,8 % населения в год, соответственно) [3].

Образованность анкетированных групп лиц невелика, но лица с начальными стадиями инфекции отличаются тем, что большинство (71,0%) не получили и среднего профессионального образования, а число лиц со средним профессиональным образованием (16,8%) и с высшим (4,6%) более, чем вдвое уступает доле респондентов со вторичными проявлениями инфекции. Высокий уровень образования лиц с поздними стадиями болезни (34,5% получили среднее специальное образование, 7,6% обладают незаконченным высшим образованием и 11,9% – высшим) разъясняется их старшим возрастом, так как выявлена прямая мощная взаимозависимость между возрастом и образованием.

Изучение профессиональной загруженности ВИЧ-инфицированных показало, что лица с начальными стадиями болезни пребывают в лучшем положении. Постоянной работой обладают 52,1%, в то время как среди инфицированных с поздними стадиями заболевания постоянная работа есть лишь у каждого пятого пациента. Ориентировочно каждый второй обследуемый с вторичными проявлениями болезни (43,6%) – неработающий инвалид. Изучение профессионального анамнеза показало, что до утверждения диагноза ВИЧ-инфекции 90,0% представителей в обеих группах обладали постоянной работой.

Несущественная профессиональная загруженность у пациентов со вторичными проявлениями заболевания отягощается тем, что 48,9% из них одиноки и могут рассчи-

тивать лишь на себя. Обращает на себя внимание относительно небольшая доля разведенных обследуемых лиц – это объясняется тем, что до заражения доля женатых и замужних в исследуемых контингентах была низка из-за сравнительно молодого возраста. Добавочной трудностью создания личной жизни может стать неразрешенность жилищной проблемы. В совокупности освидетельствованных у большей части жилищные условия были не хуже, чем в целом у населения. Таким образом, 58,8% обследуемых с начальными и 54,3% с поздними стадиями заболевания обладают благоустроенной квартирой, 22,7% и 17,2%, соответственно, – собственным домом. У остальной доли анкетированных групп жилищная проблема не решена, преимущественно остро она стоит у 4,2% обследованных с I-III стадиями и у 1,8% с IV стадией инфекции, которые не располагают определенным местом жительства.

Одним из важных показателей материального положения людей является его среднемесячный достаток. Среднемесячный доход у обследованных с поздними стадиями заболевания достигает низких доходов. Преобладающий (28,6 лиц из 100 обследованных) заработок у инфицированных с IV стадией заболевания не превосходил величину двух прожиточных минимумов. Подавляющее большинство обследованных с начальными стадиями заболевания (30,2 лиц из 100 обследованных) располагали достатком на уровне 3 прожиточных минимумов. Подобным доходом располагает только один из пяти обследуемых со вторичными проявлениями заболевания. 25% всех инфицированных с I-III стадиями заболевания обладали достатком около 4 прожиточных минимумов, что практически в два раза выше, чем у респондентов с поздними стадиями инфекции. Оклад более 4 прожиточных минимумов имели 14,3 из 100 и 4,8 из 100 обследуемых соответственных групп [4].

ВИЧ-инфицирование является не только существенной проблемой, которая изменяет репродуктивное поведение людей, но и создает лишние гигиенические трудности общения в быту. Таким образом, дополнительное внимание исследователей необходимо выделить тем членам семьи, которые делят с ВИЧ-инфицированными семейный заработок и жилую площадь.

В общей сложности половина всех ВИЧ-инфицированных лиц не имеют детей, а другая доля воспитывает, в среднем, одного ребенка. Два ребенка имеет только каждый десятый пациент. Три и более детей есть у 1,6% анкетированных лиц с начальными стадиями заболевания и у 1,3% пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции [5].

В 2000 году на долю людей возрастом от 20 до 29 лет приходилось 87,0 % ВИЧ-инфицированных, в 2019 году – 20,9% (уменьшение в 4,1 раза). Среди женщин и мужчин наблюдается отклонение заболеваемости в более старшие возрастные группы : с 20-29 лет (14,2 %) до 30-39 лет (23,2 %) и до 40-49 лет (40,4 %). Средний возраст мужчин с положительным ВИЧ-статусом возрос за 6 лет (2008-2014 гг.) с $32,1 \pm 0,78$ до $34,6 \pm 0,61$ лет; женщин – с $30,2 \pm 0,78$ до $32,8 \pm 0,74$ лет [3]. Повышение числа пациентов с вновь выявленными случаями ВИЧ-инфекции в возрасте 30-40 лет в 2,5 раза указывает об опасном поведении среди основного населения репродуктивного возраста. Также следует отметить, что возрос коэффициент инфицированности среди беременных женщин: за 2005 год он составил 275,1 на 100 тысяч населения, за 2019 год – 282,7 на 100 тысяч населения (рост на 5,1%) [2].

Количество освидетельствованного населения на ВИЧ-инфекцию в Челябинской области неуклонно увеличивается с 19,7 % в 2008 г. до 22,3 % в 2014 г. Среди обнаруженных лиц, живущих с ВИЧ, преобладают мужчины (62,7% от всех зарегистрированных случаев). Среди мужчин, вставших на диспансерный учет, отмечается рост с 54,1% в 2010 г. до 60 % в 2014 г.

В Челябинской области по данным официальной статистики и зарегистрированным новым случаям по результатам реакции иммунного блота, динамика первичной заболеваемости характеризуется ее снижением: 2015 год – 136,0 на 100 тысяч населения (количество новых случаев – 4767), 2019 год – 101,9 (3542 новых случая) – снижение на 25,1 %. Количество проводимых в 2019 году обследований показало в структуре заболевших ВИЧ-инфекцией 58,5 % мужчин; а по социальному составу среди обследованных были, преимущественно, неработающие – 55,9%. Сохраняется тенденция к снижению числа учащихся средних школ и вузов среди впервые выявленных лиц с положительным ВИЧ-статусом [2].

При анализе путей инфицирования ВИЧ-инфекцией, начиная с 2000 года, в 2019 году отмечается преобладание полового пути передачи — 66,8%, который в последние годы является ведущим путем передачи ВИЧ-инфекции. На долю вертикального пути передачи ВИЧ-инфекции на 2019 приходилось 0,7%. По официальным данным, за все время наблюдения в области родилось 360 детей с установленным диагнозом «ВИЧ-инфекция», общий процент перинатальной передачи составил 4,5%. [2]

В Челябинской области число скрининговых обследований на заболеваемость ВИЧ-инфекцией среди населения за исследуемый период увеличилось на 50,4%, при этом установлено снижение показателя выявляемости практически на 25,0% (2000 год – 556,1; 2019 год – 432,0 на 100 тысяч исследований) [2]. Проведенный анализ доказывает снижение количества недиагностированных случаев инфицирования ВИЧ-инфекцией, что является благоприятным прогностическим признаком.

Количество лиц в Челябинской области, живущих с ВИЧ, которые подлежали диспансерному наблюдению на 1 января 2021 года, составило 35902, а количество людей, которые состояли на диспансерном наблюдении, – 31032. Охвачено диспансерным наблюдением было 86,4% [1].

Масштаб охвата медицинским обследованием на ВИЧ-инфекцию в 2020 году составил 28,8% от количества населения Челябинской области, было проведено 997483 теста. На фоне значительного объема скринингового обследования населения в регионе отмечается устойчивый тренд снижения заболеваемости ВИЧ-инфекцией [1].

ВЫВОДЫ

В настоящее время основным путем передачи ВИЧ-инфекции является половой. В структуре заболевших ВИЧ-инфекцией в настоящее время доминируют мужчины. При этом следует отметить, что происходит смещение возрастной динамики инфицированных в более старшие возрастные группы.

