

ISSN 2541-8866

ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

выпуск № 3 - 2022



ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический рецензируемый журнал № 3, 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 30.11.2022 г. Фактически 30.11.2022 г. Дата выхода 30.11.2022 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 № 3, 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 30.11.2022. In fact 30.11.2022. Release date 30.11.2022
Distributed free of charge. Subscription index: П5518.

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

16+

Circulation: 500 copies
Published at least 2 times a year

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

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

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

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

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

Содержание

Кузнецова Е.К., Мезенцева Е.А., Долгушин И.И., Зиганшин О.Р.

**Характеристика цитокинового профиля периферической
крови женщин после плацентарной терапии и лазерной процедуры
омоложения кожи лица ----- 4**

Логинова Ю.В., Абрамовских О.С.

**Влияние полиморфизма *rs16944* гена *il1β* на показатели системного
иммунитета у женщин с невынашиванием беременности ----- 16**

Летяева О.И., Губина В.О., Трапезникова Т.В.

Современный взгляд на проблему лечения невуса Ота ----- 29

Нефедьева Ю.В., Бобкина Ю.В., Зиганшин О.Р., Старцева Е.Ю.,
Первунинских М.Б.

Клинический случай поздней кожной порфирии ----- 38

Щепилина Е.С., Москвичева М.Г.

**Актуальные вопросы осуществления фармаконадзора в практике
врача-специалиста ----- 46**

Теличко С.И., Смирнова И.О., Теличко И.Н.

**Особенности социальной адаптации и сексуального
поведения пациентов с сочетанной инфекцией сифилиса
и ВИЧ на современном этапе ----- 60**

Требования к оформлению материалов ----- 70

Для ссылки: Кузнецова Е.К. Характеристика цитокинового профиля периферической крови женщин после плацентарной терапии и лазерной процедуры омоложения кожи лица / Кузнецова Е.К.¹, Мезенцева Е.А.², Долгушин И.И.², Зиганшин О.Р.²// Южно-Уральский медицинский журнал. – 2022. – №3 – С. 4-15.

ХАРАКТЕРИСТИКА ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ПЛАЦЕНТАРНОЙ ТЕРАПИИ И ЛАЗЕРНОЙ ПРОЦЕДУРЫ ОМОЛОЖЕНИЯ КОЖИ ЛИЦА.

Кузнецова Е.К.¹, Мезенцева Е.А.², Долгушин И.И.², Зиганшин О.Р.²

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Оренбургский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

CHARACTERISTICS OF THE CYTOKINE PROFILE OF WOMEN'S PERIPHERAL BLOOD AFTER PLACENTAL THERAPY AND LASER FACIAL SKIN REJUVENATION

Kuznetsova E.K.¹, Mezentseva E.A.², Dolgushin I.I.², Ziganshin O.R.²

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Orenburg State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation

РЕЗЮМЕ

Согласно теории «inflammaging», с возрастом в организме развивается хроническое, стерильное, слабовыраженное воспаление с увеличением содержания в крови воспалительных медиаторов и накоплением сенесцентных клеток в тканях. Кожа одной из первых демонстрирует признаки старения, заставляя прибегать к использованию anti-age процедур. Фракционный лазерный фототермолиз (ФЛФ) является ключевым методом аппаратной косметологии, используемым для омоложения кожи. Сбалансированному восстановлению стареющей кожи после повреждения могут помочь препараты гидролизата плаценты человека (ГПЧ). Цель – оценка динамики изменений цитокинового профиля периферической крови женщин после ФЛФ, курса инъекций препарата ГПЧ и их комбинированного применения.

Методы. 24 женщинам с возрастными изменениями кожи лица проведён инъекционный курс препарата ГПЧ (1-ая группа); 24 женщинам – процедура ФЛФ (2-ая группа); 23 женщинам – комбинированная терапия ГПЧ и ФЛФ (3-я группа). Всем пациенткам до лечения, на 8-ые и 24-ые сутки после исследования сывороточный уровень провоспалительных ИЛ-6 и ИЛ-8, противовоспалительных ИЛ-4 и ИЛ-10.

Результаты. Монотерапия препаратом ГПЧ вызывает значимое снижение ИЛ-6 и ИЛ-8 с одновременным ростом ИЛ-4 к 24-ым суткам. Процедура ФЛФ приводит к стабильному повышению ИЛ-6 и ИЛ-8 и на 8-ые, и на 24-ые сутки при устойчивом снижении ИЛ-10. Проведение ФЛФ после курса препарата ГПЧ сопровождается ростом ИЛ-6 на 8-ые сутки с последующим его падением к 24-ым суткам, а ИЛ-10, демонстрируя снижение на 8-ые сутки, стремится к долечebному уровню на 24-ый день.

Заключение. Полученные данные позволяют предположить, что проведение курса инъекций препарата ГПЧ перед повреждающим лазерным воздействием поможет снизить выраженность и продолжительность воспалительных реакций и сбалансировать восстановительные процессы в коже.

Ключевые слова: старение кожи, гидролизат плаценты, фракционный лазерный фототермолиз, провоспалительные цитокины, противовоспалительные цитокины

SUMMARY

According to the «inflammaging», with age, chronic, sterile, mild inflammation develops in the organism with an increase in the content of inflammatory mediators in the blood and the accumulation of senescent cells in the tissues. The skin is one of the first to show signs of aging, forcing the use of anti-age treatments. Fractional laser photothermolysis (FLP) is a key method of hardware cosmetology used for skin rejuvenation. Human placenta hydrolyzate (HPH) preparations can help balance the recovery of aging skin after injury. Purpose – to evaluate the dynamics of changes in the cytokine profile of the peripheral blood of women after FLP, the course of injections of the HPH preparation and their combined use.

Methods. 24 women with age-related changes in the skin of the face underwent an injection course of the HPH preparation (Group 1); 24 women - the FLP procedure (Group 2); 23 women received combined therapy with HPH and FLP (Group 3). All patients before treatment, on the 8th and 24th days after, the serum levels of pro-inflammatory IL-6 and IL-8, anti-inflammatory IL-4 and IL-10 were studied.

Results. Monotherapy with HPH causes a significant decrease in IL-6 and IL-8 with a simultaneous increase in IL-4 by the 24th day. The FLP procedure leads to a stable increase in IL-6 and IL-8 both on the 8th and 24th day with a steady decrease in IL-10. Conducting FLP after a course of the HPH preparation is accompanied by an increase in IL-6 on the 8th day, followed by its fall by the 24th day, and IL-10, demonstrating a decrease on the 8th day, tends to the pre-treatment level on the 24th day.

Conclusion. The data obtained suggest that a course of HPH injections before damaging laser exposure will help reduce the severity and duration of inflammatory reactions and balance the recovery processes in the skin.

Keywords: skin aging, placenta hydrolyzate, fractional laser photothermolysis, pro-inflammatory cytokines, anti-inflammatory cytokines

ВВЕДЕНИЕ

Старение – это накопление дефектов на молекулярном уровне, которые постепенно приводят к изменениям внешнего вида и нарушениям функций тканей и органов [1]. При этом кожа, являясь наружным покровом, раньше всего наглядно демонстрирует «разрушительное воздействие времени» [2]. Здоровье и внешний вид кожи лица, особенно у женщин, имеют важное значение для их самооценки и комфортного существования в социуме, что побуждает прибегать к использованию омолаживающих процедур.

В 2000 году биогеронтолог и иммунолог С. Franceschi сформулировал теорию «inflammaging» или «воспалительного старения», согласно которой с возрастом в организме развивается хроническое, стерильное, обусловленное в первую очередь эндогенными сигналами, субклиническое, слабовыраженное воспаление [3, 4], и формируется провоспалительный статус, характеризующийся 2-4-кратным увеличением содержания в крови различных воспалительных медиаторов: провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1, ИЛ-8 и др.), простагландинов, лейкотриенов, белков острой фазы воспаления [5, 6]. В тканях при этом накапливаются сенесцентные клетки, в том числе дермальные фибробласты в коже, проявляющие секреторный фенотип, ассоциированный со старением (SASP), с продукцией таких флогенных цитокинов как ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α и др. [7, 8].

В эстетической дерматологии используются многочисленные клинические шкалы старения кожи на основе оценки её макроморфологии, при которой наиболее важными, достоверными и основополагающими признаками считаются морщины [9, 10]. С возрастом кожа истончается и уплощается, понижается пролиферативная активность кератиноцитов эпидермиса вследствие уменьшения их чувствительности к факторам роста, изменяются число и свойства фибробластов дермы, снижается количество коллагеновых волокон, происходит деградация коллагена, что ведёт к падению эластичности кожи, а также способствует её дегидратации, так как «сшитый» коллаген плохо связывает воду [11-13]. Поэтому основной задачей коррекции возрастных изменений кожи является восстановление белкового каркаса дермы без истощения естественных ресурсов клеток [14], которые и так ослабевают при старении.

Абляционный фракционный лазерный фототермолиз (А-ФЛФ) является ключевым методом аппаратной косметологии, используемым для омоложения кожи и направленным на реструктуризацию и эпидермальных, и дермальных структур, включая ремоделирование коллагена и неоколлагеногенез [15-17]. Однако учитывая повреждающий характер данной процедуры, запускающий механизм репаративной регенерации, важно помочь возрастной коже и предоставить ей дополнительные ресурсы для сбалансированного восстановления. Источником таких «полезных ископаемых» для кожи могут стать препараты на основе гидролизата плаценты человека (ГПЧ), к которым относится стандартизованный инъекционный полипептидный препарат Лаеннек. В составе Лаеннека методами современной протеомики идентифицирован ряд аминокислот, в том числе и незаменимых, витаминов, микро- и макроэлементов, ферментов, пептидов с различной биологической активностью, а также цитокинов [18, 19], что ле-

жит в основе ранозаживляющего, иммуномодулирующего, противовоспалительного, трофического, гепатопротекторного эффектов препарата ГПЧ [20, 21].

Цитокины – это семейство эндогенных полипептидных медиаторов межклеточного взаимодействия, являющихся иммунорегуляторными молекулами с плеiotропным типом биологического действия [22]. Основными группами цитокинов являются интерлейкины, интерфероны, факторы роста и дифференцировки, хемокины [22]. Количественные изменения и дисбаланс в системе цитокиновой регуляции, в том числе между про- и противовоспалительными цитокинами, могут привести к развитию различного рода патологии, нарушению регенераторных процессов и адаптации к стрессовым факторам. Количественное определение методом иммуноферментного анализа (ИФА) указало на значительное содержание в Лаеннеке инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1, 4100 пг/мл), лептина (1200 пг/мл), трансформирующего фактора роста β 1 (ТФР β 1, 500 пг/мл), фактора роста гепатоцитов (ФРГ, 130 мг/мл) и следовых количеств ряда других цитокинов, включая ИЛ-8, ИЛ-1, ИЛ-10, ИЛ-4, ИЛ-6 [18].

Целью нашей работы стала оценка динамики изменений цитокинового профиля периферической крови женщин, для коррекции возрастных изменений кожи лица которых использовали процедуру А-ФЛФ, курс инъекций препарата ГПЧ и комбинацию плацентарной терапии с последующим лазерным воздействием.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошла 71 женщина 39-59 лет с возраст-ассоциированными трансформациями кожи лица. В 1-ую группу (группа ГПЧ) были включены 24 человека, которым провели курс из 5 инъекций препарата ГПЧ по биологически активным точкам в мышцы лица согласно рекомендациям Медицинской корпорации RHANA (www.laennec.ru), являющейся официальным поставщиком лекарственного препарата Лаеннек на территории Российской Федерации, с кратностью 1 введение в 5 дней. Использовали 4 точки с обеих сторон лица (всего 8 точек): 1 точка – сразу над бровью посередине костного края орбиты, 2 точка – перпендикулярно вверх от первой точки на границе волосистой части головы, 3 точка – центр жевательной мышцы, 4 точка – в области мадиолуса; в каждую точку вводили по 0,25 мл препарата, всего 2 мл на процедуру.

2-ой группе пациенток, количеством 24 человека, проводилась однократная процедура ФЛФ (группа ФЛФ) с помощью аппарата MCL 31 Dermablade (Asclepion Laser Technologies GmbH, Германия) – абляционного эрбиевого лазера с длиной волны 2940 нм, с использованием насадки MicroSPOT (плотность потока энергии 96 Дж/см²). Лазерное воздействие заключалось в контролируемом повреждении эпидермиса до середины его толщины (8 импульсов/стеков в каждую зону) в течение 5-7 минут под местной анестезией с использованием крема, содержащего 2,5% лидокаина и 2,5% прилокаина, предварительно наносившегося на кожу лица на 20 минут.

Пациенткам 3-й группы (группа ГПЧ+ФЛФ), которую составили 23 женщины, осуществлялась процедура ФЛФ после курса инъекций препарата ГПЧ, проведенного также как у женщин 1-ой группы. Лазерное воздействие осуществляли однократно на следующий день после последней инъекции препарата ГПЧ в режиме, аналогичном 2-ой группе пациенток.

С целью оценки системного уровня цитокинов до курса лечения, а затем на 8-ые и 24-ые сутки после последней инъекции препарата ГПЧ (у женщин 1-ой группы) и процедуры ФЛФ (у женщин 2-ой и 3-й групп) производили забор венозной крови с последующим определением количества ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 в сыворотке крови методом ИФА с помощью наборов реагентов компании «Вектор-Бест» (Россия) на анализаторе «Personal Lab» (Adaltis, Италия).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного пакета «IBM SPSS Statistics 19». Т.к. распределение в выборках отличалось от нормального, результаты были представлены в виде медианы (Me) и квартилей Q1; Q3. Для выявления значимых различий по величине изучаемого признака при сравнении результатов до процедуры и на 8-ые и 24-ые сутки после лечения в каждой группе обследованных, т.е. для проверки гипотезы о различии трёх зависимых выборок, рассчитывали непараметрический критерий Фридмана. Различия считали статистически значимыми при $P < 0,050$.

Все пациентки подписывали информированное добровольное согласие на проведение обследования и всех процедур.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для оценки системы цитокиновой регуляции нами были выбраны ИЛ-6 и ИЛ-8, обладающие провоспалительным действием, и противовоспалительные цитокины ИЛ-4 и ИЛ-10.

ИЛ-6 – это плеiotропный медиатор, синтезируемый при развитии воспалительной реакции многими типами клеток, включая моноциты/макрофаги, эндотелиальные и гладкомышечные клетки, фибробласты, кератиноциты и др., способный усиливать экспрессию молекул адгезии на эндотелии и хемотаксис лейкоцитов, активировать синтез большинства острофазовых белков в печени, усиливать функциональную активность фибробластов [23].

ИЛ-8 относится к группе хемокинов, продуцируется моноцитами/макрофагами, фибробластами, клетками эндотелия и гладкой мускулатуры, лимфоцитами, индуцирует хемотаксис в очаг воспаления прежде всего нейтрофильных гранулоцитов, стимулируя их дегрануляцию, а также моноцитов/макрофагов, в которых способен усиливать выработку провоспалительных цитокинов [24].

ИЛ-4 принадлежит к противовоспалительным иммунорегуляторным цитокинам, выделяясь преимущественно активированными Т-хелперами 2 типа и способствуя продукции иммуноглобулинов В-лимфоцитами, обладает способностью подавлять продукцию ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 [25], ограничивать экспансию нейтрофилов и их миграцию в ткани [26], влиять на экспрессию ряда генов в эпителиальных, эндотелиальных клетках, фибробластах, макрофагах, в том числе индуцируя дифференцировку макрофагов в направлении альтернативно активированных противовоспалительных M2 макрофагов [27].

ИЛ-10 синтезируется различными клонами Т-хелперов, регуляторными и цитотоксическими Т-лимфоцитами, активированными В-клетками, NK-лимфоцитами, макрофагами, тучными и дендритными клетками, отличаясь от многих цитокинов своей биологической активностью, направленной на подавление воспаления, которая реали-

зуется, прежде всего, через ингибицию продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α) и блокировку метаболической программы в макрофагах [23].

После инъекционного курса препарата ГПЧ на 8-ые сутки прослеживалась явная тенденция к практически двукратному снижению количества провоспалительного ИЛ-6 с одновременным некоторым повышением ИЛ-8 ($P>0,050$), однако к 24-ым суткам уровень и ИЛ-6, и ИЛ-8 становился значимо ниже исходного ($P_{1-3}=0,006$, $P_{1-3}=0,002$, соответственно). Параллельно ИЛ-4 демонстрировал постепенный подъём к 8-ому и особенно к 24-ому дню, становясь достоверно выше первоначальных значений ($P_{1-3}=0,006$), в то время как концентрация ИЛ-10 статистически значимо снижалась на 8-ые сутки ($P_{1-2}=0,047$), но затем, к 24-ым суткам, увеличивалась, теряя достоверную разницу с долечевым уровнем (таблица 1).

Однократное абляционное лазерное воздействие на кожу лица сопровождалось значительным ростом и ИЛ-6, и ИЛ-8 ($P_{1-2}=0,012$, $P_{1-2}=0,001$, соответственно) с параллельным падением ИЛ-10 ($P_{1-2}=0,009$) и слабой тенденцией к повышению ИЛ-4 ($P>0,050$) к 8-ым суткам. На 24-ые сутки после процедуры продолжалось выраженное повышение уровня ИЛ-6 и ИЛ-8 ($P_{1-3}=0,001$, $P_{1-3}=0,000$, соответственно); при этом количество ИЛ-10 оставалось на достоверно более низком уровне по сравнению с исходными значениями ($P_{1-3}=0,036$), а ИЛ-4 сохранял лёгкую тенденцию к увеличению ($P>0,050$) (таблица 1).

К 8-ым суткам после комбинированной терапии ГПЧ и ФЛФ ИЛ-6 и ИЛ-8 демонстрировали явную тенденцию к повышению ($P>0,050$), однако к 24-ым суткам количество ИЛ-6 достоверно уменьшалось ($P_{2-3}=0,049$) даже ниже допроцедурных значений ($P_{1-3}=0,044$), в то время как ИЛ-8 оставался примерно на том же уровне, что и на 8-ые сутки. При этом ИЛ-10, наоборот, достоверно снижался относительно начальных значений на 8-ой день ($P_{1-2}=0,005$), но затем возрастал к 24-ому дню ($P_{2-3}=0,049$), практически возвращаясь к исходному уровню. Концентрация ИЛ-4 почти не менялась на 8-ые сутки, слегка снижаясь к 24-ым суткам ($P>0,050$) (таблица 1).

Таблица 1. Уровень цитокинов в периферической крови обследованных женщин 3-х групп до и после проведённой терапии

Группа	Срок обследования	Показатель статистики	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-8, пг/мл	ИЛ-4, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл
ГПЧ (n=24)	До ГПЧ	Медиана	2,88	60,0	1,18	4,11
		Q1;Q3 квартили	2,16;4,06	32,8;60,0	0,91;1,64	2,69;9,5
	8 сутки после ГПЧ	Медиана	1,4	83,5	1,4	2,21
		Q1;Q3 квартили	0,76;2,48	35,0;159,5	1,05;2,19	1,68;4,51
	24 сутки после ГПЧ	Медиана	2,10	43,2	2,67	2,98
		Q1;Q3 квартили	1,56;2,55	24,4;48,0	1,31;3,77	1,86;4,43
		P	$P_{1-3}=0,006$	$P_{1-3}=0,002$	$P_{1-3}=0,006$	$P_{1-2}=0,047$

Группа	Срок обследования	Показатель статистики	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-8, пг/мл	ИЛ-4, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл
ФЛФ (n=24)	До ФЛФ	Медиана	2,64	32,0	1,16	3,95
		Q1;Q3 квартили	2,08;3,73	19,6;32,8	0,79;2,63	2,1;8,3
	8 сутки после ФЛФ	Медиана	3,84	67,5	1,3	2,35
		Q1;Q3 квартили	3,07;4,70	29,2;134,9	0,66;2,22	2,06;3,63
	24 сутки после ФЛФ	Медиана	4,72	136,3	1,5	2,2
		Q1;Q3 квартили	2,96;7,0	37,5;213,1	1,07;2,8	1,7;2,8
		P	P ₁₋₂ =0,012 P ₁₋₃ =0,001	P ₁₋₂ =0,001 P ₁₋₃ =0,000	P>0,050	P ₁₋₂ =0,009 P ₁₋₃ =0,036
ГПЧ+ФЛФ (n=23)	До ГПЧ+ФЛФ	Медиана	2,60	59,0	1,20	4,11
		Q1;Q3 квартили	2,08;3,95	21,5;204,1	0,96;1,78	2,69;9,5
	8 сутки после ГПЧ+ФЛФ	Медиана	3,05	77,8	1,18	2,45
		Q1;Q3 квартили	1,52;3,26	30,2;136,6	0,77;1,44	1,23;3,43
	24 сутки после ГПЧ+ФЛФ	Медиана	1,76	78,5	0,95	3,67
		Q1;Q3 квартили	1,36;2,71	28,3;146,6	0,67;1,71	3,25;4,5
		P	P ₁₋₃ =0,044 P ₂₋₃ =0,049	P>0,050	P>0,050	P ₁₋₂ =0,005 P ₂₋₃ =0,049

Примечания:

ГПЧ – группа женщин, получивших курс из 5 инъекций препарата ГПЧ,

ФЛФ – группа женщин, получивших однократную процедуру ФЛФ,

ГПЧ+ФЛФ – группа женщин, получивших однократную процедуру ФЛФ после курса из 5 инъекций препарата ГПЧ.

