№ 3 (14) 2016

Вестник молодого учёного

Journal of Young Scientist

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Издается с 2012 года, ежеквартально.

Учредитель:
Ставропольский государственный медицинский университет

Территория распространения:
Российская Федерация

Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций
ПИ № ФС77-49267
от 4 апреля 2012 года.

Журнал включен в Реферативный журнал и Базы данных ВИНИТИ РАН и зарегистрирован в НЭБ (Научной электронной библиотеке) в базе данных РИНЦ (Российского индекса научного цитирования) на основании сублицензионного договора № 596-12/2012 от 21 декабря 2012 г.

E-mail:
vestnikm@stgma.ru

Ответственный редактор
Иваненко А. С.

Перевод:
Петросян В. С.
Джирова К. П.

Технический редактор
Рубцова Л. А.

Тираж: 650 экз.

Адрес редакции:
355017, Ставрополь, ул. Мира, 310

Телефоны:
(8652) 35-25-24; 35-32-29

Факс: (8652) 35-25-24

Главный редактор КОРОЙ П. В.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

АВАНЕСЯН ИННА БОРИСОВНА
кафедра русского языка

АСХАКОВ МАРАТ СОЛТАНОВИЧ
кафедра дерматовенерологии и косметологии с курсом ДПО

АТАНЕСЯН РОЗА АРТУРОВНА
кафедра факультетской педиатрии

ГОРОБЕЦ ОЛЬГА СЕРГЕЕВНА
кафедра русского языка

ГРИШИЛОВА ЕЛЕНА НИКОЛАЕВНА
кафедра пропедевтики стоматологических заболеваний

ДЖИРОВА КРИСТИНА ПЛАТОНОВНА
кафедра иностранных языков

ДОЛГАЛЕВ АЛЕКСАНДР АНАТОЛЬЕВИЧ
кафедра ортопедической стоматологии

КОШЕЛЬ ЕЛЕНА МИХАЙЛОВНА
кафедра акушерства и гинекологии

КУРЬЯНИНОВА ВИКТОРИЯ АЛЕКСАНДРОВНА
кафедра пропедевтики детских болезней

МИНАЕВ СЕРГЕЙ ВИКТОРОВИЧ
кафедра детской хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии

МУРАВЬЕВА АЛЛА АНАТОЛЬЕВНА
кафедра детской хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии

ОДИНЕЦ АЛЕКСЕЙ ВАСИЛЬЕВИЧ
кафедра дерматовенерологии и косметологии

ПЕТРОСЯН ВИКТОРИЯ СУРЕНОВНА
кафедра иностранных языков

САНЕЕВА ГАЛИНА АЛЕКСАНДРОВНА
кафедра эндокринологии, детской эндокринологии и диабетологии

ТИТОРЕНКО МАРИНА ВЛАДИМИРОВНА
кафедра инфекционных болезней с курсом фтизиатрии

ХРИПУНОВА АЛЕСЯ АЛЕКСАНДРОВНА
кафедра общественного здоровья, организации здавоохранения и медицинской информации

СОДЕРЖАНИЕ / CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL RESEARCH

ПЕДИАТРИЯ / PEDIATRICS

С. В. ДОЛБНЯ, А. Н. КАСЬЯНОВА, Л. С. АЛАВЕРДЯН, А. В. ЯГУПОВА, В. А. КУРЬЯНИНОВА, Р. А. АТАНЕСЯН
ВЛИЯНИЕ ОТЯГОЩЁННОГО ТЕЧЕНИЯ АНТЕНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА НА ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ 3

S. V. DOLBNYA, A. N. KASYANOVA, L. S. ALAVERDYAN, A. V. YAGUPOVA, V. A. KURYANINOVA, R. A. ATANESYAN
INFLUENCE OF BURDENED COURSE OF ANTENATAL PERIOD ON VITAMIN D PROVISION IN CHILDREN DURING THE FIRST MONTHS OF LIFE

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ / INTERNAL DISEASES

В. Д. САРИТХАЛА, П. В. КОРОЙ
КОНЦЕНТРАЦИЯ ОСТЕОКАЛЬЦИНА В КРОВИ У ЖЕНЩИН С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ 7

V. D. SARITHALA, P. V. KOROY
CONCENTRATION OF OSTEOCALCIN IN THE BLOOD OF WOMEN WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

ОБЗОР / REVIEW

М. С. АСХАКОВ, Н. В. ЧЕБОТАРЁВА
СКРЫТЫЕ ФОРМЫ СИФИЛИСА. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ СИФИЛИСА 11

M. S. ASKHAKOV, N. V. CHEBOTARYOVA
LATENT FORMS OF SYPHILIS. BASIC PRINCIPLES OF DIAGNOSIS AND THERAPY OF SYPHILIS

Л. В. УХИНА, О. С. МИНАЕВА
КРЫМ-КОНГО ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА В СЕВЕРО-КАВКАЗСКОМ И ЮЖНОМ РЕГИОНАХ РОССИИ 16

L. V. UKCHINA, O. S. MINAEVA
CRIMEAN-CONGO HEMORRHAGIC FEVER IN THE NORTH CAUCASUS AND SOUTHERN REGIONS OF RUSSIA

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

А. В. РЫБАС
ИСТИННАЯ ПОЛИЦИТЕМИЯ 19

A. V. RYBAS
POLYCYTHEMIA VERA

Я. М. МАРЧЕНКО
МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА 25

Y. M. MARCHENKO
MULTIPLY MYELOMA

П. В. КОРОЙ
ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С В ПРАКТИКЕ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА 30

P. V. KOROY
CHRONIC HEPATITIS C IN PRACTICE OF GASTROENTEROLOGIST

М. С. АСХАКОВ, В. В. ЧЕБОТАРЁВ
ТРЕТИЧНЫЙ ПЕРИОД СИФИЛИСА (SYPHILIS TERTIARIA) 37

M. S. ASKHAKOV, V. V. CHEBOTARYOV
TERTIARY PERIOD OF SYPHILIS (SYPHILIS TERTIARIA)

ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ / NOTES FROM PRACTICE

Я. М. МАРЧЕНКО, М. А. МУРЗАБЕКОВА, Ю. С. НЕРЕДЬКО
ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ С АУТОИММУННЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ 42

Y. M. MARCHENKO, M. A. MURZABEKOVA, Y. S. NEREDKO
MANAGEMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA AND AUTOIMMUNE COMPLICATIONS

КЛИНИЧЕСКИЕ РАЗБОРЫ / CLINICAL ANALYSES

А. В. ЯГОДА
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КРОВОХАРКАНЬЯ У БОЛЬНОЙ С ЛЁГОЧНЫМ ГРАНУЛЕМАТОЗОМ 45

A. V. YAGODA
CLINICAL CASE OF HEMOPTYSIS IN PATIENT WITH PULMONARY GRANULOMATOSIS

НОВОСТИ ДИССЕРТАЦИОННЫХ СОВЕТОВ / NEWS FROM DISSERTATIONAL COUNCILS 48

УДК 615.356:616-053.3

ВЛИЯНИЕ ОТЯГОЩЁННОГО ТЕЧЕНИЯ АНТЕНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА НА ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ

С. В. Долбня, А. Н. Касьянова, Л. С. Алавердян, А. В. Ягупова, В. А. Курьянинова, Р. А. Атанесян

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Ставрополь

Изучение метаболизма витамина D продолжается уже более 100 лет, со времени открытия E. V. McCollum и соавт. в 1913 году некоего «жирорастворимого фактора роста» [6, 7]. В последние годы широко обсуждаются как «классические», так и «неклассические» эффекты витамина D, обусловленные его воздействием на специфические VDR-рецепторы, присутствующие во многих органах.

Данные зарубежных исследований, целью которых было определение обеспеченности населения холекальциферолом, свидетельствуют, что гиповитаминоз D присутствует почти у половины жителей Земли [17-19].

Долбня Светлана Викторовна, ассистент кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: 89280082660, e-mail: svet-lana.dolbnya@yandex.ru

Касьянова Анна Николаевна, студентка педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: 89064749497, e-mail: a.nicolaevnakasjanova@yandex.ru

Алавердян Лилит Самвеловна, ассистент кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: 89283443549, e-mail: samvelovnaa@mail.ru

Ягупова Анастасия Валерьевна, ассистент кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: 89064791886, e-mail: yagupova.anastasya@yandex.ru

Курьянинова Виктория Александровна, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: 89282938069, e-mail: vichkak@mail.ru

Атанесян Роза Артуровна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: 89283770998, e-mail: rozaatanesyan@rambler.ru

Уровень обеспеченности организма витамином D зависит от географического положения территории, времени года, продолжительности солнечной инсоляции и ряда других факторов. По данным работ, проведённых в США, витамин D практически не синтезируется в регионах, расположенных выше 35° северной широты [1, 23]. Очевидно, что большая часть территории России, включая Ставропольский край, расположена в зоне высокого риска развития недостаточности витамина D.

Поскольку VDR-рецепторы и активность 1α-гидроксилазы обнаружены в тканях таких органов как яичники, матка, плацента, гипофиз, то очевидна ассоциация витамина D с репродуктивным здоровьем [11, 24]. Существуют доказательства того, что $1,25(OH)_2D$ регулирует выделение и секрецию хорионического гонадотропина человека в синтициотрофобласте и увеличивает плацентарное производство половых стероидов. Кальцитриол способствует транспорту кальция в плаценту, стимулирует выделение плацентарного лактогена, а также регулирует экспрессию гена HOXA10 в стромальных клетках эндометрия [9, 10, 14, 22]. Экспрессия HOXA10 имеет значение для пролиферации эндометрия и позволяет улучшить восприимчивость к имплантации [8, 14].

Исследование L. M. Bodnar и соавт. [25] показало увеличение частоты преждевременных родов на 17 % среди темнокожих женщин без сопутствующего хориоамнионита с уровнем витамина D менее 15 нг/мл. Связь между дефицитом витамина D и преждевременными родами опосредована возникновением осложнений беременности – преэклампсии, плацентарной недостаточности, бактериального вагиноза и др. [13, 15, 21].

Новорождённые и дети раннего возраста представляют особую группу риска по развитию дефицита витамина D из-за относительно больших потребностей в нём, вызванных высокими темпами роста и минерализации скелета [4, 5].

Дети первых месяцев жизни имеют уровень витамина D, накопленный внутриутробно, следовательно, особого внимания требует анализ возможных факторов риска развития гиповитаминоза D среди детей данной возрастной группы [4, 20].

Учитывая данные литературы о тесной связи обеспеченности холекальциферолом детей раннего возраста с течением беременности у матери [2, 12], нами проведено исследование влиянии отягощённого антенатального анамнеза на обеспеченность витамином D у детей. Обеспеченность витамином D и частота его дефицита среди детей этой возрастной группы на Юге России до настоящего времени не анализировалась.

Целью работы явился анализ влияния неблагоприятного течения беременности на обеспеченность витамином D детей первых месяцев жизни.

Материалы и методы исследования. На базе ЛПУ г. Ставрополя проведено клинико-анамнестическое и лабораторно-инструментальное обследование 18 детей в возрасте от 1 до 2 месяцев. Анализировалась обеспеченность витамином D с учётом антенатального анамнеза, регистрировалось наличие сопутствующей патологии у матери и течение настоящей беременности, а также гестационный срок рождения детей.

Критериями включения детей в исследование являлись: соответствующий возраст (второй месяц жизни), удовлетворительное состояние на момент исследования, отсутствие генетических синдромов, наличие информированного согласия родителей. Критериями исключения из исследования были: наличие установленного диагноза рахит, нарушения печеночной и/или почечной функции, выявление гипотрофии 2-3 степени, синдрома мальабсорбции.

Обеспеченность организма витамином D проводили путём определения содержания 25(OH)D в сыворотке крови методом конкурентного хемилюминесцентного иммуноанализа (CLIA) на аппарате Liaison DiaSorin Pleutschland GmbH, Германия (реактив LIAISON® 25OH Vitamin D TOTAL Assay).

Оценку результатов осуществляли в соответствии с рекомендациями Международного общества эндокринологов (2011): дефицит витамина D – 25(OH)D менее 20 нг/мл (менее 50 нмоль/л); недостаточность витамина D – 21-29 нг/мл (51-75 нмоль/л); нормальное содержание витамина D – 30-100 нг/мл (76-250 нмоль/л). Концентрация ниже 10 нг/мл (менее 25 нмоль/л) интерпретируется как тяжелый дефицит витамина D. Уровень более 100 нг/мл (более 250 нмоль/л) расценивают как избыток витамина D [3, 16].

Математическая обработка материалов исследования осуществлялась с помощью пакета программ STATISTICA 10.0 и AtteStat. Для выяснения типа распределения данных использовали тест Шапиро-Уилка. Для непараметрических количественных данных определяли медиану, а также 25-й и 75-й квартили. Для оценки межгрупповых различий при анализе количественных непараметрических данных использовали U-тест Вилкоксона-Манна-Уитни с поправками для малых выборок: если один из показателей был менее 4, то вводилась поправка Йейтса, а в том случае, если один из показателей был менее 4, а общее число показателей менее 30, использовался критерий Фишера. Для выявления связей между качественными данными использовали критерий Пирсона (χ^2). Различия считались статистически достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Анализ общей обеспеченности витамином D показал, что уровень кальцидиола сыворотки детей второго месяца жизни составляет 13,8 [8,4-20,6] нг/мл, что является чрезвычайно низким показателем. Среди общей группы 17 детей (94,4 %) родились доношенными и 1 ребенок (5,6 %) – недоношенным. Медиана уровня обеспеченности витамином D детей, родившихся в срок, составляла 13,2 [8,5-15,4] нг/мл, у недоношенного младенца – 4,6 нг/мл.

Изучение анамнеза матерей обследованных детей в возрасте от 1 до 2 месяцев показало, что 5 (27,8 %) из них имели гинекологическую патологию, а 44,4 % женщин страдали хроническими соматическими заболеваниями. Обеспеченность витамином D детей второго месяца жизни, появившихся на свет от матерей, страдающих хронической соматической патологией, составляла 9,5 [5,3-16,6] нг/мл, уровень холекальциферола у детей, рождённых здоровыми матерями, был несколько выше – 14,5 [8,5-23,1] нг/мл (p=0,2).

Течение настоящей беременности являлось патологическим в первом триместре у 77,8 % будущих матерей, во втором триместре в 50,0 % случаев и в третьем триместре у 44,4 % женщин.

В сроке гестации до 12 недель наиболее часто встречались угроза самопроизвольного прерывания беременности и различные соматические заболевания матери. Во втором и третьем триместрах наблюдались угроза прерывания беременности, анемия, изолированное повышение артериального давления и преэклампсия.

В таблице 1 представлена структура патологии беременности у матерей обследованных детей второго месяца жизни (при сочетанной патологии в одном из триместров выбирался ведущий компонент).

Таблица 1

Структура патологии беременности у матерей детей 2-го месяца жизни

Осложнение беременности	1-й триместр гестации		2-й триместр гестации		3-й триместр гестации	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Тяжёлый токсикоз первой половины беременности	1	7,1 %	-	-	-	-
Угроза прерывания беременности	7	50,0 %	2	22,2 %	1	12,5 %
Анемия	1	7,1 %	2	22,2 %	1	12,5 %
Повышение АД	1	7,1 %	2	22,2 %	2	25,0 %
Преэклампсия	-	-	2	22,2 %	3	37,5 %
Фетоплацентарная недостаточность	-	-	-	-	1	12,5 %
Экстрагенитальная патология	4	28,6 %	1	11,1 %	-	-
ВСЕГО	14	100,0 %	9	100,0 %	8	100,0 %

В общей группе у 14 матерей (77,8 %) детей, обследованных нами в возрасте от 1 до 2 месяцев, наблюдалось патологическое течение беременности и лишь в 4 случаях (22,2 %) беременность протекала нормально.

У детей, родившихся от матерей с неотягощённым течением беременности, медиана 25(OH)D сыворотки составляла 23,2 [17,8-25,6] нг/мл, при наличии в анамнезе патологии беременности медиана 25(OH)D равнялась 9,5 [6,3-14,5] нг/мл, различия носили достоверный характер (p=0,01).

На рисунке 1 показана структура обеспеченности витамином D детей второго месяца жизни в зависимости от течения беременности у матери.

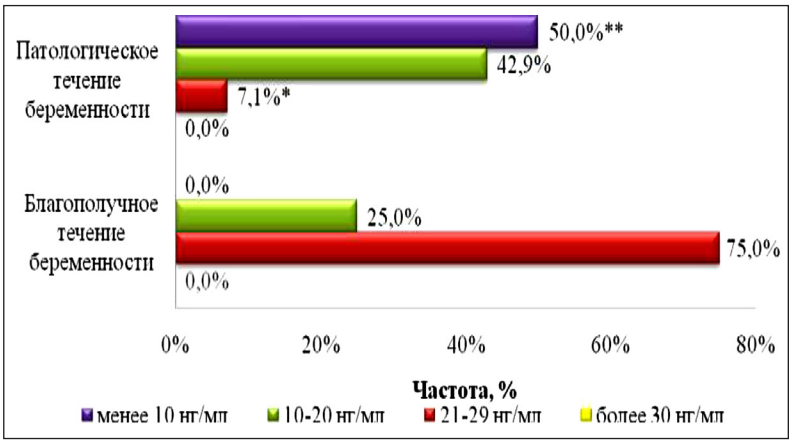


Рис. 1. Обеспеченность витамином D детей второго месяца жизни в зависимости от течения беременности у матери (* – p<0,05; ** – p<0,02 между группами обследованных).

Ни один ребёнок второго месяца жизни не продемонстрировал удовлетворительной обеспеченности витамином D: недостаточность холекальциферола выявлена у 75,0 % младенцев, рождённых от физиологической беременности и в 7,1 % случаев – от патологической беременности (p<0,05), дефицит от 10 до 20 нг/мл определялся у 25,0 % детей от нормальной беременности и в 42,9 % случаев – от осложненной беременности. Тяжёлый дефицит витамина D наблюдался только у детей, рождённых матерями с патологией течения беременности (p<0,02).

Заключение. Проведённое исследование демонстрирует, что дети первых месяцев жизни Ставропольского края имеют крайне низкие показатели обеспеченности витамином D, причём ни у одного ребёнка, включённого в исследование, не было выявлено оптимального уровня кальцидиола сыворотки.

Патологическое течение беременности и наличие у матерей хронических соматических заболеваний является значимым антенатальным фактором формирования тяжёлого дефицита витамина D в последующем. Дети, рождённые от матерей с патологическим течением беременности составляют группу повышенного риска по формированию гиповитаминоза D в раннем детстве. Очевидно, что профилактика гиповитаминоза D у детей должна начинаться антенатально, при этом необходима дотация рациона беременных фортифицированными продуктами питания и препаратами холекальциферола.

Литература

1. Громова, О. А. Витамин D – смена парадигмы / О. А. Громова, И. Ю. Торшин; под ред. акад. РАН Е. И. Гусева, проф. И. Н. Захаровой – М.: ТОРУС ПРЕСС, 2015. – 464 с.
2. Дмитриева, Ю. А. Факторы риска и особенности течения рахита у детей раннего возраста в современных условиях: автореф. дис. ... канд. мед .наук / Ю. А. Дмитриева – М., 2011. – 25 с.
3. Захарова, И. Н. Недостаточность и дефицит витамина D: что нового? / И. Н. Захарова, Ю. А. Дмитриева, С. В. Яблочкова, Е. А. Евсеева // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 134-140.
4. Захарова, И. Н. Результаты многоцентрового исследования «Родничок» по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России / И. Н. Захарова, С. В. Мальцев, Т. Э. Боровик, [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2015. – Т. 94, № 1. – С. 62-67.
5. Коровина, Н. А. Современные представления о физиологической роли витамина D у здоровых и больных детей / Н. А. Коровина, И. Н. Захарова, Ю. А. Дмитриева // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2008. – Т. 87, № 2. – С. 124-129.
6. Мальцев, С. В. Метаболизм витамина D и пути реализации его основных функций / С. В. Мальцев, Г. Ш. Мансурова // Практическая медицина. – 2014. – Том 9, № 85. – С. 12-18.
7. Шварц, Г. Я. Витамин D и D-гормон. – М.: Анахарсис, 2005. – 152 с.
8. Bagot, C. N. Alteration of maternal Hoxa10 expression by in vivo gene transfection affects implantation / C. N. Bagot, P. J. Troy, H. S. Taylor // Gene Therapy. – 2000. – Vol. 7. – P. 1378-1384.
9. Barrera, D. Calcitriol affects hCG gene transcription in cultured human syncytiotrophoblasts / D. Barrera, E. Avila, G. Hernandez [et al.] // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2008. – Vol. 6. – P. 3.
10. Barrera, D. Estradiol and progesterone synthesis in human placenta is stimulated by calcitriol / D. Barrera, E. Avila, G. Hernandez [et al.] // J. Ster. Biochem. Molec. Biol. – 2007. – Vol. 103. – P. 529-532.
11. Bodnar, L. M. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant

women residing in the northern United States and their neonates / L. M. Bodnar, H. N. Simhan, R. W. Powers [et al.] // J. Nutr. – 2007. – Vol. 137, № 2. – P. 447-452.
12. Bodnar, L. M. Prepregnancy obesity predicts poor vitamin D status in mothers and their neonates / L. M. Bodnar, J. M. Catov, J. M. Roberts [et al.] // J. Nutr. – 2007. – Vol. 137, № 11. – P. 2437-2442.
13. Bodnar, L. M. The prevalence of preterm birth and season of conception / L. M. Bodnar, H. N. Simhan // Paediatr. Perinat. Epidemiol. – 2008. – Vol. 22, № 6. – P. 538-545.
14. Du, H. Direct regulation of HOXA10 by 1,25(OH)$_2$D3 in human myelomonocytic cells and human endometrial stromal cells / H. Du, G.S. Daftary, S. I. Lalwani [et al.] // Mol. Endocrin. – 2005. – Vol. 19. – P. 2222-2233.
15. Hensel, K. J. Pregnancy-specific association of vitamin D deficiency and bacterial vaginosis / K. J. Hensel, T. M. Randis, S. E. Gelber [et al.] // Amer. J. Obst. Gyn. – 2011. – Vol. 204, № 1. – P. 41.e1-9.
16. Holick, M. F. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline / M. F. Holick, N. C. Binkley, H. A. Bischoff-Ferrari [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96, № 7. – P. 1911-1930.
17. Holick, M. F. Vitamin D deficiency / M. F. Holick // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357. – P. 266-281.
18. Holick, M. F. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application / M. F. Holick // Ann. Epidemiol. – 2009. – Vol. 19, № 2. – P. 73-78.
19. Holick, M. F. Vitamin D: extraskeletal health / M. F. Holick // Rheum. Dis. Clin. North Am. – 2012. – Vol. 5. – P. 95-105.
20. Rigo, J. Enteral calcium, phosphate and vitamin D requirements and bone mineralization in preterm infants / J. Rigo, C. Pieltain, B. Salle, J. Senterre // Acta Paediatr. – 2007. – Vol. 96, № 7. – P. 969-974.
21. Shand, A. W. Maternal vitamin D status in pregnancy and adverse pregnancy outcomes in a group at high risk for pre-eclampsia / A. W. Shand, N. Nassar, P. Von Dadelszen [et al.] // BJOG: An Intern. J. Obst. Gynaecol. – 2010. – Vol. 117, № 13. – P. 1593-1598.
22. Stephanou, A. Regulation of human placental lactogen expression by 1,25-dihydroxyvitamin D3 / A. Stephanou, R. Ross, S. Handwerger // Endocrinol. – 1994. – Vol. 135, № 6. – P. 2651-2656.
23. Webb, A. R. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin / A. R. Webb, L. Kline, M. F. Holick // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1988. – Vol. 67. – P. 373-378.
24. Yoshizawa, T. Mice lacking the vitamin D receptor exhibit impaired bone formation, uterine hypoplasia and growth retardation after weaning / T. Yoshizawa, Y. Handa, Y. Uematsu [et al.] // Nat Genet. – 1997. – Vol. 16, № 4. – P. 391-396.
25. Zhang, C. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus / C. Zhang, C. Qiu, F. B. Hu [et al.] // PLoS One. – 2008. – Vol. 3, № 11. – P. 3753.

ВЛИЯНИЕ ОТЯГОЩЁННОГО ТЕЧЕНИЯ АНТЕНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА НА ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ

С. В. ДОЛБНЯ, А. Н. КАСЬЯНОВА,
Л. С. АЛАВЕРДЯН, А. В. ЯГУПОВА,
В. А. КУРЬЯНИНОВА, Р. А. АТАНЕСЯН
Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь

В работе проанализировано влияние неблагоприятного течения беременности на обеспеченность витамином D 18 детей второго месяца жизни. Подчёркнуто значение антенатальных факторов риска (угрозы прерывания беременности, поздних гестозов, хронической фетоплацентарной недостаточности, соматической патологии матери и др.) на формирование депо холекальциферола у плода. При наличии в анамнезе неблагоприятного течения беременности у детей на втором месяце жизни в 50 % случаев отмечается тяжёлый дефицит витамина D, требующий медикаментозной коррекции.

Ключевые слова: беременность, патологическое течение, дети раннего возраста, холекальциферол, недостаточность, дефицит витамина D

INFLUENCE OF BURDENED COURSE OF ANTENATAL PERIOD ON VITAMIN D PROVISION IN CHILDREN DURING THE FIRST MONTHS OF LIFE

S. V. DOLBNYA, A. N. KASYANOVA,
L. S. ALAVERDYAN, A. V. YAGUPOVA,
V. A. KURYANINOVA, R. A. ATANESYAN
Stavropol State Medical University, Stavropol

The paper analyzes the influence of adverse pregnancy on provision of vitamin D of 18 children of the second month of life. The value of antenatal risk factors (threats of abortion, late gestosis, chronic placental insufficiency, somatic pathology mother and others.) on the formation of a depot of cholecalciferol in the fetus is emphasized. With a history of adverse pregnancy in children in the second month of life there is a heavy shortage of vitamin D in 50 % of cases, which requires medical correction.

Key words: pregnancy, pathological course, young children, cholecalciferol, failure, vitamin D deficiency

УДК 616.72-002-055.2.15:546.41

КОНЦЕНТРАЦИЯ ОСТЕОКАЛЬЦИНА В КРОВИ У ЖЕНЩИН С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

В. Д. Саритхала, П. В. Корой

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь

Остеопороз – системное заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани, следствием чего являются повышенный риск переломов и ухудшение качества жизни пациентов. В последние годы особый интерес вызывает вторичный остеопороз, являющийся осложнением многих заболеваний, в том числе ревматологического профиля. Воспалительный процесс, лежащий в основе ревматоидного артрита (РА), может запускать нарушения метаболизма костной ткани и увеличивать риск развития остеопороза, что рассматривается как показатель тяжести и активности заболевания [9].

При ревматоидном артрите остеопороз, проявляемый сниженной минеральной плотностью костной ткани, формируется не только локально, в области воспаленных суставов, но и системно, что позволяет характеризовать его как частое внесуставное проявление болезни [1, 12, 14]. Остеопороз у пациентов с ревматоидным артритом встречается в 2-4 раза чаще, чем в общей популяции, а шансы его появления увеличены как у мужчин, так и у женщин, а также во всех возрастных группах [13]. Предполагается, что провоспалительные медиаторы, сниженная функциональная активность, длительность заболевания, пол, менопаузальный статус, а также применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и особенно глюкокортикоидов способствуют нарушению метаболизма и доминированию отрицательного репаративного баланса в костях при ревматоидном артрите [4, 12, 13].

Метаболизм костной ткани характеризуется двумя одновременно протекающими разнонаправленными процессами: образованием новой костной ткани остеобластами и резорбцией старой кости при участии остеокластов. Считается, что в основе развития остеопороза на фоне ревматоидного артрита лежит повышенная цитокин-опосредованная костная резорбция, сопровождающаяся гиперактивацией остеокластов и усиленной продукцией маркеров резорбции кости и коррелирующая с клинико-лабораторными составляющими активности ревматоидного артрита [1, 4, 8, 9, 15, 16]. Влияние заболевания на маркеры костеобразования до конца не установлено, так как зачастую результаты исследований носят противоречивый характер. Имеется мнение о подавлении процессов костного формирования при ревматоидном артрите [5, 7] или высказывается точка зрения о возможном (ожидаемом) компенсаторном увеличении образования костной ткани [2, 3, 4].

К маркерам костеобразования относятся костная щелочная фосфатаза, остеокальцин, паратгормон, кальцитонин, кальцитриол и др. Остеокальцин – витамин К-зависимый неколлагеновый белок, специфичный для костной ткани и дентина, синтезируется преимущественно остеобластами и включается во внеклеточный матрикс костной ткани. Он рассматривается как один из самых информативных биохимических маркеров формирования кости и скорости «костного оборота». В литературе имеются противоречивые данные об уровнях остеокальцина у больных ревматоидным артритом: имеются сообщения о сниженном, нормальном или повышенном сывороточном содержании медиатора, что, по-видимому, обусловлено гетерогенностью вовлечения костной ткани при ревматоидном артрите или связано с различиями в длительности и активности заболевания [1, 2, 4-7, 14].

Целью исследования явилось изучение сывороточного содержания остеокальцина у женщин с различными клиническими вариантами ревматоидного артрита.