Также, исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод о том, что имеется выраженная общественная неприспособленность людей с ВИЧ-инфекцией. Прогрессирование болезни усугубляет ухудшение социального положения, что выражается пре-

пятствием в общении, тяжелыми взаимоотношениями в семье, ограничением при трудоустройстве.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. GBUZ «Regional Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases». URL: <https://спидцентр.рф/spetsialistam/statistika/> (accessed 10.03.2021) [ГБУЗ “Областной центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями”. URL: <https://спидцентр.рф/spetsialistam/statistika/> (дата обращения : 10.03.2022)].
2. Zorina I.G., Luchinina S.V., Radzikhovskaya M.V. et al. Current trends in the development of HIV infection in the South Ural region. *Nepreryvnoe meditsinskoe obrazovanie i nauka* 2020; (4): 3-9. [Зорина И.Г., Лучинина С.В., Радзиховская М.В. и др. Современные тенденции развития ВИЧ-инфекции в Южноуральском регионе. *Непрерывное медицинское образование и наука* 2020; (4): 3-9].
3. Kon'kova-Rejdman A.B., Seljutina L.I., Kuzjugin N.N. et al. HIV-infection in the South Ural region of Russia at the present stage: the analysis of the epidemiological situation and new approaches to evaluating the effectiveness of the response to the epidemic. *Zhurnal infektologii* 2015; (7): 77-82. [Конькова-Рейдман А.Б., Селютина Л.И., Кузюкин Н.Н. и др. ВИЧ-инфекция в Южно-Уральском регионе России на современном этапе: анализ эпидемиологической ситуации и новые подходы к оценке эффективности системы противодействия эпидемии. *Журнал инфектологии* 2015; (7): 77-82].
4. Larin A.B., Tyukov Yu.A. Influence of the medical-social status of a HIV-infected in Chelyabinsk region on adherence to treatment. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya* 2011; (6). URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/378/30/lang.ru/> (accessed: 10.03.2022) [Ларин А.Б., Тюков Ю.А. Влияние медико-социального статуса ВИЧ-инфицированных в Челябинской области на приверженность лечению. *Социальные аспекты здоровья населения* 2011; (6). URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/378/30/lang.ru/> (дата обращения : 10.03.2022)].
5. Lenok D.V. HIV infection in women of reproductive age (according to the city of Usolye-Sibirskoye). In: Collection of materials of the scientific and practical conference "Drug addiction is a real threat to the security of Russia". Irkutsk; 2008. p. 197-199. [Ленок Д.В. ВИЧ-инфекция у женщин репродуктивного возраста (по данным г. Усолье-Сибирское). В: Сборник материалов научно-практической конференции «Наркомания реальная угроза безопасности России». Иркутск; 2008. с. 197-199].
6. Yasaev I.G. Mass media and the HIV/AIDS situation in Russia. *Sotsiologiya zdorov'ya i meditsiny* 2006; (2): 1-16. [Ясаев И.Г. СМИ и ситуация с ВИЧ/СПИДом в России. *Социология здоровья и медицины* 2006; (2): 1-16]. On conducting behavioral supervision among patients with HIV infection : methodological recommendations №6966-PX dated 09/20/2007. URL: <https://www.dokipedia.ru/document/4364696> (accessed: 10.03.2022). [О проведении поведенческого надзора среди больных ВИЧ-инфекцией : методические рекомендации от 20.09.2007 г. № 6966-PX. URL: <https://www.dokipedia.ru/document/4364696> (дата обращения : 10.03.2022)].
7. Pokrovsky V.V. Wait-and-see strategy. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy* 2015; (1): 4-9. [Покровский В.В. Стратегия выжидания. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы* 2015; (1): 4-9].
8. Reshetnikov A.V., Pavlov S.V. Modern social portrait of the HIV-infected Russian. *Immunologiya* 2018; (2-3): 100-107. [Решетников А.В., Павлов С.В. Современный социальный портрет ВИЧ-инфицированного россиянина. *Иммунология* 2018; (2-3): 100-107].

Сведения об авторах.

Иванова Мария Андреевна, 5 курс, лечебный факультет, ivanovamariya201504@mail.ru, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, лечебный факультет, 454092, Российская Федерация, г.Челябинск, ул. Воровского, 64
ORCID: 0000-00002-2805-0726

Ленивцева Анастасия Александровна, 5 курс, лечебный факультет, lenivtseva-a@mail.ru, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, лечебный факультет, 454092, Российская Федерация, г.Челябинск, ул. Воровского, 64
ORCID: 0000-0003-3433-3746

Мещихина Анастасия Константиновна, 5 курс, лечебный факультет, nastya.mesch@inbox.ru, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, лечебный факультет, 454092, Российская Федерация, г.Челябинск, ул. Воровского, 64
ORCID: 0000-0001-5377-8391

Тюков Юрий Аркадьевич, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, доктор медицинских наук, профессор, tua111@rambler.ru, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, лечебный факультет, 454092, Российская Федерация, г.Челябинск, ул. Воровского, 64

Для ссылки: Богатенков К.А., Методика отсроченного пэт/кт-исследования с 18f-fdg как вспомогательного инструмента для оценки метастатического поражения лимфоузлов у впервые выявленных пациенток с раком шейки матки / Богатенков К.А., Афанасьева Н.Г.// Южно-Уральский медицинский журнал. – 2022. – №1 – С. 113-124.
УДК: 618.146-006.6-06:616.423-033.2-073.756

**МЕТОДИКА ОТСРОЧЕННОГО ПЭТ/КТ-ИССЛЕДОВАНИЯ С 18F-FDG
КАК ВСПОМОГАТЕЛЬНОГО ИНСТРУМЕНТА ДЛЯ ОЦЕНКИ
МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛИМФОУЗЛОВ
У ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ ПАЦИЕНТОК С РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ**

Богатенков К.А., Афанасьева Н.Г.

ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»

DELAYED PET/CT-STUDY WITH 18F-FDG AS AN AUXILIARY TOOL FOR ASSESSING LYMPH NODE METASTATIC LESIONS IN NEWLY DIAGNOSED PATIENTS WITH CERVICAL CANCER

Bogatentkov K.A., Afanasyeva N.G.

Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine

РЕЗЮМЕ

Введение: применение метода комбинированной визуализации позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (*ПЭТ/КТ*) с 18F-фтордезоксиглюкозой (ФДГ), включающей в себя возможности радионуклидной и структурной диагностики, позволяют с большей точностью говорить о наличии или отсутствии метастатического поражения лимфоузлов.

Цель исследования: оценить метастатическое поражение подвздошных лимфатических лимфоузлов с использованием методики отсроченного *ПЭТ/КТ*-исследования с 18F-ФДГ и значений введенного коэффициента *PULSAR*.

Материалы и методы: было проведено 30 первичных и отсроченных *ПЭТ/КТ*-исследований с 18F-ФДГ пациенткам по поводу впервые выявленного рака шейки матки IIIb стадии. Были измерены значения SUV_{max1} и SUV_{max2} в: первичной опухоли шейки матки; неизменной паренхиме печени; пуле крови в аорте; подкожно-жировой клетчатке (ПЖК) ягодичной области; структурно измененных подвздошных, забрюшинных лимфоузлах с повышенным накоплением радиофармацевтического препарата (РФП) (*ПЭТ+/КТ+*); структурно неизмененных подвздошных, забрюшинных лимфоузлах с повышенным накоплением РФП (*ПЭТ-/КТ+*); структурно неизмененных подвздошных, забрюшинных лимфоузлах без повышенного накопления РФП (*ПЭТ-/КТ-*). С целью унификации фонового значения SUV_{max} за точку отсчета была выбрана ПЖК ягодичной области и был введен коэффициент *PULSAR* (*Pathologic Uptake Level to Subcutaneous*

Adipose Ratio), отражающий соотношение SUV_{max} вышеописанных зон интереса к SUV_{max} ПЖК, рассчитанный по формуле $PULSAR = SUV_{max}ROI/SUV_{max}Fat$. Значение коэффициента измерено как в $ПЭТ/КТ_1$, так и в $ПЭТ/КТ_{отср}$ для всех исследуемых локализаций с последующей оценкой градиента изменений значений коэффициента между двумя исследованиями.

Результаты: при оценке изменений значений коэффициента *PULSAR* при $ПЭТ/КТ_1$ и $ПЭТ/КТ_{отср}$ в группах подвздошных и забрюшинных лимфоузлов отмечается рост коэффициента в большинстве лимфоузлов группы $ПЭТ+/КТ+$ обеих локализаций (обобщенная нижняя граница вторично измененных лимфоузлов составляет $\geq 7,93$). Структурно неизмененные лимфоузлы без повышенного накопления РФП ($ПЭТ-/КТ-$) находятся в диапазоне $\leq 6,3$, при $ПЭТ/КТ_{отср}$ изменения их значений выражены незначительно. Группа «серой зоны» $ПЭТ+/КТ-$ забрюшинных лимфоузлов располагается в диапазоне от 6,9 до 8,9, в динамике отмечается расширение диапазона (от 6,6 до 13,0). В общей группе $ПЭТ+/КТ-$ у всех пациентов отмечается переход (по данным $ПЭТ/КТ_{отср}$) из менее подозрительных в более подозрительные группы (без обратного перехода), что является неблагоприятным фактором в отношении метастатического поражения лимфоузлов (обязательно динамическое $ПЭТ/КТ$ -наблюдение этих лимфоузлов с сопоставлением новых значений коэффициента *PULSAR*). Установлены значения *PULSAR*: $< 6,3$ – малая вероятность метастатического поражения; от 6,3 до 7,9 – «серая зона»; $> 7,9$ – более вероятно метастатическое поражение.