P – значимость различий:

P₁₋₂ – значимость различий между показателями до и на 8-ые сутки после терапии,

P₁₋₃ – значимость различий между показателями до и на 24-ые сутки после терапии,

P₂₋₃ – значимость различий между показателями на 8-ые и на 24-ые сутки после терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Монотерапия препаратом ГПЧ, в отличие от процедуры ФЛФ, не сопровождается травматизацией кожи. Принимая во внимание, с одной стороны, иммуномодулирующее действие Лаеннека, способного нормализовывать избыточную активность звеньев иммунитета [20], с другой стороны, ассоциированную со старением иммунную дисрегуляцию, проявляющуюся прежде всего наличием в крови провоспалительных медиаторов при отсутствии очевидных триггеров воспаления [6], изменения цитокинового

профиля, зафиксированные нами у женщин после курсового введения Лаеннека, вероятно, можно считать одним из проявлений геронтопротекторного и противовоспалительного эффекта данного препарата, отмеченного и другими авторами [28, 29]. Учитывая, что проведённая нами монотерапия препаратом ГПЧ продемонстрировала клиническую эффективность, снижая глубину морщин, степень деформации овала лица, повышая увлажненность кожи, и повлияла на качество кожи [30], можно предположить, что системное антиинфламаторное действие Лаеннека способствует созданию оптимальных условий для процессов физиологического (естественного) обновления кожи, которые с возрастом нарушаются.

Термические микрораны, образующиеся после процедуры абляционного ФЛФ, характеризуются некрозом эпидермиса и денатурацией коллагена глубже расположенной дермы [31]. Процесс посттравматической репарации кожи включает в себя стадии воспаления (1-3 сутки), пролиферации (4-21 сутки), ремоделирования (21-365 сутки) [32], исходя из чего 8-ые сутки после лазерной процедуры примерно соответствуют окончанию стадии воспаления/началу стадии пролиферации. Первая стадия характеризуется интенсивным притоком нейтрофилов в зону альтерации, где они вместе с моноцитами и М1 макрофагами, наряду с защитой от раневой инфекции, фагоцитируют обломки поврежденных клеток и фрагменты внеклеточного матрикса и регулируют воспаление через продукцию ряда цитокинов, в том числе ИЛ-6 и ИЛ-8 [32, 33], подъём уровня которых регистрировался нами у женщин группы ФЛФ на 8-ой день после процедуры. Продолжающийся явный рост количества ИЛ-6 и ИЛ-8 в системном кровотоке на 24-ые сутки после лазерной процедуры при стабильно низкой концентрации ИЛ-10, вероятно, может служить косвенным свидетельством удлинения стадии воспаления и возможного нарушения сроков репаративной регенерации в зоне травматизации кожи.

Направленность изменений количества провоспалительного ИЛ-6 в сторону увеличения на 8-ые сутки после процедуры ФЛФ, проведённой вслед за курсом инъекций препарата ГПЧ, совпадала с таковой и после монопроцедуры ФЛФ, в отличие от монотерапии Лаеннеком, сопровождавшейся обратной ситуацией – снижением уровня ИЛ-6. Но к 24-ым суткам после комбинированного лечения количество ИЛ-6 достоверно снижалось и относительно уровня 8-ого дня, и относительно исходных значений в противовес сохраняющейся динамике роста этого показателя в группе ФЛФ. При этом содержание противовоспалительного ИЛ-10, достоверно уменьшающееся на 8-ой день во всех 3-х группах обследованных, затем, к 24-ым суткам, демонстрировало вектор на повышение после комбинации ГПЧ и ФЛФ в отличие от продолжающегося снижения после монопроцедуры ФЛФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Снижение сывороточного уровня инфламаторных цитокинов, ИЛ-6 и ИЛ-8, после инъекционного курса препарата ГПЧ, вероятно, можно расценивать как проявление антивозрастного системного действия. Изменения в цитокиновом профиле после однократной процедуры А-ФЛФ, выполненной с целью коррекции возраст-ассоциированных изменений кожи лица, в виде роста сывороточного уровня ИЛ-6 и

ИЛ-8 при стабильном снижении количества противовоспалительного ИЛ-10 на 8-ые и 24-ые сутки после лазерного воздействия, по-видимому, свидетельствуют о формировании «провоспалительного потенциала» крови. Проведение курса инъекций препарата ГПЧ перед повреждающим лазерным воздействием, вероятно, может помочь снизить выраженность и продолжительность воспалительных реакций, риски связанных с ними осложнений и сбалансировать восстановительные процессы в коже.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Hernandez E.I., Margolina A.A. New cosmetology. Fundamentals of modern cosmetology. Moscow: LLC "ID "Cosmetics and Medicine"; 2017. [Эрнандес Е.И., Марголина А.А. Новая косметология. Основы современной косметологии. М.: ООО «ИД «Косметика и медицина»; 2017].
2. Russell-Goldman E., Murphy G.F. The Pathobiology of Skin Aging. New Insights into an Old Dilemma. *Am J Pathol* 2020; 190 (7): 1356-1369.
3. Franceschi C., Bonafe M., Valensin S. et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 908 (1): 208-218.
4. Franceschi C., Garagnani P., Parini P. et al. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol* 2018; (14): 576-590.
5. Artemyeva O.V., Gankovskaya L.V. Inflammaging as the basis of age-associated diseases. *Meditinskaya immunologiya* 2020; 22 (3): 419-432. [Артемьева О.В., Ганковская Л.В. Воспалительное старение как основа возраст-ассоциированной патологии. Медицинская иммунология 2020; 22 (3): 419-432].
6. Zotkin E.G., Dydykina I.S., Lila A.M. Inflammaging, age-related diseases and osteoarthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal* 2020; (7): 33-38. [Зоткин Е.Г., Дыдыкина И.С., Лиля А.М. Воспалительная теория старения, возраст-ассоциированные заболевания и остеоартрит. Русский медицинский журнал 2020; (7): 33-38].
7. Van Deursen J.M. The role of senescent cells in ageing. *Nature* 2014; (509): 439-446.
8. Chambers E.S., Vukmanovic-Stejić M. Skin barrier immunity and ageing. *Immunology* 2019; 160 (2): 116-125.
9. Zolotenkova G.V., Tkachenko S.B., Pigolkin Yu.I. The modern non-invasive methods for the evaluation of the age-specific changes in the skin. *Sudebno-meditinskaya ekspertiza* 2015; 58 (1): 26-30. [Золотенкова Г.В., Ткаченко С.Б., Пиголкин Ю.И. Современные неинвазивные методы оценки возрастных изменений кожи. Судебно-медицинская экспертиза 2015; 58 (1): 26-30].
10. Zakirova G.Sh., Gubanova E.I. Aging index for assessing age-related changes in the face and neck. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya* 2021; 20 (3): 92-100. [Закирова Г.Ш., Губанова Е.И. Индекс старения для оценки возрастных изменений лица и шеи. Клиническая дерматология и венерология 2021; 20 (3): 92-100].
11. Zorina A., Zorin V., Cherkasov V. Dermal fibroblasts: diversity of phenotypes and physiological functions, role in skin aging. *Esteticheskaya meditsina* 2012; XI (1): 15-31. [Зорина А., Зорин В., Черкасов В. Дермальные фибробласты: разнообразие фенотипов и физиологических функций, роль в старении кожи. Эстетическая медицина 2012; XI (1): 15-31].
12. Mikhailova N.P. Combination of laser technologies and injection methods in the correction of age-related skin changes. *Mezoterapiya* 2014; 1 (25): 16-26. [Михайлова Н.П. Сочетание лазерных технологий и инъекционных методов в коррекции возрастных изменений кожи. Мезотерапия 2014; 1 (25): 16-26].

13. Lee H., Hong Y., Kim M. Structural and Functional Changes and Possible Molecular Mechanisms in Aged Skin. *Int J Mol Sci* 2021; 22 (22): 12489.
14. Smolyakova S.A., Olisova O.Yu. Correction of age-associated changes in the skin in women by amino acid cluster. *Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei* 2015; 18 (2): 50-57. [Смолякова С.А., Олисова О.Ю. Коррекция возрастных изменений кожи у женщин с помощью аминокислотного кластера. *Российский журнал кожных и венерических болезней* 2015; 18 (2): 50-57].
15. Karabut M.M., Gladkova N.D., Feldchtein 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].
16. Krayushkin P.V. Fractional photothermolysis: a modern view of the method. *Apparatnaya kosmetologiya* 2016; (1): 56-70. [Краюшкин П.В. Фракционный фототермолиз: современный взгляд на метод. *Аппаратная косметология* 2016; (1): 56-70].
17. Sherrill J.D., Finlay D., Binder R.L. [et al.] Transcriptomic analysis of human skin wound healing and rejuvenation following ablative fractional laser treatment. *PLoS One* 2021; 16 (11): e0260095.
18. Torshin I.Yu., Zgoda V.G., Gromova O.A. et al. Analysis of the light peptide fraction of Laennec by proteomic methods. *Farmakokinetika i farmakodinamika* 2016; (4): 31-42. [Торшин И.Ю., Згода В.Г., Громова О.А. и др. Анализ лёгкой пептидной фракции Лаеннека методами современной протеомики. *Фармакокинетика и фармакодинамика* 2016; (4): 31-42].
19. Kosheleva I., Karimova I. Placental therapy in anti-age medicine and cosmetology. *Les Nouvelles Esthétiques* 2017; (3): 2-3. [Кошелева И., Каримова И. Плацентарная терапия в anti-age медицине и косметологии. *Les Nouvelles Esthétiques* 2017; (3): 2-3].
20. Torshin I.Yu., Gromova O.A. Worldwide experience of the therapeutic use of the human placental hydrolytes. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2019; 170 (10): 79-89. [Торшин И.Ю., Громова О.А. Мировой опыт использования гидролизатов плаценты человека в терапии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2019; 170 (10): 79-89].
21. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Chuchalin A.G., Maximov V.A. Human placenta hydrolysates: from V.P. Filatov to the present day: Review. *Terapevticheskiy arkhiv* 2022; 94 (3): 434-441. [Громова О.А., Торшин И.Ю., Чучалин А.Г., Максимов В.А. Гидролизаты плаценты человека: от В.П. Филатова до наших дней. *Терапевтический архив* 2022; 94 (3): 434-441].
22. Simbirtsev A.S. Immunopharmacological aspects of the cytokine system. *Byulleten' sibirskoi meditsiny* 2019; 18 (1): 84-95. [Симбирцев А.С. Иммунофармакологические аспекты системы цитокинов. *Бюллетень сибирской медицины* 2019; 18 (1): 84-95].
23. Simbirtsev A.S. Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases. St. Petersburg: Folio; 2018. [Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. СПб.: Фолиант; 2018].
24. Meniailo M.E., Malashchenko V.V., Shmarov V.A. et al. A role for interleukin-8 in direct regulation of T cell functional activity. *Meditinskaya immunologiya* 2017; 19 (5): 529-536. [Меняйло М.Е., Малащенко В.В., Шмаров В.А. и др. Роль интерлейкина-8 в непосредственной регуляции функциональной активности Т-лимфоцитов. *Медицинская иммунология* 2017; 19 (5): 529-536].
25. Lysyany N.I., Markova O.V. Application of interleukin-4 and its genes for biotherapy of brain malignant gliomas. *Ukrains'kii neirokhirurgichniy zhurnal* 2004; (1): 20-25. [Лисяный Н.И., Мар-

кова О.В. Применение интерлейкина-4 и его генов для биотерапии злокачественной глиомы головного мозга (обзор литературы). Український нейрохірургічний журнал 2004; (1): 20-25].

26. Woytschak J., Keller N., Krieg C. et al. Type 2 Interleukin-4 Receptor Signaling in Neutrophils Antagonizes Their Expansion and Migration during Infection and Inflammation. Immunity 2016; 45 (1): 172-184.

27. Luzina I.G., Keegan A.D., Heller N.M. et al. Regulation of inflammation by interleukin-4: a review of “alternatives”. J Leukoc Biol 2012; 92 (4): 753-764.

28. Leonov S.V., Marusich Ye.I., Gromova O.A. et al. Anti-aging effect of human placenta hydrolysate. Evidence-based standard. Terapiya 2017; 4 (14): 130-138. [Леонов С.В., Марусич Е.И., Громова О.А. и др. Антивозрастной эффект гидролизата плаценты человека. Доказательный стандарт. Терапия 2017; 4 (14): 130-138].

29. Lazebnik L.B., Radchenko V.G., Dzhadhev S.N. et al. Systemic inflammation and non-alcoholic fatty liver disease. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya 2019; 165 (5): 29-41. [Лазебник Л.Б., Радченко В.Г., Джадхав С.Н. и др. Системное воспаление и неалкогольная жировая болезнь печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2019; 5 (165): 29-41].

30. Kuznetsova E.K., Mezentsева E.A., Kudrevich Yu.V. et al. Complex Assessment of the Effectiveness of Human Placenta Hydrolyzate Injection Course in Order to Correct Age-Associated Changes in the Face Skin. Effektivnaya farmakoterapiya 2022; 18 (31): 6-15. [Кузнецова Е.К., Мезенцева Е.А., Кудревич Ю.В. и др. Комплексная оценка эффективности курсового применения гидролизата плаценты человека с целью коррекции возраст-ассоциированных изменений кожи лица. Эффективная фармакотерапия 2022; 18 (31): 6-15].

31. Karabut M.M., Gladkova N.D., Feldstein F.I. et al. Use of a fractional laser photothermolysis in clinical practice. Sovremennye tekhnologii v meditsine 2010; (4): 115-121. [Карабут М.М., Гладкова Н.Д., Фельдштейн Ф.И. и др. Применение фракционного лазерного фототермоллиза в клинической практике. Современные технологии в медицине 2010; (4): 115-121].

32. Ellis S., Lin E.J., Tartar D. Immunology of Wound Healing. Current Dermatology Reports 2018; 7 (4): 350-358.

33. Rodrigues M., Kosaric N., Bonham C.A., Gurtner G.C. Wound Healing: A Cellular Perspective. Physiological Reviews 2019; 99 (1): 665-706.

Сведения об авторах:

Кузнецова Евгения Константиновна – к.м.н. доцент кафедры Дерматовенерологии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России

Мезенцева Елена Анатольевна – к.м.н., доцент кафедры Микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, ale-na_mez_75@mail.ru, автор, ответственный за переписку

Долгушин Илья Ильич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой Микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Зиганшин Олег Раисович – профессор, зав. кафедрой Дерматовенерологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Information about the authors:

Kuznetsova Evgenia Konstantinovna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Dermatovenereology, Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia

Mezentseva Elena Anatolyevna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, alena_mez_75@mail.ru, Responsible author

Dolgushin Ilya Ilyich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia

Ziganshin Oleg Raisovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Dermatovenereology, South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia

Для ссылки: Логинова Ю.В Влияние полиморфизма *rs16944* гена *il1β* на показатели системного иммунитета у женщин с невынашиванием беременности / Логинова Ю.В., Абрамовских О.С.// Южно-Уральский медицинский журнал. – 2022. – №3 – С. 16-28.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА *RS16944* ГЕНА *IL1B* НА ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОГО ИММУНИТЕТА У ЖЕНЩИН С НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ

Логинова Ю.В., Абрамовских О.С.

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

INFLUENCE OF THE POLYMORPHISM *RS16944* OF THE *IL1B* GENE ON THE PARAMETERS OF SYSTEMIC IMMUNITY IN WOMEN WITH MISCARRIAGE

Loginova Yu.V., Abramovskikh O.S.

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

РЕЗЮМЕ

В последнее время высказываются предположения о вкладе иммуногенетических факторов в этиопатогенез невынашивания беременности. Формирование и реализация механизмов иммунологической толерантности в отношении аллоантигенов плода находится под контролем «индивидуальных особенностей генотипа», к которым относятся однонуклеотидные полиморфизмы генов цитокинов.

Цель настоящего исследования – изучение влияния полиморфного варианта гена *IL1β* (*rs16944*, *A-551G*) на показатели системного иммунитета у женщин с невынашиванием беременности, проживающих на территории Уральского федерального округа.

В исследовании приняли участие 174 женщины репродуктивного возраста. Исследовали периферическую кровь обследуемых. Для анализа SNP гена *IL1β* (*rs16944*, *A-551G*) применяли метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Для оценки состояния системного иммунитета определяли гематологические показатели, содержание лимфоцитов и их субпопуляционный состав, функциональную активность нейтрофилов и гуморальные факторы.

По результатам исследования установлена ассоциация носительства аллеля А и генотипа А/А полиморфного варианта гена *IL1β* (*rs16944*, *A-551G*) с риском развития

невынашивания беременности. У женщин с невынашиванием беременности, в генотипах которых присутствует аллель А полиморфного варианта гена *IL1β* (*rs16944*, *A-551G*), наблюдается нарушение механизмов формирования иммунологической толерантности за счет гиперреактивности адаптивного иммунитета, смещения дихотомической оси Th1/Th2 в сторону Th1-лимфоцитов и усиления функциональной активности клеточных факторов врожденного иммунитета. Аллель G и генотип G/G гена *IL1β* (*rs16944*, *A-551G*) обладают вероятным протективным действием в отношении риска развития невынашивания беременности.

Ключевые слова: невынашивание беременности, привычное невынашивание беременности, интерлейкин 1β, *rs16944*, полиморфизм гена *IL1β*, врожденный иммунитет, приобретённый иммунитет

SUMMARY

Recently, there have been suggestions about the contribution of immunogenetic factors to the etiopathogenesis of miscarriage. The formation and implementation of the mechanisms of immunological tolerance in relation to alloantigens of the fetus is under the control of "individual characteristics of the genotype", which include single nucleotide polymorphisms of cytokine genes. The purpose of this study was to study the effect of the polymorphic variant of the *IL1β* gene (*rs16944*, *A-551G*) on the parameters of systemic immunity in women with miscarriage living in the Urals Federal District.

The study involved 174 women of reproductive age. The peripheral blood of the subjects was examined. Real-time polymerase chain reaction was used to analyze the SNP of the *IL1β* gene (*rs16944*, *A-551G*). To assess the state of systemic immunity, hematological parameters, the content of lymphocytes and their subpopulations, the functional activity of neutrophils and humoral factors were determined.

According to the results of the study, the association of carriage of the A allele and the A/A genotype of the polymorphic variant of the *IL1β* gene (*rs16944*, *A-551G*) with the risk of miscarriage was established. In women with miscarriage, in the genotypes of which the allele A of the polymorphic variant of the *IL1β* gene (*rs16944*, *A-551G*) is present, there is a violation of the mechanisms of formation of immunological tolerance due to hyperreactivity of adaptive immunity, a shift of the Th1/Th2 dichotomous axis towards Th1-lymphocytes and an increase in functional activity of cellular factors of innate immunity. The G allele and the G/G genotype of the *IL1β* gene (*rs16944*, *A-551G*) are likely to have a protective effect on the risk of miscarriage.

Keywords: miscarriage, recurrent pregnancy loss, interleukin 1β, *rs16944*, *IL1β* gene polymorphism, innate immunity, adaptive immunity

ВВЕДЕНИЕ

Невынашивание беременности (НБ) определяют как самопроизвольное прерывание беременности на сроках от зачатия до 37 недели, считая с первого дня менструального цикла. Прерывание беременности от зачатия до 22 недели называют самопроизвольным выкидышем (частота встречаемости составляет 15–20%). Три и более поте-

ри беременности подряд расценивается как привычное невынашивание беременности (ПНБ) [1]. Причины, приводящие к развитию данных патологических состояний, многообразны. Только у небольшой группы пациенток можно установить истинную причину или группу факторов, приводящих к нарушению репродуктивной функции. До 60% случаев причина НБ неизвестна, что является серьезной проблемой репродуктивной медицины [2, 3].

В последнее время высказываются предположения о вкладе иммуногенетических факторов в этиопатогенез самопроизвольного прерывания беременности [4]. Известно, что на ранних стадиях беременности провоспалительные цитокины Т-хелперов (Th) 1 стимулируют ангиогенез, что необходимо для успешной имплантации эмбриона [5]. Однако длительное воздействие цитокинов Th1 может привести к активации клеточного иммунного ответа против аллоантигенов плода, что способствует развитию НБ [6]. Таким образом, на более поздних стадиях физиологически протекающей беременности обычно наблюдается переход от провоспалительного иммунитета Th1 к противовоспалительному иммунитету Th2. Гомеостатический баланс между цитокинами Th1 и Th2 критически важен для стабильного поддержания беременности и других репродуктивных событий [7, 8]. Установлено, что физиологически протекающая беременность сопровождается более высокой экспрессией цитокинов Th2, в то время как беременности с неблагоприятным исходом обычно связаны с более высокой экспрессией цитокинов Th1 [9]. Так, интерлейкин (IL)-1 β имеет важное значение в регуляции Th1/Th2-зависимого иммунного ответа в системе мать-плацента-плод, что необходимо для нормального течения беременности [8, 10]. Показано, что у человека цитотрофобласт является основным продуцентом цитокинов семейства IL1, и в течение первого триместра беременности его концентрация пропорциональна степени инвазии трофобласта [11]. Несмотря на провоспалительную активность, IL-1 β активирует экспрессию субъединицы интегрин β 3, обеспечивающей процессы адгезии плодного яйца, способствует полноценному развитию эмбриона, стимулирует пролиферацию клеток плацентарного барьера [12].

На экспрессию цитокинов, а также на процессы и поляризацию иммунного ответа потенциально могут оказывать влияние однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) в генах цитокинов [13]. Следовательно, SNP генов цитокинов могут быть ассоциированы с повышенным риском развития НБ.

Анализируя вышеизложенное, мы решили обратить внимание на полиморфные варианты гена *IL1 β* , который расположен на длинном плече хромосомы 2 (2q14.1). Ген *IL1 β* содержит 8 экзонов. Белок, кодируемый этим геном, является членом семейства цитокинов IL-1. IL-1 β – важный медиатор воспалительной реакции, участвует в различных клеточных реакциях, включая пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток.

