

ВЕСТНИК ПОСЛЕДИПЛОМНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ научно-практический и информационный журнал № 1, 2018

Журнал представлен в информационно-справочном издании РИНЦ (Российский индекс научного цитирования).

Журнал основан в 1997 г. Организацией содействия развитию последипломного медицинского образования, медицинской науки и практики (председатель Э. А. Баткаев).

Учредитель: Многопрофильное медицинское предприятие «Венера-Центр».

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77-50741 от 19.06.2012.

Адрес редакции — 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 2, корп. 2, тел./факс 8 (495) 964 46–55.

Фактический адрес: 107014, г. Москва, ул. Короленко, 2/1.

Тел.: 8 (495) 964-31-46; 8 (915) 023-07-61.

Индекс по каталогу агентства «Роспечать»: 80239.

Заведующий реферативной рубрикой — И. В. Попов

Зав. отделом рекламы — А. В. Карпова: тел. 8 (916) 069-60-80; karпова1979@list.ru

Редакция не несет ответственности за содержание рекламы.

Все публикуемые статьи рецензируются. Ответственность за достоверность приводимых в опубликованных материалах сведений несут авторы статей.

С правилами для авторов можно ознакомиться на сайте журнала www.venera-center.ru.

Полная или частичная перепечатка материалов, опубликованных в журнале, допускается только с разрешения редакции в письменном виде.

Электронная версия журнала «Вестник последипломного медицинского образования» размещена на сайте журнала www.venera-center.ru и сайте Научной Электронной библиотеки www.elibrary.ru

Главный редактор:

Э. А. Баткаев, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФПК МР РУДН, заслуженный врач РФ, д. м. н., профессор

Зам. главного редактора:

Н. В. Баткаева, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ФПК МР РУДН, к. м. н., доцент

Члены редакционного совета:

Р. М. Абдрахманов, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Казанского ГМУ, чл. корр. АНТ, д. м. н., профессор

И. В. Виноградов, заведующий кафедрой андрологии ФПК МР РУДН, д. м. н., профессор

О. А. Доготарь, заместитель директора ЦСО Медицинского института РУДН, Ученый секретарь Ученого совета факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН, доцент кафедры внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН, к. м. н., доцент

В. А. Иванов, заведующий кафедрой Ультразвуковой диагностики и хирургии ФПК МР РУДН, д. м. н., профессор

А. В. Майорова, заведующая кафедрой эстетической медицины ФПК МР РУДН, к. м. н., доцент ФПК МР РУДН

П. П. Огурцов, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом лабораторной диагностики, директор Центра изучения печени РУДН. Руководитель отделения соматической реабилитации Национального научного центра наркологии МЗСР РФ. Член рабочей группы Общественной палаты РФ по совершенствованию антинаркотической политики и реформе системы наркологической помощи. Профессор, д. м. н.

Ю. Ф. Сахро, заведующий кафедрой функциональной диагностики РУДН, д. м. н.

Т. А. Славянская, доктор медицинских наук, профессор кафедры аллергологии и иммунологии РУДН. Член экспертного совета ВАК.

Н. С. Татаурщикова, доктор медицинских наук, профессор кафедры аллергологии и иммунологии РУДН

М. Б. Хамошина, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПК МР РУДН, д. м. н.

И. А. Чистякова, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ФПК МР РУДН, к. м. н., ст. н. с.

Д. И. Кича, профессор, д. м. н., заведующий кафедрой организации здравоохранения, лекарственного обеспечения, медицинских технологий и гигиены ФПК МР РУДН. Профессор кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены медицинского института РУДН. Член экспертного совета ВАК.

Журнал включен в Перечень, ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации материалов кандидатских докторских диссертационных исследований.



Подписано в печать 12.03.2018.
Формат 60×88 1/8. Объем 15,25 п. л.
Печать офсетная. Бумага офсетная № 1.
Отпечатано в типографии РА-принт. Тел.: (495) 743-19-12.
Заказ Тираж 2000 экз.

POST-QUALIFYING MEDICAL EDUCATION HERALD

research-to-practice and informational magazine № 1, 2018

The magazine is introduced in inquiry and communications system RSCI (Russian Science Citation Index).

The magazine was founded in 1997 by Organization of assistance in development of post-qualifying medical education, medical science and practice (E. A. Batkaev, Chairman).

Founder: Multifaceted medical center "Venera-Center".

Accreditation certificate of mass media
ПИ № ФС77-50741 от 19/06/2012.

Editorial office address — 107014, Moscow, Korolenko st. 3-2-2, tel./fax: 8 (495) 964 46-55.

Actual address: 107014, Moscow, Korolenko st. 2/1. Tel.: 8 (495) 964-31-46; 8 (915) 023-07-61.

"Rospechat" agency catalog index: 80239.

Head . abstract heading — I. V. Popov

Media director — A. V. Karpova:
tel. 8 (916) 069-60-80; karpova1979@list.ru

Editorial office is not responsible for content of advertisements.

All published articles are reviewed. Reliability of information in published content is to author's responsibility.

Rules for authors are available on the website of the magazine
www.venera-center.ru.

Full or partial reprint of content published in the magazine is allowed only with written permission of editorial office.

Web version of the "Post-qualifying medical education HERALD" magazine is available on the website www.venera-center.ru and the website of Science E-Library www.elibrary.ru

Managing editor:

E. A. Batkaev,

Head of the Department of Dermatovenerology and Cosmetology Peoples' Friendship University of Russia, honored doctor of Russia, MD, Professor

Deputy chief editor:

N. V. Batkaeva,

Associate Professor in the Department of Dermatovenerology and Cosmetology Peoples' Friendship University of Russia, PhD, associate Professor

Members of editorial team:

R. M. Abdrakhmanov,

Head of the Department of skin and venereal diseases of Kazan state medical University, corresponding member. interviewer ANT, MD, Professor

I. V. Vinogradov,

Head of the Department of andrology Peoples' Friendship University of Russia, MD, Professor

O. A. Dogotar,

Deputy Director of the CSD Medical Institute of PFUR, academic Secretary of the Academic Council of the faculty of advanced training of medical workers, peoples' friendship University, associate Professor of the Department of internal medicine, cardiology and clinical pharmacology of the faculty of advanced training of medical workers, peoples' friendship University, PhD, associate Professor

V. A. Ivanov,

Head of Department "Ultrasonic diagnostics and surgery" Peoples' Friendship University of Russia, MD, Professor

A. V. Mayorova,

Head of chair of aesthetic medicine Peoples' Friendship University of Russia, candidate, associate Professor Peoples' Friendship University of Russia

P. P. Ogurtsov,

Head of Department of hospital therapy with course of laboratory diagnostics, Director of the Center for the study of liver PFUR. The head of the somatic rehabilitation Department of National research center narcology MHSD of the Russian Federation. Member of the working group of the Public chamber of the Russian Federation for improvement of drug policy and the reform of the system of narcological assistance. Professor, MD

Y. F. Sakhno,

Head of Department of functional diagnostics Peoples' Friendship University of Russia, MD

T. A. Slavyanskaya,

Doctor of medical Sciences, Professor of the Department of Allergology and immunology, peoples' friendship University. Member of the expert Council of VAK.

N. S. Tataurschikova,

Doctor of medical Sciences, Professor of the Department of Allergology and immunology, peoples' friendship University

M. B. Khamoshina,

Department of obstetrics, gynecology and reproductive medicine Peoples' Friendship University of Russia, MD

I. A. Chistyakova,

Associate Professor in the Department of Dermatovenerology and Cosmetology Peoples' Friendship University of Russia, PhD, senior researcher

D. I. Kitcha,

professor, MD, head of Department of organization of health care, provision of medicines, medical technology and hygiene Peoples' Friendship University of Russia. Professor of the Department of public health, health and hygiene of the medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia. Member of the expert Council of VAK.

The journal is included in the List, the leading reviewed scientific magazines and editions recommended to VAK of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation for the publication of materials of candidate and doctor's dissertation researches.

It is sent for the press 12/03/2018.

Format 60x88 1/8. Volume is 15.25 printed page.

Offset printing. Paper offset No. 1.

It is printed in the RA-print printing house. Ph.: (495) 743-19-12.

The order Circulation is 2000 pieces.

ISSN 2221-741X



Содержание

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

П. С. Жарикова, В. В. Ивкин, Е. А. Турыкина, Э. А. Баткаев, Н. Ф. Заторская, В. Н. Косинец Болезнь Девержи — особенности клинического течения

Э. А. Баткаев, И. А. Чистякова, Е. В. Денисова, М. О. Чувилина, О. А. Черненко Уретроокулоосиновидный синдром (болезнь Рейтера)

О. В. Калинина Характеристики контингента больных с заболеваниями кожи лица, ассоциированными с клещами рода *Demodex*

Е. В. Давтян, В. Ю. Уджуху, Н. Г. Короткий Клинико-иммунологические особенности нуммулярной экземы

Е. В. Давтян, В. Ю. Уджуху, Н. Г. Короткий Новое в лечении больных нуммулярной экземой

Т. А. Тихомиров, Н. Г. Короткий, А. А. Тихомиров, А. В. Таганов Целесообразность использования наружных форм микросеребра в комплексной терапии атопического дерматита у детей

ГЕМАТОЛОГИЯ И ОНКОЛОГИЯ

Т. В. Сушинская, Н. И. Стуклов, М. Р. Александрова Новые возможности стадирования рака шейки матки с использованием рутинных показателей гемостаза

А. В. Чистякова, Н. И. Стуклов, М. В. Туманова, М. Г. Дубницкая, Е. П. Сергеева, Н. В. Кремнева, А. И. Кашлакова, П. А. Семенов, А. В. Пивник Оценка функции печени у больных лимфомами, сочетанными с ВИЧ и вирусным гепатитом С, на фоне химиотерапевтического лечения

Г. А. Дудина Оценка сравнительной эффективности различных режимов гипометилирующей терапии децитabiном и азациитидином

М. Ю. Кукош, М. Д. Тер-Ованесов, А. С. Габоян, А. В. Левицкий Нутритивная поддержка в лечении онкохирургических больных

Л. В. Захарова, Ю. Ф. Сахно, Н. Ю. Иванников, Ю. А. Савина Значение текста эхограмм в онкогинекологии

СТОМАТОЛОГИЯ

С. И. Абакаров, Д. В. Сорокин, С. С. Абакарова, И. О. Гасангусейнов, В. Ю. Лапушко Оптимизация окклюзионных контактов металлокерамических протезов с опорой на имплантатах у пациентов с бруксизмом

ЮБИЛЕИ

Л. В. Белова, Н. В. Баткаева Проф. И. Ф. Зеленов (1860—1918) (к 100-летию со дня смерти), проф. А. Я. Бруев (1827—1899) (к 120-летию со дня смерти), проф. В. И. Зарубин (1867—1938) (к 150-летию со дня рождения), А. П. Полтавцев (1866—1909) (к 150-летию со дня рождения)

ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов

План работы кафедры дерматовенерологии и косметологии на первое полугодие 2018 года

DERMATOVENEROLOGY

4 P. S. Zharikova, V. V. Ivkin, E. A. Turikina, E. A. Batkaev, N. F. Zatorskaya, V. N. Kosinets The disease Deverzhi — clinical features

10 E. A. Batkaev, I. A. Chistyakova, E. V. Denisova, O. M. Chuvilin, O. A. Chernenko Uretrooculosynovial syndrome (Reiter's disease)

17 O. V. Kalinina Characteristics of the contingent of patients with facial skin diseases associated with mites of the genus *Demodex*

24 E. V. Davtyan, V. Y. Udzhuhu, N. G. Korotkiy Clinical and immunological features of nummular eczema

28 E. V. Davtyan, V. Y. Udzhuhu, N. G. Korotkiy New in the treatment of patients with eczema nummular

34 T. Tikhomirov, N. Korotkiy, A. Tikhomirov, A. Taganov The feasibility of using topical forms of microsilver in complex treatment of atopic dermatitis in children

HEMATOLOGY AND ONCOLOGY

38 N. I. Stuklov, T. V. Sushinskaya, M. R. Alexandrova New opportunities for the staging of cervical cancer with the use of routine hemostatic parameters

46 A. V. Chistyakova, N. I. Stuklov, M. V. Tumanova, M. G. Dubnitskaya, E. P. Sergeeva, N. V. Kremneva, A. I. Kashlakova, P. A. Semenov, A. V. Pivnik Liver function evaluation in HIV- and HCV-infected lymphoma patients undergoing chemotherapy

53 G. A. Dudina Hypomethylating therapy with decitabine vs azacytidine comparative efficacy evaluation

59 M. Y. Kukosh, M. D. Ter-Ovanesov, A. S. Gaboyan, A. V. Levitsky Nutritive support in treatment oncosurgical patients

63 L. V. Zakharova, Y. F. Sakhno, N. Yu. Ivannikov, Y. A. Savina The meaning of the echogram text in oncogynecology

STOMATOLOGY

73 S. I. Abakarov, D. V. Sorokin, S. S. Abakarova, I. O. Gasanguseinov, V. U. Lapushko Optimisation of occlusal contacts metal-ceramic protheses with support on implants at patient with bruxism

ANNIVERSARIES

81 L. V. Belova, N. V. Batkaeva Professor I. F. Zelenev (1860—1918) (to the 100th anniversary of his death), professor A. Y. Bruev (1827—1899) (to the 120th anniversary of the death), professor V. I. Zarubin (1867—1938) (to the 150th anniversary of his birth), A. P. Poltavtsev (1866—1909) (to the 150th anniversary of his birth)

INFORMATION

91 Rules for authors

94 The work plan of the Department of clinical Mycology and Dermatovenereology on the first half of the year 2018

БОЛЕЗНЬ ДЕВЕРЖИ — ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ

П. С. Жарикова, В. В. Ивкин, Е. А. Турыкина. Э. А. Баткаев, Н. Ф. Заторская, В. Н. Косинец
*Кафедра дерматовенерологии и косметологии Российский университет дружбы народов;
Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; Филиал
№1 (центральный военный госпиталь) федерального государственного бюджетного
учреждения «Лечебно-реабилитационный клинический центр» Министерства обороны
Российской Федерации*

Резюме.

Болезнь Девержи (БД) — редкое хроническое заболевание, характеризующееся многообразием клинических форм, основным проявлением которого является папуло-сквамозные высыпания. На основании многолетнего клинического опыта, можно предположить, о значительно большей распространенности данного заболевания, особенно, среди детей. А низкая частота случаев диагностики БД связана, возможно, из-за его, нередко, атипичного клинического течения, имитирующего псориаз, а также парапсориаз, атопический дерматит, красный плоский лишай и др.

В статье дано описание разнообразия клинических особенностей БД и на примере наблюдаемого клинического случая показаны проблемы, с которыми дерматологи сталкиваются при диагностике и лечение болезни Девержи.

Ключевые слова: болезнь Девержи, атипичное клиническое течение, проблемы диагностики

DEVERGIE'S DISEASE — CLINICAL FEATURES

P. S. Zharikova, V. V. Ivkin, E. A. Turikina, E. A. Batkaev, N. F. Zatorskaya, V. N. Kosinets
*RudnUniversity, Moscow; Scientific and practical center of Dermatovenereology and cosmetology;
Center N 1 (central military hospital) of the federal state budgetary institution «Treatment and
Rehabilitation Clinical Center» of the Ministry of Defense of the Russian Federation*

Summary.

Devergie's disease (DD) is a rare chronic disease characterized by a variety of clinical forms, main manifestation of which is papules-squamous rash. Based on many years of clinical experience, it can be assumed that the prevalence of this disease is much higher, especially among children. And the low frequency of cases of diagnosis of DD is connected, probably, because of its, quite often, atypical clinical course simulating psoriasis, and also parapsoriasis, atopic dermatitis, red flat lichen and others. In article the description of the diversity of the clinical features of DD and for example, the observed clinical case illustrates the challenges that dermatologists face in the diagnosis and treatment of the disease Deverzhi.

Key words:

Devergie's disease, atypical clinical course, problem diagnosis

Красный волосяной лишай Девержи (син.: болезнь Девержи; pityriasis rubra pilaris; lichen ruber acuminatus) — гетерогенное хроническое воспалительное заболевание кожи, которое подразделяется как на наследственные формы, передающиеся аутосомно-доминантно, так и на спорадические, приобретенные. Хотя принято считать, что название и описание принадлежит Альфонсу Девержи, о первом случае сообщил в 1828 г. Клаудиус Таррал. Он отмечал изолированные чешуйчатые высыпания, пронизанные в центре волосом, при пальпации которых на поверхности кожи прощупывается очень плотная шероховатость.

Эпидемиология

Болезнь Девержи (БД) — редкое хроническое заболевание. Частота заболеваемости по данным разных авторов варьирует от 1 на 5000 до 1 на 50 000 пациентов с дерматологическими заболеваниями. Заболевание может возникать у представителей любых рас, соотношение мужчин и женщин одинаковое. БД демонстрирует бимодальное начало возникновения заболевания. Первые пики в раннем детстве, а второй пик — после 50 лет.

Этиология и патогенез

Причины возникновения красного волосяного лишая изучены слабо. Заболевание характеризуется образованием папуло-сквамозной сыпи, часто прогрессирующее с формированием эритродермии и вызывающее тяжелую ладонно-подошвенную кератодермию. Обнаружение фолликулярного гиперкератоза предполагает, что может быть задействован дефицит витамина А, но попытки вызвать кератотические очаги путем исключения витамина А оказались неудачными. Сообщается также о снижении ретинол-связывающего белка в качестве патогенетического механизма, который приводит к неадекватной транспортировке витамина А в кожу, но эта теория требует дальнейших подтверждений. Существует гипотеза о роли генетических факторов с аутосомно-доминантным типом наследования, однако редко выявляют больных среди родственников.

Клинические проявления:

В настоящее время выделяют 6 клинических форм, основанных на клинических характеристиках и течении заболевания:

Тип 1 — классический взрослый

Тип 2 — атипичный взрослый

Тип 3 — классический ювенильный

Тип 4 — ограниченный ювенильный

Тип 5 — атипичный ювенильный

Тип 6 — ассоциированный с ВИЧ-инфекцией.

Тип 1 (классический взрослый) — является самым частым, к которому относятся более 50% всех случаев. Патологический процесс представлен фолликулярными гиперкератотическими папулами, которые распространяются в направлении сверху вниз. Папу-

лы имеют коническую форму с характерными роговыми шипиками. По мере развития и распространения заболевания появляется красновато-оранжевый дерматит с шелушением, который при сливании элементов образует диффузную эритродермию с образованием островков здоровой кожи «светлые островки» на фоне эритродермии, при дальнейшем развитии переходит в генерализованную эритродермию. У многих пациентов развивается кератодермия ладоней и подошв. Изменения ногтевых пластинок встречается довольно редко, выражаются подногтевым гиперкератозом, изменением цвета (в дистальной желтовато-коричневая окраска), продольной и поперечной исчерченностью. Данный тип разрешается в течение трех лет.

Тип 2 (Атипичный взрослый) — составляет 5% от всех случаев. Преобладают очаги гиперкератоза и ихтиозиформное шелушение, преимущественно на нижних конечностях. В отличие от 1 типа, при данной форме не наблюдается прогрессирование кожного процесса сверху вниз. Иногда наблюдается поредение волос. Длительность течения более 20 лет.

Тип 6 (Ассоциированный с ВИЧ-инфекцией) — похож на тип 1, но отягощенный сопутствующим варибельным началом: ассоциируется с конглобатным акне, гнойным гидраденитом, шиповатым лишаем. При приеме тройной антиретровирусной терапии наблюдается улучшение кожного процесса.

Течение болезни Девержи у детей

Считают, что детский тип носит наследственный характер и протекает более благоприятно. Но также не стоит забывать о влиянии перенесенных инфекций, как триггерного фактора в развитии красного волосяного лишая у детей.

Например, у 17-летнего пациента из Италии болезнь Девержи началась остро сразу после заражения инфекционным мононуклеозом. Клинические и гистопатологические исследования соответствовали диагнозу подросткового pityriasis rubra pilaris типа III. Лечение узкополосным ультрафиолетом привело к полному разрешению дерматита в течение 1 года [1].

Также, у 4 пациентов из США, которые были братьями, появление красный отрубевидный волосяной лишай связывают с перенесенной инфекцией *Streptococcus pyogenes*. Интересен тот факт, что локализация кожного процесса была не типична: ладони и подошвы [2].

В основе заболевания лежит нарушение процесса ороговения на фоне усиления активности кератиноцитов. Заболевание у детей часто начинается на нижней половине туловища и позже принимает распространённый характер. Иногда первые проявления заболевания возникают на волосистой части головы, но всегда совместно с высыпаниями на коже. Клинически на локтях и голених отмечаются очаги эритемы с обязательным наличием участков неизменной кожи и резко ограниченные участки фолликуляр-

ного гиперкератоза. Главным симптомом дерматоза являются остроконечные фолликулярные папулы с роговыми пробками на вершине. В центре узелков можно обнаружить перекрученный пушковый волос. Иногда волос пронизывает роговую пробку и виден снаружи. При поглаживании кожи в очагах гиперкератоза возникает ощущение терки [3].

Так, на примере 11-летней девочки из Испании можно увидеть типичную клиническую и дерматоскопическую картину течения заболевания.



Рис. 1. Клиническое проявление очагов поражения, расположенных на коленных суставах: двухсторонние, симметричные, множественные папулы вследствие гиперкератоза, которые сливаются с образованием псориазоподобной бляшки на правом колене.

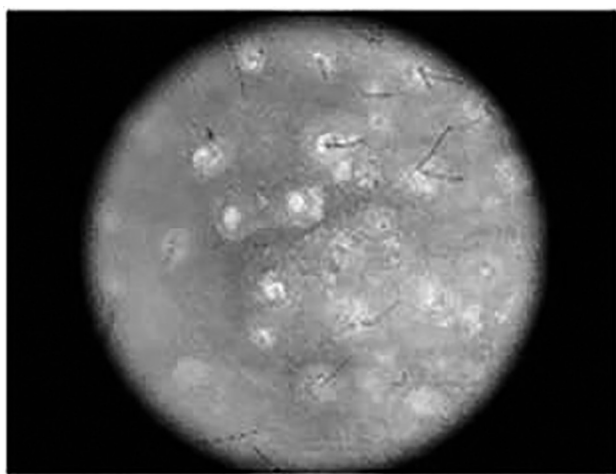


Рис. 2. Дерматоскопия pityriasis rubra pilaris. Несколько беловатых кератотических пробок с желтым периферическим кератотическим кольцом, которые сливаются в оранжево-желтую бляшку. Папулы окружены эритемой [4].

Согласно шкале Griffiths, выделяют три типа Болезни Девержи, которые могут возникнуть у детей: классический ювениальный, ограниченный ювениальный, атипичный вариант ювениального красного волосяного лишая.

Тип III (классический ювениальный) в типичных случаях начинается в первый или второй год жизни. У пациентов обычно наблюдаются высыпания

фолликулярных гиперкератотических папул, которые распространяются в направлении сверху вниз. По мере развития заболевания появляется красновато-оранжевый дерматит с шелушением, который часто прогрессирует в генерализованную эритродермию в течение 2—3 месяцев. Диагностическим признаком красного волосяного лишая являются четко очерченные островки непораженной кожи («светлые островки») с произвольным расположением. У многих пациентов развивается диффузная восковидная кератодермия ладоней и подошв. Типичен периферический отек. Поражения ногтей встречаются редко и включают дистальную желтовато-коричневую окраску и утолщение ногтевой пластинки, геморрагические «занозы», подногтевой гиперкератоз. Поражение слизистых оболочек носит характер диффузных беловатых высыпаний на внутренней поверхности слизистой щек в виде «кружевных» белых бляшек и эрозий. Волос и зубы в норме.

Тип IV (ограниченный ювениальный) поражает примерно 25% пациентов. Обычно заболевание этого типа начинается через несколько лет после рождения и характеризуется четко очерченными гиперкератотическими эритематозными бляшками на локтях и коленях, напоминая ограниченный псориаз. Согласно Griffiths,¹ очаги не прогрессируют в распространенные типы I и III. Но в некоторых случаях наблюдается выраженная ладонно-подошвенная кератодермия.

Тип V — атипичный вариант ювениального красного волосяного лишая, который обычно развивается в первые годы жизни и имеет более хроническое течение. Этот тип отличается фолликулярным гиперкератозом с минимальной эритемой и склеродермоподобными поражениями кистей и стоп. Большинство случаев семейного красного волосяного лишая относится именно к этому типу, который может представлять собой отдельную нозологическую единицу, имеющую общие признаки с некоторыми ихтиозиформными плохо дифференцированными заболеваниями, такими как фолликулярный ихтиоз и эритрокератодермия [5].

Также необходимо учитывать тот факт, что не во всех регионах мира преобладающим среди детей и подростков является Тип III. В Тайване было обнаружено преобладание типа IV PRP Griffiths (85,7%), а не типа III PRP (14,3%) среди 47 пациентов. Также кардинальной особенностью течения заболевания у этих пациентов было наличие гиперкератоза Palmoplantar. [6]

Прогноз

Течение заболевания хроническое. Без лечения заболевание длится всю жизнь. При своевременном лечении возможно выздоровление в 30% случаев. При классическом ювениальном варианте (тип III) спонтанное разрешение высыпаний наступает в течение 1—2 лет. Атипичный вариант (тип IV) имеет менее благоприятный прогноз, хотя в некоторых слу-

Таблица. Классификационная схема красного волосяного лишая (типы I—V в соответствии с Griffiths) [5]

Тип	Название	%	Клиническая характеристика	Распространенность	Течение
I	Классический взрослый	>50	Эритродермия с островками непораженной кожи («чистые островки»), фолликулярный гиперкератоз, диффузная восковидная ладонно-подошвенная кератодермия	Генерализованный, начинается на голове и шее, распространяясь книзу	Часто разрешается в среднем в течение трех лет
II	Атипичный взрослый	5	Комбинация фолликулярного гиперкератоза и ихтиозiformных высыпаний на голенях, редкие волосы на голове	Генерализованный	Длительное течение (>20 лет)
III	Классический ювенильный	10	Похожий на тип 1 , но появляется в первые два года жизни	Генерализованный	Часто разрешается в среднем в течение 1—2 лет
IV	Ограниченный ювенильный	25	Дети препубертатного возраста; четко очерченные, шелушащиеся бляшки на локтях и коленях , напоминающие ограниченный псориаз	Локализованный	Непредсказуемое, иногда разрешаются в позднем подростковом возрасте
V	Атипичный ювенильный	5	Начинается в первые годы жизни, часто отмечаются семейные случаи; фолликулярный гиперкератоз, склеродермоподобные высыпания на ладонях и подошвах	Генерализованный	Хроническое; улучшение после ретиноидов, но после их отмены — рецидив
VI	Ассоциированный с ВИЧ-инфекцией	Нет данных	Похож на тип 1 с вариабельным началом; ассоциируется с конглобатным акне, гнойным гидраденитом (инверсным акне), шиповатым лишаем	Генерализованный	Может быть улучшение после тройной антиретровирусной терапии

чаях при типе IV отмечается улучшение в позднем подростковом возрасте. При типе V разрешение высыпаний незначительное или отсутствует [5]. Детям назначается Неотигазон 0,5—1,0 мг/кг с дальнейшей коррекцией дозировки, вплоть до полной его отмены. Хорошо зарекомендовала себя наружная терапия: Карталин мазь, чередующаяся с кортикостероидными кремами. В среднем терапия проводится в течение 1—2 месяцев и характеризуется положительной динамикой. Несмотря на то, что дерматоз является редким заболеванием, практикующим врачам необходимо знать это заболевание, а своевременная постановка диагноза и адекватная терапия сможет облегчить его течение вплоть до полного его излечения [3]. К сожалению, на сегодняшний момент не разработан стандартизированный терапевтический подход к лечению ювенильных форм болезни Девержи. По этой причине часто препараты, назначаемые пациентам не приносят должного эффекта. Так, авторы сообщают о случае пациента из Италии, у которого был PRP типа IV или ограниченный, ювенильный тип. Лечение всеми доступными ингибиторами TNF- α оказалось нецелесообразным [7].

Клинический случай

Пациент А., жен., 9 лет

Поступила 24.10.2017, выписана 07.11.2017

Направлена из КДО кожно-венерологического диспансера по месту жительства в стационар в связи с неэффективностью лечения с диагнозом Птириаз красный волосяной отрубевидный

Жалобы пациентки на высыпания на коже волосистой части головы, лица, туловища, верхних и нижних конечностей без субъективных ощущений.

История развития настоящего заболевания

Со слов матери, 3 года назад после введения в детском саду витаминизированного питания у ребенка появились высыпания на коже верхних и нижних конечностей (в области разгибательных поверхностей локтевых и коленных суставов). Обратилась к дерматологу по месту жительства, был установлен диагноз «Атопический дерматит», проводилось лечение (энтеросгель, наружно — топические ГКС, питательные средства) с положительным эффектом, высыпания регрессировали. В июле 2016 года появились высыпания на коже нижних конечностей, которые постепенно распространились. Появление высыпаний ни с чем не связывает. Обратилась к дерматологу по месту пребывания в г. Кисловодске, проводилась наружная терапия стероидными средствами без эффекта. В сентябре обращалась к дерматологу по месту жительства, в коммерческую клинику, проводилось лечение: Глюконат кальция в/м, антигистаминные препараты, наружно ГКС, без эффекта. В ноябре 2016 г. обратилась в КДО филиала «Коломенский», была направлена на стационарное лечение в ДВО с диагнозом «Распространенный псориаз». 29.11.16—06.12.2016 находилась на стационарном лечении, был поставлен диагноз «Болезнь Девержи». Проведенная терапия: глюконат кальция 10% — 7,0 в/м № 8, антигистаминные препараты. Наружно: 1% салициловый крем, 2% нафталановая паста, ФТЛ (селективная светотерапия, парафинотерапия). На фоне проведенной терапии гиперемия в пределах очагов уменьшилась. Выписана по заявлению матери. Для продолжения лечения госпитализирована в дневной стационар филиала «Коломенский» 13.12.2016—23.12.2016 с ди-

агнозом: Псориаз красный волосистой отрубевидный (Болезнь Девержи) L44.0. Проведенное лечение: Ретинола пальмитат (100 МЕ/мл) — 100 000 — (1 мл) — 11 дней. Тавегил 1/2 т — 1 р/день — 11 дней. Наружно: Серно-салициловая мазь — в/ч головы — 1 р/день; Ретинол (витамин А). До апреля 2017 года отмечалась ремиссия кожного процесса. В апреле 2017 года на фоне лечения вильпрофеном отметила множественные высыпания, зуд кожи. Обратилась к дерматологу в КДО, направлена на лечение в дневной стационар. 23.05.17—05.06.17 находилась на стационарном лечении в дневном стационаре. Проведена диагностическая биопсия кожи левого плеча — гистологические изменения более всего соответствуют болезни Девержи. Выписана с улучшением. Настоящее обострение с сентября 2017 года. Лечились самостоятельно: наружно — 2% салициловая мазь, лостерин — без эффекта. В середине октября 2017 года обратились к дерматологу в КДО. В связи с неэффективностью амбулаторного лечения и распространенностью кожного процесса госпитализирована в суточный стационар 24.10.2017.

История жизни пациента. Родилась от третьей беременности, третьих родов путем кесарева сечения. На момент рождения матери было 34 года. Течение беременности физиологическое. Родилась доношенной, вес — 3100 г, рост — 50 см. Грудное вскармливание. Раннее развитие — без патологии. Консультация детского эндокринолога от 14.12.2016: Конституциональная высокорослость. На данный момент учится в 3 классе общеобразовательной школы. Третий ребенок в семье. Условия проживания удовлетворительные. Питание регулярное.

Перенесенные заболевания: до года — Синдром мышечной дистонии; ОРВИ; Ветряная оспа в 2011 г.; Конъюнкционная желтуха; Острый правосторонний отит (в 2012 г), ГНМ 1—2 степени.

Сопутствующие заболевания: дискинезия желчевыводящих путей, панкреатопатия, холестаза, дуоде-

но-гастральный рефлюкс (ДГР), гепатомегалия, синдром избыточного бактериального роста (СИБР) III степени. Аллергический ринит?

Аллергологический анамнез: не отягощен.

Наследственный анамнез: не отягощен.

Общее состояние удовлетворительное, сознание ясное. Положение пациента на момент курации активное. Нормостенический тип телосложения, вес — 46 кг; температура тела — 36,6 °С; пульс — 85 уд./мин., ритмичный, АД — 110/85 мм рт. ст.

Осмотр по органам и системам без особенностей.

STATUS LOCALIS: Патологический кожный процесс носит островоспалительный распространенный характер. Локализуется на коже волосистой части головы, лица, туловища, верхних и нижних конечностей. Представлен очагами розовато-оранжевого цвета с желтоватым оттенком, округлых и неправильных очертаний, с четкими границами, фесточатыми краями, гиперкератотическими папулами. На коже ладоней и подошв выраженный гиперкератоз с линейными трещинами, покрытыми белесоватым налетом (фото 1—8 на вкладыше). Псориазические феномены не определяются.

Лабораторные и инструментальные обследования. Повышение уровня АСЛ-О в крови от 17.10.2017 (1157 МЕ/мл, при норме до 150 МЕ/мл). Результаты других лабораторных и специальных методов обследования — без особенностей.

Проведенное лечение: Реамберин 400 мл в/в № 14, Глюконат кальция 10% 7 мл в/м № 14, ретинола пальмитат 100 тыс МЕ — 20 кап 1 р/сутки № 14, хлоропирамин 1 таб утро 14 дней, 2% нафталановая паста 1 р/сутки № 14, Локоид крем (гидрокортизон) 1 р/сутки № 14, Салициловая мазь 1 раз в день на участки гиперкератоза.

После проведенного лечения уменьшились гиперемия и шелушение, элементы уплостились. Уменьшился гиперкератоз, особенно на ступнях.

Литература

1. Betto P, et al. *G Ital Dermatol Venereol*. 2008
2. Martin KL, et al. *Pediatr Dermatol*. 2014 Mar-Apr.
3. Шемшук М. И., Уджуху В. Ю. Тезисы научно-практической конференции. М., РНИМУ, 2014. С. 54—55.
4. Клиническая дерматология. Руководство для врачей. Скрипкин Ю. К., ред. М., 2009.
5. Фицпатрик Т. *Дерматология*. 2005.
6. Yang CC, et al. *J Am Acad Dermatol*. 2008.
7. Lerna VD, et al. *Indian Dermatol Online J*. 2015 May-Jun.
8. Department of Internal Medicine and Medical Specialities, Dermatology Unit, Arcispedale Santa Maria Nuova-IRCCS, Reggio Emilia, Italy.
9. Griffiths *PITYRIASIS RUBRA PILARIS*2003, Liverpool, England

УРЕТРООКУЛОСИНОВИАЛЬНЫЙ СИНДРОМ (БОЛЕЗНЬ РЕЙТЕРА)

Э. А. Баткаев, И. А. Чистякова, Е. В. Денисова, М. О. Чувилина, О. А. Черненко, В. Н. Косинец
Российский университет дружбы народов; Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; Филиал №1 (центральный военный госпиталь) федерального государственного бюджетного учреждения «Лечебно-реабилитационный клинический центр» Министерства обороны Российской Федерации

Резюме

Представлена история болезни ВИЧ-инфицированного пациента 26 лет, у которого наблюдалась полная клиническая картина синдрома Рейтера (поражение кожи, уретры, суставов, глаз). Многообразные кожные проявления с повышением температуры, недомоганием, снижением гемоглобина, изменением мочи послужили основанием для направления в стационар с диагнозом «Хроническая экзема». При тщательном обследовании обнаружены изменения других органов, характерных для данного синдрома. Лечение кортикостероидами, антибиотиками, противопротозойными средствами, НПВ позволили достигнуть клинического выздоровления.

Ключевые слова: уретрит, конъюнктивит, полиартрит, высыпания на коже

URETROOCULOSYNOVIAL SYNDROME (REITER'S DISEASE)

E. A. Batkaev, I. A. Chistyakova, E. V. Denisova, O. M. Chuvilin, O. A. Chernenko, V. N. Kosinets
*RudnUniversity; Moscow scientific and practical center of Dermatovenereology and cosmetology,
Center N 1 (central military hospital) of the federal state budgetary institution «Treatment and
Rehabilitation Clinical Center» of the Ministry of Defense of the Russian Federation*

Summary

Presents the history of the disease an HIV-infected patient 26 years of age, who had complete clinical picture of Reiter's syndrome (lesion of the skin, urethra, joints, eyes). Diverse cutaneous manifestations with fever, malaise, decrease in hemoglobin, change in urine served as the basis for directions to the hospital with a diagnosis of «Chronic eczema». A careful examination detected changes in other organs characteristic of this syndrome. Treatment with corticosteroids, antibiotics, Antiprotozoal tools, IVC made it possible to achieve clinical recovery.

Keywords:

urethritis, conjunctivits, polyarthritis, skin rash

Уретроокулосиновидный синдром (синдром Рейтера) — хроническое рецидивирующее заболевание, развивающееся в результате хламидийной или патогенной энтеробактериальной инфекции у лиц с генетической предрасположенностью и характеризующееся сочетанным серонегативным поражением суставов (моно- или полиартритом) и внесуставными признаками (уретрит, простатит, цервицит или кишечная инфекция, поражения кожи и слизистых оболочек, воспалительные изменения со стороны глаз и сакроилеит).

Синдром (болезнь) Рейтера (СР) наблюдается 1—3% случаев после перенесенной урогенитальной инфекции (хламидиоз, гонорея, уреаплазмоз и др.), у 0,2% — после кишечной инфекции (шигеллеза, сальмонеллеза, иерсиниоза). Носительство антигена HLA-B27 обнаруживается в 75—95% случаев, что позволяет говорить о наследственной предрасположенности.

В 80% случаев болезнь Рейтера (БР) наблюдается у молодых мужчин от 20 до 40 лет, реже — женщин. Ведущим этиологическим агентом синдрома Рейтера в 70—90% случаев служит *Chlamydia Trachomatis* (серовары D-K).

Ch. trachomatis является исключительно паразитом человека, вызывает трахому, урогенитальные заболевания, некоторые формы артрита, конъюнктивит и пневмонию новорожденных. Антигенные свойства хламидий определяются внутренней мембраной, которая представлена липополисахаридами [2]. В нее интегрированы так называемые белки наружной мембраны (Outer membrane proteins — OMP). На основной белок наружной мембраны — Major Outer Membrane Protein (MOMP) приходится 60% общего количества белка. Остальная антигенная структура представлена белками наружной мембраны второго типа — OMP 2.

Все хламидии имеют общий групповой, родоспецифичный антиген (липополисахаридный комплекс, реактивной половиной которого является 2-кето-3-дезоксиктановая кислота), который используется при диагностике заболевания иммунофлюоресцентными методами с применением специфических антител.

Морфология и цикл внутриклеточного развития хламидий были описаны в 1932 г. S. Bedson и J. Bland, которые проводили исследования, используя обычную световую оптику. В настоящее время согласно данным «Определителя бактерий Берджи» (1997 г.) хламидии отнесены в группу, включающую две подгруппы: риккетсии и хламидии. Хламидии являются неподвижными, грамотрицательными кокковидными бактериями, размножаются только внутри связанных с мембраной вакуолей цитоплазмы клеток. Цикл развития хламидий уникален, что связано со способностью возбудителя существовать в 2-х различных по морфологии и биологическим свойствам формах. Принято обозначать две формы существования хламидий как ретикулярные (РТ) или инициальные тельца и элементарные тельца (ЭТ). ЭТ яв-

ляются высокоинфекционной формой возбудителя, приспособленной к внеклеточному существованию. ЭТ представляют собой мелкие сферические клетки, диаметром 0,2—0,3 мкм. Окружены ригидной клеточной стенкой, содержат плотный эксцентричный нуклеоид и протопласт. ЭТ обладают инфекционными свойствами, антигенреактивны, устойчивы при хранении и не чувствительны к антибиотикам и ферментам. На отдельных этапах цикла развития ЭТ в некоторой степени сходны с вирусами. РТ — принципиально иная форма существования паразита: неинфекционна, адаптирована к внутриклеточному существованию, метаболически активна. По морфологическим характеристикам РТ относится к грамотрицательным бактериям, размером 0,5—0,7 мкм, что приблизительно вдвое превышает размер ЭТ. РТ имеют клеточную стенку и цитоплазматическую мембрану, содержат центрально расположенный нуклеоид. РТ, в отличие от ЭТ, лабильны вне клеток-хозяина, не устойчивы при хранении, чувствительны к антибиотикам разных групп, ферментам и разрушаются ультразвуком.