Выводы: отсроченное $ПЭТ/КТ$ -исследование позволяет с высокой вероятностью, согласно установленным значениям коэффициента *PULSAR*, уточнить статус забрюшинных и подвздошных лимфоузлов. Установлены диапазоны значений *PULSAR*, позволяющие с высокой вероятностью разделять исследуемые забрюшинные и подвздошные лимфоузлы на: «норму», «серую зону» и «патологию».

Ключевые слова: рак шейки матки, $ПЭТ/КТ$, ^{18}F -ФДГ, коэффициент *PULSAR*, отсроченное $ПЭТ/КТ$ -исследование, подкожно-жировая клетчатка, подвздошные лимфоузлы, забрюшинные лимфоузлы, метастазы

SUMMARY

Introduction: the use of the method of combined imaging of positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT) with ^{18}F -fluorodeoxyglucose which includes the capabilities of radionuclide and structural diagnostics allows us to speak more accurately about the presence or absence of metastatic lesions of the lymph nodes.

Aims: to evaluate metastatic lesions of the iliac lymph nodes using the delayed PET/CT-study with ^{18}F -FDG and the values of the introduced *PULSAR* coefficient.

Materials and methods: 30 primary and delayed PET/CT-studies with ^{18}F -FDG were performed in patients with newly diagnosed stage IIIb cervical cancer. Were measured values SUV_{max1} and SUV_{max2} in: primary tumor of the cervix; unchanged liver parenchyma; pool of blood on the aorta; subcutaneous fatty tissue of the gluteal region; structurally altered iliac, retroperitoneal lymph nodes with increased accumulation of ^{18}F -FDG ($PET+/CT+$); structurally unchanged iliac, retroperitoneal lymph nodes with increased accumulation of ^{18}F -FDG ($PET/CT+$); structurally unchanged iliac, retroperitoneal lymph nodes without increased ac-

cumulation of 18F-FDG (PET-/CT-). In order to unify the background value of SUVmax the subcutaneous adipose tissue of the gluteal region was chosen as a reference point and the PULSAR coefficient (Pathologic Uptake Level to Subcutaneous Adipose Ratio) was introduced, reflecting the ratio of SUVmax of the above-described zones of interest to SUVmax of the subcutaneous tissue, calculated using the PULSAR formula = $SUV_{maxROI}/SUV_{maxFat}$. The value of the coefficient was measured in both PET/CT1 and PET/CT delayed for all studied localizations with subsequent assessment of the gradient of changes in coefficient values between the two studies.

Results: when assessing changes in the PULSAR coefficient values during PET/CT1 and PET/CT delayed in the groups of iliac and retroperitoneal lymph nodes an increase in the coefficient was observed in most lymph nodes of the PET+/CT+ group of both localizations (the generalized lower limit of secondary changed lymph nodes is $\geq 7,93$). Structurally unchanged lymph nodes without increased accumulation of 18F-FDG (PET-/CT-) are in the range of $\leq 6,3$ with PET/CT delayed, changes in their values are insignificant. The group of "gray zone" PET+/CT- retroperitoneal lymph nodes is in the range from 6,9 to 8,9, in dynamics there is an expansion of the range (from 6,6 to 13,0). In the general group PET+/CT- all patients showed a transition (according to PET/CT delayed scan) from less suspicious to more suspicious groups (without a reverse transition), which is an unfavorable factor in relation to metastatic lesions of lymph nodes (dynamic PET/CT observation of these lymph nodes with a comparison of the new values of the PULSAR coefficient). The PULSAR values were established: $< 6,3$ – low probability of metastatic lesion; from 6,3 to 7,9 – "gray zone"; $> 7,9$ – metastatic disease is more likely.

Conclusions: delayed PET/CT examination allows with a high probability according to the established values of the PULSAR coefficient to clarify the status of the retroperitoneal and iliac lymph nodes. The ranges of PULSAR values have been established allowing with a high probability to divide the studied retroperitoneal and iliac lymph nodes into: "normal", "gray zone" and "pathology".

Keywords: cervical cancer, PET/CT, 18F-FDG, PULSAR ratio, delayed PET/CT-examination, subcutaneous fat, iliac lymph nodes, retroperitoneal lymph nodes, metastases

ВВЕДЕНИЕ

Рак шейки матки занимает не последнее место в структуре заболеваемости женского населения в Российской Федерации [1], и, несмотря на все успехи лечебно-диагностической тактики ведения пациенток с данной нозологией, общая выживаемость прямо зависит от точной оценки местной распространенности и наличия, либо отсутствия отдаленного поражения в сочетании со своевременной лечебной тактикой [2]. Рак шейки матки преимущественно относится к местно-распространенным формам злокачественных новообразований, однако при выраженном локальном деструктивном росте высок риск наличия гематогенного [3] и лимфогенного [4] метастазирования, наиболее значим риск метастатического поражения регионарных и отдаленных лимфоузлов. Особое значение имеет роль выбора диагностических методов оценки состояния первичной опухоли и лимфоузлов. Методы лучевой диагностики, основывающиеся на структурной оценке зоны визуализации (УЗИ, МРТ, КТ), высокоинформативны в оценке состояний

первичной опухоли шейки матки [4, 5], однако их возможности идентификации регионарного/отдаленного метастатического поражения основываются лишь на структурных изменениях параметров лимфоузлов, таких как форма и размер, что, в свою очередь, ведет к большому количеству как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов. Применение метода комбинированной визуализации позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (*ПЭТ/КТ*) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, включающей в себя возможности радионуклидной и структурной диагностики, позволяют с большей точностью говорить о наличии или отсутствии метастатического поражения лимфоузлов [6, 7, 8]. Использование метода оценки *ПЭТ/КТ*-данных – максимального значения стандартизированного уровня накопления (SUV_{max}) РФП в зоне интереса (ROI) дает возможность с большей долей вероятности высказаться о наличии/отсутствии патологического опухолевого процесса [9].

Значения SUV_{max} коррелируют с выраженностью гликолиза в зоне измерения (ROI) с применением наиболее часто используемого РФП – ^{18}F -ФДГ [10]. Данный РФП не является туморотропным, вследствие чего значения SUV_{max} могут повышаться в зонах воспаления [10], что может привести к ложноположительным результатам. Отличие метастатически пораженных подвздошных, забрюшинных лимфоузлов от воспалительно измененных лимфоузлов является важным критерием для ведения рака шейки матки, и, с учетом технической сложности хирургического доступа к лимфоузлам забрюшинного пространства и подвздошных областей с целью гистологической верификации – ошибочная диагностика состояния лимфатических узлов с использованием метода *ПЭТ/КТ* может привести к неправильному выбору лечебной тактики пациентов с раком шейки матки.

Цель исследования заключалась в оценке метастатического поражения подвздошных и лимфатических лимфоузлов с использованием методики отсроченного *ПЭТ/КТ*-исследования с ^{18}F -ФДГ и значений введенного коэффициента *PULSAR*.

Задачи исследования:

- установление диапазона значений SUV_{max} при *ПЭТ/КТ₁* и *ПЭТ/КТ_{отср}* и установление градиента изменения диапазона значений: первичной опухоли шейки матки; неизменной паренхимы печени; пула крови на аорте; подкожно-жировой клетчатки (ПЖК) ягодичной области; структурно измененных подвздошных, забрюшинных лимфоузлах с повышенным накоплением РФП (*ПЭТ+/КТ+*); структурно неизмененных подвздошных, забрюшинных лимфоузлах с повышенным накоплением РФП (*ПЭТ+/КТ-*); структурно неизмененных подвздошных, забрюшинных лимфоузлах без повышенного накопления РФП (*ПЭТ-/КТ-*);

- установления зон с наименее и наиболее выраженным диапазоном значений SUV_{max} при *ПЭТ/КТ₁* и *ПЭТ/КТ_{отср}*;

- введение и расчет коэффициента, отражающий соотношение значений SUV_{max1} и SUV_{max2} к значениям SUV_{max1} и SUV_{max2} зоны наименее выраженного диапазона изменения SUV_{max} ;

- установить значения коэффициента или диапазон значений, на основании которого можно судить о наличии, либо отсутствии метастатического поражения в группе «серой зоны» (*ПЭТ+/КТ-*).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В условиях отделения радионуклидной диагностики Челябинского областного клинического центра онкологии и ядерной медицины с 2020 по 2021 год было проведено 30 первичных и отсроченных *ПЭТ/КТ*-исследований с ^{18}F -ФДГ пациенткам по поводу впервые выявленного рака шейки матки IIIb стадии.

