

ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический рецензируемый журнал № 1, 2019

ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
Научно-практический рецензируемый журнал

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия. Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ №ТУ74-00953

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

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

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

Издательство:
Журнал отпечатан с оригинал-макетов в ООО «Абрис-Принт», г.Челябинск, Комсомольский проспект, 2.
Номер подписан в печать по графику 20.03.2019 г. Фактически 20.03.2019 г. Дата выхода 21.03.2019 г.
Распространяется бесплатно. Подписной индекс: П5518.

Перепечатка материалов допускается только с письменного разрешения редакционного совета

16+

Тираж: 500 экземпляров
Выходит 4 раза в год

Главный редактор:
Летяева О.И., д.м.н., доцент (Челябинск)

Редакционный совет:
Зиганшин О.Р., д.м.н., профессор (Челябинск)
Москвичева М.Г., д.м.н., профессор (Челябинск)
Телешева Л.Ф., д.м.н., профессор (Челябинск)
Гизингер О.А., д.б.н., доцент (Челябинск)
Осиков М.В., д.м.н., профессор (Челябинск)

Члены редакционной коллегии:
Абрамовских О.С., д.м.н., доцент (Челябинск)
Арифов С.С., д.м.н., профессор (Узбекистан)
Балтабаев М.К., д.м.н., профессор (Киргизия)
Важенин А.В., д.м.н., профессор, академик РАН
(Челябинск)
Васильев Ю.С., д.м.н. (Челябинск)
Волосников Д.К., д.м.н., профессор (Челябинск)
Долгушин И.И., д.м.н., профессор, академик РАН
(Челябинск)
Долгушина В.Ф., д.м.н., профессор (Челябинск)
Евстигнеева Н.П., д.м.н. (Екатеринбург)

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

Технические редакторы:
Антимирова Е.А.
Францева О.В.

SOUTH URAL MEDICAL JOURNAL

Scientific and practical journal № 1, 2019

SOUTH URAL MEDICAL JOURNAL
Scientific and practical peer-reviewed journal

The journal is registered by Federal service for supervision of legislation in mass communications and cultural heritage protection. Certificate of registration media PI NUMBER TY74-00953

Editorial address: 454048, Chelyabinsk, street Yablochkina, 24

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

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

Publisher:
The magazine printed the original layouts in OOO "Abris-Print", Chelyabinsk, the Komsomol prospectus, 2.
Room signed print on schedule 20.03.2019. In fact 20.03.2019. Release date 21.03.2019.
Distributed free of charge. Subscription index: П5518.

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

16+

Circulation: 500 copies
Published 4 times a year

Editor in chief:
Letyaeva O. I., doctor of medical Sciences, associate Professor (Chelyabinsk)
Editorial Board:
Ziganshin O. R., doctor of medical Sciences, Professor (Chelyabinsk)
Moskvicheva M. G., doctor of medical Sciences, Professor (Chelyabinsk)
Teleshova L. F., doctor of medical Sciences, Professor (Chelyabinsk)
Gizinger O. A., doctor of biological Sciences, associate Professor (Chelyabinsk)
Osikov M. V., doctor of medical Sciences, Professor (Chelyabinsk)
Evstigneeva N. P., doctor of medical Sciences (Yekaterinburg)
Zuyev A.V., doctor of medical Sciences, Professor (Kaliningrad)
Kazachkov E. L., doctor of medical Sciences, Professor (Chelyabinsk)
Kokhan M. M., doctor of medical Sciences, Professor (Ekaterinburg)
Latushina L. S., doctor of medical Sciences, associate Professor (Chelyabinsk)
Malova I. O., doctor of medical Sciences, Professor (Irkutsk)
Malinina E.V., doctor of medical Sciences, associate Professor (Chelyabinsk)
Molochkov V. A., doctor of medical Sciences, Professor (Moscow)
Okhlopkov V. A., doctor of medical Sciences, Professor (Omsk)
Privalov A. V., doctor of medical Sciences, Professor (Chelyabinsk)
Simbirtsev A. S., doctor of medical Sciences, Professor, corresponding member of RAS (Saint Petersburg)
Khismatullina Z. R., doctor of medical Sciences, Professor (Ufa)
Shishkova Y. S., doctor of medical Sciences, associate Professor (Chelyabinsk)
Shanazarov N. A., doctor of medical Sciences, associate Professor (Chelyabinsk)
Sperling N. V., doctor of medical Sciences, Professor (Saint Petersburg)
Yutskovskaya J. A., doctor of medical Sciences, Professor (Moscow)

Members of the editorial Board:
Abramovskih O. S., doctor of medical Sciences, associate Professor (Chelyabinsk)
Arifov S. S., doctor of medical Sciences, Professor (Uzbekistan)
Baltabayev M. K., doctor of medical Sciences, Professor (Kyrgyzstan)
Vazhenin A.V., doctor of medical Sciences, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences (Chelyabinsk)
Vasiliev Y.S., doctor of medical Sciences (Chelyabinsk)
Volosnikov D. K., doctor of medical Sciences, Professor (Chelyabinsk)
Dolgushin I. I., doctor of medical Sciences, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences (Chelyabinsk)
Dolgushina V. F., doctor of medical Sciences, Professor (Chelyabinsk)

Technical editors:
Antimirova E. A.
Frantseva O. V.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 5** Воропаева Е.Е., Рогозина А.А., Казачков Е.Л., Казачкова Э.А.
Клинические, гистологические и иммуногистохимические особенности
эндометриальных полипов различных морфологических типов
- 14** Казачков Е.Л., Затворницкая А.В., Воропаева Е.Е., Казачкова Э.А.
Сравнительная характеристика особенностей статуса витамина D и уровня
экспрессии ингибитора апоптоза bcl-2 в слизистой оболочке матки у
 пациенток с гиперплазией эндометрия, сочетающейся с хроническим
эндометритом
- 19** Маркеева Д.А., Телешева Л.Ф., Лысенко О.В. Особенности элиминации
вируса папилломы человека, клинического течения папилломавирусной
инфекции в процессе терапии женщин и мужчин из семейных пар

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- 22** Скворцов В.В., Левитан Б.Н., Молчанова И.В., Штонда Д.А. Диагностика
и лечение поздней кожно-печеночной порфирии (ПКПП)
- 27** Малинина Е.В., Забозлаева И.В. Клинический случай синдрома Ретта
- 32** Скворцов В.В., Горбач А.Н., Морозов А.В., Байманкулов С.С., Власова С.А.,
Штонда Д.А. Особенности диагностики и лечения язвенного колита

ORIGINAL RESEARCH

- 5** Voropaeva E.E., Rogozina A.A., Kazachkov E.L., Kazachkova E.A. Clinical, histological and immunohistochemical features of endometrial polyps of various morphological types
- 14** Kazachkov E.L., Zatvornitsky A.V., Voropayeva E.E., Kazachkova E.A. Comparative characteristics of the status of vitamin D and of the level of expression of the inhibitor of apoptosis bcl-2 in the mucosa of the uterus in patients with endometrial hyperplasia, combined with chronic endometritis
- 19** Markeeva D.A., telesheva L.F., Lysenko O.V. Features of elimination of human papilloma virus, clinical course of papillomavirus infection in the treatment of women and men from couples

TO HELP THE PRACTICAL DOCTOR

- 22** Skvortsov V.V., Levitan B.N., Molchanova I.V., stand D.A. Diagnosis and treatment of late cutaneous hepatic porphyria (SCP)
- 27** Malinina E.V., Zabozlaev I.V. Clinical case of rett syndrome
- 32** Skvortsov V.V., Gorbach, A.N., Morozov A.V., Imankulov S.S., Vlasov S.A., Shtonda D.A. peculiarities of diagnostics and treatment of ulcerative colitis

УДК 616-091.816

Воропаева Е.Е., Рогозина А.А., Казачков Е.Л., Казачкова Э.А.

КЛИНИЧЕСКИЕ, ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНДОМЕТРИАЛЬНЫХ ПОЛИПОВ РАЗЛИЧНЫХ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ТИПОВ

Voropaeva E.E., Rogozina A.A., Kazachkov E.L., Kazachkova E.A.

CLINICAL, HISTOLOGICAL, AND IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF ENDOMETRIAL POLYPS OF DIFFERENT MORPHOLOGICAL TYPES

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский Государственный Медицинский Университет»
Министерства здравоохранения РФ, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

Воропаева Е.Е. – д.м.н., доцент, профессор кафедры Патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск

Рогозина А.А. – аспирант кафедры Патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск

Казачков Е.Л. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой Патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск

Казачкова Э.А. – д.м.н., профессор, профессор кафедры Акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск

РЕЗЮМЕ

Обследовано 203 пациентки с диагнозом эндометриальный полип (ЭП) с функциональными (n=123), атрофическими (n=26), гиперпластическими (n=31), аденомиоматозными (n=18) и смешанными (n=5) морфологическими типами ЭП. При ЭП функционального типа чаще регистрируются бесплодие и бессимптомное течение болезни, при ЭП атрофического, гиперпластического, аденомиоматозного и смешанного типов – аномальные маточные кровотечения и боли в гипогастрии. Гистологическое строение ЭП функционального типа соответствует фазе менструального цикла, в которой находится и окружающий эн-

дометрий. В 73,1% наблюдений в ЭП атрофического типа и окружающем его эндометрии регистрируется хронический воспалительный процесс низкой степени выраженности и активности либо неактивный со значительным фиброзным компонентом. При ЭП гиперпластического типа у каждой второй пациентки также выявляется хроническое воспаление в полипе и окружающем эндометрии. У большинства пациенток с ЭП смешанного типа определяется реактивное неактивное воспаление в окружающем эндометрии. В ЭП гиперпластического типа имеется высокий уровень экспрессии онкопротеина p16^{INK4a}, что диктует необходимость проведения ВПЧ-тестирования. При ЭП атрофического, аденомиоматозного и смешанного типов экспрессии p16^{INK4a} не обнаружено. Регистрируемый при ЭП гиперпластического типа рост уровня экспрессии ER, p16^{INK4a}, Ki67 и Bcl2 свидетельствует о высокой пролиферативной активности клеток, что требует назначения препаратов с антитромиферативным действием.

Ключевые слова: эндометриальные полипы, морфологические формы, клинико-морфологические особенности.

SUMMARY

203 patients with the diagnosis of endometrial polyp (EP) with functional (n=123), atrophic (n=26), hyperplastic (n=31), adenomyomatous (n=18) and

mixed ($n=5$) morphological types of EP were examined. In functional type EP, infertility and asymptomatic course of the disease are more often registered, in atrophic, hyperplastic, adenomyomatous and mixed types – abnormal uterine bleeding and pain in hypogastrium. The histological structure of the functional type EP corresponds to the phase of the menstrual cycle, in which the surrounding endometrium is located. In 73.1% of cases in atrophic EP and surrounding endometrium chronic inflammatory process of low severity and activity or inactive with significant fibrous component is registered. In case of EP hyperplastic type, chronic inflammation in the polyp and surrounding endometrium is also detected in every second patient. In most patients with mixed EP, reactive inactive inflammation in the surrounding endometrium is detected. The EP of hyperplastic type has a high level of expression of p16^{INK4a} oncoprotein, which necessitates HPV testing. Atrophic, adenomyomatous and mixed types of EP expression of p16^{INK4a} were not found. The increase in the level of ER, p16^{INK4a}, Ki67 and Bcl2 Expression recorded in hyperplastic-type EP indicates a high proliferative activity of cells, which requires the administration of drugs with antiproliferative effect.

Key words: endometrial polyps, morphological forms, clinical and morphological features.

ВВЕДЕНИЕ

Эндометриальными полипами (ЭП) принято считать образования, которые возвышаются над поверхностью слизистой оболочки матки, имеют сосудистую ножку и характеризуются локализованной моноклональной пролиферацией стромальных элементов эндометрия с неопухолевым железистым компонентом [1,2].

С учётом положений классификации опухолей женских репродуктивных органов ВОЗ (2014), ЭП относятся к опухолеподобным образованиям [3]. В структуре МКБ-10 ЭП расположены в XIV классе «Болезни мочеполовой системы» и отнесены к рубрике «Невоспалительные болезни женских половых органов» с кодированием диагноза N84.0.

В современных руководствах [4,5], в соответствии с положениями классификации ВОЗ (2014), выделяется 5 основных морфологических типов ЭП: гиперпластические, атрофические, функциональные, смешанные и аденоимматозные. Среди редких вариантов ЭП упоминаются полипы с такими изменениями, как плоскоклеточная, муциновая, цилиарная метаплазия, а также гиперпластическая папиллярная пролиферация [6]. Нако-

нец, выделяют группу ЭП у пациенток, принимающих тамоксилен, которые обозначают тамоксилен-индуцированными [7,8].

В литературе имеются лишь немногочисленные указания на различия в распределении морфологических типов ЭП в зависимости от возрастного периода. Отмечено, что полипы функционального типа чаще встречаются в репродуктивном возрасте, атрофические – в постменопаузе [9,10]. По данным Е.Е. Воропаевой с соавт. [11], функциональные ЭП чаще встречаются в позднем репродуктивном возрасте (45,4%), атрофические ЭП – в постменопаузе (78,5%), равно как и смешанные ЭП (85,7%). Что касается гиперпластических ЭП, то они регистрируются одинаково часто в позднем репродуктивном возрасте (30,8%), периоде менопаузального перехода (25,2%), постменопаузы (28,5%) и в 2 раза реже – в раннем репродуктивном возрасте (15,4%). Аденоимматозные ЭП чаще встречаются у женщин старших возрастных групп.

Данные об иммуногистохимических особенностях ЭП в зависимости от их морфологических типов и возраста пациенток немногочисленны и разноречивы [1,5,10,12,13]. Вместе с тем знание этих особенностей может способствовать оптимизации диагностических, терапевтических и реабилитационных технологий у женщин с ЭП.

Цель исследования – определение клинических и структурных особенностей эндометриальных полипов различных морфологических типов.

Материал и методы. Проведено ретроспективное одномоментное исследование, в которое вошли 203 пациентки с диагнозом ЭП. Обследование выполнено в соответствии с Порядком оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий) (Приказ Минздрава России от 01 ноября 2012 г. № 572н). Полипэктомию осуществляли в ходе гистероскопии. Морфологическое исследование материала проводили в ГБУЗ ЧОПАБ г. Челябинска и на кафедре патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

Критерии включения в исследование: патоморфологический диагноз ЭП. Критерии исключения: возраст моложе 18 лет, овуляторная дисфункция у пациенток репродуктивного возраста, наличие атипической гиперплазии и очагов малигнизации в ЭП и окружающем эндометрии, тамоксилен-индуцированные ЭП, аденоимоз, миома матки, требующая хирургического лечения, опухоли яичников.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Градацию ЭП проводили в соответствии с положениями международной классификации (ВОЗ 2014) и её модификациями [4,5]. При этом идентифицировали функциональные (n=123, I группа наблюдений), атрофические (n=26, II группа), гиперпластические (n=31, III группа), аденоиматозные (n=18, IV группа) и смешанные (n=5, V группа) морфологические типы ЭП.

Гистологические препараты готовили по стандартной методике. Окраска – гематоксилин и эозин и пикрофуксин по ванГизону. Плазмоциты выявляли с применением мышиных моноклональных антител (МКАТ) CD138/syndecan-1 (clone B-A38, r.t.u; CellMarqueSigma-Aldrich company, USA). При изучении состояния эндометрия, окружающего ЭП, учитывали структурные проявления стадии и фазы менструального цикла, а также наличие или отсутствие воспалительного либо гиперпластического процессов.

Для иммуногистохимического исследования на предметных стёклах с полилизиновым покрытием были изготовлены срезы толщиной 4 мкм. Иммуногистохимическое изучение материала проведено с использованием готовых (ready-to-use) антител к Estrogenrec. (ER) (clone SP1, DAKO, Denmark), к Progesteronrec. (PR) (clone Y85, CellMarque, USA), к белковым факторам Ki-67 (clone MIB-1, DAKO, Denmark) и Bcl2 (clone E17, CellMarque, USA), а также к онкобелку p16^{INK4a} (CINTec, Roche, Switzerland). В качестве системы детекции использовали N-Histofine® DAB-2V (NichireiBioscienceInc., Japan). Оценку препаратов проводили на светооптическом уровне с использованием микроскопа ЛОМО Микромед-6. За положительную реакцию принимали наличие коричневого ядерного и/или цитоплазматического окрашивания в клетках в зависимости от используемого маркёра. Все исследования проводили с тест-контролем, регламентированным в аннотациях к антителам.

Морфометрический анализ выполнен с помощью персонального компьютера и лицензионного программного обеспечения «ВидеоТест, Морфология 5.2, 2009» (Россия). Экспрессию рецепторов гормонов анализировали с учетом интенсивности окрашивания ядер клеток желёз (gl), стромы (st) ЭП и окружающего эндометрия (1 – слабое, 2 – умеренное, 3 – сильное) и с дальнейшим вычислением общей суммы по формуле HISTOScore (%) = 1a+2b+3c (a, b, c – процент слабо, умеренно и сильно окрашенных клеток, 1,2,3 – степень выраженности экспрессии). Для подсчёта ядерной экспрессии Ki-67, цитоплазматический экспрессии Bcl2 и ядерно-цитоплазматической экспрессии

p16^{INK4a} оценивали количество окрашенных клеток желез (gl), стромы (st) ЭП и окружающего эндометрия к общему количеству соответствующих клеток (в %) в 20 полях зрения.

Статистическую обработку полученных в исследовании результатов проводили при помощи программного пакета Statistica 12.0. Принадлежность распределения количественных признаков к нормальному типу распределения определяли при помощи критерия Шапиро-Уилка. Для средних величин вычисляли медиану и интерквартильное расстояние. Для пропорций определяли доверительный интервал (доверительная вероятность 0,95) при помощи Z-теста (хи-квадрат). Для сравнения более двух независимых групп по количественному признаку, распределение которого отличалось от нормального, применяли тест Краскелла-Уоллиса. Сравнение пропорций проводили с применением 2-стороннего точного критерия Фишера или, когда он был неприменим, критерий хи-квадрат. При количестве наблюдений в одном из полей таблицы менее 10 случаев критерий хи-квадрат вычисляли с поправкой Йетса.

Результаты и обсуждение. Пациентки с функциональным ЭП (n=123) составили I группу. В раннем репродуктивном возрасте находились 65 (52,9%) женщин, в позднем репродуктивном возрасте – 47 (38,2%), в возрасте менопаузального перехода – 11 (8,9%). Каждая вторая пациентка (50,4%) предъявляла жалобы на бесплодие. Обильные менструальные и межменструальные кровотечения отметили 19,5% больных. У 30% женщин функциональный ЭП имел бессимптомное течение.

Функциональные ЭП, как и эндометрий вокруг них, по строению, в основном, соответствовали фазе менструального цикла, в которую осуществлялся забор материала: пролиферации либо секреции (пролиферативный и секреторный варианты функционального полипа). При этом железы в функциональном ЭП, в отличие от нормальных желез, имели хаотичное распределение и теряли ориентацию к поверхностному эпителию, располагаясь иногда в виде прожилок листа. Строма была либо плотной, либо слегка отёчной и предцидуально трансформированной. При наличии секреторных изменений железы в ЭП были зачастую менее развиты, чем в окружающем эндометрии.

