



## МАТЕРИАЛЫ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ РУДН

### «МЕДИЦИНСКАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ НЕДЕЛЯ: НАУКА И ПРАКТИКА РУДН – 2019»

- ♦ ОТ ВРАЧА К РУКОВОДИТЕЛЮ:  
ЧЕМУ, КАК И ГДЕ УЧИТЬ?
- ♦ ОНИХОМИКОЗ У БОЛЬНЫХ  
СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП
- ♦ РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА  
ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА  
У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

# АММИФУРИН®

раствор, таблетки

растительное фотосенсибилизирующее средство

ПРИМЕНЯЮТ ПРИ:

- псориазе
- витилиго
- гнездной и тотальной алопеции (облысени)
- склеродермии
- atopическом дерматите

ПРЕИМУЩЕСТВА АММИФУРИНА:

- хорошая переносимость
- отсутствие побочных эффектов
- длительная ремиссия - до 15 лет
- очищение кожи в 90-95% случаев



АО «Фармцентр ВИЛАР», тел.: (499) 519-30-88

[www.vilar.su](http://www.vilar.su); [www.ammifurin.ru](http://www.ammifurin.ru)

*Здоровье в гармонии с природой®*



## СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА



Уважаемые коллеги! Позвольте Вас приветствовать на страницах журнала «Вестник последипломного медицинского образования» и предоставить информацию о деятельности и перспективах дальнейшего его развития.

Журнал издается сотрудниками кафедры дерматовенерологии и косметологии РУДН более 20 лет. Целью данного периодического научно-практического информационного издания является содействие российским и зарубежным ученым в расширении возможностей публикации результатов своего научного поиска в области последипломного медицинского образования.

Издание зарегистрировано в Комитете РФ по печати (св. о рег.№017034 от 31.12.1997г.), перерегистрирован в связи со сменой учредителя (свидетельство о регистрации ПИИ№ФС77-50741 от 19.07.12 г.). Учредитель издания: Организация содействия развитию последипломного медицинского образования, медицинской науки и практики; Многопрофильное медицинское предприятие «Венера-центр».

Журнал включен в перечень периодических изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией РФ для публикации материалов кандидатских и докторских диссертационных исследований в 2010г., также включен в Российский индекс научного цитирования и размещается в научной электронной библиотеке на сайте [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru), ему присвоен международный номер ISSN 2221-7414. Журнал выпускается четыре раза в год и распространяется по подписке через Агентство «Роспечать» (подписной индекс по каталогу Роспечати: 80239). Также без наложенным платежом направляется более 5000 адресантам в ведущие медицинские учреждения всех регионов РФ и СНГ. Аудиторией журнала являются врачи всех специальностей (дерматовенерологи, косметологи, урологи, гинекологи, терапевты, эндокринологи и др.), преподаватели медицинских ВУЗов и научные медицинские работники, представители государственных и общественных структур, специалисты всех уровней в области медицины и фармации, аспиранты, ординаторы, интерны и студенты медицинских вузов.

Редакция журнала принимает статьи и дискуссионные материалы научного характера по направлениям: медицинские науки, фармация, отвечающие требованиям издания и отобранные редакционным советом утверждаются к опубликованию. В журнале также размещаются тезисы ежегодных научных конференций РУДН. Так, начался прием тезисов докладов XXV -го Междисциплинарного симпозиума «Новое в дерматовенерологии и косметологии, андрологии и гинекологии» и «Медицинской образовательной недели РУДН», которые состоятся 22-29.11.2019г.

Новым требованием к поступающим статьям являются предоставление сопровождающей рецензии от ведущих профильных специалистов. Рецензии к научным статьям будут загружаться на платформу Научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU. Это обусловлено тем, что в настоящее время основным критерием оценки научных статей и журналов, включенных в РИНЦ, является рецензирование статей. Оценка качества рецензирования служит основанием для дальнейшего индексирования журнала в РИНЦ. Также это является требованием для включения в зарубежные индексы цитирования. Если рецензент зарегистрирован в Научной электронной библиотеке как автор, его рецензии будут идентифицированы и учтены в авторском профиле ученого. Рецензенты и/или тексты рецензий могут быть как открыты для пользователей РИНЦ, так и эта информация, по выбору редакции, может быть закрыта. При этом в профилях ученых и в профиле журнала будет указано количество рецензий без детализации.

Планируется формирование тематических номеров журнала таких, как: «Дерматовенерология и Косметология»; «Терапия и Эндокринология. Диетотерапия»; «Андрология и гинекология»; «Дерматовенерология и Иммунология» и др. Также назрела необходимость увеличения количества выпусков журнала до 6 и более номеров в год.

Хочу пожелать, уважаемые коллеги, нам всем совместной активной и плодотворной работы в системе НМО на благо процветания отечественной медицины.

Адрес редакции: 111538 г. Москва, ул. Косинская, д.3, тел. 8-495-964-16-55, 8 915 023 09 87,  
e-mail: [dermrudn-fpk@yandex.ru](mailto:dermrudn-fpk@yandex.ru); [WWW.VPMO.INFO](http://WWW.VPMO.INFO)

Главный редактор журнала ВПМО,  
заведующий кафедрой дерматовенерологии  
и косметологии ФНМР РУДН,  
засл.врач РФ, профессор  
**Баткаев Э.А.**



## КАФЕДРА ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И КОСМЕТОЛОГИИ

(зав. кафедрой – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор Баткаев Э.А.)

### ПЛАН РАБОТЫ КАФЕДРЫ НА 2019 г.

#### СЕРТИФИКАЦИОННЫЕ ЦИКЛЫ:

##### «Дерматовенерология» (144 часа)

28.01.2019—23.02.2019	15.07.2019 по 12.08.2019
18.03.2019—13.04.2019	01.08.2019 по 26.08.2019
13.05.2019 по 08.06.2019	12.04.2019 по 09.09.2019
20.05.2019 по 17.06.2019	26.08.2019 по 23.09.2019
03.06.2019 по 01.07.2019	30.09.2019 по 28.10.2019
17.06.2019 по 15.07.2019	11.11.2019 по 07.12.2019
01.07.2019 по 29.07.2019	02.12.2019 по 30.12.2019

##### «Косметология» (144 часа)

28.01.2019—23.02.2019	22.07.2019 по 19.08.2019
18.03.2019—13.04.2019	05.08.2019 по 2.09.2019
13.05.2019 – 08.06.2019	19.08.2019 по 16.09.2019
17.06.2019 по 12.07.2019	07.10.2019 по 04.11.2019
24.06.2019 по 22.07.2019	04.11.2019 по 02.12.2019
08.07.2019 по 05.08.2019	02.12.2019 по 30.12.2019

##### «Радиоволновая терапия в дерматовенерологии»

(18 часов — при регистрации через сайт <https://edu.rosminzdrav.ru>. После прохождения обучения выдается сертификат на 18 кредитов)

09.09.2019-11.09.2019	04.11.2019-06.11.2019
07.10.2019-09.10.2019	02.12.2019-04.12.2019

##### «Криотерапия»

(18 часов — при регистрации через сайт <https://edu.rosminzdrav.ru>. После прохождения обучения выдается сертификат на 18 кредитов)

23.09.2019-25.09.2019	18.11.2019-20.11.2019
21.10.2019-23.10.2019	16.12.2019-18.12.2019

##### «Плазмотерапия в дерматовенерологии и косметологии»

(18 часов — при регистрации через сайт <https://edu.rosminzdrav.ru>. После прохождения обучения выдается сертификат на 18 кредитов)

16.09.2019-18.09.2019	11.11.2019-13.11.2019
14.10.2019-16.10.2019	09.12.2019-11.12.2019

#### ПЕРВИЧНАЯ ПЕРЕПОДГОТОВКА:

##### «Дерматовенерология» (576 часов)

28.01.2019—31.05.2019	02.09.2019 - 30.12.2019
18.03.2019—18.07.2019	04.10.2019 – 17.02.2020
05.08.2019 - 07.12.2019	

##### Врачей-дерматовенерологов по программе «Косметология»

##### (576 часов, прерывистое обучение)

28.01.2019—31.05.2019	30.09.2019 – 29.02.2020
18.03.2019—18.07.2019	25.11.2019 – 27.04.2020
22.07.2019 - 30.12.2019	

#### ТЕМАТИЧЕСКОЕ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПО ТЕМАМ:

##### Детская дерматовенерология

02.09.2019 -05.09.2019	04.11.2019 по 09.11.2019
30.09.2019-05.10.2019	02.12.2019 по 07.12.2019

##### Деструктивные методы в дерматовенерологии. Дерматоонкология. Основы дерматоскопии

03.06.2019 по 15.06.2019	30.09.2019 – 12.10.2019
22.07.2019 - 03.08.2019	25.11.2019 – 07.12.2019

##### «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)

09.09.2019-11.09.2019	04.11.2019-06.11.2019
07.10.2019-09.10.2019	02.12.2019-04.12.2019

##### «Нормативно-правовые требования организации

##### дерматовенерологической помощи населению»

(18 часов — при регистрации через сайт <https://edu.rosminzdrav.ru>. После прохождения обучения выдается сертификат на 18 кредитов)

16.09.2019-18.09.2019	11.11.2019-13.11.2019
14.10.2019-16.10.2019	09.12.2019-11.12.2019

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

# ВЕСТНИК ПОСЛЕДИПЛОМНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ научно-практический и информационный журнал № 2, 2019

## Главный редактор:

**Э. А. Баткаев**, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФНМО МИ РУДН, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор.

## Зам. главного редактора:

**Н. В. Баткаева**, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ФНМО МИ 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 ФНМО МИ 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 ФНМО МИ РУДН, д.м.н., профессор;

### **А. В. Майорова**,

заведующая кафедрой эстетической медицины ФПК МР РУДН, к.м.н., доцент ФНМО МИ 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. Сахно**,

заведующий кафедрой функциональной диагностики РУДН, д.м.н.;

### **Т. А. Славянская**,

доктор медицинских наук, профессор кафедры алергологии и иммунологии РУДН. Член экспертного совета ВАК;

### **Н. С. Татаурщикова**,

доктор медицинских наук, профессор кафедры алергологии и иммунологии РУДН;

### **М. Б. Хамошина**,

профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФНМО МИ РУДН, д.м.н.;

### **И. А. Чистякова**,

доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ФНМО МИ РУДН, к.м.н., ст.н.с.;

### **Д. И. Кича**,

профессор, д.м.н., заведующий кафедрой организации здравоохранения, лекарственного обеспечения, медицинских технологий и гигиены ФНМО МИ РУДН. Профессор кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены медицинского института РУДН. Член экспертного совета ВАК.

## Содержание

<b>ПОСЛЕДИПЛОМНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ</b>	<b>3</b>
<b>От врача к руководителю: чему, как и где учиться?</b> <i>Закальский В.А., Каримов Б.Н.</i>	3
<b>ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ</b>	<b>10</b>
<b>Клинический случай возникновения саркомы Капоши на фоне длительного применения иммуносупрессивной терапии</b> <i>Баткаев Э.А., Кортаева Т.В., Гамара М.А., Артемьева С.И.</i>	10
<b>Фотоферез с аммифурином – эффективный метод комплексного лечения красного плоского лишая</b> <i>Молочкова Ю.В., Молочков В.А.</i>	16
<b>Сравнительное исследование акарицидного влияния препарата Д-18 на клещей <i>Demodex canis</i> и <i>Demodex folliculorum in vitro</i></b> <i>Пустовая К.Н., Пьявченко Г.А., Ноздрин В.И.</i>	24
<b>Онихомикоз у больных старших возрастных групп</b> <i>Герасимчук Е.В.</i>	30
<b>Применение спрея ЭКО-ТЕРБИН в комбинированной терапии микозов стоп</b> <i>Хамаганова И.В., Цыкин А.А.</i>	36
<b>Острый вариолиформный параспориоз Габермана-Муха</b> <i>Баткаев Э.А., Чистякова И.А., Аветикян С.С., Оленич И.В., Архипцева А.А.</i>	40
<b>ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ</b>	<b>46</b>
<b>Менопаузальная гормональная терапия и антиромбогенная активность стенки сосудов у пациенток с климактерической миокардиодистрофией</b> <i>Паневин Т.С.</i>	46
<b>СТОМАТОЛОГИЯ</b>	<b>50</b>
<b>Некоторые показатели цитокинов у ортодонтических пациентов</b> <i>Катбех Имад, Косырева Т.Ф.</i>	50
<b>Антропометрический анализ гипсовых моделей челюстей, у пациенток 13-18 лет с зубоальвеолярной формой трансверсальной резцовой окклюзии</b> <i>Богачевская О.Ю., Пешкин В.И., Чхеидзе Т.Б.</i>	54
<b>Состояние ВНЧС до и после ортопедического лечения у больных с двусторонней расщелиной верхней губы и неба</b> <i>Косырева Т.Ф., Булычева Е.А., Тутуров Н.С., Имад Катбех, Булычева Д.С.</i>	59
<b>ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b>	<b>62</b>
<b>Ранняя диагностика псориатического артрита у больных псориазом</b> <i>Баткаева Н.В., Баткаев Э.А., Маабрех Х.Г.</i>	75
<b>ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ</b>	<b>81</b>



# POST-QUALIFYING MEDICAL EDUCATION HERALD

## research-to-practice and informational magazine № 2, 2019

### Managing editor:

**E. A. Batkaev,**

Head of the Department of Dermatovenereology 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 Dermatovenereology 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 of Russia. 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 of Russia;

**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 Dermatovenereology 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.

## Content

<b>POSTGRADUATE EDUCATION</b>	<b>3</b>
<b>From the doctor to the leader: what, how and where to learn?</b> <i>Zakalsky V.A., Karimov B.N.</i>	3
<b>DERMATOVENEREOLOGY</b>	<b>10</b>
<b>Clinical case of Kaposi's sarcoma manifestation following the long-term application of immunosuppressive therapy</b> <i>Batkaev E.A., Korotaeva T.V., Gamara M.A., Artemyeva S.I.</i>	10
???????	16
<b>Comparative study of the acaricidal effect of D-18 drug on the Demodex canis and Demodex folliculorum mites in vitro</b> <i>Pustovaya K.N., Piavchenko G.A., Nozdrin V.I.</i>	24
<b>Breaking news: fungal nail infections in elderly</b> <i>Gerasimchuk E.V.</i>	30
<b>ECO- terbin spray application in combined therapy of mycosis of the feet</b> <i>Khamaganova I., Tsykin A.</i>	36
<b>Acute varioliformis paraparez of Gubermana-Mucha</b> <i>Batkaev E.A., Chistyakova I.A., Avetikyan S.S., Olenich I.V., Arkhiptseva A.A.</i>	40
<b>INTERNAL DISEASES</b>	<b>46</b>
<b>Menopausal Hormone Therapy and Blood Vessel Wall Antithrombogenicity in patients with climacteric myocardiodystrophy</b> <i>Panevin T.S.</i>	46
<b>STOMATOLOGY</b>	<b>50</b>
<b>Some indicators of cytokines in orthodontic patients</b> <i>Imad Katbeh, Kosyreva T.</i>	50
<b>Anthropometric analysis of plaster models of jaws in 13-18-year-old patients with dental alveolar form of transversal incisive occlusion</b> <i>Bogaevskaya O.Yu., Peshkin V.I., Chkheidze T.B.</i>	54
<b>Temporomandibular joint condition in patients with congenital bilateral complete cleft lip and palate before and after prosthetic treatment</b> <i>Kosyreva T.F., Bulycheva E.A., Tuturov N.S., Katbeh I., Bulycheva D.S.</i>	59
<b>LITERATURE REVIEW</b>	<b>62</b>
<b>Early diagnosis of psoriatic arthritis in patients with psoriasis (literature review)</b> <i>Batkaeva N.V., Batkaev E.A., Maabreh H.G.</i>	75
<b>ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ</b>	<b>81</b>





# «МЕДИЦИНСКАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ НЕДЕЛЯ: НАУКА И ПРАКТИКА РУДН – 2019»

## УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Факультет непрерывного медицинского образования МИ РУДН приглашает Вас принять участие в научно-практической конференции:

### «МЕДИЦИНСКАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ НЕДЕЛЯ: НАУКА И ПРАКТИКА – 2019» Конференция пройдет 22 – 29 ноября 2019 г.

Конференция традиционно проводится в рамках реализации модели Непрерывного Медицинского Образования. Научная программа мероприятия будет подана на рассмотрение Координационным советом по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования для обеспечения участников мероприятия образовательными кредитами (кредитами НМО).

Возможны как очные формы участия, так и заочные (в формате вебинара).

Сайт конференции и регистрация:  
<http://nmoconf.rudn.ru>

Научные направления работы конференции:

- аллергология-иммунология
- акушерство и гинекология
- гастроэнтерология
- гематология
- гепатология
- дерматовенерология
- диабетология
- диетология
- кардиология
- клиническая андрология
- косметология
- лечебная физкультура и спортивная медицина
- нефрология
- онкология
- организация здравоохранения и общественное здоровье
- офтальмология
- педиатрия
- психиатрия
- психотерапия
- психиатрия-наркология
- пульмонология
- ревматология
- рентген-эндovasкулярные диагностика и лечение
- рефлексотерапия
- стоматология детская
- стоматология ортопедическая
- стоматология хирургическая
- стоматология терапевтическая
- телемедицина
- терапия
- урология
- физиотерапия

- функциональная диагностика
- челюстно-лицевая хирургия

В рамках конференции будет проведен XXV-й Междисциплинарный Симпозиум «Новое в дерматовенерологии, косметологии, андрологии и гинекологии. Наука и Практика», который состоится 26 ноября 2019г. в Центральном Доме Ученых. Тезисы докладов принимаются до 10 октября 2019 г. на e-mail: [dermrudn-fpk@yandex.ru](mailto:dermrudn-fpk@yandex.ru).

По вопросам участия обращаться:  
**ФНМО МИ РУДН**  
8(495)787-38-03, доб. 2019, 2006.  
[programma.fpkmr@rudn.university](mailto:programma.fpkmr@rudn.university)

### ФАКУЛЬТЕТ НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА РУДН (ФНМО МИ РУДН):

– более 1 100 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,  
– более 10 тыс. слушателей ежегодно,  
– среди сотрудников кафедр факультета мировые лидеры медицинской науки и здравоохранения, в числе которых 132 доктора медицинских наук и 28 кандидатов медицинских наук, заслуженные деятели науки, заслуженные работники образования и здравоохранения РФ, члены-корреспонденты и академики РАН,  
– актуальные 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 ФНМО становятся 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 будут опубликованы в «Вестнике последипломного медицинского образования» №4 за 2019 год.



# От врача к руководителю: чему, как и где учиться? Изучение управленческих компетенций руководящих кадров здравоохранения среднего звена на примере заведующих отделениями анестезиологии и реаниматологии многопрофильных стационаров

**В.А. Закальский, Б.Н. Каримов**

Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ «государственный научный центр – федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва

## РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Характерной чертой сегодняшней ситуации, сложившейся в здравоохранении, стала нехватка кадров профессионально подготовленных, инициативных, обладающих способностями перспективного видения задач и способов их решения. Подбор кадров на руководящую должность организаторов среднего звена - заведующего отделением анестезиологии и реанимации многопрофильных стационаров - комплексная задача, одним из вопросов которой является отбор наиболее достойных работников с изучением их деловых и личностных качеств.

**Цель исследования.** Изучить управленческие компетенции руководящих кадров здравоохранения среднего звена на примере заведующих отделениями анестезиологии и реаниматологии многопрофильных стационаров.

**Материал и методы.** В исследование было включено 156 заведующих реанимационными и анестезиологическими отделениями многопрофильного стационара (врачей из резерва на должность заведующего). Исследование было проведено в виде педагогического эксперимента, проходившего на базе кафедры общественное здоровье и здравоохранение МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ «ФМБЦ им. А.И.Бурназяна» с января 2015 года по январь 2017 года.

**Результаты.** Эмпирические исследования показали, что комплекс тренинговых занятий, направленный на развитие управленческих компетенций и стратегий, используемых при их реализации, является эффективным средством развития управленческой компетентности руководителей среднего звена – заведующих отделениями анестезиологии и реаниматологии многопрофильных стационаров, которые могут быть использованы в практическом здравоохранении и для заведующих других отделений.

**Заключение.** Полученные в исследовании результаты позволяют рассматривать развитие управленческой компетентности руководителей среднего звена многопрофильного стационара как управляемый и эффективный процесс.

Практическое обучение заведующих отделениями анестезиологии и реанимации многопрофильных стационаров, а также врачей из резерва на должность заведующего, развитие управленческих компетенций и стратегий их реализации как системы предполагает развитие каждого вида и обеспечение их интеграции.

**Ключевые слова:** управленческие компетенции, заведующие отделениями анестезиологии и реаниматологии, последипломное медицинское образование.

## ABSTRACT

**From the doctor to the leader: what, how and where to learn?**

**Learning the management competences of health management trainers of the medium relationship**



## on the example of the heads of anesthesiology and reanimatology of multi-profile hospitals

V.A. Zakalsky, B.N. Karimov

*Biomedical University of Innovation and Continuing Education FSBI "State Research Center - Federal Medical Biophysical Center. A.I. Burnazyana "FMBA of Russia, Moscow*

### Summary.

*Relevance. A characteristic feature of the current situation in health care has become the shortage of professional, self-motivated, initiative-minded people who have the capabilities of a long-term vision of the tasks and ways to solve them. The selection of personnel for the management position of the middle managers - the head of the department of anesthesiology and resuscitation of multidisciplinary hospitals - is a complex task, one of the issues of which is the selection of the most worthy employees with the study of their business and personal qualities.*

*Purpose of the study. To study the managerial competencies of mid-level health care managers on the example of the heads of the departments of anesthesiology and resuscitation of multidisciplinary hospitals.*

**Material and methods.** *The study included 156 heads of resuscitation and anesthesiology departments of a multidisciplinary hospital (doctors from the reserve for the position of head). The study was conducted in the form of a pedagogical experiment, which took place on the basis of the department of public health and health care at the MBU INO Federal State Budgetary Institution FSB SRC "FIBC them. A. Burnazyana "from January 2015 to January 2017.*

**Results.** *Empirical studies have shown that a complex of training sessions aimed at developing managerial competencies and strategies used in their implementation is an effective means of developing managerial competence of middle managers - heads of anesthesiology and reanimatology departments of multidisciplinary hospitals, which can be used in practical health care and for managers other branches.*

**Conclusion** *The results obtained in the study allow us to consider the development of managerial competence of middle managers of a multidisciplinary hospital as a manageable and efficient process.*

*Practical training for heads of anesthesiology and resuscitation departments of multidisciplinary hospitals, as well as doctors from the reserve for the position of head, development of management competencies and strategies for their implementation as a system involves the development of each type and ensuring their integration.*

**Key words:** *managerial competencies, heads of anesthesiology and resuscitation departments, postgraduate medical education.*

### »» АКТУАЛЬНОСТЬ

Повышение эффективности здравоохранения определяется профессионализмом кадров и проводимой кадровой политикой [1]. Качество состава и эффективность работы управленческих кадров в системе здравоохранения в значительной степени зависит от состояния отраслевой системы управления, которая формирует тот тип руководителя, который в наибольшей степени соответствует ее организации.

Достижения современной медицины и, прежде всего, хирургии в значительной степени связаны с развитием анестезиологии и реаниматологии. Эффективная деятельность медицинских организаций во многом зависит от правильной организации работы заведующих

реанимационными и анестезиологическими отделениями лечебно-профилактических учреждений, которые обеспечивают четкий ритм и слаженность в работе всей медицинской организации, решают вопросы систематического повышения квалификации сотрудников, осуществляют контроль за качеством медицинской помощи, способствуют созданию хорошего психологического климата в коллективе и внедрению новейших методов диагностики и лечения [2-7].

Руководитель – особая профессия, которая требует определенных качеств и профессиональной подготовки. Руководитель нового типа – это креативно и рационально мыслящий, широко образованный, лидер, обладающий не-



обходимыми профессиональными качествами, инициативой.

Требования к руководящим кадрам уровня заведующего подразделением организации изложены в приказе от 12 апреля 2013 года №148н Министерства труда и социальной защиты «Об утверждении уровней квалификации в целях разработки проектов профессиональных стандартов» [8]. Согласно этих требований заведующий отделением – это руководитель технологического уровня, должность которого включает следующие полномочия и ответственность:

– определение стратегии, управление процессами и деятельностью, в том числе, инновационной, принятие решения на уровне подразделения.

– несет ответственность за результаты деятельности подразделения.

Первые ранговые места в перечне функций заведующего отделением занимают различные виды работ с коллективом по контролю работы, обучению, воспитанию. При этом перечень управленческих функций достаточно широкий, и они связаны с координацией работы, оперативным регулированием возникших ситуаций, планированием и контролем выполнения планов, мотивацией коллектива, организацией внедрения новшеств, работой с документами разного плана, осуществлением коммуникаций.

Широкий перечень требований к знаниям, умениям и практическим навыкам заведующих отделением в рамках реализации отдельных функций представлен в Профессиональном стандарте: «Специалист в области организации здравоохранения и общественного здоровья» (2017г.) [9].

Характерной чертой сегодняшней ситуации, сложившейся в здравоохранении, стала нехватка кадров профессионально подготовленных, инициативных, обладающих способностями перспективного видения задач и способов их решения. Подбор кадров на руководящую должность - заведующего отделением анестезиологии и реанимации - комплексная задача, одним из вопросов которой является отбор наиболее достойных работников с изучением их деловых и личностных качеств. Проведенные исследования в области изучения профессиональной деятельности заведующих отделениями анестезиологии и реанимации, оценки их деятельности в условиях крупных многопрофильных больниц, создания программы обучения в

соответствии с условиями рынка до настоящего времени остаются не достаточно изученными, даже не смотря на то, что предложен новый утвержденный стандарт врача специалиста анестезиолога – реаниматолога [10]. Несмотря на значимость полученных результатов исследований, вышеизложенные вопросы остаются актуальными.

**Цель работы:** изучить управленческие компетенции руководителей руководящих кадров здравоохранения на примере заведующих отделениями анестезиологии и реаниматологии многопрофильных стационаров.

## Материалы и методы

В исследование было включено 156 заведующих реанимационными и анестезиологическими отделениями многопрофильного стационара (врачей из резерва на должность заведующего). Исследование было проведено в виде педагогического эксперимента, проходившего на базе кафедры общественного здоровья и здравоохранение МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ «ФМБЦ им. А.И.Бурназяна» с января 2017 года по январь 2019 года.

В ходе эксперимента сформированы экспериментальные группы ПК из заведующих реанимационными и анестезиологическими отделениями многопрофильного стационара (резерва на должность заведующего). Все они проходили ПК по очно-дистанционной форме обучения.

С целью изучения динамики изменения уровня знаний заведующих реанимационными и анестезиологическими отделениями многопрофильного стационара проведено входное (до начала обучения) и выходное (в конце обучения) тестирование всех слушателей курсов ПК. Эксперимент проводился на основе изучения индивидуальных учебных достижений слушателей (ИДС) и успешности.

Стратегии реализации управленческих компетенций разделены по функциональному признаку достижения целей управления и представлены четырьмя основными группами:

1. Контролирующие стратегии, направленные на контроль деловых ситуаций. К ним относятся регламентация деятельности, регулярная система отчетов, регулярные сессии группового характера, хронометраж рабочего дня, поощрение и наказание, создание системы мотивации.



2. Стабилизирующие стратегии, позволяющие сохранять стабильными служебные отношения в диаде «руководитель-сотрудник». Это - создание традиций, определение норм и ценностей, формирование корпоративной культуры, устойчивость межличностных отношений и предсказуемость управленческих решений, бесперебойность в работе технических средств, устойчивость материального положения.

3. Развивающие стратегии, обеспечивающие развитие сотрудников. Такими стратегиями являются повышение квалификации, создание условий личностного роста, ротация персонала, проведение профессиональных конкурсов, семинаров, конференций, наставничество, создание системы оценки и карьерного развития, формирование резерва кадров на руководящие должности.

4. Преобразующие стратегии, отражающие изменение и усовершенствование обстоятельств в инновационном направлении: создание инновационной среды, поощрение инноваций, поддержка творческих, креативных решений, критическое мышление.

Развитие управленческой компетентности руководителей среднего звена необходимо предполагает выделение системы его детерминант, необходимые психолого-акмеологические условия и факторы.

Акмеологические факторы сгруппированы на: общие объективные: психологические требования к профессии, внедрение диагностического центра оценки персонала, а также формирование группы резерва для выдвижения; общие объективно-субъективные: психологическая готовность руководителей к самому процессу развития управленческой компетентности и практической реализации имеющихся управленческих знаний и умений; общие субъективные: самоэффективность руководителя, его конкурентоспособность.

Специальными (особенными) факторами выступают инновационность, авторитетность, сотрудничество, дисциплинарность, наставничество. В сфере здравоохранения эти факторы способствуют достижению высоких показателей деятельности, влияют на успешность и профессионально-личностное развитие руководителей. Выявленные психологические факторы тесно взаимосвязаны между собой, их структура подвижна и зависит от специфики профессиональной деятельности руководителей.

Составляющие детерминации управленческой компетентности не исчерпывают всей сложности данного явления, что обусловило необходимость разработать психолого-акмеологическую модель, опосредованно отражающую совокупность ее составляющих, имитирующих развитие управленческой компетентности руководителей среднего звена – заведующих реанимационными отделениями.

Модель состоит из следующих блоков: структурные компоненты (компетенции), стратегии реализации управленческих компетенций, направленность управленческой деятельности, психолого-акмеологические условия и факторы, тренинг развития управленческих компетенций и стратегий их реализации.

Технологическое обеспечение процесса развития управленческой компетентности руководителей среднего звена составило психолого-акмеологическое сопровождение в виде комплексной программы «Развитие управленческой компетентности руководителей среднего звена» (160 часов).

Структурные компоненты управленческой компетентности представлены следующими блоками:

#### I. Организационно-процессуальный

Представлен стратегией реализации управленческих компетенций и базируется на реализации таких факторов, как: востребованность профессионализм, возможность развития, постоянное развитие, постоянное самообразование, благоприятная акмеологическая среда, позитивный имидж.

#### II. Инновационно-развивающий

Данный блок базируется на развитии таких качеств как: инновационность, авторитетность, дисциплинарность, сотрудничество, наставничество. На данном этапе проводится тренинг развития стратегий реализации управленческих компетенций.

Этапы тренинга:

- Рефлексивно-аналитический
- Модульный
- Управленческая компетентность.

Развитие управленческих компетенций и стратегий их реализации как системы предполагает развитие каждого вида и обеспечение их интеграции. Все вместе они обеспечивают необходимые компетенции и стратегии, в том числе:

1. Компетенции, направленные на контроль деловых ситуаций, контролирующие стратегии.
2. Компетенции, направленные на стабилизацию отношений с сотрудниками, стабилизирующие стратегии.



3. Компетенции, направленные на преобразование обстоятельств в инновационном направлении, преобразующие стратегии.

4. Компетенции, направленные на обеспечение развития сотрудников, развивающие стратегии.

Программа тренинга была построена на основе анализа выделенных управленческих компетенций и стратегий их реализации и предназначена для руководителей среднего звена медицинской организации с опытом управленческой деятельности до двух лет.

В процессе тренинговой работы были представлены темы, способствующие развитию управленческой компетентности, положительно влияя при этом на мотивацию деятельности и на индивидуально-психологические характеристики.

Исследование проводилось на основе самостоятельных модулей, каждый из которых имеет смысловую завершенность. В ходе работы использовались мини-лекции, бизнес - кейсы, групповые дискуссии, упражнения и ролевые игры с видео - обратной связью.

Программа включала следующие модули:

Блок 1. Развитие управленческих компетенций, направленных на контроль деловых ситуаций: модуль 1 – управление исполнением; модуль 2 - управление мотивацией.

Блок 2. Развитие управленческих компетенций, направленных на стабилизацию служебных отношений: модуль 3 – управление отношениями, эффективная коммуникация; модуль 4 – эмоциональное лидерство; модуль 5 – управление конфликтами.

Блок 3. Развитие управленческих компетенций, направленных на преобразование обстоятельств в инновационном направлении: модуль 6 - креативность мышления; модуль 7 - критическое мышление; модуль 8 - персонал и организация изменений.

Блок 4. Развитие управленческих компетенций, направленных на обеспечение развития и роста сотрудников: модуль 9 - ситуационное лидерство; модуль 10 - командо-образование.

Блок 5. Тренинг развития стратегий реализации управленческих компетенций, направленный непосредственно на развитие стратегий реализации управленческих компетенций.

Достижение поставленной цели осуществлялось в три этапа:

1. Рефлексивно-аналитический

2. Модульный

3. Преобразующий.

На рефлексивно-аналитическом этапе решались задачи сформировать представление и сконцентрировать внимание участников на одной из главных характеристик управленческой деятельности - ее направленности. Участникам предлагалось проанализировать собственный опыт работы с помощью структурированного интервью. Работа проходила в парах, где один из участников интервьюировал другого на предмет выявления направленности его деятельности как руководителя. Для достижения поставленной цели, участники в нескольких малых группах также анализировали предложенные тренером ситуации для анализа. Итогом явилось осмысление руководителями направленности управленческой деятельности: на индивида, на коллектив, на результат, на себя.

В процессе дальнейшей работы проводилась интерактивная сессия для выявления доминирующих стратегий, которые используют руководители для достижения целей управления. Итогом этой части тренинга явилось осмысление руководителями собственных стратегий реализации управленческих компетенций и их систематизация. Целью модульного этапа являлось совершенствование и развитие стратегий реализации управленческих компетенций.

В группе руководителей были выделены четыре подгруппы, работающие по модульному принципу по разной проблематике управленческой компетентности: модуль 1 - ценностно-ориентированная управленческая компетентность; модуль 2 - норма-ориентированная управленческая компетентность; модуль 3 - индивидуально-ориентированная управленческая компетентность; модуль 4 - коллективно-ориентированная управленческая компетентность.

В каждом модуле рассматривались четыре группы стратегий реализации управленческих компетенций: контролирующие, стабилизирующие, развивающие, преобразующие.

В ходе работы использовались интерактивные сессии и групповые дискуссии. Вопросы для обсуждения в подгруппах были построены по принципу представленных модулей.