Материал и методы исследования. Обследовано 74 больных ревматоидным артритом в возрасте от 20 до 66 лет (средний возраст 51,03±1,25 лет), находившихся на обследовании и лечении в ревматологическом отделении и ревматологическом кабинете ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница». Критерии включения: женский пол, возраст

Саритхала Виджайа Джавахар, аспирант кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89887422198; e-mail: jay_sv2006@yahoo.com

Корой Павел Владимирович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89282938068; e-mail: paule75@yandex.ru

18 лет и старше, наличие ревматоидного артрита, согласие на участие в исследовании, отсутствие приема глюкокортикоидов в течение 3 месяцев до включения в исследование, постоянный прием НПВП в стабильной дозе. Критерии исключения: наличие заболеваний, влияющих на метаболизм костной ткани (гиперкортицизм, гипогонадизм, заболевания паращитовидных и щитовидных желез, сахарный диабет, системные заболевания соединительной ткани, заболевания крови, злокачественные новообразования, синдром мальабсорбции, синдром длительной неподвижности, хроническая почечная недостаточность), прием антиостеопоротических препаратов (препаратов кальция, витамина D, эстрогенов и др.), прием генно-инженерных биологических препаратов, отказ от участия в исследовании. Группу контроля составили 19 женщин, сопоставимых по возрасту, физическому развитию и сопутствующей патологии и не имевших ревматоидного артрита или других аутоиммунных заболеваний.

Диагноз ревматоидного артрита устанавливался согласно классификационным критериям ACR/EULAR (2010). Клиническая характеристика больных в соответствии с классификацией, принятой Ассоциацией ревматологов России, представлена в таблице 1. Как видно из таблицы, преобладали лица старше 50 лет, имеющие позднюю стадию заболевания и характеризующиеся наличием ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) в крови, а также высокой степенью активности. Длительность суставного синдрома была равной 9,33±0,52 лет. Среднее содержание РФ IgM и АЦЦП в сыворотке крови составило 131,50±10,08 МЕ/мл и 242,55±22,52 ед/мл соответственно. Средние значения шкалы DAS28 у пациентов равнялись 5,22±0,09. У большинства больных была диагностирована эрозивная форма болезни, III-я рентгенологическая стадия, II и III функциональные классы. У 23 % женщин определялись системные проявления (преимущественно ревматоидные узелки), в $^{2}/_{3}$ случаев имелись осложнения заболевания (вторичный остеоартроз).

Обследование соответствовало требованиям Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов. Все обследованные дали информированное согласие на проведение исследования.

Лабораторное исследование включало определение сывороточных уровней остеокальцина методом иммуноферментного анализа.

При статистической обработке использовали однофакторный дисперсионный анализ с вычислением t-критерия Стьюдента, корреляционный анализ с вычислением критерия Пирсона. Достоверными считали результаты при уровне значимости различий $p \leq 0,05$.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ревматоидным артритом

Показатель	Количество больных, % (n)
Возраст (лет):	
< 50 лет	39,2 % (29)
≥ 50 лет	60,8 % (45)
Клиническая стадия:	
ранняя	1,4 % (1)
развернутая	16,2 % (12)
поздняя	82,4 % (61)
Иммунологическая характеристика:	
серопозитивный (РФ есть)	87,8 % (65)
серонегативный (РФ нет)	12,2 % (9)
АЦЦП-позитивный	75,7 % (56)
АЦЦП-негативный	24,3 % (18)
Степень активности (по показателям DAS28):	
средняя	32,4 % (24)
высокая	67,6 % (50)
Рентгенологическая стадия:	
стадия I	2,7 % (2)
стадия II	13,5 % (10)
стадия III	68,9 % (51)
стадия IV	14,9 % (11)
Наличие костных эрозий:	
эрозивный РА	89,2 % (66)
неэрозивный РА	10,8 % (8)
Функциональный класс:	
I	1,4 % (1)
II	48,6 % (36)
III	50,0 % (37)
Системные проявления:	
есть	23,0 % (17)
нет	77,0 % (57)
Осложнения:	
есть	66,2 % (49)
нет	33,8 % (25)

Результаты и обсуждение. Средние значения остеокальцина у женщин с ревматоидным артритом и в группе контроля соответствовали норме, тем не менее при ревматоидном артрите содержание остеокальцина в крови было достоверно ниже (p=0,002) (табл. 2). Концентрация остеокальцина в крови менее нижнего лимита нормы отмечалась у 23 % пациентов и составила 9,63±0,59 нг/мл. Значения остеокальцина выше диапазона нормы у больных ревматоидным артритом зарегистрированы не были.

Содержание остеокальцина в крови не было сопряжено с клинической стадией заболевания. Достоверной зависимости значений костного метаболита от наличия или отсутствия ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллиновому пептиду выявлено не было.

В случаях высокой активности воспалительного процесса по данным индекса DAS28 сывороточная концентрация остеокальцина была достоверно меньше (p=0,029), чем при умеренной активности ревматоидного артрита. Медиатор костной ткани не коррелировал с уровнем СОЭ и

С-реактивного белка, а также не зависел от тяжести рентгенологических изменений суставов, в том числе наличия или отсутствия эрозий.

Таблица 2

Содержание остеокальцина у больных ревматоидным артритом

Группы обследованных	Остеокальцин (нг/мл)
Контроль, n=19 Ревматоидный артрит, n=74	29,05±1,31 22,04±1,07 *
Ранняя/развернутая стадия РА, n=13 Поздняя стадия РА, n=61	22,46±2,04 21,95±1,23
Серопозитивный РА, n=65 Серонегативный РА, n=9	21,53±1,07 25,77±4,07
АЦЦП-позитивный РА, n=61 АЦЦП-негативный РА, n=13	22,16±1,24 21,69±2,13
Средняя активность РА, n=24 Высокая активность РА, n=50	25,37±1,70 20,44±1,30 *
Рентген-стадия I/II, n=12 Рентген-стадия III/IV, n=62	23,50±1,91 21,76±1,22
Неэрозивный РА, n=8 Эрозивный РА, n=66	22,16±2,31 22,03±1,17
Функциональный класс I/II, n=37 Функциональный класс III, n=37	24,14±1,31 19,94±1,63 *
Системные проявления РА –, n=57 Системные проявления РА +, n=17	21,73±8,97 23,10±2,46
Осложнения РА –, n=25 Осложнения РА +, n=49	22,41±1,79 21,86±1,34
РА (пременопауза), n=29 РА (постменопауза), n=45	20,61±1,75 22,97±1,34

Примечание. * – p<0,05 между группами обследованных.

Высокие градации функционального класса заболевания характеризовались достоверно более низким содержанием остеокальцина в крови (p=0,048). Наличие системных проявлений или осложнений ревматоидного артрита не влияло на динамику сывороточного остеокальцина.

Анализ маркера костного метаболизма в зависимости от наличия или отсутствия менопаузы показал, что значения остеокальцина были сопоставимыми в обеих группах больных без каких-либо значимых межгруппых различий.

Заключение. Результаты проведённого исследования подтверждают тезис, что увеличение костной резорбции при ревматоидном артрите не сопровождается ожидаемым компенсаторным увеличением формирования кости [10, 11]. Достоверно более низкие значения остеокальцина у больных по сравнению с контролем, а также уровни остеокальцина ниже диапазона нормы у части пациентов свидетельствуют о субклиническом нарушении костного ремоделирования, которое в последующем может привести к развитию генерализованного остеопороза.

Нарушение метаболизма костной ткани у женщин с ревматоидным артритом в виде сниженного сывороточного содержания остеокальцина сопряжено с активностью и функциональным классом заболевания. Уменьшенная концентрация остеокальцина в крови при ревматоидном артрите свидетельствует о недостаточном усилении процесса формирования кости в ответ на активизацию ее резорбции, что диктует необходимость оценки биохимических маркеров костного метаболизма как предикторов раннего развития остеопороза с целью соответствующей коррекции лечения ревматоидного артрита.

Литература

1. Антонова, С. М. Некоторые показатели метаболизма костной ткани у больных ранним ревматоидным артритом / С. М. Антонова, О. В. Бугрова, И. А. Александрова, Н. А. Овчинникова // Научно-практич. ревматол. – 2010. – № 4. – С. 48-53.
2. Раскина, Т. А. Результаты исследования биохимических маркеров костного метаболизма у мужчин с ревматоидным артритом / Т. А. Раскина, М. В. Летаева // Современ. ревматол. – 2013. – № 4. – С. 18-22.
3. Тотров, И. Н. Механизмы развития остеопороза у больных ревматоидным артритом: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / И. Н. Тотров. – Ярославль, 2006. – 38 с.
4. Трусов, В. В. Клиническая оценка динамики состояния кальцийрегулирующих систем при ревматоидном артрите / В. В. Трусов, Л. И. Баженов, М. А. Филимонов // Проблемы экспертизы в медицине. – 2005. – Т. 5, № 3. – С. 49-51.
5. Aschenberg, S. Catabolic and anabolic periarticular bone changes in patients with rheumatoid arthritis: a computed tomography study on the role of age, disease duration and bone markers / S. Aschenberg, S. Finzel, S. Schmidt, S. Kraus, K. Engelke, M. Englbrecht, J. Rech, G. Schett // Arthritis Res. Ther. – 2013. – Vol. 15. – P. R62.
6. Batmaz, İ. Serum osteocalcin, bone alkaline phosphatase and cathepsin K levels of patients with postmenopausal rheumatoid arthritis: correlation with disease activity and joint damage / İ. Batmaz, G. Çakirca, M. A. Sariyildiz, B. Dilek, N. Mete, C. Hamidi, M. Bozkurt, M. Yildiz, C. Polat, R. Çevik // Acta. Medica. Mediterranea. – 2014. – Vol. 30. – P. 397-401.
7. Gheita, T. Impaired bone formation and osteoporosis in postmenopausal elderly onset rheumatoid arthritis patients / T. Gheita, S. Fawzy, A. Rizk, H. Hussein // The Egyptian Rheumatologist. – 2011. – Vol. 33. – P. 155-162.
8. Guler-Yuksel, M. Changes in bone mineral density in patients with recent onset, active rheumatoid arthritis / M. Guler-Yuksel, J. Bijsterbosch, Y. P. M. Goekoop-Ruiterman, J. K. de Vries-Bouwstra, H. M. Hulsmans,

W. M. de Beus, K. H. Han, F. C. Breedveld, B. A. Dijkmans, C. F. Allaart, W. F. Lems // Ann. Rheum. Dis. – 2008. – Vol. 67, № 6. – P. 823-828.
9. Guler-Yuksel, M. Changes in hand and generalised bone mineral density in patients with recent-onset rheumatoid arthritis / M. Guler-Yuksel, C. F. Allaart, Y. P. Goekoop-Ruiterman, J. K. de Vries-Bouwstra, J. H. van Groenendael, C. Mallée, M. H. de Bois, F. C. Breedveld, B. A. Dijkmans, W. F. Lems // Ann. Rheum. Dis. – 2009. – Vol. 68, № 3. – P. 330-336.
10. Haugeberg, G. Hand bone loss in early undifferentiated arthritis: evaluating bone mineral density loss before the development of rheumatoid arthritis / G. Haugeberg, M. J. Green, M. A. Quinn, H. Marzo-Ortega, S. Proudman, Z. Karim, R. J. Wakefield, P. G. Conaghan, S. Stewart, P. Emery // Ann. Rheum. Dis. – 2006. – Vol. 65, № 6. – P. 736-740.
11. Kaur, K. Synergistic induction of local glucocorticoid generation by inflammatory cytokines and glucocorticoids: implications for inflammation associated bone loss / K. Kaur, R. Hardy, M. M. Ahasan, M. Eijken, J. P. van Leeuwen, A. Filer, A. M. Thomas, K. Raza, C. D. Buckley, P. M. Stewart, E. H. Rabbitt, M. Hewison, M. S. Cooper // Ann. Rheum. Dis. – 2010. – Vol. 69, № 6. – P. 1185-1190.
12. Seriolo, B. Serum osteocalcin levels in premenopausal rheumatoid arthritis patients / B. Seriolo, V. Ferretti, A. O Sulli, E. Caratto, D. Fasciolo, M. Cutolo // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2002. – Vol. 966. – P. 502-507.
13. Shankar, S. Bone health in Asian women with rheumatoid arthritis / S. Shankar, R. Handa // US Musculoskeletal Review. – 2010. – Vol. 5. – P. 33-35.
14. Vinod, A. N. Evaluation of serum osteocalcin in patients with rheumatoid arthritis / A. N. Vinod, G. Nalini, R. Amarabalan, G. Rajasekhar // Int. J. Cur. Biomed. Phar. Res. – 2011. – Vol. 1, № 3. – P. 124-126.
15. Wei, S. IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis / S. Wei, H. Kitaura, P. Zhou, F. P. Ross, S. L. Teitelbaum // J. Clin. Invest. – 2005. – Vol. 115, № 2. – P. 282-290.
16. Yao, Z. Tumor necrosis factor-alpha increases circulating osteoclast precursor numbers by promoting their proliferation and differentiation in the bone marrow through upregulation of c-Fms expression / Z. Yao, P. Li, Q. Zhang, E. M. Schwarz, P. Keng, A. Arbini, B. F. Boyce, L. Xing // J. Biol. Chem. – 2006. – Vol. 281, № 17. – P. 11846-11855.

КОНЦЕНТРАЦИЯ ОСТЕОКАЛЬЦИНА В КРОВИ У ЖЕНЩИН С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

В. Д. САРИТХАЛА, П. В. КОРОЙ
Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь

У 74 женщин с ревматоидным артритом изучены сывороточные уровни остеокальцина. При ревматоидном артрите наблюдалось нарушение метаболизма костной ткани в виде сниженного содержания остеокальцина, сопряженного с активностью и функциональным классом заболевания. Концентрация остеокальцина в крови менее нижнего лимита нормы отмечалась у 23 % пациентов и составила 9,67±0,63 нг/мл. Уменьшенные значения остеокальцина у женщин с ревматоидным артритом свидетельствуют о недостаточном усилении процесса формирования кости в ответ на активизацию ее резорбции, что требует соответствующей коррекции лечения.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, остеокальцин, остеопороз

CONCENTRATION OF OSTEOCALCIN IN THE BLOOD OF WOMEN WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

V. D. SARITHALA, P. V. KOROY
Stavropol State Medical University, Stavropol

Serum levels of osteocalcin were examined in 74 women with rheumatoid arthritis. In rheumatoid arthritis, there was disorder of bone metabolism in the form of decreased osteocalcin content, coupled with the activity and the functional class of the disease. The concentration of osteocalcin in blood of less than the lower limit rules observed in 23 % of patients and was 9,67±0,63 ng/ml. Lowered osteocalcin in women with rheumatoid arthritis show insufficient enhancement of bone formation process in response to the activation of its resorption, requiring appropriate correction treatment.

Key words: rheumatoid arthritis, osteocalcin, osteoporosis

УДК 616-085:616.972

СКРЫТЫЕ ФОРМЫ СИФИЛИСА. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ СИФИЛИСА

М. С. Асхаков[1], Н. В. Чеботарёва[2]

[1] ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь
[2] ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Сифилис – одна из актуальных проблем в дерматовенерологии на сегодняшний день [3, 16, 28]. Коварство заболевания в том, что оно очень часто протекает скрытно (без каких-либо субъективных и клинических проявлений), что впоследствии создает трудности в его диагностике и терапии.

Несмотря на то, что в период начала эпидемии сифилиса преобладают его первичный и вторичный периоды, при ее угасании превалируют скрытые формы заболевания. В настоящее время удельный вес скрытого сифилиса в России возрастает и в зависимости от региона составляет от 40 до 60 % от всех зарегистрированных больных сифилисом [15, 16, 21]. У ВИЧ-инфицированных его выявляют в 25 % случаев.

Учитывая актуальность вопроса, рассмотрим подробней скрытые формы сифилиса, а также основные принципы диагностики и терапии всех существующих форм сифилиса.

Скрытый сифилис

Скрытым сифилисом считают период после инфицирования бледной трепонемой, когда у пациента отсутствуют какие-либо признаки заболевания (высыпания на коже и слизистых оболочках, висцеральные проявления, изменения нервной системы, опорно-двигательного аппарата), но наблюдаются положительные серологические реакции.

Помимо эпидемических закономерностей, причиной скрытого сифилиса может быть прием антибиотиков, воздействующих на бледную трепонему (пенициллиновый, тетрациклиновый ряд и др.), в порядке самолечения или при лечении других заболеваний по назначению врача. Не исключено влияние цист-форм бледной трепонемы и других, еще не известных нам причин [7, 15].

Асхаков Марат Солтанович, к. м. н., ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89283147456; e-mail: kedri2007@yandex.ru

Чеботарёва Наталья Вячеславовна, д. м. н., профессор кафедры дерматовенерологии Российского университета дружбы народов;
тел.: 89624450857; e-mail: nchvg@mail.ru

Скрытый сифилис подразделяют на:

- *Lues latens praecox* – ранний скрытый сифилис (со сроком инфицирования до 2 лет);
- *Lues latens tarda* – поздний скрытый сифилис (срок инфицирования более 2 лет);
- *Lues latens ignorata* – скрытый недифференцированный (неуточненный) сифилис (сроки заражения определить не представляется возможным).

Lues latens praecox по срокам охватывает период от первичного серопозитивного до вторичного рецидивного, но без каких-либо клинических признаков. В связи с таким временным промежутком его относят к заразным формам и по отношению к контактным лицам применяют все противоэпидемические мероприятия. В любой момент, в том числе после начала специфической терапии, у пациента могут возникнуть клинические проявления, чаще всего вторичного сифилиса. Эти же или другие проявления могли быть и раньше, больной их отмечал, но к врачам не обращался [15].

В решении вопроса подтверждения диагноза скрытого раннего сифилиса могут помочь конфронтация, тщательно собранный половой анамнез и лабораторная диагностика.

Самым объективным доказательством этой формы инфекции служит именно конфронтация [15]. Если у полового партнера установлен диагноз активной формы сифилиса, то почти с абсолютной вероятностью можно ставить диагноз раннего скрытого сифилиса (но при сроке полового контакта до 2 лет). При этом в зависимости от конкретной ситуации больной скрытой формой сифилиса мог быть как пострадавшим, так и источником заражения.

При сборе полового анамнеза следует выяснить возможные сроки инфицирования, наличие случайных половых связей, их беспорядочность и т.д., спросить о наличии в течение до 2 лет каких-либо язвочек на половых органах, сыпи на теле, слизистых оболочках, выпадения волос на волосистой части головы, бровей, ресниц и т.д. [12, 15]. Уточнить, не принимал ли пациент по какому-либо поводу антибиотики, обращался ли к врачу, что его беспокоило, какой диагноз ставил врач. Выяснить, не переливали ли ему кровь, не донор ли он, когда обращался к врачу, не находился ли в стационаре. Последнее сопровождается исследованием крови на сифилис, в том

числе у женщин, поступающих на прерывание беременности, диагностическими тестами – реакция микропреципитации (РМП), иммуноферментный анализ (ИФА) или реакция пассивной гемагглютинации (РПГА).

Косвенным подтверждением диагноза могут быть обнаружение на половых органах рубчика или уплотнения, которые могут свидетельствовать о наличии твердого шанкра, особенно в случае выявления остатков пахового лимфаденита, наличия или отсутствие полиаденита.

Анализ титра реагинов при резко положительных серологических реакциях: у этой категории лиц чаще бывает РМП в титре 1:8; 1:16 [7, 15]. Однако при недавнем заражении титр может быть низким.

Анализ возникновения ответной реакции на начало специфического лечения – возникновение реакции Лукашевича–Герксгеймера (повышение температуры тела, недомогание и др.) [15].

Анализ снижения титра реагентов, сроков негативации. При использовании в стационаре бензилпенициллина дальнейшая динамика снижения титра реагинов и негативация, как правило, наступают быстро. Что же касается больных, леченных бензатин-бензилпенициллином, то этого, к сожалению, не происходит, особенно если сроки инфицирования были свыше 6 мес. [15].

Подспорьем для установления диагноза сифилиса может служить исследование ликвора [15]. Оно необходимо этой категории лиц. Наличие асимптомного менингита было бы доказательством диагноза, а другие выраженные изменения при консультации невролога могли перевести больного в другую категорию болезни.

Чем на большее из указанных выше пунктов сведений получен положительный ответ, тем выше вероятность у больного диагноза скрытого раннего сифилиса.

Lues latens tarda – это поздняя форма скрытого сифилиса, которая считается не опасной в эпидемиологическом отношении. В тоже время если граница между скрытым ранним и скрытым поздним сифилисом лежит в пределах от 2 до 3 лет, то заражение от этих лиц возможно.

Эту категорию пациентов выявляют в основном при поступлении в различные стационары по поводу соматических заболеваний [15].

Установление диагноза позднего скрытого сифилиса значительно сложнее, чем раннего. У этих пациентов (чаще возраст старше 45-60 лет) могут быть сопутствующие заболевания, обусловливающие ложноположительный характер серологических реакций, а у половых партнеров, как правило, сифилиса нет.

При сборе анамнеза больным следует задать те же вопросы, что и при раннем скрытом сифилисе, но с условием, что инфицирование происходило не менее 2 лет назад. В определенной степени установлению правильного диагноза помогают характерные для поздней скрытой формы данные: титр реагинов обычно низкий 1:2; 1:4, но не исключен и высокий; отсутствие реакции Лукашевича–Герсгеймера в начале специфической терапии; поздняя негативация серологических реакций, замедленное снижение реагинов в РМП [15].

Lues latens ignorata устанавливают только в тех случаях, когда ни врач, ни больной не могут определить ни обстоятельств, ни сроков заражения. Подобный диагноз обычно фигурирует не более чем у 2-4 % больных сифилисом [2, 15].

При установлении диагноза скрытого сифилиса, особенно позднего и неуточненного, весьма важно понимание врачом возможности наличия у обследуемых ложноположительных несифилитических серологических реакций, биологической неспецифической позитивности РМП [15].

Для решения вопроса о том, свидетельствует ли положительная РМП о сифилисе или речь идет о ложноположительных несифилитических серологических реакциях, требуется дополнительная постановка ИФА, РПГА [20].

Считается очень надежным для определения иммуноглобулина класса М иммунофлюоресцентный тест с использованием фракции 19S (19S-IgM-РИФабс), однако этот метод дорогостоящий, в практической работе он используется лишь в крупных специализированных медицинских учреждениях. Необходимо дальнейшее накопление материала по удельному весу неспецифических реакций РПГА у лиц с положительной РМП и другой категорией лиц, чтобы исключить гипердиагностику скрытых форм сифилиса [15].

Все больные скрытой формой сифилиса нуждаются в тщательном клинико-лабораторном и инструментальном обследовании, в спинномозговой пункции для установления или исключения нейросифилиса, кардиоваскулярной и других форм инфекции, выявление которой меняет диагноз и тактику лечения [5].

Основные принципы диагностики сифилиса

После собранного анамнеза и осмотра больного сифилисом необходимо провести лабораторную диагностику без которой постановка диагноза не представляется возможной.

Больным первичным и вторичным периодом сифилиса проводят бактериологическое исследование *Tr. pallidum* в темном поле зрения [3, 20, 25]. Забор материала проводят до получения результата (или в течение 3-5 дней) вольфрамовой петлей с поверхности твердого шанкра, эрозий, мацерированных папул, с папул на слизистой оболочке полости рта.

Обязательным в диагностике любой формы сифилиса является постановка серологических реакций.

Серологические реакции делят на неспецифические (экспресс-диагностика сифилиса, реакция микропреципитации) и специфические (реакция пассивной гемагглютинации, иммуноферментный анализ).

Согласно приказу № 87 от 26.03.2001 г. «О со-

вершенствовании серологической диагностики сифилиса», с 2006 г. в повседневной практике дерматовенерологов используются РМП, ИФА и РПГА [10]. Комплекс серологических реакций на сифилис, состоящий из реакции связывания комплемента с трепонемным и кардиолипиновым антигенами и РМП, в связи с разработкой более чувствительных специфичных и менее трудоемких реакций стало возможным заменить на ИФА или РПГА также в сочетании с РМП.

К неспецифическим реакциям относят *реакцию микропреципитации (РМП)*. В качестве антигена используют кардиолипиновый, производимый синтетическим путем, позволяющий определить антитела к липидным антигенам трепонемы – реагинам. Постановку реакции проводят с плазмой (кровь из пальца) – экспресс-диагностика сифилиса.

Реакцию с сывороткой крови (кровь из вены, реакция микропреципитации) оценивают от 2+ до 4+ и с разведением сыворотки от 1:2 до 1:64 (титр).

Реакция микропреципитации высокочувствительна (способна выявлять антитела в низких концентрациях), но недостаточно специфична (специфичность – степень соответствия положительного результата заболеванию). Стойкая ее негативация свидетельствует об излеченности сифилиса [4, 13, 15, 26].

Специфичность реакции микропреципитации сифилису должна быть подтверждена постановкой специфических реакций (иммуноферментный анализ, реакция пассивной гемагглютинации).

В постановке *иммуноферментного анализа (ИФА)* используют тест-системы с фиксированными антителами различных классов (IgM, IgG) и суммарных антител [20]. Это наиболее современный и перспективный метод серологической диагностики сифилиса, отличается высокой чувствительностью (95-99 %) и специфичностью (98-100 %). Метод уникален своей простотой, доступностью и воспроизводимостью. Позволяет количественно оценить уровень антитрепонемных антител в сыворотке крови. Динамика уровня антител коррелирует с остротой процесса [15].

В качестве антигена применяют рекомбинантный антиген – синтетический фрагмент белков, аналогичный белкам возбудителя. Коэффициент плотности, служащий критерием оценки концентрации антител: положительный – выше 1,1; сомнительный – в интервале 0,9-1,1; отрицательный – ниже 0,9.

Положительный результат можно переводить в «кресты»: слабоположительный – 2+ (коэффициент плотности 1,2-2,5); положительный – 3+ (коэффициент плотности 2,6-3,5), резко положительный – 4+ (коэффициент плотности 3,6 и выше).

Немаловажна возможность определения специфических иммуноглобулинов G и M методом иммуноферментного анализа, что позволяет провести более точную диагностику стадии заболевания [15]. Может использоваться как диагностический тест, но лишь в определенной степени в качестве критерия излеченности заболевания [15].

Реакция пассивной гемагглютинации (РПГА) считается ценным диагностическим тестом при всех формах сифилиса, но особенно при поздних и скрытых вариантах. Рекомендуется к использованию для подтверждения заболевания [15]. Превосходит по своей чувствительности ИФА. Преимуществами РПГА по сравнению с классическими трепонемными тестами (реакция иммунофлюоресценции с абсорбцией, реакция иммобилизации трепонем) считают использование промышленных тест-систем, отсутствие надобности в живой патогенной бледной трепонеме [15]. Оценка результатов РПГА: «4+», «3+» – положительная, «2+» – слабоположительная, «1+» – сомнительная, «-» – отрицательная. Возможна количественная оценка результатов реакции, которая поможет более точно решать вопрос о напряженности инфекционного процесса. Позитивируется РПГА позже, чем ИФА. Ввиду своей стойкости служить критерием излеченности не может.

Вышеуказанные специфические тесты служат для диагностики всех форм сифилиса, в частности скрытого, и для распознавания ложноположительных результатов, полученных в РМП. Учитывая сложность иммунного ответа у больных сифилисом, различную чувствительность и специфичность реакций в диагностике сифилиса, особенно скрытых и поздних его форм, следует использовать одновременно две реакции (нетрепонемный и трепонемный тесты) [15, 20].

Последовательность обследования пациентов

При профилактическом обследовании на сифилис больных глазных, психоневрологических, кардиологических стационаров, беременных, в частности, направляемых на искусственное прерывание беременности, используют ИФА или РПГА [20].

При обследовании доноров необходимо применять ИФА или РПГА обязательно в сочетании с РМП. Постановка двух подтверждающих реакций одновременно обусловлена высокой ответственностью исследования данного контингента [20].

При первичном обследовании назначают постановку отборочной (скрининговой) РМП. В случае положительного результата осуществляется постановка любого специфического подтверждающего трепонемного теста (РПГА, ИФА).

После окончания терапии ставится РМП и по снижению титра судят о динамике инфекционного процесса и эффективности терапии. Подтверждением эффективности проведенного лечения считается снижение титра в 4 раза и более в течение 1 года, дальнейшее снижение позитивности к 1,5 годам и отрицательная РМП не позже чем к 2 годам.

Через 12-18 мес. после лечения осуществляется постановка той же специфической реакции (ИФА, РПГА), что и при первичном обследовании [20]. Следует учитывать, что специфические тре-

понемные тесты могут оставаться положительными (не негативировать) в течение ряда лет, а в отдельных случаях остаются положительными на всю жизнь.

Основные принципы терапии сифилиса

Специфическое лечение взрослых

Специфическое лечение проводят согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации № 327 от 25 июля 2003 г. «Об утверждении протокола ведения больных «Сифилис» [11].

При этом используются дюрантные препараты (бициллин-1, бициллин-5); препараты средней дюрантности (бензилпенициллина новокаиновая соль); а также бензилпенициллина натриевая соль [2, 6, 8, 14].

Дюрантные препараты (за исключением третичного периода сифилиса) используются внутримышечно 1 раз в неделю в разовой дозе 2 млн 400 тыс. ЕД. Число инъекций – 2 или 3 в зависимости от формы сифилиса. Бициллин-1 вводят 1 раз в 5 дней, число инъекций – 3-6; бициллин-5 вводят в дозе 1 млн 500 тыс. ЕД 2 раза в неделю (на курс в зависимости от формы сифилиса – 5 или 10 инъекций).

Бензилпенициллина новокаиновую соль применяют внутримышечно в дозе 600 тыс. ЕД 2 раза в сутки. Продолжительность лечения в зависимости от формы сифилиса колеблется от 10 до 20 дней.