Цикл развития хламидий достаточно хорошо изучен *in vitro*, подробно описаны его основные этапы и особенности. Продолжительность жизненного цикла хламидий составляет 48—72 часа. Инфекционный процесс начинается с прикрепления ЭТ на поверхности клеток-эукариотов. Описана способность ЭТ вырабатывать типоспецифические антигенреактивные белки, которые облегчают эндоцитоз, т.е. проникновение в клетку-хозяина. В результате образуется внутриклеточная вакуоль или фагосома, которая не трансформируется в «классическую» фаголизосому, т.е. фагосома не сливается с лизосомой. Таким образом, возбудитель становится недоступным для лизосомной активности клетки-хозяина, что является специфическим защитным механизмом хламидий. Однако, данное явление не уникальная особенность хламидий, а общий механизм защиты, присущий и другим облигатным внутриклеточным паразитам, в том числе и *Mycobacterium tuberculosis*.

Находясь в фагосоме клетки-мишени и получая биоэнергетический материал пораженной клетки, ЭТ последовательно через стадию промежуточного тельца (ПТ) переходит в РТ. Начинается процесс биарного деления и обратной трансформации РТ в ЭТ. В результате деления одно РТ может «создать» в процессе цикла развития от 200 до 1 Основными клетками-мишенями при урогенитальном хламидиозе являются эпителиальные клетки, выстилающие мочеполовую систему. В литературе принято выделять однослойный цилиндрический эпителий, являющийся мишенью для хламидий. Однако поражаться может и многослойный плоский эпителий и уротелий и другие виды эпителиальных клеток. 000 новых инфекционных телец, при этом РТ должны поделиться от 8 до 11 раз. Наши исследования иммунного статуса у 117 больных с вялотекущим УГХ обнаружили сни-

жение как общего числа Т-лимфоцитов, Т-хелперов, а также коэффициента Тх/Тс. При этом значительные нарушения наблюдались в интерфероновом статусе больных. Продукция α -ИНФ у большинства обследованных была снижена 2—4 раза по сравнению с нормой (Баткаев Э. А. и соавт., 2006).

Предполагается, что *Chlamydia Trachomatis* благодаря своей антигенной структуре вызывают определенные иммунологические реакции у генетически склонных лиц. Установлено, что у носителей антигена HLA-27 — основного иммуногенетического маркера высокой предрасположенности к развитию анкилозирующего спондилита (болезнь Бехтерева) и других серонегативных спондилоартропатий имеется повышенный риск развития СР (около 80%). По мнению многих авторов, пусковым фактором развития этого аутоиммунного заболевания является воспалительный инфекционный процесс в предстательной железе, уретре и семенных пузырьках, [1] чаще всего хламидий, однако, возможны находения и других возбудителей урогенитальных инфекций. Так, Топоровский Л. М. и соавт. [4] сообщили о 10 больных в возрасте от 19 до 43 лет мужского венерологического отделения КГБ№ 14 им. В. Г. Короленко, поступавших в течение полутора лет. У 9 пациентов заболевание началось с выделений из уретры, у 1 — с высыпаний на головке полового члена. В 6 случаях в отделяемом уретры были обнаружены гонококки. Далее появилась лихорадка, суставные боли, у 8 — поражение глаз.

Выделяются две стадии заболевания: инфекционную и иммунопатологическую. Инфекционная стадия характеризуется нахождением возбудителя в мочеполовом или кишечном тракте, иммунопатологическая — сопровождается иммунокомплексной реакцией с поражением конъюнктивы и суставов. Течение болезни или синдрома Рейтера может быть острым (до 6 месяцев) или хроническим (длительнее 1 года).

Уретроокулоиновиальный синдром впервые описан немецким врачом Гансом Рейтером в 1916 г. Автор наблюдал больного с поражением уретры, глаз и суставов. В 1916 г. в военный госпиталь поступил лейтенант прусской армии с жалобами на общее недомогание, боль во всем теле, диарею, лихорадку до 39 °С. Через 8 дней у пациента появились признаки уретрита и двустороннего конъюнктивита, а еще через несколько дней симптомы полиартрита с вовлечением коленных, локтевых, голеностопных, лучезапястных и межфаланговых суставов. Автор выделил при обследовании больного спирохету и предположил, что она может являться причиной данной болезни (синдром, болезнь Рейтера). В 1941 году описанная болезнь получила название синдром Рейтера (болезнь Рейтера).

Характерная для БР триада симптомов была выявлена у 7 человек (суставной синдром, уретрит, поражение кожи). По мнению авторов, гонококки

сыграли роль пускового механизма в развитии токсико-аллергической реакции. Такую же роль могут играть хламидии, иерсинии, микоплазмы, уреаплазмы, сальмонеллы, шигеллы.

Полная симптоматика СР включает поражение глаз в виде конъюнктивита, ирита, эписклерита, увеита, воспаления сосудистой и радужной оболочки глаза, кератита с изъязвлением роговицы, уретрита, поражение суставов и кожи. В процесс вовлекаются преимущественно крупные суставы нижних конечностей (артриты бедренных, коленных суставов, стоп), позвоночник.

Л. Г. Георгиевская [3] описала своеобразное поражение суставов, которые она назвала «симптомы спирали». Заболевание начиналось с суставов нижних конечностей, постепенно распространялось, преимущественно ассиметрично, на вышеперечисленные крупные суставы.

Высыпания на коже и слизистых имеют многообразные проявления: уртикарная, пятнисто-папулезная или пустулезная экзантема; крупные гиперкератотические псориазиформные частично рупиодные папулы, сухие корочки, гиперкератоз на конечностях и в области гениталий. Из этих разнообразных поражений кожи специфическими для БР считают цирциарный баланит, кератотические изменения, кератодермию ладоней и подошв, поражение ногтевых валиков, роговые папулы-конусы, псориазиформные бляшки, пятна, уртикарные и пузырьковые элементы. Пациенты с СР обычно обращаются к урологу, венерологу, артрологу, дерматологу. Возможно также проявления в виде миокардита, перикардита [5].

Диагностика синдрома Рейтера бывает затруднительной в связи с частым поздним обращением больных за медицинской помощью (через 6—12 мес. от дебюта заболевания) и уже в хронической иммунопатологической стадии, сопровождающейся преимущественно поражением суставов и, нередко, после антибиотикотерапии по поводу выявленной ранее урогенитальной инфекции. Поэтому при диагностике важным являются анамнестические данные (связь заболевания с урогенитальной или кишечной инфекцией); наличие симптомов конъюнктивита, реактивного артрита, кожных проявлений; лабораторное подтверждение наличия возбудителей урогенитальной (хламидии и др.) или кишечной инфекции. В анализах мочи, секрета предстательной железы отмечается повышенное количество лейкоцитов, в крови — высокие значения показателей α 2- и β -глобулинов, фибрина, сиаловых кислот, серомукоида, наличие С-реактивного белка, отрицательная проба на РФ.

Специфический признак СР — носительство антигена HLA 27.

В пунктате синовиальной жидкости суставов определяются воспалительные изменения лейкоцитов ($10\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофилез свыше 70%, наличие цитофагоцитирующих макрофагов, РФ не выявляется. В рентгенографии суставов — признаки несимметрич-

ного параартикулярного остеопороза, сужение суставных щелей, эрозивной деструкции костей стоп, наличие пяточных шпор и шпор пястных костей, тел позвонков, у трети пациентов — односторонний сакроилеи.

Таким образом, для правильной диагностики СР необходимо учесть:

1. Наличие хронологической связи между мочеполовой или кишечной инфекцией и развитием симптомов артрита или конъюнктивита, а также поражений кожи и слизистых оболочек.
2. Молодой возраст заболевших.
3. Острый асимметричный артрит преимущественно суставов нижних конечностей (особенно суставов пальцев ног) с энтезопатиями и пяточными бурситами.
4. Симптомы воспалительного процесса в мочеполовом тракте и обнаружение хламидий (в 80—90% случаев) в соскобах эпителия мочеиспускательного канала или канала шейки матки.
5. Биохимические и иммунологические показатели крови, синовиальной жидкости, данные рентгенографии суставов.

При отсутствии хламидий в соскобах эпителия мочеиспускательного канала или канала шейки матки серонегативный артрит можно расценивать как хламидийный, если имеются признаки воспаления урогенитальной сферы, и в сыворотке крови обнаруживаются хламидийные антитела в титре 1:32 и более (Т. Н. Бортная, 2012).

В кожном отделении клиники им. В. Г. Короленко МНПЦДК ДЗМ в мае 2017 г. мы наблюдали ВИЧ-инфицированного пациента с развернутой картиной болезни Рейтера.

Пациент 26 лет, холост, работает экспедитором. Поступил в стационар 01.03.2017 г. с диагнозом «Хроническая распространенная экзема в стадии обострения». Предъявлял жалобы на высыпания на коже волосистой части головы, лица, ушных раковин, туловища, подмышечных впадин, верхних и нижних конечностей, в перианальной и паховой областях.

Из анамнеза известно, что высыпания появились в конце декабря 2016 года, дебютировали с паховых складок. Причины их пациент ни с чем не связывал. Дерматологом был поставлен диагноз «Экзема», амбулаторное лечение не принесло положительного эффекта. В феврале 2017 г. после перенесенной травмы (ушиб указательного пальца левой кисти) наступило ухудшение кожного процесса и распространение его на кожу лица и туловища. Самостоятельно безуспешно лечился мазями с топическими стероидами, мазью левомеколь. Направлен на стационарное лечение.

Из перенесенных заболеваний следует отметить оперативное офтальмологическое вмешательство в 2013 году. Диагноз больному неизвестен. Соматический статус отягощен — ВИЧ-инфекция с 2012 года, состоит на учете, антиретровирусную терапию не получал. С 2016 г. отмечает болезненность коленных суставов, не связанную с сезонностью.

На момент осмотра: общее состояние удовлетворительное, бледен, вес 63 кг при росте 170 см, температурная реакция до 37,5 гр. держалась в течение недели. Процесс на коже носит хронический воспалительный распространенный характер, с локализацией на коже волосистой части головы, лица, ушных раковин, туловища, подмышечных впадин, верхних и нижних конечностей, в паховой и перианальной областях. Отмечается умеренная отечность в области век, на коже лица муковидное шелушение. На коже туловища, подмышечных впадин, верхних и нижних конечностей, полового члена, в паховой и перианальной областях патологический процесс представлен псориазоформными полиморфными высыпаниями в виде умеренно инфильтрированных эритематозно-сквамозных очагов, ярко-розового цвета, с нечеткими границами, в пределах которых визуализировались множественные точные и линейные эксфолиации, покрытые серозно-геморрагическими корочками. Ногтевые пластины кистей и стоп не изменены. Области коленных суставов отечны, болезненны (фото 1—4).



Фото 1, 2. Уретроокулосиновиальный синдром (болезнь Рейтера). Псориазоформные полиморфные высыпания



Фото 3, 4. Уретроокулосиноввиальный синдром (болезнь Рейтера) . Псориазоформные полиморфные высыпания

Данные лабораторный исследований:

В клиническом анализе крови в течение недели СОЭ 25—49 мм/ч, снижение гемоглобина до 110 г/л. В общем анализе мочи лейкоциты 17—20 в п/зр, эритроциты: неизмененные 3—5 в поле зрения, измененные: нет, обнаружено незначительное количество бактерий. В биохимическом анализе общий белок 87 г/л, остальные показатели в пределах нормы. Отделяемое мочеиспускательного канала: лейкоциты 10—20 в п/зр, эпителий — умеренное количество. Эритроциты, микрофлора отсутствует, трихомонады, гонококки — не обнаружены, слизь — много. Губки уретры отечны, гиперемированы, имеется скудное отделяемое. Методом ИФА обнаружены антитела IgG к хламидиям. Серореакции на сифи-

лис отрицательные. Антитела к вирусам гепатита В и С не обнаружены. Антитела к ВИЧ — обнаружены.

Результат диагностической биопсии кожи от 07.03.2017 г.: Эпидермис с паракератозом со скоплениями нейтрофилов, агранулоцитов, с акантозом с истощением надсосочковых участков. В верхних отделах дермы периваскулярные лимфоплазмозитарные инфильтраты, полнокровные сосуды сосочков.

Заключение: гистологические изменения могут наблюдаться при ВИЧ-ассоциированном псориазе, синдроме Рейтера, вторичном сифилисе.

Консультация ревматолога: реактивная артропатия коленных суставов. Рекомендовано: ходьба с тростью, ЛФК, прием НПВП, лечение обезболивающими мазями.

Консультация окулиста: острый конъюнктивит обоих глаз.

На основании анамнеза, данных клиники и лабораторных исследований установлен диагноз «Болезнь Рейтера» (поражение уретры, глаз, суставов и кожи).

Проводимая терапия:

Дезинтоксикационные мероприятия: р-р гемодеза 400,0 мл в/в кап № 5;

Системные ГКС: р-р преднизолона 120 мг, р-р NaCl 9% 250 мл в/в кап. № 2 с 07.03.17 по 08.03.17, р-р преднизолона 90 мг, р-р NaCl 9% 250 мл в/в кап. № 2 с 09.03.17 по 10.03.17;

Антигистаминные препараты: р-р супрастина 2,0 мл в/м № 10, цетиризин 10 мг/сутки;

НПВС: р-р кеторола 1,0 мл в/м при болях

Антибиотики: р-р цефтриаксона 1,0 г 2р/день в/м № 10, азитромицин 1,0 гр/нед № 3

Противопротозойные препараты: Р-р метронидазола 100 мл 2р/д в/в кап. № 4

Таблетированные препараты: Гепатопротекторы — гептрал 1 таб 3 р/д, ферментные препараты: энзистал — 1 таб 3 р/д, антигистаминные препараты — цетиризин 1 таб/утром, препараты магния и кальция — аспаркам 1 таб 3 р/д, блокатор протонной помпы — омез 1 капс 2 р/д, антимикотические препараты — флюконазол 150 мг 1 р/нед.

Наружная терапия: линкомициновая паста (подмышечная, паховая области), цинковая паста (туловище), комфодерм (лицо), левомеколь мазь (левая кисть).

На фоне проведенного лечения отмечается положительная динамика. Боли в суставах прекратились, высыпания на коже приобрели застойно-розовый цвет, инфильтрация слабо выражена, серозно-гнойно-геморрагические корочки отторглись, свежих высыпаний нет. Выделений из уретры нет. Выписан с улучшением под наблюдение дерматолога и инфекциониста.

Несмотря на редкую диагностируемость в настоящее время, изучение этого заболевания не теряет актуальности. Возникает вопрос о соотношении «встречаемости/» и «диагностируемости». Равно ли

количество действительно больных этим заболеванием количеству больных с установленным диагнозом. Правильная диагностика требует знание его клинических признаков различными специалистами

(урологи, венерологи, дерматологи, окулисты, ревматологи). Только совместными усилиями можно заподозрить и установить БР.

Литература:

1. Ильин И. И. Ковалев Ю. Н. Вестник дерматол. и венер., 1975, № 10. С. 46—50.
2. Инфекции, передаваемые половым путем. Учебное пособие под ред. Баткаева Э. А. М., РМАПО, 2016. С. 263.
3. Георгиевская Л. Г. Клинич. Медицина, 1961. С. 110—116.
4. Топоровский Л. М., Чистякова И. А. и др. Там же, 1984, № 9. С. 68—72.
5. Ковалев Ю. Н., Молочков В. А., Петрова М. С. Болезнь Рейтера. М, 2006.

ХАРАКТЕРИСТИКИ КОНТИНГЕНТА БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КОЖИ ЛИЦА, АССОЦИИРОВАННЫМИ С КЛЕЩАМИ РОДА DEMODEX

О. В. Калинина

ОГБУЗ «Смоленский кожно-венерологический диспансер», г. Смоленск; ЗАО «Ретиноиды», г. Москва

Резюме

Проблема заболеваний кожи лица, ассоциированных с клещами рода *Demodex* (D), приобретает всё большее значение в современной дерматологии, поскольку их наличие осложняет течение многих заболеваний. В настоящее время данные об эпидемиологии этих клещей являются разрозненными и часто противоречивыми.

Актуальность исследования обусловлена увеличением количества пациентов, частыми рецидивами заболеваний кожи, ассоциированными с D, и недостаточной эффективностью существующих методов их лечения.

Целью исследования являлось изучение характеристик контингента больных с заболеваниями кожи лица, ассоциированными с D.

Задачи исследования. Оценить распространённость D среди пациентов с различными поражениями кожи лица; изучить возрастную структуру и половую принадлежность пациентов, у которых выявлены D; проанализировать распределение таких пациентов по нозологическим формам и сопутствующим патологиям.

Материалы и методы. За период наблюдения было обследовано 8248 пациентов, обратившихся к дерматологу впервые или повторно, клинические проявления заболеваний которых предполагали исследование на наличие D. Выявление клещей проводили с помощью световой микроскопии материала, полученного путём соскоба содержимого сальных желёз и эпиляции ресниц.

Результаты. Более трети пациентов с проблемами кожи лица, обратившихся к дерматологу впервые или повторно, являются носителями D, причём среди них преобладают женщины среднего возраста. Наиболее часто клещи обнаруживались при розацеа. Одновременное присутствие D в соскобе с кожи лица и на ресницах наблюдалось примерно у трети пациентов. У пациентов с различными высыпаниями на коже лица, ассоциированными с D, была установлена высокая частота заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и эндокринной систем, опорно-двигательного аппарата, что вызывает необходимость ведения таких пациентов дерматологом совместно с врачами других специальностей.

Заключение. Высокая частота обнаружения D, хроническое течение заболеваний, связанных с этими клещами, и общая медико-социальная значимость проблемы диктуют необходимость разработки и внедрения новых методов диагностики и лечения таких нозологических форм.

Ключевые слова: эпидемиология, клещи рода *Demodex* человека, розацеа, себорейный дерматит, угри.

CHARACTERISTICS OF THE CONTINGENT OF PATIENTS WITH FACIAL SKIN DISEASES ASSOCIATED WITH MITES OF THE GENUS DEMODEX

O. V. Kalinina

*Regional State Budgetary Institution of Healthcare «Smolensk Dermatovenerological Dispensary»;
Joint-Stock Company Pharmaceutical Research and Production Enterprise «Retinoids»*

Summary

The problem of facial skin diseases associated with mites of the genus *Demodex* (D), is gaining increasing importance in modern dermatology, as their presence complicates the course of many facial skin diseases. At present, the data on the epidemiology of these ticks are scattered and often contradictory.

The relevance of the study is due to the increase in the number of patients, the frequent recurrence of skin diseases associated with D, and the insufficient effectiveness of existing methods of their treatment.

The aim of the study was to study the characteristics of a contingent of patients with facial skin diseases associated with D.

Tasks. To estimate the prevalence of D among patients with different skin lesions of the face; to examine the age structure and sex of the patients, who have D; to analyze the distribution of these patients according to nosological forms and related pathologies.

Materials and methods. During the observation period were examined 8248 of patients referred to the dermatologist for the first time or again, clinical manifestations of the disease which was supposed to study for the presence of D. the Identification of ticks was performed using light microscopy of material obtained by scraping the contents of the sebaceous glands and hair removal eyelash.

Results. More than one third of patients with problems of the skin, applied to the dermatologist for the first time or again, are the carriers D, and among them is dominated by middle-aged women. Most commonly mites were detected in rosacea. The simultaneous presence of D in scrapings from the skin and eyelashes was observed in approximately one third of patients. In patients with various lesions on the skin associated with D, showed high frequency of diseases of the gastrointestinal tract, cardiovascular and endocrine systems, the musculoskeletal system, which causes necessity of management of such patients by a dermatologist together with other health professionals.

Conclusion. High detection frequency D, chronic diseases associated with these mites, and General medical-social significance of the problem dictate the need for the development and implementation of new methods of diagnosis and treatment of these nosological forms.

Key words:

epidemiology, mite of the genus *Demodex*, rosacea, seborrheic dermatitis, acne.

Введение

Клещи *Demodex* — это мелкие членистоногие, принадлежащие по таксономической классификации к подклассу Acari, отряду Trombidiformes, подотряду Prostigmata, семейству Demodicidae, роду *Demodex*. В настоящее время описано более 140 видов клещей, которые были обнаружены у различных млекопитающих, в частности, у кошек, собак, овец, крупного рогатого скота, свиней, коз, оленей, летучих мышей, хомяков, крыс и мышей [1, 2]. У большинства видов клещей рода *Demodex* хорошо изучены морфология и биология. Генерализованное поражение D для многих животных (например, собак) является потенциально опасным состоянием и при отсутствии лечения — смертельным, что связано с интенсивной пролиферацией клещей и присоединением вторичной бактериальной инфекции [3]. Несмотря на то, что D считаются видоспецифичными, в литературе встречаются сообщения о перекрёстной инфекции между людьми и животными [4]. Предложено множество схем лечения и профилактики демодекоза¹ у человека и животных, изучаются вопросы патогенеза и взаимоотношений в системе «паразит — хозяин» при этом состоянии. Связь между D и заболеваниями человека изучена гораздо меньше. В специальной литературе появляется описание всё большего числа эпидемиологических и клинических исследований, которые указывают на важную роль D при розацеа [5], себорейном и периоральном дерматитах [6, 7], блефаритах [8], алопециях и других поражениях кожи [9]. Эти болезни вызывают психологические стрессы и дезадаптацию, особенно у молодых людей. Также предполагается, что инвазия D может быть одним из инициирующих факторов канцерогенеза при базальноклеточном раке века [10] и аденомах сальных желез [11]. Поэтому присутствие этих клещей в коже признано многими исследователями одной из важнейших причин кожных заболеваний и всё чаще становится проблемой общественного здравоохранения.

D имеют размер 0,2—0,4 мм, распространены среди представителей всех рас и всех возрастных групп [7, 12]. У людей паразитируют два вида клещей: *Demodex folliculorum* и *Demodex brevis*. По данным литературы, у большинства пациентов выявляется *Demodex folliculorum*, но *Demodex brevis* также встречается, причём оба вида могут быть обнаружены одновременно [13, 14]. *Demodex folliculorum* встречается чаще на лице и локализуется в верхнем отделе сально-волосяного фолликула, использует для питания клетки кожи и кожный жир. *Demodex brevis* обнаруживается чаще в глубоких отделах сальных желёз и в мейбомиевых железах. Исследование генотипа D началось недавно. Проведена молекулярная идентификация

¹ Употребление в данном контексте термина «демодекоз» подразумевает инфицирование человека или животного клещами рода *Demodex*, так как в настоящее время этот термин не имеет статуса диагноза, согласно МКБ-10 /авт./

четырёх фенотипов клещей, обнаруженных в коже человека; их полиморфизм, возможно, связан с типом кожи человека, источниками питания и микроокружением D [15, 16].

По разным данным, уровень заражения людей без признаков кожной патологии составляет от 17 до 72%, достигая 100% у долгожителей. Описаны редкие случаи обнаружения клеща у новорождённых из-за близкого физического контакта с матерью, однако, вследствие низкой выработки кожного сала существенная колонизация клещом у них отсутствует [17]. В то же время в литературе описаны случаи обнаружения D у детей с различными иммунодефицитными состояниями и при голодании [18]. Количество клещей с возрастом увеличивается. Так, у пациентов моложе 20 лет распространённость D составляет 13—20%, а к 70 годам она увеличивается до 95—100% [19]. Предполагают, что патогенное значение клещи приобретают при возникновении дефектов иммунной системы (врождённых или приобретённых), способствующих их интенсивному размножению и распространению, повреждению эпидермальных барьеров и проникновению в дерму [5]. Исследования указывают на чёткую корреляцию между плотностью *Demodex folliculorum* и маркерами активации иммунной системы кожи [20]. Увеличение числа D отмечают у пациентов с различными иммунодефицитными состояниями и тяжёлыми соматическими патологиями: хронической почечной недостаточностью, диабетом, болезнью Бехчета, онкологическими заболеваниями [10, 21—25]. В отдельных исследованиях указывается, что уровень заражения клещами при определённых социально-бытовых условиях может быть выше, достигая 90% [26]. Степень поражения клещами мужчин и женщин остаётся спорной. По одним данным, обсеменённость D преобладает у мужчин, по другим — у женщин, в ряде исследований статистические различия не были установлены [27, 13, 28]. *Demodex folliculorum* выявляется чаще, чем *Demodex brevis*, соотношение их обнаружения составляет у мужчин — 4:1, у женщин — 10:1 [29].

Таким образом, сведения о распространённости D у человека, представленные в различных исследованиях, часто противоречивы. Для уточнения этой информации нами было проведено статистическое ретроспективное исследование пациентов с различными кожными заболеваниями лица, обратившихся в амбулаторно-поликлиническое отделение кожно-венерологического диспансера (г. Смоленск) в течение 2015—2017 гг. и обследованных на наличие D.

Целью исследования явилось изучение характеристик контингента больных с заболеваниями кожи лица, ассоциированными с клещами рода *Demodex*.

Задачи исследования:

1. Оценить распространённость D среди пациентов с различными поражениями кожи лица.
2. Изучить возрастную структуру и половую принадлежность пациентов, у которых выявлены D.

3. Проанализировать распределение таких пациентов по нозологическим формам и сопутствующим патологиям.

Материалы и методы

За период наблюдения было обследовано 8248 пациентов, обратившихся к дерматологу впервые или повторно с заболеваниями кожи лица, предполагавшими обследование на наличие D. Выявление клещей проводилось с помощью световой микроскопии нативного материала, полученного путём соскоба содержимого сальных желёз и эпиляции ресниц. Соскоб и микроскопирование материала проводили по традиционной методике [30]. Для исследования ресниц проводили их эпиляцию (12—15 штук), полученный материал переносили на предметное стекло в каплю 20% раствора гидроксида калия, накрывали покровным стеклом и изучали с помощью микроскопа Olympus CX 41 при увеличении объектива 10×.

Результаты исследований

За период наблюдения D были обнаружены на коже у 2844 (34,5%) человек, на ресницах — у 1937 (23,5%) пациентов в возрасте от 4 до 89 лет. Распределение по полу и возрастным группам представлено в таблице 1.

Таблица 1. Распределение больных по полу и возрастным группам (%)

Возрастные группы	Мужчины		Женщины	
	исследование на наличие клещей рода Demodex			
	соскоба кожи	ресниц	соскоба кожи	ресниц
Детский: мальчики (1—12 лет) девочки (1—11 лет)	0	1,1	2,2	0,7
Подростковый: мальчики (13—16 лет) девочки (12—15 лет)	0	1,1	0	0
Юношеский: юноши (17—21 год) девушки (16—20 лет)	15,4	3,1	0	1,4
Средний 1 период: мужчины (22—35 лет) женщины (21—35 лет)	19,2	22,6	27,3	12,8
Средний 2 период: мужчины (36—60 лет) женщины (36—55 лет)	42,3	40,9	35,4	27,0
Пожилый: мужчины (61—75 лет) женщины (56—75 лет)	15,4	26,9	29,9	39,2
Старческий (76—90 лет)	7,7	4,3	5,2	18,9

Установлено, что среди носителей D преобладали женщины, при этом соотношение мужчин и женщин составило 1:3,62 (соскобы с кожи лица) и 1:3,95 (эпиляция ресниц). Средний возраст пациентов, у которых обнаружены D с помощью соскоба кожи из патологи-

ческих очагов, составил для мужчин 45 ± 4 (M \pm SD) лет, для женщин — 47 ± 15 лет; при исследовании ресниц — 48 ± 12 лет у мужчин и 57 ± 15 лет — у женщин.

В отношении больных с поражениями кожи лица был предпринят дальнейший анализ. Положительный соскоб на D был диагностирован впервые у 82,6% женщин и 88,9% мужчин, у остальных пациентов наличие клещей было обнаружено ранее. Одновременное наличие D в материале содержимого сальных желёз и на ресницах установлено у 39,6% больных.

При анализе возрастного состава установлено, что среди больных с D 63,5% женщин и 61,5% мужчин пребывали в среднем возрасте (по возрастной периодизации 1965 г.).

Наличие и размножение в устьях волосяных фолликулов D осложняет течение многих поражений кожи лица и препятствует излечению. Распределение пациентов с поражениями кожи, ассоциированными с D, по нозологическим формам представлено в таблице 2.

Таблица 2. Распределение пациентов по нозологическим формам (%)

Основной диагноз	Мужчины	Женщины
Розацеа	46,1	69,1
Угри папуло-пустулёзные	15,4	9,5
Периоральный дерматит	0	14,3
Себорейный дерматит	23,1	7,1
Фолликулит	15,4	0

Большинству пациентов, у которых выявили наличие клещей, был поставлен диагноз — розацеа (69,1% женщин и 46,1% мужчин). Частой причиной обращения были также папуло-пустулёзные угри и себорейный дерматит. У 14,3% женщин установлен диагноз — периоральный дерматит, а у 15,4% мужчин — фолликулиты лица.

Длительность заболеваний варьировала от нескольких дней до 10 лет. Сопутствующая патология (иногда регистрировали два и более заболевания) выявлена в анамнезе у 68,1% пациентов. Наиболее часто регистрировали заболевания желудочно-кишечного тракта (40,4%), при этом преобладали холециститы, гастриты и язвенная болезнь. Заболевания сердечно-сосудистой системы наблюдались у 35,8% больных, в спектре нозологий лидировали гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца. Эндокринопатии отмечены у 17,2% пациентов, среди которых сахарный диабет — у 15,2% больных. На заболевания суставов и позвоночника указывали 12,3% опрошенных лиц.

Анализ сведений по терапии больных с поражениями кожи, ассоциированными с D, показал, что наиболее часто для их эрадикации проводилась терапия препаратами имидазола, системно и местно.

Обсуждение

В настоящее время данные об эпидемиологии D являются разрозненными, неоднозначными, а иног-

да и противоречивыми, что связано, по-видимому, с неодинаковой чувствительностью способов, используемых авторами для обнаружения клещей и различающимися методами выборки [31]. Результаты нашей работы, выполненные на значительном по объёму материале (более 8000 пациентов), согласуются с данными литературы об увеличении с возрастом количества D. В исследовании D. Czepita et al. (2007) D выявлены у 13% детей в возрасте от 3 до 15 лет, у 34% взрослых в возрасте от 19 до 25 лет, у 69% — от 31 до 50 лет, у 87% обследуемых в возрасте от 51 до 70 лет и у 95% лиц в возрасте от 71 до 96 лет [8]. Полученные в этом наблюдении данные подтверждают мнение многих авторов о большом количестве поражений кожи, ассоциированных с D, у людей в возрастной группе 20—40 лет, когда салоотделение находится на самом высоком уровне. После 45 лет активность клещей поддерживается возрастными изменениями кожи и желёз, климактерическими гормональными перестройками, а также различной соматической патологией [32]. Результаты нашего наблюдения также показывают, что значительная часть пациентов с положительным тестом на D находилась в трудоспособном возрасте. Этот факт свидетельствует о высокой социальной значимости проблемы.

Спектр диагнозов заболеваний кожи лица, ассоциированных с D, насчитывал пять нозологий — розацеа, угри, фолликулиты, себорейный и периоральный дерматит. При этом у большинства пациентов был поставлен диагноз — розацеа (69,1% женщин и 46,1% мужчин), что перекликается с данными других исследователей. Так, согласно наблюдениям A. Yücel et al. (2013) [33] и J. M. Ríos-Yuill et al. (2013) [34], частота обнаружения этих клещей у больных розацеа

составляет около 60% при соскобе кожи и 80% при биопсии кожи. Кроме того, высокая выявляемость D наблюдалась также у больных с розацеа в исследованиях с использованием метода полимеразной цепной реакции и с помощью конфокальной микроскопии [20, 35, 36].

Значительное преобладание в обследованном контингенте женщин, возможно, связано с их более частыми обращениями к дерматологам с проблемами кожи лица.

Указания в анамнезе обследованных нами больных на наличие у них сопутствующих заболеваний согласуются с данными других исследований и касаются заболеваний желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и эндокринной систем, а также опорно-двигательного аппарата [2, 37, 38].

Выводы

4. Более трети пациентов с проблемами кожи лица, обратившихся к дерматологу впервые или повторно, являются носителями D, причём среди них преобладают женщины среднего возраста.
5. Наиболее часто D обнаруживались при розацеа. Одновременное присутствие D в соскобе с кожи лица и на ресницах наблюдалось примерно у трети пациентов.
6. У больных с заболеваниями кожи лица, ассоциированными с D, установлена высокая частота сопутствующей патологии.
7. Распространённость D, хроническое течение связанных с ними заболеваний кожи и общая медико-социальная значимость проблемы диктуют необходимость разработки и внедрения новых методов диагностики и лечения этой патологии.

Литература

1. Zhao Y.E., Xu J. R., Hu L. et al. Complete sequence analysis of 18S rDNA based on genomic DNA extraction from individual Demodex mites (Acari: Demodicidae) // *Exp. Parasitol.* — 2012. — Vol. 132, No 1. — P. 45—51.
2. Litwin D., Chen W., Dzika E., Korycińska J. Human permanent ectoparasites; recent advances on biology and clinical significance of Demodex mites // *J. Parasitol.* — 2017. — Vol. 12, No 1. — P. 12—21.
3. Singh S.K., Dimri U. The immuno-pathological conversions of canine demodicosis // *Vet. Parasitol.* — 2014. — No. 203. — P. 1—5.
4. Wang Y.P., Li P., Bing G. Q. A case report of human dermatitis caused by canine Demodex // *J. N. Bethune Univ. Med. Sci.* — 1998. — Vol. 24, No. 3 — P. 265.
5. Forton F. M. Papulopustular rosacea, skin immunity and Demodex: pityriasis folliculorum as a missing link // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* — 2012. — No. 26. — P. 19—28.
6. Karıncaoğlu Y., Tepe B., Kalaycı B. et al. Is Demodex folliculorum an aetiological factor in seborrhoeic dermatitis? // *Clin. Exp. Dermatol.* — 2009. — Vol. 34, No. 8. — P. 516—520.
7. Lacey N., Kavanagh K., Tseng S. C. Under the lash: Demodex mites in human diseases // *Biochem.* — 2009. — Vol. 31, No. 4. — P. 2—6.
8. Czepita D., Kuźna-Grygiel W., Czepita M., Grobelny A. Demodex folliculorum and Demodex brevis as a cause of chronic marginal blepharitis // *Ann. Acad. Med. Stetin.* — 2007. — Vol. 53, No 1. — P. 63—67.
9. Desch C. E. Human hair follicle mites and forensic acarology // *Exp. Appl. Acarol.* — 2009. — No. 49(1—2). — P. 143—146.
10. Erbagci Z., Erbagci I., Erkiliç S. High incidence of demodicosis in eyelid basal cell carcinomas // *Int. J. Dermatol.* — 2003. — Vol. 42, No 7. — P. 567—571.
11. Dhingra K.K., Saroha V., Gupta P., Khurana N. Demodex-associated dermatologic conditions — a coincidence or an etiological correlate. Review with a report of a rare case of sebaceous adenoma // *Pathol. Res. Pract.* — 2009. — Vol. 205, No. 6. — P. 423—426.
12. Zhao Y. E., Guo N., Xun M. et al. Sociodemographic characteristics and risk factor analysis of Demodex infestation (Acari: Demodicidae) // *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* — 2011. — Vol. 12, No 12. — P. 998—1007.
13. Isa N.H., Loong L. W., Fang G. H. et al. Demodicosis among university medical students in Malaysia and the effects of facial cleanser and moisturizer usage // *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health.* — 2011. — Vol. 42, No 6. — P. 1375—1380.

14. Hu Q., Wang Y. Investigation on the prevalence of human Demodex among 2248 medical students in inner Mongolia // *Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi.* — 2001. — Vol. 19, No 4. — P. 239—240.
15. de Rojas M., Riazzo C., Callejón R. Morphobiometrical and molecular study of two populations of Demodex folliculorum from humans // *Parasitol. Res.* — 2012. — Vol. 110, No 1. — P. 227—233.
16. Hu L., Zhao Y. E., Cheng J., Ma J. X. Molecular identification of four phenotypes of human Demodex in China // *Exp. Parasitol.* — 2014. — Vol. 142. — P. 38—42.
17. Delfos N.M., Collen A. F., Kroon F. P. Demodex folliculitis: A skin manifestation of immune reconstitution disease // *AIDS.* — 2004. — No. 18. — P. 701—702.
18. Kaya S., Selimoglu M. A., Kaya O. A., Ozgen U. Prevalence of Demodex folliculorum and Demodex brevis in childhood malnutrition and malignancy // *Pediatr. Int.* — 2013. — Vol. 55, No. 1. — P. 85—89.
19. Sengbusch H.G., Hauswirth J. W. Prevalence of hair follicle mites, Demodex folliculorum and D. brevis (Acari: Demodicidae), in a selected human population in western New York, USA. // *J. Med. Entomol.* — 1986. — No 23. — P. 384—388.
20. Casas C., Paul C., Lahfa M. et al. Quantification of Demodex folliculorum by PCR in rosacea and its relationship to skin innate immune activation // *Exp. Dermatol.* — 2012. — Vol. 21, No. 12. — P. 906—910.
21. Emre S., Aycan O. M., Atambay M. What is the importance of Demodex folliculorum in Behçet's disease? // *Turkiye Parazit. Derg.* — 2009. — Vol. 33, No 2. — P. 158—161.
22. Inci M., Kaya O. A., Inci M. et al. Investigating Demodex folliculorum in patients with urological cancer // *Turkiye Parazit. Derg.* — 2012. — Vol. 36, No 4. — P. 208—210.
23. Karıncaoglu Y., Esrefoglu Seyhan M., Bayram N. et al. Incidence of Demodex folliculorum in patients with end stage chronic renal failure // *Ren. Fail.* — 2005. — Vol. 27, No 5. — P. 495—499.
24. Sönmez Ö.U., Yalçın Z. G., Karakeçe E. et al. Associations between Demodex species infestation and various types of cancer // *Acta. Parasitol.* — 2013. — Vol. 58, No 4. — P. 551—555.
25. Yamashita L.S., Cariello A. J., Geha N. M. et al. Demodex folliculorum on the eyelash follicle of diabetic patients // *Arq. Bras. Oftalmol.* — 2011. — Vol. 74, No 6. — P. 422—424.
26. Zhao Y.E., Xun M., Guo N., Huang C. J. Investigation of epidemiology and pathology of Demodex mite // *Shaanxi Med. J.* — 2006. — Vol. 35, No. 11. — P. 1416—1418.
27. Aydingöz I.E., Dervent B., Güney O. Demodex folliculorum in pregnancy // *Int. J. Dermatol.* — 2000. — Vol. 39, No 10. — P. 743—745.
28. Lazaridou E., Apalla Z., Sotiraki S. et al. Clinical and laboratory study of rosacea in northern Greece // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* — 2010. — Vol. 24, No. 4. — P. 410—414.
29. Aylesworth R., Vance J. C. Demodex folliculorum and Demodex brevis in cutaneous biopsies // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1982. — No 7. — P. 583—589.
30. Сюч Н. И. Лабораторная диагностика чесотки и демодекоза. Учебное пособие // М.: РМАПО. — 2003. — 25 с.
31. Aşkin U., Seçkin D. Comparison of the two techniques for measurement of the density of Demodex folliculorum: standardized skin surface biopsy and direct microscopic examination // *Br. J. Dermatol.* — 2010. — No. 162. — P. 1124—1126.
32. Zomorodian K., Geramishoar M., Saadat F. et al. Facial demodicosis // *Eur. J. Dermatol.* — 2004. — No. 14. — P. 121—122.
33. Yücel A., Yılmaz M. Investigation of the prevalence of Demodex folliculorum and Demodex brevis in rosacea patients // *Turkiye Parazit. Derg.* — 2013. — Vol. 37, No. 3. — P. 195—198.
34. Ríos-Yuil J.M., Mercadillo-Perez P. Evaluation of Demodex folliculorum as a risk factor for the diagnosis of rosacea in skin biopsies // *Mexico's General Hospital (1975—2010)* // *Indian. J. Dermatol.* — 2013. — Vol. 58, No. 2. — P. 157.
35. Turgut Erdemir A., Gurel M. S., Koku Aksu A. E. et al. Demodex mites in acne rosacea: Reflectance confocal microscopic study // *Australas. J. Dermatol.* — 2017. — Vol. 58, No 2. — P. 26—30.
36. Sattler E.C., Hoffmann V. S., Ruzicka T. et al. Reflectance confocal microscopy for monitoring the density of Demodex mites in patients with rosacea before and after treatment // *Br. J. Dermatol.* — 2015. — No. 173. — P. 69—75.
37. Yamashita L.S., Cariello A. J., Geha N. M. et al. Demodex folliculorum on the eyelash follicle of diabetic patients // *Arq. Bras. Oftalmol.* — 2011. — V. 74, No. 6. — P. 422—424.
38. Chen W., Plewig G. Human demodicosis: revisit and a proposed classification // *Br. J. Dermatol.* — 2014. — V. 170, No. 6. — P. 1219—1225.