Пролиферативный вариант ЭП функционального типа выявлен у 74 (66,1%) пациенток репродуктивного возраста, секреторный – у 38 (33,9%) (рисунок, а,б). У женщин в возрасте менопаузального перехода регистрировался только пролифератив-

ный вариант ЭП функционального типа. То есть ЭП функционального типа достоверно чаще встречаются в репродуктивном возрасте, чем в периоде менопаузального перехода ($p=0,011$), а в постменопаузе они не встречаются вовсе.

Изучена экспрессия эстрогеновых (ER), прогестероновых рецепторов (PR), онкопротеина $p16^{INK4a}$,

уровня маркёра пролиферации Ki67 и антиапоптотического фактора Bcl2 в ЭП функционального типа пролиферативного и секреторного вариантов (таблица). Следует отметить, что иммуногистохимическая характеристика элементов ЭП функционального типа, в основном, соответствовала распределению используемых маркёров в окружающем эндометрии.

Показатель	Эндометриальный полип функционального типа $n=112$		p
	Пролиферативный вариант $n = 74$ (66,1%) Ме [ДИ]	Секреторный вариант $n = 38$ (33,9%) Ме [ДИ]	
HS ER gl (HISTO Score (%))	168 [141; 175]	148 [122; 163]	0,154
HS ER st (HISTO Score (%))	136 [105; 154]	119 [97; 143]	0,023*
HS PR gl (HISTO Score (%))	144 [114; 170]	157 [133; 171]	0,093
HS PR st (HISTO Score (%))	120 [89; 147]	139 [110; 158]	0,045*
$p16^{INK4a}$ gl (%)	5 [3; 8]	4 [2; 11]	0,437
$p16^{INK4a}$ st (%)	7 [4; 12]	5 [2; 10]	0,377
Ki67 gl (%)	39 [24; 50]	17 [12; 29]	0,004*
Ki67 st (%)	44 [21; 64]	20 [11; 31]	0,024*
Bcl2 gl (%)	7 [5; 10]	4 [1; 8]	0,062
Bcl2 st (%)	4 [2; 8]	2 [1; 5]	0,077

Примечания: n – количество полипов в группе; Ме – медиана; [ДИ] – интерквартильное расстояние; HSER – количество рецепторов к эстрогенам; HSPR – количество рецепторов к прогестерону; $p16^{INK4a}$ – количество онкобелка $p16^{INK4a}$; Ki67 – количество белкового фактора пролиферации Ki67; Bcl2 – количество белкового антиапоптотического фактора Bcl2; gl – клетки желёз; st – клетки стромы; * $p < 0,05$.

Таблица 1. Экспрессия иммуногистохимических маркеров в структурах функциональных полипов эндометрия в зависимости от их гистологического варианта у женщин репродуктивного возраста

Как видно из таблицы, у женщин репродуктивного возраста при пролиферативном варианте ЭП функционального типа, уровни экспрессии ER в ядрах стромальных клеток, а также белкового фактора Ki67 в ядрах клеток железистого и стромального компонентов эндометрия, статистически значимо превышали одноимённые показатели в образцах с секреторным вариантом ЭП, что не противоречило морфологическому варианту ЭП и фазе менструального цикла. В связи с этим назначение гормональных препаратов, обладающих антипролиферативной активностью, в этих ситуациях не показано. Принимая во внимание наличие в ряде гистологических образцов ЭП функционального типа как пролиферативного, так и секреторного вариантов, экспрессии онкопротеина $p16^{INK4a}$, целесообразно проведение исследования тканевого образца на присутствие вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска.

Пациентки с ЭП атрофического типа ($n=26$) составили II группу. При этом 2 (7,7%) женщины были в раннем репродуктивном возрасте, 4 (15,4%) – в позднем репродуктивном возрасте, ещё 4 (15,4%) – в периоде менопаузального перехода и 16 (61,5%) – в постменопаузе. Жалобы на отсутствие наступления беременности предъявляли 7,7% женщин. Обильные менструации, межменструальные кровотечения и кровотечения в постменопаузе отметили 42,3% пациенток. Кроме того, у 42,3% женщин зарегистрированы боли в гипогастрии.

При гистологическом исследовании образцов выявлено, что железы в ЭП атрофического типа немногочисленные, с расширенными, иногда кистовидно трансформированными просветами, выстланы низким кубическим либо уплощённым индифферентным эпителием с очаговой муциновозной или серозной папиллярной метаплазией

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

(рисунок, в). Для ЭП этого морфологического типа была характерна грубая фиброзная строма, богатая коллагеновыми волокнами и занимающая большую часть образования. Стромальные клетки изредка были очаговоцидуализированными. Эндометрий, окружающий полип, выглядел индифферентным (покоящимся), слизистая оболочка матки была истончена, эпителиоциты без митозов, строма атрофична. Зачастую (73,1%) в окружающем эндометрии регистрировались диффузно расположенные и сгруппированные немногочисленные плазмоциты и другие структурные изменения, характерные для хронического неспецифического эндометрита низкой степени выраженности и активности либо вне обострения с выраженным фиброзным компонентом.

Поскольку при ЭП функционального типа пролиферативном варианте среди элементов полипа отсутствовали секреторные изменения, а их иммуногистохимическая характеристика, в основном, соответствовала результатам исследования окружающего эндометрия, мы сочли возможным использовать данные иммуноморфологического анализа ЭП функционального типа пролиферативного варианта в качестве своеобразной группы сравнения с одноимёнными результатами изучения ЭП других морфологических типов. При ЭП атрофического типа обнаружено статистически значимое снижение уровней иммуногистохимических маркёров ER, PR, Ki67 и Bcl2 в гранулоцитах желёз и строме по сравнению с ЭП функционального типа пролиферативного варианта, а метки p16^{INK4a} не были зарегистрированы вовсе.

III группу составили пациентки с ЭП гиперпластического типа (n=31). Данный тип полипа встречался во всех исследуемых возрастных периодах: в раннем репродуктивном возрасте – у 7 (22,6%) пациенток, в позднем репродуктивном возрасте – у 9 (29,0%), в возрасте менопаузального перехода – у 9 (29,0%), в постменопаузе – у 6 (19,4%) женщин. При этом 19,4% пациенток предъявляли жалобы на бесплодие, каждая вторая (51,6%) отметила аномальные маточные кровотечения, у каждой у третьей (32,3%) регистрировались боли внизу живота.

При гистологическом исследовании в ЭП гиперпластического типа выявлялись иррегулярные пролиферирующие железы различного размера и формы, выстиланные эпителиоцитами пролиферативного типа с наличием митотической активности с псевдостратифицированными ядрами. Эти ЭП характеризовались умеренным или низким количеством стромы между железистыми ацину-

сами, а иногда выглядели «плотно упакованными», когда имело место сближение железистых ацинусов с очень тесным их расположением и многорядностью эпителия. Такие структурные изменения напоминали беспорядочный пролиферативный железистый паттерн при гиперплазии эндометрия без атипии (рисунок, г). При этом в окружающей ЭП ткани регистрировался пролиферативный, атрофический, реже секреторный эндометрий, нередко (64,5%) с явлениями хронического неспецифического воспалительного процесса умеренной либо низкой степени выраженности и активности.

При ЭП гиперпластического типа обнаружено статистически значимое повышение уровня ER и Ki67 в гранулоцитах желёз и клетках стромы, в то время как уровень экспрессии PR в клетках желёз и стромы мало отличался от аналогичных значений у пациенток с ЭП функционального типа пролиферативного варианта. Уровень экспрессии p16^{INK4a} в ЭП гиперпластического типа у женщин в возрасте менопаузального перехода был в три раза выше, чем в ЭП функционального типа, а в менопаузе – в пять раз выше. Уровень экспрессии антиапоптотического фактора Bcl2 также несколько повысился относительно одноимённого параметра в образцах эндометрия женщин с ЭП функционального типа пролиферативного варианта, но эти отличия не оказались статистически значимыми. Наивысшего уровня экспрессия ER, p16^{INK4a}, Ki67 и Bcl2 достигла в ЭП гиперпластического типа у пациенток в постменопаузе. Высокий пролиферативный потенциал гранулоцитов желёз и клеток стромы ЭП гиперпластического типа диктует необходимость назначения гормональных препаратов с антипролиферативным действием, а регистрация значительного уровня экспрессии p16^{INK4a} – обследования на наличие ВПЧ высокого канцерогенного риска. Принимая во внимание высокую частоту активного хронического воспаления в этой группе полипов и окружающем эндометрии, необходимо провести исследование микробиома слизистой оболочки матки для решения вопроса о целесообразности противомикробной терапии.

Пациентки с ЭП аденомиоматозного типа (n=18) составили IV группу. При этом 8 (44,4%) женщин находились в периоде менопаузального перехода, 10 (55,6%) – в постменопаузе. Жалобы на межменструальные кровотечения в периоде менопаузального перехода кровотечения в постменопаузе отметили 83,3% пациенток. У 38,9% женщин зарегистрированы боли в гипогастрии.

При гистологическом исследовании образцов ЭП аденомиоматозного типа выявляли гладко-мышечную ткань в виде неравномерных пучков в строме образования (рисунок, д). Отличительной чертой аденомиоматозных ЭП являлось наличие на фоне железистых структур и богатой клетками цитогенной эндометриальной стромы определённого количества гладких миоцитов. Некоторые авторы [14] считают, что в ряде случаев подобный ЭП аденомиоматозного типа представляет собой экзофитный вариант аденомиомы, возникающей на границе базального слоя эндометрия и миометрия. В окружающей ЭП ткани регистрировался эндометрий пролиферативного либо атрофического типов, но чаще (66,7%) нефункционирующий (индифферентный) эндометрий без признаков воспаления.

При ЭП аденомиоматозного типа нами не отмечено статистически значимых отличий в уровнях экспрессии включённых в исследование иммуногистохимических маркёров при сравнении показателей этой группы с одноимёнными параметрами пациенток с ЭП функционального типа пролиферативного варианта. При этому женщин в периоде менопаузального перехода ЭП аденомиоматозного типа наиболее высокого уровня достигала экспрессия ER и Ki67.

Наконец, 5 женщин с ЭП смешанного типа сформировали V группу. Данный тип ЭП у всех пациенток этой группы регистрировался в периоде менопаузального перехода. Четыре женщины из пяти жаловались на необильные межменструальные кровотечения, все отмечали периодические бели и чувство дискомфорта внизу живота.

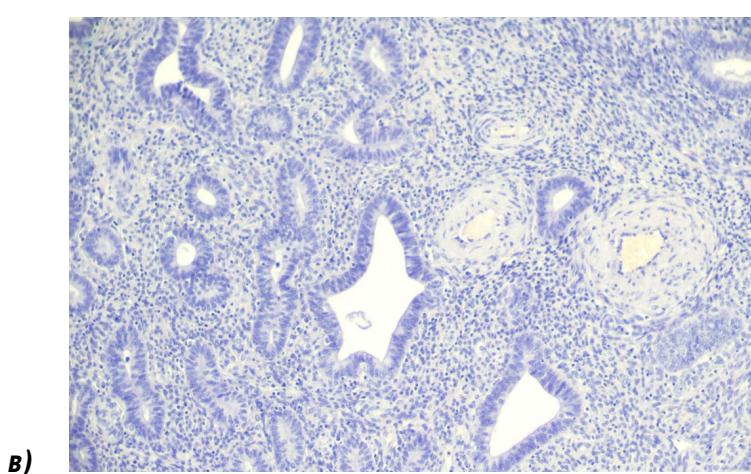
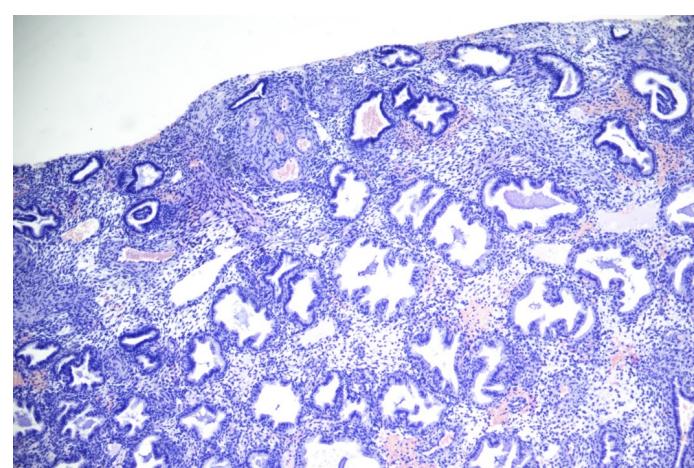
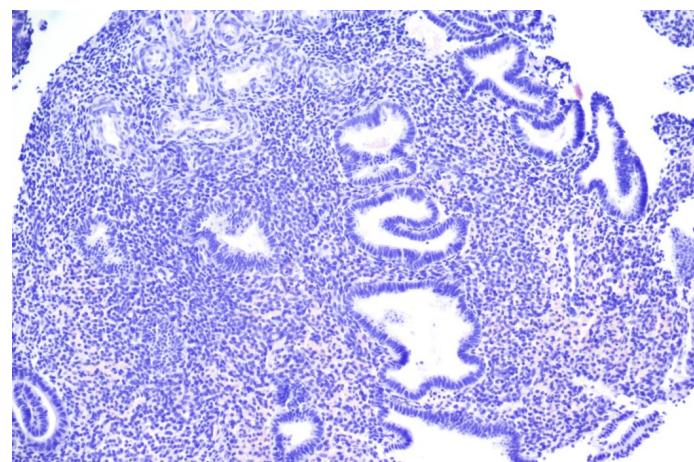
При микроскопическом исследовании образцов слизистой оболочки матки при ЭП смешанного типа полипозные формирования содержали железы, выстланные как эндометриальным эпителием, так и эпителием эндоцервикального типа, которые были окружены фиброзной стромой (рисунок, е). В окружающем эндометрии нередко (80,0%) регистрировались проявления реактивного неактивного воспаления: при отсутствии плазмоцитов обнаруживали немногочисленные диффузно расположенные нейтрофильные гранулоциты, редкие лимфоциты, малочисленные мелкие скопления фибробластов.

При проведении иммуногистохимического исследования ЭП смешанного типа каких-либо значимых статистических отличий в уровнях экспрессии использованных в работе маркёров в сравнении с однотипными показателями женщин с ЭП функционального типа пролиферативного варианта не обнаружено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при ЭП функционального типа чаще регистрируются бесплодие и бессимптомное течение болезни. При ЭП атрофического и гиперпластического типов, а также при ЭП аденомиоматозного и смешанного типов, превалируют аномальные маточные кровотечения и боли в гипогастрии. Гистологическое строение ЭП функционального типа соответствует фазе менструального цикла, в которой находится и окружающий эндометрий. В 73,1% наблюдений в ЭП атрофического типа и окружающем его эндометрии регистрируется хронический воспалительный процесс низкой степени выраженности и активности либо неактивный со значительным фиброзным компонентом. При ЭП гиперпластического типа у каждой второй пациентки также выявляется хроническое воспаление как в полипе, так и в окружающем эндометрии, умеренной либо низкой степени выраженности и активности. У большинства пациенток с ЭП смешанного типа определяется реактивное неактивное воспаление в окружающем эндометрии.

Следует отметить, что в ЭП гиперпластического типа имеется высокий уровень экспрессии онкопротеина p16^{INK4a}. в возрасте менопаузального перехода – в три раза выше, чем в ЭП функционального типа, а в постменопаузе – в пять раз выше, что диктует необходимость проведения ВПЧ-тестирования при данной патологии. При ЭП атрофического, аденомиоматозного и смешанного типов экспрессия p16^{INK4a} не обнаружена. Регистрируемый при ЭП гиперпластического типа рост уровня экспрессии ER, p16^{INK4a}, Ki67 и Bcl2 свидетельствует о высокой пролиферативной активности клеток, что требует назначения препаратов с антитромиферативным действием.