Бензилпенициллина натриевую соль вводят внутримышечно в дозе 1 млн ЕД 4 раза в сутки в течение 10 или 20 дней (при ранних формах сифилиса) [14, 20].

При указании в анамнезе на аллергические реакции на приведенные выше препараты можно использовать другие средства: цефтриаксон, доксициклин, тетрациклин, эритромицин, азитромицин, оксациллин, ампициллин.

Дюрантные пенициллины следует назначать больным первичным сифилисом, в отдельных случаях – вторичным свежим сифилисом [3, 9]. Объясняется это тем, что при их введении пенициллин недостаточно проникает в спинномозговую жидкость, в связи с чем возможно развитие персистирующих форм *Tr. pallidum* и возникновение в дальнейшем неудач в лечении, в частности серорезистентности [2, 5, 9, 15].

Помимо специфического лечения больным сифилисом проводят превентивное и профилактическое лечение.

Специфическое лечение раннего врожденного сифилиса

Бензилпенициллина натриевую соль детям в возрасте до 6 мес вводят внутримышечно по 100 тыс. ЕД на 1 кг массы тела в сутки, разделяя на 4 инъекции (каждые 6 часов). Детям в возрасте до 1 мес – разделяя на 6 инъекций (каждые 4 часа), длительность терапии 20 дней. Детям в возрасте старше 6 мес препарат вводят из расчета 75 тыс. ЕД на 1 кг массы тела. У детей старше одного года – из расчета 50 тыс. ЕД на 1 кг массы тела.

Бензилпенициллина новокаиновую соль назначают в суточной дозе 50 тыс. ЕД на 1 кг массы тела, разделяя на 2 внутримышечные инъекции с интервалом 12 часов в течение 20 дней.

Специфическое лечение позднего врожденного сифилиса

Бензилпенициллина натриевую соль назначают из расчета 50 тыс. ЕД на 1 кг массы тела в сутки внутримышечно, разделяя на 6 инъекций (каждые 4 часа) ежедневно в течение 28 дней, через 2 нед – 2-й курс аналогичными дозами в течение 14 дней.

При указаниях в анамнезе на аллергические реакции на перечисленные выше препараты можно использовать оксациллин, ампициллин, цефтриаксон. Их назначают в режимах, применяемых у взрослых в соответствии с диагнозом, в дозах, учитывая возраст больного.

Профилактическое лечение назначают беременным и детям, не имеющим клинических и серологических данных в пользу сифилиса, рожденным от матерей, имеющих сифилис, но не получавших по этому поводу специфического лечения или получавших его в недостаточном объеме, а также не получавших профилактического лечения во время беременности при показаниях к нему [17, 18, 19].

Длительность терапии новорожденного, мать которого не получила профилактического лечения, составляет 10 дней, если не получала специфической терапии – 20 дней [22].

Превентивное лечение проводят лицам, находившимся в половом или тесном бытовом контакте с больными заразной формой сифилиса, если с этого момента прошло не более 2 мес. и у них нет клинических проявлений сифилиса (РМП, ИФА, РПГА отрицательные). С этой целью целесообразно назначать бензилпенициллина натриевую соль.

Критерии излечении сифилиса

При проведении превентивного лечения пациентов обследуют однократно через 3 мес. [20, 23, 24].

После окончания специфического лечения пациенты находятся на клинико-серологическом контроле в течение 6 мес. с момента негативации РМП. В период диспансерного наблюдения РМП исследуют каждые 3 мес. в течение 1 года наблюдения и 1 раз в 6 мес. в последующие годы [20].

Серорезистентность устанавливают через:

- 12 мес. после окончания лечения, если не произошло снижение титра РМП в 4 раза;
- 1,5 года, если отсутствует дальнейшая динамика к негативации;
- 2 года, если РМП полностью не негативировалась.

В этих трех ситуациях назначают дополнительное лечение, как правило, бензилпенициллина натриевой солью (1 курс – 20 дней) [2, 14]. Также назначают иммуномодуляторы [1].

При снятии с учета после негативации РМП пациенты подлежат осмотру терапевтом, оку-

листом, неврологом, рентгенологом (показана рентгенография органов грудной клетки) [20].

Дети, переболевшие сифилисом, состоят на учете 3 года [27].

Таким образом, сифилис остается актуальной проблемой практического здравоохранения, растет количество его скрытых форм, что создает трудности в диагностике и терапии заболевания. Основным и наиболее эффективным препаратом в лечении всех форм сифилиса остается бензилпенициллина натриевая соль.

Литература

1. Асхаков, М. С. Иммуномодуляторы в лечении сифилиса и серорезистентности / М. С. Асхаков // Вестник молодого ученого. – 2013. – Т. 4. – № 2. – С. 24-27.
2. Асхаков, М. С. Лечение сифилиса и серорезистентности / М. С. Асхаков, А. В. Одинец, З. А. Исхакова // Всеросс. междисцип. научно-практич. конф.: «Современная дерматовенерология: проблемы и решения». – Казань, 26 марта, 2015. – С. 32-37.
3. Асхаков, М. С. Экстрагенитальная первичная сифилома у ребенка при бытовом заражении сифилисом / М. С. Асхаков, А. В. Одинец // Вестник молодого ученого. – 2015. – Т. 8. – № 1. – С. 31-34.
4. Вислобоков, А. В. Факторы, способствующие возникновению серорезистентности / А. В. Вислобоков // Росс. журнал кож. и вен. болезней. – 2005. – № 4. – С. 20.
5. Гусева, С. Н. Дополнительный критерий к постановке диагноза серорезистентности при сифилисе / С. Н. Гусева, А. Б. Пирятинская, Л. А. Карякина и др. // Тез. научн. работ IX Всеросс. съезда дерматовенерол. – М., 2005. – Т. II. – С. 45.
6. Кардашенко, Б. Я. К вопросу о рациональной терапии инфекций, передаваемых половым путем / Б. Я. Кардашенко // Клинич. дерматол. и венерол. – 2006. – № 2. – С. 107.
7. Лосева, О. К. Скрытый сифилис и серорезистентность / О. К. Лосева, Г. Л. Катунин // Вестн. дерматол. и венерол. – 2004. – № 5. – С. 42-43.
8. Лосева, О. К. Современные подходы к лечению сифилиса / О. К. Лосева // Врач. – 2006. – № 2. – С. 19-22.
9. Нестеренко, В. Г. Серорезистентность после лечения сифилиса: дюрантные пенициллины и новый серологический диагностический комплекс / В. Г. Нестеренко, В. А. Аковбян, Л. А. Петренко [и др.] // Росс. журнал кож. и вен. болезней. – 2005. – № 4. – С. 15.
10. О совершенствовании серологической диагностики сифилиса: приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 26 марта 2001 г. № 87. – М., 2001. – 63 с.
11. Об утверждении протокола ведения больных «Сифилис»: приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 25 июля 2003 г. № 327. – М., 2003. – 160 с.
12. Фурнье, А. Руководство к патологіи и терапіи сифилиса / А. Фурнье // Пер. с фр. С.Б. Орчъкина. – СПб., 1899. – 1336 с.
13. Чеботарев, В. В. Серорезистентность: «явление» при сифилисе? / В. В. Чеботарев, Л. В. Павлик, Н. В. Чеботарёва // Росс. журнал кож. и вен. болезней. – 2006. – № 2. – С. 30-33.
14. Чеботарёв, В. В. Сифилис: современный алгоритм лечения больных и диспансеризации, основанный на фармакокинетике пенициллина: монография / В. В. Чеботарев, В. А. Батурин. – Ставрополь, 2010. – 195 с.
15. Чеботарев, В.В. Сифилис: монография / В.В. Чеботарев. — Ставрополь: Из-во ООО «Седьмое небо», 2012. – 444 с.
16. Чеботарев, В. В. Сифилис: была ли предсказуема ситуация? / В. В. Чеботарев, Н. В. Чеботарева, М. С. Асхаков // International medical scientific journal «MEDICUS», 2015. – № 1. – Вып. 1. – P. 12-14.
17. Чеботарев, В. В. Фармакокинетика пенициллина в сыворотке крови у беременных и небеременных женщин, больных сифилисом / В. В. Чеботарев, Н. В. Чеботарева, М. С. Асхаков // Материалы XXXVIII–XXXIX междунар. науч.-практ. конф. «Современная медицина: актуальные вопросы», 14 янв. 2015. – Новосибирск, 2015. – № 1 – Вып. 37. – С. 49-54.
18. Чеботарев, В. В. Фармакокинетика пенициллина у беременных, больных сифилисом, в сыворотке крови при лечении натриевой солью бензилпенициллина и бензатин-бензилпенициллином / В. В. Чеботарев, Н. В. Чеботарева, М. С. Асхаков // Научная дискуссия: гуманитарные, естественные науки и технический прогресс. Мат-лы VII Всеросс. научно-практ. конф. (22 июня 2015 г.): в 2-х ч. – Ростов-н/Д, 2015. – Ч. I. – С. 98-101.
19. Чеботарев, В. В. Лечение беременных, больных сифилисом, в период эпидемии инфекции в России / В. В. Чеботарев, Н. В. Чеботарева, М. С. Асхаков // Материалы V междунар. науч.-практ. конф.: «Topical areas of fundamental and applied research V», 22-23 декабря, 2014 г. – North Charleston, USA, 2015. – Vol. 1. – P. 44-46.
20. Чеботарев, В. В. Дерматовенерология / В. В. Чеботарев, М. С. Асхаков // Учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 680 с.
21. Чеботарёва, Н. В. Эпидемия сифилиса и ее угасание: старое заболевание новые проблемы / Н. В. Чеботарёва // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2006. – № 1. – С. 20-24.

22. Чеботарева, Н. В. Современная антибиотикотерапия сифилиса пенициллинами на основании фармакокинетических исследований: автореф. дис. … доктора мед. наук / Н. В. Чеботарева. – М., 2006. – 35 с.
23. Черешнев, В. А. Сифилис: иммунитет и лабораторная диагностика / В. А. Черешнев, Н. Б. Патрушева, Я. Б. Бейкин [и др.] // УрО РАН. – Екатеринбург, 2006. – 387 с.
24. Chew Ng, R. A. Sex, drugs (methamphetamines), and the Internet: increasing syphilis among men who have sex with men in California, 2004-2008 / R. A. Chew Ng, M. C. Samuel, T. Lo // Am. J. Public Health. – 2013. – Vol. 103 (8). – P. 1450-1456.
25. Leslie, D. Development of a real-time PCR assay to detect Treponema pallidum in clinical specimens and paison with serological testing / D. Leslie, F. Azzato, T. Karapanadiotidis [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2007. – Vol. 45 (1). – P. 93-96.
26. Lipozencic, J. Endemic syphilis in Europe / J. Lipozencic, B. Marinovic, F. Gruber // Clinics in Dermatology. – 2014. – Vol. 32 (2). – P. 219-226.
27. Reading, R. Gonorrhoea, chlamydia, syphilis and trichomonas in children under 13 years of age: national surveillance in the UK and Republic of Ireland / R. Reading, K. Rogstad, G. Hughes [et al.] // Arch. Dis. Child. – 2014. – Vol. 99 (8). – P. 712-716.
28. Waugh, M. History of sexually transmitted infections / M. Waugh. – In Gross G. (eds): Sexually Transmitted Infections and Sexually Transmitted Diseases. Berlin: Springer. – 2011. – P. 3-11.

СКРЫТЫЕ ФОРМЫ СИФИЛИСА. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ СИФИЛИСА

М. С. АСХАКОВ, Н. В. ЧЕБОТАРЁВА
Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь
Российский университет дружбы народов, Москва

В обзоре описаны скрытые формы заболевания, представлены современные аспекты диагностики и терапии сифилиса.

Ключевые слова: скрытые формы сифилиса, диагностика, принципы терапии, серологические реакции

LATENT FORMS OF SYPHILIS. BASIC PRINCIPLES OF DIAGNOSIS AND THERAPY OF SYPHILIS

M. S. ASKHAKOV, N. V. CHEBOTARYOVA
Stavropol State Medical University, Stavropol
Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

The review describes the latent forms of the disease, modern aspects of diagnosis and treatment of syphilis are presented.

Key words: latent forms of syphilis, diagnosis, treatment principles, serological tests

УДК 616.91.98 (479)

КРЫМ-КОНГО ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА В СЕВЕРО-КАВКАЗСКОМ И ЮЖНОМ РЕГИОНАХ РОССИИ

Л. В. Ухина[1], О. С. Минаева[2]

[1] ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь
[2] ФГБАОУ ВПО «Северо-Кавказский Федеральный университет», Ставрополь

Геморрагическая лихорадка Крым-Конго (лат. febris haemorrhagica crimiana) представляет собой острое инфекционное заболевание человека, передающееся через укусы клещей, вызываемое вирусом геморрагической лихорадки Крым-Конго. Болезнь была описана впервые М. П. Чумаковым в 1945-1947 гг., который открыл возбудителя. Конго-Крымская геморрагическая лихорадка (ККГЛ) регистрируется в виде спорадических случаев и небольших вспышек [14].

Актуальность данного вопроса определяется большой распространенностью лихорадки на территории ЮФО и СКФО.

ККГЛ чаще всего встречается среди жителей сельских районов и сельскохозяйственных рабочих. Заболевание возникает после укуса зараженного клеща или при непосредственном

Ухина Луиза Владимировна, клинический ординатор кафедры детской хирургии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89383005108; e-mail: luiza.uhina@yandex.ru

Минаева Ольга Сергеевна, студентка института экономики и управления ФГБАОУ ВПО «Северо-Кавказский Федеральный университет»;
тел.: 89624018702; e-mail: kimi_finster@mail.ru

контакте незащищенных рук с клещами. Реже заражение происходит через контакт с кровью и тканями зараженных животных, особенно среди работников скотобоен. Кроме того, имеются доказательства передачи вируса половым путем. Так, под наблюдением находись три семьи, в которых один из партнеров был заражен вирусом ККГЛ. Через неделю после полового контакта, заражение наблюдалось и у второго супруга [13]. Южные регионы России (Астраханская, Ростовская, Волгоградская области; Краснодарский и Ставропольский края; республики Калмыкия, Дагестан и Ингушетия) являются эндемичными для ККГЛ [12]. В период с 1999 по 2014 годы из 1745 случаев ККГЛ наблюдалось 75 случаев со смертельным исходом (коэффициент летальности 4,3 %). При этом в Ростовской области в период с 2001 по 2015 годы было диагностировано 487 случаев ККГЛ [13]. По данным ФКУЗ Ставропольского противочумного института Роспотребнадзора уровень заболеваемости ККГЛ в целом за 2015 год вырос по сравнению с 2014 годом на 52,8 % и составлял 139 случаев, в том числе 1 летальный. Значительный рост заболеваемости ККГЛ отмечается и в Ставропольском крае – количество заболевших увеличилось на 65,4 % (в 2014 году – 26 случаев). Также рост заболеваемости наблюдается в Ростовской области – на 46,3 % (за 2014 год – 54 случая). Самые высокие показатели заболеваемости ККГЛ зарегистрированы в республике Калмыкия (3,15 случаев на 100 тыс. населения), Ростовской области (2,75 случаев на 100 тыс. населения), а также в Ставропольском крае (1,54 случаев на 100 тыс. населения).

Количество лиц обратившихся за помощью в медицинские организации г. Ставрополя, по поводу укусов клещей на 2015 год составило 35708, в том числе 12211 детей. В 75,5 % случаев наблюдалась клиническая форма заболевания без геморрагических проявлений. Основную долю (81,3 %) занимала среднетяжелая форма заболевания, на долю тяжелой приходилось 16,5 % случаев, на легкую форму – 2,1 % случаев.

Сезонность заражения в 2015 году не отличается от таковой в 2014 г. Первый случай ККГЛ был зафиксирован во второй декаде апреля. Пик заболеваемости приходится на май-июнь, а в июле отмечается спад [10].

Возрастных особенностей при ККГЛ нет. Высокий уровень заболеваемости приходится на возрастную группу 50-59 лет. В 2015 году был зафиксирован случай заражения ребенка до 14 лет.

Наиболее часто зараженными ККГЛ являются люди, тесно контактирующие с крупным рогатым скотом, то есть фермеры. Именно благодаря этому наш регион занимает лидирующие позиции по показателям заболеваемости ККГЛ [4, 6].

Переносчиками заболевания являются клещи семейства Bunyaviridae, рода Nairovirus. Вирионы имеют сферическую форму, диаметр 92-96 нм, окружены липидосодержащей оболочкой. Вирус плохо устойчив в окружающей среде. При кипячении вирус погибает мгновенно, при 37 °С – через 20 часов, при 45 °С – через 2 часа. В высушенном состоянии вирус остается жизнеспособным свыше 2 лет. Природный резервуар возбудителя – грызуны, крупный и мелкий рогатый скот, птицы, дикие виды млекопитающих, а также сами клещи, способные передавать вирус потомству через яйца, и являющиеся вирусоносителями пожизненно. Источник возбудителя – больной человек или инфицированное животное. Вирус передается при укусе клеща, либо при проведении медицинских процедур, связанных с инъекциями или забором крови [1].

Инвазия вируса отмечается преимущественно в капиллярный эндотелий и ретикулоэндотелиальные клетки. Развиваются тромбоцитопения, лейкопения. Наличие продуктов деградации фибриногена способствует манифестации диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), шока и геморрагического синдрома [9]. При попадании вируса в организм вследствие укуса клещом Hyalomma происходит репродукция возбудителя в подкожной клетчатке. Здесь вирус прикрепляется к поверхностной мембране клетки, происходит её разрыхление, размножение и выход вирусных частиц в кровеносное русло. При этом часть возбудителя поглощается макрофагами и другими клетками крови, но не инактивируется вследствие недостаточной концентрации цитокинов, таких как интерферон-γ, фактор некроза опухоли-α, других хемокинов и отсутствия специфических антител в плазме крови на момент заражения и в начальный период болезни.

В патогенезе ККГЛ, наряду с прямым поражением сосудистой стенки вирусом и развитием интраваскулярной коагуляции (ДВС-синдром), отмечают первичное поражение центральной нервной системы, преимущественного ее вегетативного отдела и диэнцефальной области. Кроме того, не исключается воздействие вируса на ретикулоэндотелиальную систему, эпителиальные клетки печени, почек и костного мозга [7].

Уже в начальный период болезни начинает проявляться дисбаланс в системе гемостаза. Развивается тромбогеморрагический синдром, который в своём развитии проходит 4 стадии: 1) стадия гипокоагуляции; 2) стадия нарастающей коагулопатии потребления, непостоянной фибринолитической активности; 3) стадия дефибриногенации и тотального, но не постоянного фибринолиза; 4) восстановительная стадия или стадия остаточных тромбозов [11].

Инкубационный период после укуса инфицированным клещом составляет около 5-12 дней. Заболевание начинается внезапно с лихорадки, озноба, недомогания, раздражительности, головной боли и сильных болей в конечностях и спине, за которыми следуют тошнота, рвота и абдоминальная боль. Лихорадка может быть постоянной, а также перемежающейся, а иногда двухфазной, разрешаясь кризисом или лизисом спустя 8 дней. Лицо и шея гиперемированы и отечны, конъюнктива и глотка набухшие; имеет

место отек мягкого нёба. Отмечаются сухость во рту, резкий запах изо рта. Больные подавлены, наблюдается сонливость [3]. В большинстве случаев появляется тонкая петехиальная сыпь, чаще на спине, а затем покрывающая все тело. У 50 % больных увеличена печень, дыхательная система не затронута [8]. На мягком нёбе и язычке появляется геморрагическая экзантема (ранние стадии заболевания); на 4-5-й дни заболевания более чем у 75 % больных отмечаются и другие геморрагические проявления, включая кровавую рвоту, понос, сыпь. Наблюдаются носовые кровотечения и кровоточивость десен, слизистой оболочки щек, желудка, матки, кишечника, а также легочные кровотечения. Желудочные и носовые кровотечения часто ведут к гибели. Поражение центральной нервной системы происходит в 10-25 % случаев [14].

Для быстрого обнаружения вируса в клинических образцах применяют метод полимеразной цепной реакции. Серологические методы имеют наибольшее значение после 5-ого дня болезни, когда в крови зараженного пациента обнаруживаются специфические IgM [14].

Рибавирин является единственным противовирусным препаратом, который может быть использован для лечения случаев ККГЛ. Это синтетический пуриновый нуклеозид действует по нескольким механизмам, которые не полностью раскрыты. Рибавирин ингибирует репликацию вируса в естественных условиях и in vitro, в зависимости от концентрации. Его эффективность в организме человека в значительной степени основана на клинических наблюдениях. Некоторые исследования показали, что рибавирин оказывает позитивное влияние на ранней стадии болезни. Существует точка зрения об отсутствии эффективности рибавирина. Предполагается, что комбинированная терапия рибавирином в сочетании с кортикостероидами в начальной стадии заболевания может оказывать положительный эффект.

Как и при всех клещевых заболеваниях, основная профилактика заключается в том, что люди должны избегать укусов клещей. Так как клещ является высоко контагиозным после непосредственного контакта с выделениями или кровью зараженных пациентов или животных, в частности скота, люди, работающие в животноводстве и на скотобойне, а также медицинские работники, должны следовать процедурам инфекционного контроля, таким как использование перчаток, масок и халатов, которых достаточно для защиты [5, 15]. Первоначальные попытки разработки вакцины от ККГЛ начались в 1960-е годы. Первая инактивированная вакцина была основана на ткани головного мозга, полученного от мышей, инфицированных вирусом. Эта вакцина была утверждена в 1970 году Министерством здравоохранения СССР. В 1974 году советская вакцина была лицензирована в Болгарии и предназначалась для военных, медицинского персонала и работников сельского хозяйства в тех местах, где ККГЛ является эндемической проблемой [2]. В настоящее время нет единой специфической вакцины против вируса ККГЛ, но были разработаны вакцины на основе вирус-подобных частиц и ДНК-вакцин. Однако, в широкое производство данные разработки не были выпущены, в связи с невостребованностью в промышленности [1].

Таким образом, дальнейшее изучение ККГЛ позволит разработать новые экспресс-методики диагностики, а также усовершенствовать лечебные и профилактические мероприятия в эпидемических очагах инфекции.

Литература

1. Papa, A. Recent advances in research on Crimean-Congo hemorrhagic fever / A. Papa, A. Mirazimi, I. Köksal [et al.] // J. Clin. Virol. – 2015. – Vol. 64. – P. 137-143.
2. Корабельников, А. А. Тактика и стратегия предупреждения трансмиссивных инфекций в XXI веке / А. А. Корабельников, Е. П. Лукин, П. И. Мельниченко, В. В. Худобин // Вест. академии военных наук. – 2008. – № 2. – С. 98-102.
3. Платонов, А. Е. Крымская геморрагическая лихорадка в Евразии в XXI веке: клиника и диагностика / А. Е. Платонов, В. В. Малеев, Л. С. Карань [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2012. – № 5. – С.45-54.
4. Анализ эпидемиологической ситуации по Крымской геморрагической лихорадке в Южном, Северо-Кавказском и Крымском федеральных округах РФ в 2015 г. и прогноз на 2016 г. ФКУЗ противочумный институт г. Ставрополя Роспотребнадзора. http://www.snipchi.ru/updoc/kgl2015
5. Абуова, Г. Н. Конго-крымская геморрагическая лихорадка как угроза внутрибольничной инфекции / Г. Н. Абуова, Н. Ю. Пшеничная // Дезинфекция. Антисептика. – 2012. – Т. 3, № 1. – С. 46-51.
6. Лукин, Е. П. Принципы предупреждения трансмиссивных инфекций человека на базе современных знаний / Е. П. Лукин, П. И. Мельниченко, В. В. Худобин // Военно-медицинский журнал. – 2008. – Т. 329, № 11. – С. 56-61.
7. Мирекина, Е. В. Влияние окислительного стресса на функциональную активность тромбоцитов у больных конго-крымской геморрагической лихорадки / Е. В. Мирекина, Е. Н. Лазарева, М. М. Хок [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – № 3. – С. 149-150.
8. Мирекина, Е. В. Состояние дыхательной системы у больных конго-крымской геморрагической лихорадки / Е. В. Мирекина, Е. Н. Лазарева, М. М. Хок [и др.] // Международный журнал экспериментального образования. – 2013. – № 3. – С. 143.
9. Инфекционные болезни / Г. К. Аликеева [и др.]. Под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгеро-

ва. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 548 с.
10. Инфекционные болезни. Учебное пособие. Часть 2 / А. В. Краснов, Ю. Л. Вечелковский, О. В. Ивойлова. – Кемерово, 2011. – 356 с.
11. Методическая разработка кафедры детских инфекционных болезней СтГМУ, «Конго-Крымская геморрагическая лихорадка» http://stgmu.ru/?s=academy&k=chairs&id=52&page=370
12. Осипова, Н. И. Мониторинговые исследования иксодовых клещей в Краснодарском крае [данные за 2003-2006 гг.] / Н. И. Осипова // Ветеринария. Реферативный журнал. – 2008. – № 2. – С. 567.
13. Пшеничная, Н. Ю. Конго-Крымская геморрагическая лихорадка / Н. Ю. Пшеничная, И. С. Сиденко, Е. П. Клиновая [и др.] // Международный журнал инфекционных болезней. – 2016. – Т. 45. С. – 109-111.
14. Руководство по инфекционным болезням / Под ред. В. М. Семенова. – М.: МИА, 2008. – 645 с.
15. Тохов, Ю. М. Опыт борьбы с иксодовыми клещами в Ставропольском крае / Ю. М. Тохов, О. Н. Пугачева, И. В. Чумакова // Дезинфекционное дело. – 2008. – № 1. – С. 56-59.

КРЫМ-КОНГО ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА В СЕВЕРО-КАВКАЗСКОМ И ЮЖНОМ РЕГИОНАХ РОССИИ

Л. В. УХИНА, О. С. МИНАЕВА
Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь
Северо-Кавказский Федеральный университет, Ставрополь

В обзоре изложены вопросы эпидемиологии Крым-Конго геморрагической лихорадки в Северо-Кавказском и Южном регионах России. Представлены особенности клинической картины, диагностики и терапии Крым-Конго геморрагической лихорадки. Отмечено, что изучение Крым-Конго геморрагической лихорадки позволит усовершенствовать методы диагностики, лечения и профилактики инфекции.

Ключевые слова: Крым-Конго геморрагическая лихорадка, вирус, клещ, рибавирин

CRIMEAN-CONGO HEMORRHAGIC FEVER IN THE NORTH CAUCASUS AND SOUTHERN REGIONS OF RUSSIA

L. V. UKCHINA, O. S. MINAEVA
Stavropol State Medical University, Stavropol
North-Caucasian Federal University, Stavropol

This review outlines the issues of epidemiology Crimean-Congo hemorrhagic fever in the North Caucasus and southern Russia. The features of the clinical picture, diagnosis and treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever are resented. It was noted that the study of Crimean-Congo hemorrhagic fever will improve the diagnosis, treatment and prevention of infections.

Key words: Crimean-Congo hemorrhagic fever, virus, tick, ribavirin

УДК 616.155.191.

ИСТИННАЯ ПОЛИЦИТЕМИЯ

А. В. Рыбас

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь

Истинная полицитемия (ИП) – это хроническое клональное миелопролиферативное заболевание с пролиферацией эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков миелопоэза, преимущественной пролиферацией эритроидного ростка кроветворения, характеризующееся увеличением числа эритроцитов, повышением уровня гемоглобина, общего объема циркулирующей крови, лейкоцитозом, гипертромбоцитозом, увеличением селезенки и частыми тромбозами мозговых и коронарных сосудов.

Рыбас Анна Викторовна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89624403967; e-mail: rybasdoc@mail.ru

Эпидемиология

ИП или эритремия (болезнь Вакеза) является хроническим неопластическим миелопролиферативным заболеванием с пролиферацией трех ростков кроветворения и характеризуется относительно доброкачественным течением. Впервые заболевание описано Луи Вакезом в 1892 году. Частота возникновения составляет 0,5-1,7 на 100 000 населения в год, несколько чаще бо-

леют мужчины. Преимущественно болеют люди старшего возраста, медиана возраста на момент установления диагноза – 60 лет. У молодых людей ИП возникает редко и протекает более неблагоприятно.

Этиология и патогенез

Непосредственные причины заболевания неизвестны. Существуют данные о генетической предрасположенности в некоторых семьях, о роли ионизирующей радиации и токсических агентов.

Наиболее частой генетической аномалией при ИП является соматическая мутация Janus 2 kinase gene (JAK2 V617F), в результате которой возникает гиперплазия не только эритроидной, но и гранулоцитарной и мегакариоцитарной линий дифференцировки с развитием так называемого панмиелоза. Ведущей гипотезой является многоэтапность возникновения заболевания: предрасположенность к болезни реализуется под воздействием внешних факторов, повреждающих геном нормальной клетки и приводящих к ее злокачественной трансформации. Вероятными молекулярно-генетическими механизмами развития болезни являются активация JAK2-киназы, мутация в гене рецептора тромбопоэтина MPL, потеря функции гена LNK белка SH2B3, ингибирующего активность JAK2. Молекулярно-генетические нарушения при ИП приводят к активации JAK-STAT-сигнального пути, проявляющейся пролиферацией миелоидного ростка (рис. 1). Результатом этого являются повышение пролиферации и увеличение количества эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови.