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НУММУЛЯРНОЙ ЭКЗЕМЫ

Е. В. Давтян, В. Ю. Уджуху, Н. Г. Короткий

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Резюме.

Актуальность исследования обусловлена широкой распространенностью экземы, одинаково часто встречающейся у пациентов различных возрастных групп и недостаточно изученным патогенезом. В статье рассматриваются особенности клинического течения нуммулярной экземы, определяются основные критерии постановки диагноза и оценивается роль нарушений гуморальной регуляции врожденного и адаптивного иммунитета в развитии данного дерматоза.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось 48 больных нуммулярной экземой (20 мужчин и 28 женщин) в возрасте от 19 до 63 лет. При обследовании больных экземой применялись высокочувствительные методы иммунологического анализа, включавшие определение цитокинового статуса, молекул адгезии и аффинности сывороточных антител. Контрольную группу составили 10 здоровых доноров.

Результаты. Проведенные исследования позволили выявить некоторые особенности клинического течения нуммулярной экземы, характеризовавшиеся более ранним началом заболевания по сравнению с классическими описаниями, частым отсутствием в области пораженной кожи микровезикул, мокнущих и серозных «колодцев». В результате проведенных исследований выявлены нарушения в цитокиновой системе, выражавшиеся преобладанием выработки провоспалительных цитокинов и в системе молекул адгезии в виде значительного подъема относительного количества мононуклеарных клеток CD50+ и CD54+. Показано, что развитие естественного антибактериального иммунитета у больных нуммулярной экземой тормозилось вследствие продукции низкоаффинных сывороточных антител.

Обсуждение. В результате клинико-иммунологических исследований установлены более четкие критерии диагностики и дифференциальной диагностики нуммулярной экземы. Определены особенности нарушений со стороны иммунного гомеостаза, касающиеся как иммунорегуляторных, так и иммуноэффektorных звеньев.

Заключение. Выявленные диспропорции в системе интерлейкинов, молекул адгезии и состоянии неспецифической резистентности у больных нуммулярной экземой имеют патогенетическое значение, в значительной степени определяют особенности клинического течения и подлежат коррекции.

Ключевые слова: нуммулярная экзема, клинические проявления нуммулярной экземы, иммунный гомеостаз; интерлейкины, молекулы адгезии, аффинность антител.

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF NUMMULAR ECZEMA

E. V. Davtyan, V. Y. Udzhuhu, N. G. Korotkiy

Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU). Dept. of dermatovenereology pediatric faculty.

Summary

The relevance of the study due to the high incidence of eczema, are equally common in patients of different age groups and insufficiently studied pathogenesis. The article discusses the clinical features nummular eczema, defines the basic criteria for the diagnosis and assesses the role of disorders of humoral regulation of innate and adaptive immunity in the development of this dermatosis.

Materials and methods. Under our observation there were 48 patients nummular eczema (20 men and 28 women) aged 19 to 63 years. During examination of patients with eczema nummular used highly sensitive methods of immunological analysis, which included cytokine profile detection, adhesion molecules and the affinity of serum antibodies. The control group consisted of 10 healthy donors.

Results. The research allowed to identify some clinical features nummular eczema, characterized by an earlier onset of the disease compared to the classic descriptions, often lack in the area of affected skin microvesicles, oozing and serous «wells». The studies have found disturbances in the cytokine system, expressed by the predominance of cytokine production and the system of adhesion molecules in the form of a significant rise of the relative number of mononuclear cells CD50+ and CD54+. It is shown that the development of natural antibacterial immunity in patients with eczema nummular was hampered due to production discouraging serum antibodies.

Discussion. The result of clinical and immunological studies have established clearer criteria for diagnosis and differential diagnosis of eczema nummular the features of disorders of immune homeostasis, including immunoregulatory and immunoelectron links.

Conclusion. Identified imbalances in the system interleukins, adhesion molecules and the state of nonspecific resistance in patients with eczema nummular have pathogenetic significance, to a large extent determine the peculiarities of the clinical course and are subject to correction.

Keywords:

nummular eczema, nummular clinical manifestations of eczema, the immune homeostasis; interleukins, adhesion molecules, affinity of antibodies.

Актуальность изучения экземы обусловлена ее широкой распространенностью, недостаточно изученным патогенезом и сложностями при назначении адекватной терапии [1]. Большую тревогу в настоящее время вызывает устойчивая тенденция к увеличению числа больных с различными разновидностями экземы. Согласно современным взглядам, экзема считается полиэтиологическим заболеванием, возникающим в процессе комплексного воздействия различных экзогенных и эндогенных факторов [2]. В развитии экземы важную роль играют различные эндокринные, обменные и нейрогенные нарушения, а так же генетическая предрасположенность [3]. Значимость нарушений иммунного гомеостаза в развитии экземы и ее рецидивов прослеживается в многочисленных исследованиях. Выявлено, что у больных микробной экземой наблюдается угнетение иммунорегуляторного звена иммунитета, характеризующееся дефицитом общего количества Т-лимфоцитов, включая Т-супрессоры, и ростом активности гуморального звена, сопровождавшегося увеличением содержания в сосудистом русле циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и общего иммуноглобулина Е [4—6]. Выявлены нарушения неспецифической резистентности в виде снижения функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов, комплементарной системы, усиления процессов перекисного окисления липидов и компенсаторной активации антиоксидантной системы [7]. Многоплановость патогенетических механизмов развития экземы объясняет недостаточную эффективность традиционных методов ее лечения [8].

Целью работы явилось изучение особенностей клинического течения нуммулярной экземы, роли нарушений интерлейкинзависимой модуляции иммунного ответа и неспецифической резистентности в развитии данного дерматоза.

Материалы и методы.

Под нашим наблюдением находилось 48 больных с нуммулярной экземой (20 мужчин и 28 женщин) в возрасте от 19 до 63 лет. Изучение анамнеза показало, что первые клинические признаки нуммулярной экземы наиболее часто появлялись у пациентов в возрастном интервале от 18 до 22 лет. Длительность заболевания составляла в среднем $7,8 \pm 0,4$ года. Среди провоцирующих факторов наиболее часто определялись психоэмоциональный стресс — у 9-ти (18,7%) пациентов, нарушения диеты — у 6-ти (12,5%), воздействие раздражающих кожу веществ — у 6-ти (12,5%) больных. У 10 (20,8%) пациентов наблюдалась первая манифестация заболевания, у 38 (79,2%) больных патологический процесс носил хронический рецидивирующий характер. Количество рецидивов колебалось от 2 до 8 в год, а их длительность варьировала от 1 до 4-х месяцев. Клиническая картина нуммулярной экземы у наблюдавшихся нами больных, как правило, носила яркий манифестный характер. У 19 (39,6%)

пациентов высыпания выявлялись на коже дистальных отделов верхних и нижних конечностей (тыльной стороне кистей, стоп, предплечий и голеней). У остальных 29 пациентов (60,4%) воспалительный процесс носил более обширный характер, захватывая помимо кожи конечностей, область спины, плеч, боковых поверхностей туловища и живота. Первыми проявлениями экземы были небольшие четко отграниченные от здоровой кожи монетовидные высыпания эритематозного характера, сопровождающиеся сильным зудом, слегка приподнятые над поверхностью кожи очаги, на фоне которых возникали милиарные папулы, папуловезикулы, корки и чешуйки. Относительно редко (у 6 больных (12,5%)) отмечалось появление микровезикул, мокнущих и серозных «коллоидов».

При обследовании больных были использованы современные методы. Уровень цитокинов определяли в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа, используя наборы Pro-con (Россия). Определяли уровень IL-10, IL-12 и IL-17. Иммунофенотипирование мононуклеарных клеток периферической крови проводили методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител серии ИКО. Определение относительной аффинности (ОА) антител основывалось на применении различных молярных концентраций тиоционата натрия, разрушающего связи комплекса антиген-антитело в твердофазном иммуноферментном анализе. Содержание растворимых антигенов CD50 и CD54 (соответственно sCD50 и sCD54) определяли иммуноферментным методом с использованием моноклональных антител ИКО-60 и ИКО-184. Результаты выражали в условных единицах (У/мл). Контрольную группу составили 10 здоровых доноров.

Результаты. Проведенные исследования выявили у больных нуммулярной экземой статистически достоверное по сравнению с контролем повышение концентрации в периферической крови уровня IL-12 (до $163,8 \pm 5,9$ пг/мл при $34,1 \pm 2,9$ пг/мл — у здоровых доноров). У всех обследованных больных определялось значительное повышение по сравнению с референтными значениями содержания в сосудистом русле крови IL-17, вырабатываемого субпопуляцией Т-хелперов 17 типа (до $5,2 \pm 1,0$ пг/мл при $0,17 \pm 0,1$ пг/мл — у здоровых доноров). Выявлено выраженное снижение уровня IL-10 до $4,5 \pm 0,4$ пг/мл при $13,1 \pm 1,2$ пг/мл — у здоровых доноров. Уровень сывороточного содержания антигенов sCD50 и sCD54 ($218,5 \pm 40,6$ У/мл и $33,5 \pm 6,8$ У/мл) незначительно отличался от референтных значений (соответственно $236,1 \pm 42,3$ У/мл и $37,9 \pm 7,9$ У/мл). Вместе с тем относительное количество мононуклеарных клеток CD50+ и CD54+ (соответственно $79,8 \pm 9,9\%$ и $81,8 \pm 10,8\%$) в сосудистом русле больных нуммулярной экземой оказалось статистически достоверно повышено по сравнению с аналогичными показателями у здоровых доноров (соответственно $59,3 \pm 7,8\%$ и $60,2 \pm 7,9\%$).

Проведенные иммунологические исследования позволили выявить снижение аффинности сывороточных антител к общей антигенной детерминанте у 23 (47,9%) пациентов с нуммулярной экземой. Причем нормальные показатели аффинности констатированы у 12 (25%) пациентов, снижение в пределах 500—1000 ус. ед. — у 20 (41,7%), ниже 500 ус. ед. — у 16 (33,3%) больных.

Обсуждение. Учитывая, что IL-12 и IL-17 содействует дифференцировке лимфоцитов Th0 в сторону Th1, повышение их концентрации в сосудистом русле больных нуммулярной экземой привело к преобладанию клеточного ответа по Th1 пути с усиленной продукцией провоспалительных цитокинов, усилению ангиогенеза и усилению воспалительной реакции в дермо-эпидермальном пространстве. Недостаточная продукция IL-10 у больных нуммулярной экземой обусловила разбалансировку регуляторного звена иммунной системы, содействуя развитию гиперчувствительности замедленного типа и возникновению патоморфологических изменений, определяющих клиническую симптоматику данного заболевания. Значительный подъем продукции низкоаффинных антител привел к снижению способности активировать комплемент, осуществлять опсонизацию микробов и элиминацию бактериальных

антигенов из организма. Кроме того, низкоаффинные антитела, адсорбируясь в большом количестве на мембранах различных клеток, вызывали сенсибилизацию к микробным антигенам. Выявленный дисбаланс в системе антигенов адгезии, характеризующийся снижением растворимых молекул адгезии на фоне значительного роста мембранных форм данных антигенов, способствовал повышенной миграции клеток в очаг воспаления и хронизации воспалительного процесса.

Заключение.

Результаты проведенных исследований показали, что на современном этапе к особенностям клинического течения нуммулярной экземы можно отнести частое возникновение заболевания у молодых людей, отсутствие излюбленной локализации патологического процесса и редкое появление микровезикул, мокнутия и микроэрозий.

Проведенные лабораторные исследования показали важную роль дисбаланса цитокинов и молекул адгезии в формировании иммунопатологических реакций при нуммулярной экземе. Выявленная тенденция к продукции низкоаффинных антител указывала на снижение резервов естественного антибактериального иммунитета.

Литература

1. Оркин В. Ф., Олехнович Р. М. Микробная экзема (клиника, патогенез, лечение). Дерматовенерология и косметология. 2002;(2):24—26. [Orkin V. F., Olekhnovich R. M. Infected eczema (clinic, pathogenesis, treatment). *Dermatovenereology and cosmetology*. 2002; (2): 24—26.]
2. Легессе Дорсисса Гобена, Прохоренков В. И. О патогенезе экземы (обзор литературы). Сибирское медицинское обозрение. 2003; (1):65—67. [Legesse Dorsissa Gobena, Prokhorenkov V. I. On the pathogenesis of eczema (literature review). *Siberian medical review*. 2003, 1 (25): 65—67.]
3. Halberg M. Nummular eczema. *J Emerg Med*. 2012; 43(5): 327—8.
4. Абдрахимова Н. А., Мустафина Г. Р., Хисматуллина З. Р., Захарченко В. Д. Иммунологическая концепция развития микробной экземы. Медицинский вестник Башкортостана. 2014; 9 (1): 109—116. [Abdrahimova N. A., Mustafina G. R., Hismatullina Z. R., Zaharchenko V. D. Immunological concept of the development of microbial eczema. *Medical journal of Bashkortostan*. 2014; 9 (1): 109—116.]
5. Brown SJ. Molecular mechanisms in atopic eczema: insights gained from genetic studies. *J Pathol*. 2017; 241 (2): 140—145
6. Kasteler JS, Petersen MJ, Vance JE, Zone JJ. Circulating activated T lymphocytes in autoeczematization. *Arch Dermatol*. 1992; 128 (6): 795—8.
7. Задорожный Б. А., Олефиренко В. Ф. Изменения кининоген-кининовой системы у больных экземой. *Врачебное дело*. 1975;(1):112—5 [Zadorozhnyi BA, Olefirenko VF. Changes of the kininogen-kinin system in patients with eczema. *Vrach Delo*. 1975; (1): 112—5.]
8. Spirig W, Elsner P. Current eczema therapy. *Schweiz Rundsch Med Prax*. 1994; 83 (23): 718—21.

НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ НУММУЛЯРНОЙ ЭКЗЕМОЙ

Е. В. Давтян, В. Ю. Уджуху, Н. Г. Короткий

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Кафедра дерматовенерологии педиатрического факультета

Резюме

В настоящее время одной из наиболее актуальных задач современной дерматологии является изучение механизмов развития и разработка новых эффективных методов лечения экземы. Нередко встречающиеся случаи рефрактерного течения экземы представляют сложную терапевтическую задачу. Все чаще усугубляющаяся резистентность экземы к стандартным методам терапии приводит к применению препаратов, обладающих иммуносупрессивным действием и высоким риском развития серьезных осложнений. В статье представлены результаты изучения терапевтических возможностей и уровня безопасности нового отечественного иммуноактивного средства — L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофана натриевой соли у больных нуммулярной экземой, а также его влияния на состояние иммунного гомеостаза.

Материал и методы. L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофана натриевой соли был включен в комплекс терапевтических мероприятий 34 пациентам с нуммулярной экземой. Группу сравнения составили 20 пациентов, получавших стандартную терапию, включавшую антигистаминные препараты, глюконат кальция 10% внутривенно ежедневно № 10, в ряде случаев антибиотики широкого спектра действия, а так же местное лечение топическими стероидами. В работе использованы высокочувствительные методы оценки иммунного статуса: цитокиновой системы, относительной аффинности антител и экспрессии толл-подобных рецепторов (toll-like receptors — TLRs). Иммунологические исследования проведены у 24 больных основной группы. Контрольную группу составили 10 здоровых доноров.

Результаты. Результаты исследований показали, что после применения L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофана натриевой соли у всех больных был получен положительный терапевтический эффект той или иной степени выраженности, причем у 17 (70,8%) пациентов констатировано клиническое излечение. Побочных действий и осложнений в процессе проводимой терапии не выявлено. В группе сравнения клиническое излечение достигнуто лишь у 11 (55%) больных, а у 2 (10%) пациентов проведенное лечение оценивалось как «без эффекта». Применение L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофана натриевой соли привело к статистически достоверному повышению содержания в сосудистом русле IL-10 и IL-12 и снижению продукции FNO-α, IL-4 и MIF. После лечения L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофана натриевой солью у 10 (41,6%) пациентов наблюдалась нормализация

показателей аффинности сывороточных антител и интенсивности экспрессии TLR4.

Обсуждение. Включение L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофана натриевой солью позволяло быстро достигнуть клинического излечения с сохранением длительной ремиссии, нормализовать процессы гуморальной регуляции иммунного ответа и неспецифической резистентности.

Выводы. L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофана натриевая соль обладает высокой клинической эффективностью и безопасностью при лечении больных нуммулярной экземой. Одним из достоинств предложенной методики лечения больных является возможность ее применения в амбулаторных условиях. Эффективность L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофана натриевой соли у больных нуммулярной экземой обеспечивается его способностью оказывать нормализующее воздействие на основные системы врожденного и адаптивного иммунитета.

Ключевые слова: нуммулярная экзема; интерлейкины; аффинность, толл-подобные рецепторы, лечение экземы, L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофана натриевая соль.

NEW IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ECZEMA NUMMULAR

E. V. Davtyan, V. Y. Udzhuhu, N. G. Korotkiy

Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU). Dept. of dermatovenereology pediatric faculty

Summary Currently one of most topical problems of modern dermatology is the study of mechanisms of development and the development of new effective treatments for eczema. Often the cases refractory course of the eczema present a challenging therapeutic task. Increasingly worsening eczema resistant to standard treatment methods leads to the use of drugs possessing immunosuppressive activity and high risk of developing serious complications. The article presents the results of studying the therapeutic possibilities and security of a new home against means — L-isoleucil-L-glutamyl-L-tryptophan sodium salt in patients with nummular eczema and its impact on the state of immune homeostasis.

Material and methods. L-isoleucil-L-glutamyl-L-tryptophan sodium salt was included in the complex of therapeutic measures 34 patients with nummular eczema. The comparison group consisted of 20 patients receiving standard therapy, including antihistamines, calcium gluconate 10% intravenously daily number 10, in some cases broad-spectrum antibiotics, as well as topical steroids topical treatment. The study used highly sensitive methods for assessment of the immune status: the cytokine system, the relative affinity of the antibodies and the expression of toll-like receptors (TLRs). Immunological studies carried out in 24 patients of the main group. The control group consisted of 10 healthy donors.

Results. The results showed that after application of L-isoleucil-L-glutamyl-L-tryptophan sodium salt all patients had received a positive therapeutic effect varying degrees of severity, and 17 (70,8%) patients diagnosed with clinical cure. Side effects and complications in the process of the therapy were not identified. In the comparison group the clinical cure was achieved in only 11 patients (55%), and 2 (10%) patients the treatment was assessed as «no effect». The use of L-isoleucil-L-glutamyl-L-tryptophan sodium salt resulted in statistically significant higher content in the bloodstream of IL-10 and IL-12 and reduced production of FNO- α , IL-4 and MIF. After treatment L-isoleucil-L-glutamyl-L-tryptophan sodium salt in 10 (41,6%) patients were observed normalization of indicators of the affinity of serum antibodies and the intensity of expression of TLR4.

Discussion. The inclusion of L-isoleucil-L-glutamyl-L-tryptophan sodium salt was possible to achieve clinical cure with preservation of long-term remission, to normalize the processes of humoral regulation of the immune response and nonspecific resistance.

Conclusions. L-isoleucil-L-glutamyl-L-tryptophan sodium salt has a high clinical efficiency and safety in the treatment of patients nummular eczema. One of the advantages of the proposed method of treatment of patients nummular eczema is the possibility of its use in the outpatient setting. The effectiveness of L-isoleucil-L-glutamyl-L-tryptophan sodium salt in patients with nummular eczema is provided by its ability to provide a normalizing effect on the major systems of innate and adaptive immunity.

Keywords: nummular eczema; interleukins; affinity, toll-like receptors, treatment of eczema, L-isoleucil-L-glutamyl-L-tryptophan sodium salt.

В настоящее время одной из наиболее актуальных задач современной дерматологии является изучение механизмов развития и разработка новых эффективных методов лечения экземы [1]. Связано это с чрезвычайной распространённостью экземы (клинические проявления экземы встречаются у 20% больных кожными заболеваниями) и отсутствием четко аргументированной концепции возникновения данного дерматоза [2].

Обычно больным экземой назначается комплексное патогенетическое лечение, целью которого является купирование манифестных клинических проявлений заболевания и максимальное продление состояния клинической ремиссии [3, 4]. Однако нарастающая торпидность к стандартным методам терапии побуждает разрабатывать новые подходы к лечению экземы. Так, разработка различных методов иммуномодулирующей терапии экземы, способных повысить эффективность стандартного лечения, активно происходит на протяжении довольно длительного времени [5, 6]. С положительным эффектом при лечении экземы применялись бактериальные полисахариды, тимические полипептиды, циклоферон, тимодепрессин, аффинолейкин и другие иммуноактивные препараты, а также средства с иммуносупрессивным действием [7–10].

Цель исследования — изучение клинической эффективности L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофана натриевой соли, его влияние на цитокиновый статус и состояние неспецифической резистентности у больных нуммулярной экземой.

Материал и методы

Наблюдалось 44 больных нуммулярной экземой (21 мужчина и 23 женщины) в возрасте от 19 до 63 лет. Первая манифестация экземы наиболее часто отмечалась у больных в возрасте от 19 до 25 лет; длительность заболевания составляла в среднем по группе $7,4 \pm 0,5$ года. Высыпания в основном локализовались на дистальных отделах верхних и нижних конечностей. У 29 пациентов помимо поражения конечностей отмечалось наличие эффоресценций на коже передней и переднебоковой поверхности туловища, живота. Клиническая картина заболевания была представлена эритематозными резко очерченными очагами поражения, на фоне которых возникали папулезные, пустулезные и везикулезные элементы, корки, чешуйки. 24 пациентам (основная группа) была назначена комплексная терапия, включавшую антигистаминные средства, и L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофана натриевую соль. 20 больных (группа сравнения) получали антигистаминные, десенсибилизирующие препараты (глюконат кальция 10% внутривенно № 10) и топические стероиды.

Концентрацию цитокинов определяли в сыворотке крови больных нуммулярной экземой с помощью иммуноферментного анализа, используя системы Pro-con (Россия). Концентрацию фактора ингибирования миг-

рации макрофагов (MIF) в сыворотке крови определяли методом энзимсвязанного иммуносорбентного анализа (ELISA). Определение относительной аффинности (ОА) антител основывалось на применении различных молярных концентраций тиоционата натрия, разрушающего связи комплекса антиген-антитело в твердофазном иммуноферментном анализе. Для определения экспрессии TLR2 и TLR4 на клетках периферической крови выделенные на градиенте фиколл-урографина мононуклеарные клетки инкубировали с FITC-мечеными антителами к CD14⁺, PE-мечеными антителами к TLR2 и TLR4. Оценивали процент моноцитов (CD14⁺), несущих на своей поверхности TLR2 и TLR4, и среднюю интенсивность флюоресценции (СИФ), величину которой выражали в условных единицах (УЕФ) флюоресценции. Иммунологические исследования проведены у 24 больных основной группы. Контрольную группу составили 10 здоровых доноров. Статистическую обработку полученных данных проводили методом вариационной статистики на персональном компьютере с помощью программ Microsoft Excel 2016. Вычисляли средние арифметические значения (*M*), ошибки средних величин (*m*). Статистическую значимость различий оценивали по *t*-критерию Стьюдента. Различия значений считали статистически значимыми при уровне вероятности более 95% ($p < 0,05$).

При лечении больных нуммулярной экземой применялся L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофана натриевая соль (количество активного вещества приведено в пересчете на сухое вещество — 0,25 г. Вспомогательные вещества: натрия хлорид — 9 г; натрия гидроксида раствор 1М — до pH 6,0–7,5; бензалкония хлорид — 0,1 г; вода для инъекций — до 1 л). Препарат вводили по 2,0 мл внутримышечно ежедневно, курсом 10 инъекций.

Результаты

Уже в первые сутки комплексной терапии, включавшей применения L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофана натриевой соли, у больных наблюдалась положительная динамика в течении воспалительного процесса. Были купированы зуд и жжение в области пораженной кожи. К 7–9-му дню лечения у больных значительно снижалась острота воспалительных явлений (эритемы), наблюдался активный регресс папулезных элементов, пустул, микровезикул, уменьшалось мокнутие, шелушение и инфильтрация в области очагов поражения. В дальнейшем завершалась эпителизация эрозивных дефектов и трещин, сокращение площади пораженной кожи, а затем (к 12–14 дню лечения) — полное или частичное разрешение патологического процесса. Оценку эффективности терапии в основной группе и группе сравнения проводили согласно общепринятым критериям. Исчезновение всех клинических признаков и симптомов экземы по сравнению с исходным состоянием расценивали как клиническое излечение. Регресс большей части высыпаний, кроме остаточных явлений в виде гиперпигментированных

либо депигментированных пятен или легкой эритемы определялось как значительное улучшение. Уменьшение остроты воспалительных явлений и площади пораженной кожи расценивали как улучшение. В случаях отсутствия положительной динамики или ухудшения в течении патологического процесса, результаты проведенного лечения рассматривали как без изменений или ухудшение. Результаты лечения у больных основной группы были следующими. У 17 (70,8%) пациента после проведенного лечения наступило клиническое излечение. Значительное улучшение определялось у 4-х (16,6%) больных. Улучшение определялось у 3-х (12,5%) пациентов. В группе сравнения эффективность стандартной терапии была менее выраженной. Так, клиническое излечение достигнуто у 11 (55%) больных, значительное улучшение — у 4 (20%) пациентов, улучшение — у 3 (15%), без эффекта — у 2 (10%) пациентов. Каких-либо побочных действий и осложнений в процессе проводимой терапии не выявлено. Результаты последующих наблюдений (от 3-х месяцев до года) показали, что в основной группе рецидивы заболевания отмечены у 1 пациента спустя 3 месяца после проведенной терапии и у 2-х — спустя 6 и 8 месяцев после окончания лечения. В группе сравнения рецидивы заболевания возникли у 2-х больных после 3-месячной ремиссии и у 3-х — спустя 6 месяцев после окончания лечебных мероприятий.

Проведенные иммунологические исследования показали, что после окончания комплексной терапии, включавшей L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофана натриевую соль, наблюдалось статистически достоверное повышение концентрации в периферической крови IL-10 (с $4,4 \pm 0,2$ пг/мл до $14,4 \pm 0,7$ пг/мл при референтных значениях равных $14,2 \pm 0,8$ пг/мл), что в свою очередь приводило к уменьшению выработки провоспалительных интерлейкинов. Так, содержание в сосудистом русле ФНО- α уменьшилось с $96,7 \pm 3,8$ пг/мл до $28,9 \pm 2,0$ пг/мл при $25,0 \pm 1,9$ пг/мл — у здоровых доноров, а IL-4 — с $71,1 \pm 2,9$ пг/мл до $16,8 \pm 1,2$ пг/мл при $16,2 \pm 1,3$ пг/мл — у здоровых доноров. После проведенной терапии L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофана натриевой соли выявлено значительное повышение в крови IL-12 (с $27,9 \pm 2,5$ пг/мл до $39,4 \pm 2,9$ пг/мл при $38,0 \pm 2,6$ пг/мл — у здоровых доноров), которое в незначительной степени способствовало восстановлению оптимального уровня естественной резистентности. Проведенные исследования показали, что под влиянием L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофана натриевой соли изначально высокий уровень в крови МИФ, важнейшего регулятора как врожденного, так и приобретенного иммунного ответа, снизился до референтных значений (соответственно $33,1 \pm 3,7$ нг/мл, $7,7 \pm 0,9$ нг/мл при $5,8 \pm 0,7$ нг/мл у здоровых доноров). После окон-

чания курса терапии L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофана натриевой солью у 19 (79,2%) больных отмечалась выраженная тенденция к нормализации аффинности сывороточных иммуноглобулинов, а у 10 (41,6%) пациентов данные показатели восстановились до нормы. Причем уровни IgA, IgM и IgG существенно не изменились. После проведенного лечения L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофана натриевой солью интенсивность экспрессии TLR4 на лимфоцитах снизилась и практически не отличалась от аналогичных показателей у здоровых доноров (соответственно $62,1 \pm 6,3$ УЕФ, $43,1 \pm 3,9$ УЕФ и $41,9 \pm 3,8$ УЕФ).

Обсуждение

Проведенные исследования показали, что включение L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофана натриевой соли в комплексную терапию позволяло более быстро купировать клинические проявления нуммулярной экземы и значительно продлить состояние стойкой клинической ремиссии по сравнению с больными группы сравнения. Простота данной методики, не сопровождающейся возникновением нежелательных осложнений, дает основания для ее использования в амбулаторных условиях. В результате проведенной работы установлены механизмы иммуноактивного действия L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофана натриевой соли. Так, применение L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофана натриевой соли позволило восстановить адекватный уровень регуляторного ответа. Восстанавливалось оптимальное соотношение провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов. Нормализация уровня МИФ в сосудистом русле значительно ограничило возможность МИФ стимулировать секрецию ФНО- α и IL-1 β , а также поступление макрофагов и нейтрофильных лейкоцитов в экзематозные очаги поражения. Уменьшение экспрессии TLR4 на лимфоцитах отменяло усиленную дифференцировку Th1-клеток и продукцию ими провоспалительных цитокинов. Нормализация аффинности иммуноглобулинов оказала положительное влияние на развитие естественного антибактериального иммунитета.

Выводы

1. Проведенные исследования показали высокую терапевтическую эффективность и безопасность L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофана натриевой соли при лечении больных нуммулярной экземой.
2. Терапевтическая эффективность L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофана натриевой соли у больных нуммулярной экземой обеспечена его способностью оказывать нормализующее воздействие на основные системы врожденного и адаптивного иммунитета.

Литература

1. Легессе Дорсисса Гобена, Прохоренков В. И. О патогенезе экземы (обзор литературы). Сибирское медицинское обозрение. 2003; (1): 65—67. [Legesse Dorsissa Gobena,

Prokhorenkov V. I. On the pathogenesis of eczema (literature review). Siberian medical review. 2003; 1 (25): 65—67.]

2. Simpson C.R., Newton J., Hippisley-Cox J., Sheikh A. «Trends in the epidemiology and prescribing of medication for eczema in England». *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2009; 102 (3): 108—117
3. Сухарев А.В., Назаров Р. Н., Патрушев А. В. Особенности патогенеза, клинической картины и лечения экземы. *Пластическая хирургия и косметология*. 2011; (1): 97—105. [A. V. Sukharev, R. N. Nazarov, A. V. Patrushev. Specific features of pathogenic mechanism, clinical presentations and treatment of eczema. *Plastic Surgery and Cosmetology*. 2011; (1): 97—105]
4. Прошутинская Д.В., Скрипкина П. А. Нуммулярная экзема у детей и взрослых: клиническая картина и дифференцированный подход к терапии. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015; (6): 85—88. [Proshutinskaya D. V., Skripkina P. A. Nummular eczema among children and adults: a clinical picture and differentiated approach to therapy. *Dermatology and venereology journal*. 2015; (6): 85—88.]
5. Оркин В.Ф., Олехнович Р. М. Микробная экзема (клиника, патогенез, лечение). *Дерматовенерология и косметология*. 2002; (2): 24—26. [Orkin V. F., Olekhnovich R. M. Infected eczema (clinic, pathogenesis, treatment). *Dermatovenereology and cosmetology*. 2002; (2): 24—26.]
6. Halberg M. Nummular eczema. *J Emerg Med*. 2012; 43 (5): 327—8.
7. Данилова А. А. Общие подходы к терапии экземы в практике врача-интерниста. *Лечащий врач*. 2011; (8): 94—97. [Danilova A. A. General approaches to treatment of eczema in the practice of internist. *Therapist*. 2011; (8): 94—97.]
8. Родина Ю. А. Влияние комплексной терапии с применением Тимодепрессина на клинические и иммунологические показатели больных идеопатической экземой. Дис. канд. мед. наук 2006 — с. 111
9. Spirig W, Elsner P. Current eczema therapy. *Schweiz Rundsch Med Prax*. 1994; 83(23): 718—21.
10. Williams H. C. Preventing eczema flares with topical corticosteroids or tacrolimus: which is best? *British Journal of Dermatology*. 2011; 164(2): 231—261

ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НАРУЖНЫХ ФОРМ МИКРОСЕРЕБРА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ

Т. А. Тихомиров¹, Н. Г. Короткий¹, А. А. Тихомиров¹, А. В. Таганов²

¹ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, г. Москва; ²Российская академия естественных наук, Москва, Россия

Резюме

Цель: оценить клиническую эффективность крема, содержащего 0,2% микросеребра, в комплексной терапии атопического дерматита, осложненного пиодермией.

Материалы и методы. Объектом исследования пациенты дерматологического отделения (n=34) в возрасте 2—12 лет, страдающие тяжелой формой атопического дерматита. Больным проводилось бактериологическое исследование при поступлении и на 7 день исследования. Участники были разделены на основную группу (n=17) и группу контроля (n=17). Основная группа получала наружную терапию 2 раза в день в течение 7 дней кремом с 0,2% микросеребром. Контрольная группа получала традиционную комплексную терапию атопического дерматита. Динамика тяжести клинического состояния оценивалась с помощью индекса SCORAD.

Результаты. При первичном бактериологическом обследовании в основной группе установлена колонизация *S. aureus* пораженной кожи 16 (94,1%) больных, из них у 8 (47%) — обильный рост, у 8 (47%) — умеренный рост. Тогда как в контрольной группе колонизировано 16 (94,1%) участников, из них у 9 (52,9%) обильный рост, у 7 (41,1%) — умеренный рост. Получены данные о терапевтической эффективности крема, содержащего 0,2% микросеребра по сравнению с традиционной наружной терапией. Отмечалось снижение индекса SCORAD на 34,2% и 37% в основной и контрольной группе, соответственно. При повторном бактериологическом обследовании в основной группе снижение показателей колонизации *S. aureus* у 94,1% участников, у 6 (35%) — умеренный рост, у 5 (29,4%) — скудный рост, у 5 (29,4%) — элиминация *S. aureus*. В контрольной группе снижение показателей колонизации *S. aureus* было у 82% участников, у 2 (11,7%) — обильный рост, у 8 (47%) — умеренный рост, у 6 (35%) — скудный рост.

Заключение. В результате настоящего исследования получены данные о высокой клинической и лабораторной эффективности топического применения крема 0.2% микросеребра в комплексной терапии АД, осложненного стафилококковой инфекцией.

Ключевые слова: микросеребро, атопический дерматит, *S. Aureus*.

THE FEASIBILITY OF USING TOPICAL FORMS OF MICROSILVER IN COMPLEX TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN.

T. Tikhomirov¹, N. Korotkiy¹, A. Tikhomirov¹, A. Taganov²

¹*Pirogov Russian national research medical university;* ²*Russian Academy of Natural Sciences, Moscow, Russia*

Summary

Objective: to evaluate the clinical efficacy of a cream containing 0.2% microsilver in the complex therapy of atopic dermatitis complicated with pyoderma.

Materials and methods. The object of the study patients of the dermatological department (n=34) ranging in age from 2—12 years old, suffering from severe atopic dermatitis. Patients got bacteriological examination at admission and on the 7th day of examination. The participants were divided into main group (n=17) and control group (n=17). The main group received topical therapy 2 times a day for 7 days cream with 0.2% Microsilver. The control group received traditional complex therapy of atopic dermatitis. The dynamics of the severity of the clinical condition was evaluated using the SCORAD index.

Results. Primary bacteriological examination revealed colonization of *S. aureus* affected skin in 16 (94.1%) patients, 8 (47%) — high growth, 8 (47%) — moderate growth, 1 (5.8%) — no growth. While 16 (94.1%) participants were colonized in the control group, 9 (52.9%) of them have high growth, 7 (41.1%) — moderate growth, 1 (5.8%) — no growth. The obtained data on the therapeutic efficacy of a cream containing 0.2% Microsilver compared to traditional external therapy. The observed decrease of the SCORAD index by 34.2% and 37% in study and control group, respectively. With repeated bacteriological examination in the main group, *S. aureus* colonization indicators decreased in 94.1% of participants, in 6 (35%) — moderate growth, in 5 (29.4%) — low growth, in 5 (29.4%) — *S. aureus* elimination. In the control group, the reduction in colonization of *S. aureus* had 82% of participants, 2 (11.7%) — high growth, 8 (47%) — moderate growth, 6 (35%) — low growth.

Key words: microsilver atopic dermatitis, *S. aureus*,

Введение. В настоящее время отмечается тенденция широкого применения в медицине препаратов и материалов, включающих в себя различные формы серебра. Наиболее широкое распространение препараты серебра получили в лечении ожогов, хирургических приспособлениях, косметических препаратах [1]. Наиболее перспективное направление применения серебра в дерматологии связано с использованием различных форм данного вещества в лечении atopического дерматита. На сегодняшний день опубликовано большое количество работ, описывающих множество методов по применению различных форм серебра в терапии atopического дерматита [2—7]. Atopический дерматит (АД) — это мультифакториальное, хроническое воспалительное рецидивирующее заболевание кожи, являющееся результатом взаимодействия генетических, иммунных и внешних факторов окружающей среды [8,10]. Наиболее распространенным осложнением АД является присоединение вторичной бактериальной инфекции, доминирующее значение в которой принадлежит *S. aureus* [9]. Комбинированные формы серебра и антибактериальных препаратов широко используются в дерматологической практике, однако, длительность их применения ограничена риском развития резистентности [11].

Цель исследования: оценить клиническую эффективность наружных форм препарата 0.2% микро-серебра в комплексной терапии atopического дерматита, осложненного пиодермией.

Материалы и методы

В исследование было включено 34 пациента, в возрасте от 2 до 12 лет (15 мальчиков, 19 девочек) с тяжелым течением АД, осложненного пиодермией.

Оценка динамики клинической тяжести проводилась с помощью индекса SCORAD. Всем наблюдаемым пациентам в первые 48 часов с момента поступления в стационар, а также на 7 день проводилось бактериологическое исследование биоматериала с очагов кожных поражений. Были сформированы основная группа — 17 человек (5 мальчиков и 12 девочек) и контрольная группа — 17 человек (10 мальчиков и 7 девочек). Участники получали базовую системную терапию (гипоаллергенная диета, десенсибилизирующая, седативная, иммуномодулирующая, антигистаминная терапия, физиотерапию, в виде лазерной и бальнеотерапии). Наружная терапия участников основной группы была лишена глюкокортикостероидных (ГКС), антибактериальных препаратов, эмоленов и состояла только из крема 0,2% микро-серебра. Участники контрольной группы получали традиционную наружную терапию (ГКС, эмоленты, противовоспалительные препараты). Аппликации препарата проводились 2 раза в день в течение 7 дней. На 7 день было проведено контрольное клиническое и бактериологическое обследование участников обеих групп. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью программы STATISTICA 10 for Windows. Проверку статисти-

ческой значимости различий проводили с использованием параметрических критериев: t-критерий Стьюдента (сравнение независимых групп). Данные считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты:

При статистическом анализе показателей тяжести состояния у представителей основной группы отмечалась динамика средних значений индекса SCORAD от $66,37 \pm 11,41$ при поступлении, до $43,59 \pm 9,15$ на 7 день исследования. Тогда как в контрольной группе наблюдалась динамика средних значений SCORAD от $60,25 \pm 7,05$ при поступлении, до $38,53 \pm 6,68$ на 7 день исследования.