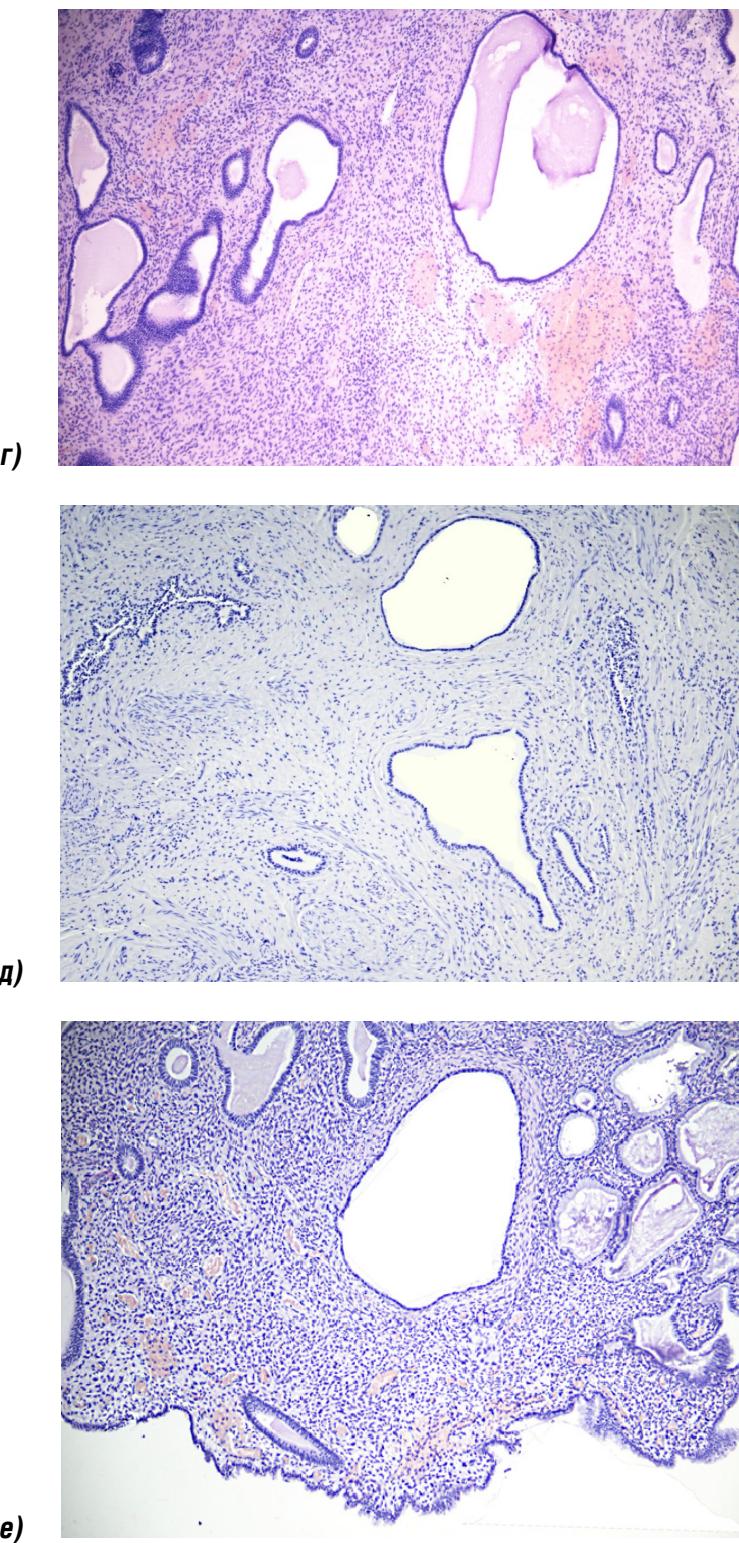


Рисунок – Эндометриальные полипы различных морфологических типов:
а – эндометриальный полип функционального типа, пролиферативный вариант;
б – эндометриальный полип функционального типа, секреторный вариант;
в – эндометриальный полип атрофического типа;
г – эндометриальный полип гиперпластического типа;
д – эндометриальный полип аденомиоматозного типа;
е – эндометриальный полип смешанного типа.
Окраска: гематоксилин и эозин.
Увеличение: а, б, г-е – х100; в – х200.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Коган Е.А., Сатаров Ш.Н., Саркисов С.Э., Файзуллина Н.М. Структурно-молекулярные перестройки в полипах и окружающем эндометрии в постменопаузе: процессы пролиферации, неоангиогенезе, старения и апоптоза. Акушерство и гинекология 2014;(1):46-53.
2. Pranab D. Color Atlas of Female Genital Tract Pathology. Springer Nature Singapore Pte Ltd; 2019.
3. Kurman R.J., Carcanglu M.L., Herrington C.S., Young R.H. (eds) WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th ed. IARC / World health organization classification of tumours. Lyon: IARC Press; 2014.
4. Malpica A., Euscher E.D. Biopsy interpretation of the uterine cervix and corpus. Philadelphia: Wolters Kluwer 2015.
5. Murdock T.A., Veras E.F.T., Kurman R.J., Mazur M.T. Diagnosis of endometrial biopsies and curettings. 3rd ed. Springer 2019.
6. Nicolae A., Preda O., Nogales F.F. Endometrial metaplasias and reactive changes: a spectrum of altered differentiation. J. Clin. Pathol. 2011;64: 97-106.
7. Ünal B., Dolan S., Karaveli F.S., Şimşek T., Erdoğan G., Candaner I. Giant Endometrial Polyp in a Postmenopausal Woman without Hormone/Drug Use and Vaginal Bleeding. Case Rep. Obstet. Gynecol. 2014;31:672–673.
8. Jeon S.J., Lee J.I., Lee M. et al. Endometrial polyp surveillance in premenopausal breast cancer patients using tamoxifen. Obstet. Gynecol. Sci. 2017;60 (1):26-31.
9. Адамян Л.В., Мельникова Н.С., Зайратьянц О.В., Балицкий Е.В., Кортукова Р.А., Козлова О.В. Патология эндометрия в пожилом и старческом возрасте (скрининговое исследование). Архив патологии 2013; 75(6):32-38.
10. Казачков Е.Л., Воропаева Е.Е., Казачкова Э.А., Затворницкая А.В., Рогозина А.А. Патоморфология предопухолевых процессов, опухолеподобных поражений карциномэндометрия. Челябинск, Издательский центр «Титул»; 2019.
11. Воропаева Е.Е., Казачков Е.Л., Рогозина А.А., Казачкова Э.А., Гошгарлы А.В., Рогозин Д.С. Соотношение гистологических вариантов полипов эндометрия на биопсийном и операционном материале в возрастном аспекте с учётом новой международной классификации. Уральский медицинский журнал 2018; 157(2):16-19.
12. Pinheiro N., AntunesA.Jr, Andrade L., Brot De L., Pinto-Neto M., Costa-Paivs L. Expression of hormone receptors, Bcl-2, Cox-2 and Ki67 in benign endometrial polyps and their association with obesity. Molec. Med. Reports 2014; 9: 2335-2341.
13. Kasap E., Karaarslan S., Gur E.B., Genc M., Sachin N., Gycel I. Investigation of the Roles of Cyclooxygenase-2 and Galectin-3 Expression in the Pathogenesis of Premenopausal Endometrial Polyps. J. Pathol. Transl. Med. 2016; 50(3): 225-230.
14. Kenny S.L., McCluggage W.G. Adenomyomatous Polyp of the Endometrium With Prominent Epithelioid Smooth Muscle Differentiation: Report of Two Cases of a Hitherto Undescribed Lesion. Int. J. Surg. Pathol. 2014;22(4):358-363.

УДК 618.14-005

Казачков Е.Л., Затворницкая А.В., Воропаева Е.Е., Казачкова Э.А.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСОБЕННОСТЕЙ СТАТУСА ВИТАМИНА D И УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ ИНГИБИТОРА АПОПТОЗА BCL-2 В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ МАТКИ У ПАЦИЕНТОК С ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ, СОЧЕТАЮЩЕЙСЯ С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ

Kazachkov E.L., Zatvornickaja A.V., Voropaeva E.E., Kazachkova E.A.

FEATURES OF THE VITAMIN D STATUS AND THE BCL-2 EXPRESSION IN THE UTERUS MUCOSA AT PATIENTS WITH THE HYPERPLASIA OF ENDOMETRIUM ASSOCIATED WITH THE CHRONIC ENDOMETRITIS

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский Государственный Медицинский Университет»
Министерства здравоохранения РФ, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

Казачков Евгений Леонидович – д.м.н., профессор, зав. кафедры Патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

Затворницкая Александра Вадимовна – аспирант кафедры Акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Воропаева Екатерина Евгеньевна – д.м.н., доцент, профессор кафедры Патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Казачкова Элла Алексеевна – д.м.н., профессор, профессор кафедры Акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

РЕЗЮМЕ

Проведена оценка статуса витамина D и уровня экспрессии Bcl-2 в слизистой оболочке матки у пациенток с гиперплазией эндометрия, сочетающейся с хроническим эндометритом, в сравнительном аспекте. При данной патологии регистрировали уровень 25(OH)D в сыворотке крови, соответствующий недостаточности витамина D в организме, и статистически значимое снижение уровня VDR в эндометрии. Последнее определяет

уменьшение антитрополиферативного эффекта витамина D, что сопровождается повышенной антиапоптотической активностью внутриклеточных систем эндометрия, подтверждающейся статистически значимо более высоким уровнем экспрессии Bcl-2 в клетках эндометрия при гиперплазии эндометрия, сочетающейся с хроническим эндометритом.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, хронический эндометрит

SUMMARY

The assessment of the status of vitamin D and level of an expression Bcl-2 in a uterus mucosa at patients with the hyperplasia of endometrium which is combined with a chronic endometritis in comparative aspect is carried out. At this pathology recorded level 25(OH)D in blood serum corresponding to a failure of vitamin D in an organism and statistically significant decrease in the VDR level in endometrium. The last defines decrease of anti-proliferative effect of vitamin D that is followed by the increased anti-apoptotic activity of intracellular systems of endometrium which is confirmed statis-

tically by significantly more high level of an expression of Bcl-2 in cells of endometrium at the hyperplasia of endometrium which is combined with a chronic endometritis.

Keywords: endometrial hyperplasia, chronic endometritis

В России число больных, страдающих карциномой эндометрия, ежегодно увеличивается [1]. Ее развитию нередко предшествует гиперплазия эндометрия (ГЭ) [2]. Хронический эндометрит (ХЭ), с которым зачастую ассоциирована ГЭ, способствует реализации ряда факторов, которые играют роль в развитии гиперплазии слизистой оболочки матки [3,4,5].

В настоящее время доказано, что витамин D обладает антипролиферативной активностью, которая осуществляется за счет индукции ингибиторов клеточного цикла [6,7]. В настоящее время имеющиеся в литературе данные о статусе витамина D при пролиферативных заболеваниях женских половых органов немногочисленны и разноречивы [8-13]. А сведения об уровне 25(OH)D в сыворотке крови и экспрессии VDR в слизистой оболочке матки при ГЭ, сочетающейся с ХЭ, не представлены.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка статуса витамина D и уровня экспрессии Bcl-2 в слизистой оболочке матки у пациенток с гиперплазией эндометрия, сочетающейся с хроническим эндометритом, в сравнительном аспекте.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на кафедрах Акушерства и гинекологии, Патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (Челябинск). Обследовано 100 пациенток. I группу составили 30 женщин, у которых при гистологическом изучении биоптатов эндометрия выявлена ГЭ без атипии, сочетающаяся с ХЭ; II – 30 пациенток с ГЭ без атипии; III – 20 женщин с ХЭ; IV (группу контроля) – 20 соматически и гинекологически здоровых женщин, обратившихся по вопросам планирования беременности, гистологическое исследование биоптатов эндометрия которых выявило нормальную слизистую оболочку матки.

Критерии включения: информированное согласие на участие в исследовании, репродуктив-

ный возраст, нормальный овуляторный менструальный цикл (для I, III, IV групп).

Критерии исключения: овуляторная дисфункция (для I, III, IV групп), миома матки, требующая хирургического лечения, аденомиоз, атипическая ГЭ, злокачественные опухоли, аутоиммунные заболевания, вегетарианство (веганизм), сахарный диабет, прием витамина D менее чем за 6 месяцев до изучения статуса витамина D.

Исследование имеет дизайн одномоментного нерандомизированного ретроспективного с использованием иммуноферментных, гистологических, иммуногистохимических, статистических методов.

Для установления статуса витамина D определяли уровень 25(OH)D в сыворотке крови с помощью хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах (Architect i2000, США). Исследование проводили на базе ООО «ИНВИТРО-Урал». Результаты интерпретировали в соответствии с клиническими рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов «Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика». Дефицит витамина D определялся как концентрация 25(OH)D <20 нг/мл, недостаточность – концентрация 25(OH)D от 20 до 30 нг/мл, адекватные уровни – более 30 нг/мл [14].

Эндометрий получали на 18-22 дни менструального цикла путем мануальной вакуумной аспирации либо диагностического выскабливания под контролем гистероскопии (в I и II группах) или с использованием пайпель-биопсии (в III и IV группах).

Проводили комплексное морфологическое исследование образцов эндометрия, интерпретируя морфологические картины по общепринятым критериям [15,16]. Гистологические препараты готовили по стандартным методикам. Депарафинизированные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону. Для выявления плазматических клеток использовали мышиные моноклональные антитела (МКАТ) CD 138 / syndecan – 1 (clon B-A38, r.t.u., Cell Marque Sigma – Aldrichcompany, USA). Степень выраженности ХЭ определяли в соответствии с критериями, предложенными Э.А. Казачковой с соавт. [17] и Г.Х. Толибовой с соавт. [18] (для оценки уровня CD 138). О степени активности ХЭ судили по критериям полуколичественной морфологической оценки воспалительного процесса при ХЭ, предложенным О.А. Алимовой с соавт. [19]. Если при ХЭ нейтрофильные гранулоциты в полиморфноклеточном воспалительном инфильтрате были единичными либо отсутствовали, такой процесс обозначали как неактивный.

Для оценки уровня экспрессии VDR использовали кроличьи поликлональные антитела («GTX104615 Vitamin D Receptor [C1C2], Internal), для Bcl-2 – моноклональную сыворотку (клон 124, Dako). Изучение иммуногистохимических маркеров было основано на оценке наличия, интенсивности и распределения коричневого окрашивания ядер пораженных клеток. Изучали процент позитивно окрашенных ядер клеток в не менее чем 1000 клетках в 10 полях зрения. При отсутствии имmunопозитивно окрашенных клеток в отношении VDR и Bcl-2 экспрессия считалась негативной. При верификации единичной (слабой) экспрессии обнаруживали редкие одиночные клетки желез и стромы эндометрия с коричневым окрашиванием ядер; при очаговой форме экспрессии выявляли немногочисленные скопления клеток с ядрами, окрашенными в коричневый цвет; диффузная форма экспрессии устанавливалась при обнаружении клеток с коричневыми ядрами по всей толще эндометрия в железах и строме. Для объективизации оценки экспрессии использовали компьютерный морфометрический анализатор изображений «Видеотест – Морфология 5.2» (Россия).

Сравнение между двумя группами проводили с помощью непараметрических статистических методов с использованием критерия Манна-Уитни; для сравнения в более чем 2-х независимых группах применяли критерий Краскела-Уоллиса. При оценке качественных показателей вычисляли фактические и процентный частоты наблюдений (п, %). Для выявления взаимосвязи признаков вычисляли коэффициенты корреляции Спирмена и Пирсона. Величину вероятности ошибки устанавливали на уровне, равном 0,05. Расчеты выполнены с использованием статистического пакета Statistica 10 фирмы StatSoft.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациенток I группы составил $37,6 \pm 4,1$ лет, II – $35,6 \pm 2,8$ лет, III – $34,2 \pm 1,5$ лет, IV – $33,85 \pm 0,7$ года ($p=0,06$).

При анализе уровня 25(OH)D в сыворотке крови у 56,67% пациенток I группы зарегистрировалась недостаточность витамина D, в 43,33% случаев уровень 25(OH)D соответствовал адекватному уровню витамина D. У женщин II группы недостаточность витамина D зафиксирована в 53,33% случаев, у 46,67% пациенток выявлен адекватный уровень 25(OH)D. У пациенток III и IV групп статистически значимо чаще статус витамина D соответствовал адекватному уровню – 85% и 95%

соответственно, $p=0,04$, у остальных зафиксирована недостаточность витамина D. Ни в одной из исследуемых групп дефицит витамина D зарегистрирован не был. Однако при сравнении средних показателей 25(OH)D в сыворотке крови у пациенток изучаемых групп не было установлено статистически значимых различий: величина 25(OH)D в I группе составила $26,76 \pm 2,05$ нг/мл, во II – $28,33 \pm 1,23$ нг/мл, у пациенток с ХЭ – $33,15 \pm 1,36$ нг/мл, у женщин группы контроля – $35,76 \pm 3,67$ нг/мл ($p=0,06$).

При гистологическом исследовании биоптатов эндометрия в I группе регистрировали ГЭ без атипии в сочетании с ХЭ различной степени выраженности и низкой степени активности. При идентификации CD138 были обнаружены как единичные плазмоциты (6,9%), так и диффузно рассеянные одиночные плазматические клетки (24,1%), вплоть до их очаговых скоплений (68,97%). При анализе характера экспрессии VDR в эндометрии пациенток I группы диффузную форму экспрессии выявляли в 10%, очаговую – в 23,33%, единичную (слабую) – в 36,67%, а 30% образцов были негативны в отношении VDR. Средняя площадь иммунопозитивных структур составила $34,5 \pm 7,2\%$. Оценка экспрессии Bcl-2 показала значительное преобладание диффузной формы экспрессии (53,33%), очаговая встречалась в 26,66%, единичная (слабая) – в 16,67%, и лишь в одном случае (3,33%) экспрессия была негативной. Средняя площадь иммунопозитивных структур составила $68,6 \pm 3,4\%$.

Во II группе отмечали картину ГЭ без атипии, кроме того, регистрировали проявления реактивного неактивного воспаления эндометрия: при отсутствии плазмоцитов обнаруживали немногочисленные диффузно расположенные нейтрофильные гранулоциты, лимфоциты, мелкие скопления фибробластов. При оценке уровня экспрессии VDR в эндометрии пациенток II группы диффузную форму экспрессии выявляли в 6,67%, очаговую – в большинстве случаев (36,67%), единичную (слабую) – в 30% образцов, в 23,33% наблюдений экспрессия VDR не регистрировалась. Средняя площадь иммунопозитивных структур составила $41,4 \pm 6,6\%$. При анализе экспрессии Bcl-2 в 43,33% регистрировали диффузную форму экспрессии, очаговую – в 26,66%, негативную – в 6,67%. Средняя площадь иммунопозитивных структур составила $59,5 \pm 6,7\%$.

В III группе наблюдали картину ХЭ умеренной степени выраженности и низкой степени активности. При оценке экспрессии VDR в эндометрии пациенток III группы в 15% образцов выявляли

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

диффузную форму экспрессии, в 50% – очаговую форму, в 20% регистрировали единичную (слабую) экспрессию, 15% образцов были негативны. Средняя площадь иммунопозитивных структур составила $51,8\%\pm14,2\%$. При анализе экспрессии Bcl-2 случаев диффузной формы экспрессии зарегистрировано не было, очаговая отмечена в 1 (5%) случае, единичная форма экспрессии – в 35%, большинство образцов (60%) были негативны в отношении Bcl-2. Средняя площадь иммунопозитивных структур составила $31,4\%\pm4,5\%$.

Слизистая оболочка матки женщин группы контроля соответствовала средней стадии фазы секреции. При анализе экспрессии VDR в этой группе обращает на себя внимание отсутствие единичной (слабой) и негативной формы экспрессии. В абсолютном большинстве (70%) отмечали диффузную форму экспрессии: многочисленные иммунопозитивные клетки располагались по всей толще эндометрия. У 30% пациенток регистрировали очаговую форму экспрессии VDR. Средняя площадь иммунопозитивных структур составила $75,9\%\pm4,3\%$. При оценке экспрессии Bcl-2 случаев диффузной и очаговой экспрессии зарегистрировано не было, лишь в 10% отмечена единичная форма, большинство образцов (90%) были негативны в отношении Bcl-2. Средняя площадь иммунопозитивных структур составила $22,53\%\pm2,1\%$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ статуса витамина D показал отсутствие статистически значимых различий в уровне 25(OH)D в сыворотке крови у пациенток исследуемых групп ($p=0,06$). Однако средний показатель величины 25(OH)D в I и II группе соответствовал недостаточности витамина D ($26,76\pm2,05$ нг/мл и $28,33\pm1,23$ нг/мл соответственно), а у пациенток с ХЭ и женщин группы контроля — адекватному уровню витамина D ($33,15\pm1,36$ нг/мл и $35,76\pm3,67$ нг/мл соответственно), кроме того в III и IV группах статистически значимо чаще статус витамина D соответствовал адекватному уровню по сравнению с пациентками I и II групп ($p=0,04$). При этом уровень экспрессии VDR в слизистой оболочке матки пациенток I группы был статистически значимо меньше по сравнению с эндометрием женщин II, III и IV групп ($p=0,04$). Площадь иммунопозитивных структур в I группе составила лишь $36,7\pm9,8\%$ по сравнению с $45,2\pm9,8\%$ во II группе, $51,8\%\pm14,2\%$ в III и $75,9\%\pm4,3\%$ у пациенток IV группы ($p=0,04$).

Полученные значения уровня экспрессии VDR в эндометрии не зависели от уровня 25(OH)D в сыворотке крови, что свидетельствует об изолированном снижении рецепции и, возможно, определяет тенденцию к пролиферации эндометрия.

Одновременно с этим уровень экспрессии Bcl-2 был статистически значимо выше в I и II группах (средняя площадь иммунопозитивных структур составила $68,6\pm3,4\%$ и $59,5\%\pm6,7\%$ соответственно) по сравнению с III и IV группами (средняя площадь иммунопозитивных структур – $31,4\%\pm4,5\%$ и $22,53\%\pm2,1\%$ соответственно, $p=0,03$).