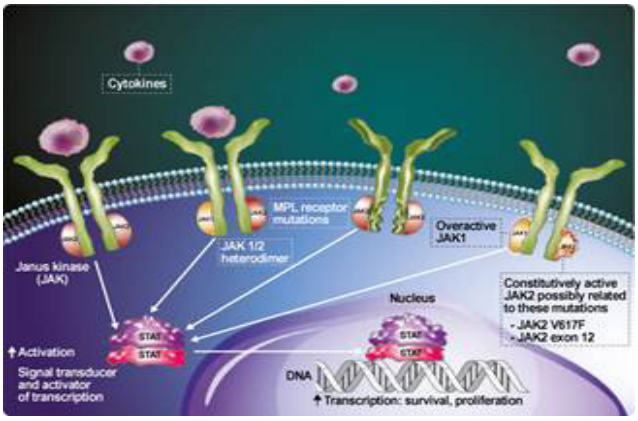


Рис. 1. JAK-STAT-сигнальный путь при истинной полицитемии.

Патогенез ИП сложен и состоит из цепи событий, первичным из которых является появление патологического клона. Лейкемические моноциты и мегакариоциты активно продуцируют множество цитокинов, избыток которых стимулирует фиброз, неоангиогенез и приводит к остеосклерозу. Наряду с этим нарушается связь стволовых клеток с микроокружением, что способствует появлению экстрамедуллярных очагов гемопоэза, прежде всего, в селезенке и печени. Клональная миелопролиферация сопровождается вторичным воспалением с изменениями стромы костного мозга и патологической выработкой цитокинов. Массивный выброс цитокинов – одна из причин возникновения симптомов опухолевой интоксикации. Первоначальный этап развития ИП характеризуется постепенным увеличением опухолевой массы. На протяжении первых лет основным проявлением болезни является развитие тромбозов и тромбоэмболий – часто на фоне существующей сердечно-сосудистой патологии и атеросклероза. Исход ИП во вторичный постполицитемический миелофиброз происходит у 3-10 % больных в течение первых 10 лет заболевания и у 6-30 % пациентов при продолжительности заболевания свыше 10 лет. Длительная пролиферация опухолевого клона приводит к появлению дополнительных мутаций и более высокой степени малигнизации.

Клиническая картина

Для эритремии характерно наличие двух основных синдромов: плеторического и миелопролиферативного.

Плеторический синдром (от слова «плетора» – полнокровие) характеризуется увеличением массы циркулирующих эритроцитов, что приводит к появлению жалоб на головокружение, головные боли, ухудшение зрения, кожный зуд (особенно после приема ванны), приступы стенокардии. При осмотре кожа и видимые слизистые оболочки с синюшним оттенком (положительный симптом Купермана), конъюнктива гиперемирована (рис. 2). Характерны сосудистые осложнения – тромбозы любой локализации, приступы покраснения пальцев рук и ног, которые сопровождаются болью и жжением (эритромелалгия).

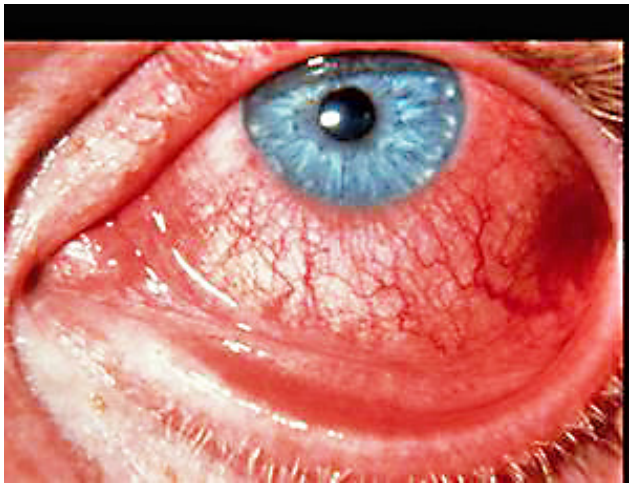


Рис. 2. Гиперемия конъюнктивы при истинной полицитемии.

Миелопролиферативный синдром обусловлен гиперплазией трех ростков кроветворения. Проявляется в виде кожного зуда, потливости, слабости, повышенной температуры тела, болей в костях. Повышенный распад гранулоцитов сопровождается нарушением уратного обмена, что проявляется в виде мочекислого диатеза, камнеобразования в почках, подагры, подагрической полиартралгии.

Спленомегалия может быть обусловлена, в том числе увеличением секвестрирующей функции селезенки. У больных с ИП часто развивается миелоидная метаплазия селезенки (рис. 3). Стадии заболевания ИП представлены в таблице 1.

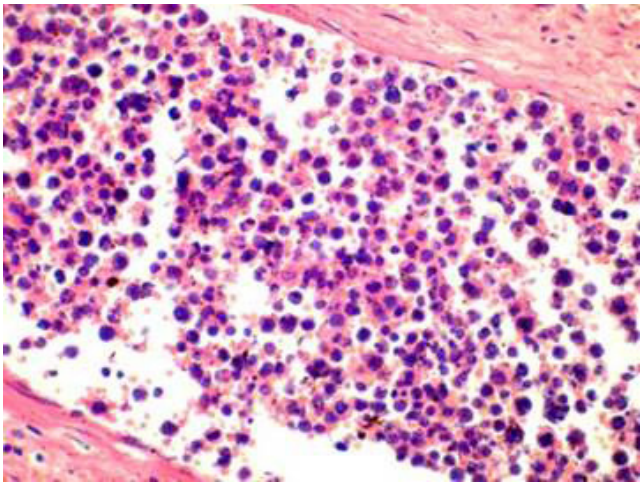


Рис. 3. Миелодная метаплазия селезенки при истинной полицитемии.

Таблица 1

Стадии истинной полицитемии

Стадия	Клинико-гематологическая характеристика
Стадия I – малосимптомная, продолжительность – до 5 лет и более	Умеренная плетора, селезенка не увеличена, сосудистые осложнения отсутствуют, умеренная гиперемия кожи, умеренный эритроцитоз, нормальное количество тромбоцитов и лейкоцитов
Стадия IIА – эритремическая, развернутая, без миелоидной метаплазии селезенки, продолжительность – 5-10 лет и более	Значительное ухудшение общего состояния, выраженная плетора, гепатоспленомегалия, гиперемия кожи и инъецированность склер, в общем анализе крови – эритроцитоз, тромбоцитоз, нейтроцитоз, в костном мозге – тотальная трехростковая гиперплазия, очаговый миелофиброз
Стадия IIБ – эритремическая, развернутая, с миелоидной метаплазией селезенки	Выраженная гепатоспленомегалия, в общем анализе крови – лейкоцитоз со сдвигом до миелоцитов, в костном мозге – панмиелоз, очаговый миелофиброз
Стадия III – терминальная (анемическая) с развитием миелофиброза, возможностью исхода в острый лейкоз или хронический миелолейкоз	Анемия, тромбоцитопения, выраженная гепатоспленомегалия

Диагностика

План обследования больного при диагностике ИП включает клинические и лабораторные исследования.

К *клиническим исследованиям* относятся:

- сбор анамнеза, осмотр с оценкой окраски кожи лица, ладоней, стоп, видимых слизистых, кожи нижних конечностей (пигментация, трофические расстройства, отеки, геморрагии);
- оценку состояния легких, сердца, желудочно-кишечного тракта, селезенки, почек по данным физикального обследования;
- оценку сердечно-сосудистых факторов риска (курение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, ожирение).

Лабораторные исследования включают:

- клинический анализ крови с дифференцированным подсчетом клеток крови на автоматическом анализаторе (гематокрит, число ретикулоцитов, тромбоцитов, средние значения эритроцитарных индексов);
- биохимический анализ крови (общий билирубин и его фракции, АсАТ, АлАТ, лактатдегидрогеназа, щелочная фосфатаза, мочевая кислота, мочевина, креатинин, общий белок, альбумин);
- исследование обмена железа (ферритин, сывороточное железо, общая железосвязывающая способность, насыщение железом трансферрина);
- уровень эритропоэтина (ЭПО) сыворотки крови;
- коагулограмму;
- маркеры гепатитов В и С, ВИЧ;
- молекулярно-генетическое исследование периферической крови (ПЦР на наличие мутации JAK2 V617F);
- трепанобиопсию костного мозга с гистологической оценкой и гистохимическим исследованием для выявления ретикулиновых и коллагеновых волокон;
- цитологическое исследование аспирата костного мозга;
- стандартное цитогенетическое исследование крови/костного мозга;
- ультразвуковое исследование брюшной полости (УЗИ) с определением размеров печени, селезенки, диаметра воротной и селезеночной вен.

Диагностические критерии

Все пациенты с изменениями в клиническом анализе крови (гемоглобин более 185 г/л для мужчин и 165 г/л для женщин, эритроцитоз, гематокрит > 45 %), которые сохраняются более двух месяцев, должны быть обследованы для исключения ИП. Диагноз устанавливается в соответствии с критериями ВОЗ на основании комплексной оценки клинической картины и лабораторных показателей.

Выделяют *большие критерии:*

- гемоглобин более 185 г/л для мужчин и 165 г/л для женщин или другие признаки повышения объема циркулирующих эритроцитов;
- мутация гена JAK2 V617F.

К *малым критериям* относятся:

- при биопсии костного мозга – трехростковая гиперплазия (панмиелоз): увеличение пролиферации элементов эритроидного,

гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков миелопоэза;
- уровень ЭПО сыворотки ниже референсных значений;
- формирование эндогенных эритроидных колоний в культуре костномозговых клеток больного без добавления ЭПО.

Диагноз ИП подтверждается при наличии двух больших и одного малого критерия или при наличии первого большого и двух малых критериев.

Определение ЭПО сыворотки крови является важным диагностическим критерием при обследовании пациентов с подозрением на ИП: в 85 % наблюдений уровень ЭПО ниже нормы. Следует отметить, что диагноз ИП возможен при уровне гемоглобина и гематокрите ниже диагностического порога. Это возможно у молодых пациентов при наличии дефицита железа (нормальный или даже сниженный гемоглобин при высоком уровне эритроцитов) и/или после острых кровотечений (снижение уровня гемоглобина, эритроцитов и гематокрита).

Диагноз ИП может быть установлен при наличии соответствующей клинической картины (плетора, спленомегалия) и лабораторных данных (панцитоз в периферической крови, выявление мутации гена JAK2). При ИП морфологическое исследование трепанобиоптата костного мозга является малым диагностическим критерием. Однако гистологическое исследование костного мозга на этапе диагностики следует выполнять всем пациентам.

Дифференциальная диагностика

Проводится со вторичными эритроцитозами, наблюдаемыми при врожденных пороках сердца, легочной, почечной, эндокринной патологии, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, опухолях желез внутренней секреции. Все эти заболевания имеют свою симптоматику, гематологические изменения проявляются в основном увеличением показателей красной крови; гипертромбоцитоз не характерен.

Лечение

Цели терапии ИП:
- предотвращение и лечение тромбогеморрагических осложнений;
- контроль симптомов опухолевой интоксикации (снижения веса, потливости, лихорадки, зуда);
- сведение к минимуму риска развития острого лейкоза;
- предупреждение осложнений в случае беременности, хирургических операций.

Общие принципы лечения:
- профилактика тромботических осложнений – антиагреганты (ацетилсалициловая кислота в дозе 40-325 мг/сутки, клопидогрель 75 мг/сутки);
- физическое удаление избыточной массы циркулирующих эритроцитов: гемоэксфузии (кровопускания), эритроцитаферез (ручной или аппаратный);
- циторедуктивная терапия (цитостатики: гидроксимочевина 10-30 мг/кг/сутки, меркаптопурин 1-2 мг/кг/сутки, цитарабин 10-20 мг/м^2/сутки 10-14 дней каждый месяц; интерферон-альфа (ИНФ-α) 1,5-5 миллионов МЕ 3 раза в неделю);
- лечение осложнений (тромбозы, тромбоэмболии);
- при гиперурикемии (в том числе без клинической симптоматики) назначается аллопуринол в дозе 100-300 мг/сутки;
- для лечения кожного зуда применяются H_1- или H_2-антагонисты гистамина. При отсутствии эффекта используются ацетилсалициловая кислота и миелосупрессивные препараты, при негативном результате этого лечения PUVA (ПУВА)-терапия (psoralen + UVA treatment) – метод лечения, который включает использование фотоактивных веществ – псораленов совместно с облучением кожи длинноволновым ультрафиолетовым излучением.

Открытие мутации JAK2V617F привело к пересмотру диагностических критериев и критериев ответа на проводимую терапию, а также явилось стимулом для синтеза нового класса таргетных препаратов – низкомолекулярных ингибиторов JAK2 (руксолитиниб).

Лечение пациентов ИП определяется риском развития тромбогеморрагических осложнений. Стратификация по группам риска представлена в таблице 2. Возраст старше 60 лет, тромбозы в анамнезе, сердечно-сосудистые факторы риска (курение, артериальная гипертензия, диабет, избыточный вес, гиподинамия) являются основными критериями для отнесения пациентов с ИП к одной из категорий: низкой (0 факторов риска), промежуточной (1 фактор риска – сердечно-сосудистые заболевания) или высокой (1-2 фактора риска – возраст старше 60 лет и/или тромбозы в анамнезе, независимо от наличия сердечно-сосудистых факторов риска). Роль уровня тромбоцитов в развитии тромбозов при ИП не доказана. Высокий тромбоцитоз (более 1000x10^9/л) является, наоборот, риском для геморрагических осложнений из-за развития приобретенного синдрома Виллебранда. Влияние лейкоцитоза на формирование тромботических осложнений не доказано.

Таблица 2

Стратификация риска тромбогеморрагических осложнений при истинной полицитемии

Категория риска	Возраст старше 60 лет и/или тромбозы в анамнезе	Сердечно-сосудистые факторы риска
Низкий	-	-
Промежуточный	-	+
Высокий	+	+/-

Лечение пациентов группы низкого риска развития тромбогеморрагических осложнений включает кровопускания (эритроцитаферез) для поддержания уровня гематокрита менее 45 % и циторедуктивную терапию. Циторедуктивную те-

рапию целесообразно проводить в следующих случаях:

- при плохой переносимости кровопусканий, эритроцитафереза;
- при необходимости проведения гемоэксфузий чаще, чем через 3 месяца;
- при симптоматической или прогрессирующей спленомегалии (исключая синдром Бадда-Киари);
- при признаках прогрессирования болезни (потеря массы тела, потливость, нарастание лейкоцитоза и/или тромбоцитоза).

Для лечения пациентов группы промежуточного и высокого риска развития тромбогеморрагических осложнений используется циторедуктивная терапия (риск-адаптированная терапия) с учетом возраста пациентов (таблица 3).

Таблица 3

Риск-адаптированная терапия у больных истинной полицитемией в зависимости от возраста

Возраст	Лечение	
	при отсутствии проявлений сердечно-сосудистой патологии, тромбозов в анамнезе	при наличии сердечно-сосудистой патологии и тромбозов в анамнезе
< 50 лет	наблюдение + низкие дозы антиагрегантов; гемоэксфузии, эритроцитаферез; при плохой переносимости (сосудистые реакции при эксфузиях, слабость при тканевом дефиците железа) – ИФН-α, гидроксимочевина; при резистентности или непереносимости циторедуктивной терапии включение в клинические исследования по использованию таргетной терапии (Руксолитиниб)	низкие дозы антиагрегантов; гидроксимочевина; при резистентности / непереносимости ИФН- α, включение в клинические исследования по использованию таргетной терапии (Руксолитиниб)
50-70 лет	низкие дозы антиагрегантов; гидроксимочевина+/- гемоэксфузии, эритроцитоферез; при резистентности/непереносимости ИФН-α, включение в клинические исследования по использованию таргетной терапии (Руксолитиниб)	низкие дозы антиагрегантов, гидроксимочевина, – при резистентности / непереносимости – ИФН-α, включение в клинические исследования по использованию таргетной терапии (Руксолитиниб)
70 лет	низкие дозы антиагрегантов, гидроксимочевина, бусульфан	

Кровопускания

С целью уменьшения объема циркулирующей крови используют кровопускания. Противопоказаниями являются геморрагический синдром, острый тромбоз. Объем гемоэксфузии зависит от общего состояния больного и в среднем составляет 250-500 мл через день с последующим восполнением объема циркулирующей крови 0,9 % раствором натрия хлорида. Возможно предварительное проведение внутривенной капельной инфузии антиагрегантов на объеме жидкости, превышающем планируемый объем кровопускания. С целью уменьшения риска тромбозов на фоне гемоэксфузии можно вводить внутривенно 5000 ЕД гепарина. Пожилым больным с сопутствующей сердечно-сосудистой и легочной патологией кровопускания проводятся дважды в неделю (либо уменьшается объем удаляемой во время каждой процедуры крови). Основной целью лечения является поддержание гематокрита на уровне 40-45 %. При принятии решения о сеансах кровопусканий уровень гемоглобина не учитывается. В качестве альтеранативы кровопусканиям можно использовать эритроцитаферез.

Циторедуктивная терапия

Гидроксимочевина рекомендована как терапия первой линии у пациентов с ИП любого возраста. Однако из-за наличия данных о лейкозогенном эффекте, генотоксичности препарата у молодых пациентов, а также у беременных проведение терапии гидроксимочевиной в первой линии лимитировано. Длительный прием гидроксимочевины при ИП обладает эффективностью, тем не менее, он не может предупредить трансформацию в острый лейкоз, что наблюдается у 10-20 % пациентов после 20 лет терапии. Гидроксимочевина рекомендуется как циторедуктивная терапия первой линии у пациентов старше 50 лет.

Препараты ИФН-α являются эффективным средством терапии ИП, поскольку у части больных может быть получен молекулярный ответ. ИФН-α является предпочтительным в первой линии для лечения ИП у молодых пациентов (< 50 лет) и хорошо ими переносится. Терапию ИФН-α можно проводить и в группе больных старше 50 лет при удовлетворительной переносимости. Назначают по 3 миллиона МЕ подкожно, через день, длительно.

Бусульфан является алкилирующим агентом, применение которого позволяет эффективно контролировать ИП. Однако длительный прием бусульфана повышает риск прогрессирования заболевания с исходом во вторичный острый лейкоз. Бусульфан следует назначать пациентам старше 70 лет, которые не переносят гидроксимочевину, ИФН-α. Препарат назначают по 2-4 мг ежедневно до суммарной дозы 200 мг.

Тактика ведения пациентов зависит от клинико-гематологического ответа на терапию. Критерии клинико-гематологического ответа при лечении ИП представлены в таблице 4.

Таблица 4

Критерии клинико-гематологического ответа при лечении ИП [5]

Ответ	Критерии ответа при ИП
Полный ответ	Гематокрит < 45 % без кровопусканий Тромбоциты ≤ 400x10^9/л Лейкоциты ≤ 10x10^9/л Нормальные размеры селезенки (по данным УЗИ/КТ/МРТ), нет симптомов, опосредованных заболеванием (микрососудистые нарушения, зуд, головная боль)
Частичный ответ (ответ в течение 12 недель)	Гематокрит < 45 % без кровопусканий или ответ по другим критериям
Нет ответа	Любой ответ, который не удовлетворяет критериям частичного ответа

У части пациентов при лечении препаратами ИФН-α или ингибиторами JAK (руксолитиниб) может быть достигнут и молекулярный ответ (оценка исследованием аллельной нагрузки *JAK2 V617F* методом ПЦР). Однако прогностическая значимость молекулярных ответов неизвестна. При длительной (не менее 2-х лет) гематологической и/или молекулярной ремиссии возможны попытки снижения дозы или отмены циторедуктивной терапии. Обязательными для мониторинга эффективности терапии являются клинико-гематологические показатели: динамика системных проявлений заболевания, показатели периферической крови, пальпаторная (ультразвуковая) оценка размеров селезенки и печени.

Таргетная терапия

При развитии резистентности к терапии препаратами гидроксимочевины или при их непереносимости, развитии вторичного миелофиброза у больных с ИП применяется *руксолитиниб* (Джакави); он является селективным ингибитором JAK-киназ (Janus Associated Kinases) – JAK1 и JAK2. Рекомендуемая начальная доза Джакави составляет 15 мг 2 раза в сутки для пациентов с количеством тромбоцитов 100-200x10^9/л и 20 мг 2 раза в сутки для пациентов с количеством тромбоцитов > 200x10^9/л. Максимальная рекомендуемая начальная доза Джакави у пациентов с количеством тромбоцитов 50-100x10^9/л составляет 5 мг 2 раза в сутки с последующим титрованием дозы, которое проводят с осторожностью.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни крови в амбулаторной практике: руководство / Под редакцией И. Л. Давыдкина. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2011. – С. 115-123.
2. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз). – М., 2014. – 75 с.
3. Клиническая онкогематология: руководство для врачей / Под ред. М. А. Волковой. – М.: Медицина, 2001. – 576 с.
4. Руководство по гематологии. / Под редакцией А. И. Воробьева. – М.: «Ньюдиамед», 2003. – Т. 2. – С. 69-78.
5. Barbui, T. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis) / T. Barbui, G. Finazzi, A. Carobbio [et al.] // Blood. – 2012. – Vol. 120. – P. 5128-5133.
6. Barosi, G. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project / G. Barosi, R. Mesa, G. Finazzi [et al.] // Blood. – 2013. – Vol. 121, № 23. – P. 4778-4781.
7. Campbell, P. J. Definition of subtypes of essential thrombocythaemia and relation to polycythaemia vera based on *JAK2 V617F* mutation status: a prospective study / P. J. Campbell, L. M. Scott, G. Buck [et al.] // Lancet. – 2005. – Vol. 9501. – P. 1945-1953.
8. Landolfi, R. European collaboration on low-dose aspirin in polycythemia vera investigators efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera / R. Landolfi, R. Marchioli, J. Kutti [et al.] // Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350, № 2. – P. 114-124.
9. Tefferi, A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management / A. Tefferi // Am. J. Hematol. – 2012. – Vol. 87. – P. 285-293.
10. Pardanani, A. Infrequent occurrence of MPL exon 10 mutations in polycythemia vera and post-polycythemia vera myelofibrosis / A. Pardanani, T. L. Lasho, C. M. Finke, A. Tefferi // Am. J. Hematol. – 2011. – Vol. 86. – P. 701-702.
11. Vannucchi, A. M. Clinical correlates of JAK2V617F presence or allele burden in myeloproliferative neoplasms: a critical reappraisal / A. M. Vannucchi, E. Antonioli, P. Guglielmelli [et al.] // Leukemia. – 2008. – Vol. 22. – P. 1299-1307.

ИСТИННАЯ ПОЛИЦИТЕМИЯ

А. В. РЫБАС
Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь

В лекции изложены вопросы клиники, диагностики и лечения истинной полицитемии. Представлены диагностические критерии истинной полицитемии, алгоритмы лечения, современные схемы полихимиотерапии. Особое внимание уделяется медикаментозной терапии, в том числе приводятся показания к режимам проведения химиотерапии.

Ключевые слова: истинная полицитемия, химиотерапия, режим

POLYCYTHEMIA VERA

A. V. Rybas
Stavropol State Medical University, Stavropol

The lecture outlines questions of clinic, diagnostics and treatment of polycythemia vera. The diagnostic criteria of polycythemia vera, treatment algorithms, modern schemes of chemotherapy. Special attention is paid to drug therapy, including the indications for modes of chemotherapy.

Key words: polycythemia vera, chemotherapy, mode

УДК 616-006.448

МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА

Я. М. Марченко

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь

Множественная миелома (ММ) – это злокачественное В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, морфологическим субстратом которого являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональные иммуноглобулины (IgG, IgA, IgD, IgE, IgM) и/или легкие цепи (κ, λ). ММ характеризуется значительной цитогенетической, молекулярной и пролиферативной гетерогенностью, что определяет вариабельность клинической картины, сложности в диагностике и лечении. Несмотря на все еще потенциальную неизлечимость, успехи в понимании биологии опухоли дали возможность пересмотреть диагностические критерии, определить группы риска, индивидуализировать и оптимизировать лечебные подходы, а внедрение в клиническую практику новых лекарственных средств позволило улучшить показатели выживаемости пациентов с ММ.

Эпидемиология

ММ входит в число наиболее часто встречающихся злокачественных заболеваний системы крови (13 % от всех гемобластозов). Заболеваемость ММ составляет 4-6 случаев на 100 000 населения. Медиана возраста при установлении диагноза – 65-70 лет. Смертность от ММ высока: медиана выживаемости больных, получавших лечение, колеблется от 18 до 62 месяцев, нелеченнных пациентов – до 12 месяцев.

Марченко Яна Михайловна, к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89034196575; e-mail: yandex2005@mail.ru

Этиология и патогенез

Этиология заболевания не установлена. В качестве возможных этиологических факторов обсуждается значение воздействия ионизирующего излучения, генетической предрасположенности, длительной антигенной стимуляции. При ММ объектом опухолевой трансформации является клетка-предшественница В-лимфоцитов, способная дифференцироваться до конечного этапа – плазмоцита, секретирующего моноклональный иммуноглобулин: IgG, IgA, IgD, IgE, IgM и/или легкие цепи (κ, λ). Опухолевая трансформация клетки является результатом нарушения экспрессии онкогенов в локусе IgH (тяжелых цепей иммуноглобулинов) на 14-й хромосоме в регионе q32 при участии, по крайней мере, одного из пяти генов-партнеров: BCL1/PRAD-1/cyclin D1 (11q23), cyclin D3 (6p21), FGFR3-MMSET (4p16.3), c-maf (16q23), mafB (20q11). Опухолевая прогрессия связана с вторичными хромосомными поломками, из которых прогностически значимыми являются t (4;14), t (14;16), del 17p13, del 13q. Фенотип миеломных клеток имеет две особенности. Первая заключается в том, что в процессе дифференцировки В-лимфоцитов в плазмоциты происходит утрата В-линейных маркеров, в частности, CD19. Второй особенностью является приобретение адгезивных структур: CD44, CD54, CD56, CD58. Наиболее важным иммунологическим маркерам злокачественных плазматических клеток считается CD138 (синдекан-1), способный усиливать адгезию миеломных клеток к строме костного мозга и стимулировать ангиогенез, необходимый для роста и метастазирования опухоли.

Кроме опухолевой трансформации плазматических клеток в патогенезе ММ большое значение имеют изменения в костномозговом микроокруже-

нии. Это касается, прежде всего, избыточной продукции интерлейкина 6 (ИЛ-6), интерлейкина 1β (ИЛ-1β). ИЛ-6 – основной стимулятор роста и дифференцировки миеломных клеток и клеток-предшественников опухолевого клона. Высокий уровень ИЛ-6 отражает степень активности заболевания и выявляется при прогрессии. ИЛ-1β синтезируется миеломными клетками и не определяется в норме. Этот цитокин играет ведущую роль в процессах межклеточного взаимодействия, активирует остеокласты и продукцию ИЛ-6. Повышенная продукция ИЛ-1β влияет на диссеминацию опухолевых клеток при ММ, а также их контакт с клетками стромы и сосудами. Межклеточные взаимодействия плазматических клеток, клеток стромы костного мозга и микрососудов лежат в основе опухолевого роста у больных ММ и резистентности к химиотерапии.

Клиническая картина

Многообразие клинической картины при ММ определяется плазмоклеточной пролиферацией и биологическими эффектами моноклонального парапротеина (М-протеина).

Последствиями *плазмоклеточной пролиферации* являются:

- поражение костей, связанное с повышением активности остеокластов и резорбцией костной ткани – оссалгии, патологические переломы костей скелета, компрессия спинного мозга. Остеодеструкции чаще развиваются в плоских костях (череп, таз, грудина, ребра), позвонках, а также в проксимальных отделах бедренных и плечевых костей. Рентгенологически поражение костной ткани выявляется в виде генерализованного остеопороза, единичных или множественных очагов остеолиза (участков просветлений округлой формы), патологических переломов;
- гиперкальциемия, обусловленная усиленным остеолизом и мобилизацией кальция из костей, – потеря аппетита, тошнота, рвота, запоры, полиурия, гипотония, мышечная слабость, нарушения сердечного ритма;
- нормохромная, нормоцитарная анемия за счет сужения плацдарма нормального кроветворения.

Секреция моноклонального парапротеина приводит к следующим проявлениям:

- миеломная нефропатия, связанная с повышенной фильтрацией легких цепей иммуноглобулинов через гломерулярный аппарат, характеризуется протеинурией, развитием почечной недостаточности;
- синдром гипервязкости, обусловленный повышенным содержанием парапротеинов в плазме крови, проявляется кровоточивостью, ретинопатией, синдромом Рейно, неврологическими расстройствами;
- амилоидоз при появлении хотя бы одного из четырех признаков: альбуминурии, симптомов сердечной недостаточности вследствие рестриктивной кардиомиопатии, гепатомегалии, полинейропатии;
- инфекционные осложнения (пневмония, инфекции мочевыводящих путей) вследствие дефицита нормальных γ-глобулинов являются основной причиной летального исхода больных ММ.

Диагностика

Рекомендации по обследованию пациентов с подозрением на ММ включают:

- *Клиническое обследование*:
  - сбор анамнеза;
  - физикальный осмотр, в том числе пальпация всех доступных пальпации групп периферических лимфатических узлов, печени, селезенки;
  - определение статуса по ECOG.
- *Лабораторные методы исследования*:
  - развернутый клинический анализ крови;
  - общий анализ мочи;
  - биохимический анализ крови (лактатдегидрогеназа, мочевая кислота, мочевина, креатинин, общий белок, альбумин, билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, калий, кальций);
  - определение скорости клубочковой фильтрации расчетным методом по формуле Cockcroft-Gault;
  - определение β_2-микроглобулина в сыворотке;
  - коагулограмма;
  - электрофорез и иммунофиксация белков сыворотки крови и суточной мочи с количественным определением уровня М-градиента;
  - определение уровня иммуноглобулинов сыворотки крови для оценки степени гуморального иммунодефицита;
  - исследование свободных легких цепей иммуноглобулинов (СЛЦ) при несекретирующей (олигосекретирующей) ММ;
  - определение группы крови, резус-фактора;
  - определение маркеров вирусных гепатитов В и С, ВИЧ;
  - морфологическое исследование аспирата костного мозга и/или трепанобиоптата, при отсутствии его поражения – морфологическое исследование биоптата опухолевой ткани.
- *Методы лучевой диагностики*:
  - рентгенография костей, включая: череп, грудную клетку, все отделы позвоночника в двух проекциях, таз, плечевые и бедренные кости;
  - компьютерная томография костей рекомендуется при болях в костях и в отсутствие патологии на рентгенограммах.