Целью заключительного преобразующего этапа тренинга явилась реализация в практической деятельности знаний и содержания, которое наработано на втором этапе.



Руководители были разделены на две группы: экспертов-наблюдателей и исполнителей - реализаторов. Результатом работы в этом блоке явился рефлексивный анализ эксперта-наблюдателя и полученный опыт исполнителя - реализатора.

### »» РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведения психологического тренинга увеличились средние значения показателей креативности, влияющие на развитие умений творчески, нестандартно подходить к решению деловых вопросов и задач.

В результате проведения психологического тренинга произошли изменения в предпочитаемых стратегиях поведения. Так, уменьшился средний общегрупповой показатель по стратегиям «доминирование» с 10 до 7,15 баллов и «уход» с 5 до 4,13 баллов. Практически не изменился показатель по стратегии «уступчивость». По стратегиям «сотрудничество» и «компромисс» показатели увеличились с 6 до 8,51 баллов и с 7 до 8,3 баллов соответственно.

Динамика показателей креативности мышления руководителей - это означает, что после тренинга руководители предпочитают выбирать наиболее эффективные стратегии поведения в конфликтной ситуации, которыми являются сотрудничество и компромисс. В сложной ситуации выбора по значимым аспектам взаимодействия с людьми действия руководителей направлены на то, чтобы без лишней напряженности (как это бывает в случае использования стратегии доминирования) решать конфликтные ситуации.

После проведения психологического тренинга увеличился высокий уровень мотивации к успеху с 7,69 % до 11,54 %, умеренно высокий уровень мотивации повысился с 23,08 % до 42,31 %, снизился средний уровень мотивации с 53,85 % до 36,53 % и низкий уровень мотивации уменьшился с 15,38 % до 9,62 %. Результатом тренинга явились сниженные показатели по среднему уровню мотивации с 57,69 % до 50 % и по низкой мотивации к защите с 19,23 % до 15,38 %, а умеренно высокий уровень мотивации возрос с 13,46 % до 25 %, высокий уровень мотивации к избеганию неудач не изменился (9,62 %).

До тренинга наиболее слабыми сторонами руководителей являлись относительно низкая изобретательность и творческий подход к решению задач (Б), относительно низкие умения обучать и развивать подчиненных (К), наладить групповую работу, формировать коллек-

тив (Д), средний уровень развития способности управлять собой (А).

После тренинга на фоне общего роста произошел наибольший прирост управленческих компетенций. По критериям «умение наладить групповую работу, формировать команду» и «изобретательность, творческий подход к профессиональной деятельности» увеличились показатели с 5,5 до 7,1 и с 5,1 до 6,4 соответственно.

Разница коэффициентов оценки составила 1,6 и 1,4. По критерию «умение обучать и развивать подчиненных» увеличились показатели с 5,7 до 6,3, разница коэффициентов оценки составила 0,6. В результате проведения психологического тренинга по следующим критериям: «наличие четких личных целей», «способность управлять собой», «способность руководить», «умение решать проблемы» разница коэффициентов до и после тренинга составила 0,5.

После проведения тренинга была отмечена динамика показателей направленности личности руководителей.

Установлено, что средние значения направленности на «себя» уменьшились с 6,51 до 5,1; направленности на «официальную субординацию» уменьшились с 6,61 до 5,15; направленности на «дело» увеличились с 5,13 до 7,4; направленности на «отношения с людьми» увеличились с 1,75 до 2,35.

Полученные значения свидетельствуют о том, что в результате тренинга произошел сдвиг ориентации в сторону повышения направленности на деловое сотрудничество. Снизилась направленность на официальную субординацию, собственные достижения, на власть, на соперничество и доминирование в отношениях за счет роста направленности на результат и интересы дела, но не в ущерб деловым отношениям.

При сравнении уровня эмоционального интеллекта до и после проведения тренинга были обнаружены статистически значимые различия по шкалам – эмоциональная осведомленность и управление своими эмоциями.

После проведения психологического тренинга увеличились общегрупповые средние значения эмоциональной осведомленности (1) руководителей с 9,65 до 11,73; показатели управления своими эмоциями (2) с 5,04 до 7,5; распознавание эмоций других людей (5) с 9,94 до 12,04; незначительно выросли показатели самомотивации (3) с 11,71 до 12,96 и эмпатии (4) с 7,85 до 8,87.

Для измерения показателей стратегий реализации управленческих компетенций был применен чек-лист оценки (таблица 1).



Таблица 1

## Средние значения оценки стратегий реализации управленческих компетенций

Виды стратегий		Уровни изменения (в баллах)			
		Низкий (1-10)	Средний (11-20)	Умеренно высокий (21-40)	Высокий (41-90)
Контролирующие	До тренинга	9,4	17,3	28,9	44,2
	После тренинга	1,9	13,5	38,5	46,1
Стабилизирующие	До тренинга	5,8	13,5	26,9	53,8
	После тренинга	3,5	13,5	34,6	51,9
Развивающие	До тренинга	9,7	-	28,9	61,5
	После тренинга	7,7	7,7	40,4	44,4
Преобразующие	До тренинга	1,9	19,6	-	88,5
	После тренинга	3,8	17,3	38,5	43,4

Как видно из таблицы 1, при сравнении средних значений выявилось яркое повышение результатов по высокому уровню проявления контролирующих (38,5 %), стабилизирующих (34,6 %) стратегий, умеренно высокому и среднему уровню развивающих (40,4 % и 44,2 %) и преобразующих стратегий (38,5 % и 40,4 %), что подтверждает положительное влияние тренинга на усвоение стратегий реализации управленческих компетенций руководителями.

## »» ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, эмпирические исследования показали, что комплекс тренинговых занятий, направленный на развитие управленческих компетенций и стратегий, используемых при их реализации, является эффективным средством развития управленческой компетентности руководителей среднего звена – заведующих реанимационными отделениями многопрофильных стационаров, которые могут быть приемлемы и для заведующих других отделений.

Полученные в исследовании результаты позволяют рассматривать развитие управленческой компетентности руководителей среднего звена многопрофильного стационара как управляемый и эффективный процесс.

Как показало практическое обучение заведующих отделениями анестезиологии и реанимации многопрофильных стационаров, а также врачей из резерва на должность заведующего, развитие управленческих компетенций и стратегий их реализации как системы предполагает развитие каждого вида и обеспечение их инте-

грации. Все вместе они обеспечивают необходимые компетенции и стратегии, в том числе: компетенции, направленные на контроль деловых ситуаций, контролирующие стратегии; компетенции, направленные на стабилизацию отношений с сотрудниками, стабилизирующие стратегии; компетенции, направленные на преобразование обстоятельств в инновационном направлении, преобразующие стратегии; компетенции, направленные на обеспечение развития сотрудников, развивающие стратегии.

## Литература

1. «Концепции развития системы здравоохранения РФ до 2020 года». <http://www.protown.ru/information/doc/4293.html> (дата обращения 26.09.2016).
2. Башмаков, О.А. Совершенствование системы подготовки руководящих кадров здравоохранения / О.А.Башмаков // Социальные аспекты здоровья населения. -2015. - № 1.- С.11.
3. Бойко, Ю.П., Бойко, А.Ю. Профессионально-психологические особенности организатора здравоохранения /Ю.П. Бойко, А.Ю. Бойко // Клинический опыт Двадцатки.- 2014.- № 2 (22).- С.10-16.
4. Закальский, В.А., Каримов Б.Н., Уйба В.В. и др. Профессионально-психологические критерии отбора для заведующих отделениями анестезиологии и реаниматологии. Учебно-методическое пособие. М.: МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ «ФМБЦ им. А.И. Бурназяна», 2019.- 60 с.
5. Комаров, Г.А., Рева, В.Д., Комаров, С.Г. и др. Основы медицинского инновационного менеджмента. Учебное пособие / Г.А. Комаров, В.Д. Рева, С.Г. Комаров и др. – Москва, 2015.- 201с.
6. Решетников, В.А., Трегубов, В.Н., Соколов, Н.А. Опыт подготовки руководителей здравоохранения в лаборатории мастерства «Фабрика лидеров здравоохранения» / В.А.Решетников, В.Н.Трегубов, Н.А.Соколов // Медицинское образование и профессиональное развитие.- 2018.- № 1.- С. 156-162.
7. Соловьёв, В.В. Оценка профессиональной пригодности будущих врачей анестезиологов-реаниматологов/ В.В.Соловьёв // Сборник статей Международной научно-практической конференции: «Новая наука : теоретический и практический взгляд», Нижний Новгород.- 2016.- С. 34-36.
8. Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации № 148н от 12 апреля 2013 г. «Об утверждении уровней квалификации в целях разработки проектов профессиональных стандартов».
9. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ № 768н от 07.11.2017 г. «Об утверждении профессионального стандарта «Специалист в области организации здравоохранения и общественного здоровья».
10. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ № 554н от 27.08.2018 г. «Об утверждении профессионального стандарта «Врач анестезиолог-реаниматолог».

# Клинический случай возникновения саркомы Капоши на фоне длительного применения иммуносупрессивной терапии

Э.А. Баткаев<sup>1</sup>, Т.В. Коротаева<sup>2</sup>, М.А. Гамара<sup>1</sup>, С.И. Артемьева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Российский университет дружбы народов

(кафедра дерматовенерологии и косметологии), Москва

<sup>2</sup>НИИ Ревматологии им. В.А. Насоновой

## РЕЗЮМЕ

*Саркома Капоши (СК) является лимфопролиферативной неоплазией, индуцированной вирусом герпеса 8 типа. Существует четыре клинических варианта СК: классическая, эндемическая, СПИД-ассоциированная, а также вызванная ятрогенной иммуносупрессией. Ятрогенная СК чаще всего ассоциирована с длительным применением иммуносупрессивной терапии при трансплантации органов, однако следует помнить, что возникновение СК также возможно у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию по поводу аутоиммунных заболеваний. Мы представляем случай Саркомы Капоши, индуцированной комбинированной терапией глюкокортикостероидными препаратами и метотрексатом у пациентки с сопутствующим ревматоидным артритом. Данным клиническим примером важно подчеркнуть потенциальный риск возникновения Саркомы Капоши на фоне вторичной иммуносупрессии. Необходима достоверная диагностика заболевания, основанная на совокупности данных анамнеза, клинической и гистологической картин патологического процесса, а также дополнительных лабораторных маркеров, что позволит своевременно определить дальнейшую тактику ведения пациента, и, соответственно, обеспечит более благоприятный прогноз течения заболевания.*

**Ключевые слова:** Саркома Капоши, иммуносупрессивная терапия, метотрексат, глюкокортикостероиды, клинический случай, вторичная иммуносупрессия

## ABSTRACT

**Clinical case of Kaposi's sarcoma manifestation following the long-term application of immunosuppressive therapy**

**E.A. Batkaev<sup>1</sup>, T.V. Korotaeva<sup>2</sup>, M.A. Gamara<sup>1</sup>, S.I. Artemyeva<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>RUDN University 1, Moscow

<sup>2</sup>Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation 2

*Kaposi's sarcoma (KS) is a lymphoproliferative neoplasia induced by the herpes simplex virus type 8. There are four clinical variants of KS: classical, endemic, AIDS-associated, and also caused by iatrogenic immunosuppression. Iatrogenic KS is most often associated with a prolonged use of immunosuppressive therapy in organ transplantation, but it should be noted that the occurrence of KS is also possible in patients receiving immunosuppressive therapy for autoimmune diseases. We present the case of Kaposi's sarcoma induced by a combination therapy of glucocorticosteroid drugs and methotrexate in a patient with concomitant rheumatoid arthritis. This clinical example emphasizes the potential risk of KS on the background of the secondary immunosuppression. A reliable diagnosis of the disease is required based on a combination of the disease history, clinical and histological pictures of the pathological process, as well as additional laboratory markers, which will help to promptly determine further patient management tactics and, consequently, ensure a more favorable prognosis of the disease.*

**Keywords:** Kaposi's sarcoma, immunosuppressive therapy, methotrexate, glucocorticosteroids, clinical case, secondary immunosuppression



## »» ВВЕДЕНИЕ

Саркома Капоши (СК) — лимфангиопролиферативный неопластический процесс, с преимущественным поражением кожных покровов и вовлечением внутренних органов и лимфатических узлов. Заболевание ассоциировано с вирусом герпеса человека 8-го типа (HHV-8) и характеризуется множественными кожными и внекожными новообразованиями эндотелиальной природы [3, 10].

## »» ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота распространенности классической формы СК значительно варьирует в различных географических областях от 0,14 на 1 млн. жителей (как мужчин, так и женщин) до 10,5 на 1 млн. По данным зарубежной литературы, заболевание чаще регистрируется у мужчин, чем у женщин, соотношение колеблется от 1:2 до 1:3 в европейской популяции [10]. Средний возраст манифестации классической формы данного заболевания в Европе составляет 50—70 лет, в США — 60—70 лет, в Африке — 30—40 лет. СК преимущественно наблюдается в странах, расположенных на побережье Средиземного моря и центральной Африки (эндемическая СК). В развитых странах у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), частота встречаемости наиболее высока среди мужчин гомо- и бисексуальной ориентации. Трансплантационная СК наблюдается преимущественно при пересадке почки [9,10, 13].

## »» КЛАССИФИКАЦИЯ

Выделяют четыре типа СК:

- классический (идиопатический, спорадический, европейский);
- эндемический (африканский);
- эпидемический, связанный со СПИДом;
- иммуносупрессивный (ятрогенный, при проведении иммуносупрессивной терапии цитостатическими и иммунодепрессантами препаратами).

## »» ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

В настоящее время СК рассматривают как полиэтиологическое заболевание, триггерными факторами которого могут быть инфекция, им-

муносупрессия (первичная и/или вторичная), генетическая предрасположенность.

По данным современной литературы, наиболее убедительной представляется концепция этиопатогенеза СК, согласно которой доказана роль латентной инфекции вируса герпеса человека 8 типа (HHV-8, KSHV – Kaposhi sarcoma herpes virus) при активном участии интегринов и апоптоза, что приводит к пролиферации опухолевых клеток СК и новообразованию сосудов. HHV-8 относится к семейству  $\gamma$ -герпесвирусов, роду Rhadinovirus. На основании различий в нуклеотидных последовательностях субсегментов генома известны три варианта HHV-8: вариант А связывают с классической СК и СПИД-ассоциированными поражениями кожи и внутренних органов; В и С — с лимфолиферативными заболеваниями (лимфомами, генерализованными лимфаденопатиями, болезнью Кастанелана). Важная роль иммунных нарушений в развитии СК позволяет рассматривать иммунный статус в качестве основного фактора, прогнозирующего течение различных типов СК [7].

## »» КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Элементы СК на коже и слизистых оболочках могут быть представлены розовыми, красными, коричневыми или пурпурными пятнами, узелками различных размеров, бляшками или узловатыми опухолями. Характерна преимущественная локализация высыпаний на коже нижних конечностей, главным образом стоп и переднебоковых поверхностей голей, однако может располагаться на любом участке кожного покрова или слизистых оболочек, в том числе на веках, головке полового члена, слизистой оболочке полости рта и др.. При поражении верхних конечностей высыпания первоначально возникают преимущественно на тыльных поверхностях кистей; характерной является их локализация над суставами. Элементы могут развиваться в местах травматизации кожи (феномен Кебнера).

Особенностью СК является множественный, распространенный характер высыпаний на высоте прогрессирования заболевания, при этом процесс преимущественно локализуется на коже конечностей и туловище, а количество



опухолевых элементов может достигать нескольких сотен. Субъективные ощущения при СК возникают редко, парестезии (онемение, ощущения холода, жжения) отмечаются чаще, чем боли, и обычно им предшествуют. Боли (стреляющие, колющие) могут иметь пароксизмальный или постоянный характер, нередко бывают интенсивными и обычно усиливаются ночью.

Заболевание может протекать остро, подостро и хронически. Острая форма отличается бурным началом и прогрессирующим течением, выраженной общей интоксикацией, генерализацией кожных проявлений, лимфаденитом, поражением внутренних органов. Эта форма болезни чаще встречается в молодом, либо очень пожилом возрасте. Продолжительность жизни при такой форме составляет от 2 месяцев до 2 лет. Летальный исход наступает на фоне быстрой генерализации процесса, общей интоксикации и кахексии. Наиболее частая хроническая форма СК характеризуется относительно доброкачественным длительным течением, лишь на поздних сроках она сопровождается появлением узлов (опухолевая стадия), поражением лимфатических узлов и внутренних органов. Летальный исход обычно наступает от других причин.

Клинически выделяют пятнистую, папулезную и опухолевую стадии СК.

Пятнистая – ранняя стадия заболевания, проявляется отдельными красновато-синюшными пятнами неправильной формы диаметром 1–5 см с гладкой поверхностью. Количество пятен постепенно увеличивается, они сливаются между собой, занимая значительную поверхность, в первую очередь дистальных отделов нижних и верхних конечностей. Субъективные ощущения чаще отсутствуют.

Папулезная стадия характеризуется в основном узелковыми элементами сферической формы, плотноэластической консистенции, розовой, либо красно-синюшной с коричневым оттенком окраски, диаметром 2–10 мм. Папулы располагаются изолированно, реже группами в виде дуг или колец; при их слиянии образуются бляшки полушаровидной или уплощенной формы. Бляшки имеют буро-красный, темно-коричневый, буровато-синюшный цвет, в некоторых

случаях могут быть цвета нормальной кожи, достигая размера ладони. Поверхность их чаще гладкая, может быть неровная, напоминающая апельсиновую корку, иногда с папилломатозными или роговыми разрастаниями.

Опухолевая стадия характеризуется образованием единичных или множественных (до нескольких десятков и даже сотен) узлов, красно-синюшного или синюшно-буроватого цвета, мягкой или плотноэластической консистенции, диаметром 1–5 см. Узлы располагаются изолированно, медленно увеличиваясь, сливаются в бугристые образования, которые могут изъязвляться или покрываться обильным злокачественным отделяемым. Чаще узлы локализуются на конечностях, особенно в местах, подвергающихся травматизации обувью, что также способствует образованию язв, резко очерченных, с вывороченными краями, бугристым дном, покрытых кровянисто-некротическим налетом. Язвы могут захватывать подкожно жировую клетчатку, сопровождаться кровотечением, вегетациями, веррукозными разрастаниями, болезненностью.

На любой стадии болезни на пораженной и внешне здоровой коже могут возникать геморрагии (пурпура, экхимозы, подкожные гематомы). СК нередко сопровождается отеком пораженной конечности, обусловленным лимфостазом. Вначале кожа в области отека не изменяется, позже она становится синюшно-багровой или темно-фиолетовой, тестоватой консистенции или твердой, спаянной с подлежащими тканями, бугристой и испещренной бороздами, которые образованы множественными папилломатозными и бородавчатыми гиперкератотическими разрастаниями цвета от бурого до черного. Объем конечности нередко увеличивается в 1,5–2 раза, что затрудняет движения и вызывает боль. Предполагается, что лимфостаз при СК обусловлен сдавлением лимфатических и венозных сосудов опухолью или новообразованием кровеносных и лимфатических сосудов.

Поражение слизистых оболочек и внутренних органов отмечается, как правило, в терминальной стадии заболевания. Описаны случаи вовлечения в патологический процесс конъюнк-



ктивы глаз, что может быть первым симптомом заболевания при СПИД-ассоциированной СК.

Иммуносупрессивный тип СК обусловлен ятрогенным воздействием иммуносупрессивных препаратов, используемых при трансплантации, либо при лечении аутоиммунных заболеваний. Чаще он возникает у лиц, относящихся к этническим группам с повышенным риском СК. Соотношение заболевших мужчин и женщин составляет 2 : 1 [3, 10]. Течение заболевания бывает хроническим, более агрессивным, чем при классическом типе. Кожные поражения, вначале довольно ограниченные, в дальнейшем могут принять распространенный характер с поражением внутренних органов, что может привести к летальному исходу. При снижении дозы или отмене иммуносупрессивных препаратов патологический процесс обычно регрессирует.

### »»» ДИАГНОСТИКА

СК диагностируется на основании клинических данных, для верификации диагноза используют гистологическое исследование биоптатов кожи и идентификацию HHV-8 с помощью молекулярно-биологических методов исследования - полимеразной цепной реакции и гибридизации *in situ*. Учитывая высокую частоту ассоциации заболевания со СПИД необходимо проведение серологического исследования на ВИЧ.

**Патоморфологическая диагностика СК** основывается на сочетании трех кардинальных признаков: хаотичного незавершенного ангиогенеза; пролиферации веретенообразных клеток с маркерами эндотелия; иммуноклеточной мононуклеарной инфильтрации. Гистологически выделяют также самостоятельные ангиоматозную и фибробластическую формы СК [10].

**Лечение** направлено на уменьшение выраженности симптомов и предотвращение прогрессирования заболевания; продление и улучшение качества жизни пациента. Методы лечения саркомы Капоши зависят от клинической формы заболевания, размера поражений и вовлеченных в патологический процесс органов и/или систем. При локализованной форме СК применяют хирургическое иссечение, криодеструкцию; топиче-

ские средства с 9-цис-ретиноевой кислотой, а также лучевую терапию.

При диссеминированной форме СК с поражением внутренних органов применяют липосомальный доксорубин 20-40 мг/м<sup>2</sup> каждые 2-4 недели, 6-8 введений на курс, винбластин 6 мг внутривенно 1 раз в неделю. После достижения эффекта назначают поддерживающую дозу 0,15 мг/кг (каждые 7—14 дней до полного устранения симптомов). Интерферон-альфа 3-30 млн. ЕД. ежедневно внутривенно в течение 3 недель.

При СК, ассоциированной со СПИДом применяется высокоактивная антиретровирусная терапия; при отсутствии эффекта - системная цитостатическая терапия.

Терапия СК у больных, получающих иммуносупрессивную терапию включает в себя изменение схемы приема иммуносупрессивных препаратов; назначение липосомального доксорубина 20-40 мг/м<sup>2</sup> каждые 2-4 недели течение, 6-8 введений на курс; паклитаксел 100 мг/м<sup>2</sup> каждые две недели течение до достижения эффекта под контролем лабораторных и функциональных показателей [10, 11, 16].

В настоящее время описаны случаи успешного применения биологических препаратов, разработанных на основе моноклональных антител. Хорошие результаты получены при использовании ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов (бевацизумаб, сунитимаб); ингибиторов киназ, участвующих в сигнальных системах опухолевых клеток и индуцирующих апоптоз (иматиниб, сорафениб). Существует опыт применения препаратов, блокирующих NF-κB-фактор (бортозомиб), а также антител к IL-6 [18].

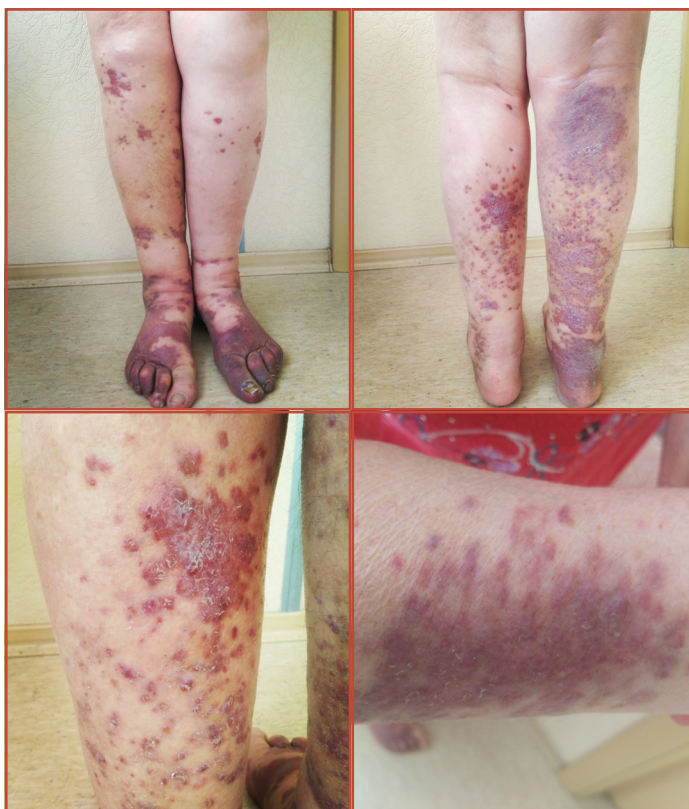
**ПРИВОДИМ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ** пациентки Л., 1951 года рождения, впервые обратившейся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в марте 2019 года с жалобами на высыпания на коже верхних и нижних конечностей, без субъективных ощущений.

Страдает ревматоидным артритом в течение 40 лет, в связи с чем неоднократно находилась на амбулаторном и стационарном лечении с применением системных глюкокортикостероидных препаратов (дозу и кратность приема уточнить затрудняется), с 1999 года получала



терапию преднизолоном в суточной дозе 5 мг таблетированно, с временным положительным эффектом. В 2011 году, в связи с ухудшением суставного синдрома, ревматологом по месту жительства в Республике Казахстан к проводимой терапии присоединен метотрексат в таблетированной форме выпуска в дозе 12 мг. В 2014 году впервые отметила появление высыпаний на коже нижних конечностей, однако за медицинской помощью не обращалась. В 2018 году с учетом распространения высыпаний на кожу верхних и нижних конечностей, обратилась к ревматологу «НИИ кардиологии и внутренних болезней» МЗ РК города Алма-Аты, где от 11.04.2018 года с целью верификации диагноза проведено патоморфологическое исследование биоптата кожи, по результатам которого «морфологическая картина соответствует хроническому полиморфному дермальному васкулиту в активной фазе, с преимущественным поражением мелких сосудов», проведена коррекция терапии, рекомендовано применение сосудистых, дезинтоксикационных, анксиолитических препаратов, тоцилизумаб (Актемра) в дозе 162 мг п/к 1 раз в 2 недели, лефлуномид (Арава) 20 мг в сутки, метилпреднизолон (Метипред) 4 мг в сутки, плазмаферез № 3-5. В дальнейшем пациентка рекомендации полностью не соблюдала, применяла лефлуномид в суточной дозе 20 мг, метипред в суточной дозе 6 мг, без эффекта. В связи с отсутствием положительной динамики на фоне проводимой терапии обратилась в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

При объективном осмотре: патологический процесс носит распространенный симметричный характер, локализован на коже верхних и нижних конечностей, преимущественно на коже стоп и разгибательной поверхности правого предплечья. Представлен полиморфными высыпаниями неправильной формы, в виде множественных пятен, а также папулонодулярных элементов, сливающихся в бляшки с нечеткими границами и очертаниями красно-бурого цвета, размером до «ладони» взрослого человека в диаметре. Дермографизм смешанный. Видимые слизистые оболочки интактны. Отмечается выраженная дефигурация в области крупных и мелких суставов конечностей с ограничением их подвижности.



С учетом клинической картины заболевания нельзя исключить диагноз Саркома Капоши, в связи с чем проведено повторное гистологическое описание готовых биопсийных препаратов, по заключению которого выявлена «Саркома Капоши, стадия пятна». По данным лабораторных методов дообследования выявлен положительный титр Anti-HHV 8 типа IgG.

На основании данных анамнеза заболевания, клинической и гистологической картины, а также лабораторных методов обследования выставлен окончательный диагноз: «Саркома Капоши, иммуносупрессивная форма». Рекомендовано проведение коррекции иммуносупрессивной терапии: постепенное титрование дозы метилпреднизолона под контролем ревматолога и дерматолога; лефлуномид (Арава) 20 мг в сутки через день в течение 3 месяцев, затем полная отмена препарата; гидроксихлорохин сульфат 200 мг – 2 таб. в сутки, под динамическим наблюдением окулиста; сульфасалазин 500 мг х 2 раза в сутки длительно; при болях в суставах приём нестероидных противовоспалительных препаратов; препараты кальция с витамином Д3 1000 мг в сутки длительно; омепразол 20 мг в сутки; Виферон свечи ректальные 3 млн. МЕ через день 3-6 месяцев; наружно топические глюкокортикостероидные средства. Проведение консультации онколога, динамическое наблюдение ревматолога и дерматолога.

## » ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ятрогенный тип Саркомы Капоши обусловлен воздействием лекарственных средств, обладающих выраженным иммуносупрессивным действием, широко используемых при лечении аутоиммунных заболеваний. СК является одним из типичных проявлений вторичного иммунодефицита, «оппортунистической» опухолью. Известно, что вирусы играют особую роль в развитии иммунодефицитных состояний, что относится, прежде всего, к семейству ретровирусов, однако этиологию СК связывают и с вирусом герпеса 8 типа (HHV-8). На фоне снижения иммунитета, спровоцированного длительной иммуносупрессивной терапией, в организме активируются онкогенные вирусы группы Herpes, в том числе HHV-8, запускающие цепную реакцию нарушений регуляции межклеточных взаимодействий с участием ряда цитокинов, интегринов и факторов роста, которые приводят к активации процесса ангиогенеза при ингибции апоптоза активизированных эндотелиоцитов. В данном клиническом наблюдении вышеизложенное вызвано пролонгированной комбинированной иммуносупрессивной терапией метотрексатом и глюкокортикостероидами. В настоящее время отмечается рост заболеваемости СК, в том числе иммуносупрессивным типом, что представляет собой серьезную междисциплинарную проблему, с которой сталкиваются не только дерматологи, онкологи, ревматологи, но и врачи других специальностей. Важно отметить необходимость проведения идентификации HHV-8 с помощью *молекулярно-биологических методов исследования*, перед назначением цитостатических, глюкокортикостероидных препаратов, а также следует помнить о возможном риске возникновения СК у пациентов, уже получающих иммуносупрессивные препараты. Существует необходимость дифференцированного подхода к лечению СК в зависимости от типа и формы заболевания, учет стадии заболевания, распространенности патологического процесса, степени иммуносупрессии, чувствительности к лекарственным препаратам, выраженности побочных эффектов проводимой терапии. При таком подходе в большинстве случаев удается эффективно контролировать опухолевый процесс, что позволяет добиться достаточно продолжительной ремиссии, а в некоторых случаях и полного регресса патологического процесса.

## Литература

1. Binois, R., Nadal, M., Esteve, E. et al. Cutaneous Kaposi sarcoma during treatment with superpotent topical steroids and methotrexate for bullous pemphigoid: three cases. *Eur J Dermatol* (2017) 27: 369. doi: 10.1684/ejd.2017.3027.
2. Cai J, Zheng T, Lotz M, Zhang Y, Masood R, Gill P. Glucocorticoids induce Kaposi's sarcoma cell proliferation through the regulation of transforming growth factor-beta. *Blood*. 1997 Mar 1;89(5):1491-500. PubMed PMID: 9057628.
3. Erban SB, Sokas RK. Kaposi sarcoma-associated with immunosuppressive therapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*, Volume 76, Issue 6, AB421 Kaposi's Sarcoma in an Elderly Man With Wegener's Granulomatosis Treated With Cyclophosphamide and Corticosteroids. *Arch Intern Med*. 1988;148(5):1201-1203. doi:10.1001/archinte.1988.00380050205028.
4. Skrek SV, Timoshchuk EA, Sidikov AA, Zaslavsky DV, Megna M. Kaposi varicelliform eruption induced by methotrexate in an adult atopic dermatitis patient. *Dermatol Ther*. 2019 Mar;32(2):e12826. doi: 10.1111/dth.12826. Epub 2019 Feb 7. PubMed PMID: 30659717.
5. Grzegorzewska AE, Frankiewicz D, Bręborowicz D, Matławska I, Byłka W. Disseminated cutaneous Kaposi sarcoma in a patient receiving triptolide/tripdiolide for rheumatoid arthritis. *MedSci Monit*. 2012 Aug;18(8):CS67-71. PubMed PMID: 22847205; PubMed Central PMCID: PMC3560695.
6. Erdag G, Lockman D, Tromberg J, Cropley T, Patterson JW. A case of pityriasis rubra pilaris with associated focal acantholytic dyskeratosis complicated by Kaposi's varicelliform eruption. *J Cutan Pathol*. 2011 Nov;38(11):919-22. doi: 10.1111/j.1600-0560.2011.01737.x. Epub 2011 Jul 7. PubMed PMID: 21732959.
7. Erban SB, Sokas RK. Kaposi's sarcoma in an elderly man with Wegener's granulomatosis treated with cyclophosphamide and corticosteroids. *Arch Intern Med*. 1988 May;148(5):1201-3. PubMed PMID: 3365087.
8. Казанцева К.В., Молочков А.В., Молочков В.А., Сухова Т.Е., Прокофьев А.А., Каприн А.Д., и др. Саркома Капоши: патогенез, клиника, диагностика и современные принципы лечения. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2015; 1: 7-15.
9. Anjali Saxena, Elena Netchiporouk, Raqiya Al-Rajaibi, Robin Billick, Osama Roshdy, Iatrogenic Kaposi's sarcoma after immunosuppressive treatment for granulomatosis with polyangiitis (Wegener's), *JAAD Case Reports* 2014 Issue 2, doi.org/10.1016/j.jdcr.2014.12.002.
10. Catherine Tremblay, MD, Dominique Friedmann, MD Kaposi sarcoma-associated with immunosuppressive therapy, *Journal of the American Academy of Dermatology*, Volume 76, Issue 6, Supplement 1, 2017, doi.org/10.1016/j.jaad.2017.06.124.
11. Treatments for classic Kaposi sarcoma: A systematic review. Régnier-Rosencher E, Guillot B, Dupin N. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Feb; 68(2):313-31.
12. Brambilla L, Tourlaki A, Genovese G. Iatrogenic Kaposi's Sarcoma: a Retrospective Cohort Study in an Italian Tertiary Care Centre. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2017 Oct;29(10):e165-e171. doi: 10.1016/j.clon.2017.05.008. Epub 2017 Jun 10. PubMed PMID: 28610760.
13. Sarbu, M.I., Tampa, M., Nicolae, I. et al. *BMC Infect Dis* (2014) 14(Suppl 7): P1. doi.org/10.1186/1471-2334-14-S7-P1.
14. Collins L, Quinn A, Stasko T. Skin Cancer and Immunosuppression. *Dermatol Clin*. 2019 Jan;37(1):83-94. doi: 10.1016/j.det.2018.07.009. Epub 2018 Nov 1. Review. PubMed PMID: 30466691.
15. Phipps, W., Orem, J., Mutyaba, I. et al. *Infect Agents Cancer* (2010) 5(Suppl 1): A11. doi.org/10.1186/1750-9378-5-S1-A11.
16. Cianfrocca M, Lee S, Von Roenn J, Tulpule A, Dezube BJ, Aboulafia DM, et al. Randomized trial of paclitaxel versus pegylated liposomal doxorubicin for advanced human immunodeficiency virus-associated Kaposi sarcoma: evidence of symptom palliation from chemotherapy. *Cancer*. Aug 15 2010;116(16):3969-77.
17. Гурцевич В.Э., Галецкий С., Сенюта Н.Б., Кадырова Е.Л., Молочков В.А., Ватазин А.В., Жессан А., Молочков А.В. Альманах клинической медицины. 2000. № 3. С. 5-8. АССОЦИАЦИЯ ГЕРПЕСВИРУСА ЧЕЛОВЕКА 8 ТИПА С САРКОМОЙ КАПОШИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ МОСКВЫ И МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ.
18. Н.С. Потекаев, Г.А. Паньшин, Н.П. Теплюк, Н.С. Арсентьев, Е.Ю. Вертиева, Г.И. Махов, Е.С. Сизова, В.С. Пауков, М.Г. Карташова; Саркома Капоши: патогенез и основы терапии. *Российский журнал кожных и венерических болезней*, No 3, 2013.



