

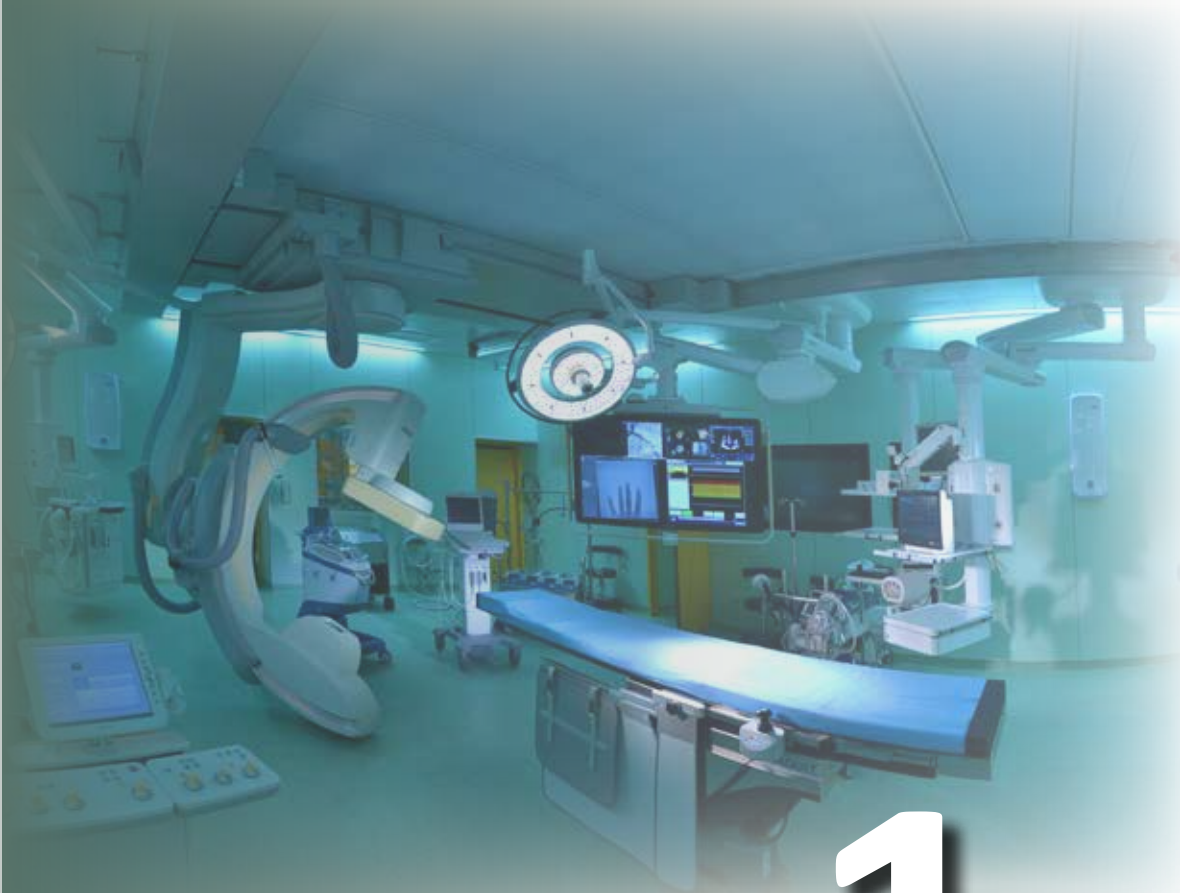


ИЗДАЕТСЯ ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневского» Минобороны России

# ГОСПИТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА науча и практика

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

HOSPITAL MEDICINE: SCIENCE AND PRACTICE



2018

Том 1 №

1



Зарегистрирован  
Федеральной службой по  
надзору в сфере связи,  
информационных технологий  
и массовых коммуникаций.  
Регистрационный номер  
серия ПИ № ФС77-74606  
от 14.12.2018г.

Выходит раз в три месяца

Ответственность за достовер-  
ность информации, содержа-  
щейся в рекламных материа-  
лах, несут рекламодатели.