Дополнительно могут выполняться:

- иммунофенотипирование клеток аспирата костного мозга с использованием панели CD138/CD38/CD45/CD19/CD117/CD56/CD28 или иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата с исследованием CD138;
- цитогенетическое исследование плазматических клеток (кариотипирование и FISH) рекомендуется для выявления наиболее важных неблагоприятных цитогенетических аномалий: t(4;14), t(11;14), t(14;16), del 17p13, del 13q;

- магнитно-резонансная томография показана при подозрении на компрессию спинного мозга, для уточнения характера и размеров мягкотканого компонента, исходящего из пораженной кости.

Критерии диагностики множественной миеломы (пересмотренные диагностические критерии Международной рабочей группы по миеломе International Myeloma Working Group, 2014):

1. плазматические клетки в костном мозге 10 % и более и/или плазмоклеточная опухоль в биопсийном материале пораженной ткани;
2. моноклональный белок в сыворотке крови и/или в моче (за исключением пациентов с несекретирующей ММ);
3. один или более следующих признаков поражения органов или тканей, связанных с плазмоклеточной пролиферацией (CRAB):

C (calcemia): гиперкальциемия – > 11,5 мг/дл (> 2,65 ммоль/л);

R (renal failure): почечная недостаточность – креатинин > 2 мг/дл (> 177 мкмоль/л);

A (anemia): анемия – гемоглобин < 100 г/л;

B (bone lesions): поражение костей (остеолитические поражения, остеопороз или патологические переломы).

Стадирование

Распространенными системами стадирования ММ являются классификация B. Durie и S. Salmon, основанная на корреляции между массой опухоли, определяемой по продукции парапротеинов и клиническими проявлениями (табл. 1), и Международная система стадирования (International Staging System – ISS), основанная на прогностическом значении сочетания β_2-микроблобулина и альбумина сыворотки крови (табл. 2).

Таблица 1

Стадии множественной миеломы (по B. Durie, S. Salmon), 1975

Стадия	Признаки	Клеточная масса, триллион/м^2
I	Совокупность следующих признаков: • гемоглобин > 10 г/дл • нормальный уровень кальция сыворотки • рентгенологически нормальная структура костей или одиночный очаг поражения • низкий уровень М-протеина: – IgG < 50 г/л – IgA < 30 г/л • белок Бенс-Джонса < 4 г/сут	< 0,6 (низкая)
II	Показатели, не соответствующие ни I, ни III стадиям	0,6-1,2 (средняя)
III	Один или более из следующих признаков: • гемоглобин < 8,5 г/дл • уровень кальция сыворотки превышает нормальные значения • множественные поражения костей (> 3 литических очагов) • высокий уровень М-протеина: – IgG > 70 г/л – IgA > 50 г/л • белок Бенс-Джонса > 12 г/сут	> 1,2 (высокая)

Дополнительным признаком, определяющим подстадию, является состояние функции почек:

A – нормальная (креатинин сыворотки менее 177 мкмоль/л или 2 г/дл);

B – сниженная (креатинин сыворотки равен или более 177 мкмоль/л или 2 г/дл).

Таблица 2

Международная система стадирования (ISS), 2005

Стадия	Показатели	Медиана общей выживаемости, мес.
I	β_2-микроглобулин сыворотки < 3,5 мг/л альбумин > 35 г/л	62
II	β_2-микроглобулин сыворотки < 3,5 мг/л альбумин < 35 г/л или β_2-микроглобулин сыворотки 3,5-5,5 мг/л	44
III	β_2-микроглобулин > 5,5 мг/л	29

Факторы прогноза

К основным факторам неблагоприятного прогноза при установлении диагноза ММ относятся: высокий уровень β_2-микроглобулина и снижение уровня альбумина в сыворотке крови, высокий уровень лактатдегидрогеназы, цитогенетические аномалии: t(4;14), t(14;16), t(11;14), del 17p13, del 13q.

Формулирование диагноза

В диагнозе следует указывать стадию и подстадию болезни по B. Durie и S. Salmon, стадию, согласно ISS, тип секретируемого моноклонального белка, протеинурию Бенс-Джонса и основные клинические симптомы.

Пример формулирования диагноза: Множественная миелома, протекающая с парапротеинемией Gκ и протеинурией Бенс-Джонса κ-типа, распространенным остеодеструктивным процессом, внекостным компонентом в области Th4, анемией – IIБ стадия (Durie-Salmon), III стадия (ISS). Диализзависимая почечная недостаточность.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз симптоматической миеломы проводится с другими формами парапротеинемических гемобластозов (макроглобулинемией Вальденстрема, солитарной плазмоцитомой, моноклональной гаммапатией неясного генеза), а также с первичным системным амилоидозом, лимфомами, метастатическими раковыми процессами, гиперпаратиреозом, системными заболеваниями соединительной ткани.

Лечение

Главными задачами лечения ММ на сегодняшний день являются подавление роста опухоли, а также увеличение продолжительности жизни и улучшение качества жизни пациентов. Лечение ММ включает в себя два основных направления: собственно противоопухолевую терапию и симптоматическое лечение осложнений заболевания. В свою очередь противоопухолевое лечение разделяется на три фазы: индукция, консолидация и поддерживающая терапия. Оценка эффективности лечения ММ проводится согласно международным критериям, предложенным в 2006 году (табл. 3).

Таблица 3

Оценка эффективности лечения множественной миеломы

Категория ответа	Критерии ответа
Полная ремиссия	– отрицательные результаты иммунофиксации в крови и моче, – исчезновение плазмоцитом в мягких тканях, – менее 5 % плазматических клеток в костном мозге.
Строгая полная ремиссия	– полная ремиссия, как определено выше, а также – нормальное соотношение СЛЦ в сыворотке, – отсутствие клональных клеток в костном мозге при иммуногистохимическом исследовании.
Очень хорошая частичная ремиссия	– выявление М-протеина в крови и моче только методом иммунофиксации или – снижение М-протеина в крови на ≥ 90 % и уровня М-протеина в моче < 100 мг за 24 ч.
Частичная ремиссия	– снижение М-протеина в крови на ≥ 50 % и в моче на ≥ 90 % или до < 200 мг за 24 ч, – уменьшение числа плазматических клеток в костном мозге на ≥ 50 % (если их исходный уровень был ≥ 30 %), – уменьшение исходных размеров плазмоцитом мягких тканей на ≥ 50 %.
Прогрессирование заболевания	Наличие любого одного и более из следующих признаков: – повышение показателя на 25 %, считая от самого низкого уровня ответа, или – повышение М-протеина в крови ≥ 5 г/л, – повышение М-протеина в моче ≥ 200 мг за 24 ч), – число плазматических клеток в костном мозге ≥ 10 %, – подтвержденное появление новых или увеличение размера существующих костных очагов или мягкотканых плазмоцитом, – развитие гиперкальциемии (кальций сыворотки >11,5 мг/дл), связанное с плазмоклеточной пролиферацией.
Рецидив после полной ремиссии	Наличие любого одного или более из следующих признаков: – повторное появление М-протеина в крови или моче, – выявление в костном мозге ≥ 5% плазматических клеток, – появление новых плазмоцитом, литических костных очагов или гиперкальциемии.

Противоопухолевая терапия ММ

Начальная терапия пациентов ММ зависит от способности перенести высокодозную химиотерапию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ с ауто-ТГСК) как метода, способствующего наиболее полной эрадикации опухоли.

ВДХТ с ауто-ТГСК показана больным моложе 65-70 лет с низкой коморбидностью. Индукционные режимы направлены на снижение опухолевой массы и увеличение глубины ответа. В настоящее время в качестве индукционной терапии применяются трехкомпонентные схемы с обязательным включением блокатора протесом (бортезомиба) или ингибитора ангиогенеза (леналидомида) (табл. 4). Пациентам, достигшим полной или частичной ремиссии по окончании 4-6 курсов индукционной терапии, проводят трансплантационный этап с мобилизацией и аферезом стволовых клеток и ВДХТ с ауто-ТГСК. Целью консолидирующей терапии является повышение качества противоопухолевого ответа, достигнутого на предыдущих этапах лечения. Консолидирующая терапия включает в себя несколько курсов химиотерапии (по программе индукции) или проведение второй аутологичной трансплантации. Поддерживающая терапия направлена на подавление пролиферации остаточного клона опухолевых клеток и выполняется с целью предупреждения рецидива заболевания. В качестве терапевтических препаратов рассматриваются бортезомиб (в дозе 1,3 мг/м^2 каждые 2 недели в течение 2 лет или до прогрессии) и леналидомид (в дозе 10-15 мг/сут до прогрессии).

Таблица 4

Основные схемы противоопухолевой терапии при множественной миеломе

Схема	Препараты	Режим введения	Периодичность, дни
PAD	Бортезомиб	1,3 мг/м^2 в/в, дни 1,4,8,11	каждые 22
	Доксорубицин	9 мг/м^2 в/в болюсно, дни 1-4	
	Дексаметазон	40 мг в/в, 1-й цикл – дни 1-4 и 8-11, далее – дни 1-4	
VCD	Бортезомиб	1,3 мг/м^2 в/в, дни 1,4,8,11	каждые 22
	Циклофосфамид	400 мг в/в кап., дни 1,8	
	Дексаметазон	40 мг в/в, кап., 1-й цикл – дни 1-4 и 8-11, далее – дни 1-4	
VMP	Бортезомиб	1,3 мг/м^2 в/в, 1-4-й цикл – дни 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32; 5-9-й цикл – дни 1, 8, 22, 29	каждые 43
	Мелфалан	9 мг/м^2 внутрь, дни 1-4	
	Преднизолон	60 мг/м^2 внутрь, дни 1-4	
MP	Мелфалан	9 мг/м^2 внутрь, дни 1-4	каждые 43
	Преднизолон	100 мг внутрь, дни 1-4	
RD	Леналидомид	25 мг внутрь, дни 1-21	каждые 29
	Дексаметазон	40 мг внутрь, 1-4-й цикл – дни 1-4, 9-12, 17-20; далее – только дни 1-4	
VRD	Бортезомиб	1,3 мг/м^2 в/в, дни 1, 8, 15	каждые 22
	Леналидомид	25 мг внутрь, дни 1-14	
	Дексаметазон	20 мг внутрь, дни 1, 2, 8, 9, 15, 16	

Для лечения пациентов старше 65 лет или молодых больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, которым не планируется ВДХТ с ауто-ТГСК, стандартной терапией первой линии является схема VMP (табл. 4). Несмотря на высокую эффективность программ лечения с бортезомибом, терапия мелфаланом и преднизолоном (MP) может быть использована у пожилых пациентов с неудовлетворительным физическим состоянием и при непереносимости бортезомиба.

Лечение рецидивов ММ

Выбор программы лечения рецидивов зависит от предшествующей терапии, длительности ремиссии, состояния и возраста пациента, сопутствующей патологии и осложнений. При поздних рецидивах (спустя 6 месяцев после предшествующего лечения) возможно возобновление первичной терапии. Высокоэффективной программой лечения ранних рецидивов и рефрактерной ММ является комбинированная терапия леналидомидом и дексаметазоном (RD).

Симптоматическое лечение осложнений ММ

В случае высокого риска *синдрома распада опухоли*, обусловленного большой массой опухоли, проводят гидратацию во время 1-2-го курсов терапии, назначение аллопуринола в первые 5-7 дней каждого курса в дозе 300-600 мг/сут.

Для купирования оссалгий и предупреждения переломов костей используют бисфосфонаты: клодронат динатрия, памидроновую кислоту, золедроновую кислоту. Бисфосфонаты следует вводить в первый день каждого курса.

При гиперкальциемии (уровень кальция в сыворотке более 2,6 ммоль/л) терапевтические мероприятия включают гипергидратацию (введение не менее 3-4 л жидкости в сутки). Для усиления диуреза, с целью ингибирования канальцевой реабсорбции натрия и кальция и увеличения экскреции кальция, применяют солевые и щелочные растворы в сочетании с мочегонными препаратами. Показано немедленное начало системной химиотерапии и назначение бисфосфонатов.

Анемия развивается у большинства больных ММ. В результате успешной терапии по мере уменьшения опухолевой массы и улучшения функции почек анемия, как правило, купируется. При глубокой анемии необходимы трансфузии эритроцитарной массы. Для уточнения генеза анемии целесообразно исследование в крови содержания эндогенного эритропоэтина и феррокинетики. Применение рекомбинантного эритропоэтина и возмещение дефицита железа способствует стойкому поддержанию уровня гемоглобина.

Миеломная нефропатия является показанием к немедленному началу химиотерапии, поскольку улучшение функции почек возможно только при редукции опухоли. При необходимости, химиотерапию проводят одновременно с гемодиализом или перитонеальным диализом.

При синдроме повышенной вязкости крови целесообразно проведение плазмафереза. Показаниями к плазмаферезу служат: парапротеинемическая кома, клинические признаки синдрома повышенной вязкости крови (кровоточивость, повышение артериального давления, нарушение зрения, неврологические расстройства), повышение уровня общего белка выше 120 г/л.

Профилактику *тромботических осложнений* следует начинать одновременно с началом индукционной терапии. Аспирин назначают внутрь 1 раз в сутки в стандартной профилактической дозе (100-325 мг). При включении в тактику терапии иммуномодуляторов (леналидомид) больные с высоким риском тромботических осложнений (более 1 фактора риска) должны получать гепарин в течение первых 4-6 месяцев лечения, если в дальнейшем количество факторов риска уменьшится, можно переключиться на аспирин.

Профилактика вирусных инфекций. Применение ацикловира в дозе 400 мг 2 раза в день рекомендуется на протяжении всего лечения по схемам, содержащим бортезомиб, поскольку применение бортезомиба сопровождается увеличением частоты реактивации вируса опоясывающего герпеса.

Антибактериальную терапию инфекционных осложнений проводят по общим правилам под контролем посевов крови, мочи, с подбором антибактериальных препаратов. При ММ опасно применение антибактериальных средств, обладающих нефротоксическим действием.

При рецидивирующих тяжелых инфекциях целесообразно применение иммуноглобулинов в дозе 0,2-0,4 г/кг внутривенно 1-2 раза с интервалом 3-4 недели.

Динамическое наблюдение

В процессе проводимой химиотерапии электрофорез белков сыворотки крови и мочи следует выполнять каждые 2 месяца, при отсутствии моноклонального парапротеина необходима иммунофиксация белков сыворотки крови и мочи. После окончания лечения иммунохимические исследования крови и мочи выполняются каждые 3 месяца. Рентгенография костей выполняется по клиническим показаниям.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Бессмельцев, В. В. Множественная миелома (патогенез, клиника, диагностика, дифференциальный диагноз) / С. С. Бессмельцев // Клиническая онкогематология. – 2013. – № 3. – С. 238-256.
2. Вотякова, О. М. Множественная миелома. В кн.: Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / под. ред. Н. И. Переводчиковой. – Москва, 2015. – 688 с.
3. Менделеева, Л. П. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы / Л. П. Менделеева, О. М. Вотякова, О. С. Покровская [и др.] // Гематол. трансфузиол. – 2014. – № 1 (прил. 3). – С. 1-24.
4. Поп, В. П. Множественная миелома. В кн.:

Гематология: национальное руководство / под. ред. О. А. Рукавицына. – Москва, 2015. – 776 с.
5. Dimopoulos, M. A. European Myeloma Network. Optimization the use of lenalidomide in relapse or refractory multiple myeloma: consensus statement / M. A. Dimopoulos, A. Palumbo, M. Attal [et al.] // Leukemia. – 2011. – Vol. 25 (5). – P. 749-760.
6. Durie, B. G. International Myeloma Working Group. International uniform response criteria for multiple myeloma / B. G. Durie, J. L. Harousseau, J. S. Miguel [et al.] // Leukemia. – 2006. – Vol. 20 (9). – P. 1467-1473.
7. Kyle, R. A. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma / R. A. Kyle, S. V. Rajkumar // Leukemia. – 2009. – Vol. 23 (1). – P. 3-9.
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN GuidelinesTM) Multiple Myeloma Version 2.2014 http://www.NCCN.org.
9. Rajkumar, S. V. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1 / S. V. Rajkumar, J. L. Harousseau, B. Durie [et al.] // Blood. – 2011. – Vol. 117 (18). – P. 4691-4695.
10. San Miguel, J. F. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma / J. F. San Miguel, R. Schlag, N. K. Khuageva [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 359 (9). – P. 906-917.
11. San-Miguel, J. F. Individualizing treatment of patients with myeloma in the era of novel agents / J. San-Miguel, J. L. Harousseau, D. Joshua // J. CLin. Oncol. – 2008. – Vol. 26 (16). – P. 2761-2766.

МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА

Я. М. МАРЧЕНКО
Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь

В лекции изложены современные представления об этиопатогенезе, особенностях клинических проявлений и методах диагностики множественной миеломы. Представлены классификационные системы стадирования множественной миеломы с учетом прогностических факторов, подробно изложены принципы специфической и сопроводительной терапии заболевания.

Ключевые слова: множественная миелома, плазматические клетки, моноклональный парапротеин, химиотерапия

MULTIPLY MYELOMA

Y. M. MARCHENKO
Stavropol State Medical University, Stavropol

The lecture describes the modern concepts of etiology and pathogenesis, clinical manifestations and diagnostic methods for multiple myeloma. It presents the classification system for staging of multiple myeloma based on prognostic factors; the specific principles and supportive therapy of the disease are detailed.

Key words: multiple myeloma, plasma cells, monoclonal paraprotein, chemotherapy

УДК 616.36-002

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С В ПРАКТИКЕ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА

П. В. Корой

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь

Хронический гепатит С – хроническое диффузное воспалительное заболевание печени, вызываемое вирусом гепатита С (HCV) и протекающее без улучшения в течение 6 месяцев и более с развитием некровоспалительных и фибротических изменений печеночной ткани различной степени выраженности.

Корой Павел Владимирович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии
ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89282938068;
e-mail: paule75@yandex.ru

Эпидемиология

Распространенность хронической HCV-инфекции в мире варьирует от 0,01 до 6,5 % (в среднем 2,35 %). В России число больных хроническим гепатитом С составляет от 2 до 5 млн человек. Чаще всего инфицируются молодые люди, преимущественно мужчины в возрасте 20 лет, 38-40 % из них заражаются при внутривенном введении наркотиков. В 40 % случаев путь передачи возбудителя установить не удается. Механизм передачи вируса – парентеральный. Пути заражения: парентеральный (гемотрансфузии, гемодиализ, трансплантация органов, внутривенные инъекции), половой (лица, часто

меняющие половых партнеров, в том числе проститутки, гомосексуалисты), вертикальный и перинатальный. Роль последних трех путей заражения несущественна. Риск инфицирования HCV существует при выполнении татуировок, пирсинга, маникюра и др.

Этиология и патогенез

Причиной является оболочечный РНК-содержащий вирус диаметром 55 нм из семейства *Flaviviridae*. К структурным белкам вируса относятся E1 и E2/NS1 (к ним вырабатываются нейтрализующие антитела). Неструктурные белки (NS2-NS5B) участвуют в репликации вируса. Фермент сериновая протеаза (белок NS3/NS4A) осуществляет расщепление вирусного полипротеина и подготовку его к репликации, РНК-зависимая РНК-полимераза (белок NS5B) отвечает за репликацию вирусной РНК, белок NS5A является основным белком комплекса репликации, обеспечивающим репликацию вируса и сборку вирионов. Вирус характеризуется высокой частотой мутаций участков генома, кодирующих белки E1 и E2/NS1, что обусловливает значительную изменчивость инфекции. Выделяют 6 генотипов вируса, предполагается наличие 7-го генотипа (в Канаде, Бельгии и центральной Африке).

Основной механизм повреждения печени – иммуноопосредованное повреждение гепатоцитов; возможно прямое цитотоксическое действие вируса. Вирус также обладает способностью к внепеченочной репликации. Хронизация процесса происходит, если в острую фазу заболевания не было активного вирус-специфического CD^{4+}-Т-клеточного ответа. Полагают, что вирус способен влиять на процесс активации Т-хелперов, нарушая их взаимодействие с цитотоксическими лимфоцитами. Гуморальный иммунный ответ включает продукцию антител против структурных и неструктурных антигенов вируса без защиты от повторного инфицирования.

Классификация

По вирусологической характеристике:

– генотип (1, 2, 3, 4, 5, 6);

– вирусная нагрузка (низкая или высокая).

По степени биохимической активности:

– минимальная степень (увеличение активности аминотрансфераз до 3 раз);

– умеренная степень (увеличение активности аминотрансфераз от 3 до 5-10 раз);

– высокая степень (увеличение активности аминотрансфераз более 5-10 раз).

По степени гистологической активности:

– минимальная степень;

– умеренная степень;

– высокая степень.

По степени фиброза:

– минимальный фиброз;

– умеренный фиброз;

– тяжелый фиброз;

– цирроз печени.

Клиническая картина

У большинства больных заболевание протекает бессимптомно.

В ряде случаев выявляют *астенические проявления*: общую слабость, повышенную утомляемость, снижение работоспособности, нарушение сна.

Часто наблюдаются тупые неинтенсивные непостоянные *боли в правом подреберье*, чувство тяжести или дискомфорт, обычно не связанные с приемом пищи, провоцируемые физической активностью или изменением положения тела.

Возможны проявления *диспепсического синдрома*: тошноты после приема жирной пищи, нарушения аппетита, чувства горечи во рту, вздутия живота и др.

Внепеченочные проявления включают артралгии, артриты, смешанную криоглобулинемию, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, В-клеточную лимфому, синдром Шёгрена, плоский лишай, аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунную тромбоцитопению, позднюю кожную порфирию.

Физикальные признаки поражения печени, как правило, отсутствуют, при высокой активности процесса и формировании цирроза печени возможно выявление «сосудистых звездочек» (телеангиэктазий) (рис. 1), пальмарной эритемы.

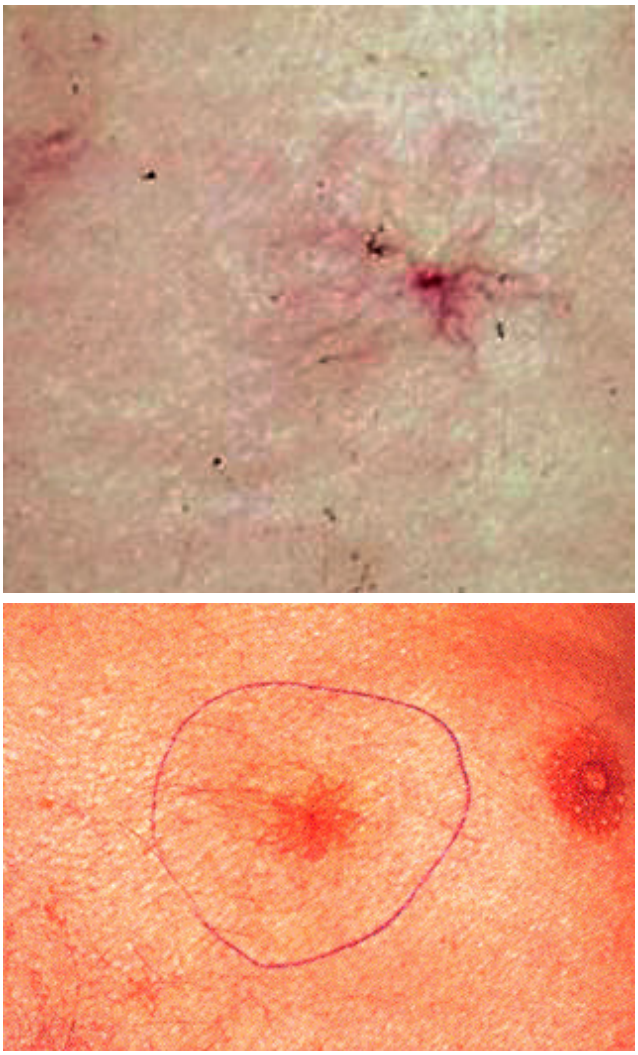


Рис. 1. Телеангиэктазии при хронической патологии печени.

Диагностика

Лабораторные исследования

Общий анализ крови: без особенностей, изредка незначительное повышение СОЭ.

Общий анализ мочи: в норме.

Биохимическое исследование крови: отклонения биохимических показателей можно сгруппировать в ряд биохимических синдромов:

– цитолитический синдром – повышение активности аспарагиновой аминотрансферазы (АсАТ), аланиновой аминотрансферазы (АлАТ) (превалирование значений АлАТ над АсАТ), лактатдегидрогеназы ($ЛДГ_{4-5}$), увеличение сывороточного содержания билирубина, железа. У большинства больных уровни аминотрансфераз изменяются незначительно, поэтому они не являются основным ориентиром при оценке выраженности воспалительной активности;

– холестатический синдром (встречается редко) – повышение активности γ-глютамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, увеличение концентрации конъюгированного билирубина, холестерина, сывороточной меди;

– мезензимально-воспалительный синдром (более выражен при наличии внепеченочных проявлений) – увеличение С-реактивного белка, фибриногена, гипергаммаглобулинемия;

– синдром гепатоцеллюлярной дисфункции (наблюдается в случаях формирования цирроза печени) – повышение билирубина, аммиака, снижение альбумина, холестерина, трансферрина, пролонгирование протромбинового времени.

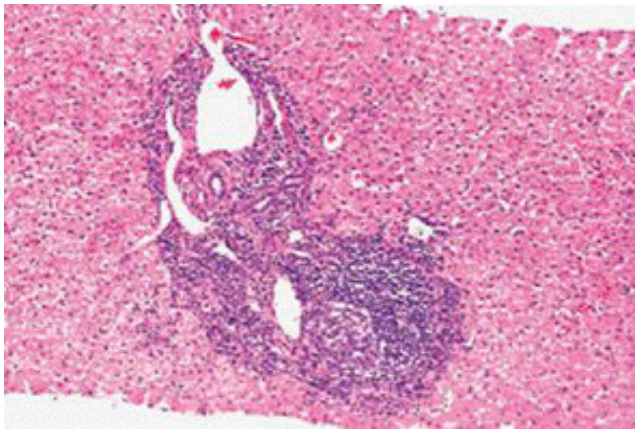
Серологическое и вирусологическое исследования: выявление антител к вирусу гепатита С (аHCV) методом иммуноферментного анализа, которые, однако, могут не обнаруживаться у лиц с иммунодефицитом (инфекция вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), реципиенты трансплантатов органов, пациенты на гемодиализе, случаи с гипо- и агаммаглобулинемией). Выявление HCV-РНК методом полимеразной цепной реакции (при этом необходимо определение генотипа вируса и вирусной нагрузки).

Инструментальные исследования

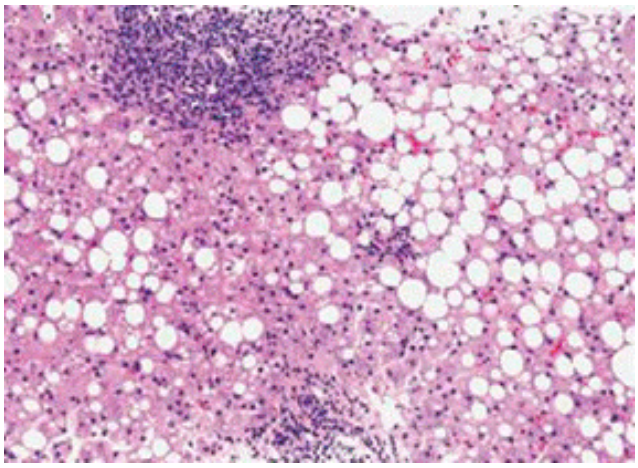
Ультразвуковое исследование брюшной полости используется для исключения очаговых заболеваний печени и признаков портальной гипертензии (спленомегалия, дилатация воротной и селезеночной вен, асцит).

Фиброэластометрия печени: неинвазивная диагностика фиброза печени на основе определения эластичности ткани печени – обнаружение минимального, умеренного, тяжелого фиброза или цирроза.

Гистологические исследование: наличие воспалительно-некротических и фибротических изменений печеночной ткани, крупнокапельной жировой и гидропической дистрофии, лимфоидных фолликулов в портальных трактах, негнойного холангита (рис. 2). В зависимости от значений индекса гистологической активности по Knodell выделяют минимальный (1-3 балла), слабовыраженный (4-8 баллов), умеренный (9-12 баллов) и тяжелый гепатит (13-18 баллов). По шкале METAVIR активность гепатита подразделяется на минимальную (А1), умеренную (А2) и выраженную (А3). В зависимости от величин индекса фиброза по Desmet выделяют минимальный (1 балл), умеренный (2 балла), тяжелый фиброз (3 балла) и цирроз печени (4 балла).



А



Б

Рис. 2. Гистологические изменения при хроническом гепатите С (А – лимфоидная инфильтрация портального тракта, формирование лимфоидного фолликула; Б – портальное и лобулярное воспаление в сочетании со стеатозом; окраска гематоксилином и эозином, х 10).