# Фотоферез с аммифурином – эффективный метод комплексного лечения красного плоского лишая

Ю.В. Молочкова, В.А. Молочков

Отделение дерматовенерологии (рук. Засл. деятель науки РФ, проф. В.А. Молочков) МОНИКИ им М.Ф. Владимирского

## РЕЗЮМЕ

### Актуальность.

*Красный плоский лишай (КПЛ) - воспалительный дерматоз поражающий кожу, ее придатки и слизистые оболочки, который является важной медицинской проблемой для дерматологов, стоматологов, гинекологов и врачей других специальностей.*

*В патогенезе КПЛ важная роль отводится иммунным факторам, в частности, аутоиммунному разрушению Т-клетками базальных кератиноцитов, измененных вирусными, лекарственными и другими антигенами.*

*Лечение КПЛ недостаточно разработано и в тяжелых случаях проводится с использованием системных кортикостероидов, цитостатиков, иммуносупрессантов, дорогостоящих биологических препаратов, а также ПУВА-терапии. С середины 1980-х годов в литературе появлялись отдельные сообщения об эффективности применения в лечении КПЛ метода адоптивной иммунотерапии - фотофереза (ФФ), основанного на выделении из периферической крови больного после предварительного приема им 8-метоксипсоралена концентрата мононуклеарных клеток с их последующим УФ облучением лучами спектра А с длиной волны 380-420 нм с дозой экспозиции 0,8-1,2 Дж/см<sup>2</sup>. Однако эти сообщения были основаны на отдельных наблюдениях.*

*Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности ФФ в комплексном лечении 19 больных КПЛ, в том числе резистентным к системной кортикостероидной терапии.*

*В 6 случаях патологический процесс поражал кожу, в 4 - кожу и слизистые оболочки полости рта; в 2 - кожу и слизистые оболочки половых органов; у 6 пациентов отмечалось поражение кожи, а также слизистых оболочек полости рта и половых органов; у одной пациентки процесс был представлен только поражением слизистых оболочек (случай вульвовагинально-гингивального синдрома (ВГС). У 12 был типичный КПЛ, у 3 ВГС, по одному случаю приходилось на пигментный, усеченный, гипертрофический, перекрестный синдром с красной волчанкой.*

*ФФ (по 1 сеансу через день, на курс 4 сеанса) проводился с препаратом 8-МОП аммифурином в комплексе с гипосенсибилизирующими и антигистаминными препаратами, а также с синтетическими антималярийными препаратами, тетрациклином, мазями с кортикостероидами.*

### Результаты.

*Положительная клиническая динамика была отмечена у каждого из 19 пациентов. После 4 сеансов ФФ в сроки от 3 до 7 дней у всех больных прекратился зуд, значительно уменьшились инфильтрация и гиперемия очагов поражения; произошел полный (в 11 случаях) или частичный (в 8 случаях) регресс высыпаний на коже и слизистых оболочках. У 3 пациенток с ВГС регрессировали высыпания на коже и слизистых оболочках.*

*Клинический эффект сопровождался уменьшением количества субпопуляций Т-лимфоцитов крови преимущественно за счет Т-хелперов и снижением иммунорегуляторного индекса.*

**Ключевые слова:** *красный плоский лишай кожи и слизистых оболочек, аммифурин, фотоферез*

## ABSTRACT

**Photopheresis with ammifurin as an effective method of complex treatment of lichen planus.**

**Yu.V. Molochkova, V.A. Molochkov**

*Department of Dermatovenerology of Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI)*



**Background.** *Lichen planus (LP) is an inflammatory dermatosis, affecting the skin, its appendages and mucous membranes. LP is an important medical problem for dermatologists, dentists, gynecologists and physicians of other specialties.*

*Immune factors have an important role in pathogenesis of LP, in particular, autoimmune destruction of basal keratinocytes by T-cells, modified by viral, drug and other antigens.*

*Treatment of LP is not sufficiently developed and in severe cases it is carried with the use of systemic corticosteroids, cytostatics, immunosuppressants, expensive biological drugs, and PUVA therapy.*

*Since the mid-1980s in the literature appeared separate messages about the effectiveness of treatment LP with adoptive immunotherapy method- extracorporeal photopheresis (ECP), based on the selection from peripheral blood of a patient after the pre-reception of 8-methoxypsoralen concentrate of mononuclear cells, followed by UV-A irradiation of those cells with a wavelength of 380-420 nm and with an exposure dose 0.8-1.2 J/cm<sup>2</sup>. However, these reports were based only on individual observations.*

*The aim of this study was to study the effectiveness of ECP in complex treatment of 19 patients with LP, including cases resistant to systemic corticosteroid therapy.*

*In 6 cases, the pathological process affected the skin, in 4 - skin and oral mucous membranes, in 2 - skin and mucous membranes of the genitals, 6 patients had skin lesions, and also oral and genital mucous membranes; in one case, the process was presented only by mucosal lesions (case of vulvovaginal-gingival syndrome (VGS). 12 patients had a typical LP, 3- VGS, one- pigment, one-obtusus, one- hypertrophic and one- overlap syndrome with lupus erythematosus.*

*ECP (1 session a day, for a course of 4 sessions) was conducted with the drug of 8-MOP ammfurin in combination with desensitization therapy and antihistamines, synthetic antimalarial drugs, tetracycline and corticosteroid ointments.*

**Results.** *Positive clinical dynamics was observed in each of 19 patients. After 4 sessions of ECP in terms of 3 to 7 days, all patients stopped itching, infiltration and hyperemia of lesions had significantly decreased; there was a complete (in 11 cases) or partial (in 8 cases) regression of lesions on the skin and mucous membranes. In 3 patients with VGS rash on the skin and mucous membranes regressed.*

*The clinical effect was accompanied by a decrease in the number of subpopulations of blood T-lymphocytes, mainly due to T-helpers and a decrease of the immunoregulatory index.*

**Key words:** *lichen planus of the skin and mucous membranes, ammfurin, photopheresis.*

## » ВВЕДЕНИЕ

Красный плоский лишай (КПЛ) - подострый или хронический воспалительный дерматоз с поражением кожи, ее придатков и слизистых оболочек (полости рта, гениталий, конъюнктивы глаза и др.) / **1; 2/**. Его доля среди других дерматозов оценивается в 0,5-5%/ **3,4/**, а популяционная частота КПЛ полости рта - в 0,5-2,2% / **5, 6/**. В связи с возможностью тяжелого течения заболевания, в том числе с развитием стриктур (влагалища, уретры, пищевода и т.д.), эритродермии и злокачественной трансформации (в первую очередь КПЛ полости рта), а также устойчивостью к лечению, КПЛ является важной медицинской проблемой, в решении которой участвуют стоматологи, гинекологи и врачи других специальностей.

Причина КПЛ не ясна. В патогенезе его важная роль отводится иммунным факторам, в частности, аутоиммунному разрушению Т-клетками базальных кератиноцитов, измененных вирусными, лекарственными и другими антигенами /**7/**.

Типичный КПЛ характеризуется зудящими плоскими, розово-фиолетовыми полигональными папулами диаметром 1-5 мм с четкими границами и гладкой, блестящей поверхностью. В центре элементов могут быть точечное вдавление, а на их поверхности - кружевная сеть беловатых линий и точек (сетка Уэкхема). Патологический процесс симметричный, поражает сгибы лучезапястных суставов и предплечий, переднюю поверхность голеней, туловище, половые органы. Во рту высыпания в типичных случаях представлены белыми сетчатыми пятнами или кружевной сетью беловатых линий, напоминающей сетку Уэкхема;

Помимо типичного КПЛ выделяют атипичный (фолликулярный, гипертрофический, буллезный, пигментный, усеченный и др.), при котором сыпь может быть представлена наряду с лихеноидными элементами, пятнами, пузырями, гиперкератотическими или атрофическими элементами /**8/** В полости рта атипичные



формы представлены эрозивными (эрозивно-язвенными), буллезными, гиперкератотическими очагами.

Гистологически при КПЛ выявляют гиперкератоз (изредка паракератоз) с неравномерным гранулезом, акантоз в области мальпигиева слоя и эпидермальных отростков, их неравномерное удлинение, сходное с «зубьями пилы», вакуольную дистрофию базального слоя эпидермиса, диффузный полосовидный инфильтрат в верхнем отделе дермы, вплотную прилегающий к эпидермису, нижняя граница которого «размыта» клетками инфильтрата, причем клетки последнего проникают в эпидермис (экзоцитоз). В более глубоких отделах дермы видны расширенные сосуды и периваскулярные инфильтраты из лимфоцитов. На границе эпидермиса и дермы видны переродившиеся кератиноциты - эозинофильные при окраске гематоксилином и эозином округлые образования (тельца Сиватта или коллоидные тельца), которые абсорбируют иммуноглобулины и комплемент /9/.

Иммунологически, типичный КПЛ в подострой стадии характеризуются патологической агрессией аутореактивных CD8, способных мигрировать через сосудистых эндотелий к кератиноцитам, а в хронической стадии - обусловлен активированными CD16, способных осуществлять трансэндотелиальную миграцию /10/.

В лечении КПЛ с учетом формы, стадии, локализации и распространенности патологического процесса используют наружные, наружные и системные кортикостероиды, ароматические ретиноиды, циклоспорин, метотрексат, ПУВА-терапию, фотодинамическую терапию /11/, в отдельных случаях - инфузии ретуксимаба (моноклональное антитело анти-CD-20) /12/ и эфализумаба /13/.

С конца 1970-х годов несомненный вклад в лечение больных КПЛ внесла ПУВА-терапия, обеспечивавшая не только местное, но и системное воздействие при распространенных кожных и тяжелых эрозивных поражениях полости рта, применение же для достижения полного клинического эффекта больших кумулятивных доз УФВ (7,2-23,9 Дж/см<sup>2</sup>) существенно повышало канцерогенную опасность метода /14/. Все это наряду с нередко отмечаемой после ПУВА-терапии КПЛ и не всегда косметически приемлемой

длительной поствоспалительной гиперпигментации /15/ существенно ограничивало использование этого метода. Поэтому в середине 1980-х годов с этой целью при генерализованном КПЛ впервые был использован ФФ. В дальнейшем ФФ оказался весьма эффективен как в комплексном лечении, так и в монотерапии больных КПЛ с распространенным поражением кожи и резистентным к терапии эрозивным КПЛ полости рта /16; 17/.

Метод ФФ основан на выделении концентрата мононуклеарных клеток из периферической крови больного с помощью клеточного сепаратора "Haemonetics MCS+" (США), после чего клеточная суспензия подвергается УФ облучению лучами спектра А с длиной волны 380-420 нм с дозой экспозиции 0,8-1,2 Дж/см<sup>2</sup>. В качестве фотосенсибилизатора используется 8-метоксипсорален (8-МОП) в дозе 0,6 мг/кг, который пациент принимал за 2 часа до процедуры.

Так, в группе из 7 больных с тяжелым, резистентным к лечению хроническим эрозивным КПЛ полости рта клинический эффект ФФ (по 2 сеанса 2 раза в неделю в течение первых 12 недель, затем по 2 сеанса каждые 2 недели в течение 12-24 недель до клинического излечения) был отмечен через 1,5 месяца после начала лечения, а клиническая ремиссия наступала после 12 курсов лечения, в сроки до 24 месяца после отмены ФФ рецидивов не было /18/. Проведенный нами анализ последующих отдельных сообщений об эффективности ФФ при эрозивно-язвенном КПЛ полости рта, касавшийся в целом 26 больных, свидетельствовал о том, что облучения проводились с частотой от 1 сеанса в неделю до 1 сеанса в месяц, при этом клиническое улучшение достигалось через 1,5 месяца после начала лечения, а для достижения клинической ремиссии требовалось до года /16,19, 20,21/. Особый интерес вызывали сообщения о выраженном и стойком клиническом эффекте ФФ (по 3 сеанса в месяц, на курс 24 сеанса) при резистентных к лечению генерализованном КПЛ с эрозиями в полости рта /22/ и синдроме Грэхема-Литтля-Лассауэра, сопровождавшимся болезненными эрозиями подошв и рубцовой алопецией волосистой части головы и резистентном к циклоспоруину А, азатиоприну, ПУВА-терапии, ацитретину и преднизолону /20/.

Поскольку приведенные сообщения основывались на небольшом клиническом материале,



по ним было трудно судить о механизме клинического эффекта ФФ при КПЛ. Лишь А.Д. Guyot и соавт., отмечали связь выраженного клинического эффекта ФФ в лечении 12 больных с рефрактерным к лечению эрозивным КПЛ полости рта с существенным снижением количества Т-лимфоцитов крови при стабильном уровне В-лимфоцитов и естественных киллеров / 17/.

## МЕТОДЫ

В связи с вышеизложенным нами в отделении дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНИКИ изучалась эффективность ФФ в комплексном лечении 19 больных КПЛ, в том числе резистентном к кортикостероидной терапии, в возрасте от 24 до 72 лет, в том числе 6 мужчин и 13 женщин с давностью заболевания 9,8+-4,3 лет. Из них 17 безуспешно или с непродолжительным эффектом лечились ранее: в пяти случаях системными кортикостероидами (преднизолоном, дипроспаном). В табл.1 представлены данные о сопутствующей патологии, примерно одинаковой в группах с типичным и атипичным КПЛ с продолжительностью болезни до 6 месяцев (10 больных) и более (9 больных).

Таблица 1.

### Сопутствующие заболевания в обеих группах больных красным плоским лишаем

Сопутствующие заболевания	Количество больных с продолжительностью КПЛ до 6 месяцев	Количество больных с продолжительностью КПЛ более 6 месяцев
Хронический гастрит	3	2
Желчнокаменная болезнь	1	2
Язвенная болезнь луковицы двенадцатиперстной кишки	2	1
Гипотиреоз	2	1
Нарушение толерантности к глюкозе	0	1
Хронический вирусный гепатит С	1	1
Хронический пиелонефрит	1	1
Многоформная экссудативная эритема	0	1
Дискоидная красная волчанка	1	0
Склеродермия	0	1

В 6 случаях патологический процесс поражал кожу, в 4 - кожу и слизистые оболочки полости рта; в 2 - кожу и слизистые оболочки половых органов; у 6 пациентов отмечалось поражение кожи, а также слизистых оболочек полости рта и половых органов; у одного пациента процесс

был представлен только поражением слизистых оболочек (случай вульвовагинально-гингивального синдрома (ВГС), ногти были поражены в 4 случаях, в том числе у 2 больных ВГС.

Таблица 2.

### Данные о клинических формах красного плоского лишая в обеих группах больных

Клиническая форма	Количество больных с продолжительностью КПЛ до 6 месяцев	Количество больных с продолжительностью КПЛ более 6 месяцев
Типичная	7	5
Пигментная	0	1
Усеченная	1	0
Гипертрофическая	0	1
Вульвовагинально-гингивальный синдром	0	3
Overlap синдром с дискоидной красной волчанкой	1	0

В табл. 2. представлены данные о клинических формах КПЛ в каждой из сравниваемых групп. В целом типичный КПЛ был у 12(63%) больных, у которых высыпания были представлены фиолетово-красными папулами полигональной формы с пупковидным вдавлением в центре; очаги располагались преимущественно на сгибах предплечий, боковых поверхностях туловища, в области пояса, на голенях; в каждом случае имел место интенсивный зуд. При пигментном КПЛ высыпания характеризовались интенсивно пигментированными лихеноидными папулами и бляшками диаметром до 5 см, расположенными в кожных складках, на шее, в области боковых поверхностей туловища, голенях, беспокоил незначительный зуд). При усеченном КПЛ высыпания были представлены мелкими фиолетово-красными папулами с пупковидным вдавлением в центре на коже туловища и конечностей и уплощенными овальными красно-розовыми папулами диаметром 1-1,5 см с четкими границами в области верхних конечностей. При гипертрофическом КПЛ процесс локализовался на коже нижних конечностей и был представлен множественными бляшками от 5 до 20 см в диаметре, в очагах имелись бородавчатые разрастания, границы их были четкими. При overlap- синдроме с дискоидной красной волчанкой процесс носил мономорфный характер, в области лица и характеризовался красно-фиолетовыми бляшками неправильной формы с мелкопластинча-



тым шелушением, на верхних конечностях имелись блестящие синюшно-красные папулы с пупковидным вдавлением с сеткой Уикхема на поверхности). ВГС с тяжелыми эрозивными поражениями полости рта и половых органов был диагностирован у 3 (в 2 случаях с ониходистрофией) пациентов. При поражении полости рта в 6 случаях имела место типичная (сетчатая) форма (поражения в виде нежной сетки белесоватых поверхностных линий и точек, без субъективных ощущений), в 2 экссудативно-гиперемическая (в виде сетчатых белесоватых высыпаний на фоне эритематозных пятен диаметром до 3 копеечной монеты, процесс локализовался на слизистой оболочке твердого неба и частично переходил на мягкое небо, верхний десневой отросток и верхние переходные складки), в 3 эрозивно-язвенная форма (в случаях ВГС, с наличием на слизистой оболочке ярко-красных эрозий с белесоватым сетчатым рисунком по периферии, не заживающих в течение до 10 лет, но у 2 пациенток, за время болезни, высыпания практически полностью разрешались, за исключением высыпаний по линии смыкания зубов). Тяжело протекавшие, в том числе резистентные к кортикостероидной терапии формы КПЛ были у 6(31,5%) пациентов ( по 3 в каждой из групп).

ФФ ( по 1 сеансу через день, на курс 4 сеанса) проводился с отечественным препаратом 8-метоксипсоралена аммифурином – препаратом плодов травянистого однолетнего растения “амми” /23/, в состав которого входят 8-МОП, 5-МОП, 5,8-диМОП. Лечение проводилось в комплексе с гипосенсебилизирующими и антигистаминными препаратами, в 10 случаях с синтетическими антималярийными препаратами, в 5 случаях с тетрациклином. Местное лечение включало кортикостероидные мази, полоскания рта хлоргексидином и настоем ромашки, при эрозивных поражениях слизистой половых органов применялись метиленовый синий, бура в глицерине, гель солкосерил.

Процедуру ФФ все больные перенесли удовлетворительно, осложнений и побочных эффектов не было.

## » РЕЗУЛЬТАТЫ

Положительная клиническая динамика была отмечена у каждого из 19 пациентов. После 4 се-

ансов ФФ в сроки от 3 до 7 ( в среднем 5,2+-1,2) дней у всех больных прекратился зуд, значительно уменьшились инфильтрация и гиперемия очагов поражения; произошел полный (в 11 случаях) или частичный (в 8 случаях) регресс высыпаний на коже и слизистых оболочках. У 3 пациенток с ВГС регрессировали высыпания на коже и слизистых оболочках, однако в 2 случаях остались дистрофические изменения ногтевых пластинок.

Данные о состоянии системы иммунитета в двух сравниваемых группах больных представлены в табл.3.

Таблица 3.

### Иммунологические характеристики больных сравниваемых групп

Экспрессия кластеров дифференцировки лимфоцитов	Обследуемые группы			p
	Здоровые доноры (%)	Больные КПЛ давность заболевания до 6 мес. (n=10) (%)	Больные КПЛ давность заболевания более 6 мес. (n=9) (%)	
CD <sub>3</sub>	60-75	73,4±7,7	63,9±12,4	>0.05
CD <sub>4</sub>	35-46	41,8±14,0	37,2±10,2	>0.05
CD <sub>8</sub>	25-35	38,3±8,5	38,3±7,1	>0.05
CD <sub>16</sub>	10-20	20,2±9,0	25,9±8,3	>0.05
CD <sub>11b</sub>	10-35	36±16,6	49,0±12,5	>0.05
HLA-DR	7-15	19,03±7,7	15,9±5,6	>0.05
CD <sub>38</sub>	24-40	50,7±13,7	55,5±11,9	>0.05
CD <sub>25</sub>	0-5	20,8±10,4	14,1±4,5	<0.05
CD <sub>71</sub>	0-5	3,5±1,87	6,2±4,9	<0.05

Наши данные согласуются с данными других исследователей в части снижения общего количества Т-лимфоцитов крови и нарушения соотношения субпопуляций Т-лимфоцитов при длительном течении заболевания. Но в отличие от данных ряда других авторов /24/, уменьшение количества субпопуляций Т-лимфоцитов у них происходило преимущественно за счет Т-хелперов, а не Т-супрессоров и на фоне снижения иммунорегуляторного индекса (соотношения Т-хелперов/ Т-супрессоров). Возможно, эти различия были обусловлены другими иммунопатологическими процессами (табл.1) и/или иммуносупрессивными препаратами, применявшимися в их лечении и в терапии КПЛ (по 3 пациента в каждой из сравниваемых групп).

Итак, на начальном этапе КПЛ сопровождался увеличением общего количества Т-лимфоцитов преимущественно за счет CD4+ лимфоцитов,



играющих, решающую координирующую роль на начальных этапах аутоиммунного процесса. Увеличение же экспрессии активационных маркеров таких как HLA-DR и CD<sub>25</sub>, ассоциированных с CD4+ Т-лимфоцитами, свидетельствовало о повышенной продукции ими противовоспалительных цитокинов. Таким образом, нарушения со стороны иммунной системы на начальных этапах КПЛ носило клеточно-опосредованный характер и соответствовало адаптивной реакции организма на присутствие аутореактивных клеточных клонов.

При дальнейшем прогрессировании КПЛ характер иммунологических изменений менялся в сторону преобладания гуморальной составляющей нарушения иммунологической толерантности, о чем свидетельствовало увеличение экспрессии ассоциированной с лимфоцитом молекулы активации CD38+. Известно, что В-лимфоциты трансформируются в плазмциты, секретирующие специфические иммуноглобулины, в результате активации их ИЛ-4 и ИЛ-5 которые, в свою очередь продуцируются CD4+ клетками.

На более поздних этапах патологического процесса приобретают важное значение естественные киллерные лимфоциты (CD16+), которые относятся к системе врожденного иммунного ответа.

Присутствие на этих клетках интегрина молекулы адгезии (CD11b), дает возможность им осуществлять трансэндотелиальную миграцию и перемещаться к клеткам-мишеням – кератиноцитам. Эти данные позволяют предполагать, что первичным фактором, запускающим аутоиммунный процесс с последующей выработкой специфических аутореактивных клонов агрессивных цитолитических Т-лимфоцитов и аутоантител, возможно является вирусная контаминация.

Таким образом, на более поздних этапах КПЛ наблюдаются иммунологические нарушения, обусловленные прогрессированием иммунодефицитного состояния, возрастающей активностью пролиферативных процессов, о чем свидетельствует повышенная экспрессия молекулы CD71, ассоциированной с пролиферативной активностью, усилением агрессии со стороны естественных киллерных клеток и возможностью их трансэндотелиальной миграции к

клеткам – мишеням – кератиноцитам, благодаря присутствию на их поверхности интегрина молекулы адгезии CD11b. Этот этап также характеризовался увеличением количества плазмцитов и усилением гуморальной составляющей /25/.

В результате проведения ФФ в двух группах больных мы не выявили существенных изменений со стороны линейных клеточных маркеров. Это объясняется конститутивным характером их синтеза, что предопределяет определенную инертность в скорости их катаболизма и анаболизма.

Наибольшую динамику иммунологических показателей в каждой из групп мы обнаружили со стороны активационных молекул. Причем в первой группе было отмечено уменьшение экспрессии молекулы CD25 (с 20,8 до 18%) на CD4 Т-лимфоцитах, что указывало на уменьшение количества рецепторов к ИЛ-2. Это в свою очередь могло свидетельствовать об утрате активирующего влияния хелперных Т-лимфоцитов на цитолитическую функцию CD8 – лимфоцитов, оставляя при этом супрессорный потенциал этих клеток. Таким образом, на начальных этапах КПЛ ФФ способствовал активации естественных механизмов иммуносупрессии.

Во второй группе после ФФ была выявлена тенденция к снижению экспрессии молекулы, ассоциированной с плазматическими клетками – CD38 (с 55,5% до 47,6%), что указывало на подавление синтеза этими клетками специфических аутоантител; уменьшение же количества естественных киллерных клеток (с 25,9% до 21,1%) могло происходить за счет активации естественных механизмов иммуносупрессии. Таким образом, на более поздних этапах КПЛ ФФ способствовал восстановлению процессов иммунологической толерантности к собственным антигенным структурам организма.

### »» Клинический пример

Больная Б. 49 лет, поступила в отделение дерматовенерологии МОНКИ с жалобами на распространенную сыпь в области туловища и конечностей, сопровождающуюся зудом и жжением.

Страдает КПЛ около месяца, когда впервые появились зудящие узелковые высыпания на тыле стоп. После обращения к дерматологу по месту жительства по этому поводу лечилась



энтеросорбентами и кортикостероидными мазями, эффекта не было. За последующие две недели сыпь распространилась на всю поверхность стоп и голеностопные суставы, в связи с чем была госпитализирована.

При осмотре патологический кожный процесс симметричный, подостровоспалительный, представлен множественными мелкими, плоскими, блестящими розоватыми с фиолетовым оттенком, полигональными папулами с четкими границами и центральным пупковидным вдавлением, на поверхности некоторых из них сетка Уикхема. Сыпь локализуется на верхних и нижних конечностях, преимущественно в области ладоней, стоп и голеностопных суставов, где отдельные папулы группируются в бляшки величиной до 10 см, покрытые сероватыми чешуйками (рис. 1а,2а). На слизистой оболочке щек беловатые сетчатые бляшки диаметром до 3 см (рис.3а).

При обследовании: антитела к ВИЧ, гепатитам В и С, сифилису-отрицательные. Общий анализ крови и мочи, анализ крови на гормоны без патологии. В биохимическом анализе крови: билирубин общий 20,9 мкмоль/л, билирубин прямой 4,2 мкмоль/л, АлАТ 75 ед/л, АсАТ 104 ед/л, g-ГТ 238 ед/л, мочевая кислота 413 мкмоль/л, билирубин непрямой 3,6 мкмоль/л, глюкоза крови 6,3 ммоль/л в остальном без патологии.

При гистологическом исследовании биоптата пораженной кожи: эпидермис с ортогиперкератозом, гипергранулезом, акантозом в виде "зубьев пилы"; в верхних отделах дермы полосовидный лимфогистиоцитарный инфильтрат. Заключение: красный плоский лишай.

УЗИ брюшной полости: киста печени. Диффузные изменения поджелудочной железы.

На ЭКГ неполная блокада правой ножки пучка Гиса, изменения миокарда левого желудочка.

Консультация психотерапевта: ситуационно-обусловленное астено-невротическое состояние.

Получила лечение: гемодез 200,0 мл внутривенно капельно №6, делагил внутрь по 250 мг 2 раза в сутки, тетрациклин внутрь по 0,2г 5 раз в день, аевит 0,2 грамма 2 раза в день, наружно: мазь синоflan и крем Унны 2 раза в день, амитриптилин внутрь по 25 мг сут, глицин внутрь по 2 таблетки 4 раза в день, глутоксим по 2,0 мл 3% раствора внутримышечно ежедневно № 15, фотоферез 4 сеанса.

Лечение сопровождалось побледнением и уплощением высыпания, а также значительным уменьшением интенсивности зуда.

Динамика патологического процесса представлена на рис. 1б, 2б, 3б.



Рис. 1. а, б Высыпания в области ладоней и запястий до и после лечения.

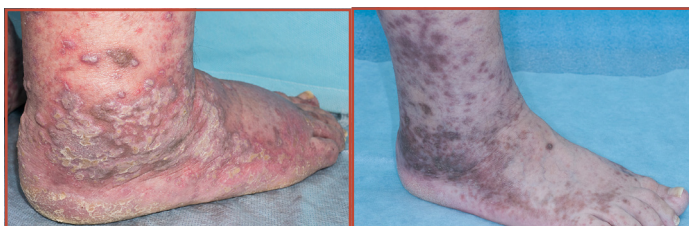


Рис. 2. а, б Высыпания в области нижней конечности до и после лечения.

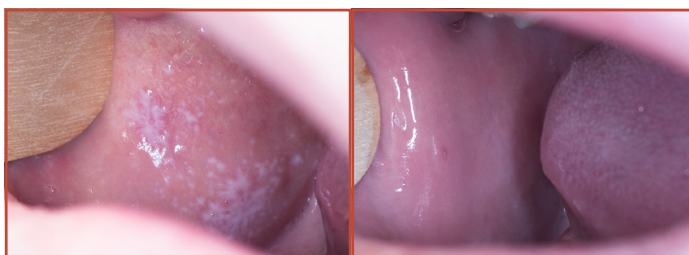


Рис. 3. а, б Высыпания в области слизистой щęki до и после лечения

## »» ОБСУЖДЕНИЕ

Метод адаптивной (от англ. adoptive - восприятие) клеточной иммунотерапии –ФФ Основан на биологическом действии 8-метоксипсоралена (8-МОП) и ультрафиолетового излучения спектра А (УФА) на мононуклеарные клетки, отобранные с помощью цитафереза и реинфузированные пациенту. Его применению более чем в 150 медицинских центрах мира предшествовало открытие Р. Л. Эдельсоном эффекта фотохимиотерапии (ПУВА-терапии) – метода, заключающегося в приеме ВНУТРЬ фотосенсибилизатора 8-метоксипсоралена (8-МОП) и последующем облучении кожного покрова УФА в диапазоне 320-400нм. В 1987 г метод ФФ как принципиально новый шаг на пути к элиминации патологических Т-лимфоцитов был впервые применен при Т-клеточной лимфоме кожи (ТКЛК) /26/.

На сегодня ФФ не только одобрен Федеральным управлением по контролю за лекарственными препаратами и продуктами питания (FDA) (США) как наиболее успешный и эффективный

способ иммунотерапии ТКЛК /27/, но и применяется при целом ряде аутоиммунных заболеваний (пузырчатке, системной склеродермии, дискоидной и системной красной волчанке, болезни Рейтера), при атопическом дерматите, псориазе, хронической форме болезни Лайма, приобретенном буллезном эпидермолизе, красном плоском лишае, склеромикседеме, мастоцитозе /28/. Более того, констатация выраженного клинического эффекта ФФ при острой («лихеноидной») /29/ и хронической (склеродермоподобной) /30/ реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), в том числе резистентной к системной глюкокортикоидной терапии / 31/, явилась основанием для успешного использования ФФ с аммифурином при КПЛ.

## » ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о высокой клинической эффективности и патогенетической направленности ФФ при КПЛ на ранних (до 6 месяцев) и поздних сроках болезни.