Среди наиболее часто изучаемых полиморфизмов гена *IL1 β* в отношении риска развития НБ является *rs16944*, расположенный в промоторном регионе гена *IL1 β* . Результаты мировых и отечественных исследований ассоциаций полиморфного варианта гена *IL1 β* (*rs16944*, *A-551G*) с НБ достаточно противоречивы и обусловлены, вероятно,

популяционными особенностями распределения частот аллелей и генотипов данного SNP [10, 13-15]. *rs16944* относится к группе функциональных полиморфизмов, которые, как известно, влияют на экспрессию соответствующих генов, а, следовательно, могут напрямую или опосредованно модифицировать иммунный ответ в отношении риска потери беременности [10, 16].

Целью настоящего исследования стало изучение влияния полиморфного варианта гена *IL1 β* (*rs16944*, *A-551G*) на показатели системного иммунитета у женщин с НБ, проживающих на территории Уральского федерального округа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Научная работа проводилась на базе НИИ иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (г. Челябинск).

Дизайн исследования.

В исследовании приняли участие 174 женщины репродуктивного возраста, проживающие на территории Уральского Федерального округа, которые сформировали три группы для дальнейшего анализа. Первую группу составили 63 пациентки (36,2%) с диагнозом НБ, имеющие в анамнезе до 2 прерываний беременности в сроки от зачатия до 20 недели гестации, вторую группу – 39 пациенток (22,4%) с диагнозом привычное невынашивание беременности (ПНБ), имеющие в анамнезе 3 и более прерывания беременности. Критериями включения для обеих групп исследования явились: репродуктивный возраст (таб. 1); 2 и более прерываний беременности в анамнезе в сроки от зачатия до 20 недели гестации в паре с одним и тем же партнером; отсутствие явных этиологических факторов НБ; информированное согласие пациенток. Диагнозы НБ и ПНБ устанавливали врачи акушеры-гинекологи на основании клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования.

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп по возрасту

Исследуемые группы	Возраст (Me (Q _{0,25} -Q _{0,75}))	<i>p</i>
Контрольная группа (1) (n=72)	35 [31-39]	-
Женщины с НБ (2) (n=63)	30* [26-32]	<0,001
Женщины с ПНБ (3) (n=39)	31* [26-34]	<0,001

Примечания: n – количество обследуемых в группах, * – статистическая значимость различий возраста пациенток с НБ и ПНБ в сравнении с контрольной группой.

В контрольную группу были включены 72 условно здоровые женщины (41,4%), имеющие 2 и более реализованные беременности в паре с одним и тем же партнером, без отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза. Критерии исключения для всех исследуемых групп: острые и хронические инфекционно-воспалительные заболевания; ВИЧ-инфекция, гепатиты; онкологические заболевания; наличие экстрагени-

тальной патологии в стадии декомпенсации; несовместимость матери и плода по системе АВ0 и Rh в анамнезе; нарушения кариотипа у женщин и их партнеров; анатомические аномалии репродуктивных органов; прием антибактериальных, противовирусных и иммуностимулирующих препаратов на протяжении последних 3 месяцев; ментальные расстройства и психические заболевания, затрудняющие продуктивный контакт; хронический алкоголизм, наркомания; отсутствие постоянного места жительства.

Молекулярно-биологические методы исследования.

Материалом для генотипирования послужили образцы ДНК, полученные из лейкоцитов периферической венозной крови обследуемых женщин с использованием коммерческого набора реагентов «К-Сорб-100» (ЗАО «Синтол», Россия). Для анализа SNP гена *IL1β* (*rs16944*, *A-551G*) применяли метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на амплификаторе «Rotor-Gene» 6000 («Corbett Research Pty Ltd.», Австралия) с использованием праймеров и зондов производства ЗАО «Синтол» (Россия) согласно инструкции фирмы-производителя.

Иммунологические методы исследования.

Для оценки состояния системного иммунитета исследовали периферическую кровь обследуемых женщин в I фазу менструального цикла.

Гематологические показатели определяли с помощью автоматического гематологического анализатора MEDONIC M16 (Boule Diagnostics AB, Швеция).

Исследование содержания лимфоцитов и их субпопуляционного состава проводили методом проточной цитофлуориметрии на аппарате Navios™ (Beckman Coulter, США) с использованием конъюгатов моноклональных антител: CD45-PC7, CD3-PE, CD4-FITC, CD-8-PC5.5, CD-3-FITC/CD19-PE, CD3-FITC/CD(16+56)-PE, CD-25-PE, CD3-FITC/HLA-DR-PE (Beckman Coulter, США), CD183-PerCP/Cy5.5, CD194-APC, CD196-PE/Cy7 (BioLegend, США).

Функциональную активность нейтрофилов (оценка поглотительной функции, способности к спонтанной и индуцированной продукции активных форм кислорода (АФК), лизосомальной активности) определяли по общепринятым методикам. Фагоцитарную функцию нейтрофилов и моноцитов периферической крови изучали по их способности поглощать микрочастицы латекса [16]. Оценку спонтанного и индуцированного внутриклеточного кислородзависимого метаболизма нейтрофилов и моноцитов осуществляли с помощью НСТ-теста в модификации А.Н. Маянского и М.К. Виксмана (1979) [17]. Лизосомальную активность нейтрофилов и моноцитов определяли по методу И.С. Фрейдлин (1986) [18]. Учёт данных проводили методом световой иммерсионной микроскопии с помощью микроскопа Primo Star (Carl Zeiss, Германия).

Концентрации сывороточных иммуноглобулинов (Ig) А, М, G, С3- и С5-компонентов комплемента, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и IL-1β определяли методом иммуноферментного анализа, используя коммерческие тест-системы (АО Вектор-Бест, Россия; ООО «ХЕМА», Россия) с помощью ИФА-анализатора Personal LAB (Adaltis, Италия).

Статистическая обработка данных.

Статистический анализ проводился с использованием программ StatTech v. 2.8.8 (разработчик – ООО "Статтех", Россия), PAST v. 4.05.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых в выборке менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых в выборке более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий), критерия Геймса-Хауэлла (при неравных дисперсиях). Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. При слабой насыщенности таблиц ($n < 5$), оценку статистической значимости проводили рандомизационной техникой Монте-Карло ($n = 99\,999$). Далее с целью определения ячеек таблиц сопряженности, обеспечивших статистическую значимость выявленных эффектов, рассчитывали отклонения Фримана-Тьюки FT_{dev} и оценивали их статистическую значимость. Ассоциации SNP с патологическим состоянием определяли с помощью показателя отношения шансов OR и его 95% доверительного интервала (95% CI).

Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$, незначимыми — при $p > 0,10$, в промежуточных случаях ($0,05 < p \leq 0,10$) обсуждали тенденции к различиям.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании были установлены частоты аллелей и генотипов полиморфизма *rs16944* гена *IL1 β* в группах женщин с НБ, ПНБ и контрольной группе (таб. 2). Анализ показал, что аллель А и генотип А/А *rs16944* гена *IL1 β* чаще встречались у женщин с ПНБ и НБ, а аллель G и генотип G/G чаще регистрировались у женщин контрольной группы.

Таблица 2. Частоты аллелей и генотипов полиморфизма *rs16944* гена *IL1β* в исследуемых группах

Аллели и генотипы	Женщины с ПНБ		Женщины с НБ		Контрольная группа		Значимость различий	Значимость вклада ячеек
	n	f, %	n	f, %	n	f, %		
<i>IL1β (rs16944, A-551G)</i>								
A	54 ¹	69,2	79 ²	62,7	53	37,3	$\chi^2=26,991$; $p=0,0001$	¹ $FT_{dev}=1,775$; $p=0,002$ ² $FT_{dev}=1,342$; $p=0,02$ ³ $FT_{dev}=2,683$; $p<0,001$
G	24	30,8	47	37,3	89 ³	62,7		
A/A	21 ¹	53,8	28	44,4	11 ⁴	15,3	$\chi^2=22,977$; $p=0,0001$	¹ $FT_{dev}=1,850$; $p=0,006$ ² $FT_{dev}=-1,491$; $p=0,025$ ³ $FT_{dev}=2,022$; $p=0,002$ ⁴ $FT_{dev}=-3,194$; $p<0,001$
A/G	12	30,8	23	36,5	31	43,1		
G/G	6 ²	15,4	12	19,0	29 ³	40,3		

Примечания: *n* – абсолютное число носителей аллелей и генотипов в группах; *f*,% – частота встречаемости аллелей и генотипов в исследуемых группах; χ^2 – критерий Пирсона; FT_{dev} – отклонения Фримана-Тьюки; *p* – статистическая значимость различий при сравнении с контрольной группой.

Расчет отношения шансов продемонстрировал, что вероятность обнаружить в группе женщин с ПНБ носителя аллеля А в 3,78 раза выше (OR=3,78; 95% CI: 2,09–6,81), а генотипа А/А в 6,36 раза выше (OR=6,36; 95% CI: 2,59–15,65) по сравнению с женщинами контрольной группы. В группе женщин с НБ вероятность обнаружить носителя аллеля А полиморфного варианта гена *IL1β (rs16944, A-551G)* в 2,82 раза выше (OR=2,82; 95% CI: 1,72–4,64), а генотипа А/А в 4,36 раза выше (OR=4,36; 95% CI: 1,94–9,83) в сравнении с контрольной группой. Вероятность обнаружить аллель G и генотип G/G выше у женщин, имеющих 2 и более реализованные беременности в паре с одним и тем же партнером, без отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза, в сравнении с группами женщин с НБ (G: OR=2,82; 95% CI: 1,72-4,64; G/G: OR=2,94; 95% CI: 1,34-6,45) и ПНБ (G: OR=5,53; 95% CI: 3,13-9,77; G/G: OR=3,79; 95% CI: 1,41-10,22).

Для оценки влияния генетического полиморфизма *rs16944* на показатели системного иммунитета группу женщин с НБ объединили с группой женщин с ПНБ. При таком подходе к анализу полученных данных, увеличивая объём выборки одной из сравниваемых групп, снижается вероятность ошибок первого и второго рода.

Исследование ассоциации генотипов SNP гена *IL1β (rs16944, A-551G)* с показателями системного иммунитета в группе женщин с НБ (таб. 3) показало, что у носителей генотипа А/А полиморфизма *rs16944* гена *IL1β* в группе женщин с НБ в сравнении

с носителями генотипов A/G и G/G выявлены более низкие показатели активности индуцированного НСТ-теста нейтрофилов и моноцитов, уровни Т-лимфоцитов с маркерами поздней активации, а также отмечено повышение количества ЦИК и тенденция к повышению концентрации IL-1 β в периферической крови. У гомозигот по минорному аллелю G/G отмечено повышение концентрации сывороточного IgG и тенденция к увеличению относительного содержания Th2-лимфоцитов. Носительство генотипа A/G в группе женщин с НБ связано с тенденцией к более низкой концентрации IL-1 β и содержанию Th2-лимфоцитов в периферической крови, а также статистически значимое повышение уровня сывороточного IgG.

Таблица 3. Ассоциация генотипов полиморфного варианта гена *IL1 β* (*rs16944*, *A-551G*) с показателями системного иммунитета у женщин с НБ

Показатель	Генотип			<i>p</i>
	A/A (n=49)	A/G (n=34)	G/G (n=18)	
IL-1 β , пг/мл	1,68 (1,38 – 3,06)	1,38 (0,97 – 1,89)	1,42 (1,19 – 1,92)	0,096
Активность НСТ-теста нейтрофилов и моноцитов индуцированного, %	46 $\pm$ 14 [42 – 50]	53 $\pm$ 13 [48 – 58]	52 $\pm$ 14 [46 – 59]	0,038
Т-лимфоциты CD3+HLA-DR+, %	2,71 (2,04 – 3,79)	3,67 (2,41 – 4,64)	3,13 (2,06 – 4,09)	0,072
Т-лимфоциты CD3+HLA-DR+, кл/мкл	38 (24 – 52)	51 (35 – 72)	42 (26 – 50)	0,054
Циркулирующие иммунные комплексы, у.е.	96 (54 – 139)	46 (33 – 88)	40 (31 – 54)	0,001
Общий иммуноглобулин G, мг/мл	15,70 (12,40 – 17,48)	13,76 (9,98 – 15,99)	18,30 (14,82 – 21,68)	0,001
Th2-лимфоциты CD3+CD4+CD194+CD196-, %	15,01 $\pm$ 3,36 [14,00 – 16,02]	14,06 $\pm$ 2,76 [13,07 – 15,06]	17,51 $\pm$ 4,63 [14,57 – 20,45]	0,054
Th2-лимфоциты CD3+CD4+CD194+CD196-, кл/мкл	212 (170 – 261)	195 (158 – 232)	262 (216 – 308)	0,040

Примечания: *n* – абсолютное количество носителей генотипов полиморфного варианта гена *IL1 β* (*rs16944*, *A-551G*) в группе женщин с НБ; *p* – статистическая значимость различий показателей в сравниваемых группах.

Анализ показателей системного иммунитета у носителей генотипа A/A в исследуемых группах показал статистически значимое увеличение содержания абсолютного и относительного количества Т-лимфоцитов, абсолютного количества CD3+CD4+лимфоцитов, несущих на поверхности клеточной мембраны маркеры ранней активации (CD3+CD25+), уменьшение относительного количества Т-лимфоцитов с маркерами поздней активации (CD3+HLA-DR+), более высокие концентрации ЦИК и общего IgG, а также тенденция к увеличению относительного содержания эозинофилов в пе-

риферической крови у женщин с НБ в сравнении с аналогичными показателями контрольной группы (таб. 4).

Таблица 4. Иммунологические показатели системного иммунитета у носителей генотипа A/A полиморфного варианта гена *IL1β* (*rs16944*, *A-551G*) в группе женщин с НБ в сравнении с контрольной группой

Показатель	Генотип A/A		<i>p</i>
	Женщины с НБ (n=49)	Контрольная группа (n=11)	
Эозинофилы, %	2 (1 – 4)	1 (0 – 2)	0,097
Т-хелперы CD3+CD4+, кл/мкл	681 ± 251 [609 – 753]	584 ± 101 [516 – 652]	0,045
Т-лимфоциты CD3+CD25+, %	5,84 (3,78 – 9,74)	3,26 (2,50 – 4,52)	0,015
Т-лимфоциты CD3+CD25+, кл/мкл	93 (56 – 142)	36 (30 – 62)	0,006
Т-лимфоциты CD3+HLA-DR+, %	2,71 (2,04 – 3,79)	5,03 (3,50 – 7,13)	0,015
Циркулирующие иммунные комплексы, у.е.	96 (54 – 139)	47 (37 – 65)	0,018
Общий иммуноглобулин G, мг/мл	15,43 ± 4,13 [14,25 – 16,62]	12,32 ± 4,06 [9,59 – 15,04]	0,027

Примечания: *n* – абсолютное количество носителей генотипа A/A полиморфного варианта гена *IL1β* (*rs16944*, *A-551G*) в группах; *p* – статистическая значимость различий показателей системного иммунитета.

У носителей генотипа A/G в группе женщин с НБ отмечено усиление фагоцитарной функции нейтрофилов и моноцитов при одновременном снижении способности этих клеток к спонтанной продукции АФК, повышение относительного и абсолютного содержания Т-лимфоцитов с маркерами ранней активации (CD3+CD25+), а также тенденция к повышенному уровню ЦИК и более низкому абсолютному количеству Th2-лимфоцитов в периферической крови в сравнении с гетерозиготами контрольной группы (таб. 5).

Таблица 5. Иммунологические показатели системного иммунитета у носителей генотипа A/G полиморфного варианта гена *IL1β* (*rs16944*, *A-551G*) в группе женщин с НБ в сравнении с контрольной группой

Показатель	Генотип A/G		<i>p</i>
	Женщины с НБ (n=34)	Контрольная группа (n=31)	
Активность фагоцитоза нейтрофилов и моноцитов, %	60 (52 – 70)	48 (40 – 59)	0,002
Интенсивность фагоцитоза нейтрофилов и моноцитов, у.е.	2,87 (2,09 – 3,96)	1,38 (0,97 – 2,48)	0,001
Фагоцитарное число, у.е.	5,21 (3,80 – 6,99)	2,93 (1,95 – 4,47)	0,008
Активность НСТ-теста нейтрофилов и моноцитов спонтанного, %	29 ± 15 [24 – 35]	38 ± 17 [31 – 44]	0,045
Индекс НСТ-теста нейтрофилов и моноцитов спонтанного, у.е.	0,35 (0,18 – 0,47)	0,47 (0,25 – 0,64)	0,059
Т-лимфоциты CD3+CD25+ (ранняя активация), %	6,28 (3,69 – 10,18)	3,84 (2,47 – 5,39)	0,008
Т-лимфоциты CD3+CD25+ (ранняя активация), кл/мкл	87 (44 – 168)	51 (36 – 74)	0,035
Циркулирующие иммунные комплексы, у.е.	46 (33 – 88)	43 (28 – 54)	0,085
Th2-лимфоциты CD3+CD4+CD194+CD196-, кл/мкл	194 ± 74 [167 – 221]	243 ± 109 [185 – 301]	0,072

Примечания: *n* – абсолютное количество носителей генотипа A/G полиморфного варианта гена *IL1β* (*rs16944*, *A-551G*) в группах; *p* - статистическая значимость различий показателей системного иммунитета

У гомозигот по минорному аллелю G полиморфного варианта *rs16944* гена *IL1β* в группе женщин с НБ установлено статистически значимое повышение концентрации IL-1β, общего IgG, абсолютного и относительного содержания Th2-лимфоцитов в периферической крови, а также отмечена тенденция к более высокому уровню C5-компонента комплемента и CD3+CD25+-лимфоцитов в сравнении с аналогичными показателями системного иммунитета у женщин контрольной группы (таб. 6).

Таблица 6. Иммунологические показатели системного иммунитета у носителей генотипа G/G полиморфного варианта гена *IL1β* (*rs16944*, *A-551G*) в группе женщин с НБ в сравнении с контрольной группой

Показатель	Генотип G/G		<i>p</i>
	Женщины с НБ (n=18)	Контрольная группа (n=29)	
IL1β, пг/мл	1,422 (1,190–1,918)	0,952 (0,655–1,395)	0,007
Т-лимфоциты CD3+CD25+ (ранняя активация), %	4,06 (2,56–14,11)	3,42 (2,28–3,71)	0,066
Общий иммуноглобулин G, мг/мл	18,18 ± 4,60 [15,89 – 20,47]	14,08 ± 4,15 [12,50 – 15,66]	0,003
C5-компонент комплемента, мг/мл	0,082 (0,079 – 0,100)	0,096 (0,086 – 0,120)	0,081
Т-хелперы-2 CD3+CD4+CD194+CD196-, %	17,51 ± 4,63 [14,57 – 20,45]	14,12 ± 3,43 [12,23 – 16,02]	0,038
Т-хелперы-2 CD3+CD4+CD194+CD196-, кл/мкл	266 ± 83 [213 – 319]	198 ± 78 [155 – 241]	0,039

Примечания: *n* – абсолютное количество носителей генотипа G/G полиморфного варианта гена *IL1β* (*rs16944*, *A-551G*) в группах; *p* – статистическая значимость различий показателей системного иммунитета.

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам исследования установлено, что аллель А и генотип А/А полиморфного варианта гена *IL1β* (*rs16944*, *A-551G*) ассоциированы с риском развития НБ и ПНБ.

Известно, что иммунная система беременной женщины, с одной стороны, обеспечивает иммунологическую толерантность в отношении аллоантигенов плода, с другой стороны, находится в состоянии повышенной функциональной готовности к высокой антигенной стимуляции извне с целью защиты плода и сохранения беременности. Иммунологическая толерантность реализуется, во-первых, благодаря переходу от Th1-цитокинового профиля к Th2, во-вторых, – ослаблению функциональной активности нейтрофилов периферической крови беременных женщин [20–22]. Оценка влияния *rs16944* гена *IL1β* на иммунологические показатели в группе женщин с НБ показала, что у носителей генотипов, содержащих аллель А, наблюдается повышение уровня IL-1β, ЦИК, общего IgG, повышение количества провоспалительных Т-лимфоцитов, несущих маркер ранней активации, при одновременном снижении содержания CD3+HLA-DR+-лимфоцитов и Th2-лимфоцитов в межгравидарный период. В то же время у носителей генотипа А/G *rs16944* гена *IL1β* в группе женщин с НБ установлена повышенная функциональная активность клеток врожденного звена иммунитета. Следовательно, у женщин с НБ и ПНБ, в генотипах которых присутствует аллель А полиморфного варианта гена *IL1β* (*rs16944*, *A-551G*), наблюдается нарушение механизмов формирования иммунологической толерантности за счет гиперреактивности адаптивного иммунитета, смещения дихотомической оси Th1/Th2 в сторону Th1-лимфоцитов и усиления функциональной активности клеточных факторов врожденного иммунитета.

Аллель G и генотип G/G гена *IL1β* (*rs16944*, *A-551G*) обладают вероятным протективным действием в отношении риска развития ПНБ и НБ. Протективное действие аллеля G и генотипа G/G подтверждается изменением показателей системного иммунитета у исследуемых женщин. В периферической крови обследуемых отмечены более низкая концентрация IL-1β и повышение уровня сывороточного IgG, увеличение содержания Th2-лимфоцитов и снижение количества активированных CD3+CD25+ лимфоцитов. Следовательно, протективный аллель G *rs16944* гена *IL1β* напрямую и/или опосредованно контролирует формирование иммунологической толерантности через смещение гомеостатического баланса в оси Th1/Th2 в сторону Th2-лимфоцитов и подавление реактивности механизмов приобретенного иммунитета.