Дифференциальная диагностика

Острый гепатит, хронический гепатит В, хронический гепатит D, аутоиммунный гепатит, алкогольный гепатит, неалкогольный стеатогепатит, болезнь Вильсона, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома и др.

Общие принципы лечения

Немедикаментозное лечение включает диету с ограничением животных жиров, исключением алкоголя. Пациент должен избегать психоэмоциональных и физических перенапряжений, повышенной инсоляции, посещения бань, саун, самостоятельно не принимать лекарства.

Лекарственная терапия

Цель медикаментозного лечения – элиминация (удаление) вируса из организма и достижение устойчивого вирусологического ответа, а также нивелирование биохимических и гистологических проявлений заболевания для предотвращения осложнений (цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы) и снижения смертности.

Противовирусная терапия показана всем больным хроническим гепатитом С (включая С-вирусный цирроз печени), желающим лечиться и не имеющим противопоказаний к её проведению, независимо от наличия или отсутствия опыта предыдущего лечения. Противовирусная терапия является *приоритетной* в случаях тяжелого фиброза или цирроза, коинфекции ВИЧ или вирусом гепатита В, наличия HCV после трансплантации печени, клинически значимых внепеченочных проявлений, астении, а также в группах риска передачи HCV (наркоманы, гомосексуалисты, пациенты на гемодиализе, заключенные, планирующие беременность женщины). Противовирусное лечение *оправдано* у пациентов с умеренным фиброзом печени и может быть *отсрочено* при минимальном фиброзе. Противовирусная терапия *не рекомендуется* больным с ограниченной продолжительностью жизни вследствие коморбидных состояний, не связанных с печеночными причинами.

У больных декомпенсированным С-вирусным циррозом печени (классы В и С по Child-Pugh от 7 до 12 баллов), в том числе ожидающих трансплантации печени, проведение безинтерфероновой противовирусной терапии возможно (в отделениях, имеющих опыт лечения), относительно безопасно, способно снизить тяжесть заболевания и вероятность неблагоприятных событий.

К препаратам, применяемым в настоящее время для лечения HCV-инфекции, относятся:

– пегилированный интерферон-α (соединенный с полиэтиленгликолем полипептид, обладающий противовирусной активностью): пегилированный интерферон-α2a используется по 180 мкг подкожно 1 раз в неделю, пегилированный интерферон-α2b вводится по 1,5 мкг/кг подкожно 1 раз в неделю;

– рибавирин (аналог нуклеозидов): назначается по 1000 или 1200 мг в сутки в два приема (для пациентов с массой тела менее или более 75 кг соответственно);

– софосбувир (нуклеотидный ингибитор РНК-полимеразы NS5B): применяется по 400 мг 1 раз в сутки;

– симепревир (ингибитор протеазы NS3/NS4A): используется по 150 мг 1 раз в сутки;

– даклатасвир (ингибитор протеина NS5A): назначается по 60 мг 1 раз в сутки;

– софосбувир/ледипасвир (ингибитор протеина NS5A): 1 таблетка содержит 400 мг софосбувира и 90 мг ледипасвира, применяется по 1 таблетке 1 раз в сутки;

– омбитасвир (ингибитор протеина NS5A)/паритапревир (ингибитор протеазы NS3/NS4A)/ритонавир (фармакологический усилитель): 1 таблетка содержит 75 мг омбитасвира, 12,5 мг паритапревира и 50 мг ритонавира; используется по две таблетки 1 раз в сутки (суточная доза препаратов 150, 25 и 100 мг соответственно);

– дасабувир (ненуклеозидный ингибитор РНК-полимеразы NS5B): назначается по 250 мг 2 раза в сутки (суточная доза 500 мг).

Противовирусный эффект интерферона-α и рибавирина основан преимущественно на стимуляции иммунного ответа, тогда как остальные препараты относятся к лекарствам, обладающим прямым противовирусным действием и негативно влияющим на жизненный цикл HCV благодаря ингибированию неструктурных белков. Побочные эффекты противовирусных препаратов представлены в таблице 1.

Таблица 1

Побочные эффекты противовирусных препаратов, используемых для лечения HCV-инфекции

Препарат	Побочные эффекты
Пегилированный интерферон-α	Ранние побочные эффекты (гриппоподобный синдром), поздние побочные эффекты (усталость, депрессия, раздражительность, нарушения сна, алопеция, снижение массы тела, инфекции, аутоиммунные реакции, тромбоцитопения, нейтропения)
Рибавирин	Кожный зуд, сыпь, сухость кожи, тошнота, гемолитическая анемия, эмбриотоксический и тератогенный эффект
Софосбувир	Усталость, головная боль
Софосбувир/ледипасвир	Усталость, головная боль
Симепревир	Сыпь (включая фотосенсибилизацию), кожный зуд, тошнота, одышка, повышение уровня билирубина
Даклатасвир	Усталость, головная боль, тошнота, диарея
Омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дасабувир	Усталость, тошнота, кожный зуд, астения, инсомния

Для мониторинга противовирусного лечения пегилированным интерфероном-α и рибавирином определены виды ответа, которые представлены в таблице 2. В случаях отсутствия ответа на лечение, частичного вирусологического ответа или вирусологического прорыва продолжение противовирусной терапии нецелесообразно.

Таблица 2

Виды ответа на противовирусную терапию

Тип ответа на терапию	Определение
Быстрый вирусологический ответ	неопределяемый уровень HCV-РНК в крови на 4-й неделе терапии
Ранний вирусологический ответ	определяемый уровень HCV-РНК в крови на 4-й неделе терапии, неопределяемый уровень HCV-РНК в крови на 12-й неделе терапии
Медленный (отсроченный) вирусологический ответ	снижение уровня HCV-РНК в крови более чем на 2 $\log_{10}$ ниже исходного уровня на 12-й неделе терапии, неопределяемый уровень HCV-РНК в крови на 24-й неделе терапии
Вирусологический ответ по окончании терапии	неопределяемый уровень HCV-РНК в крови на момент окончания противовирусной терапии
Устойчивый вирусологический ответ	неопределяемый уровень HCV-РНК в крови через 24 (12) недели после прекращения противовирусной терапии
Отсутствие ответа на лечение	снижение уровня HCV-РНК в крови менее чем на 2 $\log_{10}$ ниже исходного уровня на 12-й неделе терапии
Частичный вирусологический ответ	снижение уровня HCV-РНК в крови более чем на 2 $\log_{10}$ ниже исходного уровня на 12-й неделе терапии, но HCV-РНК в крови определяется на 24-й неделе терапии
Вирусологический прорыв	повторное появление HCV-РНК в крови в любое время противовирусной терапии после достижения вирусологического ответа
Вирусологический рецидив	появление HCV-РНК в крови после успешного окончания курса противовирусной терапии (достижения неопределяемого уровня HCV-РНК на момент окончания лечения)

Наблюдение пациентов во время и после терапии включает определение следующих показателей (для оценки эффективности и возможности развития побочных эффектов):

– наличие HCV-РНК в крови до, через 4, 12, 24 недели и в конце лечения, а также через 12 и 24 недели после окончания терапии. У больных, достигших устойчивого вирусологического ответа, HCV-РНК может определяться 1 раз в год (хотя имеется мнение, что отсутствие вируса через год после окончания лечения является свидетельством выздоровления, и необходимости в дальнейших обследованиях нет);

– активности тиреотропного гормона и тироксина (при применении интерферона-α) до, каждые 12 недель лечения, а также через 12, 24 недели, 1 и 2 года после окончания терапии;

– общего анализа крови (особенно при назначении интерферона-α, рибавирина) до лечения, через 1, 2, 4 недели, затем каждые 4-8 недель лечения, а также через 4, 12 и 24 недели после окончания терапии;

– биохимического исследования крови («печеночные тесты», креатинин, мочевина и др.) до, через 1, 2, 4 недели, затем каждые 4-8 недель лечения, а также через 4, 12 и 24 недели после окончания терапии.

➢ *Лечение генотипа 1 (здесь и далее хронический гепатит и цирроз печени класса А по Child-Pugh):*

- комбинация пегилированного интерферона-α, рибавирина и софосбувира в течение 12 недель;
- комбинация пегилированного интерферона-α, рибавирина и симепревира в течение 12 недель. Затем продолжается терапия пегилированным интерфероном-α и рибавирином 12 недель (общая длительность лечения – 24 недели) у ранее не леченных пациентов и пациентов с вирусологическим рецидивом (включая больных циррозом печени) или 36 недель (общая длительность терапии – 48 недель) у пациентов с частичным ответом и отсутствием ответа на предыдущее лечение (включая больных циррозом печени);
- комбинация софосбувира и ледипасвира в течение 12 недель у пациентов без цирроза печени или комбинация софосбувира, ледипасвира и рибавирина в течение 12 недель у пациентов с циррозом печени. Длительность терапии при циррозе печени может быть увеличена до 24 недель в случаях противопоказаний для приема рибавирина (комбинация софосбувира и ледипасвира) или у пациентов, ранее леченных и имеющих негативные предикторы ответа (тромбоцитопения и др.) (комбинация всех трех препаратов);
- комбинация омбитасвира, паритапревира, ритонавира и дасабувира в течение 12 недель у пациентов без цирроза печени, имеющих генотип 1b, или комбинация этих препаратов с рибавирином в течение 12 недель у пациентов без цирроза печени с генотипом 1a и у пациентов с циррозом печени с генотипом 1b; комбинация всех пяти препаратов (включая рибавирин) в течение 24 недель у больных циррозом печени, имеющих генотип 1a;
- комбинация софосбувира и симепревира в течение 12 недель у пациентов без цирроза печени или в течение 24 недель у больных циррозом печени. В случаях цирроза печени длительность терапии при добавлении рибавирина может быть сокращена до 12 недель;
- комбинация софосбувира и даклатасвира в течение 12 недель у пациентов без цирроза печени или в течение 24 недель у боль-

ных циррозом печени. В случаях цирроза печени длительность терапии может быть сокращена до 12 недель при добавлении рибавирина;

- комбинация пегилированного интерферона-α и рибавирина в течение 48 недель. Является наименее эффективной схемой терапии.

➢ *Лечение генотипа 2:*

- комбинация софосбувира и рибавирина в течение 12 недель, длительность терапии может быть увеличена до 16-20 недель у больных циррозом печени, особенно ранее леченных;
- комбинация пегилированного интерферона-α, рибавирина и софосбувира в течение 12 недель у больных циррозом печени или у ранее леченных пациентов с хроническим гепатитом;
- комбинация софосбувира и даклатасвира в течение 12 недель у больных циррозом печени или у ранее леченных пациентов с хроническим гепатитом;
- комбинация пегилированного интерферона-α и рибавирина в течение 24 недель. Является наименее эффективной схемой терапии.

➢ *Лечение генотипа 3:*

- комбинация пегилированного интерферона-α, рибавирина и софосбувира в течение 12 недель;
- комбинация софосбувира и рибавирина в течение 24 недель;
- комбинация софосбувира и даклатасвира в течение 12 недель у пациентов без цирроза печени, или комбинация софосбувира, даклатасвира и рибавирина в течение 24 недель при циррозе печени независимо от опыта предыдущего лечения;
- комбинация пегилированного интерферона-α и рибавирина в течение 24 недель. Является наименее эффективной схемой терапии.

➢ *Лечение генотипа 4:*

- комбинация пегилированного интерферона-α, рибавирина и софосбувира в течение 12 недель;
- комбинация пегилированного интерферона-α, рибавирина и симепревира в течение 12 недель. Затем лечение пегилированным интерфероном-α и рибавирином продолжается еще 12 недель (общая длительность терапии – 24 недели) у ранее не леченных пациентов и у пациентов с вирусологическим рецидивом (включая больных циррозом печени) или 36 недель (общая длительность терапии – 48 недель) у пациентов с частичным ответом и отсутствием ответа на предыдущее лечение (включая больных циррозом печени);
- комбинация софосбувира и ледипасвира в течение 12 недель у пациентов без цирроза печени, или комбинация софосбувира, ледипасвира и рибавирина в течение 12 недель в случаях цирроза печени. При циррозе печени длительность терапии может быть увеличена до 24 недель при наличии противопоказаний для приема рибавирина (комбинация софосбувира и ледипасвира) или у больных, ранее леченных и имеющих негативные предикторы ответа (комбинация трех препаратов);
- комбинация омбитасвира, паритапревира, ритонавира и рибавирина в течение 12 недель у пациентов без цирроза печени или в течение 24 недель у больных циррозом печени;
- комбинация софосбувира и симепревира в течение 12 недель у пациентов без цирроза печени или в течение 24 недель у больных циррозом печени. В случаях цирроза печени длительность терапии может быть сокращена до 12 недель при добавлении рибавирина;
- комбинация софосбувира и даклатасвира в течение 12 недель у пациентов без цирроза печени или в течение 24 недель у больных циррозом печени. В случаях цирроза печени длительность терапии может быть сокращена до 12 недель при добавлении рибавирина;
- комбинация пегилированного интерферона-α и рибавирина в течение 48 недель. Является наименее эффективной схемой терапии.

➢ *Лечение генотипов 5 и 6:*

- комбинация пегилированного интерферона-α, рибавирина и софосбувира в течение 12 недель;
- комбинация софосбувира и ледипасвира в течение 12 недель у пациентов без цирроза печени, или комбинация софосбувира, ледипасвира и рибавирина в течение 12 недель у больных циррозом печени. При циррозе печени длительность терапии может быть увеличена до 24 недель при наличии противопоказаний для приема рибавирина (комбинация софосбувира и ледипасвира) или у больных, ранее леченных и имеющих негативные предикторы ответа (комбинация трех препаратов);
- комбинация софосбувира и даклатасвира в течение 12 недель у пациентов без цирроза печени или в течение 24 недель у больных циррозом печени. В случаях цирроза печени длительность терапии может быть сокращена до 12 недель при добавлении рибавирина;
- комбинация пегилированного интерферона-α и рибавирина в течение 48 недель. Является наименее эффективной схемой терапии.

Показания к консультациям специалистов: внепеченочные проявления (ревматолог, нефролог, окулист, гематолог, дерматолог), цирроз печени (хирург – коррекция портальной гипертензии, трансплантация печени).

Прогноз

Отрицательное влияние на течение хронического гепатита С оказывают возраст более 40 лет к моменту инфицирования, мужской пол, раса (не европеоидная), злоупотребление алкоголем, коинфекция ВИЧ и другими гепатотропными вирусами, ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром, нарушение обмена железа. Употребление кофе, наоборот, ассоциировано с меньшей выраженностью воспалительных и фибротических изменений в печени и сниженным риском развития гепатоцеллюлярной карциномы. Частота развития цирроза печени при естественном течении хронического гепатита С составляет 20-25 %. Процесс формирования цирроза печени в среднем длится 20-25 лет. Риск развития гепатоцеллюлярной карциномы при циррозе печени достигает 1,4-6,9 %. Средняя продолжительность появления гепатоцеллюлярной карциномы у больных HCV-инфекцией составляет 28-29 лет.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под. ред. В. Т. Ивашкина. – 2-е изд. – М.: ООО «Издат. дом «М-Вести», 2005. – 536 с.
2. Гастроэнтерология: национальное руководство / под ред. В. Т. Ивашкина, Т. Л. Лапиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 704 с.
3. Ивашкин, В. Т. Современные схемы лечения больных хроническим гепатитом С / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская, М. А. Морозова, Е. О. Люсина // Росс. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2012. – № 1. – С. 36-44.
4. Диагностика, ведение и лечение HCV-инфекции. Методические рекомендации // Росс. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2010. – № 1. – С. 61-68.
5. Диагностика, ведение и лечение HCV-инфекции. Методические рекомендации // Росс. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2010. – № 2. – С. 66-72.
6. Ющук, Н. Д. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С / Н. Д. Ющук, Е. А. Климова, О. О. Знойко [и др.] // Росс. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2010. – № 6. – С. 4-60.
7. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection // J. Hepatol. – 2011. – Vol. 55, № 2. – P. 245-264.
8. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection // J. Hepatol. – 2014. – Vol. 60, № 2. – P. 392-420.
9. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015 // J. Hepatol. – 2015. – Vol. 63, № 1. – P. 199-236.
10. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection // WHO. – 2014. – 122 p.

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С В ПРАКТИКЕ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА

П. В. КОРОЙ

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь

В лекции представлены вопросы этиопатогенеза, классификации, клиники и диагностики хронического гепатита С. Представлены современные схемы терапии HCV-инфекции.

Ключевые слова: хронический гепатит С, противовирусная терапия, интерферон-α, рибавирин, ингибиторы протеазы

CHRONIC HEPATITIS C IN PRACTICE OF GASTROENTEROLOGIST

P. V. KOROY

Stavropol State Medical University, Stavropol

The lecture presents questions of etiology and pathogenesis, classification, clinics and diagnostic of chronic hepatitis C. The current schemes of therapy of HCV-infection are shown.

Key words: chronic hepatitis C, antiviral therapy, interferon-α, ribavirin, protease inhibitors

УДК 616-002.6

ТРЕТИЧНЫЙ ПЕРИОД СИФИЛИСА (SYPHILIS TERTIARIA)

М. С. Асхаков, В. В. Чеботарёв

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь

Третичный период сифилиса *(syphilis tertiaria*) – это наиболее тяжелая, калечащая стадия болезни, проявляемая гуммами, бугорками, располагающимися на коже, слизистых оболочках, в жизненно важных органах и приводящими больного к инвалидности и нередко к смерти. Этот период возникает через 2 года существования нелеченого сифилиса.

Течение третичного периода сифилиса

В большинстве случаев у больных с нелеченой сифилитической инфекцией третичный период манифестирует на 3-5-м году болезни. Третичный сифилис возникает, прежде всего, при отсутствии специфического лечения или при неполноценном противосифилитическом лечении: прерывании его, употреблении в период лечения алкогольных напитков, самолечении, использовании неадекватных схем у больных вторичным рецидивным, скрытым сифилисом и т.д.

Появление третичного сифилиса, даже если пациент не лечился, не стоит считать неизбежным, роковым. Развитию третичного периода способствуют сопутствующие заболевания, снижающие иммунные силы организма, особенно хронические (туберкулез, болезни соединительной ткани, злокачественные новообразования и др.), острые инфекционные заболевания (тиф, дифтерия и др.), интоксикации, как бытовые (алкоголизм, наркомания), так и профессиональные.

В возникновении третичного сифилиса многие клиницисты отмечали роль физической травмы, так как именно на этих местах чаще возникают бугорки или гумма. Нам приходилось наблюдать двух пациенток, у одной из них гумма возникла на голени после ушиба о подножку автобуса, у второй серпигинирующий бугорковый сифилид появился на коже лица после обморожения.

Асхаков Марат Солтанович, к. м. н., ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89283147456; e-mail: kedri2007@yandex.ru

Чеботарёв Вячеслав Владимирович, д. м. н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 8(8652)287922; e-mail: stgmakvd@mail.ru

Третичный период сифилиса характеризуется следующими ниже признаками:

- локализацией бугорков на ограниченных участках кожи и слизистых оболочек – асимметричных, округлых (как бы выбитых долотом), достигающих нескольких десятков, склонных к группировке, а также гумм – единичных крупных узлов;
- появлением в местах наименьшего сопротивления (*lokus minoris resistencia*);
- глубоко расположенными сифилидами, поражающими все слои кожи, костную ткань; инфильтрат плотноэластический, склонен к распаду, всегда оставляет след (рубец, рубцовая атрофия);
- невозможностью обнаружения в сифилидах бледной трепонемы, в связи с чем эти высыпания считают неконтагиозными. Эти больные не заразны и при половой связи;
- нередким поражением в третичном периоде внутренних органов (центральной нервной, костной, сердечно-сосудистой систем и т.д.);
- медленным развитием третичных сифилидов на коже и слизистых оболочках, их длительным существованием, отсутствием островоспалительных явлений, субъективных расстройств, повышения температуры тела, относительно быстрым разрешением под влиянием специфического лечения;
- реакция микропреципитации (РМП) у больных третичной формой сифилиса при наличии высыпаний положительная у 60-70 % больных, в скрытой стадии – у 40-50 %.

Разновидности сифилидов

Бывают три вида третичных сифилидов на коже и слизистых оболочках: бугорковый, гуммозный, третичная розеола.

Бугорковый сифилид (*syphilis tertiaria tuberculosa*) – самое частое проявление третичного периода сифилиса. Сначала бугорок пальпируется в виде уплотнения величиной с конопляное зерно, расположенного в дерме, безболезненного и нечетко контурируемого. Затем его размеры увеличиваются до горошины и более, границы становятся четкими, возвышается над поверхностью кожи на $^1/_3$–$^1/_4$ объема элемента. Цвет образования темно-красный, синюшно-красный или желтовато-красный, затем становится буроватым, в зависимости от места расположения и давности существования бугоркового сифилида. Поверхность бугорка гладкая, блестящая, консистенция плотная. Обычно бу-

горки появляются с некоторыми интервалами, их количество варьирует от десятка до сотни, иногда может быть больше. Они существуют несколько месяцев, а затем разрешаются путем постепенного рассасывания («сухой» путь) или изъязвления. При «сухом» варианте бугорок бледнеет, размягчается, уменьшается, уплотняется, и на его месте образуется плотная склерозированная фиброзная ткань – участок рубцовой атрофии. Кожа длительно остается пигментированной, а затем депигментированной. При изъязвлении бугорка [*syphilis tuberculosa ulcerosa* (*exulcerans*)] ткань размягчается, некротизируется, образуется язва, глубокая, с отвесными ровными краями, овальных или округлых очертаний, повторяющих форму бугорка. Дно язвы неровное, покрыто серозно-гнойным некротическим распадом, на месте которого формируется серозно-гнойно-кровянистая корка, под которой образуется рубец. Рубец в центральной части груб, втянут, а по периферии переходит в атрофию (на месте нераспавшегося инфильтрата). Периферическая часть рубца пигментирована, центральная – депигментирована.

Различают несколько разновидностей бугоркового сифилида: сгруппированный, серпигинирующий, «площадкой» и карликовый.

Сгруппированный бугорковый сифилид (*syphilis tuberculosa aggregata*). Самая частая разновидность бугоркового сифилида. Бугорки располагаются группой, кучкой, напоминают картину выстрела дробью с близкого расстояния. Весьма важно то, что, несмотря на близость расположения друг от друга, они не сливаются, между бугорками всегда имеется прослойка здоровой кожи. Локализация – разгибательные поверхности нижних и верхних конечностей, лицо, волосистая часть головы, область спины и поясницы. Так как бугорки появляются «вспышками», с интервалом по времени, то у больного они находятся в различной стадии эволюции. Можно одновременно наблюдать свежие бугорки, некротизированные элементы, рубец или рубцовую атрофию. Между рубцами или участками рубцовой атрофии видна нормальная кожа. Наряду с фокусностью это создает картину *мозаичных рубцов*. Мозаичную картину формируют кучность расположения бугорков, наличие нормальных участков кожи между ними, разные размеры бугорков и глубина их залегания, а отсюда и различная по интенсивности пигментация и депигментация. По мозаичным рубцам много лет спустя можно установить, что пациент перенес в прошлом сгруппированный бугорковый сифилид.

Серпигинирующий (ползучий) бугорковый сифилид (*syphilis tuberculosa serpiginosa*) характеризуется эксцентричным распространением бугоркового сифилида в одну сторону с захватом больших участков кожи лица, груди, спины, голени и т.д. Бугорки сливаются, образуют приподнятый по периферии валик. У больных без лечения подобный процесс существует многие месяцы и годы. При эксцентричном росте можно наблюдать три зоны: в центре законченный процесс, к нему примыкают бугорки в стадии некроза, периферическая зона состоит из свежих бугорков. При линейной серпигинации эти три зоны распространяются в ту сторону, куда «ползет» процесс. На месте серпигинирующего бугоркового сифилида образуется сплошной мозаичный рубец с фестончатыми краями, неровной, шероховатой поверхностью, неоднородной окраской. Следует знать, что на сифилитических рубцах никогда вновь не появляются бугорки.

Бугорковый сифилид «площадкой» (*syphilis tuberculosa* en *nappe,* seu *diffusa*). Редкая разновидность, бугорков отдельных не видно, формируется бляшка диаметром 5х6-8х10 см и более, которая выступает над уровнем кожи, резко ограничена от нее фестончатым краем. Консистенция бляшки плотная, цвет буровато-красный, бугорки, формирующие «площадку», разрешаются «сухим» путем или изъязвлением с исходом в рубцовую атрофию или рубец. При расположении бугоркового сифилида «площадкой» на ладонях и подошвах вначале возникает шелушение, а затем изъязвление.

Карликовый бугорковый сифилид (*syphilis tuberculosa nana*). Встречается редко. Название берет начало от небольших размеров морфологических элементов; цвет темно-красный. Бугорки группируются на небольшом участке кожи спины, живота, конечностей, не изъязвляются, при рассасывании оставляют атрофию кожи. Появляется через 10-20 лет и более с момента заболевания.

Гуммозный сифилид, или подкожная гумма (syphilis gummosa), формируется в гиподерме. Разница между гуммой и бугорком фактически заключается в размерах. Вначале появляется узел с кедровый орешек, не спаянный с кожей, подвижный, плотный, безболезненный. Затем он увеличивается до грецкого ореха и более, спаивается с окружающей подкожной клетчаткой и кожей, приподнимаясь в виде опухолеподобного образования. Кожа над гуммой вначале имеет физиологическую окраску, затем становится красноватой, темно-красной, а в центре – синюшной. Центральная часть истончается, при пальпации можно определить начинающуюся флюктуацию в центре и сохраняющуюся плотность по периферии. В дальнейшем кожа еще более истончается, и гумма вскрывается, выделяя несколько капель клейкой, тягучей, с крошкообразными включениями жидкости, похожей на гуммиарабик (сок африканского дерева), откуда и название «гумма». Именно диссонанс между большим размером гуммы и незначительным отделяемым при ее вскрытии – важный диагностический признак. Центральное отверстие быстро расширяется, выделения приобретают более жидкий кровянисто-гнойный характер. Гуммозная язва – округлых очертаний, глубокая, с плотными валикообразными краями, омозолелыми, каллезными. Кожа вокруг язвы застойно-синюш-

ного цвета, дно язвы заполнено зеленовато-желтым омертвевшим инфильтратом – «гуммозным стержнем», плотно спаянным с подлежащей клетчаткой. В дальнейшем «гуммозный стержень» постепенно отторгается, дно язвы очищается и медленно заполняется грануляциями. Заживление язвы идет с периферии к центру и грануляции превращаются в рубцовую ткань и на месте гуммы остается втянутый, звездчатый рубец, правильных, округлых очертаний (штампованный), плотный, гиперпигментированный по периферии, затем депигментированный (рис. 1).

Рис. 1. Звездчатые рубцы на коже руки больного третичным сифилисом.

От появления гуммы и до ее рубцевания проходят месяцы и годы. В среднем на каждую из стадий (формирования, распада, рубцевания) уходит минимум по 2-3 мес. Болезненность возникает лишь при расположении узла около и над крупным нервом. В 60 % случаев гуммы бывают одиночными, но может быть несколько гумм на одном участке или в разных областях, которые располагаются асимметрично. При близком расположении они сливаются еще до вскрытия, формируя большой крупнобугристый инфильтрат – гумма «площадкой». Затем на этом месте образуется ряд гуммозных язв, сливающихся в одну, нередко почкообразной формы, с плотными фестончатыми краями, неровным дном. Иногда гумма распространяется не только в ширину, но и в глубину до фасций, кости, лимфатических узлов, других тканей – «иррадиирующая», «мутилирующая» гумма, приводящая к обезображиванию, нарушению функции органа, ликвидации частей тела: носа, глаза, губы, полового члена и т.д. Помимо распада гуммы бывает и другой путь разрешения – «сухой». В этих случаях происходит замещение инфильтрата фиброзной соединительной тканью с образованием рубца или атрофии. Гумма может превратиться в плотный узел за счет пропитывания известковыми солями и инкапсуляции соединительной тканью. Она становится деревянистой и навсегда остается в подкожной клетчатке в виде подвижной опухоли. Порой гуммозные язвы осложняются рожистым воспалением, вторичной пиогенной инфекцией, может возникнуть слоновость (особенно при локализации гуммы на голенях). Локализация гумм чаще всего на передней поверхности голени, бедра, в области грудины, плеча, предплечья, на кистях, на лице и др. (рис. 2).

Рис. 2. Разрешающиеся гуммы на коже голени больного третичным сифилисом.

Дифференциальная диагностика гуммозного сифилида

Колликвативный туберкулез кожи, или склофуродерма (tuberculosis cutis colliquativa, seu scofuloderma) в отличие от гуммы возникает в детском или юношеском возрасте; процесс локализуется в области лимфатических узлов, инфильтрат мягкий, застойно-синюшный, при вскрытии его образуется несколько выходных отверстий. Из свищей выделяется не скудное тягучее, как при гумме, а обильное, жидкое творожистое, серозно-гнойное отделяемое, с примесью крови. Очертания образовавшейся язвы неправильные, инфильтрат в окружности с нерезкими, неопределяемыми границами. Дно язвы покрыто вялыми грануляциями, легко кровоточащими, края мягкие, нависшие над грануляциями. Наличие характерных сосочков по краю рубца и «мостиков», мягкая консистенция рубца и сильная пигментация дополняют характерную клиническую картину заболевания.

Туберкулезная волчанка (lupus vulgaris) развивается медленно, консистенция люпом мягкая. Образуется атрофический рубец, на котором формируются новые люпомы. Бугорковый сифилид отличает плотность высыпаний. При сифилисе новые высыпания никогда не возникают на месте бывших: «сифилис покидает старые владения».