Наличие повышенной экспрессии Bcl-2 при ГЭ, сочетающейся с ХЭ, свидетельствует о значительной антиапоптотической активности внутриклеточных систем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на отсутствие, статистически значимых различий в уровне 25(OH)D в сыворотке крови пациенток при ГЭ, сочетающейся с ХЭ, а также при ГЭ, ХЭ и у здоровых женщин, отмечается тенденция к недостаточности витамина D при ГЭ, сочетающейся с ХЭ. В то же время при данной патологии регистрируется статистически значимое снижение уровня VDR в эндометрии, что, в целом, определяет уменьшение антипролиферативного эффекта витамина D. В связи с этим полагаем, что при оценке статуса витамина D при ГЭ, сочетающейся с ХЭ, недостаточно ориентироваться только на уровень 25(OH)D в сыворотке крови, необходимо еще исследовать и уровень VDR в эндометрии. Уменьшение антипролиферативного эффекта витамина D сопровождается повышенной антиапоптотической активностью внутриклеточных систем эндометрия, что подтверждает статистически значимо более высокий уровень экспрессии Bcl-2 в клетках эндометрия при ГЭ, сочетающейся с ХЭ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2018 – 250 с.
2. Kurman R.J., Carcanglu M.L., Herrington C.S., Young R.H. WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs. 4th ed. IARC. World Health Organization Classification of Tumors. – Lyon: IARC Press, 2014

-
3. Леваков С.А., Шешукова Н.А., Кедрова А.Г., Федотова А.С., Обухова Е.А. Молекулярно-биологические профили гиперплазии эндометрия и эндометриальной интраэпителиальной неоплазии. Опухоли женской репродуктивной системы. – 2018; №2: 76-81.
 4. Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И. Двухэтапный метод лечения хронического эндометрита у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия в перименопаузе. Гинекология. – 2016; №01: 40-44
 5. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Добрецова Т.А. Эндометрий в огне. Острое и хроническое воспаление эндометрия: от новых взглядов к новым стратегиям. *Status Praesens*. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2016; 2: 126-132.
 6. Баклейчева М.О., Ковалева И.В., Беспалова О.Н., Коган И.Ю. Влияние витамина D на репродуктивное здоровье женщины. Журнал акушерства и женских болезней. 2018; № 3: 4-19.
 7. Verstuyf A, Carmeliet G, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D: a pleiotropic hormone. *Kidney Int*. 2010;78(2):140-145.
 8. Agic A., Xu H., Altgassen C., et al. Relative expression of 1,25-dihydroxyvitamin D₃-receptor, vitamin D 1 α -hydroxylase, vitamin D 24-hydroxylase, and vitamin D 25-hydroxylase in endometriosis and gynecologic cancers. *Reproduct. Sci*. 2007;14:486–97
 9. Ciavattini A, Serri M, Delli Carpini G, et al. Ovarian endometriosis and vitamin D serum levels. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(2): 164-167
 10. Sabry M, Halder SK, Allah AS et al. Serum vitamin D3 level inversely correlates with uterine fibroid volume in different ethnic groups: a cross-sectional observational study. *Int. J. Womens Health*. 2013;5:93–100;
 11. Baird DD, Hill MC, Schectman JM, Hollis BW. Vitamin D and the risk of uterine fibroids. *Epidemiology*. 2013; 24(3): 447–453;
 12. Paffoni A, Somigliana E, Vigany P, et al. Vitamin D status in women with uterine leiomyomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2013;98(8):E1374–E1378.
 13. Blauer M, Rovio PH, Ylikomi T, Heinonen PK. Vitamin D inhibits myometrial and leiomyoma cell proliferation in vitro. *Fertil. Steril*. 2009;91:1919–1925
 14. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. Проблемы эндокринологии. 2016; 4: 60-84.
 15. Кондриков Н.И. Баринова И.В. Патология матки. Иллюстрированное руководство (руководство для врачей). М.: Практическая медицина, 2019 – 352 с.
 16. Murdock T.A., Veras E.F.T., Kurman R.J., Mazur M.T. *Diagnosis of endometrial biopsies and curettings*. 3rd ed. Springer, 2019.
 17. Казачкова Э.А., Казачков Е.Л., Хелашвили И.Г., Воропаева Е.Е. Хронический эндометрит и рецептивность эндометрия (монография). Челябинск: ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, 2015 – 148 с.
 18. Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Клещёв М.А., Кветной И.М., Айламазян Э.К. Эндометриальная дисфункция: алгоритм гистологического и иммуногистохимического исследования. Журнал акушерства и женских болезней. 2015; 4: 69-77.
 19. Алимова О.А., Воропаева Е.Е., Казачкова Э.А. Полуколичественная морфологическая оценка активности воспалительного процесса при хроническом эндометrite: Материалы Все-рос. науч.-практ. патологоанатомической конф. «Актуальные проблемы патологоанатомической службы муниципальных учреждений здравоохранения». Челябинск, 2008: 198-201.

УДК: 616.6

Маркеева Д.А., Телешева Л.Ф., Лысенко О.В.

ОСОБЕННОСТИ ЭЛИМИНАЦИИ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА, КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ПРОЦЕССЕ ТЕРАПИИ ЖЕНЩИН И МУЖЧИН ИЗ СЕМЕЙНЫХ ПАР

Markeeva D.A., Teleshova L.F., Lysenko O.V.

FEATURES ELIMINATION OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS, CLINICAL COURSE OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION IN THE TREATMENT OF WOMEN AND MEN FROM COUPLES

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский Государственный Медицинский Университет»
Министерства здравоохранения РФ, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

Маркеева Диана Андреевна – старший лаборант Научно-образовательного центра «Проблемы фундаментальной медицины», ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Телешева Лариса Федоровна – д.м.н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Лысенко Ольга Васильевна – д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

РЕЗЮМЕ

В работе представлены результаты обследования женщин и мужчин из семейных пар, инфицированных вирусом папилломы высокого риска, до лечения и после терапии инозин пранобексом. Применение инозин пранобекса для лечения женщин и мужчин из семейных пар с ПВИ, приводит к элиминации вируса, к снижению вирусной нагрузки, к снижению клинических проявлений ПВИ, к уменьшению количества лейкоцитов и жизнеспособных нейтрофилов, к увеличению продукции IL-1 β , RAIL-1 в изучаемых секретах.

Ключевые слова: ПВИ, иммунитет, семейные пары.

SUMMARY

The paper presents the results of a survey of women and men from couples infected with the

high-risk papilloma virus before and after treatment with inosine pranobex. The use of inosine pranobex for the treatment of women and men from couples with PVI leads to the elimination of the virus, to a decrease in viral load, to a decrease in clinical manifestations of PVI, to a decrease in the number of leukocytes and viable neutrophils, to an increase in the production of IL-1 β , RAIL-1 in the studied secrets.

Keywords: PVI, immunity, couples

In heterosexual pairs among all infections transmitted through sexual contact, the most frequently detected is human papillomavirus infection (PVI), registered more than in 50% of cases [1-3]. Diagnosis of the virus of papilloma of high risk (HPV) in women and men over the last two decades increased four times [2-4]. In the course of the study it was established that the course of the infection may have a persistent character and the virus of papilloma of the human (HPV) may self-produce and eliminate from the body [2]. At the same time, persistent development of oncogenic PVI may be a cause of the development of cervical cancer [3,4]. In men in 40% of cases there is a carcinoma of the genitalia and the associated with its presence [3,5,7]. In turn, the possibility of realization of neoplastic changes correlates with the characteristics of the immune response [1]. At the same time, a series of studies

лей указывают на различия иммунного ответа на канцерогенные типы ВПЧ женщин и мужчин [4, 5,6].

Вопрос терапии ПВИ остается трудной задачей, так как в результате отсутствия этиотропного действия лекарств достичь полной эрадикации ВПЧ ВР удается не всегда [3-6]. Одним из препаратов в инструкции по применению которых указано лечение заболеваний, вызванных ВПЧ как у женщин, так и у мужчин, является инозин пранобекс (изопринозин), обладающий противовирусным действием и оказывающий влияние на противовирусный иммунитет [2,7].

Цель исследования заключалась в анализе эффективности применения инозина пранобекса среди женщин и мужчин из семейных пар, инфицированных ВПЧ ВР, до и после проводимой терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 38 супружеских пар, инфицированных ВПЧ ВР. 26 семейных пар, не имевших урогенитальных и соматических заболеваний, явились группой контроля. При установлении диагноза и для контроля лечения в клиническом материале (цервикальная слизь у женщин и эякулят у мужчин) определяли ДНК ВПЧ ВР методом ПЦР в режиме «реального времени», с последующим количественным определением концентрации ДНК ВПЧ с помощью реакции амплификации ДНК-калибраторов. Результаты ДНК ВПЧ ВР выражались в Ig (ВПЧ на 100 тысяч клеток человека) и трактовались следующим образом: менее 3 Ig – малозначимая, от 3 до 5 Ig – значимая и более 5 Ig – повышенная вирусная нагрузка. Для определения субклинической формы женщинам проводилась прямая и расширенная кольпоскопия, мужчинам – пенископия. Содержание исследуемых цитокинов (IL-2, IL-8, TNF- α , IL-10, IL-4, IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , RAIL-1) и секреторного Ig A изучаемых материалов было определено посредством трехфазного ИФА на тест-системах ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург). Полученные данные выражены в виде медианы и quartилей (25; 75). Различия между сравниваемыми группами считали достоверными при $p < 0,05$, по непараметрическим критериям Mann-Whitney, Wald-Wolfowitz. В группе семейных пар с ВПЧ оба партнера получали инозин пранобекс (изопринозин) по 1000 мг 3 раза в сутки, в течение 28 дней. После проведенной терапии материал забирали через 6 месяцев. Статистический расчет осуществлен в пакете прикладных программ «Statistica for Windows 8.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

До лечения генотипы ВПЧ ВР встречались у обоих партнеров, обследуемых пар, причем некоторые генотипы вирусов совпадали у 18 из 38 (47,37%) пар. У женщин в большинстве случаев выявлялись ВПЧ-16 (42,11%) и ВПЧ-51 (28,95%), у мужчин наиболее часто обнаруживались генотипы ВПЧ-16 (28,95%), ВПЧ-31 и ВПЧ-52 (21,05%).

Концентрация ВПЧ ВР у женщин и мужчин из семейных пар до лечения в основном была значимой и составила в среднем $4,33 \pm 0,31$ и $3,86 \pm 0,27$ Ig на 100 тысяч клеток человека соответственно.

В результате осмотра клиническая форма ПВИ не была выявлена ни у одного из партнеров. Течение ПВИ у женщин из семейных пар, инфицированных ВПЧ ВР, в 55,3% случаев было представлено латентной формой инфекции, в 44,7% (17 женщин) – субклинической. При субклиническом течении ПВИ в процессе проведения кольпоскопического исследования у 5 из 17 женщин было установлено наличие участков лейкоплакии 0,3-0,8 см в диаметре, располагающихся эксцентрически. Кроме того, у 6 пациенток определялись зоны трансформации вокруг наружного зева, с мелкими участками эктопии цилиндрического эпителия и устьями открытых желез. В 5 из 17 случаев обнаруживался слегка усиленный сосудистый рисунок, у одной женщины с субклинической формой ПВИ в зоне эктопии определялись субэпителиально расположенные сосуды. У 7 из 17 женщин выявлялся йоднегативный участок, ацетобелый эпителий в пределах зоны трансформации – у 4 из 17, и вне ее у – 2 больных. Сосудистая атипия в виде мозаики и пунктуации выявлена у 3 обследованных пациенток.

У мужчин из семейных пар, инфицированных ВПЧ ВР, ПВИ в 68,4% имеет латентный характер. Среди 38 обследованных, положительные результаты при пенископии были получены у 31,58% (12) мужчин.

В области головки полового члена у 8 из 12 мужчин обнаруживались плоские участки тонкого ацетобелого эпителия с неровными, нечеткими контурами. Ограниченные жемчужные папулы в области венечной борозды были определены у 3 мужчин из 12, и в 2 случаях – в области головки полового члена. Среди 12 обследуемых у 2 мужчин отмечалось ограниченное атипичное расположение сосудов на неизмененных участках в области венечной борозды, в виде хаотически расположенных анастомозирующих сосудов неправильной формы. Кроме того определялся атипичный характер васкуляризации – в виде очаговой пунктуации, красноватых точек на фоне желтоватого эпителия, либо нежных мозаичных структур.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате обследования женщин из семейных пар с ВПЧ ВР до лечения наблюдалась изменения иммунологических показателей локального иммунитета, характеризующиеся, повышением общего количества лейкоцитов и количества жизнеспособных нейтрофилов, уровня IL-2, IL-8, содержания sIgA, на фоне снижения уровней показателей НСТ-теста, активности и интенсивности фагоцитоза и фагоцитарного числа, значений INF- γ , RAIL-1, IL-4, IL-10, TNF- α .

При изучении показателей секреторного иммунитета эякулята у 38 мужчин до лечения наблюдались изменения показателей, характеризующиеся повышением количества лейкоцитов, абсолютной жизнеспособности нейтрофилов, уровней показателей НСТ-теста, фагоцитарного числа, функционального резерва нейтрофилов, уровней интерферонов, IL-2, IL-8, на фоне снижения количества фагоцитарной активности, уровней IL-1 β , RAIL-1, IL-4, IL-10, содержания sIgA.

Через 6 месяцев после терапии генотипы ВПЧ ВР не были обнаружены у 81,6% (31 из 38) женщин из семейных пар. У 7,89% женщин после проведенного лечения была вновь определена ДНК ВПЧ-16, 31 и 51 типов, генотипы 18, 45 обнаруживались в 5,26% случаев. Средний показатель вирусной нагрузки снизился до $0,95 \pm 0,03$ Ig на 100 тысяч клеток человека.

В результате осмотра субклиническая форма определялась только у 4 женщин, при этом латентная форма ПВИ была зарегистрирована у 3.

При исследовании показателей цервикальной слизи через 6 месяцев после терапии было выявлено значительное уменьшение количества нейтрофилов и их жизнеспособности, повышение показателей НСТ-теста. Содержание IL-2 и sIgA цервикальной слизи снизилось. Уровень IL-8, IL-1 β и RAIL-1 повысился. После проведенной терапии отмечалась тенденция к повышению уровней INF- α и INF- γ .

Среди мужчин из семейных пар через 6 месяцев после терапии генотипы ВПЧ ВР не были зарегистрированы у 92,1% (35) мужчин, но в 7,89% случаев повторно был выявлен генотип ВПЧ-16 и ВПЧ-31, с частотой 5,26% встречались генотипы 18 и 51. Показатель вирусной нагрузки после проведенной терапии через 6 месяцев снизился до малозначимого и составил в $0,87 \pm 0,05$ Ig у мужчин ($P < 0,05$).

При осмотре только у 2 мужчин сохранялись проявления субклинической формы ПВИ, выявляемые при пенископии, у одного мужчины зарегистрировалась латентная форма.

Через 6 месяцев после проведенной терапии у мужчин отмечалось снижение количества лейкоцитов, абсолютной жизнеспособности нейтрофилов, уровней показателей НСТ-теста, фагоцитарного числа, содержания sIgA, IL-2, IL-4 и INF- γ , на фоне повышения функционального резерва нейтрофилов, фагоцитарного числа, INF- α , IL-1 β , RAIL-1 и TNF- α .

Таким образом, применение инозин пранобекса для лечения женщин и мужчин из семейных пар, инфицированных ВПЧ ВР, приводит к элиминации вируса, к снижению вирусной нагрузки, к снижению клинических проявлений ПВИ, к уменьшению количества лейкоцитов и жизнеспособных нейтрофилов, к увеличению продукции IL-1 β , RAIL-1 в изучаемых секретах.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Juckett G., Hartman-Adams H. Human papillomavirus: clinical manifestations and prevention. Am Fam Physician 2010; 82(10): 1209-13.
2. Лысенко О.В., Телешева Л.Ф., Троянова А.В. Папилломавирусная инфекция у семейных пар: заметки к теме. Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии 2013; 8; 3 (26): 49-55.
3. Moyer AB, Roberts J, Olsen RJ, Chyvez-Barrios P. Human Papillomavirus-Driven Squamous Lesions: High-Risk Genotype Found in Conjunctival Papillomas, Dysplasia, and Carcinoma. Am J Dermatopathol 2018: 332-41.
4. Телешева Л. Ф., Лысенко О. В., Троянова А. В. функциональная активность нейтрофилов секретов репродуктивного тракта половых партнеров, инфицированных вирусом папилломы человека. Российский иммунологический журнал, 2014; вып. 8. №3 (17): 876-879.
5. Sehnal B, Rozsypal H, Nipčová M, Slíbma J. The prevalence, incidence, persistence and transmission ways of human papillomavirus infection (HPV). Epidemiol Mikrobiol Imunol 2017; 66(4):198-209.
6. Eftekhari H, Gharaei Nejad K, Azimi SZ, Rafiei R, Mesbah A. Bowen's Disease Associated With Two Human Papilloma Virus Types. Acta Med Iran 2017; 55(9): 594-596.
7. Nejmark BA, Kondrat'eva JS, Zologina VS, Torbik DV. Effectiveness of combined treatment of hpv infection. Urologiiia 2015; T.2: 39-42.

УДК 616.633.979.733

Скворцов В.В., Левитан Б.Н., Молчанова И.В., Штонда Д.А.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПОЗДНЕЙ КОЖНО-ПЕЧЕНОЧНОЙ ПОРФИРИИ (ПКПП)

Skvortsov V.V., Levitan B.N., Molchanova I.V., Shtonda D.A.

DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF PORPHYRIA НЕРАТО-СУТАНЕА ТАРДА

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения РФ, 400066, г. Волгоград, площадь Павших борцов, 1

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения РФ, 414024, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121

Скворцов Всеволод Владимирович – доктор медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

Левитан Болеслав Наумович – профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России

Молчанова Иванна Владимировна – студентка 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

Штонда Даниил Алексеевич – студент 5 курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

РЕЗЮМЕ

Порфирии – это группа наследственных заболеваний, основным фактором развития которых является нарушение порфиринового обмена, приводящее к повышению содержания в организме порфиринов или их предшественников. Порфирины синтезируются во всех клетках организма, но наибольшее их количество происходит из костного мозга и печени, в которых они используются для образования гемоглобина и ферментов (цитохромов, каталазы, пероксидазы и других). Основные проявления порфирии: фотодерматоз, гемолитические кризы, желудочно-кишечные и нервно-психические расстройства.

Ключевые слова: порфирия, этиология, патогенез, классификация, симптомы, диагностика, лечение.

SUMMARY

Porphyrias is a group of hereditary diseases, the main factor of which is the violation of porphyrin metabolism, leading to an increase in the body's content of porphyrins or their predecessors. Porphyrins are synthesized in all cells of the body, but the largest number of them is derived from the red bone marrow and liver, in which they are used to form hemoglobin and enzymes (cytochromes, catalase, peroxidase and others). The main manifestations of porphyria: photodermatoses, hemolytic crises, gastrointestinal and neuropsychic disorders.

Keywords: porphyria, etiology, pathogenesis, classification, symptoms of porphyria, diagnosis, treatment.

ЭТИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ, ЗАПУСКАЮЩИЕ РАЗВИТИЕ ПКПП

- кровопотери (во время операций, при травмах, в период менструального цикла у женщин)
- прием ряда лекарственных препаратов (барбитураты, корвалол, оральные контрацептивы)
- тяжелые заболевания печени (гепатиты)
- отравления токсическими веществами (соли тяжелых металлов, бензин, алкоголь)
- наследственность (у представителей-носителей антигена HLA A3 и HLA B7)

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- прогресс перекисного окисления липидов [1-4, 9, 12]

Врожденная неполноценность ферментов, участвующих в биосинтезе порфиринов в организме, проявляется под влиянием действия упомянутых факторов. Ведущим фактором в развитии ПКПП является употребление алкоголя.

При наличии наследственной предрасположенности даже кратковременная интоксикация способна привести к быстрому прогрессированию специфических нарушений порфиринового обмена. В то же время при отсутствии генетически детерминированных дефектов в системе ферментов поломка в метаболизме порфиринов возникает после продолжительной интоксикации и обусловлена прямым токсическим действием. Еще одним немаловажным триггерным фактором является наличие хронической HCV-инфекции.

Среди страдающих кожно-печеночной порфирией две трети женщин принимали эстрогены, а каждая седьмая была ВИЧ-инфицирована. Некоторые исследования предполагают участие ВИЧ-инфекции в повреждении окислительной системы печени, что приводит к нарушению обмена порфирина и таким образом провоцирует развитие порфирии. [1-4, 9, 12]

КЛАССИФИКАЦИЯ

По клиническому течению различают:

- острые порфирии (сопровождаются кризовым течением, с периодами обострений и относительных ремиссий);
- порфирии с преимущественным поражением кожных покровов (формы с хроническим течением заболевания, в основном с кожными симптомами без острых приступов).

К острым порфириям относятся:

- порфирия, обусловленная дефицитом дегидратазы δ-аминолевулиновой кислоты;
- острая перемежающаяся порфирия;
- наследственная копропорфирия;
- вариегатная порфирия.

К порфириям с кожными проявлениями относят:

- врожденную эритропоэтическую порфирию (болезнь Гюнтера, эритропоэтическую уропорфирию);
- эритропоэтическую протопорфирию;
- позднюю кожную порфирию (урокопропорфирию). [1-4, 9, 12]

Манифестация клинических проявлений при порфириях включает в себя в первую очередь вовлечение вегетативной нервной системы. Поражение кожных покровов при порфириях связано с повышением чувствительности к солнечному

излучению из-за накопления в коже порфиринов. Воздействие данного фактора приводит к образованию метаболитов, повреждающих базальную мембрану и способствующих высвобождению медиаторов тучных клеток, которые усиливают фототоксичность.

Поздняя кожно-печеночная порфирия (ПКПП) – одна из наиболее известных форм болезни с наследственной предрасположенностью, для её развития необходимы дополнительные токсические факторы внешней среды. Заболевание наследуется как не сцепленный с полом доминантный признак, в её основе лежит нарушение синтеза гема печенью. Это сопровождается увеличением синтеза и выделением уропорфирина и копропорфирина мочой, а так же задержкой их в коже.

Для данного заболевания характерно хроническое рецидивирующее течение, достаточно достоверно выявлена связь с сезонами года. Рецидивы болезни у 90–95% больных наступают в весенне-летний период.

Проведенные исследования показали, что порфирия редко зависит от какой-либо определенной причины. В наибольшем количестве случаев заболевание возникает под действием множества факторов. Для каждого пациента группа факторов риска индивидуальна. [1-4, 9, 12, 14-16]

ПАТОГЕНЕЗ ПКПП

При данном заболевании локализация ферментных дефектов в системе биосинтеза гема различна. Наиболее тяжело протекает заболевание, при котором наблюдается блок уропорфириноген-1-декарбоксилазы, несколько легче при нарушениях в системе гептакарбоксил-порфириноген-Ш-декарбоксилазы и уропорфириноген-Ш-косинтетазы.

Наиболее часто отмечается спорадическая форма заболевания. Как правило, она обусловлена чрезмерным употреблением алкоголя, неправильным приёмом лекарственных средств, отравлением различными химическими веществами (например, гексахлорбензолом). Остальные страдают семейной формой поздней кожной порфирии (некоторые исследователи считают ее разновидностью вариегатной порфирии).

Порфириновые метаболиты вызывают две основные категории вредных последствий – демиелинизацию и фотодерматоз. Поражение неврона обуславливается нейропсихическими явлениями в сочетании с брюшными (рези, запор, рвота и пр.). Кожные проявления возникают в результате светохимических реакций метаболитов, накапли-

шихся в коже с солнечным излучением, ведущих к разрушению лизосом и дальнейшему выделению гидролаз. На порфириевом синдроме можно доказать взаимное потенцирование наследственных и средовых факторов. Взаимодействие биологического фонда порфирина и средовых факторов или метаболических нарушений различной природы (цирроз печени, расстройство нервного характера и пр.) создает условия, при которых, компенсированные до той поры клинические проявления порфирина, становятся явными за счет истощения компенсирующих ресурсов. [2-3, 9, 12-16]

КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ

В зависимости от преобладания поражения кожи, внутренних органов или нервной системы выделяют 4 клинические формы поздней кожной порфирии: кожную, кожно-висцеральную, кожно-нервную и смешанную.

- Для кожной формы порфирии характерно изолированное поражение кожи при нормальных показателях печеночных проб (трансаминаза, билирубин, ЩФ)

- Для кожно-висцеральной формы характерна полиорганность. Главным провоцирующим фактором развития патологии служат перенесенные заболевания печени, в том числе вирусный гепатит. Поражения печени начинают развиваться через 1–2 года на фоне кожных проявлений. На УЗИ при этом выявляется гепатомегалия.

- Кожно-нервная форма поздней кожной порфирии чаще всего развивается на фоне черепно-мозговой травмы (ушиб, сотрясение). Для неё характерно развитие полиневритического синдрома, сопровождающегося гипестезией в области рук и лица, похуданием кистей и плечевого пояса с нарастающей миастенией. Одновременно с этим развиваются вегетативно-трофические нарушения (выраженный гипертрихоз в височно-скелевой области, дистрофические изменения ногтевых пластин, преждевременное старение кожи лица). Несколько реже встречается астено-вегетативный синдром с трофическими нарушениями.

- Смешанная форма поздней кожной порфирии выявляется у лиц с отягощенным анамнезом (употребление наркотиков, алкоголизм, туберкулез легких, сифилис, малярия, бруцеллез). Её особенность заключается в быстром развитии поражений нервной системы (полиневритический, астено-вегетативный синдром с выраженным трофическими нарушениями) и патологи-

ческие изменения печени, которые прогрессируют и завершаются формированием цирроза печени. [2-3, 9, 12-16]

ОБЩИЕ СИМПТОМЫ ПКПП

Характерно появление на открытых участках кожи пузирей до 10 мм в диаметре с прозрачным содержимым, субъективно отмечается зуд и жжение. Они быстро вскрываются, после чего образуются эрозии, покрывающиеся корками, редко они могут быть серозно-гнойного характера. Так же наблюдается ранимость кожи при малейшем воздействии на неё. Вспышку высыпаний провоцирует воздействие солнечных лучей, этим объясняется сезонность обострений заболевания (весной и летом время взаимодействия с солнцем значительно увеличивается).

Процесс заканчивается образованием поверхностных рубцов. Далее наблюдается нарастание меланоза открытых участков кожи, появляются признаки преждевременного старения кожи (усиливаются естественные складки лица, возрастает количество морщин). Больные выглядят значительно старше своих лет. Веки и конъюнктива окрашиваются фиолетово-коричневым цветом. На месте бывших пузирей остаются атрофические поверхностные рубцы. Так же могут отмечаться атипичные кожные проявления, к ним относятся: склеродермоподобная форма, меланодермия-порфирия, инфильтративно-блажечная или порфирия по типу красной волчанки.

Поражения печени обязательны для поздней кожной порфирии. Наиболее часто появляются звездчатые и рубиновые ангиомы, изменения пальцев (барабанные палочки), эритема ладоней. Так же отмечается билирубинемия, диспротеинемия.

Для кожно-печеночной порфирии характерны гепатопатии, нарушения функций ЖКТ, ожирение. Поражаются также и другие органы: для поражения органа зрения характерны – конъюнктивит, расширение сосудов глазного дна, помутнение роговицы, нарушение цветовосприятия.

При лабораторном исследовании выявляется повышение АлАТ и АсАТ, гамма-глутамилтрансферазы, гипергаммаглобулинемия, гиперпорфиринемия, гиперферретемия. Наиболее характерными признаками являются – увеличение концентрации уропорфирина I и III фракций.

При гистологическом исследовании определяют жировой гепатоз, фиброз печени, а также изменения, характерные для хронического гепатита и цирроза печени. Люминесцентно-микроскопическое исследование выявляет крас-

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

ное свечение ткани печени, связанное с отложением уропорфирина. На фоне цирроза печени довольно часто гепато-целлюлярная карцинома [2-3, 9, 12-16].

ДИАГНОСТИКА ПКПП

Диагностический процесс при порфирии основан на комплексе клинических данных, а также на лабораторных показателях повышения содержания порфиринов в моче, кале, сыворотке крови, в эритроцитах. В период острых атак этого оказывается достаточно. Для уточнения разновидности порфирии в период ремиссии необходимо определение активности ферментов, участвующих в синтезе гема (в клетках крови), а также ДНК-анализ.

Диагностическими критериями кожно-печеночной порфирии являются ранимая кожа и образование пузырей у здорового в других отношениях пациента. Важно отличать данную патологию от острых порфирий с кожными проявлениями (вариегатной порфирии и наследственной копропорфирии), так как в последних случаях нельзя назначать множество медикаментозных препаратов, способных провоцировать появление тяжелых нейровисцеральных симптомов. Необходимо искать в анамнезе указания на контакт с химическими соединениями, которые могут вызывать псевдопорфирию.

Хотя содержание порфиринов в плазме повышенено при всех порфириях, сопровождающихся повреждениями кожи, для кожно-печеночной характерны повышенные уровни уропорфирина и гептакарбоксипорфирина в моче и изокопропорфирина в кале. Поскольку кожно-печеночной порфирии часто сопутствует гепатит С, следует определять маркеры этого заболевания в сыворотке крови.

Поскольку порфирия – болезнь наследственная, то при постановке такого диагноза родственники больного также должны быть обследованы для определения скрытых форм заболевания. [5-7, 9, 12-16]

Дополнительные исследования

При световой микроскопии в эпидермисе и сочковом слое дермы обнаруживаются субэпидермальные пузыри с неровным, фестончатым дном. Присутствует утолщение стенки сосудов, обнаруживаемое с помощью ШИК-реакции. Имеется бедный клетками воспалительный инфильтрат.

Иммунофлюoresцентный метод показывает отложения IgG и других иммуноглобулинов на границе эпидермиса и дермы и вокруг сосудов (в

биоптатах, полученных с открытых участков тела). Утолщение стенки сосудов обусловлено расслоением базальной мембранны и отложениями иммуноглобулинов и фибрина. [1-3, 9-11, 14-16].

ЛЕЧЕНИЕ ПКПП

К патогенетическим методикам лечения относятся:

- защита от солнечного облучения;
- спленэктомия;
- назначение обезболивающих лекарств;
- назначение лекарственных веществ, которые понижают артериальное давление;
- инфузия раствора глюкозы;
- терапия аденоzin-монофосфатом, рибоксином;
- назначение делагила, который формирует комплекс с порфиринами кожи и выводит их с мочой;
- плазмаферез.

Острые приступы порфирии требуют обязательной госпитализации.

Перед тем, как начать лечение, необходимо устраниить причинные факторы заболевания, к ним относятся вирусные инфекции (гепатиты В и С, цитомегаловирусная инфекция), а также аутоиммунные заболевания и прочие этиологические факторы.

Основным патогенетическим препаратом является нормосанг. Фармакологическое действие его состоит в следующем: способствуя нормализации уровня гемопротеинов и дыхательных пигментов, гемин корректирует патофизиологические нарушения, наблюдаемые при порфирии. Поскольку биодоступность аргината гема и метгемальбумина (физиологической формы переноса гема) сопоставимы, назначение препарата эффективно как при ремиссии, так и при остром приступе порфирии. [2-3, 9, 12-16]

Рекомендуемая суточная доза препарата нормосанг определяется из расчета 3 мг/кг 1 раз/сут в течение 4 дней. Концентрат растворяют в 100 мл 0.9% раствора натрия хлорида в стеклянном флаконе и вводят инфузционно в течение, как минимум, 30 мин в подкожную вену предплечья или центральную вену. Максимальная суточная доза составляет 250 мг (1 ампула). В исключительных случаях курс может быть повторен при недостаточном ответе на первый курс терапии при строгом контроле биохимических показателей.

Также хорошие результаты дает длительный прием препарата делагил. Курс лечения составляет 6 месяцев. Препарат образует комплекс с

порфиринами в печени и хорошо выводится с мочой.

Основой профилактических мероприятий является устранение факторов, способных вызвать обострение заболевания (отказ от употребления алкоголя, запрещение контакта с токсинами и др.). Необходима защита кожи от инсоляции (закрытая одежда, солнцезащитные мази). Комплексное лечение включает применение витаминов группы В, липоевой, оротовой кислот. [1-4, 9-11, 12-16, 18].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Оркин В.Ф., Шабогина А.А., Олехнович Н.М., Платонова А.Н., Надежкина Е.В., Кочнева Е.В. Поздняя кожная порфирия // KlinDermatolVenerol. 2008. № 3. С. 20–23.
2. Кузнецова Н.П., Чащин А.Ю., Афанасьева И.Г. Отдаленные результаты лечения и реабилитации больных поздней кожной порфирией // Рос. журн. кож. и вен. бол. 2007. № 5. С. 8–11.
3. Кривошеев А.Б., Кривошеев Б.Н., Кондратова М.А. Метаболический синдром и поздняя кожная порфирия // Рос. журн. кож. и вен. бол. 2011. № 5. С. 20–27.
4. Кривошеев А.Б., Кривошеев Б.Н., Морозов Д.В. Латентная поздняя кожная порфирия: клинические, биохимические и прогностические аспекты // Рос. журн. кож. и вен. бол. 2008. № 3. С. 8–15.
5. Кривошеев Б.Н., Кривошеев А.Б. Биоритмы метаболизма порфиринов при поздней кожной порфирии // Рос. журн. кож. и вен. бол. 2007. № 2. С. 37–42.
6. Кривошеев А.Б., Кривошеев Б.Н. Противовирусная терапия поздней кожной порфирии, ассоциированной с хроническим вирусным гепатитом С // Рос. журн. кож. и вен. бол. 2009. № 2. С. 39–45.
7. Хэбиф Т.П. Кожные болезни. Диагностика и лечение: пер. с англ. Т.П. Хэбиф / под ред. А.А. Кубановой. – М.: Медпресс-информ, 2006. – С. 376–380.
8. Brodie M.J., Moore M.R., Thompson G.G., Goldberg A. Pregnancy and acute porphyric. // Brit. J. Obstet. Gynaecol. – 2005. – V.27. P.1053-1056.
9. Goldberg A. Acute intermittent porphyria: a study of 50 cases. // Q.J. Med. 2003. – V.110. – P.183-209.
10. Scane A.C., Wight J.P., Godwin-Austin R.B. Acute intermittent porphyria presenting as epilepsy // BMG. – 1989. – Vol. 292. – P. 946-947.
11. Crimlisk H.L. The little imitator-porphyria: a neuropsychiatric disorder // J.Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 1997. – Vol. 62, №4. – P. 319-328.
12. Grandchamp B. Acute intermittent porphria // Semin. Liver Dis. – 1998. – Vol. 18, №1. – P. 17-24.
13. Kauppinen R. Management of the acute porphyrias // Photodernatol. Photoimmunol Photomed. – 1998. – Vol. 14, №2. – P. 48-51.
14. McDonagh A.F., Bissell D.M. Porphyria and porphyrinology – the past fifteen years // Semin. Liver Dis. – 1998. – Vol. 18, №1. – P. 3-15.
15. Meyer U.A., Schuurmans M.M., Lindberg R.L. Acute porphyrias; pathogenesis of neurological manifestations // Semin. Liver Dis. – 1998. – Vol. 18, №1. – P. 43-52.
16. Sassa S. Diagnosis and therapy of acute intermittent porphyria // Blood Rev. – 1996. – Vol. 10, №1. – P. 53-8.
17. Bonkovsky H.L., Barnard G.F. Diagnosis of porphyric syndromes: a practical approach in the era of molecular biology // Semin. Liver Dis. – 1998. – Vol. 18, №1. – P. 57-65.
18. Bylesju I., Forgren L., Lathner F., Boman K., Epidemiology found clinical characteristics of seizures in patients with acute porphyria // Epilepsia. – 1996. – Vol. 37, №3. – P. 230-235.

УДК 616.899-056.7-053.23-07

Малинина Е.В., Забозлаева И.В.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА РЕТТА

Malinina E. V., Zabozlaeva I.V.

CLINICAL RETT SYNDROME

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

Малинина Елена Викторовна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой психиатрии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Забозлаева Ирина Валентиновна – к.м.н., доцент, доцент кафедры психиатрии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ ОТСУТСТВУЕТ

Представлено описание редкого клинического случая атипичной формы синдрома Ретта у девочки подростка. Особенность заболевания заключалась в позднем проявлении клинических симптомов (в возрасте 6 лет), когда появилось аутистическое поведение и регресс в развитии, а также редкие стереотипные движения руками, с характерными изменениями на ЭЭГ в виде ДЭПД. В подростковом возрасте (в 12 лет) появились эпизоды гипервентиляции и задержки дыхания, деформация спины, неадекватный смех и пронзительные крики.

Ключевые слова: атипичная форма синдром Ретта, аутистический регресс, ДЭПД

Showed a rare case of atypical forms of Rett syndrome in girl adolescent. The peculiarity of the disease was in the late manifestation of clinical symptoms (6 years old), when there was autistic behavior and regression in development, as well as rare stereotypical hand movements, with characteristic changes in the EEG as benign epileptiform patterns of childhood. In adolescence (12 years) there were episodes of hyperventilation and breath, deformation of the back, inappropriate laughter and screams.

Key words: atypical form of Rett syndrome, autistic regression, benign epileptiform patterns of childhood

АКТУАЛЬНОСТЬ

Синдром Ретта (RTT, MIM312750) один из распространенных и социально значимых генетических синдромов, с регрессом психомоторного развития, аутистическим поведением, умственной отсталостью и эпилепсией, относится к орфанному прогрессирующему наследственному заболеванию. RTT сопровождается нарушениями нервно-психического развития пациентов, с нормальным развитием до 6–18 месяцев с утратой сформированных ранее навыков самообслуживания и целенаправленных движений рук, они замещаются стереотипными «моющими» движениями, сочетающимися с полной потерей речи [1;2; 5; 8; 12; 13].

Этиология синдрома Ретта связана с мутациями в гене *MECP2*, расположенным на длинном плече хромосомы X в участке Xq28 и кодирующим метил-CpG-связывающий белок 2 (*MECP2*), играющем ключевую роль в эпигенетической регуляции активности генов ЦНС [1; 3; 6; 12].