Полученные результаты работы свидетельствуют о влиянии генетической составляющей на показатели системного иммунитета у женщин с нарушением репродуктивной функции, что представляет интерес для дальнейшего исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Аллель A и генотип A/A полиморфного варианта гена *IL1β* (*rs16944*, *A-551G*) ассоциированы с риском развития НБ и ПНБ.
2. Аллель G и генотип G/G гена *IL1β* (*rs16944*, *A-551G*) обладают вероятным протективным действием в отношении риска развития НБ.
3. Полиморфный вариант гена *IL1β* (*rs16944*, *A-551G*), являясь функциональным SNP, оказывает влияние на показатели системного иммунитета, участвующие в развитии механизмов формирования иммунологической толерантности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Sidelnikova V.M., Sukhoi G.T. Miscarriage of pregnancy: A guide for practicing doctors. Moscow : LLC "Medical Information Agency"; 2010. [Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: руководство для практикующих врачей. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2010].
2. Arias-Sosa L.A., Acosta I.D., Lucena-Quevedo E. et al. Genetic and epigenetic variations associated with idiopathic recurrent pregnancy loss. J Assist Reprod Genet 2018; 35: 355-366.
3. Diejomaoh M.F.E. Recurrent spontaneous miscarriage is still a challenging diagnostic and therapeutic quagmire. Med Princ Pract 2015; 24: 38-55.
4. Grimstad F., Krieg S. Immunogenetic contributions to recurrent pregnancy loss. J Assist Reprod Genet 2016; 33: 833-847.
5. Demir R., Yaba A., Huppertz B. Vasculogenesis and angiogenesis in the endometrium during menstrual cycle and implantation. Acta Histochem 2010; 112: 203-214.
6. Saini V., Arora S., Yadav A., Bhattacharjee J. Cytokines in recurrent pregnancy loss. Clin Chim Acta 2011; 412: 702-708.
7. Dekel N., Gnainsky Y., Granot I. et al. The role of inflammation for a successful implantation. Am J Reprod Immunol 2014; 72: 141-147.
8. Sykes L., MacIntyre D.A., Yap X.J. et al. The Th1:Th2 dichotomy of pregnancy and preterm labour. Mediat Inflamm 2012; 2012: 967629.
9. Makhseed M., Raghupathy R., Azizieh F., Omu A., Al-Shamali E., Ashkanani L. Th1 and Th2 cytokine profiles in recurrent aborters with successful pregnancy and with subsequent abortions. Hum Reprod 2001; 16: 2219-2226

10. Agrawal S., Parveen F., Faridi R. M., Prakash S. Interleukin-1 gene cluster variants and recurrent pregnancy loss among North Indian women: retrospective study and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2012; 24: 342–351
11. Simón C., Rubio C., Vidal F. et al. Increased chromosome abnormalities in human preimplantation embryos after in-vitro fertilization in patients with recurrent miscarriage. *Reprod Fertil Dev* 1998; 10: 87–92
12. Mashkina E.V., Kovalenko K.A., Fomina N.V., Shkurat T.P. Cytokine gene polymorphisms and early pregnancy loss. *Ekologicheskaya genetika* 2014; 12(1): 19-27. [Машкина Е.В., Коваленко К.А., Фомина Н.В., Шкурят Т.П. Исследование ассоциации полиморфных вариантов генов цитокинов с ранними эмбриональными потерями. *Экологическая генетика* 2014; 12 (1): 19-27].
13. Ma J., Zhang X., He G. et al. Association between TNF, IL1B, IL6, IL10 and IFNG polymorphisms and recurrent miscarriage: a case control study. *Reprod Biol Endocrinol* 2017; 15: 83
14. Rahmani S.A., Paknejad Z., Mohammadkhanlou M., Daneshparvar M. Association of IL-1 receptor antagonist (IL-1RN) and interleukin-1 β genes (IL-1 β) polymorphisms with recurrent pregnancy loss in Iranian Azeri women. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2017; 33(3): /j/hmbci.2018.33.issue-3/hmbci-2017-0044/hmbci-2017-0044.xml.
15. Wang T., Lu N., Cui Y., Tian L. Polymorphisms in interleukin genes and their association with the risk of recurrent pregnancy loss. *Genes Genet Syst* 2019; 94(3): 109-116.
16. Daher S., Mattar R., Gueuvoghlian-Silva B.Y., Torloni M.R. Genetic polymorphisms and recurrent spontaneous abortions: an overview of current knowledge. *Am J Reprod Immunol* 2012; 67: 341-347.
17. Freidlin I.S. The system of mononuclear phagocytes. Moscow: Medicine; 1984. [Фрейдлин И.С. Система мононуклеарных фагоцитов. М.: Медицина; 1984].
18. Mayansky A.N., Vixman M.K. A method for assessing the functional activity of human neutrophils by the reaction of reduction of nitrosine tetrazolium: methodological recommendations. Kazan; 1979. [Маянский А.Н., Виксман М.К. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия: методические рекомендации. Казань; 1979].
19. Freidlin I.S. Methods of studying phagocytic cells in assessing the immune status of a person: textbook. Leningrad : LMI; 1986. [Фрейдлин И.С. Методы изучения фагоцитирующих клеток при оценке иммунного статуса человека: учебное пособие. Ленинград : ЛМИ; 1986].
20. Bert S., Ward E.J., Nadkarni S. Neutrophils in pregnancy: New insights into innate and adaptive immune regulation. *Immunology* 2021; 164(4): 665-676.
21. Crouch S.P., Crocker I.P., Fletcher J. The effect of pregnancy on polymorphonuclear leukocyte function. *J Immunol* 1995; 155(11): 5436-5443.
22. Lampé R., Kövér Á., Szűcs S. et al. Phagocytic index of neutrophil granulocytes and monocytes in healthy and preeclamptic pregnancy. *J Reprod Immunol* 2015; 107: 26-30.

Сведения об авторах:

Логинова Юлия Владимировна – младший научный сотрудник НИИ иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Абрамовских Ольга Сергеевна – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Для ссылки: Летяева О.И. Современный взгляд на проблему лечения невуса Ота / Летяева О.И.¹, Губина В.О.¹, Трапезникова Т.В.²// Южно-Уральский медицинский журнал. – 2022. – №3 – С. 29-37.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ЛЕЧЕНИЯ НЕВУСА ОТА

Летяева О.И.¹, Губина В.О.¹, Трапезникова Т.В.²

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет», 454080, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

²ООО «Клиника «ЛИНЛАЙН», 454080, г. Челябинск, ул. Карла Маркса 81

MODERN VIEW ON THE PROBLEM OF TREATMENT FOR NEVUS OF OTA

Letyaeva O.I.¹, Gubina V.O.¹, Trapeznikova T.V.²

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «South Ural State Medical University», 64, Vorovsky street, Chelyabinsk, 454080

²Clinic LINLINE, 81, Karl Marks street, Chelyabinsk, 454080

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Невус Ота наиболее часто встречается у монголоидной расы, характеризуется как гамартома, клинически представлен в виде синего, серого или коричневого пятна на коже лица. Чаще встречается у женщин, расчетное соотношение мужчин и женщин составляет 1: 4,8. Пациенты обращаются за лечением из-за психологической травмы и эстетического недостатка. С появлением лазерных технологий терапевтические возможности терапии невуса Ота значительно расширились.

Целью настоящей работы является определение эффективности и безопасности лечения невуса Ота с помощью Alex-QS (755 нм) с описанием трех случаев.

Материалы и методы. Представлены клинические случаи лазерного лечения невуса Ота у трех женщин от 24 до 42 лет с помощью Alex-QS (755 нм). Для оценки результатов были сделаны фотографии до лечения и через 1 месяц после завершения лазерного курса. После проведения лазерного лечения у пациентов от двух до восьми процедур было отмечено значительное косметическое улучшение без побочных эффектов. Результаты были оценены тремя независимыми врачами. Пациентов также просили субъективно оценить результат терапии. Наблюдение за пациентами продолжалось в течение 3 месяцев после лазерного лечения. Возникновение рецидива не было отмечено.

Обсуждение. У двоих пациентов пигментация улучшилась более чем на 60%, а у одного достигнуто побледнение пигмента более 80%. По субъективным оценкам пациентов, все трое выразили удовлетворение и отметили улучшение пигментации. Осложнений не отмечено.

Заключение. Данные клинические случаи продемонстрировали безопасность и эффективность лечения невуса Ота с помощью Alex-QS (755 нм).

Ключевые слова: дермальные меланоцитозы, невус Ота лазерная терапия, лазер с модуляцией добротности, Alex-QS (755 нм)

SUMMARY

Relevance. Nevus of Ota is most common in the Mongoloid race, characterized as a hamartoma. It is clinically manifested as a blue, gray or brown spot appearing on the face. It is more common in women. An estimated male to female ratio for nevus of Ota is 1:4,8. Patients seek treatment due to psychological trauma and aesthetic defects. Various treatment options for nevus of Ota appeared with the introduction of laser technology.

The aim of the study is to determine the efficacy and safety of 755-nm Alex-QS laser for the treatment of nevus of Ota and describe three clinical cases.

Materials and methods. Clinical case reports of three women with nevus of Ota aged 24 to 42 years who underwent treatment by 755-nm Alex-QS laser are presented. Clinical photos before and after 1 month laser treatment were obtained to evaluate the results of study.

A significant cosmetic improvement without side effects occurred after two to eight sessions of laser treatment. Three physicians assessed the results independently. The patients were asked to assess the treatment outcome. The patients were followed up for 3 months after laser treatment. No relapse occurred.

Discussion. In two patients, pigmentation improved by more than 60%, and in one patient pigment blanching was achieved up to 80%. According to the subjective assessments patients expressed satisfaction and noted an improvement in pigmentation. No complications were recorded.

Conclusion. These clinical cases demonstrated the safety and efficacy of 755-nm Alex-QS laser for the treatment of nevus of Ota.

Keywords: dermal melanocytosis, nevus of Ota laser therapy, Q-switched laser, 755-nm Alex-QS laser

ВВЕДЕНИЕ

Невус Ота (син. глазокожный меланоз, факоматоз Ота-Сато, синий офтальмо-верхнечелюстной невус) относится к дермальным меланоцитозам, которые возникают как результат аномальной миграции меланобластных клеток нервной трубки вдоль первого и второго отделов тройничного нерва во время эмбриогенеза. Чаще встречается у монголоидной расы и поражает около 0,5% населения. Клинически невус Ота в 90% случаев представлен односторонним образованием в виде коричневого, серого, темно-синего или почти черного пятна, локализующимся на лице периорбитально, на лбу, щеках, перинозально в области иннервации первой и второй ветвей тройничного нерва и наблюдается преимущественно у лиц монголоидной расы, чаще у женщин [1]. Характерно также поражение слизистых оболочек глаз, носа, неба, гортани и глотки. Описано сочетание невуса Ота с нейросенсорной глухотой, гемиатрофией лица, деформацией затылка, врожденной катарактой и глаукомой [2,5]. Невус Ота может быть

врожденным или появиться в детстве, в подростковом возрасте. Не регрессирует с возрастом. Крайне редко на месте невуса развивается меланома [6,11].

По степени выраженности и преимущественной локализации различают четыре типа и два подтипа невуса Ота: 1-й тип – слабо выраженный (подтипы орбитальный и скуловой), 2-й тип – умеренно выраженный, 3-й тип – интенсивный, 4-й тип – двусторонний [8].

Диагностика осуществляется на основании типичной картины и локализации невуса, проводится дерматоскопия, при необходимости – биопсия. Дерматоскопические признаки включают гомогенную аспидную (синевато-серую) пигментацию. Гистологически выявляются отдельные диффузно в верхнем и в среднем слоях дермы гиперпигментированные дендритные меланоциты. Невус Ота – меланоцитарная гемартома, локализуемая на уровне средней дермы. В целом невус Ота описан как не представляющий опасности для жизни меланоцитоз, но пациенты страдают от эстетического недостатка и психосоциального стресса.

До появления лазерных технологий в клинической практике не было эффективных терапевтических возможностей лечения невуса Ота. Ранее применялись криотерапия, хирургическое иссечение, углекислый газ, химический пилинг, дермабразия, отбеливатели на основе гидрохинонов. Но все данные методы могли привести к образованию рубцов. С появлением лазерных технологий в клинической дерматологии возможности терапии невуса Ота значительно расширились.

Согласно концепции селективного фототермолиза, предложенной в 1983 году Андерсоном и Пэрришем, целевым хромофором для лазерного лечения невуса Ота является меланин [3].

В настоящее время лазеры наиболее изучены и продемонстрировали положительные результаты в терапии невуса Ота [10,13]. В последние годы Q-switched Nd:YAG [4], а также александритовые и рубиновые лазеры, которые стали золотым стандартом лечения невуса Ота [12].

В результате ретроспективного исследования Y. Liu et al. (2018), включающего оценку эффективности удаления невуса Ота у 224 пациентов с использованием лазерной системы Nd:YAG-QS, отмечают, что у 99,1% лиц был достигнут 75%-й эффект в среднем после 3,7 процедуры, лишь в 3,6% случаев наблюдался рецидив [7]. В исследовании X. Wen и соавт. (2016) провели оценку эффективности и переносимости удаления билатерального невуса Ота у 17 пациентов с использованием Nd:YAG-QS и Alex-QS (755 нм). Авторы указывают, что, при одинаковой клинической эффективности, переносимость пациентами удаления билатерального невуса Ота с применением лазера Nd:YAG-QS была выше, чем при использовании Alex-QS (755 нм) [12].

Таким образом, невус Ота, относящийся к дермальным меланоцитозам, локализуется на коже лица, представляет не только медицинскую, но и социальную проблему.

Целью настоящей работы является описание лечения невуса Ота с помощью Alex-QS (755 нм).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Первый клинический случай. Женщина 28 лет всентябре2020 года обратилась с целью эстетической коррекции пятна коричневого цвета на коже лица слева, которое отмечает с рождения. Из анамнеза аллергические реакции на лекарственные препараты и продукты отрицает, хронических соматических заболеваний не выявлено. Клинически пятно серого-коричневого цвета локализовалось в височной, периорбитальной и скуловой областях. Для терапии невуса Ота использовали Alex-QS (755 нм). Местная анестезия не применялась. Во время процедуры проводили криовоздушное охлаждение с установленным на уровень 2 или 3. Кроме того для обработки периорбитальной области использовали металлические накладки для защиты глаз.

Настройки флюенса во время каждой процедуры начинали с низкой настройки 2 Дж/см², постепенно увеличивая на 0,5 или 1 Дж/см² до тех пор, пока на обрабатываемой области не происходило потемнение и появление фроста. В среднем показатели составили 12-14 Дж/см². Сеансы лазерного лечения проводились с интервалом 4-6 недель. Данного времени было достаточно для восстановления кожи после процедуры. Всего было проведено 6 процедур. Между процедурами лазерного лечения было рекомендовано применение солнцезащитного крема с фактором защиты 50.

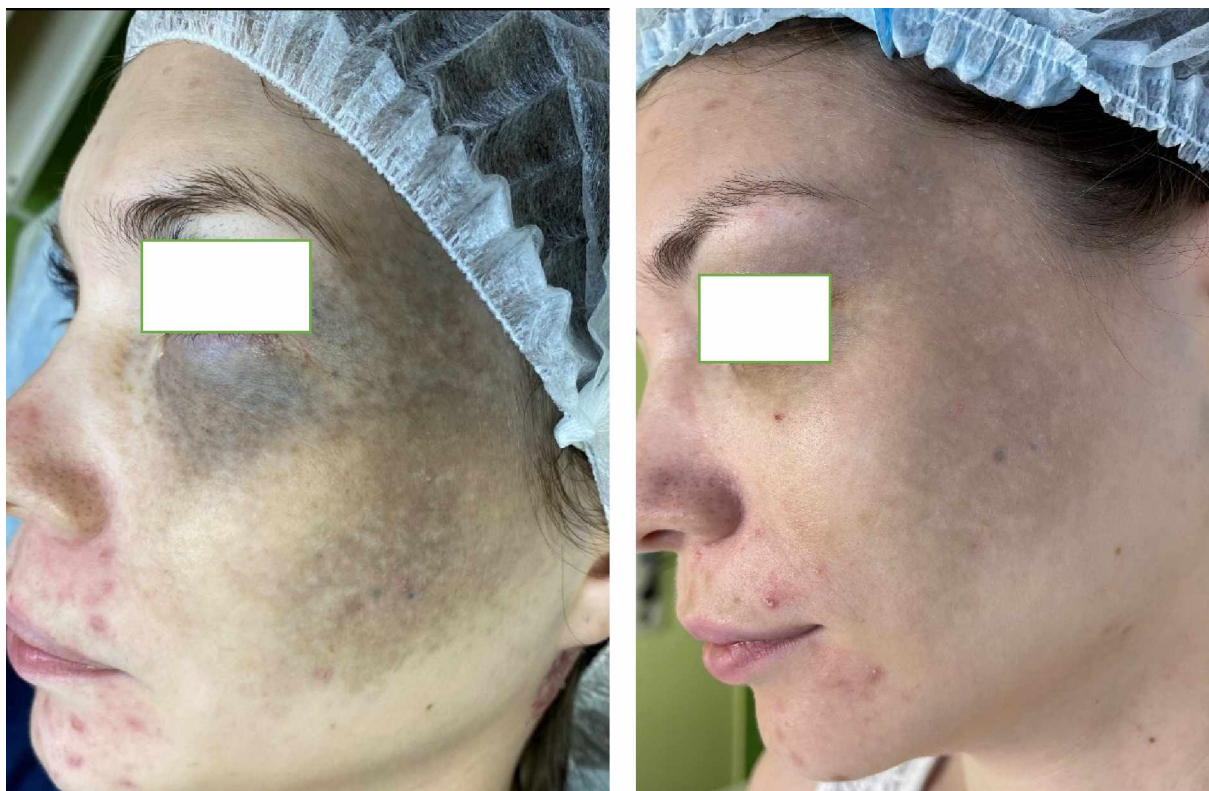


Рисунок 1: Невус Ота у пациентки до (слева) и после (справа) шести обработок Alex-QS-w (755 нм) с модуляцией добротности.

Второй клинический случай. Женщина 24 лет в марте 2022 года обратилась в клинику с целью лазерного удаления пятна коричневого цвета на коже лица справа, существующее с рождения. Хронических соматических заболеваний не выявлено, аллергические реакции на лекарственные препараты и продукты отрицает. Пятно коричневого цвета локализовалось в височной, периорбитальной, щечной и скуловой областях. Для лазерного лечения невуса Ота использовали Alex-QS (755 нм) без применения местной анестезии. Для обработки периорбитальной области во время процедуры использовали металлические накладочки для защиты глаз, а также криовоздушное охлаждение.

Показатели составили 12-14 Дж/см². Всего было проведено 2 процедуры с интервалом 6 недель. Между процедурами лазерного лечения было рекомендовано применение солнцезащитного крема с фактором защиты 50.



Рисунок 2: Невус Ота у пациентки до (слева) и после (справа) двух сеансов лазерного лечения Alex-QS-w (755 нм) с модуляцией добротности.

Третий клинический случай. Женщина 42 лет в сентябре 2020 года обратилась в клинику с целью удаления пятна на коже лица слева, которое отмечает с рождения, с помощью лазерных технологий. Хронических соматических заболеваний не выявлено. Аллергоанамнез не отягощен. Пятно серо-синего цвета локализовалось в височной, периорбитальной, щечной и скуловой областях. При лечении невуса Ота использовали лазерную технологию Alex-QS (755 нм) без применения местной анестезии. Во время обработки периорбитальной области использовали металлические накладочки для защиты глаз, дополнительно во время процедуры применяли криовоздушное охлаждение.

Показатели составили 12-14 Дж/см². Всего было проведено 8 процедур с интервалом 6 недель. Было рекомендовано между процедурами лазерного лечения применение солнцезащитного крема с фактором защиты 50.



Рисунок 3. Невус Ота у пациентки до (слева) и после (справа) восьми сеансов лазерного лечения Alex-QS-w (755 нм) с модуляцией добротности.

ОБСУЖДЕНИЕ

Невус Ота образован дермальными меланоцитами, которые в процессе эмбриональной миграции из ганглионарной пластинки не достигли эпидермиса, остались в дерме. Клинически проявляется серым, синим, или темно-коричневым пятном, неравномерной окраски, локализующимся на лице периорбитально, на лбу, щеках, периназально в зоне иннервации I и II ветвей тройничного нерва.

Для удаления невуса Ота в настоящее время с успехом применяются лазерные технологии [12]. Описано эффективное применение лазеротерапии, в том числе Alex-QS (755 нм) с модуляцией добротности. Исследователи отмечают, что принцип действия лазера Alex-QS (755 нм) заключается в избирательном действии на пигмент (хромофор – меланин), исключается возможность образования рубцов. Указано, что, в зависимости от интенсивности окраски невуса и его площади, для удаления необходимо провести от 5 до 20 процедур с интервалом в четыре недели.

Мы отметили, что сеансы лечения могут варьироваться в зависимости от цвета поражения, определяемого глубиной локализации. Для лечения серых и темно-синих невусов, которые локализованы в глубоком слое дермы как видно в случае 1 и 3, необходимо было больше сеансов для получения хороших результатов. Для поражения коричневого цвета, расположенного более поверхностно, как в случае 2 потребовалось всего два сеанса лечения, чтобы добиться стабильных показателей.