Для минимизации риска получения ложноположительных или ложноотрицательных результатов и большей информативности в идентификации метастатического поражения применена методика отсроченного *ПЭТ/КТ*-исследования (*ПЭТ/КТ_{отср}*) [11]. Стандартная методика *ПЭТ/КТ*-исследования включает в себя: внутривенное введение РФП ^{18}F -ФДГ и проведение *ПЭТ/КТ*-исследования через 60 минут в режиме «Whole body». В методику *ПЭТ/КТ_{отср}* включено дополнительное *ПЭТ/КТ*-исследование (с низкодозовой КТ для минимизации лучевой нагрузки) через 120 минут после введения РФП.

По гистологическому типу пациентки распределились следующим образом: плоскоклеточный рак ($n=26$), аденокарцинома ($n=4$). Были измерены значения SUV_{max1} и SUV_{max2} в: первичной опухоли шейки матки; неизменной паренхиме печени; пуле крови на аорте; подкожно-жировой клетчатке (ПЖК) ягодичной области; структурно измененных подвздошных, забрюшинных лимфоузлах с повышенным накоплением РФП (*ПЭТ+/КТ+*); структурно неизмененных подвздошных, забрюшинных лимфоузлах с повышенным накоплением РФП (*ПЭТ-/КТ+*); структурно неизмененных подвздошных, забрюшинных лимфоузлах без повышенного накопления РФП (*ПЭТ-/КТ-*). Значения получены при использовании одинакового размера ROI (зоны интереса), измерением в аналогичных анатомических локализациях и на одинаковых уровнях (*ПЭТ/КТ₁* и *ПЭТ/КТ_{отср}*).

Понятие «структурно измененные лимфоузлы с повышенным накоплением РФП (*ПЭТ+/КТ+*)» включало в себя: размеры лимфоузла по короткой оси ≥ 15 мм (согласно критериям RECIST 1.1) и наличие повышенного накопления РФП в его проекции (при визуальной оценке больше фонового распределения РФП в печени); структурно неизмененные лимфоузлы с повышенным накоплением РФП (*ПЭТ+/КТ-*): лимфоузлы размерами по короткой оси 10-15 мм (согласно критериям RECIST 1.1) и наличие повышенного накопления РФП в его проекции (при визуальной оценке больше фонового распределения РФП в печени); структурно неизмененные лимфоузлы без повышенного накопления РФП (*ПЭТ-/КТ-*): лимфоузлы размерами по короткой оси ≤ 10 мм, без повышенного накопления РФП в его проекции (при визуальной оценке сопоставимо с фоновым распределением РФП пула крови на аорте).

Фоновое распределение РФП в печени вариативно у каждого пациента и зависит от наличия или отсутствия диффузных изменений печени, введенной дозы РФП, времени ожидания проведения исследования после введения РФП. Несмотря на этот факт, значение SUV_{max} распределения РФП в печени широко используется в критериях оценки эффективности опухолевого процесса на проводимое лечение, например, Deuavillae, PERCIST, однако в случае настоящего исследования было необходимо использование значений SUV_{max} зоны, наименее подверженной изменению от внешних или внутренних факторов. Такой зоной является ПЖК, в зависимости от соотношения с которой всех зон измеряемого повышенного распределения РФП, выраженной в виде коэффициента,

установлены сопоставимые между собой статистически значимые результаты в общей выборке пациентов.

С целью унификации фонового значения SUV_{max} за точку отсчета была выбрана ПЖК ягодичной области и был введен коэффициент *PULSAR* (*Pathologic Uptake Level to Subcutaneous Adipose Ratio*), отражающий соотношение SUV_{max} вышеописанных зон интереса к SUV_{max} ПЖК, рассчитанный по формуле $PULSAR = SUV_{max}ROI/SUV_{max}Fat$. Значение коэффициента измерено как в ПЭТ/КТ₁, так и в ПЭТ/КТ_{отср} для всех исследуемых локализаций, с последующей оценкой градиента изменений значений коэффициента между двумя исследованиями.

Для статистических расчетов были использованы методы описательной статистики и парный t-критерий Стьюдента. Уровень значимости для проверки гипотезы составил 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

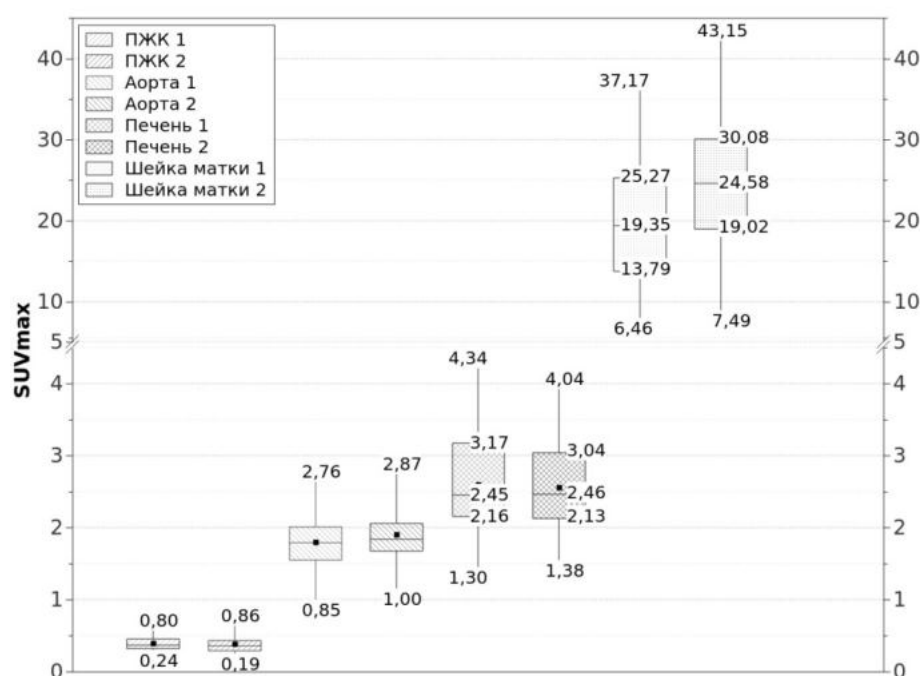


Рисунок 1: Изменение значений SUV_{max1} и SUV_{max2} при ПЭТ/КТ₁ и ПЭТ/КТ_{отср}

Таблица 1 (Изменение значений SUV_{max} при ПЭТ/КТ₁ и ПЭТ/КТ_{отср} в исследуемых локализациях)

	SUV_{max} ШМ1	SUV_{max} ШМ2	SUV_{max} ПЖК1	SUV_{max} ПЖК2	SUV_{max} Аорта1	SUV_{max} Аорта2	SUV_{max} Печень1	SUV_{max} Печень2
Медиана	19.350	24.580	0.365	0.355	1.785	1.835	2.450	2.465
Диапазон	30.710	35.660	0.560	0.670	1.910	1.870	3.040	2.660
Минимум	6.460	7.490	0.240	0.190	0.850	1.000	1.300	1.380
Максимум	37.170	43.150	0.800	0.860	2.760	2.870	4.340	4.040

Получены и представлены значения SUV_{max1} и SUV_{max2} . Наибольший прирост SUV_{max} отмечался в первичной опухоли шейки матки у всех пациенток без исключений, что говорит о выраженном гликолизе в опухолевой ткани (рисунок 1). Значения SUV_{max} в первичном опухолевом очаге кратно превосходят фоновые значения SUV_{max} ПЖК, печени и аорты, а большой разброс значений может говорить о различии в гистологическом типе опухоли, степени дифференцировки и размерах. Изменения значений SUV_{max} в проекции пула крови на аорте, структурно неизменной паренхиме печени и ПЖК минимальны, однако большой разброс значений SUV_{max} в печени и аорте (таблица 1) относительно ПЖК может говорить о наличии слабо выраженных воспалительных изменений, что само по себе очень вариативно и не может быть спрогнозировано. Изменения значений SUV_{max} в ПЖК (в пределах 0,1) и небольшой разброс значений позволяет использовать эту область как референсную.

Согласно парному t-критерию Стьюдента гипотеза о том, что SUV_{max1} меньше SUV_{max2} с высокой вероятностью и статистической значимостью подтверждается динамикой изменения SUV_{max} в первичной опухоли и опровергается в локализациях без злокачественного/метастатического поражения (таблица 2.1). При альтернативной гипотезе, когда SUV_{max1} больше SUV_{max2} , значения вероятности статистически незначимы ни в одной локализации измерения SUV_{max1} и SUV_{max2} (таблица 2.2), однако что в первом случае, что во втором нулевая гипотеза, которая по умолчанию обозначена как $SUV_{max1} = SUV_{max2}$, хотя и с меньшей вероятностью, но подтверждается в динамике изменений SUV_{max} ПЖК1 и SUV_{max} ПЖК2 среди других локализаций.