**Заместители**

**главного редактора:**

д.м.н., проф. Алехнович А.В.  
д.м.н., проф. Кохан Е.П.

**Технический редактор:**

Савельева З.А.

e-mail: [jornal\\_hospitalmed@mail.ru](mailto:jornal_hospitalmed@mail.ru)

Отпечатано  
в ООО «Красногорская типография»  
143430, Моск. обл., г. Красногорск,  
Коммунальный кв., д.2  
Подписано в печать  
Печать с оригинала автора  
Заказ № . Тираж 900 экз.  
Формат 60x90/8  
Бумага офсетная 80 г/м<sup>2</sup>  
Объем печ. л.

# ГОСПИТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА НАУКА И ПРАКТИКА

**HOSPITAL MEDICINE: SCIENCE AND PRACTICE**

Выходит один раз в три месяца

Основан в 2018 г.

**Том 1 • №1 • 2018**

Главный редактор д.м.н. Есипов А.В.

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:**

д.м.н. Алехнович А.В., д.м.н. Антонов Г.И., Апевалов С.И.,  
д.м.н. Афанасьев Б.Г., д.м.н. Бакшеев В.И., д.м.н. Белякин С.А.,  
к.м.н. Берлев О.В., д.м.н. Брескина Т.Н., д.м.н. Дмитращенко А.А.,  
к.м.н. Долгих Р.Н., д.м.н. Есипов А.В., к.м.н. Зенин Р.В.,  
д.м.н. Зубарева И.С., д.м.н. Иванов В.А., к.м.н. Иволгин А.Ф.,  
д.м.н. Игонин В.А., д.м.н. Карандин В.И., д.м.н. Корниенко А.Н.,  
д.м.н. Кохан Е.П., д.м.н. Кочетов А.Г., д.м.н. Крашутский В.Н.,  
к.м.н. Леонов С.В., д.м.н. Лищук А.Н., к.м.н. Мурашко Д.А.,  
д.м.н. Немытин Ю.В., д.м.н. Ойноткинова О.Ш., д.м.н. Павлов А.И.,  
к.м.н. Паценко М.Б., к.м.н. Пешехонов Э.В., д.м.н. Пурескин Н.П.,  
д.м.н. Пырьев А.Н., Серебренников В.Н., к.м.н. Серик А.Н.,  
д.м.н. Ситников Н.В., д.м.н. Столярж А.Б., к.м.н. Тарасенко Г.Н.  
д.м.н. Фокин Ю.Н., д.м.н. Хышов В.Б., д.м.н. Шарапов Г.Н.,  
к.м.н. Шкловский Б.Л., д.м.н. Ямецков В.В.

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:**

д.м.н. Гладких В.Д., д.м.н. Гребенюк А.Н., акад. РАН Каприн А.Д.,  
д.м.н. Костин А.А., д.м.н. Турзин П.С., акад. РАН Ушаков И.Б.

Авторам, желающим опубликовать свои труды в данном  
журнале, статьи следует направлять по электронной почте на  
адрес: [jornal\\_hospitalmed@mail.ru](mailto:jornal_hospitalmed@mail.ru)

По вопросам размещения рекламы или рекламных статей  
обращаться в редакцию журнала



Registered by the Federal service for supervision of communications, information technology and mass communications.

Registration number series ПИ № ФС77-74606 om 14.12.2018г.

Issued once every three months

Responsibility for the reliability of information contained in promotional materials is borne by advertisers.

**Alternates  
chief editor:**

MD, PhD, DSc, Prof. Alekhnovich A.V.  
MD, PhD, DSc, Prof. Kohan E.P.

**Technical Editor:**

Savelieva Z.A.

e-mail: [jornal\\_hospitalmed@mail.ru](mailto:jornal_hospitalmed@mail.ru)

Printed

in LLC «Krasnogorskaya printing house»  
143430, Moscow. region, the city of  
Krasnogorsk, Communal square, 2

Signed in print

Print from the original author

Order № . Edition 900 copies.

Format 60x90/8

Offset paper 80 g/m<sup>2</sup>

Volume of the furnace. I.