Для оценки безопасности лазерного лечения мы оценивали появление текстурных изменений кожи и следили за изменением цвета. Гиперпигментация представляет собой наиболее распространенный побочный эффект после лазерного лечения. Сообщалось о возникновении гиперпигментации в 7,6% случаев Rubin-Q-Sw, 3,5 % Alex-Q-Sw и 2,9% Nd:YAG-Q-Sw [4,7,10,12]. В данном случае побочных эффектов во время проведения лазерной терапии не наблюдалось.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты лазерной терапии оценивали как процент удаления пигментации, сравнивая исходные результаты с результатами через 1 месяц после окончания лечения. Оценка проводилась по четырехбалльной шкале: Плохо, 0-24%; Удовлетворительно, 25-49%; Хорошо, 50-74%; и Отличное улучшение на 75-100%. Нежелательные явления также оценивались.

У всех пациентов наблюдалось клиническое улучшение от хорошего до отличного.

Получили следующие результаты: 1 пациент – отличный результат после 6 сеансов лечения, а средний общий срок лечения составил 7 месяцев. 2 пациент – хороший результат 2 сеанса, что соответствует 3 месяцам. 3 пациент – хороший результат после 8 сеансов, что составило 9 месяцев терапии. Побочных эффектов во время лазерной терапии не выявлено. Нашим исследованием мы можем поддержать предыдущие сообщения о безопасном и эффективном использовании Alex-QSw (755 нм) с модуляцией добротности для терапии невуса Ота.

ВЫВОДЫ

Наши результаты показывают, что лазерная терапия с Alex-QSw (755 нм) с модуляцией добротности эффективна для лечения невуса Ота с отсутствием побочных эффектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Lamotkin I.A. Oncodermatology: atlas. Moscow : Laboratory of Knowledge; 2017.[ЛамоткинИ.А. Онкодерматология: атлас. М.: Лаборатория знаний; 2017].
2. Yelkin V.D., Mityukovsky L.S., Lysov A.Yu. Practical dermatooncology : a reference guide to skin tumors, tumor-like diseases and related syndromes. Moscow : Practical Medicine; 2014. [ЕлькинВ.Д., Митюковский Л.С., ЛысовА.Ю. Практическая дерматоонкология : справочное руководство по опухолям кожи, опухолеподобным заболеваниям и связанным с ними синдромам. М.: Практическая медицина; 2014].
3. Anderson R.R., Margolis R.J., Watenabe S. et al. Selective photothermolysis of cutaneous pigmentation by Q-switched Nd: YAG laser pulses at 1064, 532, and 355 nm. J Invest Dermatol 1989; 93: 28-32.
4. Belkin D.A., Jeon H., Weiss E. et al. Successful and safe use of Q-switched lasers in the treatment of nevus of Ota in children with phototypes IV-VI. Lasers Surg Med 2018; 50(1): 56-60.
5. Bhat R.M., Pinto H.P., Dandekeri S., Ambil S.M. Acquired Bilateral Nevus of ota-like Macules with Mucosal Involvement: A New Variant of Hori's Nevus. Indian J Dermatol 2014; 59 (3): 293-296.
6. Gupta D., Thappa D.M. Mongolian spots: How important are they? World J Clin Cases 2013; 1 (8): 230-232.
7. Krieken J.H., Boom B.W., Scheffer E. Malignant transformation in a naevus of Ito. A case report. Histopathology 1988;12 (1): 100-102.
8. Liu Y., Zeng W., Li D. et al. A retrospective analysis of the clinical efficacies and recurrence of Q-switched Nd: YAG laser treatment of nevus of Ota in 224 Chinese patients. J Cosmet Laser Ther 2018; 9: 1-5.

9. Nam J.H., Kim H.S., Choi Y.J. et al. Treatment and Classification of Nevus of Ota: A Seven-Year Review of a Single Institution's Experience. *Ann Dermatol* 2017; 29(4): 446-453.
10. Ota M.T.H. Nevus fusco-caeruleus ophthalmomaxillaris and melanosis bulbi. *Tokyo Fji Shinshi* 1936; 20: 1243-1245.
11. Shirakawa M., Ozawa T., Tateishi C. et al. Intense pulsed light therapy for aberrant Mongolian spots. *Osaka City Med J* 2012; 58 (2): 59-65.
12. Shima S., Sato S., Moteki Y. et al. Supratentorial Meningeal Melanoma with Nevus of Ota: A Case Report. *No Shinkei Geka* 2018; 46(2): 139-145.
13. Wen X., Li Y., Jiang X. A randomized, split-face clinical trial of Q-switched alexandrite laser versus Q-switched Nd: YAG laser in the treatment of bilateral nevus of Ota. *J Cosmet Laser Ther* 2016; 18(1): 12-15.
14. Wong T.H.S. Picosecond Laser Treatment for Acquired Bilateral Nevus of Ota-like Macules. *JAMA Dermatol* 2018; 154(10): 1226-1228.

Сведения об авторах :

Летяева Ольга Ивановна – д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск, член EADV

Губина Валерия Олеговна – студент 6-й курс ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск, <https://orcid.org/0000-0002-8523-8274>

Трапезникова Татьяна Валерьевна – к.м.н., врач- дерматовенеролог, косметолог, преподаватель кафедры пластической хирургии и косметологии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», главный врач клиники лазерной косметологии «Линлайн», Челябинск, <https://orcid.org/0000-0001-9757-418X>

Information about the authors:

Letyaeva O.I. – Doctor of Medicine, Professor of the Department of Dermatovenereology South Ural State Medical University of FGBOU VPO "Southern Ural State Medical University", Russia

Gubina V.O. – student the sixth course South Ural State Medical University of FGBOU VPO "Southern Ural State Medical University", Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8523-8274>

Trapeznikova T.V. – Candidate of Medicine, Dermatovenereologist, Cosmetologist of the Department of Plastic Surgery and Cosmetology South Ural State Medical University of FGBOU VPO "Southern Ural State Medical University", the head of department of clinic «Lineline», Chelyabinsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9757-418X>

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи.

Концепция и дизайн исследования – О. И. Летяева

Сбор и обработка материала – О. И. Летяева, В. О. Губина, Т. В. Трапезникова

Написание текста – О. И. Летяева, В. О. Губина, Т. В. Трапезникова

Редактирование – О. И. Летяева

Автор, ответственный за переписку: Летяева Ольга Ивановна, 454080, г. Челябинск, ул. Яблочкина 24, Российская Федерация. Тел. +7(351)900-40-10, e-mail: olga-letyaeva@yandex.ru

Authors' participation: all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

The concept and design of the study –O.I. Letyaeva

Collecting and interpreting the data –O.I. Letyaeva, V.O. Gubina, T.V. Trapeznikova

Drafting the manuscript –O.I. Letyaeva, V.O. Gubina, T.V. Trapeznikova

Revising the manuscript – O.I. Letyaeva

Corresponding author: Letyaeva Olga Ivanovna, 24, Yablochkin street, Chelyabinsk, 454080, Russian Federation, tel.: +7(351)900-40-10, e-mail: olga-letyaeva@yandex.ru

Для ссылки: Нефедьева Ю.В. Клинический случай поздней кожной порфирии/Нефедьева Ю.В.¹, Бобкина Ю.В.¹, Зиганшин О.Р.¹, Старцева Е.Ю.², Первунинских М.Б.²// Южно-Уральский медицинский журнал. – 2022. – №3 – С. 38-45.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПОЗДНЕЙ КОЖНОЙ ПОРФИРИИ

Нефедьева Ю.В.¹, Бобкина Ю.В.¹, Зиганшин О.Р.¹, Старцева Е.Ю.², Первунинских М.Б.²

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра дерматовенерологии, Челябинск, 454092

²ГБУЗ «Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер», Челябинск, 454048

CLINICAL CASE OF LATE SKIN PORPHYRY

Nefed'eva J.V.¹, Bobkina J.V.¹, Ziganshin O.R.¹, Starceva E.J.², Pervuninskih M.B.²

¹Chelyabinsk State Medical University, Department of Dermatovenereology, Chelyabinsk, Russia, 454092

²Chelyabinsk Regional Clinical Dermatovenereologic Dispensary, Chelyabinsk, Russia, 454048

РЕЗЮМЕ

Порфирии относятся к группе заболеваний обмена веществ, развитие которых связано с наследственными дефектами или приобретенными нарушениями в ферментативных системах биосинтеза гема, что приводит к накоплению его токсичных предшественников.

Поздняя кожная порфирия или урокопропорфирия – хроническое заболевание, которое является самой распространенной формой порфирий, характеризующееся повышенным образованием порфиринов и их накоплением в коже. При данной форме поражаются кожные покровы, подвергающиеся воздействию солнечного света (фотосенсибилизации). Патология проявляется гиперпигментацией участков кожи, повышенной ранимостью, гипертрихозом, образованием пузырей, эрозий и язв. Диагноз ставится на основании клинической картины, анамнеза, высокого содержания порфиринов в плазме, моче и кале.

В статье обсуждаются этиопатогенез, клиника, диагностика и методы терапии поздней кожной порфирии. Представлено клиническое наблюдение пациента с поздней кожной порфирией.

Ключевые слова: поздняя кожная порфирия, порфирины, диагностика, лечение, клинический случай

SUMMARY

Porphyrias belong to a group of metabolic diseases, the development of which is associated with hereditary defects or acquired disorders in the enzymatic systems of heme biosynthesis, which leads to the accumulation of its toxic precursors.

Cutaneous porphyria tardive or uroporphyrinemia is a chronic disease, which is the most common form of porphyria, characterized by increased formation of porphyrins and their accumulation in the skin. With this form, skin integuments exposed to sunlight (photosensitivity) are affected. Pathology is manifested by hyperpigmentation of skin areas, increased vulnerability, hypertrichosis, the formation of blisters, erosions and ulcers. The diagnosis is made on the basis of the clinical picture, history, high content of porphyrins in plasma, urine and feces.

The article discusses the etiopathogenesis, clinic, diagnosis and methods of treatment of late cutaneous porphyria. A clinical case of a patient with tardive cutaneous porphyria is presented.

Keywords: late cutaneous porphyria, porphyrins, diagnosis, treatment, clinical case

Порфирии относятся к группе заболеваний обмена веществ, развитие которых связано с наследственными дефектами или приобретенными нарушениями в ферментативных системах биосинтеза гема, что приводит к накоплению его токсичных предшественников.

Из всех видов порфирии чаще всего встречается поздняя кожная порфирия, заболеваемость которой составляет 0,5 случая на 100 000 населения [1]. Мужчины в возрасте 40-50 лет болеют преимущественно чаще, чем женщины [2-4]. Число женщин среди больных поздней кожной порфирией составляет 5-6%, а детей около 1% [5].

Поздняя кожная порфирия – заболевание с хроническим рецидивирующим течением, четко связанным с сезонами года. Рецидивы болезни у 90-95% больных наступают в весенне-летний период [6].

Выделяют наследственную и приобретенную поздние кожные порфирии. Наследственная форма поздней кожной порфирии встречается в 10-20% случаев. В 80% случаев дерматологи сталкиваются с приобретенной поздней кожной порфирией. Последняя чаще всего проявляется в позднем возрасте и провоцируется хронической интоксикацией алкоголем, приемом лекарственных препаратов, отравлением тяжелыми металлами, а также хроническими диффузными заболеваниями печени и гепатитом С [5]. Наличие наследственной и приобретенной форм – главная отличительная особенность поздней кожной порфирии от других нарушений порфиринового обмена, которые являются только наследственными патологиями.

Патогенез порфирии заключается в том, что недостаточная активность уропорфириноген-декарбоксилазы ведет к накоплению порфиринов, в больших концентрациях оказывающих токсическое действие. Порфирины – органические тетрапиррольные соединения, которые синтезируются в печени и костном мозге и необходимы для образования гемоглобина, миоглобина, каталаз, пероксидаз, цитохрома P-450 и цианокобаламина. Порфириногены на свету превращаются в порфирины, которые, обладая спо-

способностью поглощать ультрафиолетовые лучи приводят к фотосенсибилизации. Помимо этого, при взаимодействии с кислородом воздуха порфирины окисляются, образуя активные радикалы, повреждающие клетки кожи и вызывая ее воспаление.

Заболевание манифестирует после инсоляции. Клинически характерно повышенная ранимость кожи, образование пузырей на открытых участках кожи с исходом в атрофические рубцы, гиперпигментацию [1, 2, 4]. Эрозии и язвенные дефекты регрессируют медленно. У 35% больных поздней кожной порфирией возникает цирроз, у 5-10% гепатоцеллюлярная карцинома [7, 8].

Клинически заболевание проявляет в виде пигментации, пузырных элементов, гипертрихоза и легкой ранимости кожных покровов, которые располагаются на открытых участках тела, таких как лицо, руки и уши. Цвет пигментированной кожи может быть от серого до бронзового. Пузырные элементы немногочисленны, округлой формы, плотные, с серозным содержимым, размерами около 1,5-2 см. Перед появлением пузырей характерен зуд разной интенсивности. Затем пузыри вскрываются и образуются эрозии, после заживления которых остаются рубчики. Гипертрихоз обычно развивается в височно-скуловых областях. Признаком поздней кожной порфирии является легкая ранимость кожи, в особенности тыльная поверхность кистей рук[5].

В клинике может присутствовать патогномоничный симптом поздней кожной порфирии– изменение окраски мочи, поскольку накопление порфирина в организме в некоторых случаях может менять цвет мочи на красно-коричневый.

Лабораторным подтверждением является увеличение концентрации уропорфирина III и копропорфирина III фракций в моче. Отношение уропорфирина над копропорфирином, выявляемое при исследовании, подтверждает диагноз кожной порфирии, противоположное соотношение говорит о вариетатной или южно-африканской наследственной порфирии. При биохимическом исследовании выявляются высокие значения трансаминаз, гамма-глутамилтрансфераз, гаммаглобулинов, железа[8,9].

Для лечения поздней кожной порфирии проводят гемоэксфузии по 250-500мл производимые 1 раз в 7-14 дней.

4Клиническая ремиссия обычно достигается при общем объеме кровопусканий около трех литров.

Оптимальным является достижение легкого дефицита железа, когда средний объем эритроцита незначительно снижен, показатель сатурации трансферринов плазмы нормальный, а уровень ферритина в пределах 20 мкг/л. Также проводят длительное лечение хлорохином по 100-125 мг перорально 2 раза в неделю[10].

Профилактика обострения поздней кожной порфирии предполагает отказ от употребления алкоголя, прекращение приема эстрогенсодержащих препаратов и препаратов железа. Защита от воздействия солнечных лучей с помощью солнцезащитного крема с фактором защиты SPF50+ на открытые участки тела и ношение закрытой одежды. Пациентам, инфицированным вирусом гепатита С или вирусом иммунодефицита человека, следует проводить лечение этих заболеваний, так как они влияют на тяжесть течения заболевания.

Приводим описание клинического наблюдения пациента с поздней кожной порфирией.

Пациент Б., 44 года считает себя больным с весны 2018 года, когда появились высыпания в виде пузырей на коже кистей рук, предплечий, гиперпигментации и умеренный зуд кожи. Начало заболевания связывает с избыточной инсоляцией. Самостоятельно лечился кремом бетаметазонадипропионата 0,05% 2 раза в день наружно на высыпания без положительного эффекта. Обратился к дерматологу в Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер, где был выставлен диагноз: поздняя кожная порфирия.

Перенесенные заболевания: острые респираторные вирусные инфекции, грипп. Соматические заболевания: гастродуоденит, остеохондроз, грыжи поясничного отдела, эпилепсия с 1993 года. Травмы отрицает. В 1995 году операция аппендэктомия. Гепатиты, туберкулез, сахарный диабет, венерические заболевания и ВИЧ-инфекцию отрицает. Донором не был. Аллергоанамнез не отягощен. Лекарственную непереносимость отрицает. Наследственный анамнез не отягощен.

Локальный статус: дерматологический процесс носит распространенный, симметричный характер. Локализуется на коже лица, тыльной поверхности кистей и передней поверхности голеней. Представлен эрозиями округлой формы диаметром до 0,5 см с геморрагическими корками на поверхности; атрофическими рубцами синюшно-розового цвета округлой формы диаметром от 0,5 до 1 см (рис 1, 2). На коже I пальца правой руки имеется эритематозно-инфильтративный очаг размером 3х5 см с четкими границами с явлениями гиперкератоза, на эскориациями. На передней поверхности правой голени: эритематозно-инфильтративный очаг неправильной формы 6 см, с четкими границами, на поверхности очага геморрагические корки (рис. 3). На передней поверхности левой голени очаг неправильной формы 5х6 см с нечеткими границами, атрофические рубцы синюшного цвета округлой формы диаметром до 0,5 см. Кожа лица и шеи имеет серый оттенок, на фоне которого видны единичные депигментированные рубцы (рис. 4). Другие участки кожных покровов и видимых слизистых без изменений. Дермографизм розовый. Ногтевые пластинки не изменены. Волосы не изменены.

Данные лабораторных исследований

Общий анализ крови (от 10.10.2018 г.): эритроциты – $4,5 \times 10^9$ /л, гемоглобин – 136 г/л, цветной показатель 1,0, тромбоциты 280×10^3 /мкл, лейкоциты – $5,6 \times 10^9$ /л, эозинофилы – 1%, палочкоядерные нейтрофилы – 3%, сегментоядерные нейтрофилы – 40%, лимфоциты – 30%, моноциты – 5%, СОЭ – 20 мм/ч.

Биохимический анализ крови (от 12.10.2018 г.): общий белок – 80 г/л, альбумин – 40 г/л, креатинин – 130 мкмоль/л, мочевины – 5,1 ммоль/л, АСТ – 110 Ед/л, АЛТ – 90 Ед/л, щелочная фосфатаза 240 Ед/л, общий билирубин – 12 мкмоль/л, глюкоза – 6,0 ммоль/л, холестерин – 4,1 ммоль/л, С реактивный белок – 14,95 г/л. Сывороточное железо (от 12.10.2018 г.) – 40 мкмоль/л, ферритин сыворотки – 577 нг/мл.

Анализ мочи на порфобилиноген (от 09.10.2018 г.): отрицательный. Анализ крови на мутации гена гемохроматоза: отрицательный.

Иммуноферментный анализ сифилис отрицательный. Антитела антиген ВИЧ 1, 2, HbsAg, HCVAg (от 10.10.2018 г.): не обнаружены. Флюорография (от 14.09.2018 г.): структурной патологии не визуализируется.

УЗИ органов брюшной полости: диффузные изменения печени и поджелудочной железы. Нефролитиаз обеих почек.

Гематологом Центра радиационной медицины г. Челябинска направлен в национальный медицинский исследовательский центр гематологии г. Москва. При исследовании суточной мочи на порфирины выявлен пик общих порфиринов в количестве 3861 нмоль/л. На основании клинических проявлений и данных лабораторных исследований был выставлен диагноз поздняя кожная порфирия.

С 15.01.2019 г. по 21.01.2019 г. пациент Б. получил стационарное лечение в клинике Уральского научно-практического центра радиационной медицины с диагнозом поздней кожной порфирии.

Пациенту было проведено лечение в виде гемозксфузий по 400мл с возмещением 500 мл физиологического раствора, также назначены 2500ЕД гепарина, ацекардол по 150 мг/сутки ежедневно перед едой, эссливер форте по 2 капсулы 2-3 раза в сутки во время еды, омепразол по 10 мг 1 раз в сутки, аллопуринол по 100 мг 3 раза в сутки после еды. Больному также назначены плаквенил 200мг через день и вальпроевая кислота по 10-15 мг на кг в сутки. Выписан с клиническим улучшением.

Лечение, назначенное гематологом, в виде гемозксфузий и плаквенила было продолжено после выписки из стационара. Дерматологом поликлинического отделения ЧОККВД назначен наружно крем цинка пиритиона 2 раза в сутки 14 дней, солнцезащитный крем с фактором защиты SPF50+. Рекомендовано диспансерное наблюдение у дерматолога по месту жительства.

Рекомендации.

Описанный случай представлен в связи с тем, что больные поздней кожной порфирией часто не диагностируются и наблюдаются с другими диагнозами из-за многообразия клинических проявлений и полиэтиологичности, например, с диагнозами буллезного пемфигоида Лёвера или световой оспы.

Таким образом, все верифицированные случаи поздней кожной порфирии должны быть обязательно обследованы на наличие гемохроматозов и на вирусные гепатиты. Знания о клинических проявлениях поздней кожной порфирии, умение правильно провести диагностические исследования и назначить эффективное лечение, позволяет купировать клинические признаки обострения и уменьшить количество рецидивов болезни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Wolf K., Goldsmith L. A., Katz S.I. et al. Fitzpatrick's Dermatology in Clinical Practice : vol.2 : translated from English. M.: Panfilov Publishing House; BINOM; 2012. [Вольфи К., Голдсмит Л.А., Катц С.И. и др. Дерматология Фицпатрика в клинической практике : т.2 : пер. с англ. М.: Изд-во Панфилова; БИНОМ; 2012].

2. Kuznetsova N.P., Chashchin A. Yu., Afanasyeva I.G. Long-term results of treatment and rehabilitation in patients with porphyria cutaneatarda. Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei 2007; 5: 8-11. [Кузнецова Н.П., Чашин А.Ю., Афанасьева И.Г. Отдаленные результаты лечения и реабилитации больных поздней кожной порфирией. Российский журнал кожных и венерических болезней 2007; 5: 8-11].

3. Krivosheev A.B., Krivosheev B.N., Kondratova M.A. Metabolic syndrome and porphyria cutaneatarda. Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei 2011; 5: 20-27. [Кривошеев

А.Б., Кривошеев Б.Н., Кондратова М.А. Метаболический синдром и поздняя острая порфирия. Российский журнал кожных и венерических болезней 2011;5: 20-27].

4. Orkin V.F., Shabogina A.A., Olehnovich N.M. et al. Porphyria cutanea tarda. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya 2008; 6(3): 20-23. [Оркин В.Ф., Шабогина А.А., Олехнович Н.М. и др. Поздняя кожная порфирия. Клиническая дерматология и венерология 2008;6(3): 20-23].