Туберкулоидный тип лепры. Бугорки диаметром 0,5-1,0 см, с четкими границами, гладкой поверхностью, красно-бурого цвета, склонные к группировке. Имеется нарушение болевой, температурной чувствительности. При регрессе – атрофия и/или гипопигментация кожи.

Индуративная эритема (erythema indurativum) в стадии изъязвления может напоминать сифилитическую гумму. Чаще возникает у девушек. Излюбленная локализация – передняя поверхность голеней. Течение заболевания длительное, без

тенденции к изъязвлению. Узлы болезненные, плотные, кожа над ними краснеет, в дальнейшем имеет синюшный оттенок. Язва на месте узла округлая, с ровными, неподрытыми краями, дно с грануляциями и серозно-гнойным отделяемым.

Папулонекротический туберкулез кожи (tuberculosis papulo-necrotica). Высыпания симметричные, локализуются преимущественно на голенях, бедрах, предплечьях, ягодицах и представлены узелками величиной с горошину. Вначале цвет светло-розовый, затем – буровато-синюшный. В дальнейшем центр элементов некротизируется, образуя желтовато-белую западающую корку. После регресса узелков остаются вдавленные рубчики.

Язва при *плоскоклеточном раке кожи* имеет неправильную форму, деревянисто-плотную консистенцию, вывороченные, изъеденные края, неровное, бугристое, кровоточащее дно, а также болезненность. При цитологическом и гистологическом исследовании выявляют атипичные клетки.

Доброкачественные опухоли (липома, атерома) дифференцируют от гуммы на стадии ее созревания: развиваются медленно, отсутствуют воспалительные явления.

Кожный лейшманиоз, болезнь Боровского, пендинская язва (leischmaniosis cutis, morbus Borowsky) сопровождается явлениями отека, инфильтрации, гиперемии в окружности, консистенция мягкая, тестообразная, течение длительное («годовик») с исходом в рубец; имеют место лимфангиты.

Третичная розеола, или третичная эритема (roseola tardiva, erythema terciarium tardivum). Описана Фурнье, наблюдавшим 29 подобных случаев. Основными признаками третичной розеолы автор считал: ограниченность и скудность высыпаний, крупные размеры отдельных эритематозных высыпаний, конфигурацию в виде дуг, гирлянд, колец, излюбленную локализацию, симметричность, медленное хроническое течение. Кольца при третичной розеоле имеют диаметр до 5-15 см, бледно-розовый цвет, правильные очертания. Локализация чаще на туловище, пояснице, бедрах. На поверхности порой возникает необильное шелушение, а при регрессе – легкая атрофия, нередко сочетающаяся с карликовым бугорковым или гуммозным сифилидом.

Поражения слизистых оболочек

В основном это гуммозные поражения в полости рта, носа, зева и глотки с переходом на подлежащие ткани (что приводит к тяжелым разрушительным процессам в надкостнице и кости). Часто возникает перфорация твердого нёба или носовой перегородки с нарушением приема пищи и произношения слов. К тяжелым последствиям также могут приводить обширные рубцы в области зева. Перфорация костной части носовой перегородки, продолжающийся распад костной ткани формируют седловидный нос, при этом верхняя часть носа западает, а кончик его оттягивается кверху. Разрушение на границе хрящевой и костной частей носа приводит к западению нижней части носа – «лорнетный нос» (noz en lornet). При поражении мягкого нёба заметен отграниченный инфильтрат синюшно-красного цвета, который быстро изъязвляется с глубоким распадом. Бугорковый сифилид может быть на слизистой оболочке мягкого и твердого нёба. При его вскрытии образуются глубокие язвочки, оставляющие после заживления глубокие втянутые рубцы белого цвета.

Язык поражается в виде гуммозного или узловатого глоссита (glossitis gummosa), а также диффузного склерозного или интерстициального глоссита (glossitis sclerosa). Гуммозный глоссит характеризуется появлением в его толще безболезненного, увеличивающегося узла, проходящего все стадии развития гуммы с типичными проявлениями и исходом в рубец, нередко и деформацией языка. Диффузная инфильтрация языка – более тяжелая форма, при которой патологический процесс захватывает соединительную ткань подслизистого и мышечного слоев языка на всем протяжении или на обширных участках с дальнейшим склерозированием. Язык увеличен, плотный, малоподвижный, видны оттиски зубов. Поверхность языка неровная, образуется глубокая центральная и поперечные трещины. Нитевидные сосочки языка исчезают, слизистая оболочка в этом месте гладкая и блестящая. В других местах она утолщена и имеет белесоватый вид. Эволюция диффузной инфильтрации заканчивается развитием разлитой, плотной, склерозированной соединительной ткани с последующим уменьшением объема языка.

Поражение других органов и систем

Система кровообращения. Сифилитический аортит характеризуется уплотнением стенок аорты и колбообразным расширением ее выходной части (до 5-6 см, норма 3,5 см). Патологические изменения возникают в средней оболочке аорты, суживаются устья коронарных сосудов. Больные испытывают одышку, сердцебиение, загрудинные боли, боли в области сердца, иррадиирущие в плечевую область. При недостаточности аортального клапана прослушиваются диастолический и систолический шумы, акцент II тона на аорте с металлическим оттенком. Возникает резкая разница между систолическим и диастолическим давлением. У каждого пятого больного с сифилитическим аортитом возникает аневризма аорты, приводящая к прободению костей грудной клетки. Возможен разрыв аневризмы на фоне пенициллинотерапии со смертельным исходом.

Костная система. В первую очередь поражаются кости голеней. Также вовлекаются суставы, возможно развитие остро протекающих синовитов, полиартрита, остеоартритов. В последнем случае костные анкилозы не формируются в отличие от пиогенных и туберкулезных артритов. Табетические артриты отличаются безболезненностью при пассивных движениях, суставы увеличены, деформированы.

Пищеварительная система. Заболевания желудка протекают по типу гастрита, гуммозного диффузного инфильтрата, гуммы, образующей язву желудка, со снижением кислотности или ахилией. Пищевод подвержен стенозированию при рубцевании гуммы. Гуммозные процессы в тонкой кишке (диффузные или ограниченные) при рубцевании приводят к сужению кишечника. В начале заболевания могут быть признаки энтерита, энтероколита, кровотечения.

Что касается поражений печени, то А. Л. Мясников выделял 4 формы сифилитических гепатитов при третичном периоде инфекции.

1. Хронический сифилитический эпителиальный гепатит. Поражается эпителиальная ткань, замещающаяся соединительной тканью. Печень увеличена, безболезненна. Больных беспокоят кожный зуд и общая слабость, развивается желтуха. Со временем печень уплотняется и несколько уменьшается, возникает цирроз.

2. Хронический сифилитический интерстициальный гепатит. Протекает без признаков желтухи. Печень увеличена, болезненна. Общие симптомы: тошнота, рвота, диарея, повышение температуры тела, увеличение селезенки, анемия, асцит.

3. Ограниченный гуммозный гепатит. Печень болезненна, увеличена, уплотнена, бугриста за счет образования гумм в наружных отделах печени под фиброзной капсулой. При сдавливании гуммой ворот печени возникают асцит, закупорка желчных путей, приводящая к желтухе. Гуммы инкапсулируются, рубцуются, а на соседних участках возникают новые – склеро-гуммозный характер поражения.

4. Милиарный гуммозный гепатит. В печени образуются милиарные гуммы или диффузный гуммозный инфильтрат. Печеночная ткань стягивается вследствие склеро-гуммозных изменений. Печень увеличена, плотная, болезненная, в дальнейшем уменьшается. Общие симптомы: приступообразные боли в области печени, повышение температуры тела.

Мочевыделительная система. Заболевание почек протекает по типу амилоидного нефроза, затем развивается хронический склерозирующий нефрит, сопровождаемый сморщиванием почки. Может развиваться гуммозный процесс – изолированные гуммы в корковом слое почки или диффузный гуммозный инфильтрат толщи почечной ткани. Возникают приступообразные боли в поясничной области. Повышается артериальное давление, нарушается водный обмен, увеличивается количество остаточного азота. В моче обнаруживаются белок, цилиндры, лейкоциты.

Дыхательная система. Легкие поражаются редко, чаще изменения локализуются в нижней и средней долях, в корне легких. Патологоанатомическая структура складывается из гуммы или хронической межуточной сифилитической пневмонии, приводящей к склерозу легкого.

Эндокринная система. Железы внутренней секреции вовлекаются редко, могут возникать изменения гуммозного характера. Щитовидная железа: фиброзные или гуммозные процессы; ткань плотная, малоподвижная. Надпочечники: диффузные и очаговые инфильтрации, заканчивающиеся склерозом. Половые железы: двустороннее поражение яичек, ограниченный или диффузный процесс, разрастание соединительной ткани, затем ее сморщивание (олиго- и азооспермия); при вовлечении в процесс яичников – расстройство менструального цикла, метроррагии, ранний климакс.

Диагностика третичного периода сифилиса

Проводят постановку РМП с плазмой крови (из пальца) – экспресс-диагностика сифилиса. Реакцию с сывороткой крови (кровь из вены, РМП) оценивают от 2+ до 4+ и с разведением сыворотки от 1:2 до 1:64 (титр). Следует помнить, что в третичном периоде сифилиса РМП положительная только у 60-70 % больных. Проводят постановку ИФА – используют тест-системы с фиксированными антителами различных классов (иммуноглобулин М, иммуноглобулин G) и суммарных. Диагностическую и клиническую значимость имеет определение иммуноглобулинов класса М и G методом ИФА. Обязательна постановка РПГА.

Лечение третичного периода сифилиса

Вводят внутримышечно препарат выбора – бензилпенициллина натриевую соль 1 млн. ЕД 4 раза в сутки 28 дней, через 2 недели второй курс в аналогичной дозе либо один из препаратов средней дюрантности в течение 14 дней.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Асхаков, М. С. Лечение сифилиса и серорезистентности / М. С. Асхаков, А. В. Одинец, З. А. Исхакова // Всеросс. междисцип. научно-практич. конф.: «Современная дерматовенерология: проблемы и решения». – Казань, 26 марта, 2015. – С. 32-37.
2. Фурнье, А. Руководство к патологіи и терапіи сифилиса / А. Фурнье // Пер. с фр. С.Б. Орчъкина. – СПб., 1899. – 1336 с.
3. Чеботарев, В. В. Сифилис: монография / В. В. Чеботарев. — Ставрополь: Из-во ООО «Седьмое небо», 2012. – 444 с.
4. Чеботарев, В. В. Сифилис: была ли предсказуема ситуация? / В. В. Чеботарев, Н. В. Чеботарева, М. С. Асхаков // International medical scientific journal «MEDICUS», 2015. – № 1. – Вып. 1. – Р. 12-14.
5. Чеботарев, В. В. Дерматовенерология / В. В. Чеботарев, М. С. Асхаков // Учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 680 с.

ТРЕТИЧНЫЙ ПЕРИОД СИФИЛИСА (SYPHILIS TERTIARIA)

М. С. АСХАКОВ, В. В. ЧЕБОТАРЁВ
Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь

В лекции представлены современные аспекты течения третичного периода сифилиса. Подробно описаны разновидности сифилидов и их дифференциальная диагностика.

Ключевые слова: третичный период сифилиса, бугорок, гумма, розеола, диагностика

TERTIARY PERIOD OF SYPHILIS (SYPHILIS TERTIARIA)

M. S. Askhakov, V. V. Chebotaryov
Stavropol State Medical University, Stavropol

The lecture presents the modern aspects of the course of the tertiary period of syphilis. The syphilides species and their differential diagnosis are described.

Key words: tertiary period of syphilis, tubercle, gumma, roseola, diagnosis

УДК 616.42-006-08-06

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ С АУТОИММУННЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

Я. М. Марченко[1], М. А. Мурзабекова[2], Ю. С. Нередько[2]

[1] ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь
[2] ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер», Ставрополь

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – клональное опухолевое заболевание, морфологическим субстратом которого являются малые зрелые В-лимфоциты, обнаруживающиеся преимущественно в костном мозге, лимфатических узлах, селезенке и печени. Согласно современным критериям, для установления диагноза ХЛЛ необходимо наличие трех признаков: абсолютное число лимфоцитов крови не менее 5х10^9/л, более 30 % лимфоцитов в костном мозге, иммунологическое подтверждение В-клеточного клона лимфоцитов в виде экспрессии на поверхности клеток антигенов CD5, CD19, CD20, CD21, CD23 [3, 4, 8].

Золотым стандартом лечения пациентов с ХЛЛ считается использование флударабин-содержащих режимов (FCR, FCR-lite) [11, 12].

Марченко Яна Михайловна, к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89034196575; e-mail: yandex2005@mail.ru

Мурзабекова Марет Ахметовна, врач-гематолог ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер»;
тел.: (8652) 383029; e-mail: maret2@ya.ru

Нередько Юлия Сергеевна, зав. гематологическим отделением ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер»;
тел.: (8652) 383203; e-mail: dr_neredko@mail.ru

Течение ХЛЛ у 10-20 % больных осложняется развитием аутоиммунной анемии, у 1-2 % – парциальной красноклеточной аплазии или аутоиммунной тромбоцитопении. Сочетание аутоиммунной гемолитической анемии и тромбоцитопении или синдром Эванса наблюдается у 1 % больных [1, 9]. Факторами, предрасполагающими к развитию аутоиммунной гемолитической анемии, являются высокий уровень лейкоцитов, пожилой возраст и мужской пол [2]. Механизмы развития анемии при ХЛЛ на сегодняшний день полностью не раскрыты. Они могут быть обусловлены специфической инфильтрацией костного мозга лимфоидными клетками, опухолевой интоксикацией, либо аутоиммунным гемолизом, вызванным усиленным разрушением эритроцитов под воздействием покрывающих их аутоантител. Большинство авторов считают аутоантитела к эритроцитам поликлональными, возникающими вследствие аутоиммунного ответа при лимфопролиферативных заболеваниях [2, 3, 10]. Однако имеются данные о том, что у ряда больных ХЛЛ аутоантитела секретируются опухолевыми клетками и являются моноклональными [4]. Диагноз гемолитической анемии основывается на наличии резкого падения гемоглобина, ассоциированного с прямой пробой Кумбса, повышении уровня ретикулоцитов и сывороточного билирубина [4].

Отмечены также эпизоды аутоиммунной гемолитической анемии и тромбоцитопении на фоне терапии флударабином. Актуальной и противо-

речивой остается проблема лечения флударабином пациентов с аутоиммунной гемолитической анемией первичного характера или возникшей вторично на фоне лечения [12].

В последние годы для лечения флударабин-рефрактерных пациентов с ХЛЛ стали использовать бендамустин (рибомустин) – противоопухолевый препарат с двойным механизмом действия, сочетающий свойства алкилирующего соединения и пуринового аналога. Вследствие низкой токсичности бендамустин зачастую бывает единственной возможностью терапии пожилых пациентов, а также больных с сопутствующей патологией или с наличием активной аутоиммунной гемолитической анемии [7].

В общепринятых стандартах первым шагом для купирования аутоиммунных расстройств является применение кортикостероидной терапии, эффективность которой составляет 65 %. Однако при таком лечении сохраняется высокий риск появления побочных эффектов гормонотерапии, в первую очередь, тяжелых инфекций у иммунокомпрометированных пациентов с ХЛЛ. При этом аутоиммунный гемолиз может рецидивировать при уменьшении дозы стероидов, а у 60 % больных рецидив развивается сразу после отмены препарата [2, 3]. Значительно более эффективным может быть назначение внутривенного иммуноглобулина. Вместе с тем, учитывая опухолевый генез гемолиза, весьма перспективным представляется применение противоопухолевых препаратов направленного действия, не угнетающих эритроидный росток кроветворения. В настоящее время при рефрактерности к стероидным гормонам используют моноклональные антитела – ритуксимаб [5]. Сообщается также об эффективном применении ритуксимаба для лечения рефрактерной флударабин-ассоциированной иммунной тромбоцитопении у больных ХЛЛ [6]. У таких пациентов положительный эффект ритуксимаба может развиваться даже после первого введения и стойко сохраняться на фоне минимального количества побочных эффектов при введении препарата.

Приводим клинический случай аутоиммунной гемолитической анемии и тромбоцитопении на фоне хронического лимфолейкоза.

Больной М., 59 лет. Диагноз хронического лимфолейкоза, по поводу которого пациент получал монотерапию лейкераном (хлорамбуцил) по 10 мг 2 раза в неделю, был верифицирован в 2011 году. Ухудшение состояния с марта 2016 года, когда после перенесенной ОРВИ отметил появление петехиальной сыпи по всему телу, в связи с чем обратился к гематологу. При обследовании в общем анализе крови выявлены лейкоцитоз ($95x10^9$/л), анемия (87 г/л), отсутствие тромбоцитов ($0x10^9$/л). Больной был госпитализирован в гематологическое отделение ГБУЗ СК «СККОД».

Из анамнеза жизни известно, что пациент страдает гипертонической болезнью и хроническим атрофическим гастритом.

При объективном осмотре: общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное, положение активное. Рост 164 см, вес 85 кг, площадь поверхности тела 1,9 м^2. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, множественные петехии по всему телу. Пастозность голеней. Определяются увеличенные, плотно-эластичной консистенции, безболезненные, округлые, подвижные периферические лимфоузлы: шейно-надключичные слева до 2 см, подмышечные слева до 2 см. Аускультативно над легкими дыхание выслушивается везикулярное, ЧДД 18 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, пульс 70 в 1 минуту. АД 130/85 мм рт. ст. Язык влажный, чистый, слизистая полости рта бледная, множественные петехиальные элементы на нёбе. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное. Стул без особенностей.

В общем анализе крови: эритроциты $2,19x10^{12}$/л, гемоглобин 62 г/л, ретикулоциты 94 ‰, тромбоциты $0x10^9$/л, лейкоциты $59,9x10^9$/л, палочкоядерные нейтрофилы 1 %, сегментоядерные нейтрофилы 7 %, лимфоциты 92 %; СОЭ 24 мм/ч. Биохимическое исследование: общий белок 57 г/л, мочевина 5,3 ммоль/л, креатинин 77 мкмоль/л, общий билирубин 29 мкмоль/л, конъюгированный билирубин 4,6 мкмоль/л, АсАТ 25 Ед/л, АлАТ 22 Ед/л, лактатдегидрогеназа 378 Ед/л, глюкоза крови 4,5 ммоль/л. Маркеры вирусных гепатитов В и С, а также антитела и антиген вируса иимунодефицита не обнаружены. Определялась положительная прямая проба Кумбса (+++). По данным миелограммы выявлялся лимфоцитоз (59 %). Иммунофенотипирование периферической крови: моноклональная пролиферация В-лимфоцитов с фенотипом: CD19каппа+ low, CD22 low, CD5+, CD23+, CD43+, что соответствует В-клеточному хроническому лимфолейкозу.

По результатам рентгенографического обследования органов грудной полости легкие без признаков инфильтрации, элементы легочного рисунка сохранены, корни структурные, плевральные синусы свободные, тень средостения не расширена. Сердце расширено в поперечнике за счет левых отделов, аорта без особенностей. Ультразвуковое обследование: печень и селезенка в размерах не увеличены, эхогенность органов обычная. Диаметр портальной вены 10 мм, селезеночной вены 7 мм. Ворота печени и селезенки от лимфатических узлов свободны. Патологически изменённых лимфоузлов в параа-ортальной, подвздошных, паховых, подключичных областях не выявлено. Определялись увеличенные (до 20x15 мм), множественные (больше трёх) лимфатические узлы в шейно-надключичной и подмышечной областях слева, округлой формы, с ровными контурами, пониженной эхогенностью и однородной структурой.

Установлен клинический диагноз: хронический лимфолейкоз, стадия В по Binet (2011). Состояние после монотерапии лейкераном, прогрессирование (март 2016); стадия С (Binet): аутоиммунная анемия 3-й степени, аутоиммунная тромбоцитопения 4-й степени.

Учитывая наличие аутоиммунных проявлений у пациента с ХЛЛ, принято решение о проведении курса терапии в режиме R-HDMP: ритуксимаб 375 мг/м^2 внутривенно капельно 1 раз в неделю в течение 4 недель; метилпреднизолон 1 г/м^2 внутривенно капельно, первые три дня. В ходе лечения отмечалась положительная динамика в виде нарастания показателей гемоглобина, тромбоцитов, снижения лейкоцитоза, уменьшения выраженности геморрагического синдрома (табл.).

Таблица

Показатели гемограммы больного М. в динамике

Программа терапии	Дата	Hb г/л	Er $x10^{12}$/л	Tr $x10^{9}$/л	L $x10^{9}$/л	п/я %	с/я %	мн %	лф %	СОЭ мм/час
R-HDMP	10.03.2016	62	2,19	0	59,9	1	7	-	92	24
	15.03.2016	78	2,84	18	34,5	3	17	1	79	20
	20.03.2016	82	3,01	64	23,5	3	30	1	66	15
BR №1	28.04.2016	98	3,26	140	14,8	2	38	1	59	7
BR №2	26.05.2016	110	3,84	265	7,0	1	49	-	50	9

Дальнейшая тактика ведения пациента исключала использование флударабин-содержащих программ ввиду возможности усугубления гемолиза. В настоящее время пациент находится на программном лечении BR (бендамустин+ритуксимаб). На фоне проводимой терапии достигнуты и удерживаются целевые показатели гемограммы: гемоглобин 110 г/л, тромбоциты $265x10^{9}$/л, лейкоциты $7,0x10^{9}$/л, лимфоциты 50 % (табл.).

Представленный клинический случай свидетельствует о целесообразности использования ритуксимаба в сочетании с пульс терапией метилпреднизолоном для купирования аутоиммунных осложнений при хроническом лимфолейкозе. В качестве компонента программного лечения пациентов с ХЛЛ и аутоиммунными расстройствами перспективным является применение бендамустина – нового противоопухолевого препарата с бифункциональной активностью.

Литература

1. Беляк, Т. Е. Применение ритуксимаба при аутоиммунных осложнениях хронического лимфолейкоза / Т. Е. Беляк // Клин. онкогематол. – 2010. – № 2. – С. 215-216.
2. Гриншпун, Л. Д. Гериатрическая гематология / Л. Д. Гриншпун, А. В. Пивник. – М., 2012. – 718 с.
3. Поп, В. П. Хронический лимфолейкоз. В кн.: Гематология: национальное руководство / под. ред О. А. Рукавицына. – М., 2015. – 776 с.
4. Фиясь, А. Т. Хронический лимфолейкоз: диагностика и лечение / А. Т. Фиясь, Б. И. Френкель // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2011. – № 4. – С. 93-97.
5. Castro, J. E. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of fludarabine refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia / J. E. Castro, J. D. Sandoval-Sus, J. Bole [et al.] // Leukemia. – 2008. – Vol. 22, № 11. – P. 2048-2053.
6. Dungarwalla, M. High dose methylprednisolone and rituximab is an effective therapy in advanced refractory chronic lymphocytic leukemia resistant to fludarabine therapy / M. Dungarwalla, S.O. Evans, U. Riley [et al.] // Haematologica. – 2008. – Vol. 93, № 3. – P. 475-476.
7. Fischer, K. Bendamustine combined with rituximab (BR) in first-line therapy of advanced CLL: A multicenter phase II trial of the German CLL Study Group (GCLLSG) / K. Fischer, P. Cramer, S. Stilgenbauer [et al.] // Blood. – 2009. – Vol. 114, № 89. – P. 205-211.
8. Hallek, M. Guidelines for diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines / M. Hallek, B. D. Cheson, D. Catovsky [et al.] // Blood. – 2008. – Vol. 111, № 12. – P. 5446-5456.
9. Hallek, M. Minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of chronic lymphocytic leukemia / M. Hallek, R. A. Stahel, R. Greil // Ann Oncol. – 2005. – Vol. 16 (Suppl. 1). – P. 50-51.
10. Hallek, M. Signaling the end of chronic lymphocytic leukemia: new frontline treatment strategies / M. Hallek // Blood. – 2013. – Vol. 122, № 23. – P. 3723-3734.
11. Keating, M. J. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia / M. J. Keating, S. O'Brien, M. Albitar [et al.] // J Clin Oncol. – 2005. – Vol. 23. – P. 4079-4088.
12. Tam, C. S. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia / C. S. Tam, S. O'Brien, W. Wierda [et al.] // Blood. – 2008. – Vol. 112, № 4. – P. 975-980.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ С АУТОИММУННЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

Я. М. МАРЧЕНКО, М. А. МУРЗАБЕКОВА, Ю. С. НЕРЕДЬКО
Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь
Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер, Ставрополь

В статье представлены современные сведения об аутоиммунных проявлениях при хроническом лимфолейкозе. На примере клинического случая описана тактика ведения пациентов с аутоиммунными осложнениями хронического лимфолейкоза.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунная тромбоцитопения, ритуксимаб, бендамустин

MANAGEMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA AND AUTOIMMUNE COMPLICATIONS

Y. M. MARCHENKO, M. A. MURZABEKOVA, Y. S. NEREDKO
Stavropol State Medical University, Stavropol
Stavropol Regional Clinical Oncology Center, Stavropol

The article presents current information about the autoimmune manifestations in chronic lymphocytic leukemia. By the example of clinical case the clinical management of patients with autoimmune complications of chronic lymphocytic leukemia is described.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, autoimmune hemolytic anemia, autoimmune thrombocytopenia, rituximab, bendamustine

УДК 616.24-005.1

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КРОВОХАРКАНЬЯ У БОЛЬНОЙ С ЛЁГОЧНЫМ ГРАНУЛЕМАТОЗОМ

А. В. Ягода

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь

Клинический случай, о котором я расскажу, относится к разряду непростых для диагностики.

Больная Б. поступила в стационар с жалобой на кровохарканье. Первый его эпизод, который был консервативно купирован, произошел в начале августа после оперативного лечения: влагалищной гистерэктомии без придатков по поводу аденомиоза, аденоматозных полипов эндометрия.

В сентябре пациентка обратилась за помощью в одну из зарубежных клиник, была обследована. Источника кровохарканья на тот момент установлено не было, даны были рекомендации проведения терапии глюкокортикоидными гормонами, что пациентка и начала делать. Однако на фоне отмены преднизолона (в последней декаде ноября) симптомы появились вновь и так же были купированы возобновлением терапии преднизолоном в инъекционной дозе 60 мг в сутки. Некоторое недоумение вызывал тот факт, что при вынесении заключения в зарубежной клинике не были учтены результаты компьютерной томографии от 2 сентября (выполненной ещё дома, в России), которые указывали на наличие очаговых образований в лёгких, что само по себе требовало более активной диагностической тактики. А может быть, наша больная просто не согласилась на дальнейшее обследование (как вариант – не могла его оплатить)?

В первые дни пребывания в стационаре рассматривались две версии заболевания: тромбоэмболия лёгочной артерии и (гипотетически) эктопическая – лёгочная локализация аденомиоза. В пользу лёгочной тромбоэмболии было появление кровохарканья в ближайшем послеоперационном периоде, однако рецидив процесса через несколько месяцев и положительный эффект гормональной терапии противоречили концепции тромбоэмболии лёгочной артерии.

При выполнении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) лёгких и средостения (без контрастирования) в паренхиме обоих лёгких были обнаружены образования мягкотканой плотности, однородной структуры с сохранением просветов видимых сегментарных бронхов. Образования прилежали к костальной плевре, контуры их были нечёткими, размеры составляли: в правом лёгком до 24,4 х 23,3 мм, в левом до 24,3х18,5 мм. В VII сегменте правого лёгкого было обнаружено аналогичное образование до 28,0 х 14,6 мм, прилежащее к медиастинальной плевре, в средостении – увеличенные паратрахеальные, бифуркационные и бронхопульмональные (справа) лимфоузлы. Сво-

Ягода Александр Валентинович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: (8652) 295309;
e-mail: alexander.yagoda@mail.com

бодной жидкости в плевральных полостях, костно-деструктивных изменений не определялось. В телах позвонков грудного отдела (Th V и Th VIII) обнаруживались округлой формы очаги склероза: до 9,0 мм и 8,2 мм соответственно. Полученные при МСКТ данные (это уже декабрь) при сравнительном анализе не отличались от результатов аналогичного исследования в сентябре. Фибробронхоскопия как обязательный в подобных случаях диагностический метод не выявила патологии бронхиального дерева вплоть до бронхов IV-V порядка. Не обнаружено было патологии (помимо поверхностного гастрита) и при гастродуоденоскопии. По данным ультразвукового исследования печени, селезёнки, лимфатической системы, матки и придатков выявлен гиперэхогенный участок с нечёткими контурами в проекции 3 сегмента печени (левая доля) размерами 11 х 10 мм, не деформирующий контуры печени, предположительно, гемангиома.

Для установления диагноза был рекомендован единственно возможный и обычно достаточный в таких случаях метод: морфологическая верификация процесса. Информативность этого метода очень высока.

Была выполнена видеоассистированная сублобарная резекция верхней доли левого лёгкого с одним из участков патологического образования, выявленного при компьютерной томографии.

Гистологическое заключение. Картина хронического гранулематозного воспаления, отдельные гранулёмы напоминают саркоидные, единичные имеют вытянутую форму с признаками абсцедирования в центре, что напоминает фелиноз.