## Литература

1. Lodi G., Giuliani M., Majorana A., et al. Lichen planus and hepatitis C virus: a multicentre study of patients with oral lesions and a systematic review. *Br J Dermatol.* 2004 Dec;151(6):1172-81;
2. Dissemund J. Oral lichen planus: an overview. *J Dermatolog Treat.* 2004 Jun;15(3):136-40;
3. Бутов Ю.С., Фролов А.А., Смоляникова В.Ф. Клиническая и патогистоморфологическая характеристика некоторых форм красного плоского лишая. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2000; 6: 11—7;
4. Burgdorf W.H.C., Plewig G., Wolff H.H., Landthaler M. *Braun-Falco's Dermatology-3ed ed-2009.-Springer Medizin Verlag-Heidelberg;*
5. Al-Hashimi I., Schifter M., Lockhart P.B., et al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007 Mar;103 Suppl:S25.e1-12;
6. Aghahosseini F., Arbabi-Kalati F., Fashtami L.A. et al. Treatment of oral lichen planus with photodynamic therapy mediated methylene blue: a case report. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006 Mar 1;11(2):E126-9;
7. Iijima W., Ohtani H., Nakayama T., et al. T. Infiltrating CD8+ T cells in oral lichen planus predominantly express CCR5 and CXCR3 and carry respective chemokine ligands RANTES/CCL5 and IP-10/CXCL10 in their cytolytic granules: a potential self-recruiting mechanism. *Am J Pathol.* 2003 Jul;163(1):261-8;
8. Gupta L.K., Garg A., Khare A.K., et al. Lichen planus presenting as erythroderma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012 May-Jun;78(3):409;
9. Toussaint S., Kamino H. Noninfectious erythematous, papular, and squamous diseases –Lever's Histopathology of the Skin/Ed.D. Elder et al.-8th ed.-Philadelphia-Lippincott-Raven Pub.1997:151-84;
10. Караулов А.В., Кильдюшевский А.В., Молочкова Ю.В. Клинико-иммунологические аспекты патогенеза красного плоского лишая. *Иммунопатология Аллергология Инфектология.* 2014. №2:91-8;
11. Грэхем-Браун Р. Практическая дерматология /Р. Грэхем-Браун, Д. Бурк, Т.Канлифф; пер. с англ.; под общей ред. Н.М.Шаровой:МЕДпресс-информ, 2011;
12. McAleer M.A., Murphy M., Bourke J. Rituximab therapy for resistant erosive lichen planus and pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol.* 2010. 163(2):445;
13. Cheng A., Mann C. Oral erosive lichen planus treated with efalizumab. *Arch Dermatol.* 2006 Jun;142(6):680-2;
14. Kerscher M., Volkenandt M., Lehman P. et al. PUVA-bath photochemotherapy of lichen planus. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1210-1;
15. *Dermatologic Phototherapy and Photodiagnostic Methods /Ed. J.Krutmann, H. Honigsmann, C.A. Elmes-2nd ed.-Springer-Verlag-Berlin.* 2009:213-245;
16. Marchesseau-Merlin A.S., Perea R., Kanold J., et al. Photopheresis: an alternative therapeutic approach in corticosteroid-resistant erosive oral lichen planus. *Ann Dermatol Venereol.* 2008 Mar;135(3):209-12;
17. Guyot A.D., Farhi D., Ingen-Housz-Oro S. et al. Treatment of refractory erosive oral lichen planus with extracorporeal photochemotherapy: 12 cases. *Br J Dermatol.* 2007 Mar;156(3):553-6;
18. Becherel P.A., Bussel A., Chosidow O., et al. Extracorporeal photochemotherapy for chronic erosive lichen planus. *Lancet.* 1998 Mar 14;351(9105):805;
19. Kunte C., Erlenkeuser-Uebelhoer I., Michelsen S., et al. Treatment of therapy-resistant erosive oral lichen planus with extracorporeal photopheresis (ECP). *J Dtsch Dermatol Ges.* 2005 Nov;3(11):889-94;
20. Elewa R., Altenburg A., Zouboulis C.C. Recalcitrant severe erosive cutaneous lichen planus treated with extracorporeal photopheresis monotherapy. *Br J Dermatol.* 2011 Aug;165(2):441-3;
21. Zingoni A., Deboli T., Savoia P., et al. Effectiveness of extracorporeal photochemotherapy in the treatment of a case of refractory erosive lichen planus. *J Dermatolog Treat.* 2010 Mar;21(2):119-21;
22. O'Brien C.B., Henzel B.S., Moonka D.K., et al. Extracorporeal photopheresis alone and with interferon-alpha2a in chronic hepatitis C patients who failed previous interferon therapy. *Dig Dis Sci.* 1999 May;44(5):1020-6;
23. Хамаганова И.В., Померанцев О.Н., Ермаченко А.В., и др. Аммифурином в комплексной терапии хронических дерматозов. *Поликлиника.* 2014. №3:78-80;
24. Mauduit G., Fernandez-Bussy R., Thivolet J. Sequential enumeration of peripheral blood T cell subsets in lichen planus. *Clin Exp Dermatol.* 1984 May;9(3):256-62;
25. Молочкова Ю.В., Красный плоский лишай и лихеноидные дерматозы.-М.:ГЭОТАР-Медиа.2016:200;
26. Edelson R.L. Photopheresis: a clinically relevant immunobiologic response modifier. *Ann N Y Acad Sci.* 1991 Dec 30;636:154-64;
27. Knobler R. Photopheresis and the red man syndrome. *Dermatology.* 1995;190(2):97-8;
28. Kerdel F.A. et al. *Dermatologic Therapeutics. A macket guide.* New York - Mc Grow-Hill-2005.-P.563;
29. Gerber M., Gmeinhardt B., Volc-Platzer B., et al. Complete remission of lichen-lichen-like graft-versus-host disease (GVHD) with extracorporeal photochemotherapy (ECP). *Bone Marrow Transplant.* 1997 Mar;19(5):517-9;
30. Greinix H.T., Volc-Platzer B., Rebitsch W. et al. Successful use of extracorporeal photochemotherapy in the treatment of severe acute and chronic graft-versus-host disease. *1998 Nov 1;92(9):3098-104;*
31. Greinix H.T., Volc-Platzer B., Kalhs P., et al. Fischer G. Extracorporeal photochemotherapy in the treatment of severe steroid-refractory acute graft-versus-host disease: a pilot study. *Blood.* 2000 Oct 1;96(7):2426-31;

# Сравнительное исследование акарицидного влияния препарата Д-18 на клещей *Demodex canis* и *Demodex folliculorum in vitro*

К.Н. Пустовая<sup>1</sup>, Г.А. Пьявченко<sup>1,2</sup>, В.И. Ноздрин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>АО Фармацевтическое научно-производственное предприятие «Ретиноиды», Балашиха, Московская область, Россия;  
<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Актуальность исследования** обусловлена планированием выделения в МКБ-11 в самостоятельное заболевание демодекоз и, вследствие этого, разработкой новых лекарственных препаратов для его лечения.

**Цель исследования** – изучение *in vitro* акарицидного эффекта препарата Д-18 (АО «Ретиноиды», Россия) в отношении клещей *Demodex canis* и *Demodex folliculorum*, выявленных у человека.

**Материалы и методы.** Выделенных клещей на предметном стекле помещали в раствор глицерина и вплотную окружали препаратом Д-18, его мазевой основой и препаратом, содержащим ивермектин 1%. Под световым микроскопом наблюдали двигательную активность клещей до момента гибели, которую констатировали по отсутствию признаков движения.

**Заключение.** Препарат Д-18 обладал в большей степени выраженным акарицидным эффектом в отношении клещей вида *Demodex canis* в исследовании *in vitro*, чем препарат, содержащий ивермектин 1%. В отношении клещей *Demodex folliculorum* оба препарата обладали в равной степени выраженным акарицидным эффектом.

**Ключевые слова:** *Demodex*, акарицидный препарат, ивермектин

## ABSTRACT

**Comparative study of the acaricidal effect of D-18 drug on the *Demodex canis* and *Demodex folliculorum* mites in vitro**

**K.N. Pustovaya<sup>1</sup>, G.A. Piavchenko<sup>1,2</sup>, V.I. Nozdrin<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>J.-S.C. Pharmaceutical Research and Production Enterprise "Retinoids", Balashikha, Moscow Region, Russia;  
<sup>2</sup>FSABI HE "I.M.Shechenov First MSMU", Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

The relevance of the study is due to the planning of the demodicosis participation as an independent disease in ICD-11 and, consequently, the need to develop new drugs for its treatment.

**The purpose of the study** is to study *in vitro* the acaricidal effect of the D-18 drug (Retinoids J.-S.C., Russia) on mites *Demodex canis* and *Demodex folliculorum* detected in humans.

**Materials and methods.** In a previously published clinical case of *Demodex canis* mites detecting in patient O., 48 years old, a scraping from the affected areas of the skin of the face was obtained. Isolated mites on a glass slide were placed in a glycerol solution and were closely surrounded by the D-18 drug, its base or the drug containing ivermectin 1%. Under a light microscope, the motor activity of the mites was measured until the moment of death, which was noted by the absence of signs of movement.

**Conclusion** The D-18 drug has a more pronounced acaricidal effect against mites of the



*species Demodex canis in an in vitro study than a drug containing 1% ivermectin. With mites Demodex folliculorum both drugs have an equally pronounced acaricidal effect.*  
Key words: *Demodex, acaricidal drug, ivermectin.*

## » ВВЕДЕНИЕ

Демодекоз – распространённое хроническое паразитарное заболевание, вызываемое клещами рода *Demodex*, поражающее людей и животных. Этот дерматоз занимает 7 место по частоте заболеваемости и составляет 2 – 5% всех кожных патологий. Известно более 65 видов клещей, однако до недавнего времени считали, что на коже человека обитают всего 2 из них: *D. folliculorum* и *D. brevis*. В настоящее время появляется информация об обнаружении также особей *Demodex canis* у человека [1, 2, 3].

Демодекоз собак является распространённым заболеванием, вызываемым железничными клещами вида *Demodex canis*. В большинстве случаев заболевание возникает у животных в возрасте до 1,5 лет. Важную роль в его патогенезе играют предрасполагающие факторы, такие как ненадлежащие условия содержания, наличие короткой шерсти, эндопаразитов, хронических заболеваний и др. Паразит имеет удлиненное тело сигаровидной формы с четырьмя парами располагающихся в передней части туловища коротких конечностей, поперечно-исчерченную светло-серую кутикулу. Самцы имеют размер – 0,22–0,25 мм, самки – 0,24–0,30 мм. Цикл развития клеща продолжается 20–35 дней и имеет 5 стадий: яйцо – личинка – протонимфа – дейтонимфа – имаго. Клещи обитают в сальных железах и волосяных фолликулах, вызывая атрофию клеток прикорневого влагалища, питаясь остатками эпителиальных клеток [4, 5]. Демодекоз собак является потенциально опасным для жизни животного системным заболеванием и классифицируется как локализованный (наличие пяти или менее очагов поражений) или генерализованный (шесть или более очагов поражения). Процесс диагностики заболевания не представляет сложности: проводят несколько глубоких соскобов кожи до появления капиллярного кровотечения, затем делают акарограмму с подсчётом количества яиц, личинок, нимф и имаго. Повышенное внимание уделяют локализации паразитов на морде и лапах, поскольку это самые распространённые участки обитания клещей. Наиболее благопри-

ятный прогноз лечения характерен для локализованной формы, а при менее благоприятной, генерализованной, – проводится комбинированная терапия [6], включающая как местное акарицидное лечение, так и системную антибиотикотерапию (при наличии присоединения бактериальной инфекции).

Клещи вида *Demodex folliculorum* являются сапрофитами кожи человека, однако при определённых факторах (нарушение иммунорезистентности, проницаемости гистогематических барьеров, обострение хронических заболеваний, неблагоприятные внешние факторы) они могут переходить в паразитарную форму. Морфология этого вида широко изучена. Самки имеют длину около 0,40 мм, самцы 0,16 мм, тело покрыто хитиновой оболочкой. Кутикула клеща состоит из трех оболочек: внешней – эпикутикулы, средней – экзokuтикулы и внутренней – эндокутикулы. Её толщина с возрастом увеличивается и составляет от 0,1 до 0,6 мкм. Благодаря наличию в ней поровых каналов она участвует в водном и газовом обменах, а также выполняет защитную функцию [7]. Жизненный цикл клещей составляет 15–25 дней. Самка клеща откладывает яйца и погибает, через 60 часов образуются личинки, которые, питаясь остатками клеток эпидермиса и кожным салом, в течение 40 часов превращаются в неподвижную протонимфу. Через 72 часа в кожных покровах можно обнаружить подвижную дейтонимфу, а через 60 часов взрослую половозрелую особь, которая живёт около 1–2 недель, откладывает яйца и погибает [8].

В ранее опубликованном клиническом случае выявления клещей *Demodex canis* у пациентки О. 48 лет [9] был получен соскоб с поражённых областей кожи лица. В соскобе наравне с клещами *Demodex folliculorum* были также обнаружены клещи *Demodex canis*. Из анамнеза стало известно, что пациентка в быту находится в тесном контакте с собаками. После назначения стандартной схемы лечения (системное и местное использование препаратов группы 5-нитроимидазолов [10]) и проведения повторной акарограммы было зарегистрировано



отсутствие клещей рода *Demodex* в материалах соскоба [11]. Через полгода пациентка обратилась повторно. При осмотре выявлена сходная с прежней клиническая картина, и высказано предположение о возможном рецидиве заболевания в связи с реинвазией клещами *Demodex*.

Проведенная акарограмма вновь зафиксировала наличие клещей *Demodex folliculorum* и *Demodex canis* в материалах соскоба. Это послужило причиной для исследования *in vitro* акарицидного действия экспериментального препарата Д-18, а также сравнения его с препаратом, содержащим ивермектин 1%. Целью исследования стало изучение акарицидного эффекта препарата Д-18 (АО «Ретиноиды», Россия) в отношении клещей *Demodex folliculorum* и *Demodex canis* в эксперименте *in vitro*.

### »» АКТУАЛЬНОСТЬ

В МКБ-11 планируется выделение нового заболевания демодекоз [12], что активизировало разработку новых лекарственных препаратов в мировом фармацевтическом пространстве для его лечения. Согласно концепции импортозамещения, проводимого на российском фармацевтическом рынке, представляется целесообразной разработку отечественного препарата, который будет обладать высокой эффективностью в применении, а также значительно большей доступностью для пациента.

### »» ЦЕЛЬ

Исследование *in vitro* акарицидного действия препарата Д-18 (АО «Ретиноиды», Россия) в отношении клещей *Demodex canis* и *Demodex folliculorum*, полученных от человека.

### »» МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили в экспериментальной биологической клинике АО «Ретиноиды» [13, 14] в соответствии с Принципами надлежащей лабораторной практики [15, 16]. Для исследования был отобран материал содержимого сально-волосяных комплексов, полученный при проведении соскоба с поражённых участков кожи лица у пациентки О. 48 лет. Под микроскопом взрослых особей выделяли и помещали в 50% водный раствор глицерина. Для опытов отбирали клещей с выраженной двигательной активностью тела, конечностей и ротового ап-

парата. Препаровальной иглой их перемещали из капли раствора глицерина на левую половину стекла и вплотную окружали препаратом Д-18, его мазевой основой или препаратом ивермектин 1% в зависимости от группы исследования. Под микроскопом каждые полчаса с момента окружения препаратами оценивали степень двигательной активности по ранее опубликованной методике [17]. Гибель клещей констатировали по отсутствию признаков движения. Микроскопическое исследование проводили на световом микроскопе Axioskop 2 (Carl Zeiss, Германия). Для оценки среднего времени гибели клещей *Demodex* применяли методы описательной статистики. Для определения достоверности межгрупповых различий информацию анализировали параметрическими или непараметрическими критериями в зависимости от типа распределения количественных данных. При определении нормальности использовали критерий Колмогорова–Смирнова, который показал, что во всех случаях распределение величин являлось нормальным. Это позволило применять среднее значение (M) и стандартную ошибку среднего (SE), а также t-критерий Стьюдента для оценки достоверности различий между группами. Расчёты проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Excel. Различия определяли при 5% уровне значимости.

### »» РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования акарицидного действия препарата Д-18, его основы и препарата сравнения, содержащего ивермектин 1%, на клещах *Demodex canis* и *Demodex folliculorum* представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

#### Время гибели клещей *Demodex folliculorum*, час, M±SE, n=10, p≤0,05

Воздействие			
Интактные	Основа	Д-18	Ивермектин 1%
7,5±0,1	7,4±0,1	2,4*±0,1	2,0*±0,1

\* Достоверность различия изучаемого признака в сравнении с интактными клещами и клещами, окруженными основой препарата.



Таблица 2

**Время гибели клещей *Demodex canis*, час,  
M±SE, n=10, p≤0,05**

Воздействие			
Интактные	Основа	Д-18	Ивермектин 1%
7,7±0,1	7,4±0,2	2,2*±0,1	2,9*±0,1

\*Достоверность различия изучаемого признака в сравнении с интактными клещами, и клещами, окруженными основой препарата.

#Достоверность различия изучаемого признака в сравнении с клещами, окруженными ивермектином.

Как видно из таблиц, применение основы препарата Д-18 не оказывает статистически значимого воздействия на гибель клещей *Demodex canis*. Отмечено сходное по времени гибели акарицидное действие нового экспериментального состава Д-18 и препарата ивермектин 1%, однако клещи вида *Demodex canis* гибнут в условиях применения последнего несколько дольше.

## »» ОБСУЖДЕНИЕ

Демодекоз – паразитарное заболевание, возникающее в результате размножения клещей рода *Demodex* в коже. Локализованная форма демодекоза собак может исчезать спонтанно в течение 2–4 месяцев, в то время как генерализованная форма представляет угрозу жизни животных. У собак в возрасте до 2 лет выделяют: ювенильный генерализованный демодекоз, который является наследственным заболеванием, передаваемым аутосомальным рецессивным геном. У собак старше 2 лет эта патология носит название – демодекоз взрослых собак [18]. Сегодня наиболее распространенной является теория, согласно которой существует наследственный дефект Т-лимфоцитов, приводящий к повышенному размножению клещей рода *Demodex*. Если этот дефект выражен сильно, то следствием будет генерализованная форма демодекоза и выраженная недостаточность иммунной системы [6]. Также имеются сведения о попадании клещей кровотоком в лимфоузлы, селезенку, печень, почки, мочевой пузырь, кишечную стенку, лёгкие, щитовидную железу, мочу, кал, что свидетельствует о системности этой патологии [18].

В последнее время в практике врача дерматолога возросло число случаев выявления клещей рода *Demodex*, которые не всегда являются осложнениями сопутствующих заболеваний,

таких как себорейный дерматит, розацеа, периоральный дерматит, алопеция, блефарит и др. Так, в 1995 году Б.Г. Коган и соавт. [19], а также М.Ж. Birnkrant et al. [20] высказали предположение, что демодекоз является хроническим паразитарным заболеванием. В дальнейшем эту точку зрения поддержали Ю.С. Бутов и О.Е. Акилов [21], а также Н.И. Сюч [22]. Т.М. Желтикова полагает, что состояние иммунной системы человека определяет течение демодекоза как самостоятельного заболевания или как симптома, сопутствующего основной патологии [23].

Известны клинические случаи выявления *Demodex canis* у человека [3, 9], а в литературе имеются сведения о большем генетическом родстве клещей *Demodex folliculorum* с *Demodex canis*, чем с видом *Demodex brevis* [24]. Из этого следует, что необходимо применение не только ранней диагностики заболевания, но и направленного этиологического лечения. В случае возможного возникновения признаков системности заболевания необходима комплексная терапия, включающая иммунологическое лечение.

## »» ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ представленных результатов исследования акарицидного действия экспериментального лекарственного препарата Д-18, его основы и препарата сравнения на клещах *Demodex canis* и *Demodex folliculorum* в исследовании *in vitro* позволил сделать следующие выводы:

- клещи *Demodex*, помещённые в водный раствор глицерина, погибают в среднем за 7,5 часов;
- основа препарата Д-18 не оказывает достоверно значимого воздействия на гибель клещей *Demodex*;
- Д-18 и препарат ивермектин 1% вызывают гибель клещей *Demodex* обоих видов через 2–3 часа, в случае с *Demodex canis* препарат Д-18 обладает в некоторой степени более выраженным действием.

Таким образом, в проведённом исследовании показан акарицидный эффект от применения препарата Д-18, а также препарата ивермектин 1% в эксперименте *in vitro* на клещах *Demodex canis* и *Demodex folliculorum*.

Можно полагать, что собаки, инфицированные клещами вида *Demodex canis*, являются релевантными животными по отношению к человеку [25].



## Литература

1. Бутов Ю. С., Акилов О. Е. Клинические особенности и вопросы классификации демодекоза кожи // Рос. журн. кожных и венерич. бол., 2003; № 2, С. 53–58 [Butov Ju.S., Akilov O.E. Clinical features and classification issues of skin demodicosis. Ros zhurn kozhnyh i venerich bol 2003; 2: 53–58].
2. Бутов Ю. С., Акилов О. Е. Роль иммунных нарушений в патогенезе демодекоза кожи // Рос. журн. кожных и венерич. бол., 2003; № 3, С. 65–68 [Butov Ju.S., Akilov O.E. The role of immune disorders in the pathogenesis of skin demodicosis. Ros zhurn kozhnyh i venerich bol 2003; 3: 65–68].
3. Esenkaya Tasbent F, Dik B. A dog related Demodex spp. Infestation in a student: a rare Demodex case. Mikrobiyol Bul. 2018; 52(2): 214–220. <https://doi.org/10.5578/mb.66410>.
4. Гламаздин И.Г., Федорченко О.А. Демодекоз. 2014. [Электронный ресурс] [Glamazdin I.G., Fedorchenko O.A. Demodicosis. 2014. Internet resource]. Ссылка активна на 24.01.2019. <http://www.dachshundland.ru/Veterinary/Demodex1.htm>.
5. Бородулина И.В., Гонюхова А.С. Демодекоз у собак // Инновационные тенденции развития российской науки. Материалы VII Международной научно-практической конференции молодых учёных. 2015; С. 86–88 [Borodulina I.V., Gonyukhova A.S. Demodicosis in dogs // Innovatsionnye tendentsii razvitiya Rossiiskoi nauki. Materialy VII Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii molodykh uchenykh. 2015; P. 86–88].
6. Белова С. Демодекоз у собак // Vetpharma, 2011, № 5, С. 28–33 [Belova S. Demodicosis in dogs. // Vetpharma, 2011, № 5, P. 28–33].
7. Лавриненко М.В., Ревенко Ж.А. Современные представления о биологии, эпидемиологии, патогенезе и клинике демодекоза // Клиническая инфектология и паразитология, 2013, № 4 (07), С. 118–126 [Lavrinenko M.V., Revenko Zh.A. Modern ideas about biology, epidemiology, pathogenesis and clinic of demodicosis // Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya, 2013, № 4 (07), P. 118–126].
8. Щеткина М.В. Клинические особенности, диагностика и лечение демодекоза кожи // Здравоохранение Дальнего Востока, 2018, № 1, С. 99–102 [Shchetkina M.V. Clinical features, diagnosis and treatment of skin demodicosis // Zdravookhranenie Dal'nego Vostoka, 2018, № 1, P. 99–102].
9. Пустовая К.Н., Пьявченко Г.А., Ноздрин В.И. Применение препарата Дакарцид для лечения дерматита, ассоциированного с клещами Demodex canis у человека (in vitro исследование) // Дерматология в России, 2018, приложение № 3, С. 69–70 [Pustovaya K.N., Pyavchenko G.A., Nozdrin V.I. Use of the drug Dacarid for the treatment of dermatitis associated with Demodex canis mites in humans (in vitro study) // Dermatologiya v Rossii, 2018, prilozhenie № 3, P. 69–70].
10. Кубанова А.А. (ред.) Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путём // 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016, С. 534 – 537 [Kubanova A.A. (red.) Federal clinical guidelines. Dermatovenerology 2015: Bolezni kozhi. Infektsii, peredavaemye polovym putem // 5-e izd., pererab. i dop. M.: Delovoi ekspress, 2016, P. 534 – 537].
11. Пустовая К.Н. Случай обнаружения Demodex canis в практике врача-дерматолога // Альманах «Ретиноиды», Т. 35, 2019, С. 39. [Pustovaya K.N. Case of detection of Demodex canis in the practice of a dermatologist // Al'manakh «Retinoidy», T. 35, 2019, P. 39].
12. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. 2018. [Internet resource]. Ссылка активна на 29.01.2019. <http://id.who.int/icd/entity/1473144548>.
13. Санитарные правила по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев) (1973) [Sanitarnye pravila po ustroistvu, oborudovaniyu i sodержaniyu eksperimental'no-biologicheskikh klinik (vivariyev) (1973)].
14. Ноздрин В.И., Пьявченко Г.А. Опыт проведения доклинических исследований лекарственных препаратов дерматотропного действия // Технологии живых систем, 2013, Т. 10, № 8, С. 31 – 36 [Nozdrin V.I., Pyavchenko G.A. Experience in conducting preclinical studies of dermatotropic drugs // Tekhnologii zhivykh sistem, 2013, T. 10, № 8, P. 31 – 36].
15. Национальный стандарт Российской Федерации (ГОСТ 33044-2014). «Принципы надлежащей лабораторной практики», М, «Стандартинформ», 2015 [Natsional'nyi standart Rossiiskoi Federatsii (GOST 33044–2014). «Printsipy nadlezhashchei laboratornoi praktiki», M, «Standartinform», 2015].
16. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М: Медицина, 2005, 832 с. [Khabriev R.U. Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances – M: Meditsina, 2005, 832 p.].
17. Гутова В.П., Ноздрин В.И., Гузев К.С. и др. Способ оценки продолжительности жизни клещей Demodex folliculorum in vitro. Альманах «Ретиноиды», Т. 34, 2016, С. 62–64 [Gutova V.P., Nozdrin V.I., Guzev K.S. and others. A method for assessing the life span of in vitro mites Demodex folliculorum. Al'manakh «Retinoidy», T. 34, 2016, P. 62–64].
18. Scott DW., Miller WH., Griffin CE.: Muller and Kirk's Small Animal Dermatol 6th Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2001.
19. Коган, Б.Г., Степаненко В.И. Нарушения иммунного статуса организма больных розацеа, демодекозом и периоральным дерматитом с учётом патогенетического значения инвазии кожи клещами демодицидами // Украин. журн. дерматологии, венерологии, косметологии, 2005, № 1, С. 33–38 [Kogan, B.G., Stepanenko V.I. Impaired immune status of the body in patients with rosacea, demodicosis and perioral dermatitis, taking into account the pathogenetic significance of skin invasion with mites demodicides // Ukrain. zhurn. dermatologii, venerologii, kosmetologii, 2005, № 1, P. 33–38].
20. M.J. Birnkrant et al. Pioderma gangrenosum, acne conglobata and IgA gammopathy // J. Dermatol. – 2003. – Vol. 42, № 3. – P. 213–216.
21. Бутов Ю.С., Акилов О.Е. Факторы успешной колонизации клещами Demodex spp. кожи человека // Вестн. последиплом. мед. образования, 2002, № 1, С. 87 [Butov, Yu.S., Akilov O.E. Factors of successful colonization by mites Demodex spp. human skin // Vestn. posleddiplom. med. obrazovaniya, 2002, № 1, P. 87].
22. Сюч Н.И. Лабораторная диагностика чесотки и демодекоза // М., 2003, С. 30 [Syuch N.I. Laboratory diagnosis of scabies and demodicosis // M., 2003, P. 30].
23. Желтикова Т.М. Демодекоз – диагноз или симптом? // Медицинский вестник, 2006, № 38, С. 16 [Zheltikova T.M. Demodicosis - diagnosis or symptom? // Meditsinskii vestnik, 2006, № 38, P. 16].
24. Hu L., Zhao Y.E., Cheng J., Ma J.X. Molecular identification of four phenotypes of human Demodex in China. Exp. Parasitol. 2014; 142:38–42. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2014.04.003>.
25. Решение совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований лекарственных средств Евразийского экономического союза», С. 77. [Reshenie soveta Evraziiskoi ekonomicheskoi komissii ot 03.11.2016 № 89 «Ob utverzhdenii Pravil provedeniya issledovaniy lekarstvennykh sredstv Evraziiskogo ekonomicheskogo soyuza», P. 77].





ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ  
НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОЕ  
ПРЕДПРИЯТИЕ

Производятся отечественной компанией в соответствии с мировыми стандартами качества, но при этом они дешевле зарубежных аналогов, а значит, доступны для большего числа пациентов.

## ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АКНЕ

### изотретиноин для наружного применения

- Изотретиноин занимает ведущее место в лечении акне
- Изотретиноин действует на все звенья патогенеза акне
- Местное применение изотретиноина безопаснее системного



P N001836/01 На правах рекламы

#### Изотретиноин 0,025%

раствор для наружного применения на спиртогликолевой основе



P N000556/01

#### Изотретиноин 0,05% и 0,1%

мазь для наружного применения на водоземulsionной основе

## Онихомикоз у больных старших возрастных групп

**Е.В. Герасимчук**

Поликлиника 52 Консультативно-диагностического центра, Сеченовский Университет, Москва, России

### РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты анализа 16514 посещений больных, проходивших лечение у зав. отд. Герасимчук Е.В. в период с 2015 по 2017 гг. На долю лиц старше 65 лет приходилось 12464 посещений (75,48%), из которых 3723 – первичные, в том числе с жалобами на клинически измененные ногтевые пластины – 731. В целом для больных с подтвержденным диагнозом онихомикоза (70,1%; n=512) были характерны: дистальная форма (88%) и мультифокальный характер поражения, вовлечение преимущественно пластин I и V пальцев, чаще правой ноги ( $p < 0,05$ ). В структуре сопутствующей патологии лидировали заболевания сердечно-сосудистой (93-96%) и нервной систем (78-89%), доброкачественные новообразования (60-62%). Сравнительный анализ выявил статистически значимые различия: в подгруппе больных в возрасте от 65 до 74 лет (n=199; 38,9%) чаще, чем в подгруппе от 75 до 90 лет (n=313; 61,1%) отмечалось вовлечение 1/5 длины пластины с дистального края, поражение эндокринной системы ( $p < 0,001$ ), злокачественные новообразования и грибковые инфекции ( $p < 0,001$ ). В подгруппе «75-90» чаще, чем в «65-74» были установлены поражение всех 10 ногтей ( $p = 0,013$ ), вовлечение 1/3 длины, поражение нервной системы ( $p < 0,001$ ), зудящие дерматозы ( $p = 0,025$ ). Исследование представляет собой результат многолетней работы в многопрофильном лечебно-диагностическом учреждении первичного звена медицинской помощи: категорию геронтологических больных необходимо рассматривать в качестве «группы риска» развития онихомикоза, что предполагает с учетом полиморбидности и полипрагмазии комплексный подход при оказании помощи по профилю «дерматовенерология».

**Ключевые слова:** онихомикоз, микология, пожилой возраст

### ABSTRACT

**Breaking news: fungal nail infections in elderly**  
**E.V. Gerasimchuk**

52 Consultative and Diagnostic Center, Sechenov University, Moscow, Russia

**Summary.** In the 2015-2017 period outpatient visits totalled 16514. Of these, 12464 (75,48%) were patients aged 65 years or over, including first medical dermatology visit – 3723 (nail complaints – 731). Common clinical signs of onychomycosis [ICD-10; B35.1] in elderly (n=521) were as follows: DLSO (88%), multiple nails involving (mainly of the right foot especially the hallux and fifth toenails). Comorbidity rates were excessively high, approaching 62%, 89% and 96% in cases of benign tumors, nervous and coronary heart system diseases. Among the 512 patients, 199 (38,9%) were in the elderly age group (65-74 y.o.) and 313 (61,1%) were in the very elderly group (75-90 y.o.). Diseases like endocrine disturbances, malignant neoplasms and fungal infections were more common amongst the «65-74» group ( $p < 0,001$ ). Very elderly group were more likely to have 1/3 of the distal nail plate involvement and all toenails damage ( $p = 0,013$ ), neurological conditions ( $p < 0,001$ ) and itching dermatoses ( $p = 0,025$ ) than elderly group. The provided data is the result of years of scientific study conducted in the health centre of primary care. Elderly patients should be considered as a social high-risk group for onychomycosis who may need multiple step approach and we stress the need to take into account polymorbidity and polypharmacy.

**Keywords:** fungal nail infections (onychomycosis), mycology, elderly patients



## ВВЕДЕНИЕ

Сложившаяся демографическая ситуация XXI в. требует обратить пристальное внимание на совершенствование оказания медицинской помощи лицам старших возрастных групп, доля которых согласно прогнозам ВОЗ удвоится к 2050 году. Согласно подписанному Президентом Указу №204 от 7.05.2018г. «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» обозначен приоритет повышения продолжительности жизни в России к 2024 года до 78 лет, а к 2030 году – до 80 лет. Распоряжением Правительства РФ №164-р от 5.02.2016 г. в целях повышения качества жизни утверждена «Стратегия действий в интересах граждан старшего поколения в Российской Федерации до 2025 г.». Согласно классификации ВОЗ выделяют пожилую («elderly», «young old») и старческий возраст («old») [1]. Для характеристики возрастной структуры используют коэффициент старения, измеряемый через долю лиц в возрасте старше 65 лет.

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Инфекционные поражения кожи и ее придатков остаются одной из наиболее важных проблем дерматологии. Предложенная N.Zaias классификация онихомикоза включает следующие клинические формы: дистальную подногтевую (DLSO, DSO); поверхностную (SO) – белую (SWO) или черную (*Trichophyton rubrum*, *Scytalidium dimidiatum*); проксимальную (PSO, PWSO). На сегодняшний день выделяют также эндоникс-онихомикоз (EO), тотальный дистрофический (TDO), смешанный (MPO: DLSO+SO, SO+DLSO, PSO+SO, DLSO+PSO) и вторичный (secondary onychomycosis) [2].

Представленные в литературе данные о частоте выявления онихомикоза среди больных старших возрастных групп варьируют не только в зависимости от климатических и этнических особенностей, но ввиду отсутствия у авторов единого критерия оценки «частоты», в рамках которой описываются заболеваемость (в популяции старше 60 лет – более 20%, старше 70 лет – 50%) [3], распространенность (табл. 1), частота выявления клинически измененных ногтевых пластин по обращаемости или частота подтверждения диагноза онихомикоза (более 50% у пожилых больных). Возрастные особенности имеют значение в связи с особенностями

клинической манифестации заболевания, социально-экономическими и межличностными проблемами, влияющими на адаптацию индивидуума, его качество жизни [8-11].

Таблица 1.

### Частота выявления онихомикоза среди больных старших возрастных групп

Объем выборки, n	Возраст, годы	Доля больных	Источник
214	76,9±7,6 (65–97)	37,8%	[4]
290	72,33±6,2	41%	[5]
2382	>65	45%	[6]
2864	60-79	18,2%	[7]

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить клинические характеристики онихомикоза у больных старших возрастных групп.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование включили больных, проходивших лечение у заведующей кожно-венерологического отделения, врача-дерматовенеролога Герасимчук Е.В. в период с 2015 по 2017 гг. Дизайн исследования предполагал изучение подходов к реализации программ ведения больных онихомикозом (аналитический этап: базы данных Cochrane library, MEDLINE, PubMed, EMBASE) и определение особенностей инфекционного процесса у больных старших возрастных групп (социологический этап). Диагноз онихомикоза [B35.1; МКБ-10] подтверждался результатами экспресс-диагностики (прямой микроскопии). Для сокращения кратности повторных соскобов наряду с модифицированным автором методом «герметизации», когда на сутки измененная ногтевая пластина заклеивалась широкой лейкопластырной лентой, был внедрен метод прицельного взятия патоморфологического материала из глубоких слоев с использованием оптического прибора (дерматоскопа) [12].

Протокол исследования утвержден локальным комитетом по этике ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (выписка из протокола №02-18 от 14.02.2018 г.). Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ из пакета Microsoft Office и IBM SPSS Statistics. Уровень значимости критериев –  $p < 0,05$ .



### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен анализ 16514 первичных и повторных посещений больных за 3-летний период с 2015 по 2017 гг. На долю больных старше 65 лет приходилось 12464 посещения (75,48%), из которых 3723 посещения составляли первичные обращения дерматовенерологического профиля. Из них впервые предъявляли жалобы на измененные клинически ногтевые пластины стоп 731 больной старше 65 лет. При первичной микроскопии патологического материала с клинически

измененных ногтевых пластин гифы мицелия и споры были обнаружены в 70,1% (n=512).