Таблица 2.1 (парный t-критерий Стьюдента. Условие $SUV_{max1} < SUV_{max2}$)

<i>ПЭТ/КТ 1</i>	<i>ПЭТ/КТ отср</i>	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
SUV_{max} ШМ1	- SUV_{max} ШМ2	-9.328	29	<0.001
SUV_{max} ПЖК1	- SUV_{max} ПЖК2	0.916	29	0.816
SUV_{max} Аорта1	- SUV_{max} Аорта2	-2.235	29	0.017
SUV_{max} Печень1	- SUV_{max} Печень2	0.721	29	0.762

Таблица 2.2 (парный t-критерий Стьюдента. Условие $SUV_{max1} > SUV_{max2}$)

<i>ПЭТ/КТ 1</i>	<i>ПЭТ/КТ отср</i>	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
SUV_{max} ШМ1	- SUV_{max} ШМ2	-9.328	29	1.000
SUV_{max} ПЖК1	- SUV_{max} ПЖК2	0.916	29	0.184
SUV_{max} Аорта1	- SUV_{max} Аорта2	-2.235	29	0.983

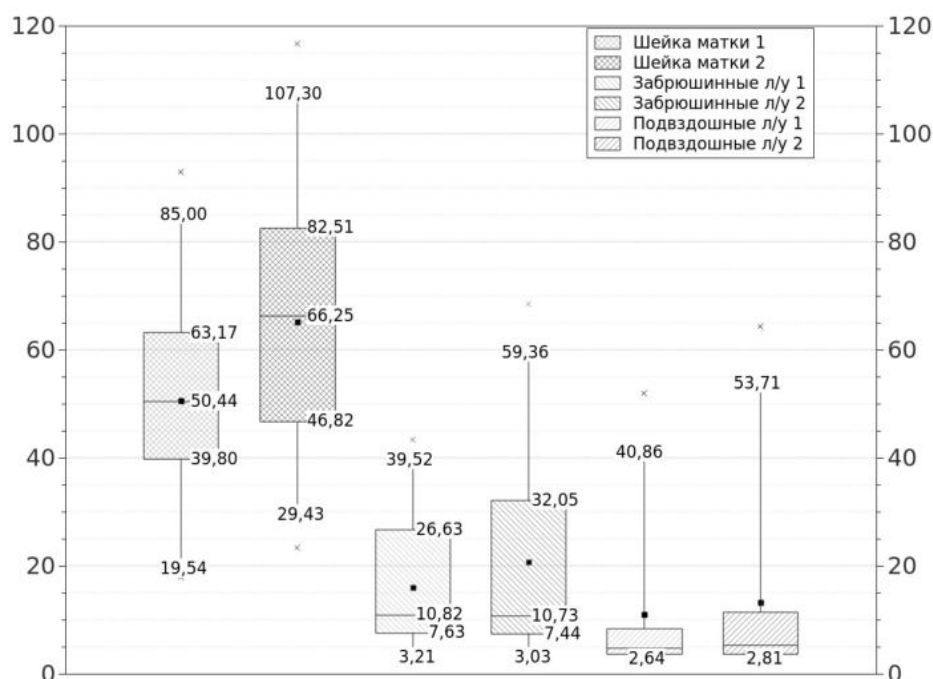


Рисунок 2: Изменение коэффициента PULSAR при отсроченном исследовании

Таблица 3 (парный t-критерий Стьюдента. Условие $SUV_{max1} < SUV_{max2}$)

<i>ПЭТ/КТ₁</i>	<i>ПЭТ/КТ_{отср}</i>	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
<i>SUV_{max} ШМ1</i>	- <i>SUV_{max} ШМ2</i>	-9.328	29	<0.001
<i>PULSAR ШМ1</i>	- <i>PULSAR ШМ2</i>	-7.154	29	<0.001
<i>SUV_{max} забрюш. л/у1</i>	- <i>SUV_{max} забрюш. л/у2</i>	-2.357	29	0.013
<i>PULSAR забрюш. л/у1</i>	- <i>PULSAR забрюш. л/у2</i>	-2.660	29	0.006
<i>SUV_{max} подвздош. л/у1</i>	- <i>SUV_{max} подвздош. л/у2</i>	-3.730	29	<0.001
<i>PULSAR подвздош. л/у1</i>	- <i>PULSAR подвздош. л/у2</i>	-3.199	29	0.002

При расчете коэффициента *PULSAR* и оценке изменения его в динамике (рисунок 2) отмечается рост значений во всех злокачественных образованиях шейки матки ($p < 0,001$). Рост показателей коэффициента в случае с забрюшинными и подвздошными лимфоузлами также статистически значим ($p < 0,006$ и $p < 0,002$, соответственно), что видно из таблицы 3, статистическая вероятность со значениями изменения SUV_{max} и *PULSAR* несколько различается в оценке забрюшинных лимфоузлов, с преимуществом *PULSAR* ($p < 0,013$ и $p < 0,006$ соответственно), в оценке подвздошных лимфоузлов статистическая вероятность со значениями изменения SUV_{max} и *PULSAR* сходна. Изменения значений *PULSAR* и SUV_{max} в динамике наблюдений статистически значимы. На диаграммах «квартильного распределения» (рисунок 2) можно отметить, что значения коэффициента

PULSAR ниже уровня медианы изменяются незначительно, что говорит о том, что изменение значений в лимфоузлах групп *ПЭТ+/КТ-* и *ПЭТ-/КТ-* менее выражено.

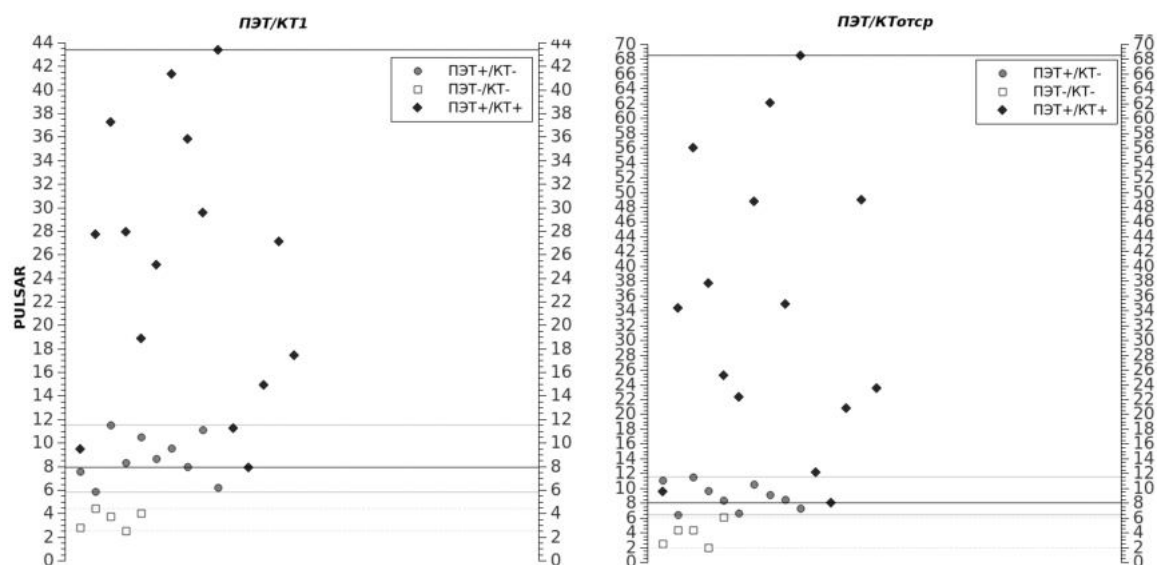


Рисунок 3: Распределение значений *PULSAR* в динамике измерений подвздошных лимфоузлов в зависимости от групп (*ПЭТ+/КТ+*, $n=15$; *ПЭТ-/КТ-*, $n=5$; *ПЭТ+/КТ-*, $n=10$)