При сравнении тяжести состояния основной и контрольной групп на момент поступления по индексу SCORAD с использованием параметрических методов анализа t-критерий Стьюдента был равен $t=1,8673$, $p=0,0669$, т.е. различия в сравниваемых группах оказались статистически незначимыми ($p > 0,05$).

При контрольном обследовании на 7 день исследования при сравнении тяжести состояния основной и контрольной групп по SCORAD значения находились в интервалах [14.2; 63.2] и [14,0; 61.1], среднее значение индекса SCORAD составило $41,7 \pm 10,25$ и $38,33 \pm 9,77$, доверительный интервал 95% CI (36,58—46,90) и (34,68—41,98), соответственно. Проведенное на 7 день исследования сравнение тяжести состояния основной и контрольной групп по индексу SCORAD с использованием параметрических методов анализа t-критерий Стьюдента показало, что t-критерий был равен $t=1,84$, $p=0,07518$, т.е. различия в сравниваемых группах оказались статистически незначимыми ($p > 0,05$). Таким образом, по среднему значению индекса SCORAD в основной группе отмечалось снижение тяжести состояния на 34,2%, тогда как в контрольной группе снижение тяжести составило 36% (рис. 1).

По результатам бактериологического обследования кожных поражений, проведенного после посту-

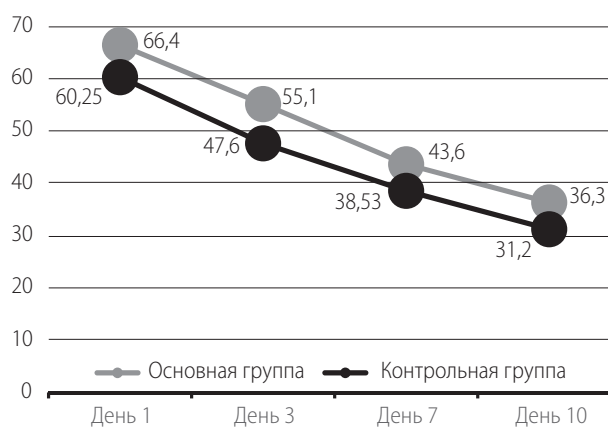


Рис. 1. Динамика изменения SCORAD в основной и контрольной группах

пленя участников в стационар, *S. aureus* был высеян у 16 (94,1%) участников как основной и контрольной групп.

При оценке степени микробной обсемененности *S. aureus* пораженной кожи на момент поступления в основную группу у 8 (47%) участников отмечался обильный рост, у 8 (47%) — умеренный рост. В контрольной группе у 9 (52,9%) отмечался обильный рост, у 7 (41,1%) — умеренный рост.

По результатам повторного бактериологического обследования у 6 (35%) участников основной группы отмечался умеренный рост *S. aureus*, у 4 (23,5%) — скудный рост, у 6 (35%) участников была достигнута элиминация *S. aureus*. В контрольной группе обильный рост был получен от 2 (11,7%) участников, умеренный рост у 11 (47%) участников, скудный рост у 6 (35%) участников, элиминации *S. aureus* в контрольной группе не наблюдалось. Наблюдалась положительная клиническая динамика, представленная снижением зуда, разрешением эритемы, наблюдалась эпителизация эксфолиаций (рис. 2).

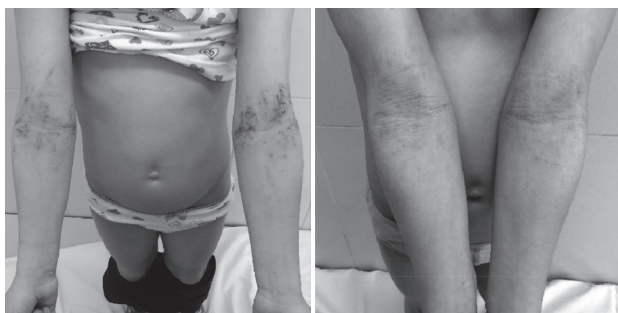


Рис. 2. Клинические эффект топического применения 0,2% микро серебра (день 1, день 7)

Обсуждение

Лечение бактериальных осложнений у пациентов страдающих АД продолжает оставаться актуальной проблемой. Существующие методы лечения пиодермий сопряжены с применением антибактериальных препаратов, допустимых к применению в острый период, и значительно ограниченных по срокам использования риском развития антибиотикорезистентности. Использование препарата микро серебра в форме 0,2% крема продемонстрировало выраженный клинический и лабораторных эффект. Использование данной формы препарата способно обеспечить элиминацию условно-патогенных бактериальных агентов, и способствовать восстановлению естественного микробного пейзажа и барьерной функции в целом. В отличие от комбинированных антибактериальных средств, ведущим антимикробным агентом действующего препарата является 0,2% микро серебро. Крем с 0,2% микро серебром не имеет ограничений по срокам применения и доступен к использованию как в период обострения, так и в период ремиссии для предотвращения колонизации кожи условно-патогенной флоры и поддержания ее барьерных свойств.

Заключение

В результате настоящего исследования получены данные о высокой клинической и лабораторной эффективности топического применения крема 0,2% микро серебра в комплексной терапии АД, осложненного стафилококковой инфекцией.

Литература

1. Тамразова О. Б. Возможности преодоления антибиотикорезистентности в терапии пиодермий. Клиническая дерматология и венерология. 2014; № 6; с. 64—73.
2. Ekanayake-Mudiyanselage, S., Balk, A., Schoder, V., Hansen, P., Wigger-Alberti, W., & Wilhelm, K. -. (2007). Use test to evaluate the efficacy, tolerability and cosmetic acceptance of a new topical silver containing skin care product (multilind® MikroSilber creme) in atopic dermatitis. Kosmetische Medizin, 28(6), 291—295.
3. Golbach, U., Müller-Steinmann, J., & Höhn, S. (2011). Prospective dermatologically controlled efficacy study of a hydrating spray emulsion with 0.2% elemental silver in atopic dermatitis. Kosmetische Medizin, 32(3), 129—135.
4. Keck, C. M., Anantaworasakul, P., Patel, M., Okonogi, S., Singh, K. K., Roessner, D. Müller, R. H. (2014). A new concept for the treatment of atopic dermatitis: Silver-nanolipid complex (sNLC). International Journal of Pharmaceutics, 462(1—2), 44—51.
5. Keck, C. M., & Schwabe, K. (2009). Silver-nanolipid complex for application to atopic dermatitis skin: Rheological characterization, in vivo efficiency and theory of action. Journal of Biomedical Nanotechnology, 5(4), 428—436.
6. Müller-Steinmann, J., Golbach, U., Höhn, S., Petukhova, A., & Langenauer, M. (2008). Prospective dermatologically controlled study of the efficacy of a silver containing nurturing cream (MicroSilver BG™ 0.1%) in atopic dermatitis. [Prospektive dermatologisch kontrollierte untersuchung der wirksamkeit einer pflegenden silberhaltigen creme (MicroSilver BG™ 0.1%) bei atopischer dermatitis] Kosmetische Medizin, 29(4), 208—212. Retrieved
7. Neub, A., & Amon, U. (2009). Adjuvant skin care with a micro-silver containing emollient with DMS-lipid-structure: Efficacy and cosmetic acceptance in atopic eczema psoriasis. Kosmetische Medizin, 30(2), 20—24.
8. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. Ann Nutr Metab. 2015;66 Suppl 1:8—16. doi: 10.1159/000370220. Epub 2015 Apr 24. Review.
9. Kyu Han Kim, Ji Hyun Han, Jin Ho Chung, Kwang Hyun Cho, and Hee Chul Eun. Role of Staphylococcal Superantigen in Atopic Dermatitis: Influence on Keratinocytes J Korean Med Sci. 2006 Apr; 21(2): 315—323.
10. Баткаев Э. А., Попов И. В., Заторская Н. Ф. Диагностика и коррекция нарушенного микробиоза кожи. Уч. пособие. М., РУДН, 2017. 68 с.
11. Тамразова О. Б. Препараты серебра в лечении пиодермий. Клиническая дерматология и венерология. 2014; № 3. С. 46—43.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ СТАДИРОВАНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РУТИННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОСТАЗА

Т. В. Сушинская², Н. И. Стуклов^{1,2}, М. Р. Александрова¹

¹ФГАОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» МО РФ, Россия, Москва;

²Московский научно-исследовательский институт им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, Россия, Москва

Резюме

Рак шейки матки (РШМ) не сдает лидирующих позиций как самое распространенное онкологическое заболевание органов репродуктивной системы у женщин во всем мире. Несмотря на существующие реальные возможности для своевременной диагностики и лечения, РШМ все чаще выявляется у женщин молодого возраста. В последние годы все чаще больным РШМ проводят органосохраняющее лечение, особенно не реализовавших свой репродуктивный потенциал. Понятно стремление клиницистов к определению точной стадии заболевания у больных РШМ для проведения органосохраняющего лечения.

Злокачественные опухоли любой локализации непосредственно связаны с гиперкоагуляцией, проявляющейся либо клиническим тромбозом, либо биохимическими аномалиями в коагуляционных параметрах. Такие изменения гораздо чаще выявляются у больных с метастатическим вариантом заболевания, причем развитие гиперкоагуляции особенно связано с неблагоприятным прогнозом. Все полученные данные свидетельствуют о специфическом воздействии злокачественных новообразований на систему гемостаза, зависящем, вероятно, от биологических особенностей опухоли каждой конкретной локализации.

Цель исследования — определение закономерностей изменения состояния рутинных показателей сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у больных РШМ в зависимости от распространенности опухоли и оценка возможности их использования в стадировании РШМ.

Материалы и методы. В работе проведено ретроспективное сравнение показателей тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у 130 обследованных больных с установленным диагнозом РШМ (средний возраст $42,8 \pm 10,54$), проходивших первичное обследование в поликлинике МНИОИ им. П. А. Герцена — филиале ФГБУ «НМИЦР» МЗ РФ.

Заключение. В целом можно сделать вывод о том, что нынешняя предоперационная оценка не слишком надежна. У больных РШМ, I—II стадия заболевания у которых определена на основании клинических и лучевых методов обследования, при высоких показателях фибриногена (выше 3,0 г/л) и РФМК (выше 10 мгк/мл) с большой долей вероятности реальная стадия заболевания выше клинически установленной. Эти больные должны подвергаться более тщательному обследо-

ванию для уточнения истинной распространенности опухолевого процесса для планирования дальнейшего лечения.

Ключевые слова: онкогинекологические больные, рак шейки матки, стадии заболевания, система гемостаза, нарушения гемостаза, фибриноген, растворимые фибрин-мономерные комплексы, органосохраняющее лечение.

NEW OPPORTUNITIES FOR THE STAGING OF CERVICAL CANCER WITH THE USE OF ROUTINE HEMOSTATIC PARAMETERS

N. I. Stuklov^{1,2}, T. V. Sushinskaya², M. R. Alexandrova¹

¹*Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), 6 Miklukho-Maklaya St, Moscow, 117198, Russian Federation;*

²*P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 125284, Russia, Moscow, 2-nd Botkinsky proezd, 3.*

Summary

Cervical cancer (cervical cancer) does not hand over the leading positions as the most common cancer of the reproductive system in women worldwide. While there are real opportunities for timely diagnosis and treatment, cervical cancer is increasingly diagnosed in younger women. In recent years, an increasing number of cervical cancer patients is carried out organ-saving treatment, especially have not realized their reproductive potential. Understand the desire of clinicians to determine the exact stage of the disease in patients with cervical cancer to conduct organ-preserving treatment. Malignant tumors of any localization are directly associated with hypercoagulability, manifested either clinical thrombosis or biochemical abnormalities in coagulation parameters. Such changes more often detected in patients with metastatic variant of the disease, and development of a hypercoagulable state especially associated with a poor prognosis. All the data obtained indicate the specific effects of malignancies on the system of hemostasis, depending, probably on the biological characteristics of each tumor localization.

The aim of the study was to determine the patterns of change in status of routine platelet and coagulation hemostasis in patients with cervical cancer depending on tumor extension and assessment of their possible use in the staging of cervical cancer.

Materials and methods. The article presents a retrospective comparison of platelet and coagulation hemostasis in 130 patients with established diagnosis of cervical cancer (mean age 42,8±of 10.54), held a first examination in the clinic, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute.

Conclusion. In General it can be concluded that the current preoperative evaluation is not too reliable. Patients cervical cancer I—II stage of the disease determined on the basis of clinical and radiological examination, with high levels of fibrinogen (higher than 3.0 g/l) and soluble fibrin-monomeric complexes (SFMC) (above 10 µg/ml) with high probability, the real stage of the disease is clinically established above. These patients should be subjected to more thorough examination to clarify the true prevalence of the tumor process for planning further treatment.

Key words:

gynecological cancer patients with cervical cancer, stage of disease, hemostasis, disorders of hemostasis, fibrinogen, soluble fibrin-Monomeric complexes, organ-saving treatment.

Введение

Злокачественные новообразования — одна из основных проблем, стоящих на повестке дня современной медицины, и лидирующая причина возрастающей смертности населения развитых и развивающихся стран. Серьезные экономические потери, связанные с утратой здоровья и инвалидностью населения работоспособного возраста от ЗНО, а также высокая стоимость специального лечения — тяжелое бремя для бюджета любой страны.

Рак шейки матки (РШМ) до настоящего времени не даёт лидирующих позиций как одно из самых распространённых злокачественных заболеваний у женщин всех возрастных групп во всем мире. В 2012 году в структуре общей заболеваемости злокачественными новообразованиями у обоих полов он занимал 7 место (3,7% от общей заболеваемости) и 4 место (7,9%) в структуре заболеваемости у женщин [1]. Ежегодно в мире РШМ заболевают свыше 500 000 женщин, из них 79% приходится на развивающиеся страны, где он составляет 15% от числа всех злокачественных новообразований у женщин, тогда как в развитых странах он находится на уровне 4,4% от новых случаев, около 200 000 женщин ежегодно умирают от этого заболевания [1].

В РФ в 2013 году на учете в онкологических диспансерах состояло 15427 больных. За 20 лет (1993—2013 гг.) прирост заболеваемости РШМ в составил 17% [2].

Несмотря на внедрение методов ранней диагностики и современных методов лечения, продолжительность жизни после выявления злокачественного новообразования шейки матки в 2003 году, по сравнению с 2013 годом, практически не изменилась и составила 5,7 года и 5,8 лет соответственно. Статистика беспристрастна: за последние 10 лет РШМ «помолодел» на два года, от этого заболевания умирают все более молодые женщины (средний возраст умерших уменьшился на 23 месяца по сравнению с 2003 годом), а средняя продолжительность жизни больных РШМ увеличилась только на один месяц за последние 10 лет [3].

В последние годы растет заболеваемость РШМ у женщин в возрасте до 40 лет [2, 3]. В РФ за последние 10 лет прирост заболеваемости РШМ в этой возрастной группе составил 63% [2].

Для последних десятилетий характерно стремление к проведению органосохраняющего лечения РШМ, особенно у пациенток молодого возраста. Радикальная трахелэктомия фактически является единственным, вошедшим в международные стандарты, органосохраняющим вариантом лечения для пациенток инвазивным РШМ. Суть операции заключается в выполнении тазовой лимфаденэктомии, резекции шейки матки с влагиалищной манжетой и параметральной клетчаткой, с последующим формированием маточно-влагиалищного анастомоза [4].

Одним из критериев отбора больных для проведения органосохраняющего лечения у больных РШМ является отсутствие признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, стадия IA₁ с инвазией в лимфо-васкулярное пространство, стадии IA₂ и IB₁, поскольку статус лимфатических узлов является важным прогностическим фактором при РШМ ранней стадии, в первую очередь в отношении общей выживаемости, а также основным определяющим фактором лечения [4, 5].

Стандартная хирургическая оценка состояния лимфатических узлов при раннем РШМ представляет собой системную тазовую лимфаденэктомию, которая связана с выраженным болевым синдромом в послеоперационном периоде, а также увеличением продолжительности оперативного вмешательства, увеличением кровопотери, образованием лимфоцеле (20%), лимфедемы (10—15%) и, реже, повреждением нервов или сосудов [5].

Распространенность метастазов в лимфатических узлах при РШМ IB₁ оценивается только в 15—20%, что говорит о том, что примерно 85% пациенток, которым проводится полная тазовая лимфаденэктомия, не получают прямой выгоды, но подвергаются риску ассоциированных заболеваний [5].

Существует гипотеза дозорного узла, которая заключается в том, что если один или несколько дозорных лимфатических узлов отрицательны (отсутствие метастазов), остальные регионарные лимфатические узлы также будут отрицательными. По крайней мере, теоретически, если дозорный узел не обнаруживает признаков метастатического присутствия, можно избежать радикальной лимфаденэктомии, ограничив объем лимфодиссекции удалением сторожевых лимфоузлов.

Общепризнанным также является завершение лимфаденэктомии, если микрометастазы обнаружены в дозорных лимфатических узлах [6].

Поэтому является понятным стремление клиницистов к определению точной стадии заболевания на догоспитальном этапе. Правильная оценка степени распространенности опухолевого процесса на этапе обследования, возможно, в будущем позволила бы избежать радикальной лимфаденэктомии у больных РШМ молодого возраста без метастазов в лимфатические узлы таза, которым планируется проведение органосохраняющего лечения.

Злокачественные опухоли любой локализации непосредственно связаны с гиперкоагуляцией, проявляющейся либо клиническим тромбозом, либо биохимическими аномалиями в коагуляционных параметрах [7].

Развивающиеся коагуляционные аномалии обеспечивают повышенную склонность больных злокачественными новообразованиями к тромбозам и кровотечениям. До 1990-х годов венозная тромбоземболия (ВТЭ), в том числе тромбоз глубоких вен и легочная эмболия, рассматривались преимущественно

венно как осложнение госпитализации для серьезной операции или связывалась с поздней стадии болезни. С тех пор множество проведенных исследований улучшили наше понимание этой проблемы и показали истинный масштаб рак-ассоциированным тромбозом как основной причина заболеваемости и смертности у больных раком. Сообщения о случаях ВТЭ, однако, существенно различаются между исследованиями, в зависимости исследуемого типа рака, и методов отчетности. Абсолютный риск развития рак-ассоциированного тромбоза, который является сложным и многофакторным расстройством, тоже находится под влиянием типа рака и стадии заболевания, а также методов применяемого лечения, таких как химиотерапия и хирургическое лечение.

Причины нарушения гемостаза зависят от определенных факторов риска, которые являются общими и для других категорий пациентов (возраст, иммобилизация, ожирение, тромбозы в анамнезе) [8], а также специфическими для рака, такими как тип опухоли и стадия заболевания, которые могут повлиять на общую вероятность развития тромботических осложнений [9, 10].

Аномалии в одном или нескольких коагуляционных тестах характерны для всех онкологических больных даже без явных тромботических и/или геморрагических проявлений, это связано с тем, что процесс образования фибрина и фибринолиза параллелен развитию злокачественной опухоли [8]. Такие изменения гораздо чаще выявляются у пациентов с метастатическим вариантом заболевания [9, 11], причем развитие гиперкоагуляции многие авторы особенно связывают с неблагоприятным прогнозом [12–14].

Гиперкоагуляция, проявляющаяся биохимическими аномалиями в коагуляционных параметрах, очень часто наблюдается у больных с злокачественными заболеваниями на догоспитальном этапе и во время лечения. [7, 15] В одном исследовании, проведенном на большой группе пациентов, показано, что у онкологических больных концентрация фибриногена повышена в 1,5 раза по сравнению со здоровыми людьми. В этом же исследовании отмечено повышение маркеров внутрисосудистого свертывания: содержания растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) и Д-димера [15].

Данные об изменении показателей гемостаза на догоспитальном этапе у больных РШМ уже получены в некоторых исследованиях. Так, повышение концентрации фибриногена, РФМК определяется у 46% больных РШМ [16, 17]. Интересным представляется установленный в другом исследовании факт, что при проведении лучевой терапии больным РШМ ранее существующая гиперкоагуляция у 19% не имеет тенденции к спонтанной нормализации без проведения антикоагулянтной терапии [17].

К настоящему времени относительно широко освещены нарушения гемостаза у больных с ново-

образованиями поджелудочной железы, желудка, головного мозга, яичников, почки и легкого, гемобластомами и лимфомами, а также с наличием отдаленных метастазов [18, 19]. Все полученные данные свидетельствуют о специфическом воздействии злокачественных новообразований на систему гемостаза, зависящем, вероятно, от биологических особенностей опухоли каждой конкретной локализации. Однако, в доступной литературе существует крайне мало работ, исследующих гемостаз при РШМ. Нам показалось важным оценить частоту нарушений гемостаза у больных РШМ, уточнить влияние степени распространенности опухолевого процесса на систему свертывания крови, а также особенности этого влияния.

Цель исследования — определение закономерностей изменения состояния рутинных показателей сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у больных РШМ в зависимости от распространенности опухоли и оценка возможности их использования в стадировании РШМ.

Материалы и методы

В работе проведено сравнение показателей тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у 130 обследованных больных с установленным диагнозом РШМ (средний возраст $42,8 \pm 10,54$), проходивших первичное обследование в поликлинике МНИОИ им. П. А. Герцена — филиале ФГБУ «НМИЦР» МЗ РФ. Оценивались следующие показатели гемостаза: количество тромбоцитов (референсные значения $180-350 \times 10^9$), АЧТВ (референсные значения 26,0–37,0 сек), протромбиновое время (ПТВ) (референсные значения 10,1–13,7 сек), тромбиновое время (ТВ) (референсные значения 14,6–22,0 сек) фибриноген (референсные значения 2,00–4,00 г/л), растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) (референсные значения менее 4 мг/мкл).

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения Excel. Для статистического анализа и описания показателей использовали среднее значение признака (M) \pm стандартное отклонение (SD), для определения статистической значимости различий — t -критерий Стьюдента. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Для определения точности клинического стадирования пациентки были поделены на группы в зависимости от стадии заболевания, установленной при первичном осмотре и на консилиуме по завершению обследования. Результаты представлены в таблице 1

При анализе данных, представленных в таблице, установлено, что проведение полного клинического обследования позволяет уточнить клиническую стадию заболевания. Обследование, включающее методы лучевой диагностики, приводит к изменению

первичного клинического диагноза в 23,3% случаев, причем в 13,8% — к увеличению стадии заболевания.

Таблица 1. Изменение клинической стадии после проведения полного клинического обследования

Стадия	Первичный прием	После окончания обследования		
		стадия сохранена	стадия уменьшена	стадия увеличена
0 — Ia ₂	17	13	0	4
Ib	53	45	1	7
Ila	15	11	3	1
Ilb	21	14	1	6
IIla-b	21	15	6	0
IV	3	3	0	0
Всего	130	101 (77,7%)	11 (8,5%)	18 (13,8%)

108 больным из 130 обследованных проведено хирургическое лечение и патологоанатомическое исследование операционного материала. Пациентки были поделены на группы в зависимости от стадии заболевания, установленной при первичном осмотре, на консилиуме по завершению обследования и после проведения хирургического этапа лечения и патологоанатомического исследования. На том этапе мы определяли точность этапного клинического стадирования в сравнении с хирургической стадией. При определении точности клинического стадирования установлено, что предоперационные и патоморфологические выводы в целом были согласованы только в 48,1% от первичного этапа и в 58,4% после окончания обследования. Данные представлены в таблице 2

Таблица 2. Изменение клинической стадии после проведения хирургического стадирования и патологоанатомического исследования

Стадия	Первичный прием	После окончания обследования	хирургическое стадирование				
			Стадия сохранена	Уменьшение стадии	увеличение стадии		
					Всего	Местное	Метастатическое
0 — Ia ₂	16	12	9	0	3	3	0
Ib	47	42	25	1	16	5	11
Ila	14	11	3	2	6	0	6
Ilb	17	13	5	3	5	0	5
IIla-b	12	9	8	1	0	0	0
IV	2	2	2	0	0	0	0
Всего	108	89	52	7	30	8	22
% от первично установленной		82,4	48,1	6,5	27,7	7,4	20,4
% от установленной после полного обследования			58,4	7,8	33,7	9,0	24,7

После проведенного патологоанатомического стадирования клиническая стадия в целом сохраня-

ется в 48,1% от установленной на первичном приеме и в 58,4% от установленной после полного обследования, в 51,9% и 41,6% происходит изменение стадии заболевания, причем изменяется в сторону уменьшения в каждом четвертом случае, в сторону увеличения — в ¼ случаев.

Каждый десятый случай увеличения клинической стадии пришелся на 0 — Ia₂ стадию РШМ, причем во всех случаях за счет местного распространения Клиническая стадия Ib подтверждена в 53,2% от установленной на первичном приеме и в 59,5% от уточненной после обследования. Уменьшение стадии установлено в 2,1% и 2,4% соответственно, увеличение — в 34%, и 38% соответственно, в 2/3 случаев этого количества — по метастатическому варианту. На клиническая стадия подтверждена в 21,4% от установленной на первичном приеме и в 27,3% от уточненной после обследования, уменьшена у 14,2% и 18,2% соответственно, увеличена по метастатическому варианту в 42,9% и 54,5% соответственно. IIb клиническая стадия подтверждена в 29,4% от установленной на первичном приеме и в 38,5% от уточненной после обследования, уменьшена у 17,6% и 23,1% соответственно, увеличена по метастатическому варианту в 29,4% и 38,5% соответственно. IIIa-b клиническая стадия подтверждена в 66,6% от установленной на первичном приеме и в 88,8% от уточненной после обследования, уменьшена у 8,3% и 11,1% пациенток соответственно.

Таким образом, проведение полного клинического обследования с использованием методов лучевой диагностики не всегда позволяет определить истинную стадию РШМ. Очевидно, что у каждой второй больной клиническая стадия заболевания после проведения патологоанатомического исследования изменяется. В трех из четырех случаев в группе больных с увеличением стадии заболевания обнаруживаются метастазы в регионарные лимфоузлы, не выявленные лучевыми методами обследования на догоспитальном этапе.

На следующем этапе мы провели сравнение средних значений количества тромбоцитов и показателей плазменно-коагуляционного гемостаза у больных РШМ после проведенного хирургического стадирования с последующим патоморфологическим исследованием. Пациентки были поделены на 4 группы в зависимости от стадии заболевания. Пациентки со стадиями Ib и IIa были объединены в одну группу на основании местного распространения опухоли, не выходящего за пределы матки.

Данные сравнения в зависимости от стадии заболевания представлены в таблице 2.

В общем, у 72,8% обследованных отмечено повышение уровня РФМК выше референсных значений, у 16,7% — изменение уровня фибриногена.

Анализ результатов, представленных в таблице 3, показал, что среднее количество тромбоцитов, АЧТВ, ПТВ и ТВ, фибриногена у больных РШМ остается

Таблица 3. Сравнение показателей тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у больных РШМ в зависимости от стадии заболевания

Показатели Стадии (группы)	Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	АЧТВ, сек	ПТВ, сек	ТВ, сек	Фибриноген, г/л	РФМК, мг/мкл
0-Ia (I)	260,0 \pm 64,8	32,2 \pm 5,42	12,7 \pm 1,4	18,0 \pm 5,9	2,5 \pm 0,7	6,5 \pm 2,3
Ib-IIa (II)	258,12 \pm 61,8	33,3 \pm 4,78	12,2 \pm 1,5	16,7 \pm 2,8	2,7 \pm 0,8	6,6 \pm 3,7
IIb (III)	291,5 \pm 107,9	26,3 \pm 3,24	13,7 \pm 2,7	15,4 \pm 1,4	3,0 \pm 0,2	9,8 \pm 1,8
III—IV (IV)	269,3 \pm 72,4	31,5 \pm 4,8	12,2 \pm 2,0	16,4 \pm 3,0	3,3 \pm 1,0	11,4 \pm 5,6
p для I/IV	>0,05	>0,1	>0,1	>0,1	\leq 0,05	\leq 0,001
p для II/IV					\leq 0,01	\leq 0,001

в пределах референсных значений вне зависимости от стадии заболевания. Однако статистически достоверным оказалось увеличение уровня фибриногена с увеличением стадии заболевания при сохранении средних показателей на уровне референсных значений. Средние показатели фибриногена выше 3,0 г/л отмечены у всех пациенток с местно-распространенным РШМ, выше 3,3 г/л — у пациенток с метастатическим вариантом заболевания.

Повышение средних значений РФМК выше референсных значений выявлено уже у пациенток с микроинвазивным РШМ (группа I) (6,5 \pm 2,3 мг/мкл). Доказано значимое повышение РФМК с увеличением стадии заболевания.

Поскольку имеет место высокая вероятность распространения опухолевого процесса по метастатическому варианту, при любой стадии РШМ, мы провели сравнение средних показателей тромбоцитарного и плазменно-коагуляционного гемостаза в у пациенток с метастатическим вариантом РШМ (группа III), поделенных по следующему принципу: I подгруппа — (стадирование проведено по классификации FIGO (Международная федерация акушеров-гинекологов) — (T1, T2, T3 N1 M0)) составили пациентки, стадия РШМ у которых была подтверждена результатами хирургического стадирования и патологоанатомического исследования, II подгруппа — (стадирование проведено по классификации TNM (Международная классификация злокачественных опухолей — (T1, T2, T3 N1 M0)) составили пациентки, у которых стадия заболевания была установлена на основании клинических и лучевых методов обследования и III подгруппа (TNM = FIGO) составили больные, стадия которым была установлена на основании клинических, лучевых методов, подтверждена после проведения хирургического стадирования и патологоанатомического исследования. Результаты представлены в таблице 4

Из представленных данных следует, что средние значения показателей тромбоцитарного и плазменно-коагуляционного гемостаза практически идентичны во всех трех подгруппах общей группы больных РШМ. Средние значения фибриногена во всех трех группах превышают 3 г/л, а уровень РФМК выше 10 мкг/мл. Следовательно, правомочно предположить, что у больных РШМ у которых I—II стадия заболевания определена на основании клинических и лучевых методов обследования при высоких показателях фибриногена (выше 3,0 г/л) и РФМК (выше 10 мкг/мл) с большой долей вероятности реальная стадия заболевания выше клинически установленной. Эти больные должны подвергаться более тщательному обследованию для уточнения истинной распространенности опухолевого процесса для планирования дальнейшего лечения.

У больных РШМ (с высокими показателями фибриногена и РФМК), которым планируется проведение органосохраняющего лечения, возможно проведение дополнительных методов исследования, позволяющих исключить метастатическое поражение лимфатических узлов таза (биопсия дозорного лимфоузла), что теоретически позволило бы в будущем избежать радикальной лимфаденэктомии.

Выводы

1. Всем больным РШМ на догоспитальном этапе обязательно исследование плазменно-коагуляционного гемостаза.
2. У каждой второй больной РШМ происходит изменение стадии заболевания после проведения хирургического стадирования и патологоанатомического исследования.
3. Чаще всего увеличение стадии заболевания происходит по метастатическому варианту распространения опухолевого процесса (в регионарные лимфоузлы малого таза).

Таблица 4. Средние значения показателей тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у больных III группы (метастатический вариант) РШМ (клиническое и хирургическое стадирование)

Части	Количество больных	Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	АЧТВ, сек	ПТВ, сек	ТВ, сек	Фибриноген, г/л	РФМК, мг/мкл
I	8	248,9 \pm 42,5	31,2 \pm 3,6	11,4 \pm 0,5	16,7 \pm 2,4	3,1 \pm 0,8	10,0 \pm 3,5
II	15	302,12 \pm 11,2	30,9 \pm 4,5	12,4 \pm 2,2	16,9 \pm 3,0	3,7 \pm 1,5	11,3 \pm 5,2
III	22	302,6 \pm 91,8	29,9 \pm 6,3	13,2 \pm 3,4	16,2 \pm 3,4	3,7 \pm 1,3	12,2 \pm 5,9

4. Распространение опухоли за пределы шейки матки оказывает системное влияние на гемостаз, значимо повышая риск гематогенной диссеминации болезни (метастазирования).
5. Повышение маркеров тромбообразования (внутрисосудистого свертывания) — РФМК и уровня фибриногена связано со стадией опухолевого процесса.
6. Рутинные методы исследования гемостаза могут быть использованы для более точного стадирования РШМ на догоспитальном этапе.
7. При уровне фибриногена выше 3,0 г\л и РФМК выше 10 мг\мл реальная стадия заболевания часто выше клинически установленной.

Литература

1. Jemal A., Bray F, M. M. Centeretal M. M. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011. — Vol. 61(2). — P. 69—90.
2. Злокачественные новообразования в России (обзор статистической информации за 1993—2013 гг.). Под общей редакцией А. Д. Каприна, В. В. Старинского. (МНИОИ имени П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦР» МЗ РФ, Российский Центр информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии). М.: 2015. — 510 с.
3. Сушинская Т.В., Жордания К. И., Паяниди Ю. Г. Аналитические аспекты онкологических заболеваний женского населения России. *Онкогинекология.* 2015. — 3. — С. 40—43.
4. Шевчук А.С., Новикова Е. Г. Органосохраняющее лечение больных инвазивным раком шейки матки: эффективность, безопасность и нерешенные проблемы. *Онкогинекология.* 2017; 2: 64—74.
5. Cormier B. Diaz J. P., Shih K., Sampson R. M. et al. Establishing a sentinel lymph node mapping algorithm for the treatment of early cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2011; 122(2):275—80.
6. Louis-Sylvestre C., Evangelista E., Leonard F., Itti E. et al. Sentinel node localization should be interpreted with caution in midline vulvar cancer. *Gynecol Oncol.* 2005; 97(1): 151—4.
7. Prandoni P., Falanga A., Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet. Oncol.* 2005; 6(6): 401—410.
8. Falanga A, Panova-Noeva M., Russo L. Procoagulant mechanisms in tumour cells. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009; 22: 49—60.
9. Alok A. Khorana A. A. Venous Thromboembolism and Prognosis in Cancer. *Thromb Res* 2010; 125(6): 490—493.
10. Сушинская Т.В., Блиникова Л. А., Стуклов Н. И. Оценка активности системы гемостаза у больных раком шейки матки. *Вестник последипломного медицинского образования.* 2016; 1: 40—46.
11. Falanga A., Marchetti M., Vignoli A., Balducci D. Clotting mechanisms and cancer: implications in thrombus formation and tumor progression. *Clin Adv Hematol Oncol* 2003; 1: 673—678.
12. Sorensen H.T. et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2000; 343(25): 1846—1850.
13. Chew H.K. et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006; 166: 458—464.
14. Blom J.W., Vanderschoot J. P., Oostindier M. J. et al. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66329 cancer patients: record of a linkage study. *J Thromb Haemost.* 2006; 4: 529—535.
15. Соменова О. В., Мажуга А. В., Елизарова А. Л. Тромбозы и тромбоэмболии в онкологии. *Газета Российского общества клинической онкологии.* 2015; 4: 13—15.
16. Сушинская Т. В., Стуклов Н. И., Доброхотова Ю. Э., Петров А. Н. Особенности гемостаза у больных раком шейки матки на фоне лечения основного заболевания. *Вестник последипломного медицинского образования.* 2016; 4: 31—37.
17. Макацария А. Д., Воробьев А. В. Проблемы тромбофилии и тромбозов у онкологических больных. Эффективная фармакотерапия в онкологии, гематологии и радиологии. — 2010. — 1. — С. 10—21.
18. Stein P.D., Beemath A., Meyers F. A., et al. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am. J. Med.* 2006; 119: 60—68.
19. Khorana A.A., Francis C. W., Culakova E. et al. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer.* 2005; 104: 2822—2829.

ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМАМИ, СОЧЕТАННЫМИ С ВИЧ И ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С, НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

А. В. Чистякова¹, Н. И. Стуклов¹, М. В. Туманова², М. Г. Дубницкая², Е. П. Сергеева²,
Н. В. Кремнева², А. И. Кашлакова¹, П. А. Семенов¹, А. В. Пивник²

¹ФГАОУВО Российский университет дружбы народов (РУДН), Москва;

²ГБУЗ Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова (МКНЦ им. А. С. Логинова), Москва

Резюме

Актуальность. Определенные варианты лимфом относятся к СПИД-определяющим заболеваниям при ВИЧ-инфекции. До внедрения в клиническую практику высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) (1989—1996 гг) средняя выживаемость ВИЧ-инфицированных больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ) и лимфомой Беркитта составляла 6 месяцев. Благодаря использованию ВААРТ показатели выживаемости таких больных приближаются к общим в популяции без ВИЧ. Коинфицирование вирусами гепатита С (ВГС) и В создает определенные трудности, требующие решения. По данным разных авторов, лекарственная гепатотоксичность при лечении лимфом в сочетании с хроническим гепатитом С (ХГС), развивается в 15% случаев. Частота развития гепатотоксичности у больных лимфомами, коинфицированных ВИЧ и ВГС, не изучена.

По данным работы отдела онкогематологии и вторичных иммунодефицитных состояний Московского Клинического Научного Центра (МКНЦ) им. С. А. Логинова, за период 2011—2016 гг. наблюдались 176 больных лимфомами, в сочетании с ВИЧ. По количеству больных ВИЧ-ассоциированная лимфома Ходжкина (ВИЧ-ЛХ) стоит на втором месте, уступая лишь ДВКЛ. При этом процент больных с коинфекцией вирусом гепатита (С, В или коинфекция С+В) составляет 30%. В свете такой распространенности коинфицирования проблема лечения вирусных гепатитов у данной категории пациентов является крайне актуальной.

Цель: оценить частоту развития и степень лекарственной гепатотоксичности, частоту гематологической токсичности, частоту наступления ремиссии у больных ВИЧ-ЛХ при коинфекции ВГС и при ее отсутствии.

Материалы и методы. В исследование включены 12 больных ВИЧ-ЛХ, получивших химиотерапевтическое лечение по протоколу АВVD в период 2014—2017 гг. Больные рандомизированы на две группы: ВИЧ-ЛХ с коинфекцией ВГС (ВИЧ-ЛХ-ВГС) и ВИЧ-ЛХ без коинфекции (ВИЧ-ЛХ). Сравнимые группы были сопоставимы по возрасту, полу и стадии заболевания.

Результаты. Согласно нашим данным, частота наступления ремиссии ЛХ выше в группе больных без ВГС. Частота развития агранулоцитоза сопоставима в двух группах, статистически значимых различий не обнаружено ($p=0,26$). Степень лекарственной гепатотоксичности и частота ее развития значительно выше в группе больных, коинфицированных ВГС ($p=0,0019$).

Заключение. При лечении больных лимфомой Ходжкина, коинфицированных ВИЧ и ВГС, значительно чаще развивается лекарственная гепатотоксичность, что приводит к несоблюдению сроков введения химиопрепаратов, при этом возникает необходимость приема пациентами гепатопротекторов, что в совокупности приводит к снижению эффективности химиотерапевтического лечения основного заболевания (ЛХ) и к повышению его стоимости. Перспективным путем решения данной проблемы является внедрение новых противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) в лечении ХГС.

Ключевые слова: лимфома, ВИЧ, вирус иммунодефицита человека, ВГС, хронический гепатит С, лекарственная гепатотоксичность

LIVER FUNCTION EVALUATION IN HIV- AND HCV- INFECTED LYMPHOMA PATIENTS UNDERGOING CHEMOTHERAPY

A. V. Chistyakova¹, N. I. Stuklov¹, M. V. Tumanova², M. G. Dubnitskaya², E. P. Sergeeva²,
N. V. Kremneva², A. I. Kashlakova¹, P. A. Semenov¹, A. V. Pivnik²

¹*Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), 6 Miklukho-Maklaya St, Moscow, 117198, Russian Federation;*

²*Moscow Clinical Research Center named by A. S. Loginov, Moscow Healthcare Department, Moscow*

Summary

Introduction. Identified lymphoma variants are AIDS-determining in HIV-infected patients. Before highly active antiretroviral treatment (HAART) was introduced in the clinical practice (1989—1996), overall survival (OS) of HIV-infected patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and Burkitt lymphoma (BL) was 6 months. Since using HAART, OS of such patients have become close to those without HIV. Coinfection with hepatitis C (HCV) and B (HBV) viruses is challenging. Different investigations demonstrate severe drug-induced hepatotoxicity in HCV-positive patients undergoing chemotherapy in 15% of cases.