Случаи болезни, удовлетворяющие всем обязательным критериям, были названы *классическими*, которые наблюдается практически всегда у девочек [4; 9; 10; 11]. Выделяют *атипичные формы синдрома Ретта* (Atypical Rett syndrome, MIM 300672, 312750, 613454), установленные на базе диагностических критериев и связанные с различными мутациями. Атипичные случаи характеризуются неполным соответствием всем обязательным критериям типичного синдрома

Ретта, характеризуется отклонениями в неврологическом развитии, с сохранением общей моторики, едва различимыми неврологическими аномалиями, с задержкой речи и нарушением психического развития. Некоторые варианты RTT принимают за аутизм [7;8].

Прогноз неблагоприятный, зависит от тяжести течения заболевания. Некоторые пациенты умирают в детском или юношеском возрасте, в то время как другие доживают до 20-30 лет и даже более.

Клинический случай:

Больная Ж., 14 лет., 2002 года рождения, впервые обратились к психиатру в 3 года с задержкой психоречевого развития. Катамнез наблюдения составляет 11 лет.

Анамнез жизни и заболевания. Семья неполная: проживает с матерью, отец умер от сердечного приступа. У отца от 1-го брака три дочери. У одной из них по 6 пальцев на руках, у другой – 3 почки.

Из анамнеза известно, что ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне гестоза 1-ой половины, роды 1-е в срок, срочные. Масса тела при рождении – 3300 г., закричала сразу, к груди приложена на 1-е сутки. С раннего возраста наблюдалась у невролога в связи с гипервозбудимостью, трепором подбородка, получала фенобарбитал по поводу затянувшейся желтухи в течение 1 месяца. До года развивалась по возрасту: сидит с 6 мес., ходит с 1 года 1мес., к году говорила отдельные слоги. В дальнейшем речь развивалась медленно, к 2,5 годам появились первые слова – «мама», «папа». С 2-х лет посещала детский сад, адаптировалась длительное время, часто болела вирусными инфекциями, не вступала в контакт с детьми, была раздражительной, плаксивой, капризной, себя не обслуживала, отмечались нарушения сна (спала полчаса, просыпалась с плачем, подолгу кричала, в этой связи назначали фенобарбитал, короткими курсами, как снотворное). В речи словарный запас был низкий, произносила их по-своему. На занятиях быстро уставала, внимание неустойчивое, плохо запоминала, отмечался когнитивный дефицит (не знала основные цвета, формы и т.).

Впервые к психиатру обратились в 3 года, в связи с задержкой становления речи. Направлена в этой связи в детское отделение пограничных состояний, где после обследования был выставлен диагноз: задержка речевого развития, сочетающаяся с интеллектуальной недостаточностью. Принимала ноотропные препараты: пиритинол,

полипептиды коры головного мозга скота, церебролизин. Было рекомендовано посещение коррекционного детского сада, занятия с дефектологом и психологом.

Ближе к 6 годам в развитии «остановилась», появились стереотипные потрясывания руками, редко сжимала кулаки, периодически вздыхала. В речи - эхолалии. Игры однообразные, стереотипные. Была вновь направлена в детское психиатрическое отделение (04.07г.). При обследовании выявлено: на ЭЭГ-видеомониторинге в состоянии сна и бодрствования – определялись умеренные общемозговые изменения (основная активность представлена тета-ритмом). Региональная эпилептиформная активность: острая медленная волна типа ДЭПД в левой центрально-височной области с ирритацией в правую гемисферу. Структура сна изменена, физиологические паттерны слабо выражены. Глубокие стадии медленноволнового сна сохранены. Зарегистрированы патологические паттерны, которые могут свидетельствовать о возможных структурных нарушениях левой гемисферы. Данных за эпилептиформный характер пароксизмальных состояний, проявляющихся насилиственной гипервентиляцией не выявлено.

В связи с особенностями клинической картины была направлена к генетику. Заключение: данные за синдром Ретта сомнительны. Генетический анамнез отягощен по мультифокальной патологии.

В отделении после обследования был выставлен диагноз: аутистического регресс, когнитивная эпилептиформная дезинтеграция. Назначена валпроевая кислота 600 мг/сут.

Через год в поведении отмечалось улучшение, стала более усидчивая, меньше импульсивности, но сохранялись аутистические формы поведения – склонность к рутинному порядку, стереотипность в играх, эхолалии. Посещала коррекционную группу детского сада 8 вида, на занятиях собирала пазлы, находила неправильные картинки при выполнении заданий. Появились постепенно игровые перевоплощения, после просмотра фильмов, например, «Папины дочки», называла себя – «Я Маша», «Я Пуговка», просила, чтобы ее так называли. Смотрела м/ф, пересказывала их. Стала более социально активной – сформировались навыки опрятности, стала выполнять домашнюю работу.

Контроль ЭЭГ-видеомониторинг (10.08г.) – умеренные общемозговые нарушения. Региональная эпилептиформная активность, острая медленная волна в теменно-височных областях.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Стадии сна дифференцированы. Отсутствует дельта сон. В сравнении с предыдущим исследованием сохраняется положительная динамика в виде снижения индекса эпилептивности. Вальпроевую кислоту продолжала принимать 600 мг. в сутки. В клинической картине без динамики, несколько усилились двигательные стереотипии в руках.

В 05.09г.(7 лет) контроль ЭЭГ – сохраняется положительная динамика, снижается индекс эпилептиформной активности. В поведении спокойная, сохраняются перевоплощения, эхолалии, двигательные стереотипии. Помогает маме по дому. Начала пользоваться унитазом. Ходит в детский сад.

Перед школой прошла психологическое обследование(методика Векслера) 06.05.2009: контакт носил формальный, малопродуктивный характер, гримасничала, повторяла «Женя нет», нуждалась в постоянной организующей помощи, при выполнении проективных методик, не смогла нарисовать человека, стереотипно чертила зигзаги. Полученные оценки соответствовали умеренному выраженному дефекту: за вербальные задания – 47 баллов, за невербальные – 42, общая – 43.

В 8 лет пошла в школу по вспомогательной программе 8 вид, ходила с желанием, испытывала положительные эмоции, общалась больше со старшими детьми, они ее опекали, помогали спускаться по лестнице. С программой неправлялась: в поведении была расторможенная, отмечались частые смены настроения, отсутствовала мотивация к обучению; не запомнила буквы, цифры, не называла времена года по картинкам, не соотносила предметы по цветам, размерам, не сразу запоминала пройденный материал, воспроизводила через 5-6 дней хаотично, была рассеянная, быстро утомлялась. В поведении капризничала, кричала на уроках, могла выкрикивать бранные слова, была агрессивна с детьми. Перешла на комбинированные формы обучения: 3 дня в школе, 3 дня дома.

Проучившись год в школе, вновь прошли психолога (04.10г.) – с трудом вступает в контакт. Не ориентирована в собственной личности и времени. Стереотипно повторяет отдельные слова, иногда их выкрикивает. В процессе исследования легко отвлекаема, неусидчива. Инструкции и направляющую помощь со стороны экспериментатора не воспринимает. В работу не включается, не усваивает инструкции к элементарным заданиям. В связи с этим, сделать полные выводы об уровне интеллектуального развития не представляется возможным.

В это же время (03.10г.) сделана ЭЭГ: умеренные изменения БЭА головного мозга в виде замедления основного ритма, высокого содержания медленной активности. В состоянии бодрствования и медленного сна зарегистрированы разряды в виде комплексной пик-медленная волна типа ДЭПД, с локализацией в правой центрально-теменно-лобной области, правой лобной области, с периодическим распространением на правые затылочно-лобно-височные области, левую лобную, затылочные области. Эпилептиформная активность не сопровождалась видимыми клиническими проявлениями. По сравнению с предыдущими обследованиями наблюдается отрицательная динамика в виде значительного увеличения индекса эпилептиформной активности.

В лечении к вальпроевой кислоте добавили суксимид 250 мг 2 раза в сут. (04.10г.)

При приеме суксимида 250 мг. в сут. отмечалась дурашливость в поведении: хотела без причины; при увеличении дозы до 2-х кратного приема - становилась сонливой, вялой, спала 2 раза в день – продолжалось в течение недели, затем стала спокойней. Но изредка по вечерам говорила, что кого-то видит в углу комнаты.

Сделали контроль ЭЭГ (05.10г.) -отмечалась выраженная положительная динамика в виде редукции эпилептиформной активности.

Данное состояние было расценено как форсированная нормализация ЭЭГ (синдром Ландольта) и был отменен суксимид. Поведение нормализовалось, медленное улучшение в социализации. С осени 11г. отменили постепенно вальпроевую кислоту. В 01.12г. (10 лет) вновь усилились перевоплощения стала играть в «беременную», периодически «рожает», выпячивая при этом живот. Безkritична, не реагирует на замечания. В связи с этим был назначен рисперидон по 0,5мг. в сутки (05.11г.). На фоне лечения стала спокойнее, меньше стереотипий, улучшился сон, уменьшились перевоплощения. Посещала школу социальный класс.

Осенью 11г. (10 лет) на фоне рисперидона поведение ухудшилось: стала неуправляемой, отказалась ходить в школу, любила быть дома, требовала, чтобы с ней гуляли, сама могла уйти по неизвестному маршруту, пропала игровая деятельность, пересыпала землю из цветочного горшка в сахарницу, мочила тряпку в аквариуме и мыла телевизор, повторяла отдельные слова, фразы, услышанные ранее. Постоянно надувала живот, гримасничала, наблюдалась аутоагgression. Осмотрена психиатром, выставлен диагноз: Шизофрения детского возраста с олигофрениоподобным

дефектом. Полиморфный синдром. Назначена вальпроевая кислота 600 мг/сут., клозапин 12,5 мг в сутки.

Весной 12г. прошла ЭЭГ (03.2012): зарегистрировано периодическое замедление в лобной области в виде высокоамплитудных, заостренных тета-волн. Стадии медленного сна не дифференцированы. Во время медленного сна зарегистрированы комплексы острая-медленная волна с локализацией в лобной области, без видимых клинических проявлений.

В 11 лет забрали из школы, проучилась 3 года. Переехали в новую квартиру, месяц не заходила на кухню. Продолжала принимать клозапин 9,5 мг в сут. с вальпроевой кислотой 600 мг/сут. В поведении положительная динамика: стала спокойнее, послушнее, нет истерик, помогала по дому: гладила белье, мыла посуду, смотрела сериалы. Любила ходить куда-нибудь подолгу, без усталости. Реже стала одышка, перевоплощения. В контакт вступала, диалога нет, говорила отдельные слова, неологизмы, редкие стереотипии, стояла, не сидлась, импульсивно подпрыгивала, махала руками. Отмечался дефицит массы тела с 30кг до 26кг. при росте 153 см. Появился сколиоз, заострились дегенеративные проявления. Была рекомендована консультация генетика.

Весной 13г. в 11 лет 6 мес. сделали ЭЭГ (04.2013г.): умеренное замедление фоновой активности (с сохранением зональных различий). Зарегистрированы короткие разряды диффузной эпилептиформной активности (максимально выраженные в состоянии пассивного бодрствования перед погружением в сон и поверхностного медленноволнового сна, и в виде фрагментарных комплексах в лобных отведениях в глубоких стадиях медленноволнового сна). В поведении без динамики – продуктивному контакту не доступна, продолжает выпячивать живот, напрягается, вздыхает. В руках множественные стереотипии, в речи эхолалии, отмечаются и эхопракции. продолжает принимать клозапин и вальпроевую кислоту. Предложено отменить вальпроевую кислоту. Направлена на обследование к неврологу, педиатру, ортопеду, генетику.

В 12 лет пробовали отменить вальпроевую кислоту, оставалась на клозапине 12,5 мг в сутки с постепенным увеличением до 25 мг в сутки. В статусе отмечалось ухудшение настроения: постоянно плакала, кричала, была всем недовольна, при подключении вальпроевой кислоты в дозе 600 мг/сут. – настроение стабилизировалось. В поведении негативна: не вступала в контакт, не сидлась, выпячивала живот, напрягалась, отме-

чались вздохи, стереотипии руками, эхолалии, эхопракции. Отмечался выраженный дефицит массы тела, сколиоз с выпячиванием живота, груди.

В 12 лет 10 мес. (06.14г.) начались mensis. Отменили клозапин, принимала только вальпроевую кислоту 600 мг в сутки. Стала спокойнее в поведении, посещала центр для инвалидов. В статусе аутоагgression – била себя по спине, сжимающие движения руками, приступы частого дыхания, одышки, в речи – эхолалии. Клинически выставлен диагноз Синдром Ретта.

Генетик 06.2014 г. Жалобы на затрудненное дыхание, вздохи с удлиненным выдохом, задержки дыхания при бодрствовании, судорожные стереотипии рук (размахивания, сжимания, типа «мытья рук»). На данное время укладывается в синдром Ретта с поздним началом и атипичным течением заболевания. Рекомендовано: симптоматическое лечение, молекулярно-генетическое исследование гена MECOM или делеции этого гена.

В 03.2015 г. в образце ДНК проведен поиск мутаций в гене MECOM (экзоны 1-4) методом прямого автоматического секвенирования. Выявлена мутация в гетерозиготном состоянии (вариант c.674>G/N). Таким образом, диагноз «синдром Ретта» подтвержден молекулярно-генетическим методом.

В 13 лет 9 месяцев (06.15г.) клинически отмечалась стабилизация состояния: стала спокойнее, более прямая осанка, хотя живот еще выпячивала вперед. Больше появилось социальных навыков: научилась петь, читать стихи с помощью матери. Продолжила прием вальпроевой кислоты 600 мг в сутки.

ЭЭГ от 05.2015 г.: пароксизмальных состояний не зарегистрировано. Сохраняется диффузное замедление фоновой активности (в динамике – общее нарастание частоты ритмов). Периодическое бифrontальное замедление в дельта диапазоне, с наслоением единичных низкоамплитудных пиков. Состояния сна-бодрствования дифференцированы. Но отмечается низкая представленность физиологических паттернов в поверхностных стадиях медленноволнового сна. Во время сна сохраняется периодическое бифrontальное замедление в дельта диапазоне. Принимала вальпроевую кислоту 600 мг. в сут.

В январе 2019 г. появились эпилептические приступы в бодрствовании по типу психомоторных, была увеличена доза вальпроевой кислоты до 1000 мг в сутки.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Представленный клинический случай позволяет остановиться на следующих важных аспектах. Прежде всего атипичности клинической картины, где выявляется позднее начало заболевания с регрессивной симптоматики. Не характерным было и наличие задержанного развития в преморбиде и отсутствие замедления роста головы, как одного из обязательных симптомов синдрома Ретта. Клиническая картина заболевания в динамике демонстрировала преобладание психопатологических симптомов, как негативного (аутизация, снижение когнитивного функционирования), так и продуктивного круга (деперсонализация, страхи, кататонические проявления), что рассматривалось в рамках детской шизофрении, с формированием выраженного когнитивного дефекта. Следующей особенностью является то, что терапия валпроевой кислотой способствовала сглаживанию аффективных симптомов (нормотимический эффект) и эпилептиформной активности (противоэпилептический эффект), что в свою очередь не спровоцировало раннее развитие эпилепсии у данной пациентки. Эффективность нейролептиков была временной и не купировалась психопатологические симптомы.

В заключении хочется подчеркнуть важность и необходимость своевременного обязательного генетического исследования пациентов с регressiveвой психопатологической симптоматикой для понимания истинной причины заболевания, правильной постановки диагноза и определения тактики лечения и прогноза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Куринная О.С., Воинова В.Ю., Демидова И.А., Юров Ю.Б. Молекулярное кардиотипирование: проблемы диагностики моногенных заболеваний без выявленных мутаций на примере синдромов аутистических расстройств (синдром Ретта). Фундаментальные исследования 2014;(11 (2)): 324-328.
2. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Эпилептические энцефалопатии и сходные синдромы у детей. М.: АртСервис Лтд; 2011.
3. Archer H.L., Whatley S.D., Evans J.C., Ravine D., Huppke P., et al. Gross rearrangements of the MECP2 gene are found in both classical and atypical Rett syndrome patients. *J. Med. Genet.* 2006;(43): 451-456.
4. Bebbington A., Downs J., Percy A., Pineda M., Zeev B.B., et al. The phenotype associated with a large deletion on MECP2, *Eur. J. Hum. Genet.* 2012; (20): 921-927.
5. Chahrour M., Zoghbi H.Y. The story of Rett syndrome: from clinic to neurobiology. *Neuron.* 2007; (56): 422-437.
6. Dragich J., Houwink-Manville I., Schanen C. Rett syndrome: a surprising result of mutation in MECP2. *Hum. Mol. Gene.* 2000; (9): 2365-2375.
7. Hagberg B., Skjedal O.H. Rett variants: a suggested model for inclusion criteria. *Peiatr. Neurol.* 1994;(11): 5-11.
8. Matsuishi T., Yamashita Y., Takahashi T., Nagamitsu S. Rett syndrome: the state of clinical and basic research, and future perspectives. *Brain Dev.* 2011; (33): 627-631.
9. Shahbazian M.D., Zoghbi H.Y. Rett syndrome and MeCP2: linking epigenetics and neuronal function. *Am.J.Hum.Genet.* 2002; (71): 1259-1272.
10. Vorsanova S.G., Demidova I.A., Ulas V.Y., Soloviev I.V., Kazantseva L.Z., Yurov Y.B. Cytogenetic and molecular-cytogenetic investigation of Rett syndrome. Analysis of 31 cases. *NeuroReport.* 1996; (7): 187-189.
11. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Ulas V.Y., Demidova I.A., Sharonin V.O., et al. Cytogenetic and molecular cytogenetic studies of Rett syndrome (RTT): a retrospective analysis of a Russian cohort of RTT patients (the investigation of 57 girls and three boys). *Brain Dev.* 2001;(23 (S.1)): 196-201.
12. Weaving L.S., Ellaway C.J., Gycz J., Christodoulou J. Rett syndrome: clinical review and genetic update. *J. Med. Genet.* 2005;(42): 1-7.
13. Weng S.M., Bailey M.E., Cobb S.R. Rett syndrome: from bed to bench. *Pediatr. Neonatol.* 2011;(52 (6)): 309-316.

УДК 616.348-002.44-07-08

Скворцов В.В., Горбач А.Н., Морозов А.В., Байманкулов С.С., Власова С.А., Штонда Д.А.

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

Skvortsov V.V., Gorbach A.N., Morozov A.V., Baimankulov S.S., Vlasova S.A., Shtonda D.A.

FEATURES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ULCERATIVE COLITIS

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения РФ, 400066, г. Волгоград, площадь Павших борцов, 1

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения РФ, 400066, г. Волгоград, площадь Павших борцов, 1, медицинский колледж

Скворцов Всеевод Владимирович, доктор медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

Горбач Арина Николаевна, студентка 4 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

Морозов Александр Владимирович, кандидат сельско-хозяйственных наук, преподаватель медицинского колледжа ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

Байманкулов Сергей Сергеевич, клинический ординатор ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

Власова Светлана Александровна, клинический ординатор ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

Штонда Даниил Алексеевич, студент 5 курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

РЕЗЮМЕ

Язвенный колит (ЯК) – это хроническое воспалительное заболевание толстой кишки, вызванное иммунными нарушениями, психическими расстройствами, генетикой и другими факторами. Его основными клиническими проявлениями являются боль в животе, диарея, кровавый стул, потеря веса и т.д. Отличительная черта ЯК от болезни Крона – это его ограниченность толстым

кишечником, а также ограниченностью воспалительного процесса в слизистой оболочке, носящего диффузный характер [1, 2].