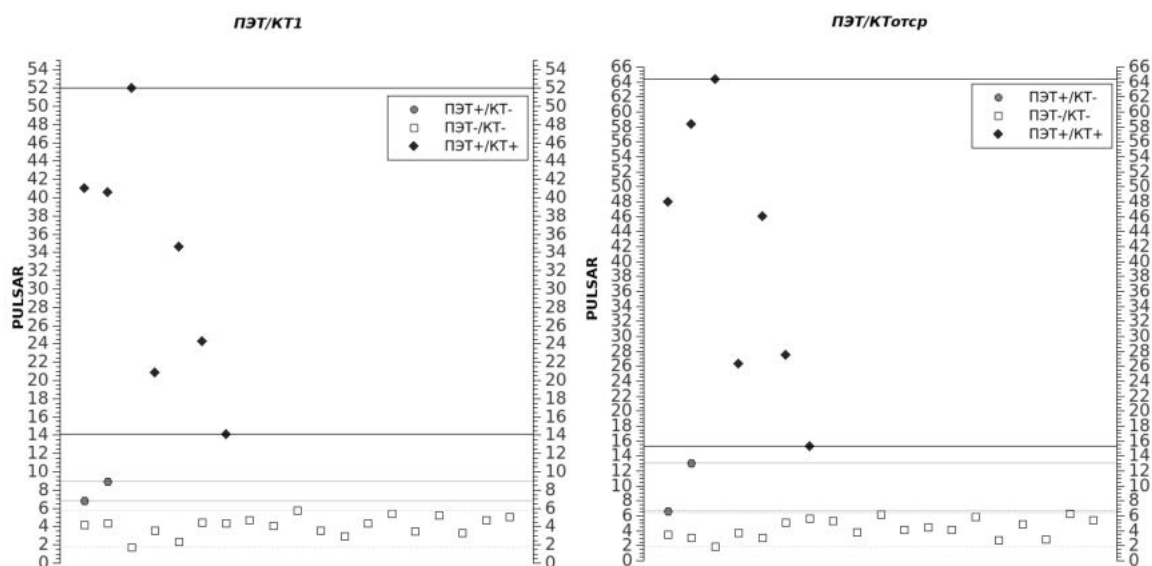


Рисунок 4: Распределение значений *PULSAR* в динамике измерений забрюшинных лимфоузлов в зависимости от групп (*ПЭТ+/КТ+*, $n=17$; *ПЭТ-/КТ-*, $n=21$; *ПЭТ+/КТ-*, $n=2$)

При оценке изменений значений *PULSAR* при $ПЭТ/КТ_1$ и $ПЭТ/КТ_{отср}$ в группах подвздошных и забрюшинных лимфоузлов отмечается рост коэффициента в большинстве лимфоузлов группы $ПЭТ+/КТ+$ обеих локализаций (обобщенная нижняя граница вторично измененных лимфоузлов составляет $\geq 7,93$), однако обращает на себя внимание неизменность нижней границы диапазона в группе подвздошных лимфоузлов, что, вероятно, говорит о низкой пролиферативной активности опухолевых клеток в единичных лимфоузлах. Структурно неизмененные лимфоузлы без повышенного накопления РФП ($ПЭТ-/КТ-$) находятся в диапазоне $\leq 6,3$, в динамике изменения их значений выражены незначительно. Группа «серой зоны» $ПЭТ+/КТ-$ забрюшинных лимфоузлов располагается в диапазоне от 6,9 до 8,9, в динамике отмечается расширение диапазона (от 6,6 до 13,0), что говорит о том, что единичный лимфоузел без отсутствия структурных изменений, согласно градиенту изменений значений коэффициента, проявляет паттерн метастатически пораженного. Если разложить группу обобщенных лимфоузлов $ПЭТ+/КТ-$ в границы значений: $< 6,3$ (норма), от 6,3 до 7,9 (серая зона) и $> 7,9$ (патология), то лимфоузлы, значение *PULSAR* которых на $ПЭТ/КТ_1$ было $< 6,3$ ($n=2$; норма) – на $ПЭТ/КТ_{отср}$ у всех лимфоузлов отмечается рост значений коэффициента (минимум на 0,58), и в связи с этим они перешли в группу подозрительных («серая зона»). В границе «серой зоны» ($n=1$) на $ПЭТ/КТ_1$ определялся 1 лимфоузел, у которого на $ПЭТ/КТ_{отср}$ отмечался рост значений коэффициента (+3,47), в связи с чем он перешел в группу «патология», что с высокой вероятностью говорит о его метастатическом поражении. В группе «патология» ($n=9$) ни в одном случае не отмечалось значимого снижения уровня значений коэффициента до предела перехода в «серую зону», что означает, что лимфоузлы более вероятно метастатически поражены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Коэффициент *PULSAR* является точным и диагностически значимым методом наряду с SUV_{max} в рамках данного исследования, однако необходимо проведение дальнейших исследований на большей выборке пациентов.

Установлена статистически значимая зависимость роста значений SUV_{max} и *PULSAR* в группах: первичной опухоли, метастатически пораженных лимфоузлов ($ПЭТ+/КТ+$) и отсутствие значимого роста в измеряемых зонах без метастатического поражения (печень, аорта и подкожно-жировая клетчатка), что позволяет говорить о выраженности гликолиза в патологически измененной опухолевой ткани и слабой выраженности гликолиза в структурно неизменной ткани.

Большой разброс значений SUV_{max} и *PULSAR* в группах первичной опухоли и метастатически измененных лимфоузлов всегда выше разброса значений SUV_{max} и *PULSAR* в группе неизмененных лимфоузлов ($ПЭТ-/КТ-$), и пересекается в зоне нижней границы с диапазоном значений SUV_{max} и *PULSAR* лимфоузлов сомнительной группы ($ПЭТ+/КТ-$), осложняя тем самым интерпретацию «серой зоны». Лимфоузлы $ПЭТ+/КТ-$ всегда представляют собой сложность в дифференциальной диагностике между метастатическим поражением и воспалительными изменениями, однако с учетом установленного в данном исследовании факта, что опухолевая ткань практически всегда отличается повышением уровня гликолиза во времени, нежели в структурно неизмененных

локализациях или при возможных слабовыраженных воспалительных изменениях (на примере диапазона SUV_{max} значений печени и аорты), то за счет роста значений $PULSAR$ в части лимфоузлов группы $ПЭТ+/КТ-$ может позволять предположить их метастатическое поражение. В данном исследовании установлены значения $PULSAR$ на $ПЭТ/КТ_1$: $<6,3$ – малая вероятность метастатического поражения; от 6,3 до 7,9 – «серая зона»; $>7,9$ – более вероятно метастатическое поражение.

В случае «серой зоны» оправданным является применение методики отсроченного $ПЭТ/КТ$ -исследования. Если разница значений $PULSAR$ при $ПЭТ/КТ_1$ и $ПЭТ/КТ_{отср}$ позволяет переместить лимфоузлы из группы «серой зоны» в «норму», вероятность метастатического поражения низкая, если нет или, наоборот, отмечается переход лимфоузлов в группу «патология» – более вероятно метастатическое поражение. В настоящем исследовании в общей группе $ПЭТ+/КТ-$ у всех пациентов отмечался переход из менее подозрительных в более подозрительные группы (без обратного перехода), что является неблагоприятным фактором в отношении метастатического поражения лимфоузлов (обязательно динамическое $ПЭТ/КТ$ наблюдение этих лимфоузлов с сопоставлением новых значений коэффициента $PULSAR$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение коэффициента $PULSAR$ позволяет не делать поправки в измерениях на фоновое вариативно изменчивое значение накопления РФП в неизменной паренхиме печени (SUV_{max}), используемое как косвенная граница между метастатическим поражением и неметастатическими изменениями. В данном исследовании установлены диапазоны значений $PULSAR$, позволяющие с высокой вероятностью разделять исследуемые забрюшинные и подвздошные лимфоузлы на «норму», «серую зону» и «патологию». Использование методики отсроченного $ПЭТ/КТ$ -исследования находит подтверждение, что градиент изменений значений SUV_{max} и $PULSAR$ сопоставим между собой и наиболее выражен в первичной опухоли и метастатически пораженных лимфоузлах. $ПЭТ/КТ_{отср}$ позволяет с высокой вероятностью, согласно установленным значениям коэффициента $PULSAR$, уточнить статус структурно неизменных лимфоузлов с повышенным накоплением РФП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. The state of oncological care for the population of Russia in 2019. Moscow : MNI OI im. P.A. Gercena; 2020 [Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2020].
2. Marth C., Landoni F., Mahner S. et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2017; 28(suppl.4): iv72-iv83.
3. Du R., Li L., Ma S. et al. Lymph nodes metastasis in cervical cancer: Incidences, risk factors, consequences and imaging evaluations. Asia Pac J Clin Oncol 2018; 14(5): e380-e385.
4. Yin Z., Tang H., Li L. et al. Impact of sites versus number of metastases on survival of patients with organ metastasis from newly diagnosed cervical cancer. Cancer management and research 2019; 11: 7759-7766.