Drug-induced hepatotoxicity in HIV-HCV-coinfected lymphoma patients has not been adequately explored.

176 HIV-infected lymphoma patients have been observed at the hematology department of Moscow Clinical Research Center named by A. S. Loginov during 2011—2016. HIV-associated Hodgkin lymphoma (HIV-HL) is second only to DLBCL by number of patients. Hepatitis virus (C, B or C+B) coinfection rate is 30%. Thus, problem of viral hepatitis treatment is extremely pertinent in terms of such prevalence of coinfection in this category of patients.

The aim of the study is to evaluate frequency and severity of drug-induced hepatotoxicity, hematological toxicity and remission frequency in HIV-HL patients with and without HCV.

Materials and methods. 12 HIV-HL patients undergoing «ABVD» chemotherapy during 2014—2017 were randomized into two groups: HIV-HL coinfection with HCV (HIV-HL-HCV) and HIV-HL without HCV (HIV-HL). These two groups were comparable by the age, sex and HL stage.

Results. Remission frequency is reported to be higher in the group without HCV. Agranulocytosis frequency is comparable in the two groups, no significant difference was observed ($p=0,26$). Drug-induced hepatotoxicity severity and frequency were significantly higher in HIV-HL-HCV group ($p=0,0019$).

Conclusion. HL HIV-HCV-coinfected patients undergoing chemotherapy develop drug-induced hepatotoxicity more often. It results in courses violation, need in hepatoprotectors, which lead to low efficacy of lymphoma treatment and increasing cost of the treatment. Reducing the new direct-acting antivirals (DAAs) to HCV treatment practice is one approach to solving the problem.

Key words: lymphoma, HIV, human immunodeficiency virus, HCV, chronic hepatitis C, drug-induced hepatotoxicity.

Определенные варианты лимфом, а именно диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ), лимфома Беркитта (ЛБ) и плазмобластная лимфома (ПлБЛ) относятся к СПИД-определяющим заболеваниям при ВИЧ-инфекции. По данным А. В. Пивника и соавт., до внедрения в клиническую практику высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) (1989—1996 гг.) средняя выживаемость ВИЧ-инфицированных больных ДВКЛ и ЛБ составляла 6 месяцев. Благодаря использованию ВААРТ показатели выживаемости таких больных приближаются к общим в популяции без ВИЧ [1].

Коинфицирование вирусами гепатита С (ВГС) и В создает определенные трудности, требующие решения. Клиническая практика демонстрирует более высокую частоту развития гепатотоксичности при лечении таких больных. В литературе в основном описаны результаты лечения ВГС-инфицированных больных ДВКЛ или лимфомой маргинальной зоны (ЛМЗ). При этом выводы ученых о развитии лекарственной гепатотоксичности разнятся.

Группа ученых из Японии при ретроспективном исследовании исходов лечения пациентов с ДВКЛ и ХГС, получавших иммунохимиотерапию с ритуксимабом в период 2004—2011 гг., не получила достоверных различий по развитию гепатотоксичности в двух группах — с ХГС (явления гепатотоксичности отмечены у 7 из 28 больных) и без него (у 35 из 220 больных). В проведенном исследовании ни одному пациенту с ХГС не потребовалось прерывать лечение из-за развития гепатотоксичности [2].

В исследовании Asrani и соавт., включившем 160 пациентов с лимфомой (62% — ДВКЛ, остальное — неагрессивные лимфомы, среди которых лимфома маргинальной зоны — 18%) и ХГС в период с 1995 по 2007 гг., у 15% (24 человека), развилась лекарственная гепатотоксичность во время химиотерапии, что приводило к удлинению сроков между курсами ХТ и в ряде случаев — к прекращению лечения лимфомы [3]. Аналогичные данные получены в исследовании Besson и соавт в 2006 г. [4]. В более ранних исследованиях не показано связи ВГС с развитием тяжелой гепатотоксичности при ХТ лимфомы [5, 6].

В 2014 году опубликованы данные мультицентрового ретроспективного исследования, проведенного в Италии, целью которого явилось создание новой прогностической системы для больных ДВКЛ, инфицированных HCV. В исследование включены 625 больных ДВКЛ-HCV, получавших лечение в 16 гематологических центрах страны в период с 1995—2010 гг. Из них 535 получили лечение СНОР-подобными курсами \pm ритуксимаб (R). У 14% больных развилась тяжелая гепатотоксичность (III и IV степ.), при этом не было отмечено более частого развития гепатотоксичности в группе с ритуксимабом [7]. В 2015 году группа ученых из Китая, проведя исследование 135 HCV-позитивных больных ДВКЛ, пришла к выводу, что наличие ХГС является независи-

мым предиктором летальности (ухудшает прогноз в 9,5 раз) у больных с ДВКЛ [8].

Однако при анализе литературных источников, мы не нашли ни одной работы по изучению гепатотоксичности у коинфицированных ВИЧ и ВГС больных лимфомами.

По данным работы отдела онкогематологии и вторичных иммунодефицитных состояний Московского Клинического Научного Центра (МКНЦ) им. С.А., за период 2011—2016 гг. наблюдались 176 больных лимфомами, в сочетании с ВИЧ. По количеству больных ВИЧ-ассоциированная лимфома Ходжкина (ВИЧ-ЛХ) стоит на втором месте, уступая лишь ДВКЛ. При этом процент больных с коинфекцией вирусом гепатита (С, В или коинфекция С+В) составляет 30%. В свете такой распространенности коинфицирования проблема лечения вирусных гепатитов у данной категории пациентов является крайне актуальной.

Цель работы: оценить частоту развития и степень лекарственной гепатотоксичности, частоту гематологической токсичности, частоту наступления ремиссии у больных ВИЧ-ЛХ при коинфекции ВГС и при ее отсутствии.

Материалы и методы

В исследование включены 12 больных ВИЧ-ЛХ, получивших химиотерапевтическое лечение по протоколу ABVD в период 2014—2017 гг. Больные рандомизированы на две группы: ВИЧ-ЛХ с коинфекцией ВГС (ВИЧ-ЛХ-ВГС) и ВИЧ-ЛХ без коинфекции (ВИЧ-ЛХ). Сравнимые группы были сопоставимы по возрасту, полу и стадии заболевания.

В группу ВИЧ-ЛХ включено 5 больных (3 мужчины и 2 женщины), средний возраст $46 \pm 11,7$ лет (от 28 до 57), из них двое больных были со IIА стадией, один — с IIВ стадией и двое — с IVВ стадией. У троих больных был смешанно-клеточный гистологический вариант ЛХ, у двоих — нодулярный склероз II (NSII).

В группу ВИЧ-ЛХ-ХГС включено 7 пациентов (5 мужчин и 2 женщины), средний возраст $39 \pm 16,1$ лет (от 26 до 73), из них у 1 больного была IA стадия ЛХ, у 1 — стадия IIВ, у 3 — стадия IIIВ и у 2 — стадия IVВ. Гистологические варианты ЛХ были установлены следующие: у 3 пациентов — смешанно-клеточный вариант, у 2 — нодулярный склероз I (NSI) и у 1 — NSII.

Диагноз хронического гепатита С (ХГС) устанавливался на основании выявления анти-HCV антител, данных анамнеза (анти-HCV положительный статус более 6 месяцев), количественного определения РНК вируса (ПЦР) и его генотипа. У всех пациентов из группы ВИЧ-ЛХ-ХГС был Ib генотип. По данным биохимических исследований крови, активность гепатита до начала лечения у всех семи пациентов была минимальная. Оценка степени фиброза печени по разным причинам не произведена ни у одного пациента.

Лабораторные показатели, отражающие функцию печени, оценивались в динамике: перед, во время и после каждого курса химиотерапии. Степень лекарственной гепатотоксичности определялась согласно критериям гепатотоксичности Национального института изучения рака (NCCN, CNC) США, представленными в таблице 1.

Гематологическая токсичность оценивалась при снижении числа лейкоцитов (нейтрофилов) ниже 1000 кл/мкл.

Ответ на лечение расценивался как полная клинико-гематологическая ремиссия в случае исчезновения всех признаков лимфомы (нормализация размеров лимфоузлов, полный регресс очагов в других органах, санация костного мозга, нормализация лабораторных показателей). Частичная ремиссия расценивалась как регресс опухоли на 50% и более.

Статистическая обработка данных проводилась в программе Excel с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считались статистическими значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В группе ВИЧ-ЛХ 3 пациента из 5 получили по 6 курсов ABVD. Двое пациентов не закончили лечение (1 пациент получил 5 курсов и 1—3 курса) в связи с низкой приверженностью лечению. Только у одного из пяти пациентов в этой группе было отмечено однократное изменение уровня печеночных тестов, соответствующее I степени токсичности, не требующее редукции доз химиопрепаратов или назначения гепатопротекторов.

У четверых из пяти пациентов развился агранулоцитоз, что потребовало назначения препаратов гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ): у одного пациента — после первого введения

химиопрепаратов, у одного — после второго, и у двоих пациентов — после четвертого введения ABVD (рис. 1).

Полная клинико-гематологическая ремиссия была констатирована у всех пациентов указанной группы.

Двое из пяти пациентов значительно удлиннили интервалы между введениями препаратов (более 20 дней между введениями) в связи с развитием осложнений: агранулоцитоз, токсическая энтеропатия, псевдомембранозный колит (рис. 2).

Оценить частоту развития анемии в процессе лечения в данной выборке пациентов не представилось возможным в связи с несколькими причинами. У 4 больных из 13 в дебюте заболевания отмечалось вовлечение костного мозга, в связи с чем уровень гемоглобина и количество эритроцитов в процессе лечения у них повышались. Помимо этого, у 5 больных отмечалось развитие гемолитической анемии, как осложнение ВААРТ, им проводилась замена антиретровирусных препаратов с последующим регрессом анемии.

У всех пациентов из группы ВИЧ-ЛХ-ХГС отмечалось развитие лекарственной гепатотоксичности, требующее назначения гепатопротекторов: у 5 пациентов — до II степени, у 2 пациентов — до III степени. У 3 пациентов, помимо назначения гепатопротекторов, дополнительно потребовалось редуцировать дозы химиопрепаратов.

У шести из семи пациентов с коинфекцией вирусным гепатитом С развился агранулоцитоз, требующий назначения препаратов Г-КСФ: у 2 пациентов — после первого введения химиопрепаратов, у троих — после второго введения и у одного пациента — после четвертого введения ABVD (рис. 3).

Из семи пациентов четыре получили полный курс лечения согласно стадии ЛХ, у всех из них констати-

Таблица 1. Критерии гепатотоксичности (NCCN, CTC)

Параметр	Степени гепатотоксичности			
	I	II	III	IV
Щелочная фосфатаза (ЩФ)	< 2,5 раз выше нормы	2,5—5 раз выше нормы	> 5—20 раз выше нормы	> 20 раз выше нормы
Билирубин	1,5 раза выше нормы	> 1,5—3 раза выше нормы	> 3—10 раз выше нормы	> 10 раз выше нормы
Гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП)	< 2,5 раз выше нормы	> 2,5—5 раз выше нормы	> 5—20 раз выше нормы	> 20 раз выше нормы
АСТ	< 2,5 раз выше нормы	2,5—5 раз выше нормы	> 5—20 раз выше нормы	> 20 раз выше нормы
АЛТ	< 2,5 раз выше нормы	2,5—5 раз выше нормы	> 5—20 раз выше нормы	> 20 раз выше нормы
Гипоальбуминемия	> 3 г / дл	3—2 г / дл	< 2 г / дл	—
МНО*	> 1—1,5	> 1,5—2,0	> 2,0	—
Дисфункция / печеночная недостаточность	Нет	Нет	Астерикусис (порхающий тремор)	Энцефалопатия или кома
Портальный кровоток	Норма	Снижен	Реверсивный / ретроградный кровоток	—

* Cancer Therapy Evaluating Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events. Ver.3.0 (CTCAE). March 31, 2003. URL: <http://ctep.cancer.gov>.

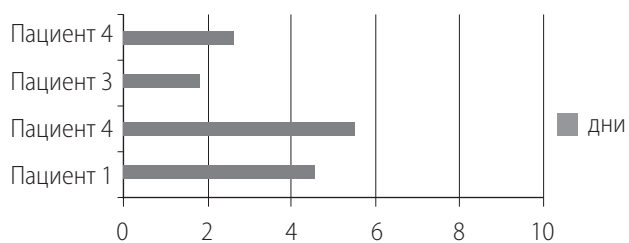


Рис. 1. Средняя длительность миелотоксического агранулоцитоза в группе ВИЧ-ЛХ

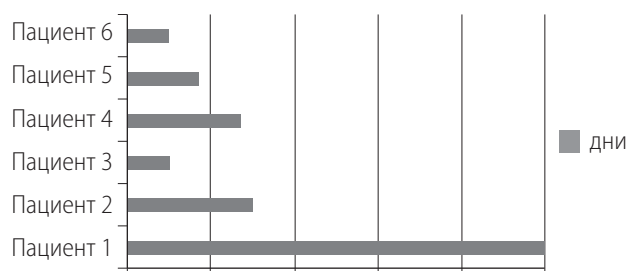


Рис. 3. Средняя длительность миелотоксического агранулоцитоза в группе ВИЧ-ЛХ-ХГС

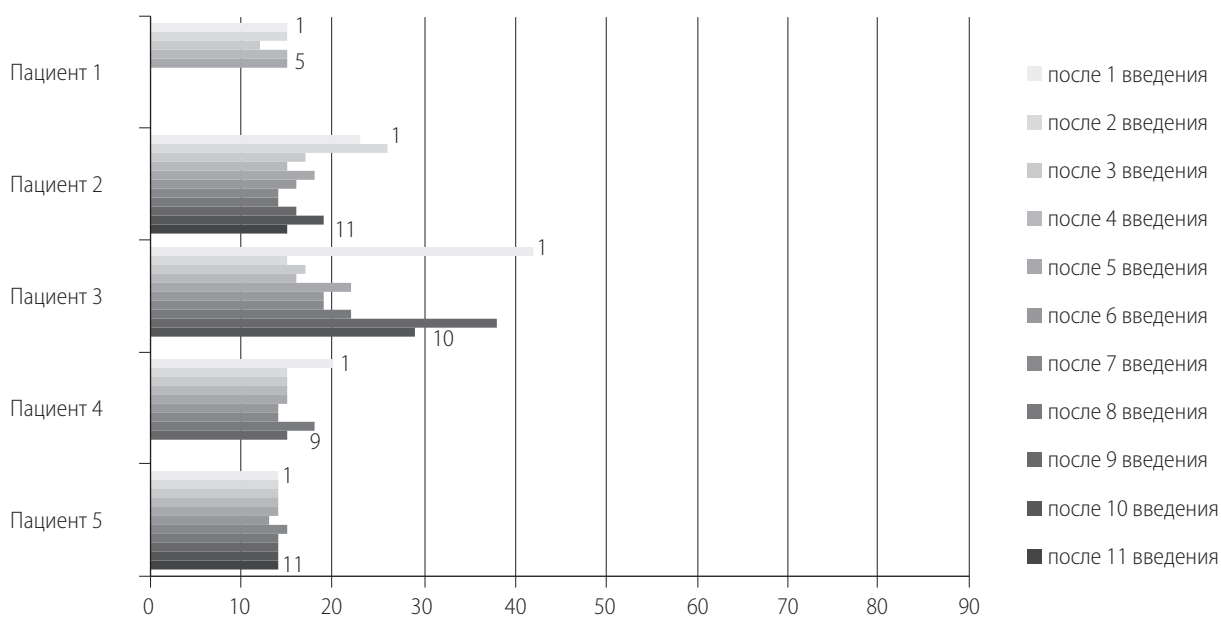


Рис. 2. Длительность интервалов между введениями химиопрепаратов курса ABVD в группе больных ВИЧ-ЛХ в днях

рована полная клинико-гематологическая ремиссия. Один пациент получил 4,5 курса (9 введений), в настоящее время находится на лечении, констатирована неполная ремиссия. Двое из семи пациентов прервали лечение.

Значимые сдвиги сроков введения препаратов (более 20 дней между введениями) отмечались у пяти из семи пациентов в связи с развитием осложнений: лекарственной гепатотоксичности, агранулоцитоза, инфекционных осложнений (пневмония, псевдомембранозный колит), токсической энтеропатии. Интервалы доходили до 86 дней (рис. 4).

Выводы

1. Согласно приведенным результатам, частота наступления ремиссии ЛХ выше в группе больных без ВГС.
2. Частота развития агранулоцитоза сопоставима в двух группах, статистически значимых различий не обнаружено ($p=0,26$).

3. Степень лекарственной гепатотоксичности и частота ее развития значительно выше в группе больных, коинфицированных ВГС ($p=0,0019$). Этим обусловлено более частое несоблюдение сроков введения химиопрепаратов у больных ВИЧ-ЛХ—ХГС, сочетающееся с необходимостью приема пациентами гепатопротекторов, что в совокупности приводит к снижению эффективности химиотерапевтического лечения основного заболевания (ЛХ) и к повышению его стоимости.

Перспективным путем решения данной проблемы является внедрение новых противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) в лечении ХГС. В отделении онкогематологии МКНЦ уже имеется опыт применения ПППД у больных лимфомами, сочетанными с ВИЧ и ВГС. Результаты проводимого лечения будут опубликованы в ближайшем будущем.

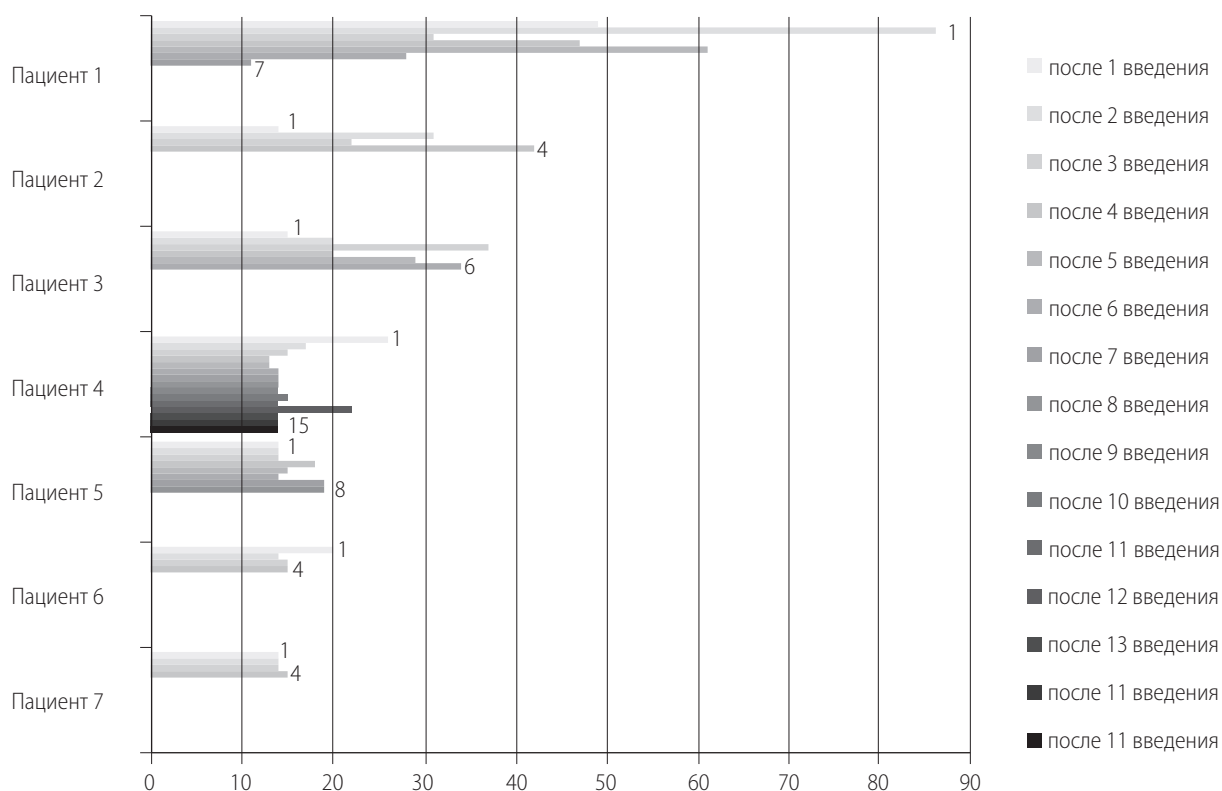


Рис. 4. Длительность интервалов между введениями химиопрепаратов курса ABVD в группе больных ВИЧ-ЛХ-ХГС в днях

Литература

1. Пивник А. В. и соавт. Лимфомы у ВИЧ-инфицированных больных: обзор литературы. *Клин. онкогематол.* 2014; 7(3): 264—77.
2. Hiroki Nishikawa et al. Clinical outcome in diffuse large B-cell lymphoma with hepatitis C virus infection in the rituximab era: A single center experience. *Oncology reports.* 2012; 28: 835—840.
3. Arcaini L, Merli M, Passamonti F, Bruno R, Brusamolino E, Sacchi P, Rattotti S, Orlandi E, Rumi E, et al. Impact of treatment-related liver toxicity on the outcome of HCV-positive non-Hodgkin's lymphomas. *Am J Hematol.* 2009; 85: 46—50.
4. Besson C, Canioni D, Lepage E, Pol S, Morel P, Lederlin P, van Hoof A, Tilly H, Gaulard P, Coiffier B, et al: Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Programs: Characteristics and outcome of diffuse large B-cell lymphoma in hepatitis C viruspositive patients in LNH 93 and LNH 98 Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte programs. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 953—960.
5. Kawatani T, Suou T, Tajima F, Ishiga K, Omura H, Endo A, Ohmura H, Ikuta Y, Idobe Y and Kawasaki H: Incidence of hepatitis virus infection and severe liver dysfunction in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies. *Eur J Haematol.* 2001; 67: 45—50.
6. Zuckerman E, Zuckerman T, Douer D, Qian D and Levine AM: Liver dysfunction in patients infected with hepatitis C virus undergoing chemotherapy for hematologic malignancies. *Cancer.* 1998; 83: 1224—1230.
7. Michele Merli et al. Outcome prediction of diffuse large B-cell lymphomas associated with hepatitis C virus infection: a study on behalf of the Fondazione Italiana Linfomi. *Hematologica.* 2014; 99(3): 489—496.
8. Chen Y-Y, et al. Prognostic impact of hepatitis C virus infection in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy in the context of a novel prognostic index. *Cancer Epidemiology.* 2015; 39 (3): 382—387.

ОЦЕНКА СРАВНИТЕЛЬНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ГИПОМЕТИЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ДЕЦИТАБИНОМ И АЗАЦИТИДИНОМ

Г. А. Дудина

ГБУЗ Московский клинический научный центр имени А. С. Логинова ДЗМ, Москва

Резюме

Актуальность. Миелодиспластический синдром (МДС) — гетерогенное заболевание кроветворной системы, характеризующееся длительно персистирующими цитопениями, дисмиелопоэзом и высокой частотой трансформации в острый лейкоз. Остается достаточно много нерешенных вопросов в выборе пациента для назначения той или иной схемы лечения, в прогнозировании возможных осложнений.

Цель исследования: разработать новые подходы к патогенетической терапии на основе сравнительной характеристики существующих схем лечения гипометилирующими препаратами пациентов с различными вариантами МДС.

Материалы и методы. В исследование включено 65 пациентов: 34 женщины (52%) и 31 мужчина (48%). Медиана возраста составила 71 год (42—88 лет), 78% больных были старше 65 лет. Верификация диагноза выполнялась в соответствии с критериями классификации опухолей кроветворной и лимфоидной ткани ВОЗ 2008 г. Риск прогрессирования в ОЛ определялся с использованием международной шкалы IPSS. Для уточнения наличия цитогенетических аномалий и дальнейшей стратификации риска прогрессирования заболевания всем пациентам проведено цитогенетическое исследование стандартным GTG методом с обязательным исследованием не менее 20 метафаз. С целью оценки сравнительной эффективности проведена оценка токсичности, категории ответа после 4-х курсов терапии, общей и двухлетней выживаемости при применении трех (Dac3) и пятидневных схем (Dac5) лечения децитабином и 7-дневной схемы лечения азацитидином (Aza) в группах пациентов, идентичных по варианту заболевания.

Результаты. Общая выживаемость (ОВ) составила в группе Aza — 27,4 мес. против Dac3 — 22,4 мес. и Dac5 — 11,1 мес. При этом двухлетняя выживаемость выглядела следующим образом: Aza — 70,1±10,2%, Dac3 — 45,0±11,1%, Dac5 — 4,8±4,6%. Таким образом, терапия азацитидином показала статистически значимое преимущество в ОВ и 2-летней выживаемости по сравнению с режимом Dac5 и лучшие показатели по сравнению с режимом Dac3. У пациентов, получавших децитабин, наблюдались более частые эпизоды цитопении, 3 и 4 степени инфекционные эпизоды по сравнению с группами Aza и Dac5. Мы обнаружили, что при этом пациенты группы Aza и Dac3 показали сравнимую эффективность по общему ответу.

Ключевые слова: миелодиспластический синдром, гипометилирующая терапия, азацитидин, децитабин.

HYPOMETHYLATING THERAPY WITH DECITABINE VS AZACYTIDINE COMPARATIVE EFFICACY EVALUATION

G. A. Dudina

A. S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia.

Abstract

Myelodysplastic syndrome (MDS) is a heterogeneous blood disorder characterized by long-lasting cytopenia, disorder of myelopoiesis and high rates of acute leukemia transformation. There are still many unsolved problems in choosing therapy protocols and prognosing potential complications.

The aim of the study was to elaborate new pathogenic therapy strategies with hypomethylating drugs in MDS patients.

Materials and methods. 65 patients, 34 women (52%) and 31 men (48%) were enrolled in the study. The median of age was 71 year (42—88), 78% of patients were older than 65 years. Diagnosis verification was performed by WHO classification of the myeloid neoplasms and acute leukemia, 2008. Progression to acute leukemia risk was assessed by IPSS (International Prognostic Scoring System) scale. Cytogenetic study with standard GTG method examining more than 20 metaphases was performed in all the patients to evaluate the progression risk. Toxicity, response to treatment, overall and two-year survival were evaluated in patients with similar MDS variant after 4 cycles of the following treatment regimens: 3-days (Dac3) and 5-days (Dac5) of decitabine and 7-days of azacytidine (Aza).

Results. Overall survival in the Aza group was 27.4 months compared to Dac3 — 22.4 months and Dac5 — 11.1 months. The two-year survival rate was as follows: Aza — $70.1 \pm 10.2\%$ Dac3 — $45.0 \pm 11.1\%$, Dac5 — $4.8 \pm 4.6\%$. Thus, azacytidine therapy showed a statistically significant benefit in overall survival and two-year survival compared with Dac5 protocol and better performance than Dac3 protocol. Patients receiving decitabine had more frequent episodes of cytopenia, grade 3 and grade 4 infectious episodes compared to the Aza and Dac5 groups. We found that patients of the Aza and Dac3 group showed comparable efficacy in the general response

Key words:

myelodysplastic syndrome, hypomethylating therapy, azacytidine, decitabine

Актуальность

Миелодиспластический синдром (МДС) — гетерогенное заболевание кроветворной системы, характеризующееся длительно персистирующими цитопениями, дисмиелопоэзом и высокой частотой трансформации в острый лейкоз с широким спектром клинических проявлений, морфологических черт и цитогенетических отклонений [1, 2]. Заболевание характеризуется низкой продолжительностью жизни пациентов и быстрой трансформацией, как правило, в острый миелобластный лейкоз. МДС характерен преимущественно для пожилых людей: более 70% пациентов заболевают в возрасте старше 65 лет, лишь 10% — до 50 лет [3, 4]. При отсутствии лечения общий срок выживания больных составляет в среднем 0,4 года для больных с высоким риском прогрессирования в острый лейкоз и 3,7 лет с низким риском прогрессирования. Наиболее частые причины смерти: некурабельная анемия, инфекционные осложнения, тяжелый геморрагический синдром, дисфункция сердечно-сосудистой и гепатобилиарной систем вследствие посттрансфузионной перегрузки железом. Трансформация в острый миелобластный лейкоз (ОМЛ), происходящая у 30% пациентов в течение первого года жизни с момента постановки диагноза, приводит к смерти 80% больных [5, 6]. Таким образом, более 60% пациентов с МДС погибают в течение первых трех лет с момента постановки диагноза. Прогноз в отношении продолжительности жизни и качества жизни у пациентов с МДС значительно улучшился в последние годы [7]. С момента внедрения в клиническую практику патогенетических гипометилирующих препаратов, таких как азацитидин и децитабин, поменялась парадигма лечения МДС. Влияние гипометилирующей терапии на процесс гиперметилирования ДНК, что является одним из ключевых патогенетических механизмов развития дисплазии кроветворения, существенным образом изменило возможности лечения МДС. Однако, остается достаточно много нерешенных вопросов в выборе пациента для назначения той или иной схемы лечения, в прогнозировании возможных осложнений [8]. Выполненная собственная работа, показавшая высокую эффективность азацитидина и децитабина при МДС, а так же сравнение эффективности азацитидина с результатами международных клинических исследований [9, 10], послужила основанием для дальнейших исследований проблемы улучшения эффективности гипометилирующей терапии. В связи с этим, было проведено одноцентровое ретроспективное клиническое исследование, направленное на оценку сравнительной эффективности гипометилирующей терапии децитабином (двух схем лечения) и азацитидина.

Цель данного исследования: разработать новые подходы к патогенетической терапии на основе сравнительной характеристики существующих схем ле-

чения гипометилирующими препаратами пациентов с различными вариантами МДС.

Материалы и методы. Верификация диагноза выполнялась в соответствии с критериями классификации опухолей кроветворной и лимфоидной ткани ВОЗ 2008 г. Риск прогрессирования в ОЛ определялся с использованием международной шкалы IPSS. Вариант миелодиспластического синдрома базировался на следующих показателях: количество бластных клеток в костном мозге, цитопенический синдром (представленном в 1, 2 или 3-х ростках кроветворения), изменения кариотипа. Для уточнения наличия цитогенетических аномалий и дальнейшей стратификации риска прогрессирования заболевания всем пациентам проведено цитогенетическое исследование стандартным GTG методом с обязательным исследованием не менее 20 метафаз. Больные были поделены на три группы различных вариантов кариотипа: нормальный кариотип — 46XX или 46XY, комплексный — более 3 хромосомных aberrаций и все другие аномалии кариотипа.

С целью оценки сравнительной эффективности проведена оценка токсичности, категории ответа после 4-х курсов терапии, общей и двухлетней выживаемости при применении трех (Dac3) и пятидневных схем (Dac5) лечения децитабином и 7-дневной схемы лечения азацитидином (Aza) в группах пациентов, идентичных по варианту заболевания. Лечение оценивали как эффективное при отсутствии прогрессии заболевания. Общую выживаемость рассчитывали с момента назначения азацитидина или децитабина. Оценка безопасности состояла из оценки гематологической и негематологической токсичности.

В настоящее исследование включались пациенты с числом бластов в костном мозге и периферической крови менее 20%. Единственным дополнительным критерием включения был возраст старше 18 лет, набор пациентов осуществлялся по неселективному принципу.

Исходные характеристики пациентов. В данное исследование были включены 65 пациентов: 34 женщины (52%) и 31 мужчина (48%). Медиана возраста составила 71 год (42—88 лет), причем 78% больных были старше 65 лет. Исходные характеристики пациентов были близки между собой и представлены в табл. 1 Пациенты до назначения гипометилирующей терапии цитостатического лечения не получали.

Как видно из таблицы 1 группы пациентов с достаточно высоким индексом коморбидности, были сопоставимы по количеству пациентов, стадии заболевания, возрасту и полу.

Результаты

1 группа больных (Dac3) (n = 22 пациентов) получала децитабин в дозе 15 мг/м² каждые 8 часов путем непрерывной 3-часовой инфузии в течение 3 дней. Суммарная доза препарата за 1 цикл лечения составляла

Таблица 1. Характеристика больных

Показатель	1 Гр. 3-дневной децитабина (Dac3) — 22 чел.	2 Гр 5-дневной децитабина (Dac5) — 21 чел.	3 Гр. азацитина (Aza) — 22 чел.
Возраст (медиана/диапазон)	73 (56—86 лет)	70 (54—81 год)	69 (44—82 года)
Пол (мужчины/женщины)	10/12	11/10	13/9
Риск прогрессирования по шкале IPSS Промежуточный Высокий	9 чел. 13 чел.	10 чел. 11 чел.	9 чел. 13 чел.
Средний индекс коморбидности	5 баллов	4 балла	5 баллов
Среднее число бластов в костном мозге	11±3,1%	10,5±2,8%	11,5±2,6%
Потребность в гемотрансфузиях до лечения	100% (20 чел.)	88% (20 чел.)	100% (22 чел.)

Таблица 2. Уровень ответа на гипометилирующую терапию у пациентов с промежуточным 2 и высоким риском МДС

Уровень ответа	Dac3 (22 больных)	Dac5 (21 больной)	Aza (22 больных)
Полный ответ (ПО)	2 (9%)	1 (4%)	2 (9%)
Частичный ответ (ЧО)	6 (27%)	2 (9%)	8 (36%)
Гематологическое улучшение (ГУ)	4 (18%)	5 (23%)	5 (18%)
Общая частота (ПО+ЧО+ГУ)	12 (47%)	8 (36%)*	15 (63%)*
Трансформация в острый лейкоз	4 (18%)	6 (31%)	4 (18%)

*p<0,05

135 мг/м². За время наблюдения всего проведено от 2 до 18 циклов. Среднее количество 13.

Вторая группа пациентов (Dac5) (n=21) лечилась 5-дневной схемой лечения. В дозе 20 мг/м² с 1 по 5 день. Суммарная доза препарата за 1 цикл — 100 мг/м². Всего проведено от 1 до 20 циклов лечения. Среднее количество 14.

Третья группа пациентов (n=22) лечение азацитином (Aza) в дозе 75 мг/м² с 1 по 7 день. Суммарная доза препарата за 1 цикл составила 375 мг/м². Среднее количество циклов 13, от 3 до 19 циклов.

Оценка сравнительной эффективности лечения в трех группах пациентов, выполненная стандартно после 4 курса терапии, представлена в таблице 2.

Частота ответа на лечение после проведения 4 курсов (ОО) оказалась следующей: в группе Dac3 — 12 чел. (47%), Dac5 — 8 чел. (36%), Aza — 15 чел. (63%). Полученные результаты выявили статистически достоверную разницу частоты ответа между группами Aza и Dac5. Между двумя схемами лечения децитабином также определялась значительная разница общего ответа. Длительность ответа после отмены лечения была практически одинакова во всех группах и составила в среднем 6,5 месяцев. Терапия считалась неэффективной и прекращалась лишь в случаях прогрессии заболевания. После проведения 4 курсов трансформация в острый лейкоз зафиксирована в группе Dac5 в два раза выше, чем в двух других группах. Потребность в гемотрансфузионной терапии: среди больных, нуждающихся на момент включения в исследование в переливаниях эритроцитов, доля тех, у кого потребность в переливаниях уменьшилась после 4 курсов терапии, оказалась практически одинако-

вой в группе Dac3 и Aza и составила 35%. У пациентов на 5-дневной терапии потребность в гемотрансфузиях снизилась на 17%

Дальнейшая тактика лечения оценивалась после проведения 6 курсов лечения гипометилирующим препаратом и определялась вариантом гематологического ответа. Пациенты продолжали получать гипометилирующую терапию в случае отсутствия трансформации в острый лейкоз с увеличением межкурсовых интервалов до 8 недель.

Оценивая токсичность данного лечения, изучались гематологические и негематологические осложнения. Наиболее распространенными побочными эффектами были гематологические осложнения: лейкопения, тромбоцитопения, анемия. В группе пациентов с 3-дневной схемой лечения чаще наблюдались лихорадка, требующая в/в введения антибактериальных средств (по сравнению с азацитином — 42% пациентов против 24%). Тем не менее, из-за осложнений, среди всех участников лишь 2 участника прекратили лечение в группе децитабина 5-дневной схемы (инфильтративный туберкулез в 1 случае и пневмония, осложнившаяся эмпиемой плевры во втором). Осложнения как гематологические, так и негематологические наблюдались, как правило, при проведении первых двух циклов терапии. В случае получения гематологического ответа пациенты во всех группах переносили лечение без сопутствующих инфекционных эпизодов.

Основным сравнительным результатом наблюдения стала общая выживаемость пациентов при различных схемах гипометилирующей терапии. Результаты представлены на рис. 1.

Общая выживаемость по группам терапии

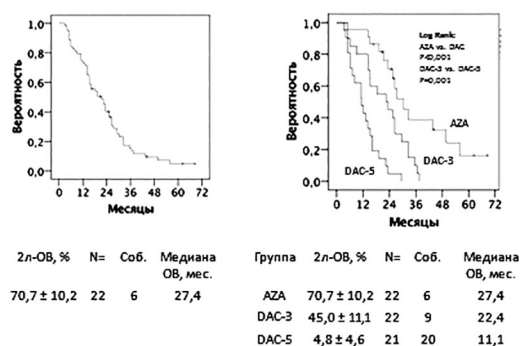


Рис. 1. Сравнительная характеристика ОВ в группах Aza и Dac

Проведенный анализ показал, что у больных МДС промежуточного 2 и высокого риска эффективность лечения азациитидином, превышает эффективность терапии децитабином: медиана общей выживаемости Aza — 27,4 мес. Тогда как в группах лечения децитабином этот показатель составил лишь 22,4 мес. в Dac3 и 11,1 мес. в Dac5. При этом 2-летняя выживаемость составила Aza — 70,7 ± 10,2%, Dac3 — 45 ± 11,1%, Dac5 — 4,8 ± 4,6%. Этот результат не смотря на неселективность пациентов, принимающих участие в исследовании, согласуется с результатами нескольких международных исследований [9, 10].

Обсуждение

В течение многих лет для пациентов с диагностированным МДС было мало привлекательных вариантов лечения, не считая симптоматической или паллиативной терапии [11]. Только для небольшого количества молодых пациентов с хорошим общим состоянием и наличием донора с соответствующим лейкоцитарным антигеном HLA подходила трансплантация аллогенных стволовых гемопоэтических клеток. Схемы химиотерапии, аналогичные тем, что назначают пациентам с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), в основном слишком токсичны для рутинного применения у пожилых пациентов с МДС (средний возраст установления диагноза 65 лет), причем у многих пациентов после столь агрессивной цитостатической терапии больше никогда не восстанавливается гемопоэз [12]. Гипометилирующая терапия клинически эффективна для лечения больных МДС, увеличивая срок до развития ОМЛ или до смерти.

Литература

1. Кострома И. И., Грицаев С. В. Гематологическое улучшение — вариант благоприятного противоопухолевого ответа на лечение азациитидином при острых миелоидных лейкозах и миелодиспластических синдромах. Клиническая онкогематология. 2015; 8(4): 4—8.
2. Семочкин С. В., Толстых Т. Н., Румянцев А. Г. Миелодиспластические синдромы: терапевтические проблемы и решения. Онкогематология. 2012; 2: 57—67.
3. American Cancer Society. What are myelodysplastic syndromes? Available at: www.Cancer.org/docroot/cric/content

Прогноз в отношении продолжительности жизни и качества жизни у пациентов с МДС значительно улучшился в последние годы. Тем не менее, пациенты часто по-прежнему недостаточно прогнозируемы при лечении гипометилирующей терапией [13, 14]. Проведенное клиническое исследование по изучению сравнительной эффективности различных схем гипометилирующей терапии имеет большое значение для клинической науки и практики. Важно подчеркнуть, что данное исследование было проведено на большой, репрезентативной неселективной группе пациентов. Лечение пациентов с МДС в реальной практической работе гематолога имеет свои особенности и связана с формированием неселективных групп больных с разной предпочтительностью гемотрансфузионной терапией, тяжестью клинических проявлений болезни, а также, как правило, высокими индексами коморбидности, обусловленными наличием множественной сопутствующей патологии возрастной группы пациентов. Тем не менее, не смотря на высокую стоимость гипометилирующей терапии, сопутствующие возможные осложнения лечения — выбор определенного варианта данного лечения позволяет значительным образом повлиять на прогноз заболевания.