Заболевание затрагивает различные возрастные группы от младенцев до пожилых людей, с максимальным пиком заболеваемости в возрасте от 15 до 30 лет и между 50 и 70 годами. Серьезно влияет на здоровье человека и качество его жизни в связи с большой продолжительностью и рецидивами, а также не исключается риск развития колоректального рака. Заболевание нарушает качество жизни и приводит к инвалидизации [1].

В статье представлены причины возникновения ЯК, описаны механизмы развития патологических изменений в кишечнике. Обозначены принципы ведения пациентов с учётом тяжести, описана тактика рациональной медикаментозной терапии.

Ключевые слова: язвенный колит, воспалительные заболевания кишечника, ген, патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (ПАМП), лечение, капсульная эндоскопия, кальпротектин.

SUMMARY

Ulcerative colitis (UC) is a chronic inflammatory disease of the colon caused by immune disorders, mental disorders, genetics, and other factors. Its

main clinical manifestations are accompanied by abdominal pain, diarrhea, bloody stools, weight loss, etc. A distinctive feature of ulcerative colitis from Crohn's disease is its limitation by the large intestine, as well as the limitation of the inflammatory process in the mucous membrane, which is diffuse.

The disease affects different age groups from infants to the elderly, with a maximum incidence rate between the ages of 15 and 30 and between 50 and 70 years. A serious effect on human health and quality of life due to its long duration and relapses, as well as the risk of developing colorectal cancer. The disease violates the quality of life and leads to disability.

The article presents the causes of ulcerative colitis, describes the mechanisms for the development of pathological changes in the intestine. Designated principles of patient management, taking into account the severity, described the tactics of rational drug therapy.

Keywords: ulcerative colitis, inflammatory bowel disease, PAMP, treatment, WCE (Wireless capsule endoscopy), calprotectin.

ЭТИОЛОГИЯ

Этиология воспалительных заболеваний кишечника, в том числе и ЯК остаётся неясной. Принято считать, что для развития болезни необходимо взаимодействие определённого генетического диатеза, в том числе детерминирующего иммунные механизмы, факторов окружающей среды – потенциальных участников патогенеза – вирусов (корь), бактерий и их метаболитов, в том числе и кишечной микрофлоры (пептидогликан, эндо/экзотоксины), пищевых добавок (глутамат натрия, стабилизаторы), экологической неблагополучности, наряду с информационно-психологической нестабильностью [1, 3].

Огромную роль в патогенезе ЯК имеют иммунные механизмы, которые несут ответственность за состояние эпителиального барьера кишечной стенки. Кишечный эпителий является компонентом мукозной кишечной системы, ассоциированной с его слизистой оболочкой (MALT). Эпителиальные муцины – это большая группа секрецируемых, а также трансмембранных гликопротеинов, богатых треонином, серином и пролином, сопряженных олигосахаридными цепями. Муцины активно экспрессируются эпителием желудочно-кишечного тракта и являются протективным барьером между поверхностью слизистой оболочки и полостным содержимым желудочно-кишечного тракта, представляющий собой пита-

тельный среду для жизнедеятельности комменсальных бактерий кишечника. Изменения реологических свойств слизи формируются при взаимодействии муцинов с электролитами, белками, микроорганизмами и пищевыми компонентами. При развитии воспалительного процесса муцины непосредственно претерпевают характерные преобразования: сиалирование увеличивается, а сульфатирование снижается, это отражает изменение резистентности муцина к бактериальному разрушению, и таким образом способствует повышению проницаемости слизистого барьера кишечника [4].

Также подтверждена семейная предрасположенность для воспалительных заболеваний кишечника: у 10% больных ЯК родственники первой степени родства страдали этим заболеванием, риск манифестиации ЯК у таких людей, в свою очередь, возрастает в 4 – 20 раз [2, 3].

ПАТОГЕНЕЗ

В современной литературе посвященной воспалительным заболеваниям кишечника (ВЗК), болезни Крона и ЯК авторами сообщается об активном поиске антигенов, запускающих иммунную систему как ответ при воспалительных заболеваниях кишечника. Выделяют три основных гипотезы относительно этих антигенных триггеров. Одна из гипотез состоит в том, что эти триггеры являются микробными патогенами, которые пока не идентифицированы и иммунный ответ при ВЗК является достаточным, но неэффективным ответом на эти патогены. Вторая гипотеза относительно антигенного триггера при ВЗК говорит о том, что существует некий общий диетический антиген или непатогенный микробный агент, к которому пациент имеет некую специфичную иммунную реакцию.

Потребляемый рацион человека является основным источником антигенов в просвете кишечника. Пищевые антигены способны вызывать иммунные реакции. Один из продуктов, вовлеченных в патогенез ВЗК – коровье молоко. Пациенты с ВЗК и болезнью Крона демонстрируют повышенную частоту появления антител к белку коровьего молока.

Третья гипотеза, относящаяся к антигенным триггерам, говорит о том, что антиген концентрируется на собственных клетках пациента, особенно на кишечных эпителиальных клетках. Теоретически, пациент устанавливает соответствующий иммунный ответ против некоторого антигена, но из-за сходства между белками на эпителиальных

клетках и антигеном иммунная система пациента также атакует собственные эпителиальные клетки. Согласно этой аутоиммунной теории, иммунный ответ направлен на эпителиальные клетки, и клетки разрушаются с помощью одного из двух иммунных эффекторных механизмов – антителозависимой клеточной цитотоксичности или прямой клеточно-опосредованной цитотоксичности [5].

Кроме того, несомненна важная роль дисфункции микробиоценоза ЖКТ. Микрофлора кишечника с рождения является обязательным участником процессов развития и становления местной иммунной системы, способствует образованию физиологичного клеточного состава кишечной стенки, кроме того обеспечивает колонизационную резистентность и ингибитирует патогенную микрофлору с помощью различных метаболитов (в основном, короткоцепочечные жирные кислоты). Однако собственная микрофлора может усугублять аутоиммунное воспаление при неспецифическом язвенном колите, колонизируя поражённые участки кишечной слизистой, поддерживает воспаление и комменсальная микрофлора, которая при определённых условиях может стать патогенной и выступать триггером рецидивов и септических осложнений ЯК [3, 5, 6].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Согласно данным представленных Российской гастроэнтерологической ассоциацией, а также Ассоциацией колопроктологов России в клинических рекомендациях по диагностике и лечению ЯК, заболеваемость населения ЯК составляет от 0,6 до 24,3 на 100000 человек, а его распространенность достигает 505 на 100 000 человек. Авторы также говорят об ограниченности данных, необходимых для оценки распространенности ЯК в Российской Федерации, но доказано, что она выше в северных широтах и на Западе. Показатели заболеваемости и распространенности ЯК в Азии ниже, однако они увеличиваются.

У представителей негроидной и монголоидной расы заболевание встречается несколько чаще чем у европеоидной. Чаще заболевание проявляется между 20 и 30 годами жизни, в равной степени как у мужчин, так и женщин, а второй пик заболеваемости приходится на пациентов в возрасте 60-70 лет [1].

КЛАССИФИКАЦИИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

Согласно МКБ-10 выделяют следующие виды язвенного колита:

- K51. Язвенный колит.
- K51.0. Язвенный (хронический) панколит.
- K51.2. Язвенный (хронический) проктит.
- K51.3. Язвенный (хронический) ректосигмоидит.
- K51.4 Воспалительные полипы
- K51.5 Левосторонний колит
- K51.8 Другой язвенный колит
- K51.9 Язвенный колит неуточненный

Для определения тактики лекарственной терапии в практике используется Монреальская классификация, основывающаяся на показателях протяженности патологического процесса в толстом кишечнике. Так, при поражении, ограничивающемся прямой кишкой, выставляется проктит, если патологический процесс распространяется на левый изгиб толстой кишки (включая проктосигмоидит), то это левосторонний колит, а при тотальном колите процесс распространяется proxимальнее левого изгиба толстой кишки (включая субтотальный колит, а также тотальный ЯК с ретроградным илеитом).

По характеру течения язвенного колита выделяют:

1. Острое течение (менее 6 месяцев от дебюта заболевания);
2. Хроническое непрерывное течение (отсутствие более чем 6-месячных периодов ремиссии на фоне адекватной терапии);
3. Хроническое рецидивирующее течение (наличие более чем 6-месячных периодов ремиссии).

Выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую атаки ЯК. Так, при легкой тяжести частота стула – до 4-х раз, наличие примеси крови в кале, контактная ранимость слизистой оболочки толстой кишки и другие симптомы могут отсутствовать. При среднетяжёлой тяжести атаки: стул ≥ 4 раза в сутки, наличие примеси крови в стуле, ЧСС ≤ 90 уд/мин., температура $\leq 37,5^{\circ}\text{C}$, гемоглобин ≥ 105 г/л, а СОЭ ≤ 30 мм/ч. При тяжёлой тяжести атаки: стул ≥ 6 раз в сутки, наличие примеси крови в стуле, ЧСС >90 уд/мин., температура $>37,5^{\circ}\text{C}$, гемоглобин <105 г/л, а СОЭ >30 мм/ч [7, 8].

Также для верификации активности ЯК используется индекс Mayo Clinic disease activity index, который учитывает частоту стула, ректальные кровотечения, эндоскопические данные и общую клиническую характеристику, но как правило они применяются при проведении клинических испытаний.

По наличию кишечных осложнений:

- острая токсическая дилатация толстой кишки (мегаколон);

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- кишечное кровотечение, постгеморрагическая анемия;
- кишечная непроходимость;
- перфорация;
- перитонит;
- рубцовые стриктуры;
- малигнизация;
- парапроктит [2, 7].

КЛИНИКА

Клиническая симптоматика неспецифического язвенного колита полиморфна и зависит от остроты течения и тяжести процесса в кишечнике.

Принято выделять три главенствующих симптома: геморрагический, нарушение стула, болевой.

Развитию заболевания может предшествовать гриппоподобные симптомы, общеинтоксикационный и диспептический синдром, которые у пациентов часто ассоциируются с пищевым отравлением.

Кишечные симптомы ЯК наиболее типичны для манифестации и характеризуются учащением опорожнения кишечника до 20 раз/сутки при тотальном колите, в среднем от 4 до 10 раз. Причём стул часто учащается в ночное время и раннее утро. Стул чаще неоформленный с примесью крови и слизи (преимущественно на поверхности кала или, при воспалении ободочной кишки, смешана с каловыми массами). Болезненные ложные позывы на дефекацию, тенезмы и возможно запоры в дебюте заболевания (при проктитосигмоидите), чувство неполного опорожнения кишечника. Боли в животе (в зависимости от поражения: в боковых, подвздошных, околопупочной областях, реже в промежности, иррадиирующие в копчик) умеренные или интенсивные, ноющие или схваткообразные, усиливающиеся перед дефекацией.

В зависимости от активности процесса далее присоединяются физикальные признаки, характеризующие лабораторный синдром мальабсорбции: похудение, признаки сидеропении, анемии, недостаточности микронутриентов, обезвоживание, слабость, тошнота и рвота [4, 8].

Внекишечная симптоматика характерна для 10-20% пациентов и может проявляться уже в первую атаку заболевания. Достаточно часто встречается узловатая эритема и гангренозная пиодермия, патогенетическим базисом которых лежит повреждение эндотелия сосудов циркулирующими иммунными комплексами, взаимодей-

ствующими с антигенами бактерий и системой комплемента.

Афтозный стоматит выявляется примерно у 10% пациентов, но серьёзного характера не имеет, проходит в стадии ремиссии.

Поражение глаз:uveит, эписклерит, конъюнктивит, хориоретинит, ретробульбарный неврят встречаются реже, однако очень опасны вследствие возможной стёртой симптоматики и высокого риска потери зрения.

Поражение суставов (от артраптий до отчётливого воспалительного процесса) – сакроилеит, спондилит, моноартриты. Характерно их возможное появление среди первых симптомов заболевания, в связи с чем затрудняется диагностика ЯК [5].

ДИАГНОСТИКА

На сегодняшний день существует ряд клинических, лабораторных, инструментальных и морфологических критериев при диагностике ЯК, но необходимо отметить, что однозначных диагностических критериев ЯК не существует. Для постановки диагноза необходимым является наличие соответствующих анамнестических данных, характерной клиники и эндоскопических и гистологических признаков ЯК.

Основными клиническими симптомами у пациентов с ЯК являются диарея, чаще с кровью, тенезмы и императивные позывы на дефекацию, а также ночная дефекация. При тяжелой атаке ЯК, как отмечалось выше, возможно появление общих симптомов: снижение массы тела, общая слабость, анорексия и лихорадка.

Для ЯК, в отличие от болезни Крона, боль в животе менее характерна и носит умеренный (спастический) характер, чаще перед стулом; при проктитах и проктосигмоидитах диарея отсутствует, а частые ложные позывы могут сочетаться с запорами или оформленным стулом. У значительной доли больных могут обнаруживаться внекишечные проявления заболевания.

Лабораторно-диагностические показатели: общий анализ крови, гематокрит, скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок, гемокоагулограмма, общий белок, альбумины, печеночные пробы, электролиты, а также общий анализ мочи являются базовыми.

Обязательными методами при физикальном обследовании являются осмотр перианальной области с пальцевым исследованием прямой кишки, а также ректороманоскопия.

К обязательным инструментальным методам относятся: УЗИ печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, толстого кишечника, прямой и сигмовидной кишки, толстокишечная эндоскопия.

Характерной эндоскопической картиной для ЯК является обеднение сосудистого рисунка, эритематозные изменения слизистой, эрозии, афты, псевдополипы (части возвышающейся сохранённой слизистой в центре эрозированной), зернистость поверхности, контактная или спонтанная кровоточивость. Эндоскопия, в частности колоноскопия с ileоскопией, является обязательной процедурой для установления диагноза ЯК, а также для решения вопроса о колэктомии [7, 9, 10].

Гистологические изменения при ЯК характеризуются поражением кишки в пределах слизистого и подслизистого слоя, базальный плазмоцитоз, изменением архитектоники слизистой, её атрофия на фоне диффузного утолщения, криптабсцессы.

Морфологическое и эндоскопическое исследования в диагностике ЯК на сегодняшний день играют главную роль, так как позволяют идентифицировать характер, распространённость и степень активности процесса, дифференцировать неспецифический ЯК и болезнь Крона, исключить злокачественные новообразования кишечника, проводить контроль эффективности терапии [7]. Несмотря на это, данные методы всё-таки имеют достаточно высокую стоимость и относительную надёжность, ведь не всегда после проведения инструментальных исследований диагноз верифицируется; существует проблема недостаточной подготовки больных к исследованию, невозможности его проведения вследствие тяжёлого состояния пациента или в острой фазе заболевания (высокий риск перфорации кишечника), трудности взятия биопсийного материала вследствие плохой визуализации или нехарактерной эндоскопической картины слизистой.

Не последнюю роль играет также субъективный фактор в данных исследованиях: диагноз зависит от врача-морфолога – при гистологическом исследовании и от эндоскописта – при полной фиброколоноскопии, ректороманоскопии, эзофагогастродуоденоскопии.

Одним из дополнительных исследований при ЯК является современный способ классической эндоскопии – капсульная эндоскопия, позволяющая визуально оценить недоступные для классической эндоскопии участки кишечника: двенадцатиперстную, тощую и подвздошную кишку. Капсула-передатчик представляет собой небольшое устройство одноразового применения, размером

с крупный боб фасоли, которое состоит из камеры с источником освещения, блока передачи информации и источника питания. Информация (3 кадра в секунду) передаётся на принимающее устройство, прикрепляемое обычно к поясу пациента. Пациент проглатывает капсулу и через 12 часов она выходит естественным путём.

При необходимости дифференциальной диагностики или при невозможности проведения полноценной ileоколоноскопии рекомендуются рентгенологические методы исследования при воспалительных заболеваниях кишечника, которые не теряют своего значения благодаря значительной информативности, низкой стоимости, относительной простоте способа, к ним относятся: магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием кишечника и компьютерная томография (КТ) с контрастированием кишечника.

Анализ положения, формы (выраженности гаустрации), размеров, интенсивности тени, специфического рисунка слизистой, контрастности, предположительной функции кишечника (по продвижению контраста) позволяет обнаружить специфические для ЯК рентгенологические симптомы: ригидность стенки, баҳромчатость структуры, абсцессы, структуры, язвы в виде запонки, сужение просвета в некоторых участках кишки (симптом «шнурка») [1, 5, 7].

Дополнительно могут использоваться МРТ, КТ (для диагностики внекишечных проявлений ЯК, при невозможности проведения эндоскопических методов), ультразвуковое исследование немаловажное значение приобретает при ведении беременных, осложнённых конкрементами почек и желчных путей форм ЯК (для которого также характерны специфические признаки ЯК: симптом мишины, протяжённое анэхогенное утолщение слизистой оболочки, возможно уменьшение просвета кишки, нарушение перистальтики) [6, 7].

Однако более новыми и перспективными считаются лабораторные критерии ЯК. Обнаружение биомаркеров в биологических субстратах может решить сложности, возникающие на пути эндоскопических исследований, сделать постановку диагноза легче, быстрее, достовернее. На сегодняшний день существует уже достаточное количество маркеров воспалительных заболеваний кишечника: лизоцим, α 1-антитрипсин, лизоцим, лактоферрин, нейтрофильная эластаза, фактор некроза опухоли, фекальный кальпротектин. Все биомаркеры играют непосредственную роль в патологических процессах ЯК и компенсаторных ответах организма на воспаление, потому их уве-

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

личение всегда свидетельствует об усиленной базальной инфильтрации нейтрофилами и диффузии протеинов плазмы в кишечную стенку.

Наиболее перспективным, значимым и используемым маркером является фекальный кальпротектин – кальций- и цинксвязывающий белок нейтрофилов и макрофагов, в составе цитоплазмы которых занимает около 60%. При гибели клеток устойчивый протеин переходит в просвет кишечника. Чувствительность данного биомаркера в тестах с дифференцировкой функциональных расстройств и воспалительных заболеваний кишечника приближается к 100%, специфичность варьирует от 78% до 88% [9].

α 1-антитрипсин – противовоспалительный компонент, ингибитор эластазы полиморфонуклеарных нейтрофилов (уменьшает тем самым их разрушительную протеолитическую активность), ингибитор сериновых протеаз. Вследствие антипротеолитических функций, фекальный α 1-антитрипсин устойчив к разрушению, поэтому достаточно надежен как маркер патологической проницаемости слизистой кишки, интестинальной потери белка. Увеличение достоверности и диагностической значимости данного метода возможно при исследовании клиренса α 1-антитрипсина (определение концентрации в крови и кале).