В ходе исследования были установлены клинические особенности заболевания, как в целом характерные для больных старше 65 лет с впервые подтвержденным диагнозом онихомикоза (n=512), так и с учетом достоверных различий в двух возрастных подгруппах: от 65 до 74 лет (n=199; 38,9 %) и от 75 до 90 лет (n=313; 61,1 %) (рис.1).

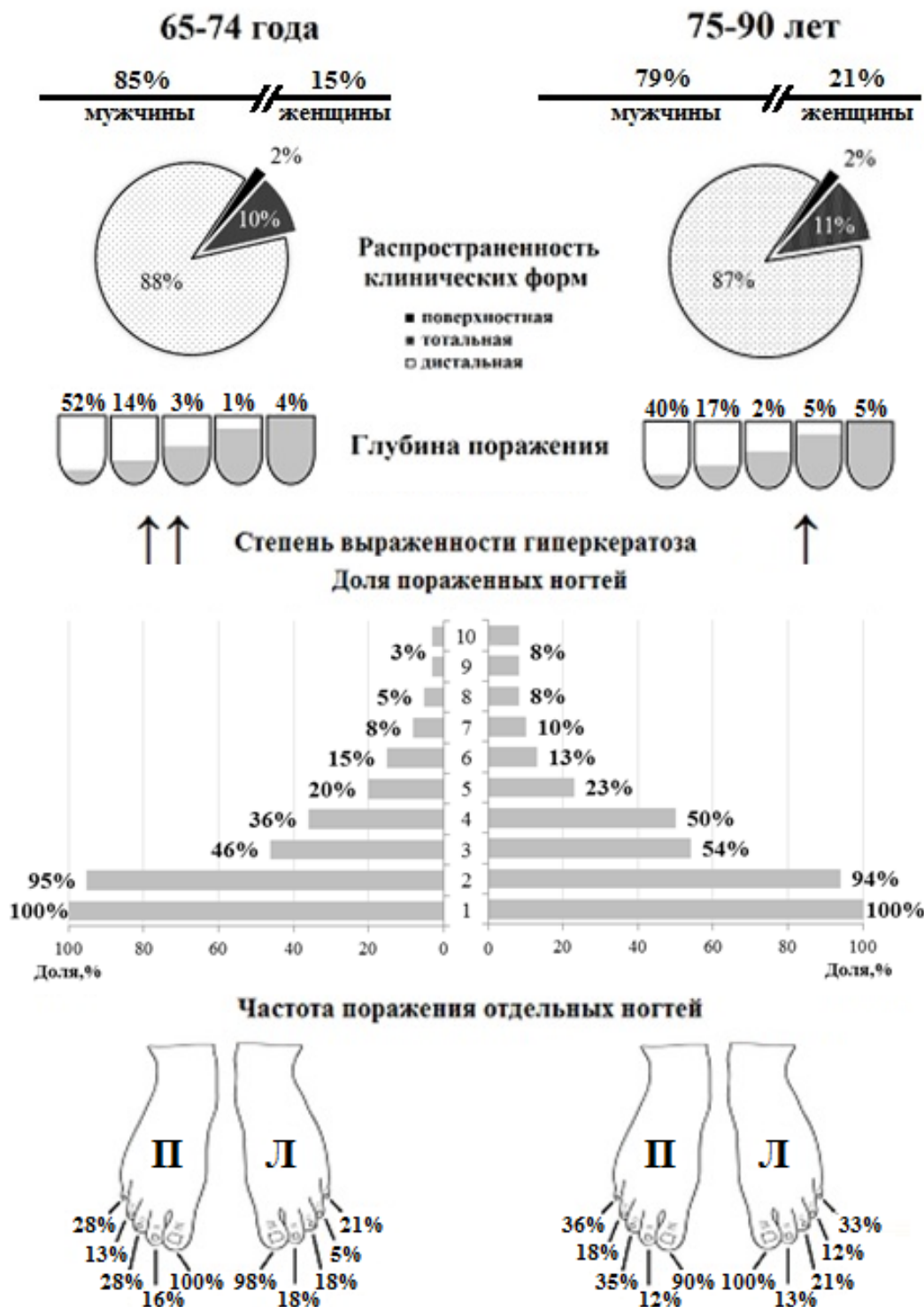


Рис.1. Клинические характеристики онихомикоза у больных в двух возрастных подгруппах



В целом для больных старше 65 лет были характерны следующие общие особенности заболевания:

- превалирование лиц мужского пола в изучаемой выборке (в 4-6 раз), что может быть обусловлено исходно спецификой прикрепленного контингента, рисками, ассоциированными с профессиональной деятельностью; кроме того зарубежные авторы предполагают, что различия в прогестероне и связанные с ними уровни стероидов между полами могут влиять на рост дерматофитов [13];
- преобладание дистальной формы (88,4-87,2%) с вовлечением 1/5-1/3 длины пластины (в среднем 29,3-13,2%), что соотносится с данными Оксфордского руководства по медицинской микологии (>85%) [14];
- мультифокальный характер, вовлечение в инфекционный процесс нескольких ногтей;
- поражение преимущественно I и V пальцев (в среднем 96,7 и 29,4%), чаще подверженных травматизации;
- более частое вовлечение в патологический процесс пластин правой ноги, в сравнении с левой (вероятно, по аналогии с правой (рабочей) кистью): в подгруппе «65-74» (в целом,  $\chi^2=4,424$ ,  $p=0,036$ ; для III и IV пальцев  $\chi^2=5,655$ ,  $p=0,018$  и  $\chi^2=7,048$ ,  $p=0,008$ ), в подгруппе «75-90» (в целом,  $p>0,05$ ; для III и IV пальцев  $\chi^2=14,041$ ,  $p<0,001$  и  $\chi^2=5,097$ ,  $p=0,024$ ).

Сравнительный анализ в двух возрастных подгруппах выявил статистически значимые различия, так в подгруппе «65-74» чаще, чем в «75-90» были отмечены:

- поражение I пальца (правой ноги) ( $\chi^2=16,783$ ;  $p<0,001$ ), IV и V пальца левой ноги ( $\chi^2=6,240$ ,  $p=0,013$ ;  $\chi^2=9,111$ ,  $p=0,003$ );
- поражение 1/5 длины пластины ( $\chi^2=10,282$ ;  $p=0,002$ );
- выраженный подногтевой гиперкератоз.
- В то время как в подгруппе «75-90» чаще, чем в «65-74» было установлено:
- поражение всех 10 ногтей ( $\chi^2=6,198$ ;  $p=0,013$ );
- поражение 1/3 длины пластины ( $\chi^2=14,631$ ;  $p<0,001$ ).

В ходе настоящего исследования в структуре сопутствующей соматической патологии в целом у больных пожилого и старческого возраста лидировали заболевания следующих органов и

систем: I – сердечно-сосудистой, II – нервной, III – пищеварительной, IV – гепатобилиарной, V – мочеполовой, VI – костно-мышечной, VII – эндокринной (рис.2). Следует отметить, что на фоне атеросклеротических нарушений повышается риск развития микотической инфекции, что в свою очередь ведет к прогрессированию трофических расстройств: формируется своеобразный патогенетический «порочный круг».

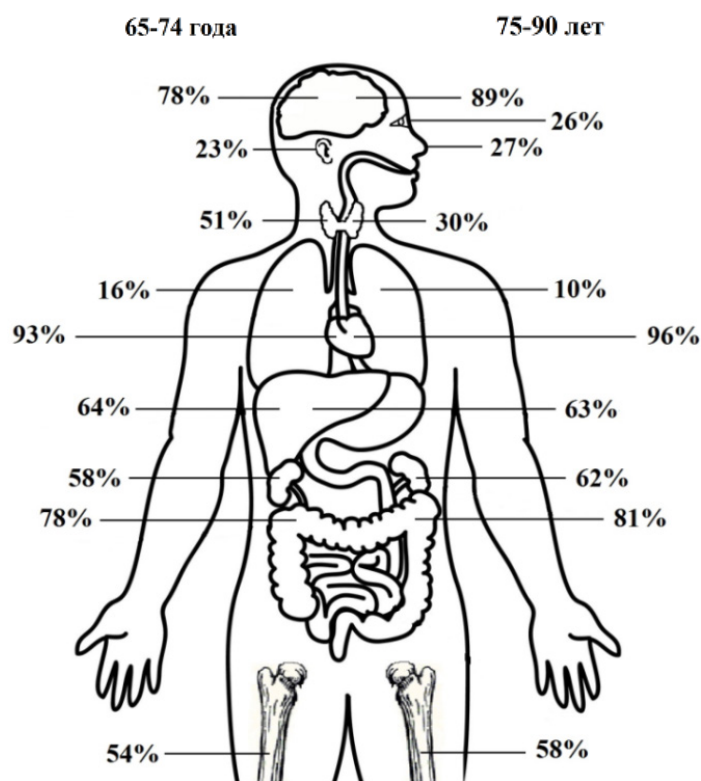


Рис. 2. Коморбидная соматическая патология у больных онихомикозом старших возрастных групп.

В рамках работы были установлены следующие достоверные различия: в подгруппе «75-90» чаще (89,8%), чем в «65-74» (78,4%) было отмечено поражение нервной системы ( $\chi^2=12,611$ ;  $p<0,001$ ), а в подгруппе «65-74» – эндокринной (51,3 и 29,7%) ( $\chi^2=23,945$ ;  $p<0,001$ ), в том числе сахарного диабета (38,2 и 15%, соответственно) ( $\chi^2=35,797$ ;  $p<0,001$ ).

Среди сопутствующей кожной патологии, выявленной на первичном приеме в обеих возрастных подгруппах преобладали доброкачественные новообразования (рис.3). Дерматофития стоп [В35.3], сквамозная форма была установлена у всех больных в 100% случаев. При этом достоверно чаще у больных в подгруппе «75-90» (43%), чем в «65-74» (33,2%) встречались зудящие дерматозы (контактный дерматит, атопический дерматит, варикозная

экзема, экзема истинная, себорейная экзема) ( $\chi^2=5,066$ ;  $p=0,025$ ), а в подгруппе «65-74» – злокачественные новообразования (16,1 и 9,3%) ( $\chi^2=5,384$ ;  $p=0,021$ ) и другие грибковые инфекции (16,1 и 6,1%, соответственно) ( $\chi^2=13,592$ ;

$p<0,001$ ). Представляется важным, что первичное обращение по поводу ониомикоза позволяет выявить клинические симптомы другого серьезного ранее не диагностированного заболевания.



Рис.3. Коморбидная кожная патология у больных ониомикозом старших возрастных групп.

Несмотря на актуальность темы число исследований, посвященных изучению проблемы микотического поражения ногтей у геронтологических больных ограничено, а выкопировка данных из имеющихся затруднена ввиду либо малой выборки ( $n=25$ , 50-70 лет) [15], либо слишком широкого возрастного диапазона, когда все данные, в том числе о частоте (65%), представлены как общие усредненные по всем больным [16].

Данное исследование представляет собой результат многолетней работы автора в многопрофильном лечебно-диагностическом учреждении первичного звена оказания медицинской помощи со специализированными отделениями, что позволило, наряду с высокой нагрузкой специалиста за истекший период (27,8 посещений в день, плановая – 16-18), сформировать до-

статочную по числу наблюдений выборку, провести комплексную оценку состояния больных.

Настоящая работа обращает внимание на проблему полиморбидности и полипрагматии среди больных пожилого и старческого возраста при оказании помощи по профилю «дерматовенерология». На данный момент для лечения ониомикоза доступен широкий ряд препаратов, при этом наружная терапия позволяет избежать проблем, ассоциированных с развитием нежелательных побочных реакций и межлекарственного взаимодействия (drug-drug interactions, DDIs).

## »»» Выводы

Высокая частота выявления ониомикоза в изучаемой категории, которую можно охарак-

теризовать как «группу риска», обусловлена совокупностью предрасполагающих факторов:

- возрастными изменениями ногтевой пластины (дистрофия, хрупкость);
- ухудшением периферического кровообращения;
- нарушением иммунитета и повышенной восприимчивостью к инфекции;
- хронической травматизацией ввиду профессиональной деятельности контингента (физические и социальные факторы).

Пожилой возраст – период яркой клинической демонстрации синдромов полиморбидности. Ведение геронтологического больного в дерматологии предполагает комплексный интегративный подход, целостное рассмотрение единства патологических процессов во всей сложности их соотношений, активность специалиста, формирование междисциплинарного консилиума.

### Литература

1. World report on ageing and health. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2015: 260p.
2. Monod M., Méhul B. Recent Findings in Onychomycosis and Their Application for Appropriate Treatment. *J Fungi (Basel)*. 2019 Feb 22; 5(1). pii: E20.
3. Учебно-методическое пособие для последипломного образования «Грибковые поражения ногтевого комплекса. Принципы терапии». Под ред. Тлиш М.М. Краснодар: ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России, 2016, 49с.
4. Baran R. The nail in the elderly. *Clin Dermatol*. 2011; 29(1):54-60.
5. Gunduz T., Gunduz K., Degerli K., Limoncu M.E. Epidemiological profile of onychomycosis in the elderly living in the nursing homes. *European Geriatric Medicine*. 2014; 5(3), 172-174.
6. Anane S., Chtourou O., Chedi A., et al. Onychomycosis in the elderly [Article in French]. *Ann Dermatol Venereol*. 2007;134(10 Pt 1):743-7.
7. Roseeuw D. Achilles foot screening project: preliminary results of patients screened by dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1999;12 (1):S6-9; S17.
8. Gupta A.K., Jain H.C., Lynde C.W., et al. Prevalence and epidemiology of onychomycosis in patients visiting physicians' offices: a multicenter canadian survey of 15,000 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 43(2 Pt 1):244-8.
9. Герасимчук Е.В. Онихомикоз в 21 веке: кумулятивный эффект полиморбидности. *Вестник последипломного медицинского образования*. 2018; 3:49.
10. Герасимчук Е.В. Актуальные проблемы геронтологического онихомикоза как многокомпонентный феномен. *Успехи медицинской микологии*. 2018. Т. 18. С. 304-307.
11. Yang E.J., Lipner S.R. Pharmacy Costs of Medications for the Treatment of Onychomycosis in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jan 25. pii: S0190-9622(19)30138-0.
12. Герасимчук Е.В., Герасимчук М.Ю. Новые подходы к решению полипрофессиональных проблем в клинической медицине. *Вестник последипломного медицинского образования*. 2017; 1: 9-13.
13. Герасимчук Е.В. Микооптикфейс – современный диагностический алгоритм. *Медицина и высокие технологии*. 2017; 1: 22.24.
14. Vender R.B., Lynde C.W., Poulin Y. Prevalence and epidemiology of onychomycosis. *J Cutan Med Surg*. 2006; 10 (Suppl 2):S28-33.
15. Kibbler C.C., Barton R., Gow N., et al. *Oxford Textbook of Medical Mycology*. Oxford, UK: Oxford University Press, 2018: 400p.
16. Якубович А.И., Чащин А.Ю. Рациональный подход к терапии онихомикозов у лиц старшего возраста. *Успехи медицинской микологии*. 2015;14(14):86-87.
17. Монтес Росель К.В., Соколова Т.В., Малярчук А.П. Микозы стоп: навстречу пациенту. *Клиническая дерматология и венерология*. 2017;16(4): 50-56.



# ПРИМЕНЕНИЕ СПРЕЯ ЭКО- ТЕРБИН В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ МИКОЗОВ СТОП

**И.В. Хамаганова, А.А. Цыкин**

Кафедра кожных болезней и косметологии  
ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

## РЕЗЮМЕ

*Рост и распространение микозов стоп отмечаются в различных регионах. Проблемы терапии усугубляются сопутствующей патологией и частотой возникновения рецидивов. В работе представлены результаты комбинированной терапии перорального приема тербинафина и местного применения ЭКО- тербина. Показана высокая эффективность, хорошая переносимость, отсутствие возникновения рецидивов по окончании курса.*

**Ключевые слова:** микозы стоп, тербинафин, спрей ЭКО- тербин

## ABSTRACT

**ECO- terbina spray application in combined therapy of mycosis of the feet**

**I. Khamaganova, A. Tsykin**

*Pirogov Russian National research medical university, department of skin diseases and cosmetology Moscow,*

*The growth and spread of mycosis of the feet are noted in different regions.*

*The therapy problems are worsened by comorbidities and relapse development. The results of combined therapy consistent of oral terbinafine usage and ECO- terbina spray application are described in the article. High efficacy, good tolerance, absence of relapses are demonstrated.*

**Key words:** mycosis of the feet, terbinafine, ECO- terbina

В последнее время в разных странах продолжается рост и распространение микозов стоп [1-3]. *Trichophyton rubrum* признан наиболее частым этиологическим фактором [4,5]. Эндокринопатии, бронхиальная астма, системные болезни соединительной ткани, злокачественные новообразования, гемобластозы и состояния после трансплантации органов нередко способствуют распространению патологического процесса вплоть до возникновения генерализованных форм [6].

За последние десятилетия одним из наиболее эффективных средств в лечении дерматофитий признан тербинафин [7 - 10]. Препарат относится к группе аллиламинов, у него широкий спектр противогрибковой активности. В небольших концентрациях тербинафин оказывает фунгицидное действие в отношении дерматофитов (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton*

*mentagrophytes*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton violaceum*, *Trichophyton tonsurans*, *Microsporum canis*, *Epidermophyton floccosum*), плесневых (в основном *Candida albicans*) и некоторых диморфных грибов (*Pityrosporum orbiculare*). Активность в отношении дрожжевых грибов, в зависимости от их вида, может быть фунгицидной или фунгистатической.

Тербинафин специфическим образом изменяет ранний этап биосинтеза стеролов, происходящего в грибах. Это ведет к дефициту эргостерола и к внутриклеточному накоплению сквалена, что вызывает гибель клетки гриба. Действие тербинафина осуществляется путем ингибирования фермента скваленэпоксидазы, расположенного на клеточной мембране гриба [11].

Одним из важных свойств препарата является способность растворяться в жирах (липофилен), в связи с чем тербинафин он прочно свя-



зывается с клетками кожи (кератинофилен), образуя резервуар препарата, который сохраняется до 7 дней после окончания терапии: обеспечивает постоянное действие тербинафина на выжившие грибковые клетки.

При онихомикозах была показана высокая эффективность и хорошая переносимость тербинафина для приема внутрь [12,13]. Однако высокий терапевтический эффект не всегда сохраняется. Профилактика рецидива заболевания после адекватно проведенной антимикотической терапии с каждым годом становится актуальнее [14]. Особые сложности в повседневной практике представляют пациенты, в течение длительного срока страдающие микозами стоп и не получившие эффекта от назначаемой терапии. Нередко подобная ситуация наблюдается у лиц с разнообразной интеркуррентной патологией, измененным иммунитетом.

Наличие нескольких лекарственных форм тербинафина позволяет с успехом его назначать в различных клинических ситуациях. 1 % крем, дермгель, спрей обладают высоким терапевтическим эффектом, хорошей комплаентностью [11- 13].

Так как спрей, содержащий тербинафин может применяться при различных дерматомикозах, используется пациентами самостоятельно, при необходимости может быть нанесен на большие площади очагов поражения [15,16], представляет интерес его использования в качестве противорецидивного средства при микозах стоп.

Целью настоящего исследования была оценка противорецидивного действия ЭКО- тербина в комбинированном лечении.

Под нашим наблюдением находилось 22 пациента в возрасте от 38 до 55 лет, в том числе 12 женщин, 10 мужчин. У пациентов были диагностированы: сахарный диабет 1 типа - у 5, метаболический синдром - у 5, варикозное расширение вен нижних конечностей - у 4, гипотиреоз - у 4, 4- хроническая ишемическая болезнь сердца сочеталась с артериальной гипертензией. Микоз стоп был диагностирован за 8- 13 лет до настоящего исследования. Все пациенты ранее получали повторные курсы 1 % мази клотримазола, 2 % кетоконазол, после достижения эффекта прекращали использовать препараты и через 3- 6 месяцев отмечали возобновление зуда и высыпаний на стопах. По поводу интеркуррентных заболеваний получали гипотензивные средства, вазодилататоры, бигуаниды, эутирокс.

К началу нашего исследования у всех пациентов имелись очаги поражения на коже стоп. В участках поражения кожа застойно гиперемизирована, лихенифицирована; отмечается диффузное утолщение рогового слоя. Поверхность очагов поражения - сухая, покрыта мелкими пластинчатыми чешуйками. (фото 1). Периодически беспокоил зуд.

При микроскопическом и культуральном исследовании обнаружен *Trichophyton rubrum*.

Курс лечения составлял 5 недель. В начале терапии был назначен пероральный прием тербинафина по 250 мг 1 раз в день, ежедневно, в течение 4 недель. На следующий день по окончании приема тербинафина наружно на очаги поражения назначали спрей ЭКО- тербин. Перед применением препарата рекомендовали



Фото 1. До лечения



Фото 2. После лечения

# ЭКО-ТЕРБИН



## МОЩНОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГРИБКОВЫХ ИНФЕКЦИЙ КОЖИ

- ✓ ПРИМЕНЯЕТСЯ БЕСКОНТАКТНО ОДИН РАЗ В СУТКИ
- ✓ ОДНА УПАКОВКА НА КУРС ЛЕЧЕНИЯ
- ✓ БЕСЦВЕТНЫЙ, НЕ ОСТАВЛЯЕТ ПЯТЕН И СЛЕДОВ НА ОДЕЖДЕ
- ✓ ПОДХОДИТ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ ОБУВИ



[www.ekolab.ru](http://www.ekolab.ru)

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.  
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

мытьё ног, тщательное высушивание полотенцем. Препарат распыляли на стопы с заходом на прилежащие участки в количестве, достаточном для их увлажнения. Спрей ЭКО-тербин применяли в течение 1 недели.

Клиническое выздоровление было достигнуто на 21-й день терапии (фото 2) и сохранялось при последующем наблюдении у 22 пациентов (100%). Достигнутый эффект сохранялся на 14-е, 28-е, 56-е и 112-е сутки.

Микологическое выздоровление также было достигнуто у 22 пациентов (100%) на 21-й день терапии и сохранялось при последующих контрольных анализах на 14-е, 28-е, 56-е и 112-е сутки.

Все пациенты отметили удобство применения комбинированного метода лечения. Побочных реакций и нежелательных эффектов отмечено не было. Негативного влияния на показатели крови и мочи не установлено.

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что комбинированная терапия, включающая пероральный прием тербинафина и наружное использование спрея ЭКО-тербин целесообразно у длительно болеющих микозом стоп пациентов, с рецидивами после проведенного лечения другими антимикотиками в анамнезе. После достижения клинического и микологического выздоровления рецидивы отсутствуют не менее 112 дней. Полученные нами результаты позволяют рекомендовать спрей ЭКО-тербин для использования в комбинированной терапии, а также в качестве противорецидивного средства.

## Литература

1. Ilkit M, Durdu M. Tinea pedis: the etiology and global epidemiology of a common fungal infection. *Crit Rev Microbiol.* 2015;41(3):374-88. doi: 10.3109/1040841X.2013.856853. Epub 2014 Feb 4.
2. Canavan TN, Elewski BE. Identifying Signs of Tinea Pedis: A Key to Understanding Clinical Variables. *J Drugs Dermatol.* 2015 Oct;14(10 Suppl):s42-7.
3. Oz Y, Qoraan I, Oz A, Balta I. Prevalence and epidemiology of tinea pedis and toenail onychomycosis and antifungal susceptibility of the causative agents in patients with type 2 diabetes in Turkey. *Int J Dermatol.* 2017 Jan;56(1):68-74. doi: 10.1111/ijd.13402. Epub 2016 Sep 26.
4. Suzuki S, Mano Y, Furuya N, Fujitani K. Epidemiological Study on Trichophyton Disseminating from the Feet of the Elderly. *Nihon Eiseigaku Zasshi.* 2017;72(3):177-183. doi: 10.1265/jjh.72.177.
5. Toukabri N, Dhieb C, El Euch D, Rouissi M, Mokni M, Sadfi-Zouaoui N. Prevalence, Etiology, and Risk Factors of Tinea Pedis and Tinea Unguium in Tunisia. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2017;2017:6835725. doi: 10.1155/2017/6835725. Epub 2017 Aug 9.
6. Потекаев Н.С., Цыкин А.А. К диагностике и лечению генерализованной руброфитии. *Успехи медицинской микологии* 2004. Т. 4. С. 125-126.
7. Котрехова Л.П., Разнатовский К.И. Этиология, клиника, лечение дерматомикозов у больных сахарным диабетом. *Успехи клинической микологии* 2005, т.7, № 4, С.13- 15.
8. Gianni C. Update on antifungal therapy with terbinafine. *G Ital Dermatol Venereol.* 2010 Jun;145(3):415-24.
9. Джонс Д.Т. Тербинафин – опыт 20-летнего использования. *Лечащий врач.* 2012. № 5. С. 93.
10. Ely JW, Rosenfeld S, Seabury Stone M. Diagnosis and management of tinea infections. *Am Fam Physician.* 2014 Nov 15;90(10):702-10.
11. Регистр лекарственных средств России. Инструкция по применению препарата Ламизил. Последняя актуализация описания производителем 17.09.2014.
12. Потекаев Н.С., Потекаев Н.Н. Микоз стоп, онихомикоз: оптимальная программа лечения. *Врач.* 2006. № 2. С. 34-38.
13. Потекаев Н.С., Потекаев Н.Н., Клишко Н.Н., Лыкова С.Г., Немчанинова О.Б., Белоусов Ю.Б. Роль тербинафина (ламизила) в терапии онихомикоза. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2006. № 1. С. 19-31.
14. Касихина Е.И. Возможности лечения и профилактики рецидивов поверхностных микозов кожи. *РМЖ.* 2017. Т. 25. № 11. С. 854-858.
15. Котрехова Л.П., Васильева Н.В., Разнатовский К.И., Пиотровская И.В. Клиническая эффективность и безопасность тербинафина (ламизил спрей, ламизил дермгель) в лечении отрубевидного лишая. *Клин дерматол венерол* 2007; 3: 35-38.
16. Корюкина Е.Б., Андреев А.А. Тербинафин (спрей) в лечении отрубевидного лишая. *Клин дерматол венерол.* 2010;3:20-22



## Острый вариолиформный параспориоз Габермана-Муха

Э.А. Баткаев, И.А. Чистякова, С.С. Аветикян, И. В. Оленич,  
А.А. Архипцева

Российский университет дружбы народов  
(кафедра дерматовенерологии и косметологии), Москва

### РЕЗЮМЕ

Ряд дерматозов, не имеющих общих сходств клиники, патогенеза, гистологии и терапии, объединены под названием параспориоза (ПП).

**Цель исследования.** Представить описание клинических проявлений параспориозов.

**Результаты.** Анализ литературных источников показал, что несмотря на не изученность этиологии и патогенеза ПП, они до сих пор остаются вместе под одним групповым названием, т.к. имеют все же ряда общих характерных черт - хроническое течение, поверхностный характер кожных высыпаний, отсутствие субъективных ощущений, резистентность к терапии. В группе ПП большинство авторов различают следующие клинические разновидности - бляшечный, каплевидный. К параспориозам относят также вариолиформный лихеноидный и оспенновидный ПП или болезнь Габермана-Мухи, который, однако, расценивается другими авторами как васкулит. Нами наблюдался больной с острым вариолиформным параспориозом Габермана-Мухи. Эффективность терапии достигнута была лишь при назначении супрессивных доз кортикостероидов.

**Ключевые слова:** параспориозы, вариолиформный лихеноидный и оспенновидный ПП, супрессивные дозы кортикостероидов.

### ABSTRACT

#### Acute varioliformis paraparez of Gubernana-Mucha

E. A. Batkaev, I. A. Chistyakova, S. S. Avetikyan, I. V. Olenich, A. A. Arkhiptseva

RUDN University, Moscow

A number of dermatoses that do not have common clinical similarities, pathogenesis, histology and therapy, combined under the name paraporiasis (PP).

**Purpose of research.** Describe the clinical manifestations of paraporiasis.

**Results.** Analysis of literary sources showed that despite the lack of study of the etiology and pathogenesis of PP, they still remain together under one group name, because they still have a number of common characteristics - chronic course, the surface nature of skin rashes, lack of subjective sensations, resistance to therapy. In the PP group, most authors distinguish the following clinical varieties - plaque, teardrop. Paraporiasis also includes varioliform lichenoid and smallpox-like PP or Guberman-Fly disease, which, however, is regarded by other authors as vasculitis. Have been a patient with acute varioliformis paraporiasis of Gubernana-Mucha. The effectiveness of therapy was achieved only in the appointment of suppressive doses of corticosteroids.

**Key words:** paraporiasis, varioliform lichenoid and smallpox PP, suppressive doses of corticosteroids.



Парапсориаз (ПП) – гетерогенная группа хронических воспалительных дерматозов, клиническими проявлениями которых являются пятна и/или папулы и бляшки, покрытые мелкопластинчатыми чешуйками. Под этим названием были объединены в одну группу три малоизученных дерматоза. Основанием для их объединения было наличие между этими нозологиями переходных форм и общих признаков. Каплевидный, бляшечный, лихеноидный парапсориазы вначале рассматривались как самостоятельные нозологии, а затем — как варианты парапсориаза.

Французский дерматолог Л. Брок (1902) объединил в группу под названием «парапсориаз» три дерматоза (каплевидный, бляшечный, лихеноидный), описанных ранее под другими названиями (болезнь Брока, лишай пятнистый хронический, стойкая ксантоэритродермия, питириазиформная диссеминированная эритродермия и др.), имеющих общие черты: хроническое течение, поверхностный характер кожных высыпаний, отсутствие субъективных ощущений, резистентность к терапии.

Современные американские авторы [1] считают, что под диагнозом парапсориаз описаны малопонятные и окружённые целой трясинной запутанных терминов дерматозы. Имеются сторонники их разделения, «разделители», описывающие около дюжины вариантов. В то время как «объединители» ограничивают их число несколькими нозологиями.

Этиология и патогенез ПП до сих пор не известны. Это может быть объяснено различиями в клинической картине, патогенезе, патоморфологии, лечении и прогнозе. В настоящее время выделяют 3 вероятные причины их развития: воспалительная реакция, вызванная инфекционными антигенами, запускающими реакцию антиген-антитело; нарушение пролиферации лимфоидной ткани с участием комплекса Т-лимфоцитов и иммунокомплекс-опосредованный аллергический васкулит. Помимо этого, описываются инфекционные процессы, ассоциированные с возникновением лихеноидного парапсориаза: токсоплазмоз; вирус Эпштейн-Барр; ВИЧ; цитомегаловирус; парвовирус; золотистый стафилококк [2].

По классификации по МКБ-Х различают следующие клинические формы ПП: каплевид-

ную, лихеноидную и острую вариолиформную, бляшечную,

#### Классификация по МКБ-Х:

- L-41 — парапсориаз:
- L-41.0 — лихеноидный и оспенноподобный;
- L-41.3 — мелкобляшечный;
- L-41.3 — крупнобляшечный;
- L-41.5 — сетевидный;
- L-41.8 — другой парапсориаз.
- L-41.2 — лимфоматоидный папулез.

Перехода одной формы в другую не наблюдается, но имеется родство отдельных разновидностей.

Наиболее чаще встречающейся является бляшечная форма ПП. Она характеризуется появлением пятен или слабо инфильтрированных бляшек желтовато-розового, желтовато-красного цвета, размерами от 5 до 15 см (крупнобляшечные) и менее 5 см (мелкобляшечные) в диаметре. Бляшки имеют овальные, округлые или неправильные очертания, иногда втянуты, с заострёнными концами, полосовидные. Их расположение чаще наблюдается на коже грудной клетки параллельно рёбрам, на конечностях - параллельно длинной оси. Инфильтрации очагов не отмечается. Иногда на их поверхности можно увидеть мелкопластинчатое или отрубевидное шелушение. У части больных поверхность очагов может быть морщинистой, гофрированной и напоминает смятую папиросную бумагу [3]. В настоящее время эту форму рассматривают как прелимфому Т-клеточной злакачественной лимфомы кожи. Примерно у 10% пациентов крупнобляшечным ПП происходит трансформация в Т-ЗЛК [1]. Для лечения бляшечного ПП с хорошим, но не постоянным эффектом применяется ПУВА-терапия.

Каплевидный ПП характеризуется появлением на коже лица, туловища и конечностей круглых узелков светло-розового или светло-коричневого цвета, покрытых в центре коричневой чешуйкой, напоминающей пленку коллодия. Описываются 3 характерных клинических феномена - феномен облатки, которая при осторожном снятии чешуйки отделяется целиком; феномен скрытого шелушения - при поскабливании поверхности элемента удаётся вызвать отрубевидное шелушение и феномен пурпуры - при интенсивном поскабливании.



## »» ГИСТОПАТОЛОГИЯ

В эпидермисе: сглаженность сосочков, истончение зернистого слоя, отечность шиповатого. В верхней части дермы — выраженный отек и умеренная пролиферация фибробластов, расширение кровеносных сосудов, вокруг которых — умеренная инфильтрация из лимфоцитов, гистиоцитов и тучных клеток (лаброцитов), при обострениях наблюдается примесь эозинофилов. Характерно расширение лимфатических капилляров в сочетании с клеточной инфильтрацией вокруг них.

Дифференциальный диагноз. Дифференцировать ПБ надо в первую очередь от Т-лимфомой кожи (грибовидный микоз), себорейным дерматитом, фолликулярным муцинозом.

Лихеноидный и оспенноподобный парасориаз встречается редко. На туловище и конечностях возникают конусовидные узелки величиной с просыное зерно, красновато-желтого цвета, иногда блестящие, несколько напоминающие красный плоский лишай. А. А. Каламкарян (1989) полагал существование этой формы ПП сомнительным [3]. Однако, Т. П. Хэбиф и соавторы [4] считают, что имеется клиническая форма ПП с медленным развитием нерезко выраженных воспалительных очагов, рассматривая этот патологический процесс, как хронический лихеноидный и оспенновидный парасориаза.

Острый лихеноидный и оспенновидный ПП, или болезнь Габермана-Мухи, имеет ярко выраженные и быстро развивающиеся очаги. Заболевание поражает преимущественно детей и мужчин подросткового и молодого возраста, не имеет расовых особенностей, встречается во всех географических регионах, внесезонно [5]. Обычно заболевание доброкачественное и разрешается самопроизвольно, но могут быть периоды обострения и ремиссии. Различают острый, а также хронический лихеноидный и оспенновидный ПП.