Закключение. Проведенное исследование показало, что азациитидин при миелодиспластическом синдроме промежуточного 2 и высокого риска обладает более высокой непосредственной и отдаленной результативностью. В результате проведенного исследования получены следующие результаты: общая выживаемость (ОВ) составила в группе Aza — 27,4 мес. против Dac3 — 22,4 мес. и Dac5 — 11,1 мес. При этом двухлетняя выживаемость выглядела следующим образом: Aza — 70,1 ± 10,2%, Dac3 — 45,0 ± 11,1%, Dac5 — 4,8 ± 4,6%. Таким образом, терапия азациитидином показала статистически значимое преимущество в ОВ и 2-летней выживаемости по сравнению с режимом Dac5 и лучшие показатели по сравнению с режимом Dac3. У пациентов, получавших децитабин, наблюдались более частые эпизоды цитопении, 3 и 4 степени инфекционные эпизоды по сравнению с группами Aza и Dac5. Мы обнаружили, что при этом пациенты группы Aza и Dac3 показали сравнимую эффективность по общему ответу. Полученные данные следует соотносить с достаточно трудными клиническими ситуациями, в которых было реализовано лечение. Это определялось основной идеей работы, воспроизводившей в рамках большого одноцентрового ретроспективного сравнительного клинического исследования III фазы — модель лечения в реальной клинической практике.

4. Myelodysplastic Syndromes Foundation. Frequently asked questions about MDS. Available at: www.mds-foundation.org/patientinfo.htm Accessed May 19, 2006.
5. Kurzrock R. Myelodysplastic syndrome overview. *Semin Hematol.* 2002; 39: 18—25.
6. Myelodysplastic Syndromes Foundation, Bennet JM. The myelodysplastic syndromes: a review for patients, families, and health care professionals.
7. Cazzola M, Malcovati L. Myelodysplastic syndromes — coping with ineffective hematopoiesis *N Engl J Med* 2005; 3 (52): 536—38.
8. Troy JD, Atallah E, Geyer JT, Saber W. Myelodysplastic syndromes in the United States: an update for clinicians. *Ann Med.* 2014; 46(5): 283—289.
9. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood.* 2009;114(5): 937—951.
10. Lee YG, Kim I, Yoon SS, Park S, Cheong JW, Min YH et al. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2012; 120 (12): 2454—2465.
11. Mixue Xie,1 Qi Jiang,2,3 Yanhui Xie1. Comparison Between Decitabine and Azacitidine for the Treatment of Myelodysplastic Syndrome: A Meta-Analysis With 1392 Participants. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, 2014, 2152—2650
12. Seongseok Yun, Nicole D. Vincelette, Ivo Abraham, Keith D. Robertson, Martin E. Fernandez-Zapico and Mrinal M. Patnaik. Targeting epigenetic pathways in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: a systematic review of hypomethylating agents trials. *Clin Epigen* 2016; 8: 68
13. Tefferi A, Vardiman JW. Myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med.* 2009; 361 (19): 1872—1885.
14. Garcia-Manero G, Fenaux P. Hypomethylating agents and other novel strategies in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol.* 2011; 29 (10): 516—523.
15. Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2014; 89(1): 97—108.

НУТРИТИВНАЯ ПОДДЕРЖКА В ЛЕЧЕНИИ ОНКОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

М. Ю. Кукош^{1,2}, М. Д. Тер-Ованесов^{1,2}, А. С. Габоян^{1,2}, А. В. Левицкий^{1,2}

¹Российский университет дружбы народов, Россия, г. Москва;

²ГБУЗ Городская клиническая больница № 40 ДЗМ

Резюме.

На сегодняшний день нутритивная поддержка является неотъемлемым компонентом протоколов ведения больных при различных вариантах противоопухолевого лечения: операции, химиотерапии, химиолучевой терапии. Все большее распространение в онкохирургии получает революционное направление ускоренной реабилитации — ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) или fast-track surgery, в котором ключевое значение уделяется исключению предоперационного голодания и раннему началу послеоперационного питания. Представлены показания к применению протокола ERAS в онкохирургии, сформулированы принципы энтерального и сипингового питания в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: нутритивная недостаточность, белково-энергетическая недостаточность, нутритивная поддержка, ERAS в онкохирургии, энтеральное питание.

NUTRITIVE SUPPORT IN TREATMENT ONCOSURGICAL PATIENTS

M. Y. Kukosh^{1,2}, M.D. Ter-Ovanesov^{1,2}, A.S. Gaboyan^{1,2}, A.V. Levitsky^{1,2}

¹*Peoples' Friendship University of Russian, Russia, Moscow;* ²*City Clinical Hospital № 40*

Abstract.

To date, nutritional support is an integral component of the protocol for managing patients with different variants of antitumor Treatment: surgery, chemotherapy, chemoradiotherapy. Increasingly, space in oncosurgery gets a revolutionary direction accelerated Rehabilitation — ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) or fast-track surgery, in which the key importance is given to the elimination of preoperative fasting and early onset of postoperative nutrition. Indications for ERAS protocol in oncosurgery, formulated the principles of enter- and post-operative feeding in the postoperative period.

Key words:

nutritional insufficiency, protein-energy insufficiency, nutri-effective support, ERAS in oncosurgery, enteral nutrition.

Нутритивная недостаточность (НН) широко распространена среди онкологических больных. По данным ESPEN частота белково-энергетической недостаточности колеблется от 46 до 88% и в своем крайнем проявлении (рефрактерной кахексии) является нередкой причиной смерти [1–3].

Но даже если на момент постановки диагноза пищевой статус пациента удовлетворительный, его снижения быстро развивается на фоне агрессивного противоопухолевого лечения. В то же время даже небольшая потеря массы тела (5% и более за 1 мес.) на момент постановки диагноза онкологического заболевания ассоциируется с ухудшением прогноза заболевания. Так, при проведении радикального курса химиолучевого лечения по поводу колоректального рака (КРР), который занимает от 6 до 8 недель, потеря веса на фоне прогрессирующего дефицита макро- и микронутриентов, а также отрицательного азотистого баланса, преобладания катаболических процессов превышает 20% [7]. Ситуация усугубляется при развитии мукозитов различной степени выраженности.

В «красной зоне риска» находятся пациенты, страдающие злокачественными опухолями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), орофарингеальной зоны, мелкоклеточным и немелкоклеточным раком легкого [1, 4].

Причины развития нутритивной недостаточности у онкологических больных разнообразны: первичная анорексия, ксеростомия, дефекты зубного ряда, синдром мальабсорбции, нарушение моторики ЖКТ, мукозиты, тошнота и рвота, неадекватно купированный хронический болевой синдром.

При этом НН негативно влияет на ответ опухоли на лечение, общую и безрецидивную выживаемость. С. М. Prado с соавт. доказали, что достаточное содержание скелетной мышечной ткани во многом определяет приемлемую переносимость химиотерапии. Потеря скелетной мышечной ткани в процессе опухолевого процесса связана с прогрессированием заболевания. Дефицит мышечной ткани является независимым предиктором тяжести токсических реакций. Пациенты с потерей мышечной ткани попадают в группу риска передозировки химиопрепаратов, повышенной токсичности, что вызывает необходимость редукции дозы, откладывания лечения, а при самом неблагоприятном исходе — в отказе от специализированного противоопухолевого лечения [8]. Эти факты свидетельствуют о крайней важности рассмотрения вопросов оптимальной НП, а также о необходимости регулярного рутинного мониторинга нутритивного статуса (НС) в 100% клинических случаев.

Все большее распространение в онкохирургии получает революционное направление ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) или fast-track surgery, в котором ключевое значение уделяется исключению предоперационного голодания и раннему началу энтерального питания в послеоперационном периоде.

За более чем 25 летний опыт применения ERAS в разных областях хирургии накоплен большой клинический опыт. Непосредственные и отдаленные результаты в пользу fast-track surgery: снижение риска послеоперационных осложнений; более быстрое восстановление функции кишечника; отсутствие разницы в летальности (в течение 4 нед после операции); и в частоте повторных госпитализаций [10]. Одним из базисных принципов ERAS является отсутствие предоперационной подготовки в ее классическом представлении (т.е. замену голодания накануне и в день операции приемом специализированного питания), ранняя отмена инфузионной терапии, раннее начало НП. Известно, что инсулин является мощным противовоспалительным агентом [5], а инсулинрезистентность — один из основных факторов операционного стресса. Устранением голодания из предоперационного и раннего послеоперационного периода достигается снижение инсулинрезистентности и уменьшение хирургического стресса [9]. Таким образом, НП является важнейшим компонентом ERAS-протоколов при онкологических операциях.

В нашей онкологической клинике разработаны показания к применению протокола ERAS в онкохирургии: абдоминальная хирургия (в т.ч. расширенные и комбинированные вмешательства при раке желудка, поджелудочной железы, КРР), торакальная хирургия (рак пищевода, рак легкого), а также онкогинекологические операции. Важно понимать необходимость селективного внедрения элементов ERAS при различных злокачественных новообразованиях и объемах хирургических вмешательств, а также осуществлять беспристрастный аудит результатов лечения и собственных осложнений.

Воздействие на инсулинрезистентность нами осуществляется путем замены голодания накануне операции приемом специализированного питания, а в день операции пациент принимает 15% раствор глюкозы за 3 часа до начала оперативного вмешательства. При этом нами не отмечено каких-либо осложнений. Послеоперационный период, согласно ERAS-протоколу, характеризуется ранним началом энтерального питания. После гастрэктомии энтеральное питание через назоеюнальный зонд нами начиналось с 3-х суток (500 мл), с ритмом введения 30 мл/час, на 4-е сутки объем энтерального питания достигал 1200 мл с ритмом введения 70 мл/час. При этом применялись стандартные специализированные смеси. На 5-е сутки после рентгенологического контроля состоятельности анастомоза пациентов переводили на сипинговое (пероральное) питание. Оптимальным сипингом с целью проведения активной НП следует считать препарат с высоким содержанием белка в малом объеме [2, 6]. Парентеральное питание проводилось с 1-х до 3-х суток. Таким образом, базовый уровень энергии для пациента составлял 18 кКал/кг/сут., к 3–4-м суткам достигал 20 кКал/кг/сут., к 7–8-м суткам — 25 кКал/кг/сут. Белок — 1,2–2,0 г/кг/сут.

Критериями выписки пациента из стационара в рамках ERAS- протокола являлись: восстановление функции ЖКТ, возможность пациентом себя обслуживать и адекватно питаться, возможность наблюдения лечащим врачом в Дневном стационаре (преемственность курации пациента).

Заключение

Обязательное определение нутритивного статуса, ранняя диагностика алиментарной недостаточности,

своевременно начатая адекватная нутритивная поддержка, позволяющая полностью реализовать программы противоопухолевого лечения и снизить частоту развития токсических реакций, должны стать неотъемлемой частью комплексного подхода в лечении онкологических больных. Особое внимание нутритивной поддержке следует уделять при ведении больных онкологического профиля согласно протоколам ERAS.

Литература

1. Marian M., Roderts S. *Clinical Nutrition for Oncology Patients*. Sudbury, Massachusetts, 2010. P. 463.
2. Снеговой А. В., Кононенко И. Б., Ларионова В. Б., Манзюк Л. В., и др. Практические рекомендации по коррекции синдрома анорексии-кахексии у онкологических больных // *Злокачественные опухоли*. 2015. № 4, спецвыпуск. С. 412—416.
3. Del Fabbro E., Inui A., Strasser F. *Cancer Cachexia. Pocket book for cancer supportive care*. Springer Healthcare, 2012.
4. ESMO Handbook of nutrition and cancer. Ed. By Henk van Halteren, Aminah Jatoi, 2014. P. 101.
5. Henriksen MG, Hessov I, Dela F., et al. Effects of preoperative oral carbohydrates and peptides on postoperative endocrine response, mobilization, nutrition and muscle function in abdominal surgery. // *Acta Anaesthesiol. Scand.*-2003.v.47.P.191—199.
6. Laviano A., Rianda S., Molino A., Fanelli F. R. Omega-3 fatty acids in cancer. // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.*-2013. v. 16(00). P. 1—6.
7. Lin A., Jabbari S., Worden F. P., et al. Metabolic abnormalities associated with weight during chemoradiation of head and neck cancer. // *Int.J.Rad.Biol.Phys.*-2005.-vol.63.-P. 1413—1418.
8. Prado CM, Antoun S, Sawyer MB., Baracos VE. Two faces of drug therapy in cancer: drug-related lean tissue loss and its adverse consequences to survival and toxicity. // *Current Opin. Nutr. Metab. Care.*-2011. v. 14(3). P. 250—4.
9. Svanfeldt M., Thorell A., Hausel J., et al. Randomized clinical trial of the effect of preoperative oral carbohydrate treatment on postoperative whole body protein and glucose kinetics. // *Br. J. Surg.*-2007.v.94.P.1342—1350.
10. Yin X, Zhao Y., Zhu X. Comparison of fast track protocol and standard care in patients undergoing elective open colorectal resection: a meta-analysis update. *Appl Nurs Res.* 2014 Nov; 27(4): e20—6. doi: 10.1016/j.apnr.2014.07.004. Epub 2014 Aug 7.

ЗНАЧЕНИЕ ТЕКСТА ЭХОГРАММ В ОНКОГИНЕКОЛОГИИ

Л. В. Захарова, Ю. Ф. Сахно, Н. Ю. Иванников, Ю. А. Савина

ГКБ им. Ворохобова № 67 филиал родильный дом № 1; Российский Университет Дружбы Народов

Резюме

Для оценки состояния органов малого таза широко используется ультразвуковое сканирование. Проанализированы результаты догоспитальных ультразвуковых исследований малого таза, сопоставлены с клинической картиной и данными морфологических исследований после хирургических вмешательств. Разработаны дополнительные критерии оценки состояния органов малого таза. При использовании формы эхограммы (приложение 1, 2), значительно повышается диагностическая ценность ультразвукового исследования органов малого таза, возможность более точного прогноза лечения и оценки необходимости оперативного вмешательства с лечебной или диагностической целью.

Ключевые слова: рак шейки матки, беременность и рак, запись и заключение эхограммы, первый триместр беременности, заключение УЗИ

THE MEANING OF THE ECHOGRAM TEXT IN ONCOGYNECOLOGY

L. V. Zakharova, Y. F. Sakhno, N. Yu. Ivannikov, Y. A. Savina

Hospital of Vorokhobov № 67 maternity hospital № 1; Peoples' Friendship University of Russia

Abstract

Pelvic ultrasound is widely used to evaluate condition of pelvis. Results of ambulant sonographies are analyzed and matched to clinical picture and morphological conclusion after surgical operation. Additional measures for evaluating condition of pelvis are developed. While using a new form of ultrasound protocol, we upgrade information value of pelvic ultrasound increase possibility of exact prognosis of treatment and also to evaluate necessity of surgical operation.

Key words:

cervical cancer, pregnancy and cancer, recording and the conclusion of the echogram, the first trimester of pregnancy, the conclusion of ultrasound

Введение

В своей практической деятельности гинеколог часто сталкивается со значительными трудностями при диагностике и лечении онкогинекологических заболеваний. Одной из причин этого является некорректное описание эхограмм, отсутствие использования необходимых ультразвуковых методов, режимов диагностики органов малого таза женщин.

К сожалению, остаются спорными некоторые аспекты сопоставления клинических данных с эхографическими показателями в онкогинекологии органов малого таза женщин, особенно во время беременности.

Мы попытались разобраться в этой ситуации. Нами разработан текст ультразвукового исследования органов малого таза, включающий обязательное проведение доплерометрии с конкретным перечислением исследуемых сосудов.

В связи с этим, повышение эффективности своевременной правильной оценки УЗ-диагностики для пациенток с подозрением или наличием онкологических заболеваний органов малого таза уменьшит частоту необоснованных оперативных лечений.

Актуальность

Для оценки состояния здоровья пациентки в репродуктивном возрасте женщины, во время беременности, в пременопаузальном, менопаузальном периодах и возможности обнаружения патологии в матке, яичниках, маточных трубах, в том числе и злокачественных новообразований, используются различные методы исследования.

Одним из них является ультразвуковое сканирование органов малого таза. Данное исследование, включающее двухмерное и трехмерное сканирование, а также цветное доплеровское картирование, широко используется в России и за рубежом. То, что распознает врач ультразвуковой диагностики при исследовании органов малого таза в норме и при патологии, отражается в изложении ультразвуковых критериев в общепринятой эхограмме органов малого таза. Однако, отсутствие детализации при описании изменений в органах малого таза в онкогинекологии, а также расшифровка этих критериев подчас не дает возможности полностью сопоставить клинические изменения с эхографическими данными. Поэтому модификация эхограммы органов малого таза для пациенток с подозрением или наличием онкологических заболеваний органов малого таза, является актуальной.

Целью работы явилось составление эхограммы в онкогинекологии.

Материалы и методы

Для решения поставленной задачи нами ретроспективно проанализировано 1500 эхограмм у пациенток с подозрением на опухолевые процессы органов малого таза, а также при наличии верифицированных

гистологически онкогинекологических патологий матки и придатков. В репродуктивном периоде — 300 историй болезни, из них 100 — во время беременности, в пременопаузе — 800, 400 — в постменопаузе. Исследования проводились на базе Родильного дома № 1 г. Москвы.

Результаты

При изучении структуры заболеваний и описательной части эхограмм, которые проводились в различных женских консультациях г. Москвы перед госпитализацией с использованием стандартной формы оценки состояния органов малого таза, были выявлены:

- Отсутствие описания объемов яичников и объема свободной жидкости в позадимадном пространстве;
- Отсутствие описания и оценки кровотока в спиральных и аркуатных артериях;
- В 40% случаев в постменопаузальном периоде не проводилось исследование кровотока в маточных артериях;
- В 90% случаев отсутствовало описание развития сосудов в шейке матки;
- В большинстве случаев не проводилась оценка кровотока в яичниковых артериях;
- Не были указаны режимы работы цветного доплеровского картирования, в частности использование энергетического доплера;
- В 40% заключений ставилось наличие или отсутствие патологии под знаком вопроса;
- В 30% случаев рекомендовался динамический контроль без его обоснования и указания конкретной даты осмотра.

Исходя из отсутствия описания вышеуказанных параметров в эхограммах органов малого таза, у 20% пациенток была поздно диагностирована патология матки и придатков. Учитывая все вышперечисленное, нами предложена форма эхограммы не только для скринингового исследования органов малого таза, но и при выявленных опухолевидных и опухолевых процессов в матке и яичниках.

Образец формы эхограммы (см. приложение 1)

Мы проанализировали скрининговые исследования при раке яичников и раке эндометрия. В 35% исследований зарегистрировано неточное соблюдение методики обследования. В 25% случаев не отражены детали наблюдений. В группе пациенток со средним риском в 75% случаев рак яичников диагностировался на 2-й стадии, если использовалось только УЗИ в В-режиме. В 50% случаев использовалось несколько ультразвуковых методов скрининга. При высоком риске во время скрининга без использования цветного картирования и доплерометрии выявили 60% опухолей 1ст, но после проведения исследований в режиме ЦДК и ЭД этот показатель снизился до 25%.

В популяции высокого риска количество ложноотрицательных результатов было выше. Уровень лож-

ноотрицательных результатов в популяции с ежегодной заболеваемостью 40 случаев на 100 тысяч женщин означает, что при каждом случае рака с применением эхографии в В-режиме серой шкалы выявляется от 30 до 50% операбельных женщин. По нашим данным, при использовании мультимодального скрининга (использование различных режимов, см. приложение 1) осуществилось от 2 до 15 вмешательств, то есть количество ложноположительных заключений и диагнозов было уменьшено. Благодаря мультимодальному скринингу, при выявлении рака яичников и рака эндометрия было отмечено снижение смертности в течение 5 лет от постановки диагноза (1 случай на 3 тыс. женщин). Это намного меньше числа осложнений от ненужных диагностических операций; снижается необходимость многократного повторения диагностических тестов. Использование энергетического доплера позволяет выявить образования менее 3-х см в яичниках и в матке, в то время как при серошкальном двухмерном исследовании образования определяются от 5 см и более. Использование различных режимов доплерометрии позволяет заподозрить и выявить инвазии в мочевого пузыря и стенку кишки. Также при наличии артерио-венозных анастомозов в опухолях и значении индекса резистентности менее 0,3 были заподозрены возможные кровотечения из новообразований после проведения специфического лечения, скорость кровотока уменьшалась, тем самым оперирующий хирург смог избежать грозного осложнения — кровотечения.

Обсуждение

Одной из сложных задач ультразвуковой диагностики является выявление онкопатологии шейки матки. Зная нормальную эхо-анатомию сосудов шейки матки, с использованием цветового картирования нами достоверно был выявлен рак шейки матки при скрининговом осмотре у 20 пациенток. Мы сравнили эхографические показатели структуры шейки матки в серошкальном изображении и с цветными локусами — ЦДК, ЭД. По нашим данным, чувствительность серошкального метода не превышает 20% при уже известной патологии шейки матки, в то время как с цветными локусами чувствительность метода достигает 60%. В серошкальном изображении нами было отмечено отсутствие видимых изменений в наполненном мочевом пузыре при наличии инвазии опухоли в эту область (верификация получена при оперативном лечении). Цветные локусы позволяют визуализировать патологические сосуды в мочевом пузыре, которые характеризуют стадию развития онкопроцесса.

Если учитывать, что, к сожалению, в большинстве случаев проводится только трансвагинальное исследование без наполнения мочевого пузыря и без использования цветных локусов, то вероятность выявления патологических изменений в мочевом пузыре составляет не более 1%. При использовании цветных

локусов мы можем заподозрить патологию в области перешейка матки, влагалища, мочевого пузыря, и после этого в течение нескольких дней направить на дополнительные исследования другими методами (цистоскопия, колоноскопия), что позволит повысить эффективность диагностики и лечения данных пациентов.

Особой необходимостью использования цветных локусов с детализацией сосудов заслуживают пациентки, имеющие незлокачественные образования при высоких показателях СА-125. При наличии яичников образований и повышенном СА-125 большинство врачей склонны к выполнению оперативного вмешательства, даже у пациенток с высоким риском операционных осложнений. Повышение СА-125 может быть при острых воспалительных заболеваниях органов малого таза, аденомиозе, доброкачественных опухолях яичников, функциональных кистах яичников, синдроме Мейгса (асцит, гидроторакс, анемия), менструации, гиперстимуляции яичников, бесплодии неясного генеза, миоме матки. К негинекологическим заболеваниям, сопровождающимся повышением уровня СА-125, относятся: активный гепатит, острый панкреатит, хронические заболевания печени, цирроз, колит, сердечная недостаточность, сахарный диабет, дивертикулит, пневмония, узелковый периартериит, болезни почек, системная красная волчанка.

Используя ЦДК и доплерометрию, мы можем заподозрить наличие возможности тромбоза яичниковых артерии и вены, а также тромбозы в других органах, что всегда актуально, но особо важно — при онкопатологии.

В группе пациенток со средним риском 75% первичного рака приходится на 1 стадию. В 50% из них при серошкальном скрининговом исследовании патологические изменения в яичниках не были выявлены. При использовании нескольких УЗ методов, включающих использование цветных локусов, было выявлено 60% опухолей яичников 1 ст. (рис. 2—3) При расширенном исследовании (ЦДК, энергетический доплер, тканевой доплер) процент выявленных злокачественных новообразований снизился до 25%.

По данным литературы, в популяции высокого риска количество ложноотрицательных результатов было выше (Ф. Дж. Дисаи, У. Т. Крисман). Уровень ложноотрицательных результатов в популяции с ежегодной заболеваемостью 40 случаев на 100 тыс. женщин означает, что при каждом случае рака с применением серой шкалы выполняется от 30 до 60 операций (предполагается 100% чувствительность метода). При использовании скрининга с цветными локусами частота вмешательств составляет от 2,5 до 15.

По данным статистики, при выявлении рака яичников с использованием серошкального скрининга и лечении со 100% успехом абсолютное снижение смертности составляет всего 1 случай на 2500 женщин в течение года.

Использование цветных локусов снизит число осложнений от ненужных диагностических операций и избавит от необходимости многократного повторения диагностических тестов.

Несмотря на рандомизированные исследования, пока нет надежных данных о том, что скрининг рака яичников эффективно улучшает качество и продолжительность жизни пациенток (Дж. Олти, Э. Хоуи).

Особого внимания заслуживают опухоли шейки матки во время беременности. Бывают опухоли эпителиального происхождения, из мезенхимальной ткани, опухоли Гартнерова протока и другие. Клинически во время беременности могут появляться кровянистые выделения из половых путей, которые часто расцениваются как угроза прерывания беременности. В 70% случаев у первобеременных могут возникнуть эктропион, эндоцервицит, и только в 10% случаев — эрозия шейки матки. Во время беременности онкологическая настороженность, как правило, снижена, хотя частота развития рака шейки матки во время беременности составляет 1,5—2%. Кроме того, имеются сложности взятия биопсии шейки матки во время беременности, не только методического характера, но и частых отказов беременных от данной манипуляции. По данным литературы, чувствительность такого метода, как кольпоскопия, составляет всего 30—40%.

При описании рака шейки матки различают 3 типа поражений. Наиболее часто встречаются экзофитные опухоли, которые обычно локализируются на эндоцервиксе, формируя полиповидные крошащиеся массы большого размера со склонностью к профузным кровотечениям. Реже эти экзофитные образования появляются и растут в цервикальном канале, растягивая его и шейку матки, что придает последней бочкообразную форму. Второй тип опухолей характеризуется инфильтративным ростом с незначительным изъязвлением или небольшими экзофитными массами; шейка матки приобретает каменистую плотность, которая медленно исчезает в процессе лучевой терапии. Третью категорию представляют язвенные формы, которые разрушают влагалищную часть шейки матки, замещая ее большим кратером и распространяясь на своды влагалища. Данный процесс сопровождается местной инфекцией и серозно-гнойными выделениями.

Основные пути распространения рака шейки матки: 1) микроскопический путь в слизистую оболочку влагалища, за пределы видимой или пальпируемой опухоли; 2) в миометрий нижнего маточного сегмента или тело матки, особенно в случаях возникновения опухоли в эндоцервиксе; 3) в парацервикальную лимфатическую ткань и далее в наиболее часто поражаемые лимфоузлы — obturatorные, внутренние и наружные подвздошные; 4) контактный путь в соседние органы или параметрий, вплоть до obturatorной фасции и стенок таза. Распространение рака на мочевой пузырь и прямую кишку может сопрово-

ждаться образованием пузырно-влагалищного или ректовагинального свища.

При УЗИ в серошкальном изображении при 1-м и 2-м пути распространения на глубину 1—3 мм определить невозможно любым доступом. При 3-м пути распространения описываются лимфоузлы по общепринятым критериям. Но во время беременности рядовой врач УЗИ не смотрит лимфоузлы, на что тоже необходимо сделать акцент в эхограмме (см. приложение 2). Заподозрить патологию шейки матки позволяют особенности ее кровоснабжения (рис. 5).

В подтверждении необходимости пересмотра протокола УЗИ исследования при подозрении на онкозаболевание, приводим следующий клинический случай. Пациентка Н., 31 г., в анамнезе: менструации с 13 лет, установились сразу, регулярные. Забеременела в 1-й год половой жизни без предохранения, на 9—10 неделе беременности — самопроизвольное прерывание беременности. Вторая беременность наступила через 1,5 года самостоятельно, также прервалась на сроке 11—12 недель. Третья беременность (многоплодная) на сроке 15—16 недель также прервалась в мае 2015 г. Во время всех беременностей проводилось стандартное обследование, осмотры гинеколога, выскабливание полости матки после прерывания беременности, но диагноза, кроме привычного невынашивания беременности, выставлено не было. Пациентка обращалась в различные медицинские центры с целью оказания помощи по вынашиванию беременности, но результат оказался неэффективным. Онкологической настороженности ни в одном из случаев проявлено не было. С июня 2015 г. у пациентки появились выделения из половых путей с гнилостным запахом, с чем она обратилась к врачу. После широкой биопсии шейки матки был выставлен диагноз: тяжелая дисплазия шейки матки с участками рака *in situ*. Предложено произвести экстирпацию матки с придатками. На протяжении всех лет при УЗИ малого таза ни в одном случае не использовался метод ЦДК. При проведении нами УЗИ матки и придатков были выявлены следующие изменения: в двухмерном серошкальном изображении выявлены эхонегативные зоны, неровность контура цервикального канала и неоднородность содержимого в нем (рис. 1, 4). При ЦДК четко определялись автономные патологические сосуды с колбовидной формой и высокой скоростью кровотока в области шейки и перешейка (рис. 5). При трехмерном сканировании (рис. 6) отчетливо видны дефекты на всем протяжении шейки матки, цервикального канала; диффузные изменения по передней, задней стенке матки, а также в области дна.

Резюмируя вышеизложенное, можно сделать вывод, что соблюдение методики исследования позволяет рано выявить патологию, тем самым исключить ненужные операции, а также выявить тяжелые изменения, что дает возможность проводить раннее адекватное лечение пациентов.



Рис. 1

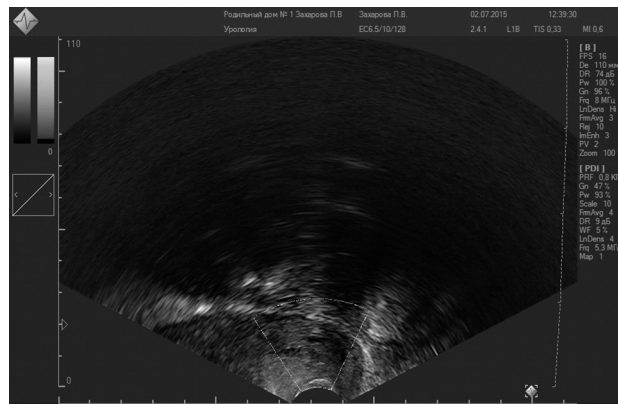


Рис. 4

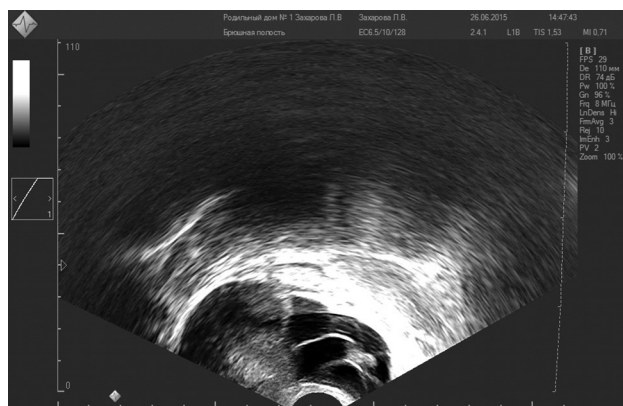


Рис. 2

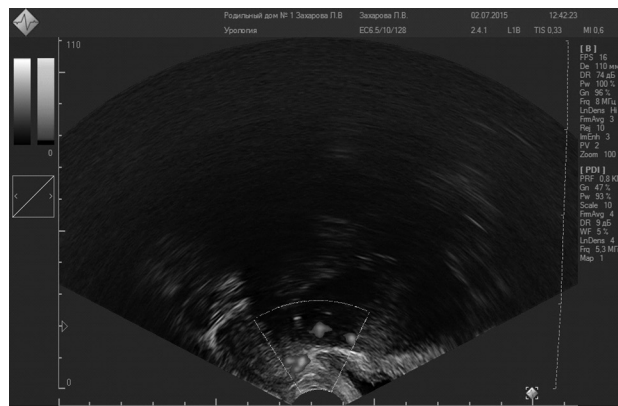


Рис. 5



Рис. 3

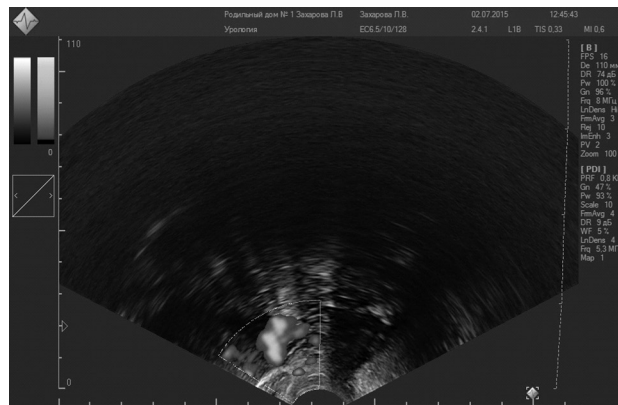


Рис. 6

Выводы

1. При кровянистых выделениях из половых путей во время беременности необходимо проводить расширенное УЗИ, включающее ЦДК, энергетический доплер для выявления онкомаркеров.

2. При подозрении на онкопатологию органов малого таза обязательно УЗ-исследование мочевого пузыря с использованием ЦДК.
3. В группе риска беременных на возможное развитие онкопатологии шейки матки необходимо исследовать лимфоузлы малого таза.

Литература

1. Ф. Дж. Дисай, У. Г. Крисман, перевод с английского языка под редакцией Е. Г. Новиковой / «Клиническая онкопатология», том 1,2, 3 / 2012 г., 316 стр.
2. Дж. Олти, Э. Хоуи, перевод с английского языка под редакцией академика РАМН В. А. Сандрикова / «Ультразвуковое исследование, иллюстрированное руководство» / 2012. 242 с.

Приложение 1

Организация _____ Номер телефона _____
_____ Адрес _____
_____ e-mail _____

ФИО врача УЗД _____
Дата исследования _____

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА ЖЕНЩИН

ФИО _____ Возраст _____
Первый день последней менструации _____

Мочевой пузырь: наполнен\не наполнен

Исследование проводилось на объеме _____ мл

Внутрипузырные образования: не выявлены/выявлены

Объем остаточной мочи _____ мл (норма до 10 мл)

Прямая кишка:

Матка: по средней линии, смещена вправо\ влево, anteflexio/retroflexio

Размеры: длина _____ мм, ширина _____ мм, переднее-задний размер _____ мм

Контуры: ровные\ неровные, четкие\ нечеткие

Эхогенность миометрия: повышена\средняя\понижена

Эхоструктура миометрия: однородная\неоднородная _____

Эндометрий: толщина _____ мм

Соответствует I фазе\ II фазе\ перiovуляторной фазе\ постменопаузе

Эхогенность эндометрия: повышена\средняя\понижена

Эхоструктура эндометрия: однородная\неоднородная _____

Шейка матки: маточно-шеечный угол: визуализируется\сглажен

Размеры: длина _____ мм, ширина _____ мм

Эхогенность шейки: повышена\средняя\понижена

Эхоструктура шейки: однородная\неоднородная _____

Эндоцервикс: толщина _____ мм

Соответствует I фазе\ II фазе\ перiovуляторной фазе\ постменопаузе

Эхогенность эндоцервикса: повышена\средняя\понижена

Эхоструктура эндоцервикса: однородная\неоднородная _____

Правый яичник: выше угла матки\ по ребру\ за маткой

Размеры _____ × _____ × _____ мм, объем _____ см³

Эхоструктура: однородная\ неоднородная _____

фолликулярный аппарат дифференцируется, не дифференцируется,

доминантный фолликул: нет\ есть _____ × _____ мм

Объемные образования: нет\ есть _____

Эхогенность стромы: повышенная\умеренная\пониженная

Звукопроводимость: повышенная\умеренная\пониженная

Левый яичник: выше угла матки\ по ребру\ за маткой

Размеры _____ × _____ × _____ мм, объем _____ см³

Эхоструктура: однородная\ неоднородная _____

фолликулярный аппарат дифференцируется, не дифференцируется,

доминантный фолликул: нет\ есть _____ × _____ мм

Объемные образования: нет\ есть _____

Эхогенность стромы: повышенная\умеренная\пониженная

Звукопроводимость: повышенная\умеренная\пониженная

Допплерометрия: проводилась в режиме ЦДК\ ЭД\ ТД

Кровоток в правой маточной артерии: скорость высокая\низкая, IR _____

Кровоток в левой маточной артерии: скорость высокая\низкая, IR _____

Кровоток в спиральных артериях: _____

Кровоток в аркуатных артериях: _____

Сосудистый рисунок эндометрия усилен\не усилен\единичными локусами\отсутствует

Сосудистый рисунок эндоцервикса усилен\не усилен\единичными локусами\отсутствует

Кровоток в правой яичниковой артерии: скорость высокая\низкая, IR _____

Кровоток в левой яичниковой артерии: скорость высокая\низкая, IR _____

Свободная жидкость в малом тазу: нет\ есть объемом _____ см³

Свободная жидкость в брюшной полости: нет\ есть

Регионарные лимфоузлы:

Подвздошные не увеличены\ увеличены слева\справа

Дифференцировка сохранена\ отсутствует

Паховые не увеличены\ увеличены слева\справа

Дифференцировка сохранена\ отсутствует

Заключение: _____

Дата __________\20

Подпись _____

Приложение 1

Организация _____ Номер телефона _____
_____ Адрес _____
_____ e-mail _____

ФИО врача УЗД _____

Дата исследования _____

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ I ТРИМЕСТРА БЕРЕМЕННОСТИ

ФИО _____ Возраст _____

Первый день последней менструации _____

Предполагаемая дата родов: _____

Параметры**УЗ-исследование в I триместре**

форма плодного яйца

число эмбрионов

копчико-теменной размер (КТР), мм

воротниковое пространство (ТВП), мм

профиль эмбриона

сердцебиение (уд./мин.)

диаметр желточного мешка, мм

хорион

позвоночник

срок гестации, недель:

по ПМЦ (последней менструации)

по КТР (копчико-теменному размеру)

Матка: по средней линии, смещена вправо\ влево, anteflexio\retroflexio

Размеры: длина _____ мм, ширина _____ мм, переднее-задний размер _____ мм

Контуры: ровные\ неровные, четкие\ нечеткие

Эхогенность миометрия: повышена\средняя\понижена

Эхоструктура миометрия: однородная\неоднородная _____

Шейка матки: маточно-шеечный угол: визуализируется\сглажен

Размеры: длина _____ мм, ширина _____ мм

Эхогенность шейки: повышена\средняя\понижена

Эхоструктура шейки: однородная\неоднородная _____

Правый яичник: выше угла матки\ по ребру\ за маткой

Размеры _____ × _____ × _____ мм, объем _____ см³

Эхоструктура: однородная\ неоднородная _____

фолликулярный аппарат дифференцируется, не дифференцируется

желтое тело: нет\ есть _____ × _____ мм

Объемные образования: нет\ есть _____

Эхогенность стромы: повышенная\умеренная\пониженная

Звукопроводимость: повышенная\умеренная\пониженная

Левый яичник: выше угла матки\ по ребру\ за маткой

Размеры _____ × _____ × _____ мм, объем _____ см³

Эхоструктура: однородная\ неоднородная

фолликулярный аппарат дифференцируется, не дифференцируется,

желтое тело: нет\ есть _____ × _____ мм

Объемные образования: нет\ есть

Эхогенность стромы: повышенная\умеренная\пониженная

Звукопроводимость: повышенная\умеренная\пониженная

Допплерометрия: проводилась в режиме ЦДК\ ЭД\ ТД

Кровоток в правой маточной артерии: скорость высокая\низкая, IR _____

Кровоток в левой маточной артерии: скорость высокая\низкая, IR _____

Кровоток в спиральных артериях: _____

Кровоток в аркуатных артериях: _____

Сосудистый рисунок эндометрия усилен\не усилен\единичными локусами\отсутствует

Кровоток в правой яичниковой артерии: скорость высокая\низкая, IR _____

Кровоток в левой яичниковой артерии: скорость высокая\низкая, IR _____

Регионарные лимфоузлы:

Подвздошные не увеличены\ увеличены слева\справа

Дифференцировка сохранена\ отсутствует

Паховые не увеличены\ увеличены слева\справа

Дифференцировка сохранена\ отсутствует

Заключение

Срок беременности по последней менструации _____ недель _____ дней

Срок беременности по фетометрии _____ недель _____ дней

Пороки развития, видимые при ультразвуковом исследовании в данный срок не выявлен выявлены _____

Хромосомные маркеры не выявлены / выявлены _____

Рекомендации _____

Дата _____ \ _____ \ 20

Подпись _____

ОПТИМИЗАЦИЯ ОККЛЮЗИОННЫХ КОНТАКТОВ МЕТАЛЛОКЕРАМИЧЕСКИХ ПРОТЕЗОВ С ОПОРОЙ НА ИМПЛАНТАТАХ У ПАЦИЕНТОВ С БРУКСИЗМОМ

С. И. Абакаров, Д. В. Сорокин, С. С. Абакарова, И. О. Гасангусейнов, В. Ю. Лапушко
*Российская Медицинская Академия Непрерывного Профессионального Образования Россия,
г. Москва*

Резюме:

Определены оптимальные параметры окклюзионной нагрузки металлокерамических протезов на имплантатах. Установлено значительное тензометрическое повышение окклюзионной нагрузки на металлокерамические протезы с опорой на имплантаты у больных бруксизмом тяжелой степени тяжести, через 12 месяцев после фиксации.