5. Otero-García M.M., Mesa-Álvarez A., Nikolic O. et al. Role of MRI in staging and follow-up of endometrial and cervical cancer: pitfalls and mimickers. *Insights Imaging* 2019; 10(1):19.
6. Goldberg Y., Siegler Y., Segev Y. The added benefit of transvaginal sonography in the clinical staging of cervical carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020; 99: 312-316.
7. Yu W., Kou C., Bai W. et al. The diagnostic performance of PET/CT scans for the detection of para-aortic metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: A meta-analysis. *PLoS ONE* 2019; 14(7): e0220080.
8. Li K., Sun H., Guo Q. Combinative evaluation of primary tumor and lymph nodes in predicting pelvic lymphatic metastasis in early-stage cervical cancer: A multiparametric PET-CT study. *Eur J Radiol* 2019; 113: 153-157.
9. Annovazzi A., Rea S., Vici P. Dual-time ^{18}F -FDG PET/CT for the detection of liver metastases in breast cancer. *Nucl Med Commun.* 2018; 39: 1183-1189.
10. Sarker A., Im H.-J., Cheon G.J. et al. Prognostic Implications of the SUVmax of Primary Tumors and Metastatic Lymph Node Measured by ^{18}F -FDG PET in Patients With Uterine Cervical Cancer. *Clin Nucl Med* 2016; 41(1): 34-40.
11. Parghane R.V., Basu S. Dual-time point ^{18}F -FDG-PET and PET/CT for Differentiating Benign From Malignant Musculoskeletal Lesions: Opportunities and Limitations. *Semin Nucl Med* 2017; 47(4): 373-391.

Сведения об авторах:

Богатенков Кирилл Алексеевич – врач рентгенолог отделения радионуклидной диагностики ГБУЗ «Челябинский областной центр онкологии и ядерной медицины», старший лаборант кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск, kiribo@inbox.ru, 89525190686

Афанасьева Надежда Геннадьевна – к.м.н., заведующая отделением радионуклидной диагностики ГБУЗ «Челябинский областной центр онкологии и ядерной медицины», доцент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск

Вклад авторов:

Разработка концепции, дизайна, анализ, интерпретация данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания – Богатенков К.А.

Окончательное утверждение на представление рукописи – Афанасьева Н.Г.

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

Для ссылки: Евстафеева Е.А. Качество жизни женщин с благоприятным и неблагоприятным течением рака молочной железы / Евстафеева Е.А., МIRONCHENKO M.H.// Южно-Уральский медицинский журнал. – 2022. – №1 – С. 125-130.
УДК 159.9

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ЖЕНЩИН С БЛАГОПРИЯТНЫМ И НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ТЕЧЕНИЕМ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Евстафеева Е.А.^{1,2}, МIRONCHENKO M.H.^{2,3}

¹ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», 454001 г. Челябинск, ул. Братьев Кашириных, 129

²Национальный исследовательский Томский государственный университет, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36

³ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», 454087 г. Челябинск, ул. Блюхера, 42

QUALITY OF LIFE OF WOMEN WITH FAVORABLE AND UNFAVORABLE COURSE OF BREAST CANCER

Evstafeeva E.A.^{1,2}, Mironchenko M.N.^{2,3}

¹Chelyabinsk State University, 454001, Chelyabinsk, Bratiev Kashirinykh Str., 129

²Tomsk National Research State University, 634050, Tomsk, Lenin Ave, 36

³Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, 454087, Chelyabinsk, Blyukher Str., 42

РЕЗЮМЕ

Актуальность исследования обусловлена увеличением в России количества женщин, заболевших раком молочной железы. Сегодня рак молочной железы является ведущей онкологической патологией у женщин, приводящей к ухудшению здоровья, потере трудоспособности, инвалидности и ранней смерти. В нашей работе представлены результаты сравнительного анализа показателей качества жизни у женщин, больных раком молочной железы, с благоприятным и неблагоприятным течением болезни. В группу с благоприятным течением болезни включались женщины, больные раком молочной железы, в случае наступления полной ремиссии; стабилизации болезни. В группу женщин с неблагоприятным течением рака молочной железы включались пациенты в случае генерализации процесса, рецидива, прогрессии опухоли. У всей выборки женщин оценивались показатели качества жизни (физическое, психическое и социальное функционирование) с помощью методики SF-36. Всего в исследовании приняли участие 202 женщины с диагнозом рака молочной железы с благоприятным (N=149) и неблагоприятным (N=53) течением болезни. Результаты сравнительного анализа показали отсутствие достоверных различий в показателях качества жизни между группой жен-

щин, больных раком молочной железы, с благоприятным течением заболевания и группой женщин с неблагоприятным течением болезни.

Ключевые слова: онкопсихология, рак молочной железы, качество жизни, благоприятное и неблагоприятное течение онкозаболевания

SUMMARY

The relevance of the study is due to the increase in the number of women with breast cancer in Russia and the need to improve their quality of life. Our work presents the results of a comparative analysis of the indicators of the quality of life of women with breast cancer with a favorable and unfavorable course of the disease. The group with a favorable course of the disease included women with breast cancer at the stage of complete remission and stabilization of the disease. The group of women with an unfavorable course of breast cancer included patients in the case of generalization of the process, relapse, and tumor progression. The entire sample of women was evaluated for quality of life indicators using the SF-36 method. The study involved 202 women diagnosed with breast cancer with a favorable (N=149) and unfavorable (N=53) course of the disease. The comparative analysis did not reveal significant differences in quality of life indicators between the group of women with breast cancer with a favorable course of the disease and the group of women with an unfavorable course of the disease. Both groups have low quality of life values.

Keywords: oncopsychology, breast cancer, quality of life, favorable and unfavorable course of cancer

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы входит в группу наиболее распространенных видов рака во всем мире. В 2020 г. в мире выявлено 2,26 миллиона новых случаев рака молочной железы, 685 тысяч от него скончались (Всемирная организация здравоохранения, 2021). В России рак молочной железы является ведущей онкологической патологией у женщин, которая приводит к ухудшению здоровья, потере трудоспособности, инвалидности и ранней смерти.

Несмотря на достижения медицины в диагностике, системе профилактики, уменьшении агрессивности лечения женщин, больных раком молочной железы, специалистам требуются дополнительные критерии для оценки эффективности лечения данного онкозаболевания.

В современной онкологии таким важным дополнительным критерием, связанным с прогнозом выживаемости, является качество жизни женщин [1, 2]. Показатель качества жизни дает возможность оценить эффективность программы лечения с последующей ее коррекцией [3].

Методология исследования качества жизни позволяет измерить ключевые аспекты жизнедеятельности человека и изучить на основании его самооценки изменения физического, психологического и социального функционирования [4]. Качество жизни – интегральная характеристика физического, психического и социального функционирования здорового и больного человека, основанная на его субъективном восприятии [5]. Поэтому исследование качества жизни женщин, больных раком мо-

лочной железы, дает возможность выявить факторы, влияющие на течение болезни и прогноз выживаемости.

В рамках биопсихосоциального подхода Вассерман Л.И. предлагает рассматривать качество жизни как сложный психосоциальный конструкт, «как совокупность переживаний и отношений человека (больного или здорового), которые органично связаны с субъективным пониманием ценности здоровья и потребностями в самореализации, в том числе и в условиях болезни». Он указывает, что «связанное со здоровьем качество жизни будет в значительной мере определяться отношением к здоровью как жизненной ценности, осознание которой в полной мере приходит с болезнью» [6].

Данный подход позволяет изучить психологическую структуру качества жизни, ее компоненты, определяющие адаптационный потенциал и социальную активность личности, исходя из ее актуальных потребностей и реальной жизненной ситуации человека [6].

Таким образом, целью данного исследования являлось изучение ключевых аспектов качества жизни женщин, больных раком молочной железы, с благоприятным и неблагоприятным течением заболевания.

Гипотеза исследования заключалась в предположении о том, что оценка качества жизни у женщин, больных раком молочной железы и имеющим благоприятное течение заболевания, будет выше по сравнению с оценкой качества жизни женщин с неблагоприятным течением онкозаболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методы исследования: опрос, методы описательной статистики, сравнительный анализ (с использованием непараметрического критерия U-Манна-Уитни). Статистическая обработка данных осуществлялась в программе SPSS Statistics.