# GOSPITALNAYA MEDICINA

## NAUKA I PRACTIKA

### HOSPITAL MEDICINE: SCIENCE AND PRACTICE

Issued once every three months

Founded in 2018

**Vol. 1 • №1 • 2018**

EDITOR-IN-CHIEF MD, PHD, DSC ESIPOV A.V.

**EDITORIAL BOARD:**

MD, PhD, DSc Alekhnovich A.V., MD, PhD, DSc Antonov G.I., Apevalov S.I., MD, PhD, DSc Afanasyev B.G., MD, PhD, DSc Baksheev V.I., MD, PhD, DSc Belyakin S.A., Cand.Sc. Berlev O.V., MD, PhD, DSc Breskina T.N., MD, PhD, DSc Dmitrashchenko A.A., Cand.Sc. Dolgikh R.N., MD, PhD, DSc Esipov A.V., Cand.Sc. Zenin R.V., MD, PhD, DSc Zubareva I.S., MD, PhD, DSc Ivanov V.A., Cand.Sc. Ivogin A.F., MD, PhD, DSc Igonin V.A., MD, PhD, DSc Karandin V.I., MD, PhD, DSc Kornienko A.N., MD, PhD, DSc Kohan E.P., MD, PhD, DSc Kochetov A.G., MD, PhD, DSc Krasutsky V.N., Cand.Sc. Leonov S.V., MD, PhD, DSc Lishchuk A.N., Cand.Sc. Murashko D.A., MD, PhD, DSc Nemytin Yu.V., MD, PhD, DSc Oynotkinova O.Sh., MD, PhD, DSc Pavlov A.I., Cand.Sc. Patsenko M.B., Cand.Sc. Peshekhonov E.V., MD, PhD, DSc Pureskin N.P., MD, PhD, DSc Pyroev A.N., Serebrennikov V.N., Cand.Sc. Serik A.N., MD, PhD, DSc Sitnikov N.V., MD, PhD, DSc Stolyarzh A.B., Cand.Sc. Tarasenko G.N., MD, PhD, DSc Fokin Yu.N., MD, PhD, DSc Khyshov V.B., MD, PhD, DSc Sharapov G.N., Cand.Sc. Shklovsky B.L., MD, PhD, DSc Yametkov V.V.

**EDITORIAL COUNCIL:**

MD, PhD, DSc Gladkikh V.D., MD, PhD, DSc Grebenyuk A.N., acad. RAS, MD, PhD, DSc Kaprin A.D., MD, PhD, DSc Kostin A.A., MD, PhD, DSc Turzin, P.S., Acad. RAS, MD, PhD, DSc Ushakov I.B.

Authors wishing to publish their works in this journal, articles should be sent by e-mail to the address: [jornal\\_hospitalmed@mail.ru](mailto:jornal_hospitalmed@mail.ru)

On the placement of advertisements or promotional articles, contact the editorial office of the journal

## СОДЕРЖАНИЕ

*Джумабаев Э.С., Мирзаев К.К., Джумабаева С.Э., Саидходжаева Д.Г.*  
ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ РАН  
КОНЕЧНОСТЕЙ В УСЛОВИЯХ ВОЕННО-  
ГОРОДСКОЙ ХИРУРГИИ .....4

*Круглова Л.С., Хотко А.А., Королева М.А.*  
БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ И  
ИММУНОГЕННОСТЬ: БЛОКАТОР ИЛ-17 –  
КАК ПРЕДСТАВИТЕЛЬ НОВОГО КЛАССА  
ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА .....14

*Егорова О.А., Агафонова Е.В., Круглова Л.С.*  
КОМОРБИДНОСТЬ ПРИ РОЗАЦЕА .....23

*Круглова Л.С., Грязева Н.В.*  
СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ С  
ПОЗИЦИИ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГА .....29

*Мусаилов В.А.*  
ТЕРАПИЯ МОНООКСИДОМ  
АЗОТА И ЛИМФОТРОПНАЯ  
АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКА .....36

*Тарасенко Г.Н., Тарасенко Ю.Г.*  
ОРГАНИЗАЦИЯ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ  
КОНСУЛЬТАЦИЙ В ДЕРМАТОЛОГИИ .....39