Актуальность. Дискуссионным является вопрос о применении дентальных имплантатов у больных с бруксизмом и последующим изготовлением металлокерамических протезов. Методом электромиографии недостаточно изучена динамика течения бруксизма у пациентов с металлокерамическими протезами на имплантатах до и после протезирования.

Цель исследования. Провести электромиографические и тензометрические исследования у пациентов с легкой и тяжелой степенью бруксизма и частичным отсутствием зубов до и после ортопедического лечения на имплантатах и определить оптимальные параметры окклюзионной нагрузки на металлокерамические протезы с опорой на имплантаты у больных бруксизмом методом математического анализа.

Материалы и методы. Были обследованы и приняты на лечение 47 больных бруксизмом возрасте от 20 до 60 лет. Из них 21 пациент были с жалобами в области металлокерамических коронок на имплантатах, 26 пациентов не имеющие дентальные имплантаты обратились с наличием бруксизма и дефектами зубных рядов. Все пациенты были разделены на две группы: с легкой и тяжелой степенью бруксизма. Исследование электромиографической активности жевательных мышц пациентам проводили электромиографом «Нейромиан» (модель 4—01 «Медиком», Россия) до протезирования, в течение двух недель после протезирования, через 6 и 12 месяцев после протезирования. Тензометрический метод определения окклюзии применяли с помощью компьютерного аппарата «Т-Scan III». Исследование проводилось до протезирования, сразу после протезирования, через 6 и 12 месяцев после протезирования.

Результаты. Электромиографическое исследование показало осцилляции во всех жевательных мышцах у пациентов до протезирования. Через 2 недели после фиксации металлокерамических протезов активность жевательных мышц «в покое» уменьшалась при легкой степени бруксизма в среднем на 10,2 мкВ. При тяжелой степени — на 4,3 мкВ. Через 6 мес. С легкой степенью бруксизма у пациентов

вновь увеличивалась амплитуда осцилляций, при тяжелой степени заболевания разница составила только 4,0 мкВ. После 12 месяцев при тяжелой степени бруксизма незначительно увеличилась амплитуда осцилляций, которые приближались к исходным показателям до протезирования, а при легкой степени бруксизма амплитуда уменьшилась в среднем до 110,3 мкВ по отношению к данным до протезирования.

Тензометрическое исследование показало, что у пациентов с частичным отсутствием зубов нарушен окклюзионный баланс и окклюзионное равновесие смещается в сторону челюсти, где имеется большое количество зубов антогонистов. Для оптимизации окклюзионной нагрузки у пациентов с бруксизмом создана математическая модель распределения давления между зубами-антогонистами.

$$\frac{L_i}{L+X+R}, \text{ для левой стороны, и для правой стороны, } \frac{R_i}{L+X+R},$$

где:

L — жевательное давление на зуб на левой стороне;

R — жевательное давление на зуб на правой стороне;

i — номер зуба на соответствующей стороне;

X — расчетное окклюзионное давление на ортопедическую конструкцию.

Выводы. Таким образом, у пациентов с тяжелой степенью бруксизма окклюзионный дисбаланс выражен больше, чем у пациентов с легкой степенью бруксизма. Проведенное исследование позволило сделать вывод о том, что легкая и средняя степень бруксизма не является противопоказанием для протезирования на денальных имплантатах, при тяжелой степени бруксизма установка денальных имплантатов противопоказана.

Ключевые слова: бруксизм, электромиография, тензометрия, ортопедическое лечение на имплантатах

OPTIMISATION OF OCCLUSAL CONTACTS METAL-CERAMIC PROTHESES WITH SUPPORT ON IMPLANTS AT PATIENT WITH BRUXISM

S. I. Abakarov, D. V. Sorokin, S. S. Abakarova, I. O. Gasanguseinov, V. U. Lapushko
Russian Medical Academy of Continuing Professional Education Russia, Moscow

Summary:

mathematical method to determine optimal parameters occlusal loading of metal-ceramic prostheses on implants. A significant strain increase in occlusal load on metal-ceramic prostheses based on implants in patients with bruxism severe degrees of severity, 12 months after fixation.

Actuality. A questions about application of dental implants for patients with a bruxism and subsequent making of metal-ceramic prostheses are debatable. The method of electromyography can't provide full overview of bruxism dynamics for patients with metal-ceramic prostheses on implants before and after prosthetics.

Materials and methods. 47 patients aged from 20 to 60 years old with bruxism were inspected and accepted on treatment. 21 patients complained in area of ceramic crowns on implants, 26 patients not having dental implants appealed with the presence of bruxism and defects of dentition. All patients were divided into two groups: with the light and heavy degree of bruxism. Research of electromyographic activity of masseters was conducted patients by the electromyograph of «Нейромиан» (model 4—01 «Медиком», Russia) to prosthetics, during two weeks after prosthetics, through 6 and 12 months after prosthetics. Strain measurement method of determination of occlusion, applied by means of «Г — Scan III». Research was conducted to prosthetics, right after prosthetics, through 6 and 12 months after prosthetics.

Results. Electromyographic research showed oscillations in all masseters for patients to prosthetics. In 2 weeks after fixing of ceramic prosthetic appliances activity of masseters «at» peace diminished at the easy degree of bruxism on the average on 10,2. At a heavy degree — on 4,3. Through 6 months with the easy degree of bruxism for patients amplitude of oscillations increased again, at the heavy degree of disease a difference made only 4,0. After 12 months at the heavy degree of bruxism amplitude of oscillations that approached initial indexes to prosthetics increased insignificantly, and at the easy degree of bruxism amplitude diminished on the average to 110,3 in relation to data to prosthetics. Strain measurement research showed that for patients with partial absence of teeth occlusal balance and occlusal equilibrium are broken displaced toward a jaw, where plenty of opposing teeth. For optimization of the occlusal loading for patients with a bruxism the mathematical model of distribution of pressure is created between opposing teeth,

$\frac{L_i}{L+X+R}$ for left, and for a right side $\frac{R_i}{L+X+R}$, where:

L — masticatory pressure on a tooth on left;

R — masticatory pressure on a tooth on a right side

i — number of tooth on a corresponding side.

X — calculation occlusal pressure on an orthopedic construction.

Conclusions. Thus for patients with the heavy degree of bruxism an occlusal disbalance is expressed more than for patients with the light degree of bruxism. The research allowed to draw conclusion that an light and middle degree of bruxism is not contra-indication for prosthetics on dental implants, at the heavy degree of bruxism setting of dental implants is contra-indicated

Key words: bruxism, electromyography, strain measurement, prosthetic treatment on implants

Актуальность. В настоящее время, распространенность бруксизма среди взрослых остается высокой и составляет по данным отечественных и зарубежных авторов от 32 до 56% [4].

В последние годы для диагностики данного заболевания помимо общепринятых методов (осмотр, опрос, изучение диагностических моделей и т.д.) используются такие методы, как электроэнцефалография, мионометрия, сонография, рентгеноморфометрия [3, 4]. Однако ведущая роль в функциональных методах исследования бруксизма принадлежит электромиографическому исследованию мышц челюстно-лицевой области [8, 11].

Вместе с тем, методом электромиографии не изучена динамика течения бруксизма у пациентов с металлокерамическими протезами на имплантатах до и после протезирования. В специальной литературе отсутствуют данные об изменениях в функциональном состоянии мышц, нейромышечном дисбалансе, а также объективной оценке окклюзионной нагрузки на этапах лечения [9, 10].

До сих пор дискуссионным, является вопрос о применении дентальных имплантатов у больных бруксизмом с последующим изготовлением металлокерамических протезов. Также в научной литературе отсутствуют данные о показаниях к их использованию в зависимости от степени заболевания бруксизмом [1, 2]. Большое внимание при изготовлении несъемных протезов на имплантатах авторами уделяется форме и размеру жевательной поверхности, количеству и расположению опор, материалу искусственных коронок, соотношению промежуточной части протеза и тканей протезного ложа и т.д. [5—7].

Вместе с тем, такие аспекты как распределение окклюзионной нагрузки и окклюзионного баланса у больных бруксизмом различной степени тяжести при ортопедическом лечении металлокерамическими протезами на имплантатах изучены недостаточно, что определило актуальность нашего исследования.

Цель исследования: провести электромиографические и тензометрические исследования у пациентов с легкой и тяжелой степенью бруксизма и частичным отсутствием зубов до и после ортопедического лечения на имплантатах и определить оптимальные параметры окклюзионной нагрузки на металлокерамические протезы с опорой на имплантаты у больных бруксизмом методом математического анализа.

Материал и методы исследования

Нами были обследованы и приняты на лечение 47 больных бруксизмом возрасте от 20 до 60 лет. Из них 21 пациент обратился в клинику с различными жалобами в области металлокерамических коронок на имплантатах установленных ранее в других лечебных учреждениях.

Также нами была сформирована группа из ранее не протезировавшихся больных, не имеющих дентальные имплантаты, обратившихся за помощью

в связи с наличием бруксизма и дефектов зубных рядов, состоящая из 26 человек.

После проведенного комплексного обследования, на основании анамнеза, в зависимости от степени стираемости зубов и результатов электромиографического исследования все принятые на лечение пациенты были разделены на две группы: с легкой степенью и тяжелой степенью заболевания бруксизмом. Осмотр тканей и органов полости рта проводили по общепринятой методике. В комплексном обследовании по показаниям проводилась панорамная и внутриротовая прицельная рентгенография, а также компьютерная томография. Рентгенологическое исследование проводили до лечения, через 6 месяцев и 1 год после фиксации металлокерамических протезов на имплантаты у больных бруксизмом.

Исследование электромиографической активности жевательных мышц проводили с использованием электромиографа «Нейромиан» (модель 4-01 «Медиком», Россия), всем пациентам, принятым на лечение, до протезирования металлокерамическими протезами с опорой на имплантаты, в течение двух недель после протезирования, через 6 и 12 месяцев после протезирования. Анализ полученных результатов проводился на основании комплексной оценки ЭМГ, (визуальной оценке и расчете индексов), характеризующих напряжение мышц челюстно-лицевой области.

Тензометрический метод определения окклюзии, с применяли с помощью компьютерного аппарата «T-Scan III». Исследование проводилось до протезирования, сразу после протезирования, через 6 и 12 месяцев после протезирования. При просмотре записи момента окклюзии, выявлялись места первичного контакта, гиперокклюзии и дезокклюзии, а также распределение давления по секторам в каждый момент смыкания челюстей. Для обоснования оптимальных параметров окклюзионной нагрузки использовался метод математического моделирования и анализа.

Результаты исследования

Электромиографическое исследование показало осцилляции во всех жевательных мышцах и с большей амплитудой в собственно жевательных мышцах. Это означает, что при бруксизме, даже легкой степени, жевательные мышцы находятся в постоянном напряжении, и со временем следует ожидать их усталости и снижения функциональной активности даже при жевании активирующих их твердых пищевых продуктов. При электромиографии это выражалось в снижении амплитуды электрических потенциалов, а в целом — биоэлектрической активности (БЭА) жевательных мышц. При тяжелой степени бруксизма, амплитуда осцилляций на изолинии была существенно выше во всех мышцах, по сравнению с легкой степенью.

Амплитуда осцилляций в собственно жевательных мышцах «в покое» значительно (в 2 и более раз) выше, чем в височных, и это в той или иной степени сохраня-

ется даже после фиксации протезов во всех сроках наблюдения, как при легкой, так и при тяжелой степени бруксизма. Через 2 недели после фиксации металлокерамических протезов активность жевательных мышц «в покое» уменьшалась при легкой степени бруксизма в среднем на 10,2 мкВ. При тяжелой степени — на 4,3 мкВ. Через 6 месяцев после протезирования пациентов с легкой степенью бруксизма вновь наблюдали увеличение амплитуды осцилляций, но они по своей величине не достигали исходного состояния жевательных мышц в покое до протезирования. В это же время при тяжелой степени заболевания разница вновь составила только 4,0 мкВ. По прошествии 12 месяцев после протезирования на имплантатах, наблюдали незначительное увеличение амплитуды осцилляций у пациентов с тяжелой степенью бруксизма, которые приближались к исходным показателям пациентов, до протезирования. При этом, после протезирования, при легкой степени бруксизма активность мышц «в покое» уменьшалась в среднем до 11,43 мкВ по отношению к данным полученным до протезирования. У 2 пациентов из 47 принятых на лечение тонус собственно жевательных мышц был значительно ниже нормы — 1,3 мкВ, у 1 в пределах нормы — до 10—12 мкВ.

При этом прослеживалась зависимость степени гипертонуса жевательных мышц «в покое» от возраста обследуемых. Так имело место постепенное увеличение средних показателей БЭА у пациентов после 40 лет. Однако оба пациента с функциональным состоянием жевательных мышц ниже нормы также были в возрасте от 50 до 60 лет. Это можно объяснить тем, что в ряде случаев жевательные мышцы из состояния гипертонуса за счет физиологических особенностей поперечно-полосатых мышц переходят в состояние гипотонуса.

Анализ значений средней амплитуды электромиограмм при функциональной пробе «напряжение» у пациентов с частичной утратой зубов и бруксизмом легкой и тяжелой степени до и после протезирования показал, что по значениям Коэффициента асимметрии (Касс.) при легкой и тяжелой степени бруксизма височные мышцы при своем максимальном напряжении активизируются практически координированно — значения Касс. близки к среднему показателю 1,0 тогда как в собственно жевательных мышцах отмечается дискоординация: значения Касс. колеблются от 1,4 до 1,6.

Нарушения в координированной работе жевательных мышц были больше выражены в срок 6 месяцев после протезирования, что свидетельствует о том, что даже после адаптации к несъемной конструкции протеза в отдаленные сроки на БЭА жевательных мышц продолжает влиять установившийся до этого тип жевания. Поэтому пациентам с бруксизмом и частичной утратой зубов необходимо следить за равномерностью жевательного процесса.

При тяжелой степени бруксизма БЭА жевательных мышц до протезирования снижена в 2,4 раза

по сравнению с легкой степенью. Далее после протезирования ее восстановление происходит в большей степени у пациентов с легкой степенью бруксизма.

Так, в период адаптации к металлокерамическим протезам с опорой на имплантаты БЭА жевательных мышц через 2 недели возрастала на 131,5 мкВ у пациентов с легкой степенью бруксизма, тогда как при тяжелой степени в среднем на 82,1 мкВ. При этом большую активность развивали височные мышцы по сравнению с собственно жевательными, особенно при легкой степени бруксизма.

Активность височных мышц при легкой степени заболевания постепенно возрастала достигая максимальных значений (в среднем 622,5) через 6 месяцев, далее постепенно снижаясь. У пациентов с тяжелой степенью бруксизма через 6 месяцев БЭА жевательных мышц практически возвращалась к исходному состоянию, в то время, как при легкой степени бруксизма она несколько повышалась. Через 12 месяцев после протезирования у пациентов с легкой степенью заболевания активность мышц повышается на 140,5 мкВ по сравнению с исследованиями до ортопедического лечения. Также наблюдалось дальнейшее снижение БЭА жевательных мышц у пациентов с тяжелой степенью бруксизма до достижения исходных показателей. Это связано с тем, что у обследованных пациентов с тяжелой степенью бруксизма наблюдалась значительная стираемость зубов и в мышцах уже имелись необратимые изменения. В исследовании не удалось доказать зависимость между функциональным состоянием мышц и стороной отсутствия зубов. Это можно объяснить «привычным» право- или левосторонним типом жевания у конкретного пациента. Однако у пациентов с концевыми дефектами I класса и II—III степенью патологической стираемости фиксировались минимальные значения (102 мВ) собственно жевательных мышц до лечения, что свидетельствует о негативном влиянии стираемости и снижения высоты нижнего отдела лица на течение тяжелой степени бруксизма.

Тензометрическое исследование показало, что у пациентов с частичным отсутствием зубов нарушен окклюзионный баланс, так как отсутствует зуб(ы)-антагонист(ы) и окклюзионное равновесие чаще смещается в ту сторону челюсти, где имеется большее количество зубов антагонистов. Мы рассматривали окклюзионное равновесие в комплексе с данными об отсутствии суперконтактов, правильной траекторией вектора окклюзионной нагрузки и равномерностью окклюзионных контактов по площади.

Из обследованных 47 человек, за исключением 2 пациентов с дефектами зубных рядов IV класса, наблюдалось уменьшение регистрируемого давления на стороне с отсутствующими зубами, от незначительного 58—42% до сильного 13—87%, даже при отсутствии суперконтактов на других зубах.

Анализ показал, что отсутствие даже одного зуба в боковых отделах сильно сказывается на балансе

окклюзии. У пациентов вырабатывается привычка пережевывать пищу на «здоровой» стороне. При бруксизме это отягощается повышенной патологической стираемостью и возникновением большего контакта жевательных поверхностей зубов антагонистов на «рабочей» стороне. Таким образом, у пациентов с тяжелой степенью бруксизма окклюзионный дисбаланс выражен больше, чем у пациентов с легкой степенью бруксизма. При отсутствии одного зуба окклюзионный баланс изменен в меньшей степени, чем при отсутствии двух зубов, как у пациентов с легкой, так и с тяжелой степенью бруксизма.

Результаты клинического мониторинга окклюзионной нагрузки у 21 больного легкой и тяжелой степенью бруксизма, обратившихся с различными жалобами и имеющих металлокерамические протезы на имплантатах изготовленные ранее в других лечебных учреждениях показали, что несмотря на восполненные зубные ряды имели место нарушения окклюзионного равновесия, более выраженные у больных тяжелой степенью бруксизма, прошедших лечение более 2 лет назад. Это объяснялось наличием суперконтактов как на естественных зубах, так и на искусственных коронках. При этом площадь контакта коронок у 14 пациентов была больше площади рядом стоящих зубов, а у 6 человек больше площади контакта зубов на противоположной стороне. При этом, по данным тензометрии смыкание с зубом-антагонистом по времени происходило в пределах 10%-15% от полного смыкания челюстей, что приводило к перегрузке металлокерамических протезов на имплантатах и сколам керамической облицовки.

Давление на металлокерамические коронки через 12 месяцев после ортопедического лечения изменяется в среднем на 2,1%. При этом, через 12 месяцев после протезирования, у больных с тяжелой степенью бруксизма увеличение нагрузки на металлокерамические протезы выше и составляет 3,2%. Такие изменения, объясняются тем, что у пациентов имеет место постоянная повышенная нагрузка на окклюзионную плоскость. При отсутствии должного контроля за ортопедическими конструкциями, у таких пациентов, могут возникнуть локальные избыточные нагрузки, приводящие к сколам керамической облицовки, перелому абатмента и самого имплантата.

Вместе с тем основные исследуемые показатели у первичной группы, были значительно лучше по сравнению с данными полученными у группы 21 больного с изготовленными ранее протезами. Так разница в окклюзионной нагрузке у больных легкой степенью бруксизма в группах первичных и ранее протезировавшихся пациентов составила 3,1%, а у больных с тяжелой степенью — 2,6%.

Выводы

Методом клинико-математического обоснования определены оптимальные параметры окклюзионной нагрузки металлокерамических протезов на имплантатах. Для оптимизации окклюзионной нагрузки у пациентов с бруксизмом создана математическая модель распределения давления между зубами-антагонистами.

Расчет нагрузки проводили исходя из следующих положений. Общая сумма жевательного давления на левой стороне обозначается «L», на правой стороне «R». После установки металлокерамической коронки изменяется распределение жевательного давления, и его расчёт производят по формуле:

$$\frac{L_i}{L+X+R}, \text{ для левой стороны,}$$

$$\text{и для правой стороны, } \frac{R_i}{L+X+R},$$

где:

L — жевательное давление на зуб на левой стороне;

R — жевательное давление на зуб на правой стороне;

i — номер зуба на соответствующей стороне;

X — расчетное окклюзионное давление на ортопедическую конструкцию.

Каждая пара зубов антагонистов имеет разную площадь контактов и разное взаимное нагрузочное воздействие. Согласно нашим исследованиям при ортогнатическом прикусе давление увеличивается по зубной дуге от резцов, через премоляры, к молярам. Поэтому, для расчетов использовали показания нагрузки соседних зубов. При этом, на один из соседних зубов чаще всего приходится большее давления, но также эти значения могут быть равны. Для того, чтобы ортопедическая конструкция гармонично участвовала в акте жевания, давление на неё не должно превышать давление на соседние зубы и в то же время не должно равняться «0». Учитывая наблюдаемые в клинике различные размеры участков адентии, а следовательно, разную площадь контакта искусственной коронки, для дальнейших расчетов использовали коэффициент протяженности дефекта (k), равный 2. Таким образом показатели нагрузки при тензометрии должны соответствовать смыканию зуба антагониста (по времени) в пределах 50%, и половине среднеарифметического давления на соседние зубы. Тогда при расчете оптимальной окклюзионной нагрузки на ортопедическую конструкцию конкретного пациента, следует использовать формулу среднего арифметического значения, позволяющую проводить расчеты в соответствии с размером дефекта зубного ряда (количеством отсутствующих зубов).

Литература

1. Абакаров С. И., Сорокин Д. В., Басов А. В., Аджиев К. С., Егоров Е. В., Степанов П. С. Использование ортопедических кон-

струкций с опорой на имплантат при бруксизме // «Стоматология для всех», М. — 2012, 2, А.14

2. Антоник М. Клинический функциональный анализ зубочелюстной системы // ДентАрт. 2006. С. 70—73.
3. Булычева Е. А. Графическая регистрация движений нижней челюсти у больных с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава // Маэстро стоматологии. 2007. — № 3. — С. 70—77.
4. Гайдарова Т. А. Эпидемиология бруксизма в зависимости от возраста, пола и состояния зубного ряда // Сибирский медицинский журнал. — Иркутск, 2003. — № 6. — С. 60—62.
5. Мамедова Л. А. Анатомо-функциональные особенности жевательных зубов и их значение для реставрации и окклюзионной коррекции // Маэстро стоматологии. — 2009. — № 1 (29) С. 16—18.
6. Мамедова Л.А., Осипов А. В., Смотрова А. Б. Анализ окклюзионных контактов при восстановлении жевательных зубов с помощью компьютерной томограммы T-Scan // Стоматология для всех. — № 2 (47). — 2009. — С. 22—25.
7. Наумович С.А., Наумович С. С., Титов П. Л. Основы функциональной окклюзии // Современная стоматология. — 2010. — № 2. — С. 14—18.
8. Jadidi F., Castrillon E. Effect of conditioning electrical stimuli on temporalis electromyographic activity during sleep // Journal of Oral Rehabilitation 2007. — P. 15—23.
9. Jankelson R. A conversation with Dr. Rodent Jankelson // Dental Practice Report, 2000.
10. Johansson A., Unell L., Carlsson G. et al. Associations between social and general health factors and symptoms related to temporomandibular disorders and bruxism in a population of 50 year old subjects // Acta Odontol Scand 2004; 62: 231—235.
11. Hylander O., Laskin D., Greene C. Temporomandibular disorders an evidencebased approach to diagnosis and treatment. Chicago: // Quintessence Pub. 2006. — P. 377—90.

ЮБИЛЕИ

Проф. И. Ф. ЗЕЛЕНЕВ (1860—1918) (к 100-летию со дня смерти), проф. А. Я. БРУЕВ (1827—1899) (к 120-летию со дня смерти), проф. В. И. ЗАРУБИН (1867—1938) (к 150-летию со дня рождения), А. П. ПОЛТАВЦЕВ (1866—1909) (к 150-летию со дня рождения)

Л. В. Белова, Н. В. Баткаева

Кафедра дерматовенерологии и косметологии ФПК МР РУДН, Москва

Резюме.

Цель исследования: определить и проанализировать вклад в венерологию и дерматологию крупного учёного проф. И. Ф. Зеленева, его забытых ныне предшественника в Харьковском университете проф. А. Я. Бруева, сотрудников — проф. В. И. Зарубина и ученика, деятельность которого не освещена в историко-медицинской литературе, — А. П. Полтавцева, раскрыть их облик.

Материалы и методы. Изучение научных трудов и докладов проф. И. Ф. Зеленева, проф. А. Я. Бруева, проф. В. И. Зарубина, А. П. Полтавцева. Представлены редкие фотографии.

Обсуждение. Проф. И. Ф. Зеленев вошёл в историю прежде всего как основатель и редактор замечательного, первого в России специального «Русского журнала кожных и венерических болезней» (1901—1917), издававшегося на его личные средства; как учёный, рекомендованный на заведование кафедрой Московского университета среди звёздного состава претендентов, корифеем российской дерматологии и венерологии проф. А. И. Поспеловым.

Как первый зав. (1885—1897) кафедрой систематического и клинического учения о накожных и сифилитических болезнях Харьковского университета вошёл в историю проф. А. Я. Бруев. А проф. В. И. Зарубин вошёл в историю как широко образованный специалист и лектор, зав. (1904—1908) кафедрой систематического и клинического учения о накожных и сифилитических болезнях Новороссийского (Одесса), позже (1917—1919) — Харьковского университета.

Деятельный участник работы Харьковского дерматологического и венерологического общества (председатель — проф. И. Ф. Зеленев), автор интересных научных работ, А. П. Полтавцев с его неуёмной жадой знаний, стремлением понять суть болезней, внёс свой ощутимый вклад в российскую дерматологию и венерологию.

Выводы. Бесценный опыт и самоотверженный труд проф. И. Ф. Зеленева, проф. А. Я. Бруева, проф. В. И. Зарубина, А. П. Полтавцева являются непреходящей ценностью для следующих поколений.

Ключевые слова: И. Ф. Зеленов, А. Я. Бруев, В. И. Зарубин, А. П. Полтавцев, М. В. Типцев, А. Г. Полотебнов, М. И. Стуковенков, А. И. Поспелов, венерология, дерматология, Харьковский университет, Московский университет, Новороссийский университет.

Professor I. F. ZELENEV (1860—1918) (to the 100th anniversary of his death), professor A. Y. BRUEV (1827—1899) (to the 120th anniversary of the death), professor V. I. ZARUBIN (1867—1938) (to the 150th anniversary of his birth), A. P. POLTAVTSEV (1866—1909) (to the 150th anniversary of his birth)

L. V. Belova, N. V. Batkaeva

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

Summary. **The purpose of the study:** to determine and analyze the contribution to venerology and dermatology of the great scientist prof. I. F. Zelenev, his now forgotten predecessor in the Kharkov University prof. AY. Bruev, the staff — prof. V. I. Zarubin and a student, whose activities are not covered in the historical medical literature — A. P. Poltavtsev, to reveal their appearance.

Materials and methods. Study of scientific works and reports of the prof. I. F. Zelenev, prof. A. Y. Bruev, prof. V. I. Zarubin, A. P. Poltavtsev. Rare photographs are presented.

Discussion. Prof. I. F. Zelenev went down in history primarily as the founder and editor of the remarkable, first in Russia special «Russian Journal of Skin and Sexually transmitted diseases» (1901—1917), published on his personal funds; as a scientist, recommended for the management of the chair of Moscow University among the starry contenders, the coryphaeus of Russian dermatology and venereology prof. A. I. Pospelov.

As the first head (1885—1897), the department of systematic and clinical teaching about dermal and syphilitic diseases of Kharkov University entered the history of prof. A. Y. Bruev. And prof. V. I. Zarubin went down in history as a well-educated specialist and lecturer, head (1904—1908) department of systematic and clinical teaching about dermal and syphilitic diseases of Novorossiysk (Odessa), later (1917—1919) — Kharkov University.

An active participant in the work of the Kharkov Dermatological and Venereological Society (chairman — Prof. I. F. Zelenev), the author of interesting scientific works, A. P. Poltavtsev with his irrepressible thirst for knowledge, his desire to understand the essence of diseases, made his tangible contribution to Russian dermatology and venereology.

Conclusions. Invaluable experience and selfless work of prof. I. F. Zelenev, prof. A. Y. Bruev, prof. V. I. Zarubin, A. P. Poltavtsev are an enduring value for the next generations.

Key words: I.F. Zelenev, A. Y. Bruev, V. I. Zarubin, A. P. Poltavtsev, M. V. Tiptsev, A. G. Polotebnov, M. I. Stukovenkov, A. I. Pospelov, venereology, dermatology, Kharkov University, Moscow University, Novorossiysk University

Листаем старые журналы... Завораживающий шорох страниц... «Здесь мёртвые живут и здесь немые говорят» — надпись на стенах старинных библиотек... Перед летними каникулами в «Русском журнале кожных и венерических болезней» появилась цветная вклейка с сообщением о том, что с конца мая по 1 августа И. Ф. Зеленева (редактор-издатель) просит направлять ему корреспонденцию по адресу: Петербург, ул. Дворянская, 12.

Большой вклад в развитие отечественной венерологии и дерматологии внёс известный учёный проф. Иван Фёдорович Зеленева (19.05.1860, Тверская губ. 30.04.1918, М.). Не оставил после себя крупной научной школы, но вошёл в историю прежде всего как создатель и редактор замечательного, первого в России специального «Русского журнала кожных и венерических болезней». Никому до проф. И. Ф. Зеленева не удалось создать подобный журнал, и, тем более, выпускать его на личные средства в течение шестнадцати лет до конца жизни!

Сын священника, закончил Тверскую гимназию, поступил (1879) в Императорский Санкт-Петербургский университет на естественное отделение физико-математического факультета, где слушал лекции Д. И. Менделеева, А. М. Бутлерова, В. В. Докучаева, Н. Н. Бекетова. С III курса перевёлся (1882) на II курс Военно-медицинской академии (ВМА). Слушал там лекции С. П. Боткина, В. А. Манассеина, А. Г. Полотебнова, В. М. Тарновского.

Ещё студентом проявил интерес к углублённому изучению кожных и венерических болезней. На V курсе под руководством корифея русской дерматологии профессора Алексея Герасимовича Полотебнова (1838—1907) И. Ф. Зеленева выполнил свою первую научную работу «Об этиологии Prurigo и к вопросу о нервном отёке» (с таблицей рисунков периферической и центральной нервной системы) («Дерматологические исследования из клиники А. Г. Полотебнова». СПб., 1886—1887. Вып. 1—2). Результаты доложил на заседании (01.1886) Русского сифилидологического и дерматологического общества (РСДО) (СПб.). Почесуху И. Ф. Зеленева рассматривал как общее заболевание организма, привёл данные об изменениях нервной системы при ней.

Выпускник (1886) ВМА, И. Ф. Зеленева был назначен младшим военным врачом (1887) в полк, работал в Клиническом военном госпитале. Был ординатором сначала (1886—1888) в клинике проф. А. Г. Полотебнова, затем (1888—1891) — в киевской клинике выпускника (1866) МХА, представителя научной школы проф. А. Г. Полотебнова, проф. Михаила Ивановича Стуковенкова (1842—2.03.1897). Готовился там к сдаче экзаменов на степень доктора медицины, работал над диссертацией. За казённый счёт был прикомандирован (1891—1893) к клинике проф. А. Г. Полотебнова, где исполнял обязанности ассистента, изучал методы микроскопического и бактериологического исследований [2, 7].

В докторской диссертации «К вопросу о сифилитической и ртутной хлоранемии» (Киевский университет, 03.1892) И. Ф. Зеленева определил влияние сифилиса и ртутного лечения на состав крови больных. Диссертация вызвала интерес не только в России, но и за рубежом. На основании полученных И. Ф. Зеленева результатов были предложены новые способы лечения больных сифилисом ртутными препаратами. Данные диссертации были использованы А. Fournier при разработке хронически перемежающегося метода лечения больных сифилисом.

В диссертации И. Ф. Зеленева отметил: «Считаю приятной для себя обязанностью выразить мою сердечную благодарность многоуважаемому учителю, профессору М. И. Стуковенкову за помощь словом и делом во время моей работы, а также за специальное образование, которое я получил под его руководством за время моего трёхлетнего ординаторства в Киевской дерматологической клинике» [2]. Навсегда Иван Фёдорович остался верным и преданным учеником проф. А. Г. Полотебнова и проф. М. И. Стуковенкова.

По личной просьбе И. Ф. Зеленева был командирован (летом 1892 г.) на Кавказ для борьбы с холерой. Сдав клинические экзамены на больных, прочитав две пробные лекции «Влияние сифилиса и ртути на кровь» и «Сифилис костей», И. Ф. Зеленева получил звание приват-доцента (1894) ВМА и разрешение читать лекции в Киевском университете. В том же году (1894) приват-доцент (1894—1897) И. Ф. Зеленева возвратился в клинику проф. М. И. Стуковенкова [2, 7].

В киевский период деятельности И. Ф. Зеленева опубликовал работы: «Малокровие псориагиков и отношение к нему мышьяка» (ВМЖ., 1892); «Лечение сифилиса глубокими впрыскиваниями жёлтой окиси ртути» (ВМЖ., 1890); «Влияние сифилиса и ртути на кровь» (Мед. Обозр., 1894), «Как долго продолжается кондилломатозный период сифилиса и его заразительность?» (ВМЖ., 1895) и др.

На VI Пироговском съезде (Киев, 1896) в секции кожных и сифилитических болезней, руководимой проф. В. М. Тарновским, обсуждались задачи борьбы с сифилисом в деревне. Основные доклады были представлены научной школой проф. М. И. Стуковенкова. Приват-доцент И. Ф. Зеленева выступил с докладом «О внеполовом заражении сифилисом». Совместно с К. П. Щекиным проф. И. Ф. Зеленева установил возможность ранних нарушений сердечной деятельности у больных вторичным сифилисом. На VII Пироговском съезде (Казань, 1899) доложил о ранних поражениях сердечно-сосудистой системы при вторичном сифилисе.

На торжественном открытии Физико-медицинского общества в возрасте 55-и лет скоропостижно скончался (2.03. 1897) избранный первым его председателем проф. М. И. Стуковенков. Приват-доцент И. Ф. Зеленева был избран экстраординарным профессором (1897), временно исполнял обязанности зав. кафедрой. Экстраординарный (сверхштатный,

внештатный, младший, с меньшим окладом) профессор обычно не занимал кафедру (не заведовал кафедрой) и не являлся членом учёного совета факультета. Если экстраординарный профессор всё же занимал кафедру, то продолжал оставаться на меньшем окладе.

Был объявлен конкурс (03.1897) на замещение вакансии кафедры. Заявления для участия в конкурсе подали приват-доценты Киевского университета С. П. Томашевский, П. В. Никольский, И. Ф. Зеленева и В. К. Боровский, приват-доценты Г. И. Грацианский (ВМА) и А. И. Лянц (Московский университет), экстраординарный профессор Е. С. Образцов (Томский университет). Однако проф. И. Ф. Зеленева снял (05.1897) свою кандидатуру с конкурса и был переведён (09.1897) в Харьковский университет. А ординарным профессором, зав. (01.1898—8.03.1916) кафедрой систематического и клинического учения о кожных и сифилитических болезнях Императорского Киевского Св. Владимира университета был избран приват-доцент (1887) Сергей Петрович Томашевский (1854—1916) [2, 7].

Вопрос о необходимости учреждения в Императорском Харьковском университете (1802) кафедры сифилитических и кожных болезней был поднят деканом медицинского факультета проф. И. К. Зарубиным в рапорте (11.1872) о необходимости готовить специальных врачей для борьбы с быстро распространявшимся сифилисом. Однако министерством финансов прошение совета университета было отклонено (1873) по причине невозможности выделения на этот проект денежных средств.

Преподавание сифилиса и кожных болезней было только теоретическим, дополняться демонстрацией атласов, так как в университете не было соответствующей клиники. Курс кожных болезней вёл (1876) приват-доцент, позже профессор А. Х. Кузнецов. Курс сифилитических болезней и болезней мочеполовых органов читал (1867) профессор теоретической хирургии Иван Кондратьевич Зарубин (1835—1904), впоследствии заслуженный профессор госпитальной хирургической клиники. Медицинский факультет усиленно искал возможность создания базы для необходимой кафедры [7].

Выход был найден в открытии в военном госпитале для нужд университета трёх клинических отделений, одним из которых было «отделение венерических и кожных болезней с производством патолого-анатомических вскрытий в трупном покое». Получение разрешения (11.1885) командующего войсками на открытие в госпитале клинических отделений затянулось. В последнем в XIX в. уставе (1884) Харьковского университета было закреплено наличие самостоятельной кафедры систематического и клинического учения о кожных и сифилитических болезнях. В осеннем полугодии 1885—1886 академического года начались занятия в госпитале, которые вёл приват-доцент В. И. Порай-Кошиц.

Первым зав. (1885—1897) кафедрой систематического и клинического учения о кожных и сифилитических болезнях стал выпускник (1861) Медико-хирургической академии (с 1881 г. — ВМА), доктор медицины (1864), приват-доцент (1872) МХА, ординарный профессор (1885—01.1897) Харьковского университета, основатель муляжного музея кафедры, декан (1895—1897) медицинского факультета проф. Александр Яковлевич Бруев (1827—1899), ученик проф. А. Г. Полотебнова. Происходил из дворянских людей графини Протасовой, прошёл нелёгкий путь до профессора, зав. кафедрой. Изучал сифилис и в Максимилиановской лечебнице Санкт-Петербурга, побывал в научных командировках за границей.

Написал небольшое число работ: «Об эпителиальных ячейках, находящихся на водной оболочке зародышей кошек» (СПб., 1864, дисс. на ст. докт. мед.), статьи «О кожных кровоизлияниях с очень сильным развитием и скорым исчезновением», «О содержании поваренной соли в моче пруригинозных больных» (1871), «К этиологии экзематозного процесса» (1873), «Pityriasis rubra» (1877) и др. [2, 3].

Вопросы венерологии и дерматологии освещались на страницах «Военно-медицинского журнала», «Медицинского Вестника», «Протоколов Санкт-Петербургского общества русских врачей», «Харьковского медицинского журнала». По состоянию здоровья проф. А. Я. Бруев вынужден был подать в отставку (1897) [7]. Вошёл в историю как первый зав. кафедрой систематического и клинического учения о кожных и сифилитических болезнях Харьковского университета.

Начался наиболее длинный и плодотворный харьковский период (09.1897—05.1911) в деятельности проф. И. Ф. Зеленева. Советом медицинского факультета был избран экстраординарным (1897), затем ординарным (1901) профессором, зав. (11.1897—05.1911) кафедрой систематического и клинического учения о кожных и сифилитических болезнях, стал признанным членом университетского сообщества.