Острый лихеноидный и оспенновидный ПП характеризуется появлением слабо зудящих папул, которые быстро трансформируются в везикулы и геморрагические корочки. Высыпания разрешаются примерно в течение 6 недель.

Для тяжелой формы, наиболее редко встречающейся, характерны язвенно-некротические высыпания, высокая температура, миалгии и

другие системные процессы. При этом появляются папулы с мелкими, плотно прилегающими чешуйками, нередко группирующиеся. Округлые или овальные красно-коричневые папулы разных размеров обычно в течение 2-5 недель становятся везикулезными и подвергаются геморрагическому некрозу, нередко оставляя воспалительную гиперпигментацию. Чаще всего поражается кожа туловища и проксимальных участков конечностей, реже - лица, волосистой части головы, ладоней и подошв.

При хроническом лихеноидном ПП наблюдают возникновение красно-коричневых папул с мелкими слюдянистыми, плотно прилегающими чешуйками преимущественно на туловище [4].

## »» ГИСТОПАТОЛОГИЯ

В папулах, типичных для хронической формы: паракератоз, умеренный акантоз, отек клеток шиповатого слоя с признаками вакуолизации, диффузный межклеточный отек, умеренный экзоцитоз; в дерме — отек сосочков и ее подсосочковой части. Лимфогистиоцитарный инфильтрат заполняет сосочки, в подсосочковом слое он располагается периваскулярно, спускаясь в центральной части папулы вглубь дермы [3, 7].

При подострой форме более выражены отек шиповатого слоя и экзоцитоз, отек верхней части дермы.

При острой форме наблюдаются: резкий отек шиповатого слоя, выраженная вакуолизация клеток, их ретикулярная дистрофия, некробиоз, значительный экзоцитоз лимфоцитами, эозинофилами, эритроцитами. Интерстициальные геморрагии.

Дифференцировать ПК следует от красного плоского лишая, вторичного сифилиса, токсикодермии, псориаза, розового лишая, аллергического васкулита. Для формы Габермана-Мухи к этому списку добавляется ветряная оспа.

## »» ЛЕЧЕНИЕ ЛИХЕНОИДНОГО И ОСПЕННОВИДНОГО ПП

Антибиотики: пенициллин на курс 12–15 млн ЕД. Хлорид кальция 10% — 10 мл, внутривенно через день, 10–12 дней или Тиосульфат натрия 30% — 10 мл, внутривенно, 10 инъекций через день. Аскорутин. Никотиновая кислота, по 0,1 г 3 раза/сут, 2–3 недели. Ксантинола никотинат (Теоникол) по 0,15 г 3 раза/сут, 2–3 недели.



При хронической и подострой форме можно назначать ПУВА-терапию.

Антигистаминные препараты применяются по показаниям, при сильном зуде. Антималарийные препараты — Делагил по 0,25 г — по 1 таблетке 1–2 раза/сут. Витамины группы В. Антиопротекторы (Пармидин, Продектин).

Кортикостероиды показаны при остром вариолиформном парапсориазе: преднизолон по 15–20 мг/сут, с постепенным снижением дозы (по 1/2 табл. в 7 дней) после достижения эффекта (обычно 0,5 мг/кг/сут на 10–15–20 дней). Обычно при парапсориазе Муха–Габермана кортикостероиды назначают в комбинации с тетрациклином или эритромицином [3].

Наружно: кортикостероидные мази, кремы; аэрозоли Оксикорт, Полькортолон.

Приводим описание пациента, которого мы наблюдали в дневном стационаре МНПЦДК ДЗМ филиала «Клиника имени В. Г. Короленко» в 2018 году.

Мужчина 50-и лет, военный пенсионер, обратился с жалобами на высыпания на коже туловища, конечностей, сопровождающиеся умеренным зудом. Из анамнеза известно, что впервые высыпания появились на коже разгибательной поверхности нижних конечностей 1,5 месяца назад. Далее в течение 10 дней отмечает распространение высыпаний на кожные покровы туловища и верхних конечностей без субъективных ощущений. Обратился к дерматологу в КВД по месту жительства, был поставлен диагноз «Парапсориаз». Пациент не лечился, был направлен на лечение в условиях дневного стационара в филиал «Клиника им. В.Г. Короленко».

Эпидемиологический, аллегрологический анамнезы не отягощены. Туберкулез, сифилис, злокачественные новообразования, психические заболевания отрицает. Со слов пациента, наследственность не отягощена. Вредные привычек нет.

Данные объективного осмотра: общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Телосложение нормостеническое. Питание нормальное. Дыхание везикулярное. Хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. Пульс 68 ударов в минуту, удовлетворительного наполнения и напряжения. АД 130/80 мм рт.ст. Пульсация на периферических артериях конечностей сохра-

нена. Шумов на сонных артериях нет. Язык чистый, влажный. Живот правильной формы, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Симптом поколачивания в поясничной области отрицательный. Стул регулярный, оформленный. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Локальный статус при поступлении: Патологический кожный процесс носит распространённый воспалительный характер, симметричный. Локализуется на коже преимущественно боковой поверхности туловища, верхних и нижних конечностей. Представлен округлыми изолированными плоскими застойно-розового цвета папулами, размерами от 2 до 4 мм в диаметре. Часть папул покрыта чешуйкой, прикреплённой в центре папулы и отделённой по периферии (симптом облатки). При поскабливании чешуйка отделяется от папулы целиком, не ломаясь. Вокруг части папул отмечается воспалительный венчик насыщенно-красного цвета, в центре данных папул визуализируются геморрагические корочки. Дермографизм красный. Видимые слизистые чистые. Визуальной деформации суставов нет.

На основании жалоб, данных анамнеза и клинической картины выставлен диагноз: «Острый парапсориаз Габермана-Муха». Общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови: без особенностей.

Для данной клинической формы ПП характерна патоморфологическая картина. В эпидермисе гиперкератоз, паракератоз, гранулез, межклеточный и внутриклеточный отек росткового слоя, микроабсцессы. Интерстициальные геморрагии В дерме сосочки расширены, удлинены, инфильтрированы; сосуды аневризматически расширены, их стенки разрыхлены, эндотелий гипертрофирован. Вокруг сосудов имеется инфильтрат из лимфоцитов, гистиоцитов, плазматических клеток

Было назначено лечение: р-р Тиосульфата натрия 30% 10,0 + 250,0 мл р-р натрия хлорида 0,9% в/в капельно №10; Цетиризин 10 мг в сутки; Амоксиклав 500 мг 3 раза в сутки; наружно: 1% дексаметазоновый крем; 10% раствор ихтиола.

Учитывая отсутствие видимого эффекта от проводимой терапии был присоединен Преднизолон по 50 мг в сутки в/м и 20 мг per os; Аспаргината калия и магния по 1 таб. 3 р/д.



На фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика со стороны кожного процесса: свежих высыпаний не было, большинство папул побледнели, заметно уплостилось; геморрагические корочки с поверхности папул отпали. Пациент был выписан под наблюдение районного дерматовенеролога с рекомендациями продолжить приём преднизолона в суточной дозе 40 мг per os с последующим снижением данного препарата по 5 мг в неделю.

### **Литература**

1. Фитцпатрик, Джеймс Е.
2. Секреты дерматологии : Учеб. пособие для студентов мед. вузов, врачей-интернов и слушателей системы доп. образования / Джеймс Е. Фитцпатрик, Джон Л. Элинг; Пер. с англ. В. Б. Кузнецова, А. В. Самцова; Под ред. А. В. Самцова. - М. : Изд-во БИНОМ
3. Bowers S, Warshaw EM. Pityriasis lichenoides and its subtypes. J Am Acad Dermatol 2006;55:557-72. Medline.
4. Каламкарян А.А. Мордовцев В.Н. Трофимова Л.Я. Клиническая дерматология. Редкие и атипичные дерматозы. Изд-во Айстан, 1989, стр. 257-361
5. Хэбиф Томас П. и соавторы Дерматология. Справочник по дифференциальной диагностике. Изд-во Астеллас, 2014, стр. 45
6. Wood GS, Hu CH, Garret AL: Parapsoriasis and pityriasis lichenoides. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 236-43.



# Менопаузальная гормональная терапия и антитромбогенная активность стенки сосудов у пациенток с климактерической миокардиодистрофией.

Т.С. Паневин

ФГКУ Консультативно-диагностический  
центр Генерального Штаба ВС РФ

## РЕЗЮМЕ

**Обоснование:** Климактерическая миокардиодистрофия (КМ) – заболевание, приводящее к снижению не только качества жизни женщин, но имеющая важное социально-экономическое значение, как заболевание, приводящее к снижению работоспособности женщин. Остается открытым вопрос об эффективности МГТ в восстановлении функциональной полноценности сосудистой стенки у данной категории больных.

**Цель исследования:** изучить эффективность стандартной менопаузальной гормональной терапии (МГТ: 2 мг 17 бета эстрадиола/10 мг дидрогестерона) в коррекции антитромбогенных свойств стенки сосудов (АТАСС) при климактерической миокардиодистрофии в период менопаузального перехода.

**Материал и методы.** Общее количество женщин с КМ в период менопаузального перехода составляло 40 человек: возраст 48 лет (47,75 - 49). Группа А (17 женщин) – снижение АТАСС не более 20%, группа Б (23 женщины) – снижение АТАСС более 20%. Антитромбогенную активность сосудистой стенки оценивали на основании антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической активности стенки сосудов, которые определяли по методу М.В. Балуды. Назначалась стандартная МГТ 17 бета-эстрадиол/дидрогестерон 2/10 (2 мг эстрадиола на 10 мг дидрогестерона).

**Результаты.** МГТ оказывает выраженное стимулирующее влияние на АТАСС, значительно улучшая показатели при их исходном снижении не более 20% и практически возвращая их к норме у пациенток с КМ в период менопаузального перехода. При изначально сниженной АТАСС более 20% стандартная МГТ с дидрогестероном не восстанавливает функциональную полноценность сосудистой стенки.

**Заключение:** МГТ – патогенетически оправданная терапия, способная разорвать каскад неблагоприятных изменений у женщин данной категории. Следует подчеркнуть, что стандартная МГТ с дидрогестероном способна восстановить АТАСС до нормальных показателей при их исходном снижении не более 20%.

**Ключевые слова:** климактерическая миокардиодистрофия, антитромбогенная активность стенки сосудов (АТАСС), менопаузальная гормональная терапия (МГТ)

## ABSTRACT

**Menopausal Hormone Therapy and Blood Vessel Wall Antithrombogenicity in patients with climacteric myocardiodystrophy.**

T.S. Panevin

Clinical Military Center General Headquarter of Armed Forces, RF

**Background:** Climacteric myocardiodystrophy (CM) is a disease leading to lowering quality of life style as well as lowering social activity of patients. The signs and symptoms of these clinical entities become more pronounced during menopausal transition period. The efficacy of menopausal hormone therapy (MHT) in recovering blood vessel wall function remains disputable.

**Aim** – to study the efficacy of standard MHT (17 beta-estradiol 2 mg/dydrogesterone 10 mg) in restoring blood vessel wall antithrombogenicity in menopausal transition period in patients with CM

**Materials and Methods:** *The study included a total of 40 menopausal transition women with CM aged 48 years (47.75-49.00 years). Group A (17 patients) had a 20% or lower decrease in blood vessel wall antithrombogenicity, while group B (23 patients) had >20% decrease in antithrombogenicity. Blood vessel wall antithrombogenicity was assessed via antiaggregant, anticoagulant and fibrinolytic activity of the blood vessel wall using the M V Baluda method .The patients received standard 2/10 MHT (17 beta-estradiol 2 mg/dydrogesterone 10 mg).*

**Results:** *MHT greatly stimulated blood vessel wall antithrombogenicity. Antiaggregant, anticoagulant and fibrinolytic activity significantly improved in group A ( $\leq 20\%$  decrease) almost returning to normal values in premenopausal patients with type 2 DM and COPD. In group B (>20% decrease), standard MHT failed to restore normal functional activity of the blood vessel wall.*

**Conclusion:** *MHT is a feasible management option pathogenesis-wise. It allowed for disrupting the cascade of pathologic changes in such women. Standard MHT with dydrogesterone enabled complete recovery of blood vessel wall antithrombogenicity in cases of its initial decrease of  $\leq 20\%$ .*

**Key words:** *climacteric myocardiodystrophy (CM), blood vessel wall antithrombogenicity, menopausal hormone therapy.*

В основе развития атеросклероза и формирования атеросклеротической бляшки значимую роль играют как структурные (травматические, реакция антиген-антитело на сосудистой стенке и др.), так и функциональные факторы, обусловленные изменением в неблагоприятную сторону показателей клеточного метаболизма и истощением энергетических запасов эндотелия сосудов, нарушение работы отдельных функциональных систем сосудистой стенки, в том числе антитромбогенной активности стенки сосудов [1].

Функциональное повреждение сосудистой стенки (определенный спектр нарушений антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической активности) – звено в патогенезе атеросклероза и тромбоза [1,2,3]. У здоровых людей в организме существует гомеостатический баланс между синтезом сосудистой стенкой простациклина (фактор антиагрегационной активности и вазодиллятор), антитромбина 3 (главный фактор антикоагуляционной активности), активатора плазминогена и кровяными факторами системы гемостаза, что обеспечивает жидкое состояние крови в сосудистом русле, а при повреждении стенки сосудов – гемостатический тромбоз [4,5]. Угнетение синтеза факторов антитромбогенной активности способствует развитию атеросклероза и повышает риск тромбоза [1,6]. При развитии атеросклероза, наблюдается повышенный синтез тромбоксана A2 в тромбоцитах, а синтез простациклина в стенке сосудов – снижен [1,7]. Учитывая значимость и необходимость коррекции нарушенной антитромбогенной активности стенки сосудов, приоритетным

направлением в науке считается разработка способов восстановления тромборезистенции сосудистой стенки [1,7].

МГТ – признанный метод коррекции нарушений у женщин, страдающих климактерической миокардиодистрофией [6,8]. С одной стороны, эстрогены обладают дозозависимым влиянием на гемостаз, с другой – способны контролировать состояние стенки сосудов, препятствовать адгезии тромбоцитов, контролировать целый ряд обменно-трофических и энергетических процессов в эндотелии сосудистой стенке, вырабатывающей факторы антитромбогенной активности [1,4, 9,10].

**Целью настоящего исследования** было изучить эффективность стандартной МГТ (2 мг 17 бета эстрадиола/10 мг дидрогестерона) в коррекции антитромбогенных свойств стенки сосудов при КМ в период менопаузального перехода.

## »» МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено когортное многоцентровое наблюдательное исследование с оценкой полученных медицинских данных у пациенток с КМ в период менопаузального перехода. Общее количество женщин в период менопаузального перехода составляло 40 человек. Группа А (17 женщин) – снижение АТАСС не более 20%, группа Б (23 женщины) – снижение АТАСС более 20%.

## »» МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Антитромбогенную активность сосудистой стенки оценивали на основании антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической



ческой активности стенки сосудов, которые определяли по методу М.В. Балуды (1993). Кратковременная окклюзия сосудов предплечья, вызываемая наложением манжетки сфигмоманометра на плечо обследуемой, приводила к освобождению в кровь из стенки сосудов здоровых людей активатора плазминогена, антиагрегационного фактора и АТ-III. Индекс соответствующих показателей рассчитывался как изменение их соотношения после/до окклюзии. Агрегацию тромбоцитов определяли фотометрическим методом по Born с графической регистрацией процесса на агрегометре Labo-med (ФРГ) и «Chronolog» (США). В качестве индуктора агрегации использовался стандартный реагент фирмы «Sigma» (США) - АДФ в концентрации  $10^{-5}$  степени ммоль/л, активность АТ-III и фибринолитическую активность крови - по В.В. Меньшикову. Критерии соответствия: в исследование были включены пациентки, отвечающие следующим критериям: КМ, период менопаузального перехода, комплаентность и отсутствие противопоказаний к МГТ, постоянное проживание в городе Москва.

### »»» СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Для статистической обработки использовались программный продукт STATISTICA 12.5 компании StatSoft®, а также статистический пакет AtteStat. Для подготовки иллюстраций, кроме того, использовался Microsoft® Excel 2010. В данном исследовании при оценке двусторонних доверительных интервалов и проверке статистических гипотез использовался уровень значимости для двусторонних тестов  $\alpha=5\%$ <sup>1</sup>. Известно, что возможность применения параметрических методов статистики, являющихся наиболее мощными, определяется близостью анализируемых данных к нормальному закону распределения. Учитывая сравнительно небольшой объем выборки (в анализируемых подгруппах пациентов было менее 50 чел.), проверка на близость закона распределения исследуемых показателей к нормальному проводилась с помощью теста Шапиро-Уилка (*Shapiro-Wilk's W test*). Статистический анализ данных о пациентках показал, что для всех анализируемых показателей гипотеза о нормальности отклоняется ( $p<0,05$ ). В зависимости от показателя и вида сравнения при статистической обработке применялись следующие непараметрические методы: U-критерий Манна-Уитни (*Mann-Whitney U-test*) для срав-

<sup>1</sup> То есть необходимо оценивать 95% двусторонние доверительные интервалы (где применимо)

нения двух независимых количественных или порядковых выборок; T-критерий Вилкоксона (*Wilcoxon signed-ranks test for matched pairs*) для сравнения двух связанных количественных или порядковых выборок с учетом связей; однофакторный дисперсионный анализ Фрийдмана (*Friedman ANOVA*) для сравнения нескольких связанных количественных или порядковых выборок; однофакторный дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса (*Kruskal-Wallis ANOVA*) для сравнения нескольких независимых количественных или порядковых выборок; критерий Данна (*Bonferroni-Dunn post hoc test*) для попарного анализа нескольких независимых количественных или порядковых выборок при множественном сравнении. Для оценки доверительных интервалов медианы разности значений исследуемых показателей использовался свободный от распределения доверительный интервал Мозеса, основанный на критерии ранговых сумм Вилкоксона.

### »»» РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка динамики показателей антиагрегационной, антикоагулянтной, фибринолитической активности стенки сосудов в подгруппе А и подгруппе В через 6 и 12 месяцев терапии отражена в графиках №№ 1-3а,б,с. Согласно полученным данным, отраженным в графиках, стандартная (2,0 мг 17 бета эстрадиола/10 мг дидрогестерона) МГТ оказывают выраженное стимулирующее влияние на АТАСС, значительно улучшая показатели при их исходном снижении не более 20% и практически возвращая их к норме у пациенток в период менопаузального перехода. При изначально сниженной АТАСС более 20% стандартная МГТ с дидрогестероном не восстанавливает функциональную полноценность сосудистой стенки. Отметим, что улучшилось качество жизни у всех больных данной категории.

### »»» ОБСУЖДЕНИЕ

Эпидемиологические исследования говорят о том, что у женщин риск развития сердечно-сосудистых заболеваний возрастает в 3-7 раз в период перименопаузы и постменопаузы [4,5], что сопряжено с развитием и прогрессированием атеросклероза. У пациенток с КМ отмечается повышение адгезии и агрегации тромбоцитов, рост содержания фибриногена, ряда факторов свертывания крови, дисбаланс в функционировании свертывающей и противосвертывающей систем гемостаза [9,10]. Гормональный дисбаланс снижает активность антитромбина 3, снижает показате-



ли фибринолиза в виде уменьшения активности тканевого активатора плазминогена, повышения синтеза и активности ИАП-1 [7,10]. Эндотелиальная дисфункция, гормональные нарушения – основные факторы, обуславливающие срыв компенсаторных механизмов у пациенток данной категории и запускающие процессы развития атеросклероза [1,4,7].

В современной литературе имеются немногочисленные данные о влиянии МГТ на систему гемостаза [4,7,8]. В частности, большинством авторов отмечено улучшение показателей фибринолиза [10]. В данном исследовании мы подошли к изучению проблемы более всесторонне. Эндотелиальная выстилка сосудов и ее целостность являются основой нормального функционирования кровеносных сосудов, ее антитромбогенных свойств [1]. Сосудистый эндотелий обладает сложной сбалансированной системой синтеза факторов тромборезистентности [1]. Нормальный эндотелий - препятствует активации факторов свертывающей системы крови, активации тромбоцитов, компонента, лейкоцитов [7]. Антитромбогенная активность – это факторы, синтезируемые стенкой сосудов: антиагреганты-простагландин и биологическая субстанция с ММ 55000, антикоагулянты- антитромбин 3, альфа-макроглобулин, протеин С, протеин S, тромбомодулин, АТФ-аза, активатор плазминогена, отрицательный заряд внутренней поверхности эндотелия [1]. Эндотелий имеет рецепторы к эстрадиолу, благодаря этому МГТ способна запускать и активизировать синтез вышеупомянутых факторов в эндотелии стенки сосудов на клеточном уровне. Насколько этот механизм эффективен у пациенток КМ в период менопаузального перехода – вопрос, который был изучен в данной работе. Результаты исследования показали, что стандартная МГТ с дидрогестероном способна восстановить АТАСС при ее изначальном снижении не более 20% уже через 6 месяцев и поддерживать ее на должном уровне на протяжении применения МГТ (в данном случае – в течение года). В остальных случаях стандартная МГТ с дидрогестероном не запускает интенсификацию механизмов клеточного синтеза факторов антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической активности крови, что необходимо для восстановления функциональной полноценности сосудистой стенки.

### »» ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в данном исследовании доказано, что при КМ в период менопаузального перехо-

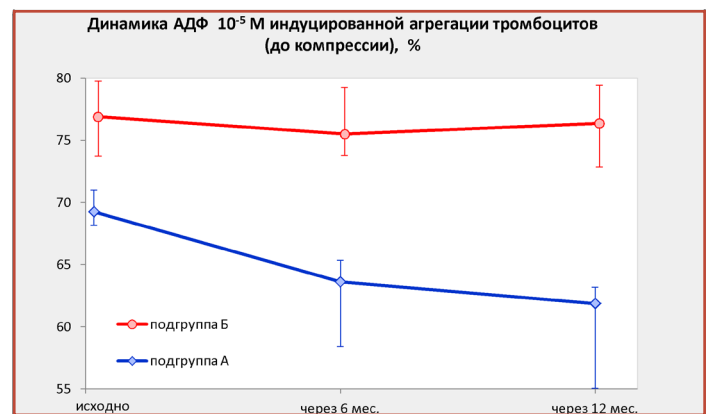
да отмечается снижение функциональной полноценности стенки сосудов, что обусловлено рядом развивающихся неблагоприятных патогенетических механизмов. МГТ – патогенетически оправданная терапия, способная разорвать каскад неблагоприятных изменений и улучшить не только качество жизни женщин данной категории, но обеспечить эффективное лечение и профилактику осложнений. Следует подчеркнуть, что стандартная МГТ с дидрогестероном способна восстановить АТАСС до нормальных показателей при их исходном снижении не более 20%. Коррекция данных нарушений и подбор соответствующей терапии в остальных случаях – задача дальнейших разработок и исследований.

### »» ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

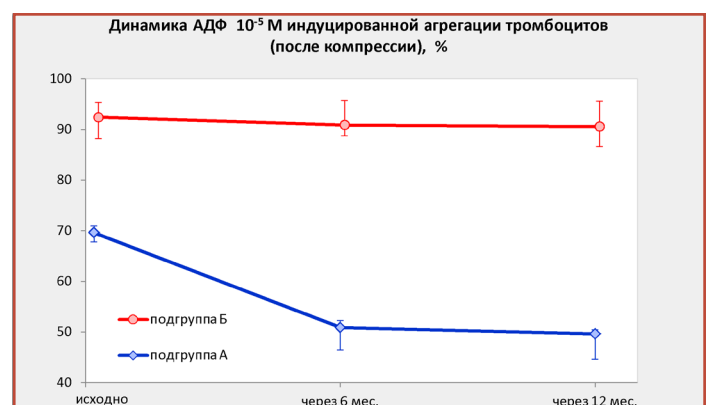
**Конфликт интересов:** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### »» ТЕРАПИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ СТАНДАРТНОЙ МГТ (2,0/10)

#### 1. Антиагрегационная активность стенки сосудов

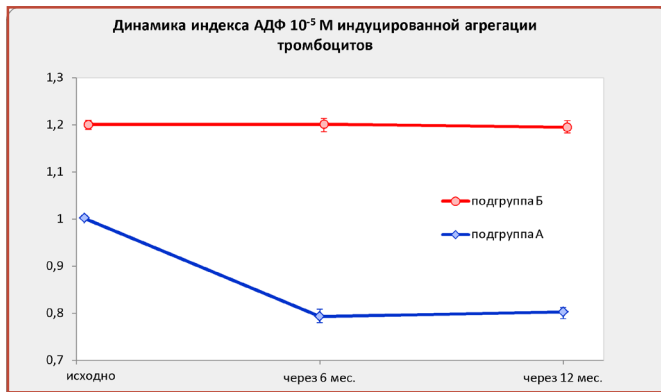


а) до компрессии ( рис 1 а)

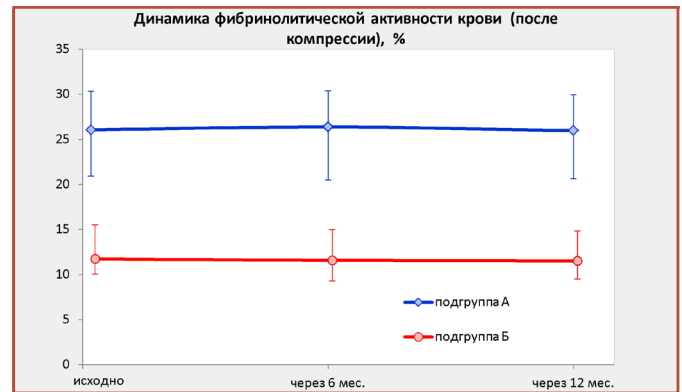


б) после компрессии ( Рис 1б)



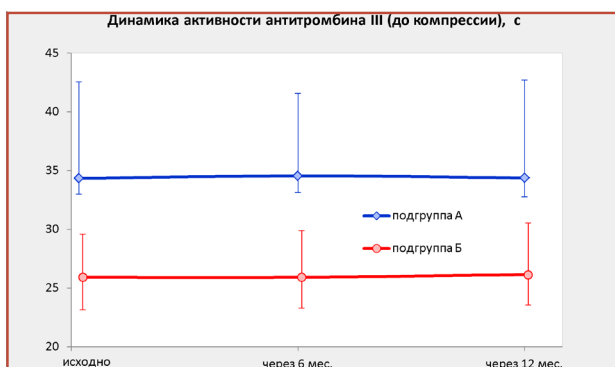


с) индекс (Рис 1с)

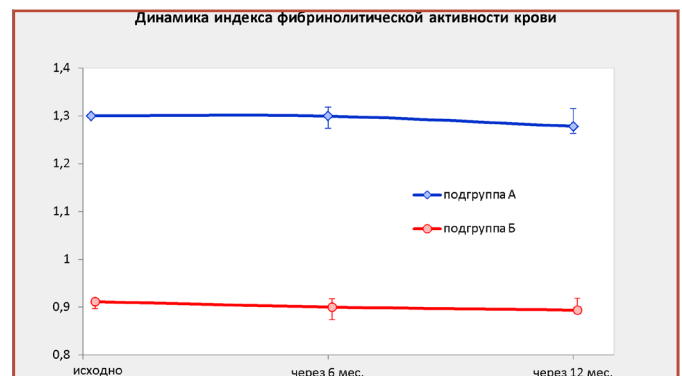


б) после компрессии (Рис 3 б)

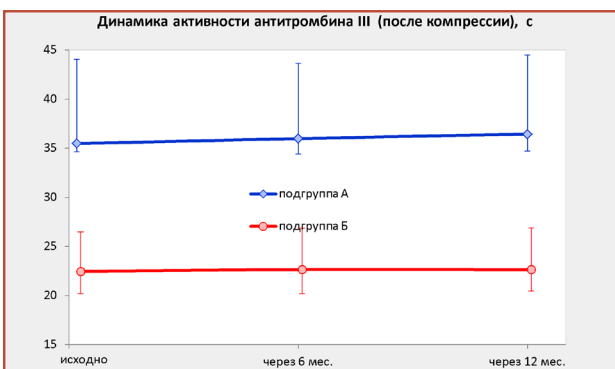
## 2. Антикоагулянтная активность стенки сосудов



а) до компрессии (Рис 2(а))

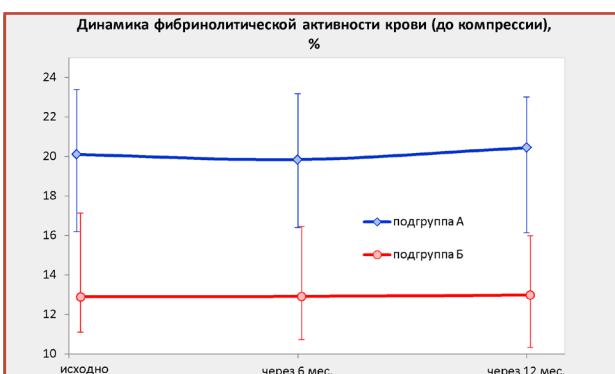


с) индекс Рис 3 с)



б) после компрессии (Рис 2б)

## 3. Фибринолитическая активность стенки сосудов



а) до компрессии (Рис 3а)

### Литература

1. Балуда В.П., Балуда М.В., Деянов И.И., Теплушков И.К. Физиология системы гемостаза. 1995; 243 стр.
2. Захарова Л.А. Взаиморегуляция развития нейроэндокринной и иммунной систем // Онтогенез.
3. Корнева Е.А. Иммунофизиология как новое научное направление: предпосылки и история развития // В кн. Иммунофизиология. С.-Пб., Наука.
4. Fenton A., Panay N. Global consensus statement on menopausal hormone therapy - an update // Climacteric.
5. Francoa O.H., Mukaa T., Colpania V. Vasomotor symptoms in women and cardiovascular risk markers: Systemic review and meta-analysis // Maturitas.
6. Hodis H.N., Mack W.J., Shoupe D. Methods and base-line cardiovascular data from the early versus late intervention trial with estradiol testing the menopausal hormone timing hypothesis // Menopause.
7. Freynhofer M.K., Bruno V., Wojta J., Huber K. The role of platelets in athero-thrombotic events // Curr Pharm Des.
8. Gremmel T., Kopp C.W., Eichelberger B., Koppensteiner R., Panzer S. Sex differences of leukocyte-platelet interactions and on-treatment platelet reactivity in patients with atherosclerosis // Atherosclerosis.
9. Archer D.F., Schmelter T., Schaefer M., Gude K.A. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the lowest effective dose of drospirenone with estradiol for moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women // Menopause.
10. Girolami A., Sambado L., Lombardi A.M. The impact of blood coagulability on atherosclerosis and cardiovascular disease: a rebuttal // J ThrombHaemost.



## Некоторые показатели цитокинов у ортодонтических пациентов

Катбех Имад, Т.Ф. Косырева

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»,  
г. Москва, РФ

### РЕЗЮМЕ

**Цель:** определить количества и выявить взаимосвязь между экспрессией Ил-10, Ил-4 и Ил-2 в экссудате десневой борозды у пациентов, проходящих ортодонтическое лечение брекет-системой.

**Материал и методы:** Восемнадцать подростков (8 мужского и 10 женского пола; средний возраст  $21,95 \pm 2,24$  года), были включены в исследование. Передние нижние зубы со скученностью средней степени тяжести были подвязаны к NiTi дуге диаметром 0.014 инч, жидкость десневой борозды (ЖДБ) собирали у передних зубов до и через 1 мин после подвязывания к дуге. Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) использовался для определения уровни цитокинов ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-10.

**Результаты** показали, что на ортодонтически перемещенных зубах уровни цитокинов ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-10 были значительно выше, чем их уровни до начала лечения.

**Выводы:** Результаты показывают, что уровни ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-10 в ЖДБ, отражают биологическую активность в периодонте во время ортодонтического перемещения зубов.

**Ключевые слова:** Ил-10; Ил-4; Ил-2; остеокласты; остеобласты.

### SOME INDICATORS OF CYTOKINES IN ORTHODONTIC PATIENTS

Imad Katbeh, Tamara Kosyreva

RUDN University, Moscow, Russia

#### Abstract

**Objective:** the aim of the study was to determine the amount and identify the relationship between the expression of IL-10, IL-4 and IL-2 in the exudate of the gingival sulcus in patients undergoing orthodontic treatment using bracket system.

**Material and Methods:** Eighteen adolescents (8 males and 10 females; mean age of  $21.95 \pm 2.24$  years) were included in the study. The front lower teeth with moderate crowding were tied to a NiTi archwire with a diameter of 0.014". The gingival crevicular fluid (GCF) was collected from the front teeth before and after 1 min after tying to the arch. The polymerase chain reaction (PCR) method was used to determine the levels of cytokines IL-2, IL-4 and IL-10.

**Results:** showed that the levels of cytokines IL-2, IL-4 and IL-10 were significantly higher on the teeth orthodontically-moved than their levels before treatment.

**Conclusion:** The results show that the levels of IL-2, IL-4 and IL-10 in GCF, reflect the biological activity in the periodontium during orthodontic movement of teeth.

**Key words:** IL-10; IL-4; IL-2; osteoclasts; osteoblasts.

### »» ВВЕДЕНИЕ

Несъемные ортодонтические конструкции (брекет-система) оказывают постоянное воздействие на опорные зубы и соответственно на ткани пародонта [1]. Цитокины представляют собой внеклеточные сигнальные белки, непо-

средственно участвующие в ремоделировании кости и воспалительном процессе в период ортодонтического движения зубов, которые действуют прямо или косвенно, способствуя дифференцировке, активации и апоптозу клеток кости [2,3]. Изучение механизмов их действия



выявило их провоспалительные и противовоспалительные функции вовремя ортодонтического движения зубов.

Основной ролью Ил-2 является стимуляция синтеза ДНК и пролиферации, активированных Т- и В-лимфоцитов. Исследования свидетельствуют о том, что Ил-2 можно использовать для активации иммунной системы при злокачественных заболеваниях.[4]. Ил-2 стимулирует остеокластную активность. Данные специальной литературы показали, что свод черепа, подвергшийся воздействию Ил-2 *in vitro*, увеличивает продукцию остеокластической кислоты, способствующей увеличению костной резорбции [5].