*Шкловский Б.Л., Карандин В.И., Виноградов С.Н.,  
Бакшеев В.И.*  
АТЕРОСКЛЕРОЗ: В ПОИСКАХ ИСТИНЫ .....42

*Есипов А.В., Рагимов И.Г., Мусаилов В.А.,  
Шишло В.К.*  
БИОГЕННЫЕ АМИНЫ КАК МАРКЕРЫ  
ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ В  
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ .....47

*Рагимов И.Г., Есипов А.В., Шишло В.К.*  
ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У  
ПАЦИЕНТОВ УРОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ.....52

ПРИНЦИПАЛЬНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К  
СТАТЬЯМ ДЛЯ ОПУБЛИКОВАНИЯ В  
ЖУРНАЛЕ «ГОСПИТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА:  
НАУКА И ПРАКТИКА» .....56

## CONTENT

*Dzhumabaev E.S., Mirzaev K.K., Dzhumabaeva S.E.,  
Saidhodzhaeva D.G.*  
PECULIARITIES OF TREATMENT OF GUNSHOT  
WOUNDS OF EXTREMITIES IN THE CONDITIONS  
OF MILITARY URBAN SURGERY .....4

*Kruglova L.S., Hotko A.A., Koroleva M.A.*  
BIOLOGICAL THERAPY AND  
IMMUNOGENICITY: IL-17 BLOCKER-AS  
A REPRESENTATIVE OF A NEW CLASS OF  
TARGETED THERAPY FOR PSORIASIS .....14

*Egorova O.A., Agafonova E.V., Kruglova L.S.*  
COMORBIDITY IN PATIENTS WITH ROSACEA .....23

*Kruglova L. S., Gryazeva N.V.*  
POLYCYSTIC OVARY SYNDROME FROM THE  
POSITION OF DERMATOVENEROLOGIST .....29

*Musailov V.A.*  
NITROGEN MONOXIDE THERAPY  
AND LYMPHOTROPIC  
ANTIBIOTICOPROPHYLAXIS .....36

*Tarasenko G.N., Tarasenko Ю.Г.*  
THE ORGANIZATION OF TELEMEDICAL  
CONSULTATIONS IN DERMATOLOGY .....39

*Shklovsky B.L., Karandin V.I., Vinogradov S.N.,  
Baksheev V.I.*  
ATHEROSCLEROSIS: IN SEARCH OF TRUTH .....42

*Esipov A.V., Ragimov I.G., Musailov V.A.,  
Shishlo V.K.*  
BIOGENIC AMINES AS MARKERS OF  
TREATMENT EFFICIENCY IN THE  
POSTOPERATIVE PERIOD .....47

*Ragimov I.G., Esipov A.V., Shishlo V.K.*  
INDICATORS OF CELL IMMUNITY IN  
UROLOGICAL PATIENTS .....52

FUNDAMENTAL REQUIREMENTS FOR  
ARTICLES FOR PUBLICATION IN THE  
JOURNAL «HOSPITAL MEDICINE: SCIENCE  
AND PRACTICE» .....56

УДК 616.08:616.831-001.45:617.57/58:355-721

*Джумабаев Э.С., Мирзаев К.К., Джумабаева С.Э., Саидходжаева Д.Г.*  
**ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ РАН КОНЕЧНОСТЕЙ В  
УСЛОВИЯХ ВОЕННО-ГОРОДСКОЙ ХИРУРГИИ**

*Андижанский государственный медицинский институт г. Андижан, Узбекистан.*

**Аннотация.** *Сегодня огнестрельная травма, является проблемой не только военной медицины, но и гражданского здравоохранения. В начале XXI тысячелетия, в мире отмечен рост числа огнестрельных ранений среди мирного населения городов и населенных пунктов, при этом не редко имеет место массовый характер поступления пострадавших. Эти обстоятельства требуют совершенствования военно-полевой доктрины, в том числе и по оказанию медицинской помощи с огнестрельными повреждениями конечностей. Кафедра госпитальной хирургии Андижанского медицинского института, базирующаяся в Андижанском филиале Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (АФРНЦЭМП), располагает опытом лечения 169 пострадавших с огнестрельными ранениями. Возможность ранней доставки пострадавших на этап специализированной медицинской помощи, позволяет усовершенствовать подходы к лечению огнестрельных ранений конечностей. Использование рациональной лимфотропной антибиотикотерапии с региональной лимфостимуляцией, в комплексном усовершенствованном лечении ранений конечностей, способствует снижению количества осложнений.*