5. Khorolskaya N.A., Schyotkina M.V. Porphyria cutanea tarda. Zdravookhranenie Dal'nego Vostoka 2019; 1: 90-92. [Хорольская Н.А., Щёткина М.В. Поздняя кожная порфирия. Здоровоохранение Дальнего Востока 2019; 1: 90-92].

6. Teplyuk N.P., Vertieva E.Yu., Ignatyev D.V., Dzhabakhishvili I.S. Porphyria cutanea tarda concomitant with chronic hepatitis C. Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei 2016; 19(1): 17-20. [Теплюк Н.П., Вертиева Е.Ю., Игнатьев Д.В., Джавахишвили И.С. Поздняя кожная порфирия на фоне хронического гепатита С. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2016; 19(1): 17-20].

7. Green J.J., Manders S.M. Pseudoporphyria. J Am Acad Dermatol 2000; 41: 197-208.

8. Phillips J.D., Jackson L.K., Bunting M. et al. A mouse model of familial porphyria cutanea tarda. Proc Natl Acad Sci U S A 2001; (98): 259.

9. Balwani M., Desnick R.J. The porphyrias: advances in diagnosis and treatment. Blood 2012; 120(23): 4496-4504.

10. Rudnick S., Bonkovsky H.L. Editorial: hepatitis C and porphyria cutanea tarda in 2020. Aliment Pharmacol Therap 2020; 51(12): 1432-1434.



Рис. 1 Пациент Б., 44 года.



Рис. 2



Рис. 3



Рис. 4

Сведения об авторах:

Нефедьева Юлия Владимировна– к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64. Для корреспонденции women200681@mail.ru

Бобкина Юлия Викторовна– студентка 6 курса ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, iulianikum@gmail.com

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

Старцева Елена Юрьевна–врач дерматовенеролог ГБУЗ «Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер», 454048, г. Челябинск, ул. Яблочкина, д. 24

Первунинских Мария Борисовна –врач дерматовенеролог ГБУЗ «Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер», 454048, г. Челябинск, ул. Яблочкина, д. 24, pe-haa@yandex.ru

Information about the authors:

Nefed'eva Julia V.– assistant professor of Department of Dermatovenereology, South Ural State Medical University, 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64, women200681@mail.ru

Bobkina Julia V.– fifth year student of the South Ural State Medical University, 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64, iulianikum@gmail.com

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

Starceva Elena J.–dermatovenereologist, Chelyabinsk Regional Clinical Dermatovenerologic Dispensary, 454048, Chelyabinsk, Yablochkina str., 24

Pervuninskih Maria B.–dermatovenereologist, Chelyabinsk Regional Clinical Dermatovenerologic Dispensary, 454048, Chelyabinsk, Yablochkina str., 24, pe-haa@yandex.ru

Для ссылки: Щепилина Е.С. Актуальные вопросы осуществления фармаконадзора в практике врача-специалиста / Щепилина Е.С., Москвичева М.Г.// Южно-Уральский медицинский журнал. – 2022. – №3 – С. 46-59.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ФАРМАКОНАДЗОРА В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-СПЕЦИАЛИСТА

Щепилина Е.С., Москвичева М.Г.

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

TOPICAL ISSUES OF PHARMACOVIGILANCE IN THE PRACTICE OF A SPECIALIST DOCTOR

Shchepilina E.S., Moskvicheva M.G.

South Ural State Medical University, Russian Federation, Chelyabinsk

РЕЗЮМЕ

Вопросы обеспечения лекарственной безопасности являются одним из обязательных направлений внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности. Реализация данных направлений невозможна без эффективной работы по фармаконадзору, которая является особенно актуальной для медицинских организаций, где своевременность выявления неблагоприятных реакций при применении лекарственных препаратов влияет на качество оказания медицинской помощи и позволяет предупредить риски нанесения вреда жизни пациентов. Однако, в медицинских организациях наблюдается низкая активность врачей в работе по мониторингу безопасности лекарственных препаратов, основными причинами которой являются: недостаточные знания о фармаконадзоре, недооценка важности работы по фармаконадзору, опасение наказаний. Целью исследования явилась разработка предложений по улучшению работы медицинских организаций по фармаконадзору на основе анализа нормативных правовых актов и результатов опроса должностных лиц медицинских организаций. При проведении исследования применялись аналитический и социологический методы. По результатам исследования представлены рекомендации по повышению информированности врачей-специалистов в вопросах фармаконадзора и улучшению работы медицинских организаций по фармаконадзору.

Ключевые слова: фармаконадзор, мониторинг безопасности лекарственных препаратов, качество и безопасность медицинской деятельности.

SUMMARY

Issues of ensuring drug safety are one of the mandatory areas of internal quality control and safety of medical activities. The implementation of these directions is impossible without effective work on pharmacovigilance, which is especially relevant for medical organizations, where the timely detection of adverse reactions when using drugs affects the quality of medical care and allows you to prevent the risks of harm to patients' lives. However, in medical organizations, there is a low activity of doctors in monitoring the safety of medicines, the main reasons for which are: insufficient knowledge about pharmacovigilance, underestimation of the importance of pharmacovigilance work, fear of punishment. The purpose of the study was to develop proposals to improve the work of medical organizations on pharmacovigilance based on the analysis of regulatory legal acts and the results of a survey of officials of medical organizations. Analytical and sociological methods were used in the study. Based on the results of the study, recommendations are presented to increase the awareness of medical specialists in pharmacovigilance issues and to improve the work of medical organizations on pharmacovigilance.

Keywords: pharmacovigilance, monitoring of drug safety, quality and safety of medical activity

ВВЕДЕНИЕ

Обеспечение качества и безопасности медицинской деятельности является стратегической задачей и одним из основных приоритетов государственной политики в сфере охраны здоровья граждан в Российской Федерации [1, 2]. Вопросы обеспечения лекарственной безопасности при осуществлении медицинской деятельности являются одним из обязательных направлений внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности [3, 4, 5]. Неотъемлемым компонентом в обеспечении лекарственной безопасности является выявление и предотвращение развития нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов [6, 7]. Реализация данных направлений невозможна без эффективной работы по фармаконадзору. Анализ результатов исследований отечественных авторов [8, 9, 10] свидетельствует о необходимости улучшения работы системы фармаконадзора на всех этапах обращения лекарственных препаратов. Работа по фармаконадзору является особенно актуальной для медицинских организаций, где своевременность выявления неблагоприятных реакций при применении лекарственных препаратов влияет на качество оказания медицинской помощи и позволяет предупредить риски нанесения вреда жизни пациентов [11]. Однако, в медицинских организациях наблюдается низкая активность врачей в работе по мониторингу безопасности лекарственных препаратов, основными причинами которой являются: недостаточные знания о фармаконадзоре, недооценка важности работы по фармаконадзору, опасение наказаний [11, 12, 13].

Целью исследования явилась разработка организационно-методических предложений по улучшению работы медицинских организаций по фармаконадзору на основе анализа нормативных правовых актов и результатов опроса должностных лиц медицинских организаций.

Материалы и методы. Аналитический метод включил изучение и анализ нормативных правовых актов Российской Федерации в сфере фармаконадзора. Социологический метод включил онлайн-исследование (интернет-опрос) мнения 89 должностных лиц медицинских организаций Челябинской области за период июнь-сентябрь 2022 года по критериям для оценки работы медицинских организаций по фармаконадзору.

Результаты. В соответствии со ст. 4 Федерального закона от 12.04.2010 №61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств" фармаконадзор – вид деятельности по мониторингу эффективности и безопасности лекарственных препаратов, направленный на выявление, оценку и предотвращение нежелательных последствий применения лекарственных препаратов[7].

Фармаконадзор осуществляется Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) путем анализа предоставляемой субъектами обращения лекарственных средств информации о побочных действиях, нежелательных реакциях, серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов, об индивидуальной непереносимости, отсутствии эффективности лекарственных препаратов, а также об иных фактах и обстоятельствах, представляющих угрозу жизни или здоровью человека либо животного при применении лекарственных препаратов и выявленных на всех этапах обращения лекарственных препаратов в Российской Федерации и других государствах[7] (нежелательные реакции).

Критерии побочного действия и нежелательной реакции определены Федеральным законом от 12.04.2010 №61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств" (далее – Федеральный закон №61-ФЗ) [7].

Обязательность организации работы в медицинских организациях по фармаконадзору определена нормативными правовыми актами в сфере обращения лекарственных средств и охраны здоровья граждан.

В соответствии с частью 3 статьи 64 Федерального закона №61-ФЗ медицинские организации как субъекты обращения лекарственных средств обязаны сообщать в Росздравнадзор информацию о нежелательных реакциях [7].

Обязанность врачей-специалистов сообщать информацию о нежелательных реакциях регламентирована 73 статьей федерального закона от 21.11.2011 №323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" [2], а трудовые действия по оценке эффективности и безопасности применения лекарственных препаратов для пациентов входят в профессиональные стандарты врачей-специалистов клинических специальностей в рамках реализации трудовых функций по назначению лечения, контролю его эффективности и безопасности [14].

Для реализации указанных мероприятий врачами-специалистами в медицинской организации должна быть сформирована эффективная система фармаконадзора. Приказом руководителя медицинской организации должно быть назначено уполномоченное должностное лицо медицинской организации ответственное за фармаконадзор (ответственный за фармаконадзор) из числа лиц с высшим медицинским образованием, имеющих сертификат специалиста или свидетельство об аккредитации по специальности

«Клиническая фармакология» или прошедших повышение квалификации по вопросам фармаконадзора [12]. В медицинской организации должны быть утверждены локальные нормативные акты, регламентирующие порядок работы по выявлению, регистрации, сбору и передаче информации о нежелательных реакциях при применении ЛП в Росздравнадзор.

Порядок осуществления фармаконадзора в медицинских организациях определен приказом Росздравнадзора от 15.02.2017 №1071 "Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора" [15] и письмом Росздравнадзора от 17.02.2020 №02И-313/20 "Об организации работы фармаконадзора в медицинских организациях" [16].

В эффективной работе фармаконадзора в медицинской организации ведущую роль играет врач, который является источником информации о нежелательных реакциях, развившихся у пациентов при применении лекарственных препаратов (ЛП). Данная информация должна быть передана ответственному за фармаконадзор, который оценивает поступившую информацию и передает на заседание врачебной комиссии. Врачебная комиссия принимает решения о направлении сообщений в Росздравнадзор о выявленных случаях нежелательных реакций при применении ЛП, в том числе послуживших основанием для их назначения при наличии медицинских показаний: не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи; по торговым наименованиям [17].

В связи с этим при формировании системы фармаконадзора в медицинской организации акцент должен быть сделан на постоянном взаимодействии врачей-специалистов, ответственных за фармаконадзор и врачебной комиссии медицинской организации, в том числе для обеспечения передачи сообщений в Росздравнадзор в соответствии с установленными сроками:

- в срок, не превышающий более 3 рабочих дней, должна быть направлена информация о серьезных нежелательных реакциях с летальным исходом или угрозой жизни, за исключением нежелательных реакций, выявленных в ходе проведения клинических исследований, проводимых в данной медицинской организации;

- в срок, не превышающий 5 рабочих дней с даты выписки ЛП по торговому наименованию в рамках программы льготного лекарственного обеспечения, должна быть направлена информация о случаях индивидуальной непереносимости лекарственных средств, явившиеся основанием для их выписки;

- в срок 15 календарных дней должна быть направлена информация о случаях: серьезных нежелательных реакций на ЛП, за исключением серьезных нежелательных реакций с летальным исходом или угрозой жизни; передачи инфекционного заболевания через ЛП; отсутствия заявленной эффективности ЛП, применяемых при заболеваниях, представляющих угрозу для жизни человека, вакцин для профилактики инфекционных заболеваний, ЛП для предотвращения беременности; нежелательных реакций, возникших вследствие злоупотребления, умышленной передозировки, при воздействии, связанном с профессиональной деятельностью, при использовании ЛП в целях умышленного причинения вреда жизни и здоровью человека [15].

Указанные сроки исчисляются с даты, когда ответственному по фармаконадзору стала известна информация, позволяющая идентифицировать: юридическое или физи-

ческое лицо, выявившее нежелательную реакцию или особую ситуацию; физическое лицо, у которого наблюдалась нежелательная реакция; лекарственный препарат; симптомы нежелательной реакции [16].

Сообщения направляются в Росздравнадзор по форме "Извещения о нежелательной реакции или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного препарата", если характер сведений не соответствует содержанию полей извещения или сведения были выявлены за пределами Российской Федерации допускается их представление в произвольной форме. Определено, что пациенты, самостоятельно выявившие нежелательные реакции, вправе потребовать у лечащего врача или иного медицинского работника заполнения извещения и направления его в Росздравнадзор. При этом, если на момент обращения пациента симптомы нежелательной реакции отсутствуют, допустимо указать, что сообщение заполнено со слов пациента. Копии сообщений, направленных в Росздравнадзор, сохраняются в медицинской документации пациентов [15].

Предпочтительным способом подачи сообщений в Росздравнадзор является их направление через Автоматизированную информационную систему Росздравнадзора(АИС Росздравнадзор) "Фармаконадзор 2.0", сообщения регистрируются автоматически. Информацию в Росздравнадзор можно передать по электронной почте pharm@roszdravNadzor.ru, сообщения регистрируются и вносятся в АИС Росздравнадзора в течение 5 рабочих дней с даты их поступления.

Законодательством Российской Федерации установлено наступление административной ответственности юридических лиц и должностных лиц за несообщение или сокрытие информации, предусмотренной частью 3 статьи 64 Федерального закона №61-ФЗ, при ее наступлении должностные лица, которым эта информация стала известна по роду их профессиональной деятельности, несут ответственность в соответствии со статьей 19.7.8 Кодекса Российской Федерации об административных правонарушениях, что влечет наложение административного штрафа на должностных лиц в размере от десяти тысяч до пятнадцати тысяч рублей; на юридических лиц – в размере от тридцати тысяч до семидесяти тысяч рублей.

Для предупреждения нарушений в вопросах обеспечения мониторинга безопасности и эффективности ЛП, в том числе своевременности информирования Росздравнадзора о нежелательных реакциях, в медицинских организациях должна функционировать эффективная система внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности

Анализ информации о нежелательных реакциях при применении ЛП, сообщаемой медицинской организацией в Росздравнадзор, проводится Комиссией (Службой) и (или) Уполномоченным лицом по внутреннему контролю качества и безопасности медицинской деятельности не реже 1 раза в квартал в рамках мероприятий по внутреннему контролю качества и безопасности медицинской деятельности [5]. Проведение Комиссией (Службой) и (или) Уполномоченным лицом по внутреннему контролю качества и безопасности медицинской деятельности данного мероприятия проверяется при осуществлении федерального государственного контроля (надзора) качества и безопасности медицинской деятельности [18].

По результатам фармаконадзора Росздравнадзор размещает на своем официальном сайте информацию о: выявлении новых подтвержденных данных о нежелательных реакциях при применении лекарственного препарата, в том числе влияющих на отношение ожидаемой пользы к возможному риску применения данного лекарственного препарата; принятых Минздравом России решениях о внесении изменений в инструкцию по применению лекарственного препарата, о приостановлении применения, об изъятии из обращения или о возобновлении применения лекарственного препарата [15].

Результаты работы Росздравнадзора по организации и проведению фармаконадзора ежегодно публикуются в докладах Росздравнадзора об осуществлении государственного контроля (надзора) в сфере охраны здоровья граждан [18, 19].

При анализе докладов Росздравнадзора установлено увеличение количества поступивших в Росздравнадзор сообщений о нежелательных реакциях ЛП, зарегистрированных в Российской Федерации, за период 2010-2020 годов в 5,7 раза с 10181 в 2010 году до 58495 в 2020 году. Из поступивших сообщений в 2020 году 26658 сообщений (46% от общего числа сообщений) сопровождались серьезными нежелательными реакциями, 469 нежелательных реакций закончились летальным исходом (1% от общего числа сообщений).

Количество сообщений, внесенных медицинскими организациями, увеличилось в 3,2 раза с 5806 до 18469 за указанный период, что на наш взгляд может быть связано с активной работой медицинских организаций по фармаконадзору и усилением внутреннего контроля за обеспечением лекарственной безопасности.

Однако, в рамках проверок осуществления внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности выявлены нарушения обязательных требований в части непринятия врачебными комиссиями медицинских организаций решений о направлении сообщений в Росздравнадзор о выявленных случаях нежелательных реакций при применении ЛП: в 2020 году – 61 случай (2,2% от всех нарушений внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности), в 2021 году – 45 случаев (4,8% от всех нарушений).

Таким образом, полученные данные свидетельствует о том, что мероприятия по мониторингу безопасности и эффективности ЛП являются одним из основных элементов по обеспечению качества и безопасности медицинской деятельности.

В целях неукоснительного исполнения медицинскими организациями требований к фармаконадзору законодательством регламентирована обязательность проведения внутреннего аудита работы по фармаконадзору в медицинских организациях по критериям, утвержденным письмом Росздравнадзора от 17.02.2020 №02И-313/20 "Об организации работы фармаконадзора в медицинских организациях".

С целью определения актуальности разработки организационно-методических предложений по улучшению работы медицинских организаций по фармаконадзору проведено онлайн-исследование (интернет-опрос) мнения должностных лиц медицинских организаций Челябинской области по установленным критериям.

Распределение ответов респондентов по критериям для оценки работы по фармаконадзору представлено на рисунке 1.

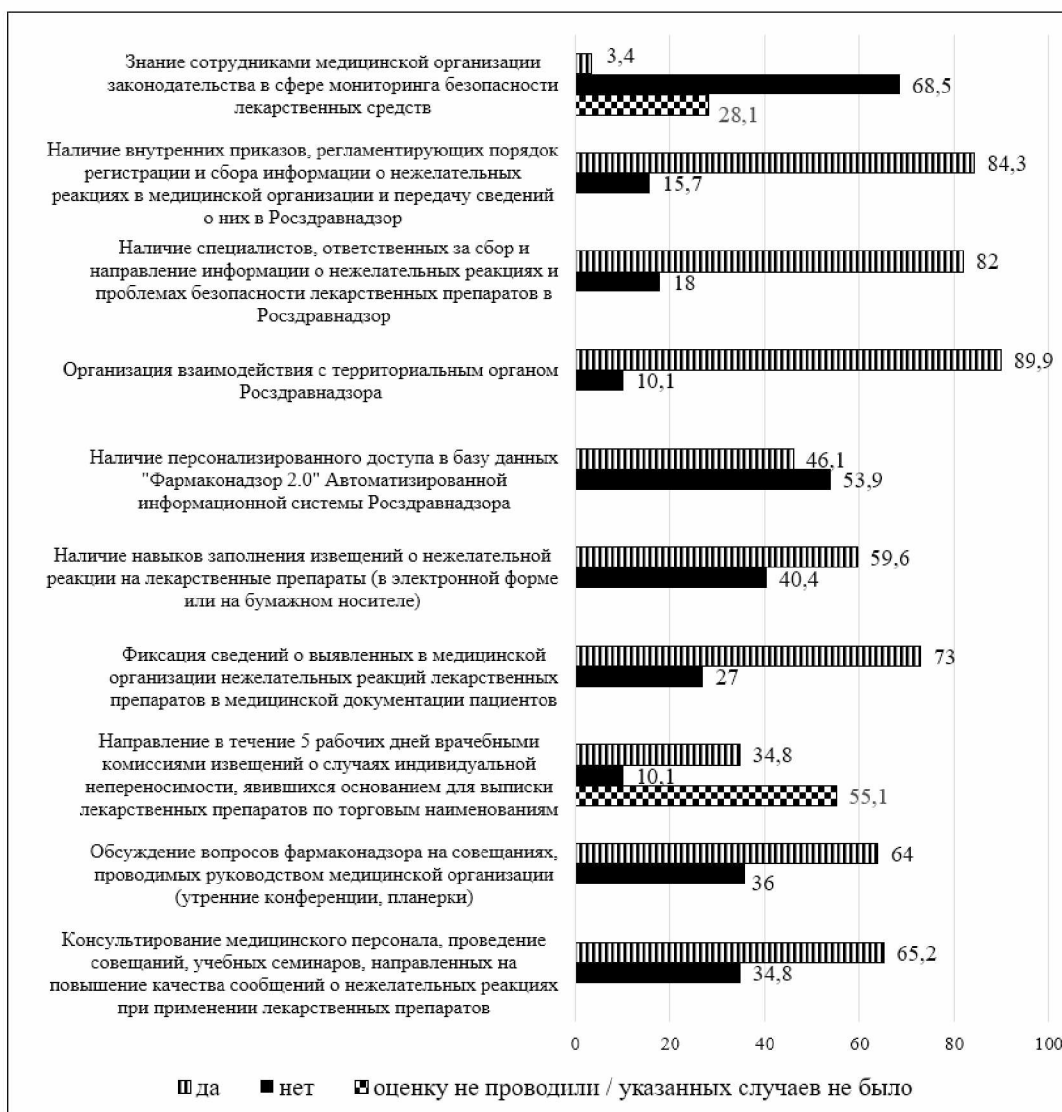


Рисунок 1 - Распределение ответов респондентов по критериям для оценки работы по фармаконадзору, в %

При анализе результатов опроса должностных лиц медицинских организаций установлено следующее:

– 68,5% респондентов ответили положительно на вопрос о том, знают ли сотрудники медицинской организации законодательство в сфере мониторинга безопасности лекарственных средств, 3,4% сообщили об отсутствии таких знаний, 28,1% указали, что оценку не проводили;

– по критерию «Наличие внутренних приказов, регламентирующих порядок регистрации и сбора информации о нежелательных реакциях в медицинской организации и передачу сведений о них в Росздравнадзор» 15,7% респондентов указали на отсутствие внутренних приказов, регламентирующих порядок регистрации и сбора информации о нежелательных реакциях в медицинской организации и передачу сведений о них в Росздравнадзор, 84,3% отметили, что в медицинской организации имеются такие документы;

– оценка критерия «Наличие специалистов, ответственных за сбор и направление информации о нежелательных реакциях и проблемах безопасности лекарственных препаратов в Росздравнадзор» показала, что в 18% респонденты отметили отсутствие в медицинской организации специалистов, ответственных за сбор и направление информации о нежелательных реакциях и проблемах безопасности ЛП в Росздравнадзор, 82% положительно оценили данный критерий;

– 10,1% опрошенных указали на отсутствие взаимодействия с территориальным органом Росздравнадзора, 89,9% дали положительный ответ по критерию «Организация взаимодействия с территориальным органом Росздравнадзора»;

– на отсутствие персонализированного доступа в базу данных "Фармаконадзор 2.0" АИС Росздравнадзора указали 53,9 % респондентов, положительную оценку данного критерия дали 46,1%;

– на наличие навыков заполнения извещений о нежелательной реакции на ЛП указали 59,6% должностных лиц, 40,4% сообщили об их отсутствии;

– по критерию «Фиксация сведений о выявленных в медицинской организации нежелательных реакций лекарственных препаратов в медицинской документации пациентов» отрицательный ответ дали 27% опрошенных, 73% ответили, что в медицинской организации осуществляется фиксация сведений в медицинской документации пациентов о выявленных нежелательных реакций ЛП;

– распределение ответов респондентов по критерию «Направление в течение 5 рабочих дней врачебными комиссиями извещений о случаях индивидуальной непереносимости, явившихся основанием для выписки лекарственных препаратов по торговым наименованиям» показало, что в 34,8% случаев данный критерий соблюдается, в 10,1% – не соблюдается, в 55,1% ответов указанных случаев не было;

– при оценке критерия «Обсуждение вопросов фармаконадзора на совещаниях, проводимых руководством медицинской организации (утренние конференции, планерки)» 36% должностных лиц отметили, что на совещаниях, проводимых руководством медицинской организации, не проводится обсуждение вопросов фармаконадзора, 64% указали на их проведение;

– оценивая критерий «Консультирование медицинского персонала, проведение совещаний, учебных семинаров, направленных на повышение качества сообщений о нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов» 65,2% дали положительный ответ, 34,8% специалистов указали, что консультирование медицинского персонала по вопросам фармаконадзора осуществляется, не проводятся совещания, учебные семинары, направленные на повышение качества сообщений о нежелательных реакциях при применении ЛП.

ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая:

– требования законодательства об обязательности осуществления медицинскими организациями работы по фармаконадзору;

– увеличение количества поступивших в Росздравнадзор сообщений о нежелательных реакциях ЛП за период 2010-2020 годов в 5,7 раза с 10181 в 2010 году до 58495 в 2020 году, из которых – 26658 сообщений (46% от общего числа сообщений) сопровождалось серьезными нежелательными реакциями, 469 нежелательных реакций закончились летальным исходом (1% от общего числа сообщений);

– выявление нарушений обязательных требований в части непринятия врачебными комиссиями медицинских организаций решения о направлении сообщений в Росздравнадзор о выявленных случаях нежелательных реакций при применении ЛП: в 2020 году – 61 случай (2,2% от всех нарушений внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности), в 2021 году – 45 случаев (4,8% от всех нарушений).

– результаты опроса должностных лиц медицинских организаций Челябинской области, которые указали на наличие проблем в организации работы медицинских организаций по фармаконадзору (отсутствие внутренних приказов, регламентирующих порядок регистрации и сбора информации о нежелательных реакциях в медицинской организации и передачу сведений о них в Росздравнадзор; отсутствие специалистов, ответственных за сбор и направление информации о нежелательных реакциях и проблемах безопасности ЛП в Росздравнадзор; отсутствие взаимодействия с территориальным органом Росздравнадзора)

с целью улучшения работы по фармаконадзору в медицинской организации должны быть утверждены локальные нормативные акты, регламентирующие:

1. Порядок выявления, регистрации, сбора и направления информации о нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов в Росздравнадзор.

2. Обязанности уполномоченного должностного лица медицинской организации ответственного за фармаконадзор.

3. Алгоритм взаимодействия медицинской организации с Росздравнадзором по передаче информации о нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов (схема 1).

4. Проверочный лист (список контрольных вопросов) для проведения внутреннего аудита работы медицинской организации по фармаконадзору (рисунок 2).

В рамках выполнения исследования разработаны организационно-методические предложения для улучшения работы медицинских организаций по фармаконадзору, представленные ниже.

Обязанности уполномоченного должностного лица медицинской организации ответственного за фармаконадзор:

– сбор информации от медицинских работников обо всех случаях выявления нежелательных реакций при применении ЛП;

– анализ информации о нежелательных реакциях при применении ЛП, сообщаемой медицинской организацией в Росздравнадзор;

– представление информации обо всех случаях выявления нежелательных реакций при применении ЛП, подлежащей сообщению в Росздравнадзор, на заседание врачебной комиссии (в том числе и внеплановое) для принятия решения о направлении указанной информации в Росздравнадзор;

– на основании решения врачебной комиссии направление сообщения в Росздравнадзор в установленный срок;

– мониторинг результатов фармаконадзора, размещенных на официальном сайте Росздравнадзора в сети "Интернет".



Схема 1 - Алгоритм взаимодействия медицинской организации с Росздравнадзором по передаче информации о нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов

Критерии оценки работы по фармаконадзору (в соответствии с Письмом Росздравнадзора от 17.02.2020 N 02И-313/20 "Об организации работы фармаконадзора в медицинских организациях")	Отметка о выполнении (да/нет)	Примечание
1. Знание сотрудниками медицинской организации законодательства в сфере мониторинга безопасности лекарственных средств		
2. Наличие внутренних приказов, регламентирующих порядок регистрации и сбора информации о нежелательных реакциях в медицинской организации и передачу сведений о них в Росздравнадзор		
3. Наличие специалистов, ответственных за сбор и направление информации о нежелательных реакциях и проблемах безопасности лекарственных препаратов в Росздравнадзор		
4. Организация взаимодействия с территориальным органом Росздравнадзора.		
5. Организация информирования центрального аппарата Росздравнадзора или территориальных органов Росздравнадзора по субъектам Российской Федерации о летальных нежелательных реакциях на лекарственные препараты в течение 3 рабочих дней с момента, когда произошла данная реакция		
6. Наличие персонализированного доступа в базу данных "Фармаконадзор 2.0" Автоматизированной информационной системы Росздравнадзора (http://external.roszdravnadzor.ru)		
7. Среднее число выявляемых нежелательных реакций за отчетный квартал		
8. Количество сообщений, направленных в Росздравнадзор, за отчетный квартал		
9. Наличие навыков заполнения извещений о нежелательной реакции на лекарственные препараты (в электронной форме или на бумажном носителе)		
10. Фиксация сведений о выявленных в медицинской организации нежелательных реакций лекарственных препаратов в медицинской документации пациентов		
11. Направление в течение 5 рабочих дней врачебными комиссиями извещений о случаях индивидуальной непереносимости, явившихся основанием для выписки лекарственных препаратов по торговым наименованиям		
12. Обсуждение вопросов фармаконадзора на совещаниях, проводимых руководством медицинской организации (утренние конференции, планерки)		
13. Консультирование медицинского персонала, проведение совещаний, учебных семинаров, направленных на повышение качества сообщений о нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов		

Рисунок 2 - Проверочный лист (список контрольных вопросов) для проведения внутреннего аудита работы медицинской организации по фармаконадзору

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С целью улучшения работы медицинских организаций по фармаконадзору руководителям медицинских организаций рекомендовано:

1) Назначить уполномоченное должностное лицо медицинской организации, ответственное за фармаконадзор из числа лиц с высшим медицинским образованием, имеющих сертификат специалиста или свидетельство об аккредитации по специальности «Клиническая фармакология» или прошедших повышение квалификации по вопросам фармаконадзора.

2) Утвердить порядок выявления, регистрации, сбора и направления информации о нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов в Росздравнадзор.

3) Проводить мероприятия, направленные на повышение информированности врачей-специалистов по вопросам фармаконадзора и на повышение качества сообщений о нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов, в рамках консультирования медицинского персонала, проведение совещаний, учебных семинаров.

4) В рамках мероприятий по внутреннему контролю качества и безопасности медицинской деятельности не реже 1 раза в квартал проводить анализ информации о нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов и внутренний аудит работы системы фармаконадзора в медицинской организации с представлением результатов на собрании медицинских работников и разработкой корректирующих мер (в случае выявления несоответствий установленным критериям).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Murashko M.A., Samoylova A.V., Shvabskii O.R. et al. Ensuring the quality and safety of healthcare in the Russian Federation as a national idea. *Obshchestvennoe zdorov'e* 2022;2(3):5-15. [Мурашко М.А., Самойлова А.В., Швабский О.Р. и др. Обеспечение качества и безопасности медицинской деятельности в Российской Федерации как национальная идея. *Общественное здоровье* 2022;2(3):5-15].

2. On the basics of Public health protection in the Russian Federation : Federal Law №323-FZ of 21.11.2011. URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/7025> (accessed: 22.12.2022). [Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации : Федеральный закон от 21.11.2011 №323-ФЗ. URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/7025> (дата обращения : 22.12.2022)].

3. Ivanov I.V., Sharikadze D.T., Shvabsky O.R. Internal quality control and safety of medical activity in the polyclinic: practical recommendations. *Upravlenie kachestvom v zdravookhranении* 2017; (1): 10-23. [Иванов И.В., Шарикадзе Д.Т., Швабский О.Р. Внутренний контроль качества и безопасности медицинской деятельности в поликлинике: практические рекомендации. *Управление качеством в здравоохранении* 2017;(1):10-23].

4. Moskvicheva M.G., Shchepilina E.S. Fundamentals of the organization of internal quality control and safety of medical activities in a medical organization. Chelyabinsk: South Ural State Medical University; 2022. [Москвичева М.Г., Щепилина Е.С. Основы организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в медицинской организации. Челябинск: Южно-Уральский государственный медицинский университет; 2022].

5. On approval of the Requirements for the organization and conduct of internal quality control and safety of medical activities : Order of the Ministry of Health of the Russian Federation №785n of 31.07.2020. URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=372076> (accessed: 22.12.2022). [Об утверждении Требований к организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности : Приказ Минздрава России от 31.07.2020 №785н. URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=372076> (дата обращения : 22.12.2022)].

6. Zyryanov S.K., Zatolochina K.E., Kazakov A.S. Current patient safety issues: the role of pharmacovigilance. *Obshchestvennoe zdorov'e* 2022; 2(3): 25-34. [Зырянов С.К., Затолочина К.Э., Казаков А.С. Актуальные вопросы обеспечения безопасности пациентов: роль фармаконадзора. *Общественное здоровье* 2022;2(3):25-34].

7. On the circulation of medicines : Federal Law №61-FZ of 12.04.2010. URL : <https://docs.cntd.ru/document/902209774>(accessed: 22.12.2022).[Об обращении лекарственных средств : Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ. URL : <https://docs.cntd.ru/document/902209774> (дата обращения : 22.12.2022)].

8. Zhuravleva M.V., Romanov B.K., Gorodetskaya G.I. et al. Topical issues of drug safety, possibilities of improving of pharmacovigilance. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii* 2019; 7(3): 109-119. [Журавлева М.В., Романов Б.К., Городецкая Г.И. и др. Актуальные вопросы безопасности лекарственных средств, возможности совершенствования системы фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии* 2019;7(3):109-119].

9. Krashennnikov A.E., Matveev A.V., Marchenko S.D. Organisation of the russian pharmacovigilance system: survey of pharmacovigilance officers. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii* 2021; 9(3): 154-160. [Крашенинников А.Е., Матвеев А.В., Марченко С.Д. Организация российской системы фармаконадзора: результаты опроса уполномоченных лиц по фармаконадзору. *Безопасность и риск фармакотерапии* 2021;9(3):154-160].

10. Kushakova K.A., Konakova A.V. Undesirable effect of medicines. *Alleyanauki* 2019; (9): 156-158. [Кушакова К.А., Конакова А.В. Нежелательный эффект лекарственных средств. *Аллея науки* 2019;(9):156-158].

11. Perova N.N., Ryabchunova L.V., Golovina V.N. Development of pharmacovigilance service in medical organizations of the Voronezh region. *Mnogoprofil'nyistatsionar* 2019; 6(1): 37-43. [Перова Н.Н., Рябчунова Л.В., Головина В.Н. Развитие службы фармаконадзора в медицинских организациях Воронежской области. *Многопрофильный стационар* 2019;6(1):37-43].

12. Murashko M.A. Healthcare professionals and heads of medical organizations on monitoring the safety of medicines. *Kardiologicheskii vestnik* 2015; 10(1): 81-83. [Мырашко М.А. Специалистам здравоохранения руководителям медицинских организаций о мониторинге безопасности лекарственных препаратов. *Кардиологический вестник* 2015;10(1):81-83].

13. Sviridenko M.S., Abdulin A.A. Organization and monitoring of drug safety in medical organizations of the Novgorod region. In: *Topical issues of socially significant infectious and parasitic diseases: proceedings of the 20th Russian-Italian Conference*. Veliky Novgorod: Novgorod State University named after Yaroslav the Wise; 2020. p. 47-71. [Свириденко М.С., Абдулин А.А. Организация и проведение мониторинга безопасности лекарственных препаратов в медицинских организациях Новгородской области. В: *Актуальные вопросы социально значимых инфекционных и паразитарных заболеваний: материалы 20-й Российско-Итальянской конференции*. Великий Новгород: Новгородский гос. ун-т им. Ярослава Мудрого; 2020. с. 47-71].

14. About the approval of the professional standard "Medical doctor (district therapist)" : Order of the Ministry of Labor of Russia №293n of 21.03.2017. URL: <https://docs.cntd.ru/document/420395834>(accessed: 22.12.2022).[Об утверждении профессионального стандарта «Врач-лечебник (врач-терапевт участковый)» : Приказ Минтруда России от 21.03.2017 №293н. URL: <https://docs.cntd.ru/document/420395834> (дата обращения : 22.12.2022)].

15. On approval of the Procedure for Pharmacovigilance : Order of Roszdravnadzor №1071 of 15.02.2017. URL : <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=370513> (accessed: 22.12.2022).[Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора : Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 №1071. URL : <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=370513> (дата обращения : 22.12.2022)].

16. About the organization of pharmacovigilance work in medical organizations : Letter of Roszdravnadzor №02I-313/20 of 17.02.2020. URL: <https://legalacts.ru/doc/pismo-roszdravnadzora-ot-17022020-n-02i-31320-ob-organizatsii-raboty/> (accessed: 22.12.2022).[Об организации работы

фармаконадзора в медицинских организациях : Письмо Росздравнадзора от 17.02.2020 №02И-313/20. URL: <https://legalacts.ru/doc/pismo-roszdravнадзора-ot-17022020-n-02i-31320-ob-organizatsii-raboty/> (дата обращения : 22.12.2022)].

17. On approval of the procedure for the establishment and operation of the medical commission of a medical organization : Order of the Ministry of Health and Social Development of Russia №502n of 05.05.2012(accessed: 22.12.2022).[Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации : Приказ Минздравсоцразвития России №502н от 05.05.2012. URL : <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=227864> (дата обращения : 22.12.2022)].

18. Roszdravnadzor report on the implementation of state control (supervision) in the field of public health protection and on the effectiveness of such control (supervision) in 2020. URL : <https://roszdravnadzor.gov.ru/spec/about/plans/documents/71757>(accessed: 22.12.2022).[Доклад Росздравнадзора об осуществлении государственного контроля (надзора) в сфере охраны здоровья граждан и об эффективности такого контроля (надзора) в 2020 году. URL : <https://roszdravnadzor.gov.ru/spec/about/plans/documents/71757> (дата обращения : 22.12.2022)].

19. Roszdravnadzor report on the implementation of federal state control (supervision) of the quality and safety of medical activities in 2021. URL : <https://roszdravnadzor.gov.ru/spec/about/plans/documents/76637>(accessed: 22.12.2022).[Доклад Росздравнадзора об осуществлении федерального государственного контроля (надзора) качества и безопасности медицинской деятельности в 2021 году. URL : <https://roszdravnadzor.gov.ru/spec/about/plans/documents/76637> (дата обращения : 22.12.2022)].

Сведения об авторах:

Щепилина Екатерина Сергеевна –к.м.н., доцент кафедры Общественного здоровья и здравоохранения Института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Москвичева Марина Геннадьевна –д.м.н., профессор,заведующий кафедрой Общественного здоровья и здравоохранения Института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ответственный за переписку: Щепилина Екатерина Сергеевна, 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, +7(351)740-11-30, shchepilina_es@mail.ru

Responsible for correspondence: Shchepilina Ekaterina Sergeevna, 454092, Russia, Chelyabinsk, Vorovsky str., 64, +7(351)740-11-30, shchepilina_es@mail.ru

Для ссылки: Теличко С.И. Особенности социальной адаптации и сексуального поведения пациентов с сочетанной инфекцией сифилиса и ВИЧ на современном этапе / Теличко С.И.¹, Смирнова И.О.¹, Теличко И.Н.². // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2022. – №3 – С. 60-69.

ОСОБЕННОСТИ СОЦИАЛЬНОЙ АДАПТАЦИИ И СЕКСУАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ СИФИЛИСА И ВИЧ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Теличко С.И.¹, Смирнова И.О.¹, Теличко И.Н.²

¹Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург.

²СПб ГБУЗ «Кожно-венерологический диспансер №4», Санкт-Петербург.

THE FEATURES OF SOCIAL ADAPTATION AND SEXUAL BEHAVIOR IN PATIENTS WITH SYPHILIS AND SYPHILIS-HIV CO-INFECTION

Telichko S.I.¹, Smirnova I.O.¹, Telichko I.N.²

¹Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg.

²SPBGBUZDermatovenerologic Dispensary №4», Saint-Petersburg.

РЕЗЮМЕ

Введение. В последние годы наблюдается выраженный рост числа пациентов с сочетанной инфекцией сифилиса и ВИЧ во всем мире, особенно в развитых странах. Во многом это определяется схожестью контингента и факторов риска. Поведенческие особенности данной группы пациентов освещены недостаточно, их изучение может лежать в основе развития новых профилактических стратегий

Цель исследования. Изучить особенности сексуального поведения и социальной адаптации пациентов с сифилисом при сочетании с ВИЧ инфекцией на современном этапе.

Организация и методы. Было проведено анонимное анкетирование, в котором приняло участие 53 пациента с сифилисом проходивших стационарное лечение в СПб ГБУЗ «Городской кожно-венерологический диспансер» в 2020 году. Основная группа включала 27 пациентов с сифилисом при сочетании с ВИЧ инфекцией, группа сравнения- 26 пациентов с моноинфекцией сифилиса. Анкета включала вопросы, оценивающие социальную адаптацию пациентов, а также особенности их сексуального поведения.

Результаты. Большинство пациентов обеих групп, характеризовалось высоким уровнем социальной адаптации, однако пациенты основной группы реже состояли в браке и имели детей. Большая часть пациентов имели признаки рискованного сексу-

ального поведения, при этом пациенты основной группы чаще сообщали о наличии более 3-х партнеров за 6 месяцев (85,2% и 53,8%, $\chi^2=6,173$, $p=0,013$), о гомосексуальных контактах (70,4% и 46,2%, $\chi^2=4,246$ $p=0,039$), об эпизодах незащищенных оральных контактов говорили (88,9% и 42,3%, $\chi^2=12,814$, $p=0,001$), и о склонности к групповым половым контактам (59,3% и 26,9%, $\chi^2=5,638$, $p=0,018$).

Выводы. Таким образом, пациенты с сифилисом при сочетании с ВИЧ-инфекцией имели высокий уровень социальной адаптации. При этом выделен ряд поведенческих особенностей более характерных для пациентов с сочетанной инфекцией. К ним относятся большее количество половых партнеров, гомосексуальные и групповые связи, а также незащищенные оральные контакты.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, сифилис, сексуальное поведение, социальная адаптация.

SUMMARY

Introduction. Syphilis and HIV co-infection has been on the rise in recent years all over the world, especially in high-income countries. Both infections affect similar populations and have similar risk factors and routes of transmission. The study of sexual behavior in these cohorts of patients can form the basis for the development of methods for the prevention of syphilis and syphilis-HIV co-infection.

The objective of study was to analyze the social adaptation and the features of sexual behavior in patients with syphilis and syphilis-HIV co-infection.

Organization and methods. The anonymous survey was used to estimate 53 patients treated for syphilis at the St. Petersburg City Dermatovenerological Dispensary in 2022. Twenty-seven of them were HIV-infected and constituted the main group of patients. The comparison group included 26 patients with syphilis without HIV infection. The questionnaire includes information about the social adaptation and the features of sexual behavior.

Results. The majority of patients in both groups had all signs of high social adaptation, but the patients of main group less often had own family. The vast majority of patients in both groups were characterized by risky sexual behavior. Patients with syphilis-HIV co-infection significantly more often reported about having more than 3 sexual partners in the past 6 months (81.5% and 53, 8%, $\chi^2=6,173$, $p=0,013$), about group sex (59.3% and 26.9%, $\chi^2=5,638$, $p=0,018$) and homosexual sexual contacts (70.4% and 46.2%, $\chi^2=4,246$ $p=0,039$) than patients of the comparison group. Almost all patients in the main group (88, 9%, 42,3%, $\chi^2=12,814$, $p=0,001$) had experienced casual unprotected oral intercourse in the past 6 months.