В 1982 г. Паулем был впервые описан интерлейкин Ил-4. Его особенностью является видовая специфичность. Источником Ил-4 являются Т-хелперы, тучные клетки и не-идентифицированные клетки стромы костного мозга. Терапевтический потенциал Ил-4 связан с возможностью восстанавливать клеточный и гуморальный иммунитет. Известна способность Ил-4 повышать уровень продукции IgE.[4] Изучение Интерлейкин-4 (Ил-4) показало, что Ил-4 способен напрямую подавлять развитие остеокластов из клеток-предшественников костного мозга, вызванных RANKL [6-7].

Фактором, ингибирующим синтез цитокинов, является Ил-10, который стимулирует пролиферацию и активирует В-лимфоциты. Вместе с Ил-3 и Ил-4 он стимулирует пролиферацию тучных клеток. Это иммуномодулятор широкого спектра действия с выраженным иммуносупрессивным эффектом. [8] Ил-10 ингибирует образование остеокластов. Хи и его коллеги в 1990-х годах [9] показали, что Ил-10 оказывал мощное ингибирующее влияние на остеокластогенез.

Мало исследований было проведено с учетом этого вопроса в отношении влияния несъемных ортодонтических конструкций на параметры цитокинов в полости рта. Поэтому целью настоящего исследования было провести анализ краткосрочного влияния ортодонтической несъемной техники (брекет-системы) на состав ЖДБ.

Роль многих цитокинов в связи с ремоделированием костной ткани, остается недостаточно изученной. Это послужило основанием для

изучения процессов экспрессии цитокинов при ортодонтическом лечении.

## Материалы и Методы

Выборка исследования состояла из восемнадцати пациентов (8 мужского и 10 женского пола; средний возраст =  $21,95 \pm 2,24$  года; диапазон 18,83–25,58 лет). Все участники нуждались в ортодонтическом лечении и соответствовали четко определенным критериям включения, включая (1) некурящих, (2) соблюдающих гигиену полости рта, (3) не принимающих за последние время противовоспалительных препаратов. Все участники, имеющие в анамнезе медицинские проблемы, связанные с аномальным развитием зубов, травмы или бруксизма и кариеса, а также проведенного ранее ортодонтического лечения, были исключены из исследования.

Образцы ЖДБ были взяты из периодонта в области десневой борозды от передних зубов (клык, боковой резец), имеющих тесное положение. Для этого 50 мкл шприц Гамильтона был использован с тупым наконечником иглы, предотвращающим любое повреждение мягких тканей.

Материал экссудата из десневой борозды собирался в фиксатор для стабилизации РНК (Intact RNA производства Евроген, Россия). До выделения РНК, образец в фиксаторе хранился при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ . Выделение общей РНК проводилось с использованием коммерческих наборов Extract RNA (Евроген, Россия) и Clean RNA Standard (Евроген, Россия) согласно протоколу производителя. Для получения комплиментарной ДНК (кДНК) на матричной РНК (мРНК) использовался коммерческий набор для обратной транскрипции MMLV RT kit (Евроген, Россия), согласно протоколу производителя. ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ ПЦР) в режиме реального времени проводили в амплификаторе ABI 3500 System (США).

Определяли величину  $\Delta\text{CT}$  путем вычитания средней величины СТ мишени (IL2, IL10 и IL4) из средней величины Ст эндогенного контроля (GAPDG).

Исследование выполнялось в Лаборатории ПЦР Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского (зав., д.м.н., проф. Воропаева Е.А.)

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные данные ПЦР в ЖДБ представлены в табл.1.

Таблица 1.

### Значения интерлейкинов в жидкости зубодесневой борозды передних зубов до и через минуту после подвязывания зубов к активной дуге

Пациент	Возраст	Ил-2 До активации	Ил-2 После активации	Ил-4 До активации	Ил-4 После активации	Ил-10 До активации	Ил-10 После активации
1	20.75	.01	.14	.02	.07	.05	.36
2	22.50	.00	1.74	.00	.47	.01	.02
3	23.41	.01	.27	.04	.05	.00	.03
4	18.91	.01	1.14	.01	1.06	.03	.03
5	25.58	.00	3.40	.01	3.00	.00	.4
6	19.33	.01	.73	.01	.01	.00	.04
7	20.25	.00	.57	.00	.41	.01	.05
8	19.75	.01	.02	.01	.07	.02	.03
9	21.08	.02	4.13	.01	1.32	.03	.47
10	22.41	.16	4.59	.03	1.52	.04	6.96
11	22.50	.01	1.56	.00	3.51	.01	1.90
12	24.16	.00	.01	.01	1.74	.00	.25
13	19.08	.09	.55	.08	.46	.01	.11
14	18.83	.03	.65	.02	1.02	.00	.17
15	23.33	.00	2.03	.01	2.10	.00	.51
16	24.16	.01	1.00	.00	2.01	.00	.04
17	23.83	.08	1.50	.11	1.44	.02	.06
18	25.16	.00	4.80	.01	3.00	.00	3.48
	21,95±2,24	0,03±0,04	1,60±1,58	0,02±0,03	1,29±1,1	0,01±0,02	0,83±1,76

Экспрессия Ил-2 мРНК в ЖДБ у пациентов до подвязывания зубов к активной дуге из сплава никелид титана, в среднем, составила  $0.03 \pm 0.043$ , а после подвязывания к дуге  $1.60 \pm 1.58$  относительно контрольного гена, что более чем в 53 раза больше.

Экспрессия Ил-4 мРНК в ЖДБ у пациентов до подвязывания к дуге, в среднем, составила  $0.021 \pm 0.03$ , а после подвязывания к дуге  $1.29 \pm 1.1$  относительно контрольного гена, что более чем в 61 раз больше.

Экспрессия Ил-10 мРНК в ЖДБ у пациентов до подвязывания зубов к активной дуге

из сплава никелид титана, в среднем, составила  $0.013 \pm 0.02$ , а после подвязывания к дуге  $0.83 \pm 1.76$ , относительно контрольного гена, что более чем в 64 раза больше.

Для определения коэффициентов корреляции Пирсона была использована компьютерная программа ПО SPSS.19.

Коэффициент корреляции между экспрессией интерлейкинов Ил-2 и Ил-4 составил 0.572,  $P=0,013$ . ( $P < 0,05$ ) что говорит о средней достоверной взаимосвязи.

Коэффициент корреляции между экспрессией интерлейкинов Ил-2 и Ил-10 составил 0.689.  $P=0,002$ . ( $P < 0,01$ ), что говорит о средней достоверной взаимосвязи.

Коэффициент корреляции между экспрессией интерлейкинов Ил-10 и Ил-4 составил 0.371.  $P=0,13$  ( $P > 0,05$ ), что говорит о слабом недостоверной взаимосвязи между ними.

## ОБСУЖДЕНИЕ:

Быстрые изменения уровня экспрессии цитокинов в жидкости десневой борозды говорит о биологической активности в периодонте сразу после подвязывания брекетов на зубах к активной дуге. Baldwin P. Pender N, Last K считают, что воздействие ортодонтической аппаратуры на зубы непосредственно влияет на кровеносные сосуды, что приводит к увеличению экспрессии цитокинов [10]. Результаты нашей работы выявили среднюю степень взаимосвязи между экспрессией интерлейкинов Ил 10 и Ил 2, а также между Ил 2 и Ил 4, что может указать на эффект их сопутствования.

## ВЫВОДЫ

Результаты показали, что после подвязывания скученно расположенных зубов к активной дуге брекет-системы через минуту уровни цитокинов Ил-2, Ил-4 и Ил-10 значительно повышаются. При этом интерлейкины Ил-10 и Ил-2 и Ил-2 и Ил-4, обладают синергетической связью среднего уровня.



### Литература

1. A. Demling, C. Demling, R. Schwestka-Polly, M. Stiesch, and W. Heuer (2010) Short-Term Influence of Lingual Orthodontic Therapy on Microbial Parameters and Periodontal Status. *The Angle Orthodontist*: May 2010, Vol. 80, No. 3, pp. 480-484. <https://doi.org/10.2319/061109-330.1>
2. Krishnan V, Davidovitch Z (2006) Cellular, molecular and tissue-level reactions to orthodontic force. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 4: 469.e1-32. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2005.10.007>
3. Meikle MC, Bord S, Hembry RM, Compston J, Croucher P, Reynolds JJ (1992) Human osteoblasts in culture synthesize collagenase and other matrix metalloproteins in response to osteotropic hormones and cytokines. *J Cell Sci* 107: 1093-1099.
4. Doucet C., Brouty-Boye D., Pottin-Clemenceau C. et al. / *International Immunology*. 1998. Vol. 10, №10. P.1421-1433.
5. Mundy, G.R., 1993. Role of cytokines in bone resorption. *Journal of cellular biochemistry*, 53(4), pp.296-300. <https://doi.org/10.1002/jcb.240530405>
6. Wei, S., Wang, M.W.H., Teitelbaum, S.L. and Ross, F.P., 2002. Interleukin-4 reversibly inhibits osteoclastogenesis via inhibition of NF- $\kappa$ B and mitogen-activated protein kinase signaling. *Journal of Biological Chemistry*, 277(8), pp.6622-6630.
7. Abu-Amer, Y., 2001. IL-4 abrogates osteoclastogenesis through STAT6-dependent inhibition of NF- $\kappa$ B. *The Journal of clinical investigation*, 107(11), pp.1375-1385. <https://doi.org/10.1172/JCI10530>
8. Ландышев Ю.С., Суров А.В., Лазуткина Е.Л., Георгиевский Н.И., Целуйко С.С., Георгиевская м.н роль цитокинов и полиморфно-ядерных нейтрофилов в патогенезе бронхиальной астмы *Дальневосточный медицинский журнал*, 2008.-N2.-С.135-138
9. Xu, L.X., Kukita, T., Kukita, A., Otsuka, T., Niho, Y. and Iijima, T., 1995. Interleukin-10 selectively inhibits osteoclastogenesis by inhibiting differentiation of osteoclast progenitors into preosteoclast-like cells in rat bone marrow culture system. *Journal of cellular physiology*, 165(3), pp.624-629. <https://doi.org/10.1002/jcp.1041650321>
10. Baldwin P, Pender N, Last K 1999 Effects on tooth movement of force delivery from nickel-titanium archwires. *European Journal of Orthodontics* 21: 481-9



# Антропометрический анализ гипсовых моделей челюстей, у пациентов 13-18 лет с зубоальвеолярной формой трансверсальной резцовой окклюзии.

О. Ю. Богаевская<sup>1</sup>, В.И. Пешкин<sup>1</sup>, Т.Б. Чхеидзе<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

<sup>2</sup>клиника «Дентея»

## РЕЗЮМЕ

**Актуальность:** трансверсальная резцовая окклюзия (ТРО) - сложная аномалия окклюзии передней группы зубов. **Цель исследования:** изучить параметры гипсовых моделей челюстей, у пациентов с ТРО. **Материал и методы:** изучены гипсовые модели челюстей, 60 пациентов 13-18 лет с ТРО и физиологической окклюзией боковых зубов. На гипсовых моделях челюстей изучены трансверсальные и сагиттальные показатели. **Результаты:** диагностирована зубоальвеолярная форма, вызванная изменением положения резцов и клыков. Выделено 6 вариантов несоответствия межрезцовой линии со срединной линией лица.

**Ключевые слова:** трансверсальная резцовая окклюзия, гипсовые модели челюстей, несоответствие межрезцовых линий.

## Anthropometric analysis of plaster models of jaws in 13-18-year-old patients with dental alveolar form of transversal incisive occlusion.

Bogaevskaya O. Yu.<sup>1</sup>, Peshkin V. I.<sup>1</sup>, Chkheidze T. B.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Peoples ' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

<sup>2</sup>«Denteia» clinic

## Abstract

**Relevance:** transversal incisor occlusion is a complex anomaly of occlusion of the anterior group of teeth. **Objective:** to study the parameters of gypsum models of jaws in patients with transversal incisor occlusion. **Material and methods:** gypsum models of jaws, 60 patients aged 13-18 years with transversal incisor occlusion and physiological occlusion of lateral teeth were studied. Transversal and sagittal parameters were studied on gypsum models of jaws. **Results:** the dental alveolar form caused by changes in the position of incisors and canines was diagnosed. Allocated 6 variants of the mismatch interincisor line with the median line of the face.

**Key words:** transversal incisor occlusion, gypsum models of jaws, misalignment of incisor lines.

Тема диагностики в ортодонтии достаточно актуальна, так как для успешного лечения зубочелюстных аномалий необходимо поставить диагноз, и определить морфо-функциональную составляющую зубочелюстной аномалии и механизм ее образования. Еще Э. Энгль одним из первых предложил для обследования пациентов, использовать контрольные диагностические модели. На протяжении многих лет орто-

донтами были предложены различные методы исследования лица пациента, гипсовых моделей челюстей (Устименко В.Д., 1954; Ильина-Маркосян Л.В., 1976; Снагина Н.Г., 1972 и др.). Некоторыми авторами была предпринята попытка добиться точного сопоставления «нормальной» и фактической зубных дуг путем создания полной математической модели диаграммы Хауля-Герберга-Гербста (Кузнецова И.Л., Саблина Г.И.,



Шлафман В.В., 1998). Несмотря на обширную литературу, посвященную проблеме асимметрии челюстно-лицевой области вообще и зубных рядов в частности вопросы диагностики зубочелюстных аномалий, осложненных асимметрией зубных рядов, изучены недостаточно. Незначительное количество исследований опубликованных в отечественной литературе позволяет отметить, что морфологические и функциональные нарушения зубочелюстной системы требуют дальнейшего изучения.

При осмотре полости рта у всех пациентов определялось несовмещение межрезцово-й линии – ТРО, т.е. медиальные контактные точки верхних и нижних центральных резцов не располагаются на одной вертикали и не совпадают со срединной линией лица (Персин Л.С. 2000).

Цель исследования: изучить параметры гипсовых моделей челюстей, у пациентов с ТРО.

Материал и методы: в ходе настоящего исследования проведено клиническое обследование 60 пациентов в возрасте 13-18 лет с ТРО и физиологической окклюзией в боковых отделах. Изучены мезиодистальные размеры 4-х верхних и 4-х нижних резцов, 12-ти верхних и 12-ти нижних зубов. Полученные данные сопоставлены со значениями нормы В.Д. Устименко (1957). Определены суммы мезиодистальных размеров зубов, а также их соотношения (индекс Тона и Болтона). При изучении трансверсальных размеров зубных рядов определяли расстояние между клыками (А), первыми премолярами (Б) и первыми молярами (В) верхней и нижней челюстей (рис. 1), полученные данные сопоставлялись с данными нормы Линдера-Харта (1939).

Помимо ширины зубных рядов изучены сагиттальные размеры зубных рядов – длина переднего отрезка зубных рядов (Г) верхней и нижней челюстей, которую сопоставляли с данными нормы Коркхауза (1957) (рис. 1).

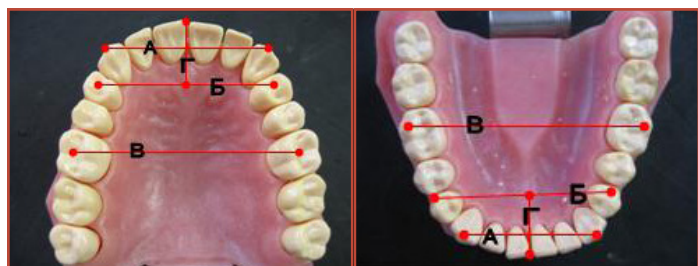


Рис. 1. Определение трансверсальной ширины зубных рядов между клыками (А), первыми премолярами (Б) и молярами (В), длины переднего отрезка (Г) верхней и нижней челюстей.

Также с помощью симметрографа изучено расстояние от измерительных точек в области клыков, первых премоляров и первых моляров до средней линии каждой челюсти и сопоставлены данные справа и слева (рис. 2).

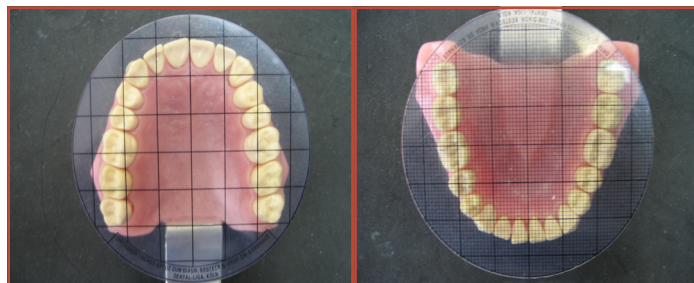


Рис. 2. Симметрография зубных рядов. Расстояния от измерительных точек в области клыков (А), первых премоляров (Б) и первых моляров (В) до средней линии на каждой челюсти.



Рис. 3. Измерение сегментов зубных рядов по Л.С. Персину (2003).

По сегментарной формуле Л.С. Персина (2003) проведена оценка размеров сегментов зубных рядов и их взаимоположения при смыкании. Изучены и сопоставлены по сегментарной формуле боковые (левые и правые) и передние сегменты зубных рядов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

На гипсовых моделях челюстей изучены: суммы мезиодистальных размеров 4-х верхних и 4-х нижних резцов, 12-ти верхних и 12-ти нижних зубов, а также их соотношение; ширина зубных рядов в области клыков, первых премоляров и первых моляров; длина переднего отрезка верхнего и нижнего зубных рядов, а также сегменты зубных рядов по Л.С. Персину. Полученные данные представлены в табл. 1, 2.

Таблица 1.  
Суммы (в мм) мезиодистальных размеров зубов у пациентов 13-15 лет с ТРО.

Параметры	Сумма размеров резцов		Индекс Тона	Сумма мезиодист. размеров 12 зубов		Индекс Болтона
	верхних	нижних		верхних	нижних	
М среднее	32,26	23,73	1,34	100,3	91,3	1,1
±m	0,40	0,27	0,02	0,83	0,82	0,01
±σ	2,34	1,57	0,10	4,93	4,87	0,06
Средние значения нормы	32,0±0,3	24,0±0,2	1,33±0,02	95,4±0,8	90,0±0,7	1,08±0,03
Отличие от нормы в %	0,8	-1,13	0,64	5,12	1,43	2,12
Достоверность различия	P=0,53 p>0,05	P=0,89 p>0,05	P=0,50 p>0,05	<b>P=3,32</b> <b>p&lt;0,001</b>	P=0,98 p>0,05	P=1,93 p>0,05

Как следует из табл. 1, суммы мезиодистальных размеров резцов изменены неоднозначно по сравнению со средними значениями нормы:

4-х верхних - увеличены на 0,8% ( $p>0,05$ ), а 4-х нижних - уменьшены на 1,13% ( $p>0,05$ ). Поскольку незначительно и пропорционально эти параметры отличаются от нормы, соотношение их соответственно увеличено (на 0,64%;  $p>0,05$ ), но не достоверно. Также сумма мезиодистальных размеров 12-ти верхних зубов увеличена на 5,12% ( $p<0,001$ ) и 12-ти нижних увеличена на 1,43% ( $p>0,05$ ), при этом только сумма мезиодистальных размеров 12-ти верхних зубов увеличена достоверно ( $p<0,001$ ) и за счет этого на грани достоверности увеличено соотношение сумм верхних и нижних зубов. Таким образом, из определенных размеров зубов достоверно изменена сумма мезиодистальных размеров 12-ти верхних ( $p<0,001$ ), все прочие параметры находятся в пределах значений нормы.

Размеры зубов и их суммы находятся в пределах средних значений нормы, кроме суммы двенадцати верхних зубов ( $p<0,001$ ), однако данное обстоятельство не повлияло на величину индексов их соотношения ( $p>0,05$ ).

В ходе исследования изучены трансверсальные и сагиттальные размеры зубных рядов, которые представлены в табл. 2.

Таблица 2.

Трансверсальные и сагиттальные размеры (в мм) зубных рядов у пациентов 13-15 лет с ТРО.

Параметры	Ширина зубных рядов в области						Длина переднего отрезка зубного ряда	
	клыков		премоляров		моляров		верхнего	нижнего
	верхних	нижних	верхних	нижних	верхних	нижних		
М (l)	34,4	26,37	35,49	34,3	46,63	47,5	17,99	14,7
±m	0,46	0,28	0,41	0,55	0,4	0,39	0,29	0,26
±σ	2,69	1,67	2,45	3,27	2,37	2,34	1,71	1,55
Средние значения нормы	34,3±0,39	26,2±0,36	38,12 ± 0,43		49,65 ± 0,57		18,68±0,2	16,68±0,2
Отличие от нормы в %	0,29	0,52	-6,92	-6,84	-6,09	-4,33	-3,72	-11,61
Достоверность различия	P=0,17 p>0,05	P=0,33 p>0,05	<b>P=4,39</b> <b>p&lt;0,001</b>	<b>P=3,53</b> <b>p&lt;0,001</b>	<b>P=4,19</b> <b>p&lt;0,001</b>	P=3,0 p<0,01	<b>P=2,1 p&lt;0,05</b>	<b>P=6,38</b> <b>p&lt;0,001</b>

Как следует из табл. 2, ширина зубных рядов в области верхних и нижних первых премоляров и первых моляров уменьшена от 4,33% до 6,92% относительно их индивидуальной нормы ( $p<0,01$ ;  $p<0,001$ ). Также уменьшена длина переднего отрезка зубных рядов верхнего - на 3,72% ( $p<0,05$ ) и нижнего - на 11,61% ( $p<0,001$ ). Следовательно, трансверсальные размеры зубных рядов равномерно уменьшены в области верхних и нижних первых премоляров и пер-

вых моляров, а ширина зубного ряда в области клыков соответствует индивидуальной норме. Длина переднего отрезка верхнего и нижнего зубных рядов уменьшена в большей степени на нижней челюсти.

Результаты симметрографии зубных рядов пациентов с трансверсальной резцовой окклюзией представлены в таблице 3.

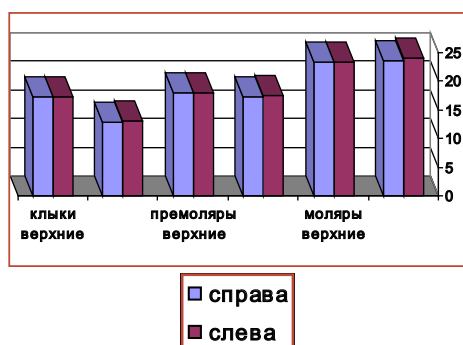


Таблица 3

**Расстояние (в мм) от измерительных точек слева и справа в области клыков, премоляров и моляров до средней линии зубных рядов у пациентов с ТРО.**

	Клыки				Премоляры				Моляры			
	верхние		нижние		верхние		нижние		верхние		нижние	
	пр.	лев.	пр.	лев.	пр.	лев.	пр.	лев.	пр.	лев.	пр.	лев.
M	17,3	17,3	12,8	13	17,9	17,9	17,4	17,6	23,3	23,3	23,7	24
±m	0,4	0,3	0,2	0,2	0,3	0,4	0,4	0,4	0,3	0,3	0,2	0,3
±σ	1,9	1,4	0,7	0,9	1,4	1,7	1,7	2,0	1,4	1,2	1,1	1,4
Различия в % пр. и лев.	0	0	← 1,56		0	0	← 1,15		0	0	← 1,27	
Достоверность различия пр. и лев.	P=0		P=0,71 p>0,05		P=0		P=0,35 p>0,05		P=0		P=0,83 p>0,05	

Как следует из данных табл.3, расстояния от измерительных точек слева и справа в области клыков, премоляров и моляров до средней линии верхнего зубного ряда справа и слева равнозначны. Аналогичные показатели на нижней челюсти справа незначительно меньше показателей слева на 1,15-1,56% (p>0,05).



Следовательно, между расстояниями от измерительных точек в области клыков, премоляров и моляров верхней и нижней челюсти у пациентов с трансверсальной резцовой окклюзией слева и справа достоверные различия не определены.

В ходе исследования также изучены сегменты зубных рядов (мм) по методу Л.С. Персина (2003) и представлены в табл.4.

Как следует из таблицы 4, величина переднего сегмента верхнего и нижнего зубных рядов уменьшены на верхней челюсти на 3,51% (p<0,05) и нижней на 5,8% (p<0,001). Величина боковых сегментов на верхней челюсти справа и слева уменьшены на 8,65 - 9,72% (p<0,001), а на нижней – от 17,25 до 17,84% (p<0,001).

**Рис. 5.** Расстояние (в мм) от измерительных точек слева и справа в области клыков, премоляров и моляров до средней линии зубного ряда у пациентов с трансверсальной резцовой окклюзией.

Таблица 4

**Величина (в мм) сегментов зубных рядов по Л.С. Персину у пациентов с трансверсальной резцовой окклюзией.**

Параметры	Передний сегмент		Боковой сегмент											
	верхний	нижний	верхний					нижний						
			справа		слева			справа		слева				
M (I)	42,4	39,7	21,8		22,0			19,9		19,8				
±m	0,49	0,45	0,37		0,40			0,31		0,38				
±σ	2,91	2,65	2,20		2,36			1,85		2,24				
Средние значения нормы	43,9±0,42	42,2±0,41	24,1±0,3											
Отличие от нормы в %	-3,51	-5,80	-9,72		-8,65			-17,25		-17,84				
Достоверность различия	P=2,30 p<0,05	P=4,0 p<0,001	P=5,22 p<0,001		P=4,38 p<0,001			P=9,74 p<0,001		P=9,42 p<0,001				
Отличие друг от друга в %			-0,92	8,7	9,2	0,9	9,5	10	-8,7	-9,5	0,5	-9,2	-9,2	-0,5
Достоверность различия друг от друга			P=0,36 P>0,05	P=3,88 p<0,001	P=3,77 p<0,001	P=0,36 p<0,001	P=4,12 p<0,001	P=4 p<0,001	P=3,88 p<0,001	P=4,12 p<0,001	P=0,2 P>0,05	P=3,77 p<0,001	P=4,0 p<0,001	P=0,2 P>0,05

Таким образом, изученная величина сегментов зубных рядов по Л.С. Персину (2003) достоверно уменьшены и в большей степени на нижней челюсти.

## »» Выводы

1. Ширина зубных рядов равномерно уменьшена в области верхних и нижних первых премоляров и моляров ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,01$ ), а в области клыков - соответствует индивидуальной норме. Длина переднего отрезка верхнего и нижнего зубных рядов уменьшена в большей степени на нижней челюсти ( $p < 0,001$ ). Расстояния от клыков, премоляров и моляров верхней и нижней челюстей до средней линии каждой челюсти, определенные на симметрографе, не имели достоверного различия между собой ( $p > 0,05$ ), что свидетельствует о симметричности размеров зубных рядов слева и справа. Сопоставленные боковые (правые и левые) сегменты по сегментарной формуле Л.С. Персина достоверно уменьшены и в большей степени на нижней челюсти.

Выделено 6 вариантов несовпадения межрезцовой линии со срединной линией лица, наиболее распространенным было смещение межрезцовой линии в области нижнего зубного ряда влево (30,30% случаев); смещение межрезцовой линии в области верхнего и нижнего зубных рядов вправо (24,24% случаев) и влево (18,18% случаев).

## Литература:

1. Иванюта А.В., Коренев А.Г. Новые методы исследования моделей челюстей при диагностике и планировании ортодонтического лечения // Новое в стоматологии. 1999. - №1. - С. 380.
2. Ильина-Маркосян Л.В. Методы диагностики в ортодонтии. Классификация зубочелюстных аномалий. Диагноз и план лечения: Учеб. пособие. М., 1976.-29 с.
3. Кузнецова И.Л., Саблина Г.И., Шлафман В.В., Математическое описание графической формы зубных рядов // Ортодент-Инфо. 1998. — №4. - С. 2-4.
4. Снагина Н.Г., Лобзин О.В. Методы измерения моделей челюстей у детей.1. М., 1972. 15 с.



# Состояние ВНЧС до и после ортопедического лечения у больных с двусторонней расщелиной верхней губы и неба

Т.Ф. Косырева<sup>1</sup>, Е. А. Булычева<sup>2</sup>, Н.С. Тутуров<sup>1</sup>,  
Имад Катбех<sup>1</sup>, Д.С. Булычева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, РФ

<sup>2</sup>ПСПбГМУ имени академика И.П.Павлова, Санкт-Петербург, РФ

## РЕЗЮМЕ

Изучено состояние ВНЧС 16 больных в возрасте 16-23 лет с врожденной двусторонней полной расщелиной верхней губы (ВРГН), альвеолярного отростка, твердого и мягкого неба до и после ортопедического лечения верхней челюсти на основании расчетов моделей челюстей, окклюдозграмм, ТРГ в боковой и прямой проекции, данных электронной аксиографии, фотометрии. Больным предварительно было проведено ортодонтическое лечение несъемной аппаратурой. До лечения: жалобы на боли отсутствовали, но при этом у 75% больных было наличие реципроктных щелчков при открывании и закрывании рта (у 3 больных двусторонние, у 9 односторонние), слабость связочного аппарата ВНЧС, девиация при движении нижней челюсти. Нарушение окклюзионных взаимоотношений в переднем и боковых отделах, множественные аномалии положения зубов. На аксиограмме: наличие нарушение формы и траектории движения головок нижней челюсти, в X, Y, Z координат. В результате ортодонтического и ортопедического лечения нормализована окклюзия, восстановлена жевательная эффективность и эстетика зубных рядов, гармония движений элементов ВНЧС.

**Ключевые слова:** ВНЧС, ТРГ головы, электронная аксиография, артикулятор, двусторонняя полная расщелина верхней губы и неба, окклюзия зубных рядов.

## ABSTRACT

**Temporomandibular joint condition in patients with congenital bilateral complete cleft lip and palate before and after prosthetic treatment**

T.F. Kosyрева., E.A. Bulycheva., N.S. Tuturov., I. Katbeh., D.S. Bulycheva

RUDN University (People's Friendship University of Russia), Moscow, Russia

Pavlov First State Medical University of Saint Petersburg, Saint Petersburg, Russia

Temporomandibular joint condition of 16 patients at the age of 16-23 with congenital bilateral complete cleft lip and palate, alveolar process, before and after orthopedic dentistry treatment of the upper jaw was studied using dental model and occlusogram analysis, analysis of TRG in frontal and lateral projections, electronic axiography and photometry analysis.

Patients had preliminarily orthodontic treatment using fixed appliances. Before treatment there were no complaints, but 75% of patients had reciprocal TMJ clicks during opening and closing the mouth (3 patients had bilateral TMJ clicks, 9 patients had unilateral clicks), weakness of the ligamentous apparatus of the temporomandibular joint, mandibular deviation. Occlusal relationships disturbance in frontal and lateral areas, multiple teeth position anomalies were registered. Axiogram analysis showed disturbance of the shape and path mandibular condyle movement in X, Y, Z coordinate system.

After orthodontic and orthopedic dentistry treatment dental occlusion was normalized, masticatory efficiency and aesthetics of dental alignment were recuperated, as a harmony of TMJ elements movement.

**Keywords:** teleroentgenogram of the skull, electronic axiography, articulator, congenital bilateral complete cleft lip and palate, occlusal relationships, adolescents.



### »» АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Среди актуальных проблем современного общества большое значение имеет медицинская и социальная реабилитация больных с врожденной полной расщелиной верхней губы и неба (ВРГН), удельный вес которых достаточно высок среди других врожденных пороков развития человека [1-3].

Одной из основных проблем, решаемых ортодонтами и ортопедами на протяжении всего многолетнего периода лечения больного с расщелиной, особенно в молодом возрасте, остается нормализация окклюзии зубных рядов, устранение деформации и недоразвития верхней челюсти, первичной адентии верхних фронтальных зубов, рациональное протезирование, достижение долговременных результатов коррекции прикуса. Сложность протезирования связана с наличием дисгнатии, деформации и недоразвития верхней челюсти и зубного ряда, множественных аномалий развития и положения зубов, подвижностью межчелюстной кости, с нарушением окклюзии зубных рядов.

Неудовлетворительные эстетические и функциональные результаты коррекции прикуса, частые рецидивы свидетельствуют о целесообразности более глубокого изучения нарушений при данной патологии, в особенности изучения состояния ВНЧС. Жевательная эффективность зубочелюстно-лицевой системы данных пациентов значительно снижена. Наличие эксцентрических и центральных супраконтактов, зачастую приводит к проблемам в ВНЧС, что также осложняет протезирование дефектов зубных рядов.

### »» ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить на основании электронного аксиографического исследования клинико-анатомофункциональные особенности ВНЧС у пациентов с врожденной полной двусторонней расщелиной верхней губы и неба до и после протезирования.

### »» МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Мы провели аксиографическое исследование ВНЧС с расчетом ТРГ головы и фотометрический анализ лица в анфас и профиль до и после ортопедического лечения у 16 больных с двусторонней полной ВРГН (из них 8-женского и 8-мужского пола) в возрасте 16-23 лет. Все пациенты заполнили информированное согласие на проведение диагностических и лечебных мероприятий.

### »» РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты исследования расчетов фотометрии лица, гипсовых моделей челюстей, ТРГ головы в боковой и прямой проекциях и электронной аксиографии ВНЧС, показали, что деформация зубных рядов и патология окклюзионных взаимоотношений имеют специфические компенсационные механизмы. Функциональные движения нижнего зубного ряда происходят преимущественно в сагиттальной плоскости. Управляющую функцию выполняют щечные бугорки верхних боковых зубов и дистальная часть верхних клыков. Вертикальное перекрытие во фронтальной области минимально или отсутствует вовсе, что связано с особенностью скелетного соотношения челюстей и их взаиморасположения относительно переднего отдела основания черепа (чаще верхняя микро-ретрогнатия).

Имеются достаточно выраженные функциональные нарушения со стороны ВНЧС и окклюзии, а также значительные эстетические проблемы.

Анализ функциональной окклюзии зубных рядов у больных выделил следующие особенности: непропорциональность размеров зубных дуг в трех взаимно перпендикулярных плоскостях, односторонний или двусторонний перекрестный прикус, наклон назад и вниз окклюзионной плоскости, отсутствие ретрузионного контроля.