Лактоферрин – один из белков острой фазы, вырабатывающийся активированными нейтрофилами, компонент неспецифического звена гуморального иммунитета. Обладает иммуномодулирующим действием, антибактериальной активностью. Обнаружение лактоферрина в кале достоверно, достаточно специфично для воспалительных заболеваний кишечника с локализацией в толстом кишечнике. Стабилен в кале до 4-х суток и может быть выявлен простым и недорогим ИФА. К тому же количество лактоферрина может возрастать до клинической манифестации заболевания, поэтому данный маркер имеет прогностическое значение.

Количественные иммунологические анализы на обнаружение трансферрина (выше 50 нг/мг) и гемоглобина (выше 100 нг/мг) в кале имеют хорошее прогностическое значение, позволяя судить о вероятности, стадии и локализации колоректального рака. Повышение значений трансферрина свидетельствует о поражении верхних отделов ЖКТ, гемоглобина – нижних.

В Европейских странах для диагностики ВЗК с помощью сцинтиграфии оценивают экскрецию меченых Технецием-99 или Индием-111 нейтрофилов. Далее производят радионуклидный

анализ кала с оценкой количества меченых лейкоцитов в субстрате.

ЛЕЧЕНИЕ

Основной целью терапии ЯК является уменьшение острого и хронического воспаления, что в конечном итоге приводит к полной клинической и эндоскопической ремиссии. Фармакотерапия, а также хирургическое вмешательство являются современными методами лечения ЯК, также немаловажную роль несут психосоциальная поддержка и соблюдение диетических рекомендаций. Примерно 70% пациентов положительно реагируют на консервативные схемы лечения, позволяющие перейти от острой и хронической фазы в ремиссию.

На сегодняшний день основу консервативной терапии составляют следующие группы препаратов: препараты 5-аминосалициловой кислоты (сульфасалазин, месалазин (5-АСК)); иммуносупрессоры, кортикостероиды [11, 12].

Сульфасалазин расщепляется в толстой кишке под действием бактериальных азоредуктаз с высвобождением месалазина, который оказывает местное противовоспалительное действие. Лечебное действие сульфасалазина обусловлено 5-АСК, а сульфапиридин является «носителем», который обеспечивает доставку препарата в толстую кишку. Сульфасалазин обладает высокой эффективностью, но также часто дает и побочные реакции (20-40%), которые обусловлены сульфапиридином. Побочные реакции представлены в виде слабости, тошноты, сыпи, головной боли, лейкопении, агранулоцитоза, угнетением костномозгового кроветворения, высоким риском развития бесплодия у мужчин, мегалобластной анемией [13].

В настоящее время синтезированы различные формы 5-АСК без сульфапиридина (салофальк, пентаса, мезакол) с различными механизмами высвобождения действующего вещества в кишечнике. Таблетированные формы отличаются составом оболочки, а именно их энтеросолюбильным покрытием, что обуславливает скорость растворения препарата в зависимости от уровня pH пищеварительного тракта.

Таблетка салофалька с покрытием из эудрагита L начинает высвобождать месалазин с терминального отдела подвздошной кишки и далее по всему кишечнику. Положительный эффект достигается у пациентов с преимущественным поражением толстой кишки, так как препарат активируется ферментами толстого кишечника.

Препарат пентаса состоит из микрограмм месалазина 0,7-1,0 мм, которые покрыты полупроницаемой этилцеллюлозной оболочкой, и разлагается в желудке на микрограммы, покрытые микрокристаллической целлюлозой. Микрограммы поступают медленно, равномерно, проявляют активность на широком уровне pH от 1,5 до 7,5, т.е. начиная от двенадцатиперстной кишки и по всему кишечнику, и высвобождаются на 50% в тонкой кишке и на 50% в толстой кишке.

Тошнота, депрессия, головная боль являются наиболее частыми побочными эффектами месалазина.

Для лечения легкого и среднетяжелого обострения заболевания применяют аминосалицилаты в виде таблеток, микроклизмы и суппозиториев: месалазин по 1-2 г/сут. с постепенным снижением дозы на 1-3 г в неделю; сульфасалазин – 4-8 г/сут. После стихания атаки нужно назначить 1,5-2 г/сут препарата для поддержания ремиссии.

При неэффективности местного лечения назначают месалазин в гранулах или таблетках, в дозе 2,4 – 4,8 г/сут. Если эффект от терапии отсутствует показано назначение системных ГКС в дозе эквивалентной 30-40 мг преднизолона в сутки. Возможно также назначение топических стероидов (бudesонид ММХ в дозе 9 мг в сутки). Целесообразна комбинация стероидов с азатиоприном (АЗА), особенно в случае рецидива, требующего повторного назначения ГКС. АЗА назначается по 2 мг/кг, а 6-меркаптопурин (6-МП) по 1,5 мг/кг. Местная терапия (ректальная пена будесонид 2 мг в сутки, свечи с преднизолоном 10 мг х 1-2 раза в сутки) может быть продолжена.

При достижении ремиссии, индуцированной ГКС, поддерживающая терапия проводится АЗА 2 мг/кг не менее 2 лет [1].

Также нужно помнить, что колоректальный рак часто ассоциируется с ЯК. Поэтому терапия месалазином позволяет проводить фармакопрофилактику развития колоректального рака у пациентов с данным заболеванием [12, 13].

При тяжелом обострении ЯК применяют глюкокортикоиды: преднизолон 75 мг в/в на 7 дней. При наличии лихорадки или подозрении на кишечную инфекцию назначают антибиотики: 1 линия: метронидазол 1,5 г/сутки + фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин) в/в в течении 10-14 дней; 2 линия: цефалоспорины в/в 7-10 дней, 3 линия: возможно назначение рифаксимина в дозе 800-1200 мг в сутки при стабилизации состояния пациента 5-7 дней.

Если в течение 5-10 дней парентеральная терапия не приводит к улучшению, то необходимо

обсудить вопрос о дальнейшем хирургическом лечении.

Иммуносупрессоры в комплексе с кортикостероидами назначаются при резистентных формах и хроническом активном течении заболевания: метотрексат 25 мг в/м 2 раза в неделю, азатиоприн 2 мг/кг/сут, меркаптопурин 50 мг/сут. Продолжительность курса 12 недель. Но эффективность применения данных препаратов остается спорной, т.к. возникает риск увеличить и без того большую опасность развития колоректального рака.

В случаях инфекционных осложнений и высокой лихорадки проводят антибактериальную терапию, также по показаниям назначают антикоагулянты и дезинтоксикационную терапию [14, 15].

Достойной альтернативой консервативному лечению ЯК является оперативное вмешательство.

Показаниями к оперативному лечению ЯК являются: неэффективность консервативной терапии (гормональная резистентность, неэффективность биологической терапии) или невозможность ее продолжения (гормональная зависимость), кишечные осложнения ЯК (токсическая дилатация, перфорация кишки, кишечное кровотечение), а также рак толстой кишки или высокий риск его возникновения [1, 14].

ПРОФИЛАКТИКА

Диспансерное наблюдение при ЯК проводится пожизненно и может быть прервано только при удалении толстой кишки. Целью диспансерного наблюдения является, в первую очередь, профилактика колоректального рака. У большинства пациентов в стадии клинической ремиссии колоноскопия должна выполняться не реже, чем каждые 3 года [1].

В качестве поддерживающей терапии больным с ЯК назначают препараты 5-АСК: месалазин 1 г/сутки или салазосульфапиридин 2 г/сутки. Необходимо помнить, что длительное лечение небольшими дозами является важным условием профилактики рака толстой кишки.

Ректальные формы препаратов обладают высокой эффективностью при профилактике рецидивов заболевания у больных с дистальным колитом.

Назначение 5-АСК в клизмах в дозе 1 г/сутки, 1 раз в 3 дня или 1 неделю в месяц поддерживают клиническую ремиссию у значительного большинства больных [7].

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В.Т. Ивашкин, Ю.А. Шелыгин, И.Л. Халиф, А.Ю. Барановский. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. Национальные рекомендации // 2017
2. Рамазанова А.Х., Мустафин И.Г., Одинцова А.Х., Набиуллина Р.М., Сиразетдинов Д.Т., Абдулганиева Д.И. Воспалительные заболевания кишечника: эпидемиология и развитие тромбоэмболических осложнений // ПМ. 2016. №4. С. 88-91
3. Емельянова В.А., Демидов А.А., Костенко Н.В., Чернышева Е.Н. Воспалительные заболевания кишечника: роль цитохимической активности внутриклеточных ферментов нейтрофилов и моноцитов периферической крови в диагностике // Кубанский научный медицинский вестник. 2017. №3. С. 137-141.
4. Ma C, Ascoytia C, McCarrier KP, Martin M, Feagan BG, Jairath V. Physicians' perspectives on cost, safety, and perceived efficacy determine aminosalicylate use in Crohn's disease. *Dig Dis Sci.* 2018;63:2555–2563.
5. Совалкин В.И., Бикбирова Г.Р., Емельянова Ю.А. Современный взгляд на патогенез и лабораторную диагностику язвенного колита (обзор литературы) // Архивъ внутренней медицины. 2017. №4. С. 252-259.
6. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG clinical guideline: ulcerative colitis in adults. *Am J Gastroenterol.* 2019 Mar;114(3):384-413.
7. Скворцов В.В., Бровченко И.А., Мкртычан В.В. Современные аспекты диагностики и лечения неспецифического язвенного колита // Терапевт. 2019. № 3. С. 8-15.
8. Swift D. Updated UC guideline adds mucosal healing to treatment goal. March 4, 2019. Medscape Medical News.
9. Степанов Ю.М., Псарева И.В. Роль биомаркеров в диагностике хронических воспалительных заболеваний кишечника // Гастроентерология. 2017. № 1. С.56-63.
10. Vande Casteele N, Feagan BG, Vermeire S, et al. Exposure-response relationship of certolizumab pegol induction and maintenance therapy in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:229–237.
11. Ulitple Infliximab Doses Better for Acute Severe Ulcerative Colitis - Medscape - Feb 01, 2019.
12. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al. European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis.* 2017;11:769–784.
13. Каторкин С.Е., Андреев П.С., Исаев В.Р. Язвенный колит - консервативное и оперативное лечение // Колопроктология. 2016. № S1 (55). С. 93.
14. Скворцов В.В., Горбач А.Н. Диагностика и лечение болезни Крона // Эффективная фармакотерапия. 2019. № 2. С. 64-68.

ПРАВИЛА ПОДАЧИ СТАТЕЙ (ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ПОЛИТИКА) ЖУРНАЛА «ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ»

1. «Южно-Уральский медицинский журнал» является регулярным печатным изданием, в котором публикуются научные работы сотрудников образовательных и научно-исследовательских медицинских учреждений (далее именуемые – «Автор», вне зависимости от их количества). В журнал принимаются статьи, содержащие результаты научных исследований, обзоры современной научной литературы во всех областях медицины, клинические наблюдения.

Каждый автор должен внести значимый вклад в представленную для опубликования работу. Если авторство приписывается группе авторов, все члены группы должны отвечать всем критериям и требованиям для авторов.

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

Рукописи принимаются на рассмотрение лишь при условии, что они не подавались в другие издания, не размещались в Интернете и не были опубликованы ранее.

Автор, направляя рукопись в Редакцию, поручает Редакции опубликовать ее в издании. Редакция при использовании рукописи вправе снабжать ее любым иллюстрированным или текстовым материалом, в т.ч. рекламного характера, и разрешать это делать третьим лицам.

Автор, направляя рукопись в Редакцию, соглашается с тем, что Редакции переходят исключительные имущественные права на использование рукописи (переданного в редакцию журнала материала), в т.ч. такие охраняемые объекты авторского права, как фотографии автора, рисунки, схемы, таблицы и т.п.; в том числе на полное или частичное воспроизведение в печати и в сети Интернет; на распространение; на перевод рукописи

(материалов) на любые языки народов мира; экспорта и импорта экземпляров журнала с рукописью Автора в целях ее полного или частичного распространения; на переработку; на доведение до всеобщего сведения. Автор передает Редакции вышеуказанные права без ограничения срока их действия и на территории всех стран мира без ограничения, в т.ч. на территории Российской Федерации.

Редакция вправе переуступить полученные от Автора права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов.

Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции Автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных Автором гарантий.

За Автором сохраняется право использования опубликованного материала, его фрагментов и частей в личных, в том числе научных, преподавательских целях, а также опубликования в иных изданиях фрагментов со ссылкой на основную публикацию.

Права на рукопись считаются переданными Автором Редакции с момента подписания в печать номера журнала, в котором указанная выше рукопись публикуется.

Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного согласия Редакции с обязательным указанием номера журнала (года издания), в котором был опубликован материал.

Поступившие рукописи могут быть отклонены Редакцией в случае нарушения Автором установленных правил оформления рукописей.

Принятые к рассмотрению рукописи направляются на рецензирование членам редакционной коллегии либо внешним рецензентам. Редакция

имеет право направить материалы рукописи экспертам по обсуждаемой в ней теме для независимой экспертизы (рецензирования). Рецензирование рукописей предполагает принцип «двойного слепого рецензирования»: авторы не знают, кто рецензент, а рецензент не знает, кто авторы, включая место их работы или учреждение(я), откуда выходит рукопись. Заключение и рекомендации рецензента могут быть направлены Автору для внесения соответствующих исправлений. В случае несвоевременного ответа Автора на данный запрос Редакция может по своему усмотрению проводить независимое научное редактирование и вносить правки в рукопись или отказать в публикации. Научное редактирование, сокращение и исправление рукописи, изменение дизайна графиков, рисунков и таблиц направлено на приведение материала Автора в соответствие со стандартами журнала. Смысл предоставленной информации при этом изменениям не подлежит.

Окончательное решение о публикации статьи принимается Редакцией на основании мнения рецензентов, Автор извещается об этом заранее.

Редакция не несет ответственности за полноту содержания и достоверность информации и материалов, представленных в рукописи. Авторы несут персональную ответственность за содержание рукописи, за достоверность собственных клинических исследований Автора, за точность перевода аннотации, цитирования, библиографической и иной информации.

Ответственность за содержание публикаций несут авторы. Мнение редакции может не совпадать с мнением втора. Рукописи авторам не возвращаются. При перепечатке материалов ссылка на «Южно-Уральский медицинский журнал» обязательна.

2. Материалы в Редакцию представляют по электронной почте sumed74@mail.ru в текстовых файлах. Параметры страницы: формат А4, поля 2,5 см со всех сторон, межстрочный интервал одинарный, абзацный отступ – 1,25 см. Шрифт TimesNewRomanCyr, основной текст набирается размером 14 кегль, сноски набираются размером 12 кегль. При использовании специфических символов – шрифты должны прилагаться.

3. Файл статьи должен содержать:

Построчно:

Для ссылки: Фамилия И.О. 1 автора статьи. Название статьи / Фамилия И.О. авторов статьи //

Южно-Уральский медицинский журнал. – 20... - №. – С.....

УДК

НАЗВАНИЕ СТАТЬИ

Фамилия И.О. авторов статьи

Полное наименование организации, индекс, город, улица, дом.

Фамилия, имя, отчество (полностью), ученая степень, звание, должность (каждого автора), наименования организации каждого автора.

Аннотация до 0,5 стр. на русском и Summary на английском языках с ключевыми словами (до 5) в конце их. Аннотация должна полностью отражать содержание статьи (цель, методы, результаты с цифрами, выводы).

В левом верхнем углу титульного листа должна быть виза и подпись руководителя учреждения или научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. Статья должна состоять из следующих частей:

Введение является началом любой статьи. Во введении автор должен отразить актуальность проблемы и состояние вопроса на момент публикации, приведя данные подобных исследований. Необходимо также сформулировать научную гипотезу, которая будет подтверждена или опровергнута данным исследованием, четко определить объект исследования, сформулировав цель и задачи исследования. Материалы и методы – необходимо достаточно детализированное описание всех этапов исследования. В этой части следует описать исследуемую группу, указать время прохождения исследования и его характер, метод статистического анализа полученных данных. В результатах необходимо отразить, как проведенное исследование соотносится с научной гипотезой, высказанной во введении. Следует сравнить полученные результаты с таковыми в контрольной группе, проверить, все ли данные получены с помощью описанных методов, правильно статистически проанализированы. Если используются относительные величины показателей, необходимо указывать также абсолютные значения. Единицы измерений должны соответствовать Международной системе единиц. Таблицы и диаграммы должны сделать полученные результаты наглядными и понятными читателю, но не должны дублировать текст статьи. Подписи к рисункам и описание деталей на них под соответствующей нуме-

рацией необходимо представлять на отдельной странице. Место, где в тексте должны быть помещены рисунок или таблица, отмечается на полях страницы квадратом с номером рисунка или таблицы.

Обсуждение – в обсуждении следует объяснить результаты проведенной работы, как они могут быть применены на практике. В обсуждении не следует повторять содержание раздела «Результаты».

Выводы – должны кратко и точно отражать полученные результаты.

Указатель литературы. В нем должны быть указаны научные статьи, использованные в работе. При отсутствии последних редакция может отказать в публикации работы. В указателе все работы (отечественные и иностранные) перечис-

ляются в порядке их цитирования по тексту статьи, а не по алфавиту. Порядок составления списка следующий: первый автор статьи или книги, название книги или статьи, выходные данные. В библиографическом описании книги (после ее названия) приводятся город (где она издана), после двоеточия название издательства, после точки с запятой год издания. В библиографическом описании статьи из журнала (после ее названия) приводятся сокращенное название журнала, год издания, номер отечественного журнала (для иностранных журналов номер тома, в скобках номер журнала), страницы – первая и последняя (через тире). Список литературного обзора, как правило, должен иметь не менее 35 и не более 70 ссылок на научные статьи и книги.

АКТУАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Уважаемые коллеги! Обращаем ваше внимание:

1. 24.03.2017 года было получено свидетельство о регистрации в Национальном агентстве ISSN и присвоен Международный стандартный номер serialного издания (International Standard Serial Number)
2. На второе полугодие 2019 г. все желающие могут подписаться на наш журнал по каталогу «РОСПЕЧАТЬ». Индекс подписки: П5518
3. Южно-Уральский медицинский журнал входит в РИНЦ.

ПЛАН РАБОТЫ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ ЧЕЛЯБИНСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ имени И.И. ИЛЬИНА на 2019 год

№ пп	Наименование	Срок проведения
Конференции		
1	7-й Уральский медицинский форум «Современные тенденции развития медицинской косметологии и дерматовенерологии»	18-19.04.19
2	Междисциплинарная, межрегиональная научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов Уральского федерального округа «Актуальные вопросы дерматовенерологии и косметологии»	21-22.11.19
Школы-семинары «Актуальные вопросы дерматовенерологии и косметологии»		
3	Школа-семинар «Терапия акне- тенденции нашего времени»	13.02.2019
4	Школа-семинар «Академия псориаза»	20.03.2019
5	Школа-семинар «Урогенитальные инфекции с точки зрения здоровья нации»	15.05.2019
6	Школа-семинар «Дерматозы: практические аспекты диагностики и терапии»	13.06.2019
7	Школа-семинар «Псориаз: от теории к практике»	18.09.2019
8	Школа-семинар «Атопический дерматит: проблемы и перспективы»	16.10.2019
9	Школа-семинар «Инновационные технологии в дерматовенерологии и косметологии»	11.12.2019
заседания общества ЧОДВиК - каждый 4-й четверг месяца (кроме июля, августа)		