**Ключевые слова:** *огнестрельные ранения, военно-городская хирургия, лимфатическая терапия.*

*Dzhumabaev E.S., Mirzaev K.K., Dzhumabaeva S.E., Saidhodzhaeva D.G.*  
**PECULIARITIES OF TREATMENT OF GUNSHOT WOUNDS OF  
EXTREMITIES IN THE CONDITIONS OF MILITARY URBAN SURGERY**

*Andijan State Medical Institute, Andijan, Uzbekistan.*

**Abstract.** *Today, gunshot trauma is a problem not only of military medicine but also of also civilian healthcare. In the beginning of XXI Millennium, the world marked increase in the number of gunshot wounds among the civilian population of cities and towns, while not rare massive income victims. These circumstances require improvement of military doctrine, including providing medical care to gunshot injuries of the extremities. The Department of hospital surgery at the Andijan medical Institute, based in the Andijan branch of the Republican scientific center of emergency medical care, has experience of treatment of 169 patients with gunshot wounds. Early delivery of victims to the stages of specialized medical care, it enables better approaches to the treatment of gunshot wounds of the extremities. The rational use of lymphotropic antibiotic therapy with regional lymphostimulation, comprehensive improved treatment of wounds of the extremities, reduces the number of complications.*

**Keywords:** *gunshot wounds, military urban surgery, lymphatic therapy.*

**Введение.** Сегодня огнестрельная травма является проблемой не только военной медицины, но и гражданского здравоохранения. В начале XXI тысячелетия, в мире отмечен рост числа огнестрельных ранений среди мирного населения городов и населенных пунктов, при этом не редко имеет место массовый характер поступления пострадавших [5,18,20,28,30]. Эти обстоятельства требуют совершенствования военно-полевой доктрины, в том числе и по оказанию медицинской помощи пострадавшим с огнестрельными повреждениями конечностей.

При всей неоднозначности отношения к определениям «военно-городская», «военно-гражданская» или «военно-экстремальная» хирургия, используемым Б.В. Петровским, и другими авторами [19, 29] и, казалось бы, незыблемости военно-полевой доктрины, обеспечивающей спасение тысяч раненых, накапливаемый опыт показывает правомочность этих определений. Это связано, прежде всего, с изменяющимися условиями медико-тактических мероприятий и возможностью раннего оказания специализированной, высокотехнологи-

ческой помощи, а значит и усовершенствованием лечебной тактики в условиях стационаров города и крупных населенных пунктов. С другой стороны, «гражданским» хирургам не хватает опыта в лечении боевых травм, особенно при массовом поступлении пострадавших в условиях террористических актов [20,23,28]

В настоящее время, как и в Великую отечественную войну, огнестрельные ранения продолжают занимать ведущее место в структуре летальности. Сегодня, при вооруженных столкновениях и терактах, 9 из 10 раненых погибают от огнестрельных ранений. Установлено, что огнестрельные ранения, во время локальных военных конфликтов и контртеррористических операций, служат причиной смерти: в очаге конфликта в 30-60% случаев, на этапах медицинской эвакуации – в 40-60%, на этапах оказания квалифицированной и специализированной медицинской помощи – в 8-15% случаев [7,9,13,14,23,26,29,30]. Остается высоким удельный вес огнестрельных пулевых повреждений конечностей – в 40-87% случаев, с повреждением костей – в 25-40%, суставов – 20%, кровеносных сосудов и периферических нервов – 6-15% случаев [2,3,5,12,15,18,20,21]. Эти ранения не редко сопровождаются ранними и поздними осложнениями в виде гнойно-септических процессов, контрактур, параличей и др., в 5-60% случаев [4,8,16,25,27].