Анализ моделей челюстей в артикуляторе (Referens - SL) показал, функциональные проблемы, связанные с наличием центральных и эксцентрических супраконтактов. Отсутствие или невыраженность ретрузионного контроля из-за аномалийного положения премоляров верхней и нижней челюстей (небное положение, тортоаномалия). Укорочение верхней зубной дуги, недоразвитие альвеолярного отростка и основания верхней челюсти являются одной из причин формирования патологической окклюзии.

При изучении окклюзии зубных рядов в клинике и на гипсовых моделях челюстей по взаиморасположению первых постоянных моляров выявлены: I класс по Энгля – в 7% случаев, II класс – в 14% случаев, III класс – в 79% случаев. В области клыков у всех пациентов отмечалось соотношение по III классу Энгля. По вертикали - обратная глубина перекрытия в области резцов в среднем составляла 1-2 мм. В сагиттальной плоскости – определялась са-



гиттальная обратная щель в 1-3 мм. Резцовая направляющая отсутствовала у всех больных, клыковая направляющая - в 98% случаев. Оси фронтальной группы зубов аномалийные, расположение зубов скученное. Соотношение челюстей: ЗКП=МБП или привычной окклюзии (задняя контактная позиция равна межбугорковому положению), совпадает в 86 % случаев.

Нарушения окклюзии зубных рядов в статике у больных с расщелиной прослеживаются по всем шести «ключам окклюзии» по Andreus. Гармоничность функциональной окклюзии изучали по четырем ключам: соответствие привычной окклюзии и центрального соотношения; экскурсионной плавности движений нижней челюсти при смещении вперед и в стороны; выявления направляющей функции клыка; диагностики отсутствия контактов зубов на нерабочей стороне. Установлено, что в 98,0% случаев у больных определяется не клыковая, а групповая направляющая функция. При адентии бокового резца на стороне расщелины или небной его позиции создаются супраконтакты в области нестершихся бугров нижних клыков и премоляров, нарушается окклюзионная кривая.

На основании аксиографии изучали форму и наклон суставного пути, качество траектории движения, количественные характеристики величины движения, форму, симметричность, совпадение кривых при различных движениях нижней челюсти, характеризующие функциональное состояние ВНЧС и внутрисуставного диска. Оценивали протрузионно-ретрузионные движения суставных головок нижней челюсти в сагиттальной, трансверсальной и фронтальной плоскостях, протрузию, ретрузию, медиотрузию, латеротрузию, открывание и закрывание рта.

По данным электронной аксиографии у больных с врожденной полной двусторонней расщелиной верхней губы, альвеолярного отростка и неба подтверждается функциональная несостоятельность окклюзионных контактов зубных рядов, степень нарушения которой усугубляется с возрастом. Полученные данные дали нам возможность учесть особенности окклюзии при зубочелюстном протезировании этих больных.

При наличии супраконтактов при передней и боковых окклюзионных движениях на графических записях аксиограмм выявлены не плавные движения, смещение нижней челюсти при ее протрузионно-ретрузионных и боковых траекториях.

Характерным моментом для всех пациентов являлось отсутствие активных жалоб со стороны ВНЧС. Несмотря на это были выявлены и гипермобильность связочного аппарата и структурные нарушения суставной головки и диска ВНЧС, которые отражались на изменении контура суставной головки и деформации диска с одной или двух сторон.

Укорочение верхней зубной дуги, недоразвитие альвеолярного отростка и основания верхней челюсти являются одной из причин формирования патологической окклюзии и изменения траектории движения нижней челюсти.

Результаты исследования функции височно-нижнечелюстных суставов и движений нижней челюсти с помощью электронной аксиографии показали: у больных с двусторонней полной расщелиной медиотрузионные и протрузионные движения укорочены и составляют в среднем 2-3 мм, без нарушений. При этом экскурсия, в среднем, на 2,2 мм (на 35,6%) меньше на стороне большей расщелины, с девиацией движения нижней челюсти 1,54 мм во фронтальной плоскости.

После протезирования зубных рядов на аксиограммах отмечено увеличение траектории движения головок нижней челюсти при нормализации окклюзионных взаимоотношений.

## »» ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, зубочелюстное протезирование больных с врожденной полной двусторонней расщелиной верхней губы, альвеолярного отростка и неба требует предварительного анализа анатомических особенностей строения зубочелюстно-лицевой системы и, в частности, ВНЧС, а также его функционального состояния. Коррекция окклюзии зубных рядов на основании данных электронной аксиографии и ТРГ головы в боковой проекции позволяет создать оптимальные эстетические и функциональные ортопедические конструкции с учетом угла дезокклюзии, наклона окклюзионной плоскости зубных рядов и величины наклона сагиттального и трансверсального суставного путей.

### Литература:

1. Ясонов С. А., Лопатин А. В. Опыт использования компрессионно-дистракционных аппаратов в клинике детской челюстно-лицевой хирургии. «Врожденная и наследственная патология головы, лица и шеи у детей: актуальные вопросы комплексного лечения» Материалы II Всероссийской научно-практической конференции. Москва, 19-21 апреля, 2006г. С.-321-323
2. Zuger A. Dissatisfaction with medical practice. N Engl J Med 2004; 350:69-75 DOI: 10.1056/NEJMSr031703
3. Okeson J.P. Psychologic factors and oral and facial pain. Bell's oral and facial pain 7th ed. Quintessence Publishing, Hanover Park, IL. 2014; pp.503 523.

# Ранняя диагностика псориатического артрита у больных псориазом

**Н.В. Баткаева, Э.А. Баткаев, Х.Г. Маабрех**

Российский университет дружбы народов, кафедра дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** проанализировать алгоритм ранней диагностики псориатического артрита (ПСА) у больных псориазом.

**Материалы и методы:** обзор отечественной и зарубежной литературы, статей, тезисов, научных работ с 2012 по 2019 г.

**Результаты:** ПСА ассоциируется с прогрессирующим повреждением суставов, снижением качества жизни и функционирования и повышенной смертностью. Эти неблагоприятные последствия связаны с предшествующим воспалением суставов. Применение системных противовоспалительных лекарственных препаратов улучшает качество, продолжительность жизни, предотвращает воспаление суставов. Заболеваемость и распространенность ПСА варьируются во всем мире. Так в Азии частота и распространенность ПСА ниже, чем в странах Северной Америки и Европы. Ранняя диагностика ПСА позволит улучшить результаты лечения пациентов. На сегодняшний день ПСА недостаточно рано диагностируется у пациентов с псориазом, чаще всего диагноз ставится в случае развернутой клинической картины. В последние годы появились данные, свидетельствующие о том, что у 40-60% больных с повреждением суставов ПСА, проявляется в первые годы заболевания, и имеет эрозивное и деформирующее течение. Не смотря на несомненные достижения в разработке проблемы ПСА, некоторые ее вопросы остаются спорными и полностью нерешенными. В статье приведены последние данные по этиологии, патогенезу, классификации, клиническим проявлениям, диагностике и терапии псориатического артрита.

**Выводы:** Длительное время диагностикой и лечением ПСА занимались исключительно врачи дерматологи. Данное заболевание рассматривалось как один из вариантов псориаза или как его осложнение. Псориатический артрит является одной из основных форм воспалительных заболеваний суставов и позвоночника и представляет собой - системное прогрессирующее заболевание, ассоциированное с псориазом, приводящее к развитию эрозивного артрита, костной резорбции, множественных энтезитов и спондилоартрита, так что ранняя диагностика псориатического артрита может предотвращать к инвалидизации и других осложнениях и требующее комплексного междисциплинарного подхода врачей дерматологов и ревматологов.

**Ключевые слова:** псориатический артрит, псориаз, ранняя диагностика псориатического артрита, алгоритм диагностики

## ABSTRACT

**Early diagnosis of psoriatic arthritis in patients with psoriasis**

**N.V. Batkaeva<sup>1</sup>, E.A. Batkaev, H.G. Maabreh**

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

**Objective:** to develop an algorithm for the early diagnosis of psoriatic arthritis in patients with psoriasis.

**Materials and methods:** a review of domestic and foreign literature, articles, theses, scientific works from 2012 to 2019

**Discussion:** PSA is associated with progressive joint damage, decreased quality of life and functioning, and increased mortality. These adverse effects are associated with prior joint inflammation and accumulated damage. The use of systemic drugs will improve the quality, life expectancy, prevent damage, and inflammation of the joints. The incidence and prevalence of PSA vary throughout the world. The frequency



and prevalence of PSA in Asia is lower than in North America and Europe. Early diagnosis and treatment of PSA improves patient outcomes. PSA is not sufficiently diagnosed in patients with psoriasis. Doctors should be warned about the possibility of PSA, when the patient has arthritis with psoriasis. A look at PSA as one of the PSA options, or just as a coincidental coincidence, PS and RA are now completely rejected. The point of view, according to which PSo acts as a kind of conductor contributing to the development of PSA, and the articular syndrome for example. acquires only certain features under the influence of dermatosis, There is also no evidence that psoriasis is a trigger for PsA, in recent years PsA has deforming course in 40-60% of patients with joint damage, manifested in the early years of the disease. Despite the undoubted achievements in the development of the problem of PA in general, some of its questions remain controversial or completely unsolved.. The article presents data from the current literature on the etiology, pathogenesis, classification, clinical manifestations, diagnosis and therapy of psoriatic arthritis.

**Conclusions:** PsA was exclusively in the field of view of the dermatologists for a long time. This disease was considered as one of the PSo variants or as its complication. cases of the development of severe forms of dermatosis, difficult to treat and often leading to disability, have become frequent. One of the most severely debilitating manifestations of this disease is joint damage - psoriatic arthritis, which occurs in 42% of patients with psoriatic skin lesions, major forms of inflammatory diseases of the joints and spinal column and is a systemic progressive disease associated with psoriasis, leading to the development of Erosive arthritis, bone resorption, multiple enthesitis and spondyloarthritis, so that early diagnosis of psoriatic arthritis can prevent disability and other complications.

**Keywords:** psoriatic arthritis, psoriasis, classification, etiology of psoriasis and psoriatic arthritis, early diagnosis of psoriatic arthritis, diagnostic algorithm

**Псориатический артрит** - хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов из группы спондилоартритов (СПА), обычно ассоциированное с псориазом [83].

Это гетерогенное заболевание, которое может поражать различные анатомические участки, в том числе периферических и осевых суставов, энтезисов. ПсА требует ранней диагностики, мониторинга активности заболевания и использования передовых методов лечения [1]. Для достижения первой цели – ранней диагностики - существует множество специфических для ПсА инструментов, доступных для скрининга, диагностики и оценки пациентов. В этом обзоре будут изложены недавно разработанные инструменты скрининга ПсА. Такие как: the Toronto Psoriatic Arthritis Screen (TOPAS), Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST), Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation tool (PASE) и Psoriasis and Arthritis Screening Questionnaire (PASQ). Мы также рассмотрим критерии классификации псориатического артрита (CASPAR) и текущие показатели тяжести заболевания, такие как индекс активности заболевания псориатическим артритом (DAPSA), индекс активности при псориатическом артрите (PsAJAI) и индекс активности при псориатическом заболевании (CPDAI) [12,44,57,70].

Характерная клиника для псориатического артрита формируется за счет развития эрозивного артрита, костной резорбции, множественных энтезитов и спондилоартрита [31,32]. Эпидемиологию ПсА сложно оценить из-за

отсутствия общепринятых критериев ранней диагностики. Первые критерии диагностики псориатического артрита (CASPAR) были разработаны в 2006 году (Таблица 2). По данным исследователей, специфичность и чувствительность этих критериев 98,7% и 91,4% соответственно [41]. ПсА может развиваться в любом возрасте, мужчины и женщины болеют одинаково часто. У большинства больных ПсА развивается постепенно, редко — остро. У 70% больных псориатическое поражение кожи появляется раньше поражения суставов, позвоночника или энтезисов, у 20% — одновременно, у 15—20% больных ПсА возникает до первых клинических проявлений псориаза [23,79].

### »»» ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология ПсА неизвестна. Заболевание возникает в результате сложных взаимодействий между генетическими, иммунологическими факторами и факторами внешней среды. Имеются данные о наследственной предрасположенности к развитию как псориаза, так и ПсА: более 40% больных ПсА имеют родственников первой степени родства, страдающих этими заболеваниями. В настоящее время в патогенезе как псориаза, так и псориатического артрита, ведущая роль отводится иммунной системе и генетической предрасположенности. Псориаз и ПсА считают Т-клеточно-опосредованными заболеваниями, при которых происходит акти-

вазия клеточного иммунитета в коже и синовиальных оболочках с последующими гиперпродукцией и дисбалансом ключевых про- и противовоспалительных цитокинов, таких как ФНО- $\alpha$ , интерлейкины: ИЛ-12, ИЛ-23, ИЛ-17, ИЛ-1, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, и хемокинов (Таблица 1) [20,26,83]. Основным феноменом является формирование сложной сети взаимодействий иммунокомпетентных клеток, кератиноцитов, клеток синовиальной оболочки и цитокинов, относящихся к наиболее значимым маркерам нарушения процессов иммунорегуляции при воспалительных заболеваниях [61,62].

При псориатическом артрите, как и при других спондилоартритах, наблюдаются разнообразные изменения профиля про- и противовоспалительных цитокинов, которые образуют регуляторную сеть и, оказывая плеiotропное действие, участвуют в патогенетических механизмах данного вида артрита, являясь индукторами воспаления и тканевой деструкции [23,49,57]. Генетическая детерминанта псориатического артрита, по данным отечественных и зарубежных исследователей, чаще всего определяется комплексом антигенов гистосовместимости и его определенными гаплотипами [48,71].

Таблица 1

### Факторы, влияющие на развитие ПсА у больных Пс

факторы	описание
Внешние	1. Травма 2. Инфекция 3. Психоземциональное перенапряжение, стрессы [25]
Внутренние	1. Генетическая предрасположенность к развитию Пс и ПсА 2. Нарушение нейроэндокринных и иммунных (цитокиновых, хемокиновых) механизмов регуляции 3. Ожирение 4. Табакокурение
	Ожирение и табакокурение — факторы развития ПсА у больных псориазом, особенно в молодом возрасте [25,61,72]
	Факторы неблагоприятного прогноза ПсА — полиартрит, эрозии суставов, потребность в активном лечении при первом обращении к врачу, предшествующий прием глюкокортикостероидных препаратов, увеличение СОЭ/СРБ [23,83]
	Дактилит — прогностически неблагоприятный фактор для развития эрозий суставов [31]

## »»» КЛАССИФИКАЦИЯ

Полиморфизм псориатических изменений кожи в сочетании с разнообразными формами поражения суставов, позвоночника и зачастую внутренних органов явился причиной разнообразной терминологии, встречающейся в научной литературе: псориатическая артропатия, псориатический артрит с системными и внесуставными проявлениями, псориатическая болезнь и др. По МКБ-10 данная патология определяется как псориатический артрит (L40.5).

Выделяют следующие клинико-анатомические варианты суставного синдрома псориатического артрита :

- дистальный;
- моноолигоартритический;
- остеолитический;
- спондилоартритический.

Выделяют 5 клинических форм ПсА:

1. Преимущественное поражение дистальных межфаланговых суставов кистей (ДМФС) и стоп (дистальная форма).
2. Асимметричный моно-/олигоартрит.
3. Симметричный полиартрит (ревматоидоподобная форма).
4. Псориатический спондилит.
5. Мутилирующий артрит.

К основным клиническим проявлениям ПсА относят периферический артрит, дактилит, спондилит, энтезит [31,32,56].

## »»» ДИАГНОСТИКА

Диагноз ПсА устанавливают в первую очередь на основании выявления характерных клинических признаков заболевания в виде папул и бляшек на коже в сочетании с признаками артрита, специфические лабораторные тесты отсутствуют. У 40—60% больных биомаркеры воспаления (СОЭ, СРБ) остаются нормальными. У трети пациентов выявляют HLA-B27 антиген. Анализ синовиальной жидкости не дает специфических результатов, иногда выявляют высокий цитоз. При ПсА в крови пациентов редко обнаруживают РФ (ревматоидный фактор) и АЦЦП (антитела к циклическому цитруллин-ированному пептиду). Для ранней диагностики воспалительных изменений в позвоночнике (спондилит) и илеосакральных сочленениях (сacroилиит), сухожильно-связочного аппарата



(энтезит, тендинит), периферического артрита (синовит) используют магнитнорезонансную томографию (МРТ), а также ультразвуковое исследование с энергетическим доплеровским картированием (ЭДК). В ряде случаев для ранней диагностики рекомендуется проведение скинтиграфия скелета [48,50,57,66,73].

### »» КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ПСА (CASPAR)

(Classification criteria for Psoriatic Arthritis, 2006). Согласно критериям CASPAR, пациенты должны иметь признаки воспалительного заболевания суставов (артрит, спондилит или энтезит) и 3 или более баллов из следующих 5 категорий [1]:

Таблица 2

	баллы
Псориаз:	
— псориаз в момент осмотра	2
— псориаз в анамнезе	1
— семейный анамнез псориаза	1
2. Псориатическая дистрофия ногтей: точечные вдавления, онихолизис, гиперкератоз	1
3. Отрицательный ревматоидный фактор (кроме метода латекс-теста)	1
4. Дактилит:	
- припухлость всего пальца в момент осмотра	1
- дактилит в анамнезе	1
5. Рентгенологические признаки внесуставной костной пролиферации по типу краевых разрастаний (кроме остеофитов) на рентгенограммах кистей и стоп	1

Диагноз спондилита при ПСА (син. — псориатический спондилит (ПсСп)) устанавливают на основании наличия двух из четырех представленных ниже признаков :

1. Наличие воспалительной боли в спине (ВБС) по критериям ASAS (2009) (Assessment of SpondyloArthritis International Society — международное общество по изучению спондилоартритов), а также перемежающейся боли в ягодицах.

2. Ограничение подвижности в шейном, грудном или поясничном отделе позвоночника в сагиттальной и фронтальной плоскостях.

3. Признаки одностороннего сакроилиита 2-й стадии и более (по Kelgren) на обзорной рентгенограмме таза, синдесмофиты в позвоночнике.

4. Выявление МРТ-активного сакроилиита (остеит/отек костной ткани в области илио-сакральных сочленений в STIR-режиме или T1 с подавлением жира).

**Критерии ASAS разработаны для диагностики** воспалительной боли в спине (2009). Боль в спине считается воспалительной, если у пациента с хронической болью, длительностью более 3 месяцев присутствуют 4 из 5 нижеследующих признаков [14]:

- начало в возрасте до 40 лет;
- постепенное начало;
- улучшение после физических упражнений;
- отсутствие улучшения после отдыха;
- ночная боль (с улучшением после пробуждения).

### »» СКРИНИНГ И РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ПСА У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

При отсутствии своевременной диагностики и терапии ПСА у больных псориазом возрастает риск прогрессирования болезни и развития функциональных нарушений, приводящих к инвалидизации, в ряде исследований у 47% больных ПСА обнаружили эрозии суставов через 2 года от начала болезни [47,53,55].

Раннее выявление ПСА остается сложной задачей. В настоящее время для скрининга ПСА доступны несколько опросников, заполняемых пациентами: PEST, EARP, TOPAS, PASE, GEPARD, SiPAS, CONTEST. Сравнение трех из них (PASE, ToPAS и PEST) в условиях вторичной медицинской помощи показало, что все они имели высокую вероятность диагностики ПСА (чувствительность ~ 80%), но имели низкую специфичность (~ 35%). PEST опросник имеет самую высокую чувствительность, но подвергается критике за простоту и за отсутствие возможной диагностики аксиальных форм ПСА [9]. Опросники PASE и EARP используются в качестве ранней диагностики для выявления псориатического энтезита, синовита и теносиновита [66].

Чувствительность и специфичность скрининговых опросников определяется в сравнительных исследованиях. Первично ПСА диагностируется ревматологом с использованием клинического обследования и УЗИ или рентгенологического исследования. На втором этапе пациенты заполняют скрининговые опросни-



ки. Так, пациенты, с подтвержденным ревматологом ПсА, дали положительный результат в 71,6% при использовании PASE, в 32,1% при использовании PEST и в 44,4% по GEPARD. Положительные результаты в опросниках, несмотря на отрицательные результаты в оценке ревматологов, были замечены в 28,4 - 67,9% (67,9% PASE, 28,4% PEST, 55,6% GEPARD) [37].

Таким образом, чувствительность выявления ПсА с помощью анкетирования на ранних стадиях заболевания, по-видимому, ограничена. На ложноположительные результаты в опросниках у пациентов без клинически выраженного ПсА может влиять наличие субклинического воспаления [37]. Диагностика ПсА у данных пациентов и раннее выявление артрита у них является первоочередной задачей.

Проведены многочисленные исследования, которые оценивали эффективность раннего скрининга с использованием PEST, PASE и EARP для выявления псориатического артрита у пациентов, страдающих псориазом [33].

Так, в исследовании, проведенном в Испании 375 больных псориазом были первоначально обследованы дерматологом, где также заполняли опросники для скрининга и оценки (PASE). Все пациенты затем осматривались ревматологом на наличие ПсА, который выставлялся с использованием критериев CASPAR. Из 375 больных псориазом 28,6% пациентов набрали  $\geq 44$  в PASE, тогда как ревматологом был установлен диагноз артрита у 32,3% пациентов [19]. Таким образом, PASE показал умеренную прогностическую точность для диагностики ПсА [19].

Диагностическая ценность EARP определялась в другом исследовании, в котором проанализировали 133 пациента. Из них пятьдесят пациентов имели положительный результат согласно результатам анкетирования (42%). 8 из них страдали ПсА и находились под наблюдением ревматолога. У 13 из оставшихся 21 пациентов (61,9%) был диагностирован ПсА. Это составило 10% из всех 133 обследованных пациентов [53]. Авторами был сделан вывод, что скрининговый опросник EARP может идентифицировать пациентов с активным ПсА среди пациентов с псориазом, даже тех, кто получает биологические препараты. Такой инструмент может быть полезен при выявлении пациентов, которым получают ревматологическая помощь [52].

В США исследовали 1516 пациентов с целью оценить риск возможного недиагностированного ПсА среди больных псориазом и охарактеризовать пациентов на основе баллов PEST [47]. PEST продемонстрировал превосходную производительность по сравнению с PASQ, с чув-

ствительностью 0,92 и специфичностью 0,78 (сравнение PASQ, PEST и ToPAS и PEST, EARP и PASE соответственно). PEST имел наиболее благоприятный баланс между чувствительностью и специфичностью к скринингу ПсА, чем другие опросники [47]. Еще одно сравнительное исследование показало, что диагностическая ценность опросника EARP составила 100%, PASE - 33%, TOPAS - 55% и PEST - 44% [52].

Опросник SiPAS был проанализирован в итальянской когорте пациентов с псориазом в 2018 году. 202 больных псориазом были проверены с помощью SiPAS. У 62 пациентов с псориазом (30,7%) был диагностирован ПсА [60]. Исследователи сделали вывод, что скрининговый опросник SiPAS позволяет быстро обследовать пациентов с псориазом на ПсА. Оценка SiPAS  $\geq 3$  является показателем для направления к ревматологу. SiPAS нуждается в дальнейшей проверке [42].

Karreman, Maren C. и соавторы (2016) сравнили эффективность скрининга опросниками PEST, PASE, EARP для выявления ПсА среди пациентов с псориазом [34]. Они показали, что PEST имеет наибольшую чувствительность и специфичность скрининга ПсА [34].

## »» ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Псориатический артрит представляет собой диагностическую проблему. Неблагоприятные прогностические факторы – полиартрит ( $\geq 5$  число болезненных суставов/число припухших суставов), наличие эрозий при рентгенографическом обследовании, повышение СОЭ/СРБ, дактилит, функциональные нарушения быстро приводят к инвалидизации пациентов [34,35]. Чаще всего пациенты с псориазом игнорируют боли в суставах и позвоночнике и обращаются за помощью на поздних стадиях развития артрита. Для раннего выявления ПсА во всем мире разрабатываются и совершенствуются скрининговые опросники, которые позволят осуществить быструю и дешевую и не инвазивную диагностику заболевания. Опросники показывают высокую чувствительность и специфичность в ранней диагностике артрита. Однако, их многообразие свидетельствует о том, что отсутствует универсальный максимально эффективный тест, что обуславливает необходимость продолжать изучение этой проблемы и разрабатывать новые диагностические опросники.



## Литература

1. Assessment of SpondyloArthritis International Society — международное общество по изучению спондилоартритов)
2. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) criteria for rheumatoid arthritis.
3. Baddoura, R. M., et al. "THU0451 Comparing Four Screening Tools for Psoriatic Arthritis among Subjects Diagnosed with Psoriasis." (2016): 355-355.
4. Bagel, Jerry, and Sergio Schwartzman. "Enthesitis and dactylitis in psoriatic disease: a guide for dermatologists." American journal of clinical dermatology 19.6 (2018): 839-852.
5. Calabresi, E., et al. "One year in review 2018: psoriatic arthritis." Clinical and experimental rheumatology 37.2 (2019): 167-178.
6. Chiowchanwisawakit, P., et al. "AB0744 Developing Thai Siriraj Psoriatic Arthritis Screening Tool and Validated Thai Psoriasis Epidemiology Screening Tool and The Early Arthritis for Psoriatic Patients." (2016): 1159-1159.
7. Chiowchanwisawakit, Praveena, et al. "Developing the Thai Siriraj Psoriatic Arthritis Screening Tool and validating the Thai Psoriasis Epidemiology Screening Tool and the Early Arthritis for Psoriatic Patients questionnaire." Rheumatology international 36.10 (2016): 1459-1468.
8. Choe, Yong Beom, et al. "Usefulness of the Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation Questionnaire to Monitor Disease Activity in Management of Patients with Psoriasis: Findings from the EPI-PSODE Study." Annals of Dermatology 31.1 (2019): 29-36.
9. Coates, L. C., et al. "Assessment of two screening tools to identify psoriatic arthritis in patients with psoriasis." Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 32.9 (2018): 1530-1534.
10. Coates, Laura C., et al. "Group for research and assessment of psoriasis and psoriatic arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis." Arthritis & rheumatology 68.5 (2016): 1060-1071.
11. Coates, Laura C., et al. "Psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis: is all inflammation the same?." Seminars in arthritis and rheumatism. Vol. 46. No. 3. WB Saunders, 2016.
12. Costa, Carolina Zorzanelli, et al. "Semantic and psychometric validation of the Brazilian Portuguese version (PASE-P) of the Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation questionnaire." PloS one 13.10 (2018): e0205486.
13. Dewing, Kori A. "Management of patients with psoriatic arthritis." The Nurse Practitioner 40.4 (2015): 40-46.
14. Diagnoses axial spondyloarthritis according to Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) criteria.
15. Di Carlo, Marco, et al. "The 12-item psoriatic arthritis impact of disease questionnaire: construct validity, reliability, and interpretability in a clinical setting." The Journal of rheumatology 44.3 (2017): 279-285.
16. Duarte, Gleison Vieira, César Faillace, and Jozélio Freire de Carvalho. "Psoriatic arthritis." Best Practice & Research Clinical Rheumatology 26.1 (2012): 147-156.
17. Duruöz, Mehmet Tuncay, Canan Şanal Toprak, and Fırat Ulutatar. "Validation of the Toronto Psoriatic Arthritis Screen II (TOPAS II) questionnaire in a Turkish population." Rheumatology international 38.2 (2018): 255-259.
18. D'Angelo, Salvatore, et al. "Improvements in diagnostic tools for early detection of psoriatic arthritis." Expert review of clinical immunology 12.11 (2016): 1209-1215.
19. Estebarán, Jose Luis López, et al. "Prevalence and clinical features of psoriatic arthritis in psoriasis patients in Spain. Limitations of PASE as a screening tool." European Journal of Dermatology 25.1 (2015): 57-63.
20. Farrag, Dina A., Marwa K. Asaad, and Christine K. Ghobrial. "Evaluation of IL-34 in psoriasis and psoriatic arthritis patients: Correlation with disease activity and severity." The Egyptian Rheumatologist 39.1 (2017): 25-31.
21. Fernández-Ávila, Daniel Gerardo, et al. "Translation and validation of the Spanish version of the ToPAS (Toronto Psoriatic Arthritis Screening) questionnaire for use on patients with psoriatic arthritis in Dermatology clinics in Colombia." Revista Colombiana de Reumatología (English Edition) 24.2 (2017): 79-83.
22. Gisondi, P., et al. "Consensus on the management of patients with psoriatic arthritis in a dermatology setting." Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 32.4 (2018): 515-528.
23. Gladman, Dafna D. "Clinical features and diagnostic considerations in psoriatic arthritis." Rheum Dis Clin North Am 41.4 (2015): 569-79.
24. Gossec, L., et al. "European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update." Annals of the rheumatic diseases 75.3 (2016): 499-510.
25. Gubar, E. E., et al. "THU0304 Association of anxiety, depression and fatigue with disease activity, joints erosion and skin lesion severity in early psoriatic arthritis patients." (2018): 370-370.
26. Henes, Joerg C., et al. "High prevalence of psoriatic arthritis in dermatological patients with psoriasis: a cross-sectional study." Rheumatology international 34.2 (2014): 227-234.
27. Husni, M. Elaine, Joseph F. Merola, and Sara Davin. "The psychosocial burden of psoriatic arthritis." Seminars in arthritis and rheumatism. Vol. 47. No. 3. WB Saunders, 2017.
28. Härle, Peter, et al. "Sensitivity of the GEPARD patient questionnaire to identify psoriatic arthritis in patients with psoriasis in daily practice: The GEPARD-Life Study." Dermatology 232.5 (2016): 597-605.
29. Iragorri, Nicolas, and Eldon Spackman. "PP36 Early Diagnosis And Treatment Of Psoriatic Arthritis." International Journal of Technology Assessment in Health Care 34.S1 (2018): 79-80.
30. Jadon, Deepak R. "Psoriatic arthritis and seronegative spondyloarthropathies." Medicine 46.4 (2018): 237-242.
31. Kaeley, Gurjit S., et al. "Dactylitis: a hallmark of psoriatic arthritis." Seminars in arthritis and rheumatism. Vol. 48. No. 2. WB Saunders, 2018.
32. Kaeley, Gurjit S., et al. "Enthesitis: a hallmark of psoriatic arthritis." Seminars in arthritis and rheumatism. Vol. 48. No. 1. WB Saunders, 2018.
33. Karreman, Maren, et al. "SAT0572 Screening for PSA in Primary Care Psoriasis Patients with Musculoskeletal Complaints with Pest, Pase & Earp." (2015): 867-868.
34. Karreman, Maren C., et al. "Performance of screening tools for psoriatic arthritis: a cross-sectional study in primary care." Rheumatology 56.4 (2016): 597-602.
35. Karreman, Maren C., et al. "Prevalence of psoriatic arthritis in primary care patients with psoriasis." Arthritis & Rheumatology 68.4 (2016): 924-931.
36. Kehl, Amy S., Maripat Corr, and Michael H. Weisman. "Enthesitis: new insights into pathogenesis, diagnostic modalities, and treatment." Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ) 68.2 (2016): 312.
37. Köhm, M., et al. "AB0741 Detection of Psoriatic Arthritis in Patients with Psoriasis in Daily Routine Care Using Questionnaires for Diagnosis of Psoriatic Arthritis and Fluorescence-Optical Imaging Technique: Diagnostic Value for Detection of Subclinical Signs of Musculoskeletal Inflammation in Psoriasis?." (2016): 1158-1158.
38. Lapadula, Giovanni, et al. "Evidence-based algorithm for diagnosis and assessment in psoriatic arthritis: results by Italian DELphi in psoriatic Arthritis (IDEA)." Reumatismo 68.3 (2016): 126-136.
39. Leung, Ying Ying, et al. "Classification and Outcome Measures for psoriatic arthritis." Frontiers in medicine 5 (2018).
40. Li, Tzu-Hao, et al. "The current status and unmet needs in the management of psoriatic arthritis: Viewpoint from physicians in Taiwan." Journal of the Formosan Medical Association 117.5 (2018): 404-412.
41. Liu, Jung-Tai, et al. "Psoriatic arthritis: epidemiology, diagnosis, and treatment." World journal of orthopedics 5.4 (2014): 537.
42. Luchetti, Michele Maria, et al. "Clinical outcomes and feasibility of the multidisciplinary management of patients with psoriatic arthritis: two-year clinical experience of a dermo-rheumatologic clinic." Clinical rheumatology 37.10 (2018): 2741-2749.



## 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 и делать переносы вручную. Не используйте автоматическое форматирования заголовков, нумерацию (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 **ти-тульной**.

6. Для таблиц использовать только табличный редактор Word (для Windows), 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. Должно быть компактным, но не коротким (объемом от 100 до 250 слов). Под резюме после обозначения «Ключевые слова» помещается от 3 до 10 ключевых слов или коротких фраз, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи и могут быть опубликованы вместе с ре-

зюме. 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 ее 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 указать вклад в данную рукопись каждого автора в сопроводительном письме. Если авторство приписывается группе авторов, все члены группы должны отвечать всем критериям и требова-





ниям 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 представление 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 «Материалы и методы» и «Обсуждение». Кроме того, раздел «Заключение» не должен преувеличивать значимость полученных результатов.

### Этические аспекты

Исследования должны проводиться в соответствии с 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 «Материалы 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 «Материалы 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 специ-



альном 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 библиграфических 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. Рукописи принимаются на электронных носителях в редакции или на электронную почту: [dermrudn-fpk@yandex.ru](mailto: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](mailto:dermrudn-fpk@yandex.ru)



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, г. 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; karpova1979@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](http://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](http://www.venera-center.ru) и сайте Научной Электронной библиотеки [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru).**

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

Подписано в печать 18.11.2018.

Формат 60×88 1/8.

Печать офсетная. Бумага офсетная № 1.

Отпечатано в ИПК РУДН. Тел.: (495) 952-04-41.

Заказ 323. Тираж 2000 экз.



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](http://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](http://www.venera-center.ru) and the website of Science E-Library [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru).**

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 18/11/2018.

Format 60×84/8. Volume is 15.25 printed page.

Offset printing. Paper offset No. 1.

It is printed in the IPC RUDN. Ph.: (495) 952-04-41. The order 323.

Circulation is 2000 pieces.