Клиника проф. И. Ф. Зеленева со стационаром и амбулаторией располагалась в военном госпитале и являлась одним из лучших кожно-венерологических учреждений в России. На отпущенные факультетом небольшие средства были организованы биохимическая и бактериологическая лаборатории, физиотерапевтический кабинет, муляжная мастерская. Музей муляжей кафедры пополняли работы художника Л. С. Пионтковского, работавшего в клинике с 1899 г., ученика известного петербургского муляжиста Карповича. Внедрялись передовые методы обследования и лечения больных [2, 7].

Первый в России специальный «Русский журнал кожных и венерических болезней» (1901—1917) был основан проф. И. Ф. Зеленым и ежемесячно издавался (1901—1911) в Харькове, позже (1912—1917) — в Москве. Проф. И. Ф. Зеленева осуществил мечту проф. А. Г. Полотебнова о создании журнала. По полуго-

диям его номера объединялись в тома, всего вышел 31 том. Цена годовой подписки составляла 8 рублей, студентам — 5 рублей. Большую помощь в издательской работе оказывала супруга проф. И. Ф. Зеленева, к сожалению, рано ушедшая из жизни.

Значительное число работ в журнале было посвящено венерологии. Публиковались протоколы и отчеты обществ, в том числе Московского ВДО, материалы съездов и конгрессов, наблюдения практических, земских врачей, хроника, критические обзоры, рефераты, рецензии на диссертации, монографии, статьи, в том числе зарубежные. Многие из них составляли В. Н. Евдокимов и приват-доцент Московского университета, впоследствии профессор Сергей Львович Богров (1878—1923), первый директор ГВИ.

По приглашению немецкого дерматолога проф. O. Lassar (1849—1907) проф. И. Ф. Зеленева заведовал русским отделом в «*Dermatologische Jahresbericht*», участвовал в составлении иллюстрированного журнала редких кожных болезней «*Iconographia Dermatologica*». «Русский журнал кожных и венерических болезней» тесно сотрудничал с зарубежными, приветствовал образование новых. Так, сообщая об основании французских журналов «*Revue pratique des maladies cutanées, syphilitiques et veneriennes*» (1902) и «*La Syphilis*» (1903), проф. И. Ф. Зеленева писал: «Пожелаем нашему новому собрату полного успеха» [1, 2].



Проф. И. Ф. Зеленева (1860—1918)

По инициативе проф. И. Ф. Зеленева был поставлен (05. 1903) вопрос о создании Русского Союза борьбы с половыми болезнями. Предложение было поддержано только Одесским ДВО и Киевским ДСО. Русское СДО (СПб.) и Московское ВДО сочли это несвоевременным и трудноосуществимым [1, 2].

Среди более чем 80 научных работ проф. И. Ф. Зеленева наиболее важные написаны в харьковский период. Глубиной и обстоятельностью содержания отличается статья «Об этиологической связи между *retrophigus*, *psoriasis* и *prurigo*» (Врач, 1898). Первым из отечественных дерматологов проф. И. Ф. Зеленева описал болезнь Фокса-Фордайса.

В работах «К вопросу о болезнях самостоятельных сальных желёз» (1903), «К патологии свободных сальных желёз» (1904) детально рассмотрены анатомическая структура и патология сальных желёз; гетеротопические сальные железы в области углов глаз, раковин и мочек ушей, перехода кожи в слизистую век. Эти статьи, как и большинство работ проф. И. Ф. Зеленева, снабжены превосходными красочными рисунками.

В труде «*Onychia blastomycetica*» (1907) одним из первых проф. И. Ф. Зеленева привёл клиническую картину дрожжевых поражений ногтевых пластинок и околоногтевых валиков, им была выделена культура гриба. Копия муляжа описанной дрожжевой онихии с поражением фаланг была помещена в «*Iconographia Dermatologica*» (1907). Проф. И. Ф. Зеленева (1907) изучал бластомикоз, стрептотрихоз, проанализировал результаты применения туберкулина.

Гонорее, как общему инфекционному заболеванию, посвящена работа «Перелой, как общезаразное заболевание» (Врач, 1898). Проф. И. Ф. Зеленева описал особую форму торпидной гонореи, исследовал гонорейные изменения нервной системы и костей, типы гонорейных лихорадок («Безболезненное течение острого перелоя», 1901; «Безболезненный торпидный перелой», 1903; «*Neurasthenia sexualis gonorrhoeica*», 1901; «Влияние перелоя на нервную систему», 1902).

Привёл редкую разновидность сифилитического шанкра («Чёрный сифилитический шанкр», 1907), исследовал (1908) отделяемое сифилитических язв. В статье «К морфологии бледной спирохеты: кольцевидные — звёздчатые формы её» (1909) описал кольцевидную (колбасовидную), палочковидную, звёздчатую, штопоробразную, бисквитообразную и другие формы. Перу проф. И. Ф. Зеленева принадлежат работы о реинфекции и суперинфекции при сифилисе. На XVI Международном медицинском конгрессе учёный выступил с докладом о суперинфекции при сифилисе [2].

Термин «ресуперинфекция» введён проф. И. Ф. Зеленева (1910) [5]. Справедливо отрицал закон Кольса-Бомэ, однако, заблуждаясь, считал здоровыми больных латентным сифилисом женщин, родивших детей с врождённым сифилисом. Был большим знатоком курортного лечения поздних проявлений сифилиса.

Работы проф. И. Ф. Зеленева по этой теме публиковались на страницах «Вестника бальнеологии, климатологии и физиотерапии» (Харьков, 1910—1911), «Вестника курортов и лечебных учреждений» (1908—1916), «Записок Русского бальнеологического общества в Пятигорске» (1848—1914). Некоторые труды проф. И. Ф. Зеленева были опубликованы на немецком языке в «*Monatsberichte für Urologie*», «*Dermatologische Zeitschrift*», «*Monatshefte für praktische Dermatologie*» и др.

Харьковское дерматологическое и венерологическое Общество (ХДВО) (27.03.(14.03.) 1900—1912) было основано проф. И. Ф. Зеленым и до 1912 г. существовало самостоятельно. Представителями научной школы проф. И. Ф. Зеленева являлись члены ХДВО (1900) А. П. Полтавцев, М. В. Типцев, В. Н. Евдокимов, Ф. П. Голяховский, К. П. Щекин, А. А. Гефтер, М. Т. Алексеев, Н. М. Рудницкий, Е. А. Ротман и др.

ХДВО уделяло большое внимание связи кожи с заболеваниями внутренних органов (Ф. П. Голяховский, 1900; М. Т. Алексеев, 1901). Проф. И. Ф. Зеленева сделал сообщение (24.04.1901) об индуративной эритеме, доложил (1902) о влиянии гонореи на нервную систему. На торжественном отчётном годовом заседании (27.03.1903) ХДВО, в день трёхлетия его образования приват-доцент И. А. Баранников сделал доклад «Экспериментальные данные по изучению бородавчатого туберкулёза кожи», С. С. Блажевский — «К вопросу об этиологии псориаза».

Был прочитан некролог о кончине почётного члена ХДВО, выдающегося немецкого патолога Rudolf Ludwig Karl Virchow (1821—1902). Ко дню заседания выпустили первый том трудов ХДВО. Было отмечено, что ХДВО «материально всецело существует на средства И. Ф. Зеленева». Им выписывались медицинские журналы, вносились в кассу Общества пожертвования. Секретарём заседания (27.03. 1903) являлся Фёдор Петрович Голяховский.

Своё первое сообщение о строении бледной трипонемы проф. И. Ф. Зеленева сделал на заседании (17.05.1905) ХДВО. При обсуждении свойств зелёной плесени выступили (16.12.1906) проф. И. Ф. Зеленева, патологоанатом К. Ф. Еленевский. Тогда же М. С. Шляпошников сообщил «О новейших физических методах лечения кожных болезней». Е. А. Ротман доложил (15.01.1908) об «Излечении парши по способу Демидова», показал несостоятельность лечения формалином, предложенного военным врачом Демидовым (ВМЖ., 1900).

На очередном заседании (4.04.1908) проф. И. Ф. Зеленева заверил, что «научный светоч... горит в сердцах наших». Проф. А. Г. Полотебнова назвал «незабвенным учителем» и сообщил, что его труд «Состояние дерматологии в России» (1882) «лежит... в архиве нашего Университета». Проф. И. Ф. Зеленева обратил внимание на то, что «в нашем журнале имеется биография, написанная самим автором за псевдонимом доктора Агнова». Этот псевдоним слагался из ини-

циалов и последнего слога фамилии проф. А. Г. Полотебнова. Библиотекарь перечислил книги, подаренные Обществу проф. И. Ф. Зеленым.

Наблюдения больных споротрихозом и аспергиллёзом привёл (2.05.1908) проф. И. Ф. Зеленева. На заседании (20.03.1909) ХДВО доложил о необходимости у лиц с положительной реакцией Вассермана (RW) тщательно исключать туберкулёз, малярию и другие сопутствующие заболевания.

Член-учредитель и казначей ХДВО Антон Петрович Полтавцев (12.02.1866—11.01.1909) родился в селе Редкозубе Изюмского уезда в семье священника. Поступил (1884) в духовное училище в г. Кулянке, затем в Харьковскую духовную семинарию, закончил (1887—1888) Курскую семинарию. Однако быть священником Антон Петрович не хотел, а в университет поступить не мог, поэтому начал работать сначала частным, а затем школьным учителем.

В то время существовали строгие ограничения в выборе вуза для выпускников духовной семинарии. Единственным из тогдашних 11-и университетов Российской Империи, куда они имели право поступать, был Императорский Первый Сибирский Томский университет (1888). Антону Петровичу разрешили экзамены только при условии держать вновь все. И через полтора года после окончания семинарии А. П. Полтавцев вновь засел за «литургики и гомилетики» и выдержал на пятёрку свыше 20-ти экзаменов с единственной целью получить право на поступление в университет.

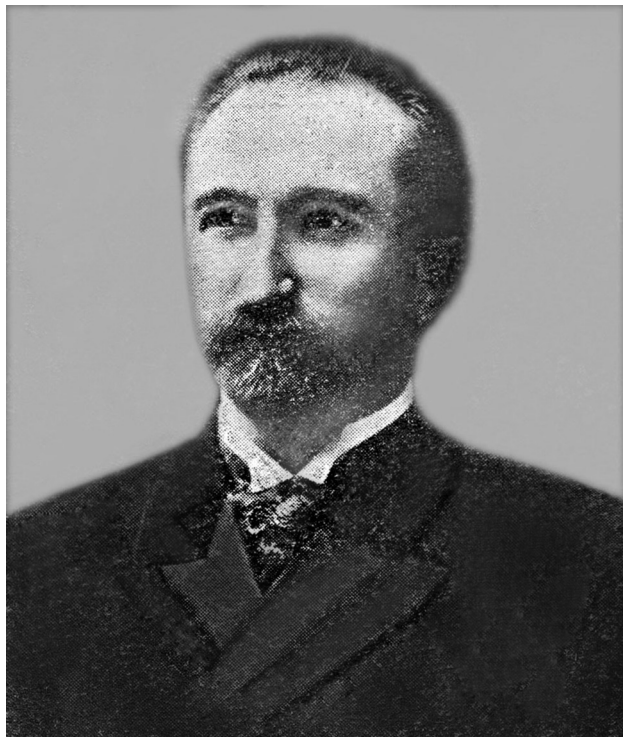
Несмотря на множество препятствий, главным из которых было полное отсутствие средств, А. П. Полтавцев уехал в августе 1890 г. в далёкий Томск. Вскоре в Томский университет поступили (1896, 1897) выпускники духовной семинарии, впоследствии крупные учёные А. А. Боголепов и Н. Н. Бурденко.

Первый год жизни в холодной Сибири был для Антона Петровича очень тяжёлым: уже осенью простудился и заболел ревматизмом, а затем тифом в тяжёлой форме. Здоровье было подорвано настолько, что ему было разрешено перейти (1892) в Харьковский университет, после окончания (1896) которого был оставлен работать (1897) в клинике систематического и клинического учения о накожных и сифилитических болезнях, в год вступления на кафедру проф. И. Ф. Зеленева [7].

Целый ряд докладов на заседаниях ХДВО был сделан А. П. Полтавцевым, часть из них опубликована в «Русском журнале кожных и венерических болезней». Известна его работа по гонорее «*Lymphadenitis et lymphangoitis gonorrhoeica*» (1901) и др. [9]. Проф. И. Ф. Зеленева (1916) высоко оценил труд А. П. Полтавцева «Изменения щитовидной железы у сифилитиков в течение второй инкубации и периода сыпей» (1901) [6, 8]. Увеличение щитовидной железы, совпадавшее с началом высыпаний, было определено у 41% из обследованных 85-и больных сифилисом [8]. В статье

«Случай анестетической проказы» (1905) А. П. Полтавцев привёл наблюдение больного лепрой [10].

На заседании (27.02.1907) ХДВО А. П. Полтавцев поддержал диагноз грибовидного микоза у больного, демонстрировавшегося секретарём заседания В. Н. Евдокимовым в его дискуссии с М. В. Типцевым [11]. На годовом заседании (27.03.1907) под председательством проф. И. Ф. Зеленева при демонстрации больного псориазом А. А. Гефтер напомнил, что по предложению проф. И. Ф. Зеленева А. П. Полтавцев применял (1903) у больных псориазом примочки с раствором адреналина [11]. В работе VI Международного конгресса дерматологов (Нью-Йорк, 1907) принимали участие А. П. Полтавцев, В. Н. Евдокимов, Е. А. Ротман [2].



А. П. Полтавцев (1866—1909)

Состояние здоровья Антона Петровича сильно ухудшилось в марте 1907 г. В апреле уехал на лечение в Москву, а через несколько месяцев — в Париж к психиатру доктору Marie, под наблюдением которого оставался до конца жизни. Преждевременно скончался (11.01.1909) в возрасте 43-х лет в г. Sceaux во Франции, похоронен там же [2]. Деятельный участник ХДВО, автор интересных научных работ, А. П. Полтавцев с его неуёмной жаждой знаний, стремлением понять суть болезней, внёс свой ощутимый вклад в российскую венерологию и дерматологию.

Доктор медицины (1897) Митрофан Васильевич Типцев, 1860 г.р., одноклассник проф. И. Ф. Зеленева, закончил Воронежскую гимназию, выпускник (1887) Харьковского университета, по ходатайству своего учителя проф. А. Я. Бруева был определён сверх-

штатным ассистентом. Сложил (1898) с себя обязанности ассистента, как было написано в его рапорте, «по семейным обстоятельствам». Занимался частной практикой и общественной работой, вместе с проф. И. Ф. Зеленым выступили инициаторами создания ХДВО [1, 2, 7].

В клинике проф. И. Ф. Зеленева работал с небольшим перерывом приват-доцент (1897—1903) Валентин Иванович Зарубин (30.10.1867—1938). Родился в Харькове в семье известного хирурга проф. И. К. Зарубина. Изучал медицину в Харьковском университете и ВМА. Состоял (1891—1894) ординатором сифилодологической клиники ВМА проф. В. М. Тарновского. В. И. Зарубин защитил диссертацию на степень доктора медицины «К учению о слизевых (бокаловидных) клетках» (Харьков, 1897) в год вступления на кафедру проф. И. Ф. Зеленева.

Получил прекрасное образование. Стажировался (1897—1899) в клиниках М. Капоши (Вена), Ж. А. Фурнье (Париж), А. Л. Нейссера (Бреславль), Й. Ядассона (Берн). Интересны его «Дерматологические письма из Парижа и Вены» (Харьков, 1899), статьи в специальных российских и зарубежных журналах [4]. В. И. Зарубин был избран экстраординарным профессором и зав. (1904—1908) кафедрой систематического и клинического учения о кожных и сифилитических болезнях медицинского факультета (1900) Новороссийского университета (Одесса).



Проф. В. И. Зарубин (1867—1938).

Работал там в очень трудных, неприспособленных условиях, с трудом выдерживая их. Так, аудитория для преподавания была бывшим туалетом. Проф. В. И. Зарубин читал лекции, а практических занятий с демонстрациями больных не было в связи с отсутствием клинической базы. Валентин Иванович хлопотал об освобождении от должности зав. кафедрой.

Приказом по гражданскому ведомству был назначен экстраординарным профессором и зав. (09.1908—1929) кафедрой систематического и клинического учения о накожных и сифилитических болезнях, а позже утверждён ординарным (1911) профессором Новороссийского университета, выпускник (1879) ВМА, один из учредителей РСДО и его секретарь проф. Сергей Сергеевич Яковлев (1855—1931) [1, 2].

Проблема стандартизации реакций на сифилис в России впервые детально обсуждалась на знаменательном для развития венерологии XI Пироговском съезде (СПб., 24—26.04.1910). По вопросу RW были заслушаны доклады П. П. Маслаковца, Я. Ю. Либермана, А. Н. Соловьева (СПб.), Ю. А. Финкельштейна (М.), В. А. Меркурьева (Харьков), Ю. А. Элиасберга (Рига), по технике обнаружения бледной трепонемы — В. М. Здравомыслова (Пермь) и др. Юлий Абрамович Финкельштейн (1876—1937) предложил (1910) новый метод изготовления липоидных антигенов для RW.

Критике проф. И. Ф. Зеленева на страницах «Русского журнала кожных и венерических болезней» подверглись выдвинутые на обсуждение Ю. А. Финкельштейном в докладе «Клинико-лабораторная практика Вассермановской реакции» положения о том, что у всех больных сифилисом RW положительна, не встречается у больных другими болезнями и здоровых, а положительная RW всегда указывает на наличие сифилиса [1, 2].

Живо откликнулся проф. И. Ф. Зеленев на новые открытия в области лечения и патологии сифилиса. Его перу принадлежат работы по результатам действия препаратов мышьяка (сальварсана, гектина и др.). Проф. И. Ф. Зеленев глубоко изучил присланный (1910) ему П. Эрлихом сальварсан и сделал (1910) 15 выводов по действию препарата, главным из которых был следующий: основная идея П. Эрлиха одним ударом, т. е. однократным введением «606» произвести «великую стерилизацию организма» невозможна. Об этом же писали М. Е. Колпакчи (1911), П. А. Великанов (1912) и др.

Широко назначали в России полученный П. Эрлихом (1912), удобный в применении, препарат «914» — неосальварсан. Проф. И. Ф. Зеленев (1913) изучил действие нового французского препарата мышьяка и фосфора «1116» Galyl и пришел к выводу, что тот не уступает сальварсану и неосальварсану. Показал (1913) особенности течения гонорейного орхита. Вышла в свет монография Н. И. Маркова «Патология и терапия уретрита у мужчин» с рецензией проф. И. Ф. Зеленева (1912).

Был утверждён (1913) Устав Русского Союза борьбы с половыми болезнями, названного Всероссийской Лигой по борьбе с венерическими болезнями (1914), под председательством проф. И. Ф. Зеленева, созданный по его идее. Однако первая мировая война помешала её работе. Заместитель председателя МВДО, проф. И. Ф. Зеленев постоянно участвовал в работе общества, давал в своих заключениях неизменно объективные и ценные замечания [2].

За выслугой тридцатилетнего срока, согласно Уставу российских университетов, корифей русской дерматологии и венерологии проф. А. И. Поспелов получил звание заслуженного профессора (1910) и вышел в отставку. В связи с его огромным авторитетом к Алексею Ивановичу обращались министры просвещения за отзывами о кандидатах на ту или другую кафедру. Поэтому после отставки (1910) проф. А. И. Поспелову была предоставлена возможность самому назвать преемника среди звёздного состава претендентов. Зав. (1911—1916) кафедрой по его рекомендации был избран (20.05.1911) проф. И. Ф. Зеленев, получивший при тайном голосовании 19 избирательных и 6 неизбирательных шаров.

Ряд авторов называют выбор проф. И. Ф. Зеленева непонятным, так как на эту должность баллотировались маститые учёные: профессора Г. И. Мещерский, П. В. Никольский, В. В. Иванов, М. А. Членов, А. И. Лянц, Н. П. Федченко, в их числе ученики самого проф. А. И. Поспелова. Тем более, что до выхода в отставку проф. И. Ф. Зеленева оставалось только пять лет. Нам представляется выбор проф. И. Ф. Зеленева совершенно закономерным: это был известный учёный, энергичный организатор, председатель ХДВО, редактор-издатель «Русского журнала кожных и венерических болезней», печатавшего (1901—1917) протоколы заседаний МВДО.

И ни к одному из претендентов проф. А. И. Поспелов не был так расположен, как к Ивану Фёдоровичу. На имя Совета медицинского факультета писал о рекомендации им «человека испытанного и установившегося в деле преподавания, 10 лет состоящего редактором первого русского журнала кожных и венерических болезней, опытного администратора клиники... профессора Харьковского университета Ивана Фёдоровича Зеленева» (ф. медфака МУ, 1910, д. 64) [2].

После отъезда проф. И. Ф. Зеленева в Москву, в Харьковский университет на заведование (1912—1917) кафедрой приказом реакционного министра Л. А. Кассо из Казани был переведён известный черносотенец проф. И. Н. Гиммель. В знак протеста против его избрания председателем ХДВО М. В. Типцев создал дерматологическую секцию (1912) в едином Харьковском медицинском обществе, ставшую центром либерально и прогрессивно настроенных врачей дерматологов. Произошёл раскол ХДВО. Заседания венерологической секции, руководимой проф. И. Н. Гиммелем, проходили (1912—1914) отдельно [2].

Кафедру систематического и клинического учения о наклонных и сифилитических болезнях Харьковского университета занял (1917—1919) проф. В. И. Зарубин. Рубежным в отношении советской власти с интеллигенцией стал 1922 год. В августе были насильственно высланы 160 видных учёных (в том числе врачей), философов, писателей, художников. Многие вынуждены были покинуть Родину сами. Так, в Королевство Сербов, Хорватов и Словенцев (с 1929 г. Королевство Югославия), один из центров российской эмиграции, выехали проф. В. И. Зарубин и зав. (1917—1919) кафедрой систематического и клинического учения о наклонных и сифилитических болезнях Киевского университета проф. Владимир Ипполитович Тереминский (1878—1950).

Врачам с российскими дипломами было разрешено работать только в государственных учреждениях. Они искали вакансии в самых отдалённых уголках страны, однако не всем удавалось найти даже такую работу. Право на частную практику врач-эмигранты приобрели только в 1924 г. В эмиграции проф. В. И. Зарубин заведовал отделением городской больницы в Скопье (Скопле, городе в южной части Югославии, столице Македонии). Скончался (1938) в городе Земун (нынешняя часть Белграда) [2]. Проф. В. И. Зарубин вошёл в историю как широко образованный специалист и лектор, зав. (1904—1908) кафедрой систематического и клинического учения о наклонных и сифилитических болезнях Новороссийского (Одесса), позже (1917—1919) — Харьковского университета.

Общественность Харькова отметила (01.1928) 40-летний юбилей деятельности зав. (1921—1925) кафедрой кожных и венерических болезней Харьковского МИ проф. М. В. Типцева. В приветствиях юбилар был охарактеризован как «исключительной доброты человек, неутомимый врач, преданный и любящий свою работу, врач-общественник, старый

специалист, взявший одним из первых профилактическое направление в деле борьбы с венерическими болезнями, как с социальным злом, и богатый источник, из которого молодые врачи и студенты черпали много полезных и необходимых сведений из области кожных и венерических болезней в годы войны и тяжелой разрухи» [2].

Болезнь помешала проф. И. Ф. Зеленева развить (1911—1916) интенсивную деятельность в Московском университете. В особую заслугу ему следует поставить организацию серологической лаборатории (1911) на кафедре, а также экспериментальное и клиническое изучение, введение в практику лечения сифилиса отечественного препарата мышьяка арсола, изготовленного московским химиком И. И. Остромысленским (1915).

Исследования сотрудников кафедры Г. И. Мещерского и С. Л. Богрова показали, что русский арсол не уступает немецкому сальварсану («Первые опыты применения русского сальварсана — арсола», 1916). Первым из отечественных учёных проф. И. Ф. Зеленева (1916) описал врождённый сифилитический базедовизм (лёгкую форму течения токсического диффузного зоба) [6].

Притягательные клинические лекции проф. И. Ф. Зеленева служили подлинной школой для студентов, собирали большое количество врачей разных специальностей. Клиническую интернатуру под руководством проф. И. Ф. Зеленева окончили проф. Г. О. Сутеев и проф. В. А. Поспелов. В связи с выслугой тридцатилетнего срока проф. И. Ф. Зеленева (19.05.1860—30.04.1918) вышел в отставку (1916), преждевременно скончался в Москве в возрасте 58-и лет от тяжёлой сердечной недостаточности. Но живут его труды, на века созданный им Памятник — тома первого «Русского журнала кожных и венерических болезней».

Литература

1. Белова-Рахимова Л. В. История развития отечественной венерологии в начале XX века (1900—1917). Вестн. последипл. мед. обр. 2005; 2: 3—9.
2. Белова-Рахимова Л. В., Прохоренков В. И. История венерологии, дерматологии, лепрологии России и СССР (1900—1959 гг.). Красноярск, 2013: 491 с.
3. Бруев А. Я. К этиологии экзематозного процесса. Мед. Вестн., 1873, № 48.
4. Зарубин В. И. Дерматологические письма из Парижа и Вены. Харьков, 1899.
5. Зеленева И. Ф. Два случая ресуперинфекции при сифилисе. Рус. журн. кожн. и вен. бол. 1910; Т. XIX; 1: 19—22.
6. Зеленева И. Ф. Базедовизм в сифилитической семье. Рус. журн. кожн. и вен. бол. 1916; 1—2: 19—24.
7. Кафедра систематического и клинического учения о наклонных и сифилитических болезнях // Медицинский факультет Харьковского университета за первые сто лет его существования (1805—1905). Ч. 1. Харьков, 1906: 390—402.
8. Полтавцев А. П. Изменения щитовидной железы у сифилитиков в течение второй инкубации и периода сыпей. Рус. журн. кожн. и вен. бол. 1901; 7: 484—488.
9. Полтавцев А. П. Lymphadenitis et lymphangitis gonorrhoeica. Рус. журн. кожн. и вен. бол. 1901; 8: 578—582.
10. Полтавцев А. П. Случай анестетической проказы. Рус. журн. кожн. и вен. бол. 1905; 3: 245—248.
11. Протокол годичного заседания ХДВО 27.02. 1907 г.; 27.03. 1907 г. // Рус. журн. кожн. и вен. бол., 1909; Т. XVII; 5: 272—277; 278—279.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Общие требования к рукописи

1. Текст следует набирать в программе Microsoft Word под Windows, Times New Roman — 14, через 1,5 интервала.
2. Абзацный отступ не выполнять табуляцией или пробелами.
3. Не следует форматировать текст, не делать переносы вручную. Не используйте автоматического форматирования заголовков, нумерации (нумерация должна быть сделана вручную).
4. Текст должен иметь поля следующих размеров: верхнее и нижнее — 20 мм, левое — 30 мм, правое — 10 мм
5. Страницы должны быть пронумерованы последовательно, начиная с титульной.
6. Для таблиц использовать только табличный редактор Winword'a, для диаграмм и графиков — Excel.
7. Таблицы, фото, графики, диаграммы не встраивать в текст, а приложить их в виде отдельных файлов и распечатать на отдельных страницах. В тексте необходимо указать, где они должны располагаться (табл. 1, рис. 1 и т. д.).
8. Тщательно проверьте последнюю версию файла и ее соответствие распечатке.

Титульная страница

Титульная страница должна содержать название статьи (строчными буквами), инициалы (сначала) и фамилию каждого автора, название учреждения (института, где сделана работа) на русском и английском языках. Указывать только ту часть названия организации, которая относится к понятию юридического лица, не указывать названий кафедры, лаборатории, другого структурного подразделения внутри организации; Обязательно указывать адрес, как минимум, **город и страну**, а лучше **полный юридический адрес**.

Резюме и ключевые слова

Резюме должно отражать основное содержание статьи и результаты исследований и быть структурированным, иметь примерные разделы: актуальность, цель, материалы и методы, результаты, заключение — если это возможно, т.к. в описаниях клинических случаев или «обзоре» это сделать затруднительно. Компактными, но не короткими (объемом от 100 до 250 слов). Под резюме после обозначения «Ключевые слова» помещается от 3 до 10 ключевых слов или коротких фраз, которые будут способство-

вать правильному перекрестному индексированию статьи и могут быть опубликованы вместе с резюме. Резюме и ключевые слова представляются на русском и английском языках.

Текст

Текст статьи делится на разделы с заголовками «Введение», «Актуальность», «Цель», «Материалы и методы», «Результаты», «Обсуждение», «Заключение» или «Выводы». В дополнительном разделе «Благодарность» авторы могут выразить благодарности людям и организациям, способствовавшим публикации статьи в журнале, но не являющимся её авторами, данный раздел должен содержать не более 100 слов.

Статьи типа описания случаев (клинические наблюдения), обзоры и редакционные статьи, могут быть оформлены иначе.

Статьи с клиническими наблюдениями оформляются в следующем порядке: сначала освещаются основные работы, посвященные описываемой нозологии (с указанием ссылок на литературные источники); далее излагаются собственные клинические наблюдения; в заключении указываются особенности представленного наблюдения; фотографии (обязательны); список цитируемой литературы (не более 15 источников). Объем статьи не должен превышать 10 страниц.

Обзорная статья не должна превышать 12 страниц, а список цитируемой литературы — не более 30 источников.

В тексте работы необходимо указывать международное название лекарственных средств. Исключения составляют случаи, когда использование торговых названий обосновано по существу (например, при публикации результатов исследований био- или терапевтической эквивалентности препаратов). В тексте можно использовать торговое название, но не более 1 раза на стандартную страницу (1800 знаков с пробелами).

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

Авторство

Каждый автор должен внести значимый вклад в представленную для опубликования работу.

Если в авторском списке рукописи представлены более 4 авторов, желательно указание вклада в дан-

ную рукопись каждого автора в сопроводительном письме. Если авторство приписывается группе авторов, все члены группы должны отвечать всем критериям и требованиям для авторов. Для экономии места члены группы исследователей могут быть перечислены отдельным списком в конце статьи.

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 представлении рукописи.

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

Рукописи должны быть представлены 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.

Статистика

Все публикуемые материалы могут быть рассмотрены на соответствие и точность статистических методов и статистическую интерпретацию результатов. 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.

Публикация результатов неконтролируемых исследований

Неконтролируемым исследованием следует считать такое исследование, в котором отсутствует группа контроля.

Статьи, основанные на описании результатов неконтролируемых исследований, будут приниматься к печати только при условии обязательного отражения данного факта в разделах «Материал и методы» и «Обсуждение». Кроме того, раздел «Заключение» не должен преувеличивать значимость полученных результатов.

Этические аспекты

Исследования должны проводиться в соответствии принципами «Надлежащей клинической практики» (Good Clinical Practice). Участники исследования должны быть ознакомлены с целями и основными положениями исследования, после чего должны подписать письменное информированное согласие на участие в нем. Авторы должны предоставить детали вышеуказанной процедуры при описании протокола исследования в разделе «Материал и методы», и указать, что Этический комитет одобрил протокол исследования. Если процедура исследования включает рентгенологические методы, то желательно привести их описание и дозы экспозиции в разделе «Материал и методы».

Конфликт интересов/финансирование

Желательно раскрытие авторами (в виде сопроводительного письма или на титульном листе) возможных отношений с промышленными и финансовыми организациями, способных привести к конфликту интересов в связи с представленным в статье материалом. Все источники финансирования работы желательно перечислить в сноске на титульном листе, как и места работы всех авторов (в том числе корпоративные).

Таблицы и иллюстрации

Ограничьтесь теми таблицами и рисунками, которые необходимы для объяснения основных аргументов статьи и оценки степени их обоснованности.

Используйте графики как альтернативу таблицам с большим числом данных; не дублируйте материал в графиках и таблицах. Ответственность за точность данных, в том числе математических, несут авторы.

Иллюстрации (рисунки) должны быть нарисованы и сфотографированы профессионально. Иллюстрации могут быть представлены в виде цветных слайдов.

Рисунки (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключением работ, где это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подрисуночной подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны.

Фотографии, отпечатки экранов мониторов (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для подачи статьи в виде файлов формата *.jpeg, *.bmp, *.gif (*.doc и *.docx — в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть >300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте.

Ссылки и список литературы

Ссылки в тексте, таблицах и подрисуночных подписях должны быть пронумерованы арабскими цифрами в квадратных скобках.

Указывается подзаголовок «Литература», а не «Список литературы».

1. Список литературы должен быть напечатан через двойной интервал на отдельном листе, каждый источник — с новой строки под порядковым номером. Список литературы необходимо составлять в порядке цитирования авторов. Используйте Index Medicus для поиска сокращений названий журналов.
2. Все документы, на которые делаются ссылки в тексте, должны быть включены в список литературы.
3. В список литературы не включаются ссылки на диссертационные работы, авторефераты, тезисы, опубликованные более двух лет назад, а также материалы, наличие которых невозможно проверить (материалы локальных конференций и т. п.). Обозначить принадлежность материала к тезисам в скобках — (тезисы).
4. Желательно ссылаться на печатные источники в периодических изданиях, входящих в список ВАК.
5. С целью 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. Редакция будет признательна авторам за предоставление транслитерированного варианта списка литературы. Для удобства транслитерации возможно использование онлайн-сервисов: <http://translit.ru>.
6. За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут авторы.
7. В списке литературы ставятся точки между инициалами авторов и стандартными сокращениями названий и журналов.

8. Если цитируется книга, указывается количество страниц в ней.
9. Если цитируется глава из книги, сначала приводится название главы, указываются ее первая и последняя страницы.
10. С более подробным описанием правил и требований по составлению библиографических ссылок по ГОСТ можно ознакомиться на сайте <http://protect.gost.ru/document.aspx?control=7&id=173511>

Предоставление рукописи

Рукопись статей должна быть отправлена в адрес редакции с сопроводительным письмом из учреждения. Направление в редакцию работ, опубликованных в других изданиях или посланных в другие редакции, не допускается. Рукопись принимаются на электронных носителях в редакции или на электронную почту dermrudn-fpk@yandex.ru. Если возможно, формат текста и форму представления материала согласуйте с редакцией. Должны быть указаны имя, отчество, фамилия, телефон, почтовый адрес (факс, электронный адрес) ответственного за ведение переписки. В статье должна быть размещена информация об авторах: место работы, должность, контактная информация. Необходимо наличие подписей всех соавторов и печати лечебного учреждения. Подпись руководителя учреждения желательна. Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

Порядок рецензирования статей

Все статьи, поступающие на публикацию, подвергаются рецензированию. Замечания рецензентов направляются автору. Решение о публикации (или отклонении) статьи принимаются редсоветом после получения рецензии и ответов автора.

Адрес редакции: 107076, г. Москва, Коломенский проезд, д. 4, корп. 12, кафедра дерматовенерологии и косметологии ФПКМР РУДН, главный редактор — зав. кафедрой профессор Баткаев Э. А., зам. главного редактора — Надежда Владимировна. Тел. 8-915-023-07-61, 8-915-023-09-87, e-mail: dermrudn-fpk@yandex.ru.

Российский университет дружбы народов
Факультет повышения квалификации медицинских работников
Кафедра дерматовенерологии и косметологии
(зав. кафедрой — заслуженный врач РФ, д. м.н., профессор Баткаев Э. А.)

ПЛАН РАБОТЫ КАФЕДРЫ НА ПЕРВОЕ ПОЛУГОДИЕ 2018 ГОДА

Ординатура «Дерматовенерология» — 2 года (с 01.09.17 г.)

Сертификационные циклы «Дерматовенерология» (144 часа)

29.01.2017—24.02.2018

05.03.2018—31.03.2018

28.05.2018—23.06.2018

Сертификационные циклы «Косметология» (144 часа)

26.02.2018—24.03.2018

23.04.2018—26.05.2018

Первичная переподготовка «Дерматовенерология» (576 часов)

22.01.2018—21.04.2018

19.03.2018—09.06.2018

**Первичная переподготовка врачей-дерматовенерологов по программе «Косметология»
(576 часов, прерывистое обучение)**

15.01.2018—30.06.2018

19.03.2018—30.08.2018

**Первичная переподготовка медицинских сестер по программе «Косметология» (288 часов,
прерывистое обучение)**

5.01.2018—30.06.2018

19.03.2018—30.08.2018

**Тематическое усовершенствование по теме «Радиоволновая терапия в дерматовенерологии»
(18 часов — при регистрации через сайт <https://edu.rosminzdrav.ru>. После прохождения
обучения выдается сертификат на 18 кредитов)**

15.01.2018—17.01.2018

19.03.2018—21.03.2018

21.05.2018—23.05.2018

**Тематическое усовершенствование по теме «Криотерапия» (18 часов — при регистрации
через сайт <https://edu.rosminzdrav.ru>. После прохождения обучения выдается сертификат на
18 кредитов)**

22.01.2018—24.01.2018

26.03.2018—28.03.2018

28.05.2018—30.05.2018

**Тематическое усовершенствование по теме «Плазмотерапия в дерматовенерологии и
косметологии» (18 часов — при регистрации через сайт <https://edu.rosminzdrav.ru>. После
прохождения обучения выдается сертификат на 18 кредитов)**

05.05.2018—07.02.2018

16.04.2018—18.04.2018

04.06.2018—06.06.2018

Тематическое усовершенствование по теме «Нормативно-правовые требования организации косметологической помощи населению» (18 часов — при регистрации через сайт <https://edu.rosminzdrav.ru>. После прохождения обучения выдается сертификат на 18 кредитов)

Тематическое усовершенствование по темам

«Деструктивные методы в дерматовенерологии» (72 часа),

«Дерматомикозы» (72 часа),

«Криотерапия» (6 часов),

«Радиоволновая терапия в дерматовенерологии» (6 часов),

«Эстетическая коррекция урогенитальной области» (8 часов),

«Инвазивные методы коррекции инволюционных изменений кожи и мягких тканей» (16 часов)

Телефоны для записи: 8-915-023-09-87, 8-915-023-07-61, 8-495-964-46-55;

e-mail: dermrudn-fpk@yandex.ru;

адрес: г. Москва, Коломенский проезд, дом 4, кор.12, кафедра, проф. Баткаеву Э. А.



МЕДИЦИНСКАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ НЕДЕЛЯ: НАУКА И ПРАКТИКА-2017, ПОСВЯЩЕННАЯ 20-ЛЕТИЮ ФПКМР РУДН

Научно-практическая конференция РУДН «МЕДИЦИНСКАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ НЕДЕЛЯ: НАУКА И ПРАКТИКА — 2017» проходила 1—5 декабря 2017 года в рамках реализации модели Непрерывного Медицинского Образования (НМО). На конференции

проведено 26 секций по 34 врачебным специальностям. Также в формате удалённого доступа принимали участие врачи из других регионов. Благодаря посещению конференции, участники получили образовательные кредиты (кредиты НМО).

ФАКУЛЬТЕТ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА РУДН (ФПКМР)

- это более 1100 программ повышения квалификации и профессиональной переподготовки по основным медицинским специальностям для врачей, медицинских сестёр, провизоров и фармацевтов, обучение в клинической ординатуре, интернатуре, аспирантуре и докторантуре,
- это более 10000 слушателей ежегодно по 67 специальностям высшего образования и 29 специальностям среднего образования,
- это общепризнанные мировые лидеры медицинской науки и здравоохранения, среди которых 132 доктора медицинских наук и 28 кандидатов медицинских наук, заслуженные деятели науки, заслуженные работники образования и здравоохранения РФ, члены — корреспонденты и академики РАН,
- это новые формы обучения — дистантное, интерактивное и симуляционное, которые

сегодня рассматриваются как ключевые направления развития, позволяющие наиболее эффективно донести до слушателя наполнение образовательной программы при помощи современных технологий и существенно улучшить качество образовательного процесса,

- это активное участие в процессе Непрерывного Медицинского Образования.

Слушатели ФПКМР являются не только успешными участниками аккредитованных Программ повышения квалификации, но и могут освоить разработанные с использованием образовательных стандартов и клинических рекомендаций дистанционные образовательные модули.

Материалы конференции были опубликованы в «Вестнике последипломного медицинского образования» № 4 за 2017 год.