В исследовании приняли участие 202 женщины в возрасте от 26 лет до 80 лет, проживающие в России. В первую клиническую группу вошли женщины (N=149), больные раком молочной железы, с благоприятным течением болезни. Под благоприятным течением болезни понимается полная ремиссия (полное исчезновение всех опухолевых проявлений заболевания, подтвержденное теми же методами исследования, которыми эти изменения выявлялись, и, при необходимости, дополнительными методами исследования); стабилизация болезни (незначительный рост или уменьшение опухоли без появления новых очагов поражения, при котором невозможно отнести эти изменения ни к прогрессированию болезни, ни к частичной регрессии). Вторая клиническая группа (N=53) – женщины, больные раком молочной железы с неблагоприятным течением болезни. Под неблагоприятным течением болезни подразумевается генерализация процесса (распространение болезненного процесса по всему органу или даже организму), рецидив (возвращение злокачественного заболевания после периода ремиссии), прогрессия опухоли (появление новых отдаленных метастазов рака с последующими возможными качественными изменениями в структуре новообразования). В исследование вошли пациентки, которым выполнено хирургическое вмешательство в плане радикального лечения.

Для исследования качества жизни женщин, больных раком молочной железы, использовался опросник SF-36 (36-ItemShort-FormHealthSurvey). Опросник позволяет оценить физическое, психологическое и социальное функционирование пациента. Результаты опросника представляются в баллах по 8 шкалам (максимум 100 баллов): общее состояние здоровья (General Health, GH); физическое функционирование (Physical Functioning, PF); ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning, RP); ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional, RE); социальное функционирование (Social Functioning, SF); интенсивность боли (Bodily Pain, BP); жизненная активность (Vitality, VT); психическое здоровье (Mental Health, MH).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные в результате психологической диагностики средние значения показателей качества жизни у женщин, больных раком молочной железы, значительно отличаются от максимальных показателей качества жизни (100 баллов). Практически все показатели качества жизни находятся на среднем уровне или ниже среднего. Выше среднего оценка качества жизни у женщин, больных раком молочной железы, по показателям физического (RF) и социального функционирования (SF) (табл. 1). Полученные результаты свидетельствуют о значительном влиянии состояния здоровья на выполнение женщинами физических нагрузок. При этом физическое и эмоциональное состояние женщин с раком молочной железы не мешает их социальной активности.

Достаточно низко женщины, больные раком молочной железы, оценивают свое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP) (табл. 1). Показатели ниже среднего свидетельствуют о том, что проблемы со здоровьем, плохое физическое состояние значительно ограничивают выполнение работы и повседневных дел.

Кроме того, низкие значения обнаружены по показателю ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (RE). Результаты свидетельствуют о том, что эмоциональное состояние онкобольных женщин мешает выполнению работы или другой обычной повседневной деятельности. Требуются большие временные затраты на выполнение работы, уменьшается объем, снижается ее качество.

Остальные значения качества жизни у женщин с раком молочной железы находятся на среднем уровне (табл. 1). Невысокий уровень жизненной активности, психического здоровья свидетельствует об утомлении и сниженной жизненной активности, о сниженном эмоциональном фоне онкопациенток. Женщины с раком молочной железы оценивают на среднем уровне общее состояние своего здоровья (GH) и интенсивность боли (BP), что свидетельствует о влиянии болезни на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома.

Далее представим результаты сравнительного анализа показателей качества жизни между группами женщин, больных раком молочной железы, с благоприятным и неблагоприятным течением заболевания. Для выявления статистических различий по показателям качества жизни у женщин с раком молочной железы с благоприятным и неблагоприятным течением болезни в анализе данных использовался непараметрический критерий U-Манна-Уитни.

В результате сравнительного анализа не получены достоверные различия по всем показателям качества жизни (SF-36) между исследуемыми группами женщин больных раком молочной железы ($p \geq 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1. Результаты сравнительного анализа показателей качества жизни женщин, больных раком молочной железы, с благоприятным и неблагоприятным течением болезни

Показатели качества жизни (по SF-36)	С благоприятным течением болезни N=149		С неблагоприятным течением болезни N=53		U	p
	M	SD	M	SD		
PF	65,20	25,82	63,39	35,42	3601,5	0,341
RP	37,63	43,35	30,96	42,15	3429,5	0,140
BP	57,77	30,74	52,07	24,50	3458,5	0,178
GH	51,34	28,93	48,73	25,48	3494,5	0,214
VT	52,41	26,01	48,58	22,75	3501,0	0,219
SF	61,80	27,54	69,09	25,19	3355,0	0,101
RE	42,13	42,37	33,66	41,08	3420,5	0,137
MH	50,53	24,68	52,01	26,37	3653,5	0,419

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, полученные результаты указывают на значительное влияние физического и эмоционального состояния женщин, больных раком молочной железы с благоприятным и неблагоприятным течением заболевания, на выполнение различного рода деятельности.

Результаты сравнительного анализа показали, что оценка качества жизни у женщин, больных раком молочной железы, с неблагоприятным течением болезни не отличается от оценки женщин, больных раком молочной железы, с благоприятным течением болезни. Можно предположить, что онкозаболевание оказывает значительное влияние на физическое и психологическое состояние пациенток с раком молочной железы, снижая качество их жизни во всех сферах деятельности. Несмотря на наличие благоприятного прогноза в лечении заболевания, на фоне болезни у женщин сохраняется невысокая оценка своего физического и психического состояния. Возможно, для улучшения оценки качества жизни у женщин с раком молочной железы требуется продолжительный безрецидивный период, который изменит субъективное восприятие пациенток своего физического, психического и социального функционирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты исследования оценки ключевых аспектов качества жизни женщин с благоприятным и неблагоприятным течением рака молочной железы могут указывать на существенное влияние ситуации болезни на субъективное восприятие онкопациенток своего физического и психического состояния.

Благодарности

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №21-18-00434, <https://rscf.ru/project/21-18-00434/>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Musaeva N.E., Dykhno Yu.A., Slonimskaya E.M. Quality of life of breast cancer patients. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal* 2005; (2): 50-55. [Мусаева Н.Э., Дыхно Ю.А., Слонимская Е.М. Качество жизни больных при раке молочной железы. *Сибирский онкологический журнал* 2005; (2): 50-55].
2. Coates A., Gebiski V., Signorini D.J. et al. Prognostic value of quality of life scores during chemotherapy for advanced breast cancer. *Clin Oncol* 1992; 10: 1833-1838.
3. Ionova T.I. Value of quality of life assessment in health care. *Kachestvo i zhizn'* 2019; (1): 3-8. [Ионова Т.И. Значение исследования качества жизни в современном здравоохранении. *Качество и жизнь* 2019; (1): 3-8].
4. Novik A.A., Ionova T.I. Guidelines for the study of quality of life in medicine. 3rd edition, revised and expanded. Edited by Yu.L. Shevchenko. Moscow : Izdatel'stvo RAEN; 2012. [Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 3-е издание, переработанное и дополненное. Под ред. Ю.Л. Шевченко. М.: Издательство РАЕН; 2012].
5. Ionova T.I., Nikitina T.P., Novik A.A., Snegovoy A.V. Practical recommendations for assessing the quality of life in cancer patients. *Zlokachestvennyye opukholi* 2017; 7 (3s2): 586-591. [Ионова Т.И., Никитина Т.П., Новик А.А., Снеговой А.В. Практические рекомендации по оценке качества жизни у онкологических больных. *Злокачественные опухоли* 2017; 7 (3s2): 586-591].
6. Wasserman L.I., Mikhailov V.A., Tabulina S.D. The psychological structure of the quality of life of patients with epilepsy : a manual for doctors and medical psychologists. St. Petersburg: SPbNIPNI; 2008. [Вассерман Л.И., Михайлов В.А., Табулина С.Д. Психологическая структура качества жизни больных эпилепсией : пособие для врачей и медицинских психологов. СПб.: СПбНИПНИ; 2008].

Сведения об авторах:

Евстафеева Евгения Александровна – кандидат психологических наук, декан факультета психологии и педагогики ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет». Автор, ответственный за переписку: evgeniy-eg@mail.ru

Миронченко Марина Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий отделением паллиативной помощи ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»

Information about the authors:

Evstafeeva Evgenia Aleksandrovna – Dean of the Faculty of Psychology and Pedagogy, Chelyabinsk State University, Senior Researcher of Laboratory of Psychophysiology, Tomsk National Research State University, evgeniy-eg@mail.ru

Mironchenko Marina Nikolaevna – Head of the Palliative Care Department of Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine

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 номерами:

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:

Kubanov 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 размещаться 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 основное поле.

7) Особенности фото отмечаются стрелками. Все символы, стрелки и надписи на полутонных 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.