Conclusion. As a result, we can highlight a few behavioral features which are more common in patients with syphilis-HIV co-infection. Patients with syphilis-HIV co-infection significantly more frequently reported about multiple sexual contacts in the last 6 month, about group sexual contacts, about homosexual practice. Also the overwhelming majority of the main group patients had casual unprotected oral contacts.

Keywords: HIV, syphilis, sexual behavior, social adaptation.

Введение

Сифилис является одной из самых значимых инфекцией передаваемых половым путем (ИППП). В России последнее десятилетие наблюдается тенденция к снижению заболеваемости сифилисом, так в период с 2009 по 2020 год она уменьшилась более чем в пять раз - с 59,6 до 11,4 случаев на 100 тыс. населения [1]. Однако заболевание диагностируется ежегодно более чем у 20 тысяч человек ежегодно [1]. При этом, отмечается увеличение числа случаев сочетанной инфекции сифилиса и ВИЧ-инфекции [2–6]. Это обусловлено общностью путей передачи заболеваний, их факторов риска и контингентов инфицированных. Существенный вклад в формирование сочетанной инфекции вносит ряд обстоятельств. Во-первых, высокая, более 70%, доля полового пути передачи ВИЧ-инфекции [7], во-вторых, рискованное половое поведение людей, живущих с ВИЧ, на фоне широкого применения антиретровирусной терапии (АРВТ) и предэкспозиционной профилактики этой инфекции (Преп), а также увеличение продолжительности жизни инфицированных [8–11]. Наконец, отмечается рост заболеваемости среди сходных контингентов, в первую очередь, мужчин, имеющих секс с мужчинами (МСМ) [10–11]. Считают, что стремление пациентов из когорты МСМ к половым контактам без презервативов стало следствием снижением страха передачи ВИЧ-инфекции и принятия ее как не летального заболевания [12].

Сведения о частоте сочетанной инфекции сифилиса и ВИЧ-инфекции варьируют по данным разных исследователей. Так, доля ВИЧ-инфицированных среди больных сифилисом в США и Европе составляет от 30% до 50%, и имеет тенденцию к росту [11–13]. Причем более 70% больных с сочетанной инфекцией относят себя к когорте МСМ. В России доля ВИЧ-инфицированных, среди больных сифилисом, также увеличивается. Например, за десять лет число пациентов с ВИЧ-инфекцией выросло среди больных сифилисом, получающих стационарное лечение с 4 до 13,9% [14,15], а доля МСМ среди них – с 16,5% до 51% [15].

Таким образом, в последние годы происходят стремительные изменения эпидемиологических и поведенческих характеристик пациентов с сочетанной инфекцией сифилиса и ВИЧ. Их изучение, уточнение особенностей социальной адаптации и сексуального поведения может лечь в основу разработки новых подходов к профилактике каждой из инфекций, а также их сочетания.

Цель исследования стало изучить особенности сексуального поведения и социальной адаптации пациентов с сифилисом при сочетании с ВИЧ инфекцией на современном этапе.

Материалы и методы

В исследовании приняло участие 53 пациента (из них 45 мужчин и 8 женщин) в возрасте от 23 до 55 лет ($M=31$, $Q1 = 25$, $Q2 = 38$), с различными формами сифилиса, проходивших лечение в СПб ГБУЗ «ГорКВД» в 2020 году. Среди них вторичный сифилис был диагностирован у 14 пациентов, ранний скрытый у 15, ранний нейросифилис у 14, поздний скрытый у 10.

Пациенты были разделены на две группы. Основную группу составили 27 пациентов, которые также были инфицированы ВИЧ, группу сравнения – 26 пациентов без ВИЧ-инфекции. Пациенты обеих групп не отличались по полу, возрасту и распределе-

нию по диагнозу сифилиса. У всех пациентов основной группы ВИЧ-инфекция была установлена до госпитализации, а 74,1% пациентов получали АРВТ.

Анкета была разработана на основании Шкалы самооценки социальной адаптации [16], а также Психометрической шкалы оценки сексуального поведения [17] и включала 23 вопроса. Из них 10 вопросов, были направлены на комплексную оценку социального статуса пациентов (трудовая деятельность, образование, семейный статус, отношения с близкими и друзьями, уголовная деятельность), 13 –на оценку поведенческих особенностей пациентов, в том числе рискованного сексуального поведения (возраст начала половой жизни, гомосексуальные связи, наличие постоянного партнера, количество партнеров, опыт групповых контактов и незащищенных контактов, использование ПреП, влияние алкоголя и наркотики на образ жизни и сексуальное поведение).

Применялись методы описательной и аналитической статистики. За критический уровень значимости принимался $p \leq 0,05$. Для сравнения качественных данных использовался χ^2 Пирсона.

Результаты

Пациенты в обеих группах наблюдения были социально адаптированы – большинство из них имели образование, работу, поддержку со стороны близких, широкий круг общения (таблица 1). Различия между группами касались преимущественно брачно-семейного статуса. Так пациенты основной группы значимо реже состояли в браке (18,5% по сравнению с 46,2% в группе сравнения, $\chi^2=4,643$, $p=0,031$) и имели детей (7,4 % по сравнению с 30,8% в группе сравнения, $\chi^2=0,040$, $p=0,030$). О нарушении психоэмоционального состояния после выявления ВИЧ-инфекции сообщали 74,1% пациентов основной группы и только 22,2% из них обращались за помощью психотерапевта.

Большинство пациентов обеих групп отличались рискованным сексуальным поведением. Около половины из них начинали половую жизнь в возрасте до 16 лет, имели эпизоды незащищенных случайных связей (генитальных, анальных, оральных), часто вступали в случайные связи в состоянии опьянения. Важно отметить, что только 11,1% пациентов основной группы когда-либо использовали ПреП ($\chi^2= 0,181$, $p=0,670$), при этом 37% знали об их существовании ($\chi^2= 4,652$, $p= 0,031$). Подавляющее большинство пациентов основной группы достоверно чаще имели гомосексуальные контакты (70,4% по сравнению с 42,3%, $\chi^2=4,246$, $p=0,039$), а половина из них участвовали в групповых сексуальных связях (59,3% по сравнению с 26,9%, $\chi^2=5,638$, $p=0,018$).

При изучении рискованного поведения пациентов за последние 6 месяцев, также выявлен ряд особенностей. О наличии постоянного полового партнера за последние 6 месяцев достоверно чаще сообщали пациенты группы сравнения (73,1% и 40,7%, $\chi^2=4,399$, $p=0,036$). Пациенты основной группы значительно чаще имели более 3х половых партнеров за последние 6 месяцев (85,2% и 53,8%, $\chi^2=6,173$, $p=0,013$), а также практиковали незащищенные оро-генитальные контакты (88,9% и 42,3%, $\chi^2=12,814$, $p=0,001$).

Об употреблении наркотиков и алкоголя, незащищенных случайных связях в состоянии опьянения, отказе от использования презервативов во время анальных и ваги-

нальных контактов за последние 6 месяцев пациенты в обеих групп сообщали одинаково часто.

Таблица 1

Показатель	Основная группа		Группа сравнения		Критерий χ^2	p
	Абс. значение, человек	%	Абс. значение, человек	%		
1	2	3	4	5	6	7
Не имели на момент обследования постоянного места работы	5	18,5	7	26,9	0,534	0,465
Не удовлетворены своим профессиональным статусом	9	33,3	10	38,5	0,151	0,697
Занимались высококвалифицированным трудом	15	55,6	10	38,5	1,553	0,213
Занимают руководящую должность	9	33,3	7	26,9	0,258	0,611
Получили высшее образование	17	62,9	11	42,3	2,268	0,132
Имели судимость	3	11,1	5	19,2	0,681	0,409
Состояли когда-либо в браке	5	18,5	12	46,2	4,643	0,031
Имеют детей	2	7,4	8	30,8	4,722	0,030
Отмечали отсутствие поддержки со стороны близких или членов семьи	9	33,3	8	30,8	0,040	0,842
Проживают одни	13	48,1	7	26,9	2,540	0,111
Проживают с семьей	8	30,8	13	50	2,297	0,130
Проживают с родителями	6	22,2	6	23,7	0,006	0,941
Раннее начало половой жизни (до 16 лет включительно)	12	44,4	14	53,8	0,468	0,494
Гомосексуальные контакты	19	70,4	12	46,2	4,246	0,039
Эпизодическое потребление наркотиков в течение жизни	6	22,2	8	30,8	0,498	0,480
Наркотическая зависимость	4	14,8	3	11,5	0,124	0,725
Потребление алкоголя с вредными последствиями и зависимость от алкоголя	5	18,5	8	30,8	1,074	0,300
Незащищенные случайные сексуальные связи в течение жизни (анальные, вагинальные)	25	92,6	23	88,5	0,265	0,607
Незащищенные случайные сексуальные связи в течение жизни (оро-генитальные)	27	100	25	96,1	1,058	0,304

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7
Незащищённые сексуальные связи в состоянии алкогольного/наркотического опьянения	12	44,4	13	50	0,164	0,685
Использование услуг коммерческого секса (потребители)	5	18,5	6	23,1	0,167	0,682
Эпизоды группового секса	16	59,3	7	26,9	5,638	0,018
Использовали ПреП	3	11,1	2	7,4	0,181	0,670
Знают о ПреП	10	37	3	11,5	4,652	0,031
Постоянно использовали средства контрацепции (презерватив) за последние 6 месяцев	2	7,4	5	19,2	1,615	0,204
Имели постоянного полового партнёра	11	40,7	19	73,1	4,399	0,036
Имели более 3 половых партнёров за последние 6 месяцев	23	85,2	14	53,8	6,173	0,013
Вступали в незащищённые случайные вагинальные/анальные сексуальные контакты за последние 6 месяцев	13	48,1	15	57,7	0,484	0,487
Вступали в незащищённые случайные оральные сексуальные контакты за последние 6 месяцев	24	88,9	11	42,3	12,814	0,000
Потребление наркотиков за последние 6 месяцев	2	7,4	3	11,5	0,265	0,607
Потребление алкоголя с вредными последствиями и/или зависимость от алкоголя за последние 6 месяцев	3	10,1	4	15,4	0,211	0,646
Незащищённые сексуальные связи в состоянии алкогольного/наркотического опьянения за последние 6 месяцев	7	25,9	10	37	0,955	0,328
Всего	27	100	26	100	3,199	0,074

Обсуждение

Факторы риска ИППП хорошо известны, к ним относятся: большое количество случайных связей (в том числе в состоянии опьянения), отсутствие постоянного партнера, отказ от использования презервативов, и др. Однако, значимость каждого из них варьирует в зависимости от периода изучения, когорты пациентов, страны и образа жизни населения, а также исторического периода [18]. Изучение поведенческих особенностей пациентов с различными ИППП на современном этапе является основой для

разработки актуальных профилактических стратегий, совершенствования программ скрининга и профилактики заболеваний, повышения осведомленности врачей об особенностях факторов и групп риска.

Нами проведен сравнительный анализ социального статуса, а также особенностей сексуального поведения у пациентов с сочетанной инфекцией сифилиса и ВИЧ-инфекцией.

В первую очередь на себя обращает внимание значительная доля MSM среди пациентов с сифилисом и особенно, среди пациентов с сочетанной инфекцией сифилиса и ВИЧ (42,6% и 70,4, соответственно). Полученные данные сопоставимы с таковыми данными западных авторов, где доля пациентов с сочетанной инфекцией сифилиса и ВИЧ достигала 50% и более (до 90%) [11,13]. Наличие множественных незащищенных анальных контактов среди когорты MSM [19–21] значительно увеличивает вероятность заражения сифилисом и ВИЧ-инфекцией. Кроме того, есть данные о большей концентрации бледной трепонемы в слизистой прямой кишки у лиц с сифилисом чем в слизистой рта и половых органов [22].

Большинство пациентов практиковали рискованное сексуальное поведение. Около половины из них начинали половую жизнь в возрасте до 16 лет, имели эпизоды незащищенных случайных связей (генитальных, анальных, оральных), часто вступали в случайные связи в состоянии опьянения. Например, об использовании презерватива во время случайных генитальных и анальных контактах сообщали только 7,4% больных с сочетанной инфекцией сифилиса и ВИЧ и 19,2% больных с моноинфекцией сифилиса. Редко пациенты используют индивидуальные средства защиты и приоро-генитальных контактах – в 3,9% случаев. Аналогичные цифры приводят и другие авторы. Так, об использовании презервативов при случайных половых генитальных контактах, среди пациентов с сочетанной инфекцией, сообщают около 14% пациентов [23], а при оро-генитальных контактах – не более 7-10% респондентов [20,23]. По данным китайских авторов [24] 51,5% пациентов имели незащищенные оро-генитальные контакты за последние 6 месяцев. По нашим данным 37% пациентов с сочетанной инфекцией сифилиса и ВИЧ, осведомлены о существовании ПреП, но используют – только 11,1% из них. По данным крупного исследования группы авторов из Франции из 8583 пациентов живущих с ВИЧ 19,6% активно используют ПреП, при этом сифилис среди данной группы пациентов встречался достоверно чаще, чем у других пациентов с ВИЧ не использующих ПреП [25].

Еще одной особенностью сексуального поведения пациентов с сифилисом является высокая частота (26,9%) групповых сексуальных контактов, причем среди пациентов с сочетанной инфекцией сифилиса и ВИЧ о такой практике сообщали более половины респондентов (59,3%,). Некоторые авторы [26] указывают, что о групповых сексуальных контактах сообщают 74,4% с сочетанной инфекцией сифилиса и ВИЧ.

Нередко пациенты практикуют незащищенные половые контакты в состоянии алкогольного и наркотического опьянения. По нашим данным около 50% пациентов с сифилисом, в том числе с ко-инфекцией сифилиса и ВИЧ, имели случайные половые контакты в состоянии опьянения, а по данным R.Diesterhef,etal., 2016 [20] доля таких пациентов достигает 97%.

Данные о социальной адаптации пациентов с сифилисом и ВИЧ противоречивы. Так в ходе нашего исследования установлено, что 18,5% пациентов с сочетанной инфекцией и 26,9 % больных с моноинфекцией сифилиса не имели работы, при этом 62,9% и 42,3%, соответственно, имели высшее образование на момент опроса. Аналогичные сведения представлены F. Sarıgül et al., 2019 [27], так 23% пациентов не имели постоянной работы, при этом о наличии высшего образования сообщали 22% пациентов соответственно. Данные по уровню образования, полученные группой французских авторов (R. Diesterheft et al., 2016)[20], сопоставимы с нашими, так доля пациентов с высшим образованием достигала 70%. Напротив, по данным Коробко и соавт., 2014[5] доля пациентов с высшим образованием среди пациентов с сочетанной инфекцией была значительно меньше и составляла 12,1% (за 2006-2012 гг), а доля пациентов, не имеющих работы, достигала 65%, что значительно больше чем по нашим данным. Данные по брачному статусу сопоставимы с исследованиями 10-ти летней давности, так по нашим данным доля пациентов, состоящих в браке, составляла 18,5%, а по данным Коробко и соавт., 2014 [5] - 26,4%.

Выводы

В ходе анализа факторов социальной адаптации и рискованного поведения пациентов с сочетанной инфекцией сифилиса и ВИЧ установлено:

1. Пациенты с сифилисом при сочетании с ВИЧ инфекцией преимущественно имели высокий уровень социальной адаптации. (значительная доля пациентов имели высшее и среднее образование, были трудоустроены, имели широкий круг общения). При этом доля пациентов основной группы состоящих в браке была значительно меньше, чем у пациентов с моноинфекцией сифилиса.
2. Большинство пациентов основной группы, относились к когорте МСМ и имели признаки рискованного сексуального поведения (множественные случайные связи, отказ от использования презервативов, групповые контакты, половые контакты в состоянии опьянения).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Заболеваемость населения социально-значимыми болезнями: Федеральная служба государственной статистики; 2021. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>
2. Roberts, C.P., Klausner J. D. Global challenges in human immunodeficiency virus and syphilis coinfection among men who have sex with men. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2016; (11): 1037-1046
3. Ren M, Dashwood T, Walmsley S. The Intersection of HIV and Syphilis: Update on the Key Considerations in Testing and Management. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2021;18(4):280-288
4. Хрянин А.А., Русских Т.А., Шпикс М.В., [и др.]. Медико-социальные особенности пациентов с ВИЧ-инфекцией в сочетании с сифилисом. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2020; (3): 87–94
5. Коробко А.В., Орлова И.А., Смирнова Н.В., [и др.]. Сифилис у пациентов с ВИЧ-инфекцией — значение медико-социальных факторов в развитии сочетанной инфекции. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2014; 6(4): 57–63

6. Lynn W.A., Lightman S. Syphilis and HIV: a dangerous combination. *Lancet*. 2004; 4(7): 456-466
7. ВИЧ-инфекция в Санкт-Петербурге по состоянию на 01.01.2021 Информационный бюллетень Санкт-Петербургского центра СПИД [Электронный ресурс]. Официальный сайт СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями». URL: <http://www.hiv-spb.ru/inf-bulletin-6-2021.pdf>
8. Abara, W.E., Hess K.I., NeblettFanfair R., [et al.] Syphilis Trends among Men Who Have Sex with Men in the United States and Western Europe: A Systematic Review of Trend Studies Published between 2004 and 2015. *PLoSOne*. 2016; (7): e0159309
9. Chen G., Cao Y., Yao Y. Syphilis incidence among men who have sex with men in China: results from a meta-analysis. *Int J STD AIDS*. 2017;28(2):170-178
10. Scott H.M., Klausner J.D. Sexually transmitted infections and pre-exposure prophylaxis challenges and opportunities among men who have sex with men in the US. *AIDS Res Ther.* – 2016; 19(13):2-5
11. Syphilis and congenital syphilis in Europe. A review of epidemiological trends (2007–2018) and options for response [Electronic resource]. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2019 URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/syphilis-and-congenital-syphilis-europe-review-epidemiological-trends-2007-2018>
12. Traeger MW, et al. Association of HIV preexposure prophylaxis with incidence of sexually transmitted infections among individuals at high risk of HIV infection. *JAMA*. 2019;321(14):138
13. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2019 [Electronic resource]. Centers for Disease Control and Prevention. URL: <https://www.cdc.gov/std/statistics/2019/tables.htm>
14. Орлова И.А. Коробко А.В., Смирнова Н.В. [и др.] Есть ли клинические особенности проявлений сифилиса у пациентов с ВИЧ-инфекцией? ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2017; 7(3):97-104
15. Теличко С. И., Смирнова И. О., Кабушка Я. С., [и др] Роль медико-социальных факторов в развитии сифилиса при сочетании с ВИЧ-инфекцией. *КМКВ*. 2022; (3): 69-73
16. Bosc M, Dubini A, Polin V. Development and validation of a social functioning scale, the Social Adaptation Self-evaluation Scale. *EurNeuropsychopharmacol*. 1997;7:S57-S73
17. Fendrich M., Smith E.V. Jr, Pollack L.M., Mackesy-Amiti M.E. Measuring sexual risk for HIV: a Rasch scaling approach. *Arch Sex Behav*. 2009;38(6):922–935
18. Fatahzadeh M. Schwartz R. Human herpes simplex virus infections: Epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2007; (57): 737–763
19. Polansky A, Levy I, Mor Z. Risk factors of syphilis co-infection among HIV-infected men who have sex with men in Tel-Aviv, Israel. *AIDS Care*. 2019;31(9):1157-1161
20. Diesterheft R, Brady J.P, Shattell M. Risk behaviours of an interrelated syphilis-infected sexual network of men who have sex with men. *J ClinNurs*. 2016; 25(23-24):3597-3604
21. Baggaley R.F., White R.G., Boily M.C. HIV transmission risk through anal intercourse: systematic review, meta-analysis and implications for HIV prevention. *Int J Epidemiol*. 2010;39(4):1048-1063
22. Towns JM, Chow EPF, Wigan R, et al. Anal and oral detection of *Treponema pallidum* in men who have sex with men with early syphilis infection. *SexTransmInfect*. 2022;98(8):570-574
23. Valdes A, Cazanave C, Dabis F, et al. Knowledge, behaviors, and attitudes of HIV-infected men about syphilis. *MedMalInfect*. 2017;47(7):470-476
24. He H, Wang M, Zaller N, et al. Prevalence of syphilis infection and associations with sexual risk behaviours among HIV-positive men who have sex with men in Shanghai, China. *Int J STD AIDS*. 2014;25(6):410-419

25. Lemmet T, Cotte L, Allavena C, et al. High syphilis prevalence and incidence in people living with HIV and Preexposure Prophylaxis users: A retrospective review in the French Dat'AIDS cohort. PLoSOne. 2022;17(5):e0268670
26. Fan S, Yang Z, Hou F, et al. HIV and syphilis and sexual risk behaviours among men who have sex with men attending university in China: a systematic review and meta-analysis. Sex Health. 2019;16(6):554-565
27. Sarigül F, Sayan M, İnan D, et al. Current status of HIV/AIDS-syphilis co-infections: a retrospective multicentre study. CentEur J PublicHealth. 2019;27(3):223-228

Сведения об авторах

Теличко Сергей Игоревич – старший лаборант кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Министерства здравоохранения РФ.

Смирнова Ирина Олеговна – профессор кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Министерства здравоохранения РФ, профессор, доктор медицинских наук.

Теличко Игорь Николаевич – главный врач СПб ГБУЗ «КВД №4», профессор, доктор медицинских наук, заслуженный врач РФ.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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 публи-

кации 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 номером:

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

Русскоязычные источники с транслитерацией:

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

Книги:

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

Глава в книге:

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

Графики, схемы, рисунки:

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

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

3) Графики, схемы и рисунки должны 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 основные поля.

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.