Итак, больная полностью обследована, но внятного диагноза как не было, так и нет. Нет диагноза потому, что гранулема любого органа – печени, лёгких, селезёнки, кожи и т.д. – это всего лишь очаг продуктивного воспаления, состоящий из компактного скопления макрофагов и/или эпителиоидных клеток, в котором могут содержаться лимфоциты, плазмоциты, нейтрофилы или эозинофилы, фибробласты, зоны склероза, деструктивные изменения и участки некроза. С позиции иммунолога гранулёма представляет собой очаг иммунного воспаления (вариант клеточного иммунного ответа – гиперчувствительность замедленного типа), основными компонентами которого выступают моноциты/макрофаги, Т-лимфоциты (CD4+) и эндотелий. Для терапевта наличие гранулём в биоптате ассоциируется с трудностями дифференциальной диагностики заболеваний инфекционно-воспалительной и опухолевой природы. Проблемы чаще возникают при разграничении туберкулёза и лимфогранулематоза, а также саркоидоза, болезни Крона, панникулита, гистиоцитоза из клеток Лангерганса и болезней из группы некротизирующих васкулитов с гранулематозом, наиболее известным представителем которых является гранулематоз Вегенера, а также микроскопического полиангиита и синдрома Черджа-Стросса (аллергического ангиита с гранулематозом), объединённых в общую группу АНЦА-ассоциированных васкулитов. Известны и наследственные формы хронической гранулематозной болезни.

Здесь следует отметить, что к тому времени данными лабораторного исследования, обследования кишечника, результатами биопсии слизистой оболочки верхних дыхательных путей, консультациями фтизиатра, отоларинголога часть из названных выше болезней с большой долей вероятности была исключена, включая гранулематоз Вегенера. Повторное исследование одного из маркеров этой формы васкулита – антинейтрофильных цитоплазматических антител (цАНЦА) дало отрицательные результаты.

Сам я до знакомства с настоящим случаем не имел, например, представления о том, что фелиноз, известный в литературе как «болезнь кошачьих царапин» также может сопровождаться гранулематозным процессом. Вызываемый ассоциированной с блохами бартонеллой (Bartonella henselae) и в классическом варианте проявляющийся регионарным лимфаденитом, фелиноз способен к диссеминации инфекции с более распространённым поражением лимфоузлов, в том числе грудных, нарушением общего состояния, развитием гранулематозного процесса в печени, селезёнке, поражением нервной системы и органа зрения.

Между прочим, гранулематозное воспаление с формированием звёздчатых абсцессов является патогномоничным признаком фелиноза, а абсцедирование в центре гранулём как раз и было морфологической находкой у нашей пациентки. Так что идея фелиноза, несмотря на кажущуюся на первый взгляд несостоятельность, при внимательном рассмотрении была не столь абсурдна. В этом плане обнаружение мелких палочек возбудителя путём серебрения биопсийного материала по Уортину-Старри, серологические реакции и попытка идентификации генов 16S рРНК бартонеллы методом ПЦР могли бы оказаться полезными. Однако, соответствующего «кошачьего» анамнеза у больной не было. И самое главное – это заболевание, как и многие другие гранулематозы (помимо связанных с АНЦА), не имеет по данным литературы отношения к поражению сосудов, достигающему уровня кровотечений. Кроме того, метод лечения фелиноза – это антибиотик из группы аминогликозидов; у нашей же пациентки положительный результат дважды был достигнут при использовании глюкокортикоидных гормонов. Этот факт не позволял отказаться от мысли об иммунном процессе, в частности, васкулите.

Комплекс рентгенологических, морфологических находок и результаты клинического наблюдения потребовали дополнительного анализа ситуации. Какое ещё заболевание способно сочетать в себе такие признаки как гранулематозное воспаление в лёгких, поражение в основном внутригрудных лимфоузлов и поражение сосудов, вызвавшее рецидивирующее кровотечение, но поддающееся лечению стероидами?

Для более детального изучения морфологического материала часть биоптатов была направлена в патогистологическую лабораторию центра пульмонологии в Санкт-Петербурге.

Между тем при возникновении непростых вопросов в диагностике хорошо помогает домашний анализ литературы. Выполняя «домашнее задание», я обнаружил интересный вариант те-

чения саркоидоза при поражении лёгких. Вариант этот связан с возможностью развития гранулематозного васкулита, поражающего крупные артерии лёгких и именуемого в литературе *некротизирующим саркоидным гранулематозом*. Данный вид поражения сосудов *редко* приводит к серьёзным осложнениям, в том числе к кровотечению. Но редко – не означает *никогда.* Да и кто возьмётся утверждать, что классический вариант саркоидоза с гранулематозным поражением лёгочной ткани, поражением средостенных лимфоузлов не может сочетаться с картиной гранулематозного васкулита у одного и того же пациента? Васкулита, осложнённого, как и подобает такому варианту сосудистого поражения, некротическим «расплавлением» стенки с развитием кровотечения? При этом (обратите внимание) этот вариант васкулита не относится к АНЦА-ассоциированным.

Однако приводим данные повторного гистологического исследования лёгочного биоптата, выполненного в Санкт-Петербурге.

Микроскопическое исследование от января текущего года. Большая часть легочной ткани безвоздушна. Имеются очаговые скопления нейтрофильных лейкоцитов, заполняющих альвеолы, что создает картину микроабсцедирования, и скопления макрофагов по типу булевской пневмонии. В последней местами определяются рыхло расположенные эпителиоидные клетки и формирующиеся бугорки с единичными гигантскими многоядерными клетками. Большинство клеточных инфильтратов располагается в стенках мелких бронхов и альвеолярных ходов. В межуточной легочной ткани и периваскулярно обильные лимфоидные скопления типа лимфонодулей. При окраске по Цилю-Нельсену местами обнаружены многочисленные кислотоустойчивые бактерии (КУБ) – зернистые и палочковидные формы. Заключение: гранулематозное воспаление, имеющее большое сходство с туберкулезным на ранней стадии его формирования, когда специфика мало выражена. Обнаруженные КУБ могут быть не туберкулезными, а нетипичными микобактериями. Для точного определения видовой принадлежности КУБ необходимо их выделение в чистой культуре, идентификация бактериологическими методами.

Таким образом, данными настоящего исследования подтверждено наличие васкулита в виде расположенных периваскулярно обильных лимфоидных скоплений вплоть до образования состоящих из этих клеток иммунного воспаления узлов. Патоморфологом дано направление дальнейшему диагностическому поиску: необходимость идентификации возможной туберкулёзной (туберкулоподобной) природы обнаруженных кислотоустойчивых бактерий.

Окончательного диагноза опять не случилось. Опять (который уже раз) требовалось дообследование. Что ж, чудес не бывает. Это только в кинофильмах умные врачи узнают болезни с первого или (в крайнем случае) со второго раза. На практике некоторые диагнозы даже у опытных и многознающих специалистов «созревают» месяцами и даже годами: не всегда доступными бывают высокоточные лабораторные методики, приходится прибегать к синдромной терапии, которая зачастую бывает настолько успешной, что отсутствие точно названной по имени болезни перестаёт беспокоить не только больного, но и его врача. А кто может сказать – сколько ещё в медицине не названных по имени болезней?!

Применительно к Б. очевидно, что вплоть до выполнения бактериологических исследований она должна получать гормональное лечение предположительно по поводу саркоидоза, осложнённого иммунным гранулематозным поражением лёгочных сосудов. Необходимо выделение в культуре и идентификация обнаруженных гистологически кислотоустойчивых бактерий.

Данный случай между тем имел продолжение.

Больная получала рекомендованное лечение с хорошим результатом. Однако через несколько недель администрация лечебного учреждения, в котором она наблюдалась, не удовлетворённая отсутствием «окончательного диагноза», пригласила для консультации другого известного специалиста.

Администрацию в этом случае можно понять. Кроме того, подобные осмотры независимых специалистов иногда бывают весьма продуктивными.

Но к сожалению коллега-консультант не стал «заморачиваться проблемой». Узнав о гистологически обнаруженной гранулёме и эпизодах кровохарканья, однозначно (будто и не было долгой диагностики и обоснованных сомнений) диагностировал гранулематоз Вегенера: диагноз, который не имел у пациентки ни одного критерия и был отвергнут одним из первых.

Академик В. Х. Василенко как-то заметил, имея в виду консультантов вообще: «консультант как воробей – прилетел, начирикал и улетел». Консультант улетел, проблема осталась.

Но в данной ситуации такой поворот событий, как ни странно, всех устроил (и администрацию, и саму больную): какая-никакая, но всё же определённость. Тем более лечение изменять не пришлось. Что касается результатов дополнительного обследования, они мне неизвестны. Знаю только, что кровохарканье не возобновлялось и больная, продолжая назначенное ей ранее лечение глюкокортикостероидами, приступила к работе.

Ну а с понятием о коллегиальности, как и с представлением об интеллигентности мы давно распростились: времена нынче другие.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КРОВОХАРКАНЬЯ У БОЛЬНОЙ С ЛЁГОЧНЫМ ГРАНУЛЕМАТОЗОМ

А. В. ЯГОДА
Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь

CLINICAL CASE OF HEMOPTYSIS IN PATIENT WITH PULMONARY GRANULOMATOSIS

A. V. YAGODA
Stavropol State Medical University, Stavropol

НОВОСТИ ДИССЕРТАЦИОННЫХ СОВЕТОВ

РАДЗИЕВСКАЯ Н. Г.

АЛЬВЕОЛОПЛАСТИКА ПОСЛЕ ЭКСТРАКЦИИ ЗУБА: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.03.03 – патологическая физиология, 14.01.14 – стоматология выполнена в ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и защищена в ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители: доктор медицинских наук, профессор Е. В. Щетинин,

доктор медицинских наук, профессор С. В. Сирак.

Дата защиты: 26.02.2015 на заседании диссертационного совета Д 208.038.02.

Цель исследования – патофизиологическое обоснование альвеолопластики лунки удаленного зуба для повышения эффективности профилактики воспалительных осложнений и атрофии костной ткани после его экстракции.

В результате экспериментальных исследований на животных впервые установлены патофизиологические механизмы репаративного остеогенеза при альвеолопластике лунки удаленного зуба с использованием препаратов «Тахокомб» и «Индост Л». Установлено, что изучаемые препараты оптимизируют процесс регенерации костной ткани и способствуют сокращению сроков заживления лунки на 10-14 суток. Подтверждены остеокондуктивные свойства препарата «Индост Л», которые проявлялись в интенсификации митотической и метаболической активности клеток остеобластического ряда на поздних сроках наблюдения (60 суток). Установлена оптимизирующая роль препарата «Тахокомб», особенно на ранних сроках наблюдения (3-14 суток), проявляющаяся в антирадикальной активности и снижении темпов развития окислительного стресса, противовоспалительных свойствах, а также стимулирующем влиянии на клетки остеобластического и остеокластического ряда. Получены новые данные об ускорении процесса ремоделирования костной ткани стенок лунки удаленного зуба и снижения процессов ее резорбции, проявляющихся в нарастающей пролиферации ангиогенных клеток, сосудистой реакции кости, минерализации основного вещества и умеренной пролиферации остеокластов при использовании препаратов «Тахокомб» и «Индост Л».

Применение препаратов «Тахокомб» и «Индост Л» дает возможность сократить сроки лечения и снижает риск возникновения осложнений. Выявленные особенности изучаемых препаратов являются основанием для дальнейших исследований с целью применения их в клинической практике. В эксперименте определены лечебно-профилактические дозы и схемы использования препаратов «Тахокомб» и «Индост Л» для профилактики воспаления лунки и атрофии альвеолярного гребня. Установлено, что за счет быстрого нарастания объемной плотности костной ткани применение препарата «Индост Л» позволяет снизить уровень атрофии альвеолярного гребня и позволяет начинать протезирование, в среднем, на 4 месяца раньше, чем в контрольной группе. Использование препарата «Тахокомб» позволяет предотвратить развитие альвеолита, а препарата «Индост Л» – сократить сроки, необходимые для протекания процессов остеоинтеграции в костной ткани, уменьшить количество осложнений при последующем протезировании.

ТИМОФЕЕВ С. И.

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ И ТЕЧЕНИЯ ГРЫЖ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.19 – детская хирургия выполнена в ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и защищена в ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор С. В. Минаев.

Дата защиты: 10.04.2015 на заседании диссертационного совета Д 208.082.04.

Цель исследования – улучшение результатов лечения грыж передней брюшной стенки у детей с различной степенью дисплазии соединительной ткани, проживающих в условиях Крайнего Севера.

Выявлены отличия в структуре заболеваемости грыжами передней брюшной стенки у пришлого населения и представителей коренных народов Севера, проживающих в Магаданской области. Разработан и применен лечебно-диагностический алгоритм, учитывающий степень выраженности дисплазии соединительной ткани у детей с паховыми грыжами, проживающих в условиях Крайнего Севера России. Выявлены гистохимические особенности строения кожи и грыжевого мешка у пациентов с дисплазией соединительной ткани, страдающих грыжами передней брюшной стенки.

Выявлены особенности структуры хирургических заболеваний у детей, позволяющие говорить о так называемой «северной норме». Обоснована необходимость тщательного фенотипического обследования пациентов, страдающих грыжами передней брюшной стенки, для диагностики дисплазии соединительной ткани. Обоснована необходимость кардиологического и ортопедического обследований пациентов с дисплазией соединительной ткани, страдающих грыжами передней брюшной стенки. Объем хирургического вмешательства при грыжах зависит от степени выраженности дисплазии соединительной ткани и основывается на разработанном лечебно-диагностическом алгоритме. На основании повышенного содержания коллагена I и IV типов в базальных мембранах кожи и вагального отростка брюшины появляется новый взгляд на формирование паховых грыж у детей.

ЕЛИСЕЕВА Е. В.

ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВАЯ ТРАВМА КАК ФАКТОР ТРАВМАТИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.14 – стоматология и 14.01.11 – нервные болезни выполнена в ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и защищена в ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России.

Научные руководители: доктор медицинских наук, доцент К. С. Гандылян,

доктор медицинских наук, профессор С. М. Карпов.

Дата защиты: 25.02.2015 на заседании диссертационного совета Д 208.120.01.

Цель исследования – оптимизация диагностики травматического повреждения шейного отдела позвоночника при травме челюстно-лицевой области.

Изучена и уточнена структура травматического повреждения шейного отдела позвоночника при челюстно-лицевой травме. Выявлены патофизиологические нарушения гемодинамических нарушений, изменения психосоматического статуса и длительность адаптационных процессов у пациентов с травматическим повреждением шейного отдела позвоночника при челюстно-лицевой травме в остром и отдаленном периодах. Проведено комплексное обследование больных с травматическим повреждением шейного отдела позвоночника при челюстно-лицевой травме в остром и отдаленном периодах с уточнением патофизиологических и клинических нарушений в зависимости от локализации травмы с использованием современных диагностических методов исследования. Детализирована роль вегетативного обеспечения у больных с травматическим повреждением шейного отдела позвоночника при челюстно-лицевой травме в остром и отдаленном периодах. Исследовано нейропсихологическое состояние пациентов с травматическим повреждением шейного отдела позвоночника при челюстно-лицевой травме в остром и отдаленном периодах.

Проведенное исследование позволило определить структуру травм челюстно-лицевой области с повреждением шейного отдела позвоночника с уточнением совокупности характера и тяжести полученной травмы. С учетом выявленных нарушений это дает возможность объективно проводить лечебные мероприятия, развивая тактику терапевтической помощи в двух направлениях: непосредственное проведение мероприятий, направленных на восстановление целостности костей лицевого скелета, и терапия возможных осложнений нервной системы при травматическом повреждении шейного отдела позвоночника или тканей, окружающих его (миалгии, спондилиты, лигаментиты). Выявленные нейропсихические нарушения и срыв вегетативного баланса позволяют выработать дополнительные подходы в тактике лечения пострадавших с травматическим повреждением шейного отдела позвоночника при сочетанной челюстно-лицевой травме.

БРАГИН С. Е.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ АНОМАЛИЙ ОККЛЮЗИИ ЗУБНЫХ РЯДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТУРОЛОГИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.14 – стоматология выполнена в ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и защищена в ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор Е. А. Вакушина.

Дата защиты: 20.03.2015 на заседании диссертационного совета Д 208.008.03.

Цель исследования – повышение эффективности методов диагностики и лечения клинических проявлений аномалий окклюзии зубных рядов, ассоциированных постурологическими нарушениями.

Определен характер смыкания зубных рядов у лиц мужского пола в возрасте от 15 до 25 лет – жителей г. Ставрополя и Ставропольского края, ассоциированных постурологическими нарушениями. Применен инновационный кабинет биофункциональной диагностики зубочелюстной системы человека на этапах многоуровневого комплексного обследования и прогнозирования результатов лечения пациентов с аномалиями окклюзии зубных рядов, ассоциированных постурологическими нарушениями. Дана сравнительная оценка эффективности включения постурологической коррекции в комплекс мероприятий при лечении аномалии окклюзии зубных рядов. Подробно изучены особенности клинических, биометирических, рентгенологических, цефалометрических и функциональных проявлений у пациентов с постурологическими нарушениями. Предложен и применим пошаговый лечебно-диагностический алгоритм комплексного лечения пациентов с дистальной окклюзией в боковых отделах, глубокой резцовой окклюзией в переднем отделе, сужением зубных дуг, ассоциированных постурологическими нарушениями.

Проведение медицинских осмотров комиссий организованных коллективов лиц мужского пола призывного возраста позволяет выявить взаимосвязь нарушений постуры (сколиоза и плоскостопия различной степени тяжести) с аномалиями окклюзии зубных рядов. Результаты проведенного исследования имеют важное значение для комплексного лечения пациентов с аномалиями окклюзии зубных рядов, ассоциированных постурологическими нарушениями. На основании полученных данных разработан и предложен пошаговый алгоритм комплексного лечения пациентов с аномалиями окклюзии зубных рядов, ассоциированных нарушениями постуры, который включает одновременное проведение ортодонтическиих и общеортопедических методик лечения. Полученные данные позволяют своевременно выявлять, рационально и эффективно лечить пациентов с сочетанной патологией окклюзии и постуры, и предупреждать развитие возможных рецидивов.

ЛАМКОВА А. Х.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ КИСТ ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ В НЕКОТОРЫХ РЕГИОНАХ СЕВЕРО-КАВКАЗСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА И СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ИХ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.03 – болезни уха, горла и носа выполнена в ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и ФГБОУ ВПО «Северо-Кавказская государственная гуманитарно-технологическая академия» и защищена в ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор А. О. Гюсан.

Дата защиты: 18.09.2014 на заседании диссертационного совета Д 208.091.01.

Цель исследования – проведение эпидемиологического анализа распространенности кист околоносовых пазух в некоторых регионах Се-

веро-Кавказского Федерального округа (Карачаево-Черкесская Республика, Ставропольский край, Республика Северная Осетия и Республика Дагестан), их взаимосвязи с неблагоприятными факторами внешней среды, проведение сравнительной клинической оценки различных методов хирургического лечения кист верхнечелюстных пазух и выработка его алгоритма.

Проведена региональная и субрегиональная оценка распространенности кист околоносовых пазух в некоторых регионах Северо-Кавказского Федерального округа на основе изучения влияния факторов внешней среды на состояние здоровья человека. Проведен сравнительный анализ примененных в работе различных хирургических подходов к верхнечелюстной пазухе, включая разработанную нами технологию. Разработан новый метод хирургического подхода к верхнечелюстной пазухе с применением высокочастотной радиоволновой хирургической техники, пластики дефекта передней стенки верхнечелюстной пазухи «ЭКОФЛОНОМ». Для купирования послеоперационного отечно-болевого синдрома в ЛОР-практике у больных с кистами верхнечелюстных пазух применен «L-лизина эсцинат».

В ходе проведенных исследований получены данные, позволяющие более детально и объективно провести сравнительную оценку состояния окружающей среды в некоторых регионах Северо-Кавказского Федерального округа, выявить районы наиболее неблагоприятные по развитию кист в околоносовых пазухах и дать оценку их распространенности. Применение высокочастотной радиоволновой хирургической техники, пластики дефекта передней стенки верхнечелюстной пазухи «ЭКОФЛОНОМ» и применение «L-лизина эсцинат» для купирования отечно-болевого синдрома позволит провести оперативное лечение наиболее щадяще, добиться гладкого послеоперационного периода, а в дальнейшем – к отсутствию грубого рубцевания тканей, что лучше для всех хирургов в целом. Одномоментно с новой хирургической технологией подхода к верхнечелюстным пазухам, коррекция внутриносовых структур, позволит уменьшить рецидивы после хирургического лечения, а так же хронизации процесса в них. Сокращение сроков пребывания больных в стационаре, значительно уменьшит экономические расходы.

ВОЛКОВ Е. В.

РОЛЬ СОСУДИСТЫХ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В ФОРМИРОВАНИИ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ГОЛОВНОГО МОЗГА С СОЧЕТАННОЙ ЧЕРЕПНО-ЛИЦЕВОЙ ТРАВМОЙ У ДЕТЕЙ

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни выполнена в ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и защищена в ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России.

Научные руководители: доктор медицинских наук, профессор С. М. Карпов,

доктор медицинских наук, доцент К. С. Гандылян.

Дата защиты: 18.03.2015 на заседании диссертационного совета Д 208.120.01.

Цель исследования – уточнение роли сосудистых и иммунологических механизмов в формировании клинических проявлений последствий сочетанной черепно-лицевой травмы в отдаленном периоде у детей.

На основании обширного комплекса современных методов обследования изучены механизмы формирования клинико-неврологических проявлений у детей с последствиями перенесенной сочетанной черепно-лицевой травмы. Исследованы аутоиммунные реакции у детей в отдаленном периоде нейротравмы после перенесенной сочетанной черепно-лицевой травмы. Доказано, что в развитии неврологических изменений имеют значение провоспалительные цитокины, уровень которых значительно выше контрольных значений. На основании полученных результатов уточнена роль аутоиммунных процессов как механизма гемодинамических цереброваскулярных нарушений в декомпенсации последствий нейротравмы при сочетанной черепно-лицевой травме в отдаленном периоде. Доказана необходимость более серьезного отношения к нейротравмам детского возраста после перенесенной сочетанной черепно-лицевой травмы.

Результаты проведенного исследований уточняют и дополняют отдельные стороны патогенеза и клинических проявлений последствий перенесенной сочетанной черепно-лицевой травмы с разными формами нейротравмы. Определен патофизиологический характер цереброваскулярных и иммунологических нарушений, возникающих в зависимости от тяжести перенесенной нейротравмы после сочетанной черепно-лицевой травмы. Данное обстоятельство позволяет вывести на первый план наиболее адекватные методы терапевтической коррекции неврологических нарушений в отдаленном периоде нейротравмы после сочетанной черепно-лицевой травмы.

Раздел подготовил П. В. Корой

ТРЕБОВАНИЯ И УСЛОВИЯ ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ СТАТЕЙ В ЖУРНАЛ «ВЕСТНИК МОЛОДОГО УЧЕНОГО»

1. Общие положения

В журнале «Вестник молодого ученого» публикуются статьи по всем медицинским специальностям молодых ученых (соискателей, аспирантов, докторантов), в том числе в соавторстве.

В журнале публикуются передовые статьи, оригинальные исследования, обзоры, клинические наблюдения, информационные материалы, письма в редакцию. Все материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. Рецензирование статей анонимное.

2. Основные требования к статьям, представляемым для публикации в журнале

Статья (за исключением обзоров) должна содержать новые научные результаты.

Статья должна соответствовать тематике и научному уровню журнала.

Статья должна быть оформлена в полном соответствии с требованиями к оформлению статей (см. п. 3 Требования к оформлению статей для публикации в журнале «Вестник молодого ученого»).

3. Требования к оформлению статей для публикации в журнале «Вестник молодого ученого»

Статья, набранная в текстовом редакторе World, шрифт Times New Roman, 12, междустрочный интервал 1,5 (в таблицах междустрочный интервал 1), форматирование по ширине, без переносов и нумерации страниц, должна быть напечатана на одной стороне листа бумаги размером А4, левое поле 30 мм, остальные – 20 мм. Стиль статьи должен быть ясным, лаконичным.

Рукопись оригинальной статьи должна включать: 1) УДК; 2) название статьи (заглавными буквами); 3) инициалы и фамилию автора (ов); 4) наименование учреждения, где выполнена работа, город; 5) введение (без выделения подзаголовка); 6) материал и методы; 7) результаты и обсуждение; 8) заключение (выводы); 9) таблицы, рисунки; 10) подписи к рисункам; 11) литература; 12) резюме; 13) ключевые слова. Пункты 2–5 помещаются через пробел между ними.

Текст. Во введении обязательна формулировка цели исследования с полным ответом на вопрос: что необходимо изучить (оценить), у каких лиц (больных), каким методом. В разделе «Материал и методы» обязательно указывать методы статистической обработки. При изложении результатов исключить дублирование данных, приведенных в таблицах, ограничиваясь упоминанием наиболее важных. При обсуждении новые и важные аспекты своего исследования сопоставлять с данными других исследователей, не дублируя сведения из введения и данные раздела «Результаты». Обязательна расшифровка аббревиатур при первом упоминании слова в тексте. Не следует применять сокращения в названиях статьи. В написании числовых значений десятые доли отделяются от целого числа запятой, а не точкой.

Таблицы, рисунки (иллюстрации). Каждая таблица печатается на отдельной странице в формате RTF, должна иметь название и порядковый номер (в верхней части таблицы). В сносках указывать статистические методы оценки вариабельности данных и достоверности различий. Ссылка на таблицу и рисунок по тексту оформляется следующим образом: (табл. 1 (2, 3 и т. д.) или (рис. 1 (2, 3 и т. д.). Место в тексте, где должна быть помещена таблица или рисунок, обозначается на поле слева квадратом с указанием в нем номера таблицы или рисунка. Общее количество таблиц и рисунков в статье должно быть не более 3. Данные рисунков не должны повторять материалы таблиц. Иллюстрации (черно-белые) представляются в 2-х экземплярах (с обязательной подписью и указанием номера рисунка) в электронном виде приложением отдельными файлами в формате TIFF (расширение для PC – *.tif) или JPEG с минимальной компрессией (расширение *.jpg) в натуральную величину с расширением 300 ppi (точек на дюйм). Подписи к иллюстрациям не входят в состав рисунков, а прилагаются отдельным текстом в World'95/97.

Список литературы печатается на отдельном листе (листах) через 1,5 интервала. Все цитируемые работы помещаются по алфавиту: вначале на русском, затем на иностранных языках. Количество литературных источников не должно превышать 5 для кратких сообщений, 20 для оригинальных статей и 30–40 – для обзоров. Допускается (за исключением особых случаев) цитирование литературы только последних 5–10 лет выпуска, не рекомендуется цитировать диссертации (только авторефераты). Библиография должна быть открытой (с полным цитированием работы, в том числе ее названия). Библиографическое описание источника должно проводиться в строгом соответствии с ГОСТ 7.1 – 2003. (Статьи журналов: Иванов, А. О. Дисплазия соединительной ткани у детей / А. О. Иванов, С. Н. Шальнова // Вопросы современной педиатрии. – 2003. – № 5. – С. 61–67. Статьи из сборников: Иванов, Л. О. К вопросу о возрастном развитии сосудов / Л. О. Иванов // Сб. научн. тр. / Актуальные проблемы морфологии. – Красноярск, 2005. – С. 45–46. Гордеев, В. А. Кровеносное русло сердца / В. А. Гордеев. – Ярославль, 1997. – 150 с.)

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках.

Резюме на русском и английском языках (объемом до одной страницы) печатаются на отдельных страницах и включают название статьи, фамилии и инициалы авторов, цель исследования, материал и методы, результаты, заключение. На этой же странице помещаются ключевые слова (не более 8) на русском и английском языках.

Объем оригинальной статьи, как правило, должен составлять не менее 5-6 страниц, клинических наблюдений (заметок из практики) – 3–4 страницы, обзоров – 6-8 страниц (без таблиц, рисунков, списка литературы и резюме).

В редакцию направляется 2 экземпляра статьи (один подписанный) и ее вариант на магнитном носителе с названием файла по фамилии первого автора. Файлы на магнитном носителе предоставляются на DVD или CD-диске (CD-RW) только в формате RTF. Во избежание не раскрытия файла желательно сделать директорию «COPI» и записать статью вместе с резюме повторно. К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором выполнена работа, виза руководителя на первой странице статьи «В печать», заверенная печатью. Статьи также принимаются по электронной почте. К статье должны быть приложены сведения о каждом авторе (ФИО полностью, ученая степень, ученое звание, полное название организации места работы, должность, телефон рабочий и мобильный, электронный адрес), подписанные всеми авторами, указан ответственный за контакты с редакцией. При отсутствии этих данных материалы не рассматриваются.

Подписи авторов под статьей означают согласие на публикацию на условиях редакции, гарантию авторами прав на оригинальность информации, соблюдение общепринятых правовых норм в исследовательском процессе и согласие на передачу всех прав на издание и переводы статьи редакции журнала «Вестник молодого ученого».

Статьи должны быть тщательно отредактированы и выверены автором. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать присланные статьи. Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или уже представленных на рассмотрение в другие редакции. Рукописи не возвращаются. Авторам опубликованных работ высылается экземпляр журнала.

Статьи принимаются к публикации только при наличии рецензии. Рецензия подписывается доктором наук, заверяется в соответствии с правилами.

Статьи с электронным носителем направлять по адресу: 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310, Ставропольский государственный медицинский университет, редакция «Вестник молодого ученого» или по e-mail: paule75@yandex.ru.

Подписано в печать 07.09.2016. Формат 60x84 /8. Бумага мелованная. Гарнитура «Pragmatica».
Печать офсетная. Усл. печ. л. 6,05. Тираж 650 экз. Заказ № 663.

Отпечатано в типографии Ставропольского государственного медицинского университета, г. Ставрополь, ул. Мира, 310.