#### Цель исследования.

Изучение особенностей лечения огнестрельных повреждений конечностей, в условиях военно-городской хирургии.

#### Материал и методы исследования.

Кафедра госпитальной хирургии Андижанского медицинского института, базирующаяся в Андижанском филиале Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (АФРНЦЭМП), располагает опытом лечения 169 пострадавших с огнестрельными ранениями, в ре-

зультате терактов и контртеррористических операций в Андижанской области [1].

Анализируемые пострадавшие с огнестрельными ранениями конечностей разделены на 4 группы, в зависимости от характера ранений и осложнений, каждая из которых состояла из основной группы, где в комплексе лечебных мероприятий применяли, согласно утвержденным в АФРНЦЭМП протоколам, методы региональной лимфатической терапии и контрольной группы, где лечение осуществлялось без применения методов лимфатической терапии. Распределение раненых по группам было случайным и зависело от складывающейся медико-тактической ситуации (интенсивность поступления, перевод раненых из других лечебных учреждений города и районов.

Характеристика групп пострадавших:

I группа: Изолированные ранения мягких тканей конечностей (59)

основная-40

контрольная-19

II Группа: Огнестрельные переломы костей, без обширного дефекта мягких тканей (31)

основная-16

контрольная-15

III Группа: Огнестрельные переломы костей с обширными повреждениями мягких тканей (42)

основная – 26

контрольная-16

IV Группа: Инфекционные осложнения огнестрельных ранений конечностей (37)

основная-25

контрольная-12

Структура огнестрельных ранений по полу, возрасту, срокам оказания медицинской помощи, локализации, характеру повреждений, виду оперативных вмешательств и осложнениям представлена в таблицах 1,2,3,4,5,8.

Таблица1.

Распределение раненых по полу и возрасту (n=169)

Группы раненых	Пол				Возраст									
	муж		жен		до 20 лет		21 - 30		31 - 40		41 - 50		51 - 60	
	о	к	о	к	о	к	о	к	о	к	о	к	о	к
I (n=59)	39	18	1	1	4	3	18	8	5	-	10	7	2	2
II (n=31)	16	15	-	-	4	3	6	5	5	5	1	2	-	-
III (n=42)	26	16	-	-	5	3	10	6	8	5	3	2	-	-
IV (n=37)	25	12	-	-	4	2	8	3	8	4	4	2	1	1
Всего	106	61	1	1	17	11	42	22	26	14	18	13	3	3

Примечание: о – основная группа; к – контрольная группа

Таблица 2  
Распределение раненых в зависимости от сроков оказания первой, квалифицированной и специализированной медицинской помощи (в АФ РНЦЭМП и субфилиалах)

Сроки поступления	Первая медпомощь (n=169)		Квалифицированная помощь (субфилиалы и др. ЛПУ) (n=37)		Специализированная помощь – АФ РНЦЭМП (n=169)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
До 1 часа	124	73,4	24	64,8	100	59,2
До 2 часов	24	14,2	8	21,6	19	11,2
До 3 часов	21	12,4	5	13,6	13	7,8
*От 3 часов до 2 суток	-	-	-	-	37	21,8
Итого:	169	100	37	100	169	100

\*- раненые, доставленные в АФ РНЦЭМП из субфилиалов и других ЛПУ.

Таблица 3  
Структура огнестрельных ранений по локализации и характеру повреждений

Характер ранения	Верхняя конечность (n=78)				Нижняя конечность (n=91)				Всего	
	плечо		предплечье		бедро		голень			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ранения мягких тканей										
-изолированные	17	10	11	6,5	22	13	15	8,9	65	38,4
Ранения с повреждением костей										
-изолированные	10	5,9	9	5,3	18	10,6	36	21,4	73	43,2
-множественные	3	1,8	4	2,4	3	1,8	5	2,9	15	8,9
-сочетанные	5	2,9	4	2,4	2	1,1	5	3,0	16	9,5
Итого:	35	20,7	28	16,6	45	26,6	61	36,1	169	100

Региональная лимфатическая терапия включала в себя региональную стимуляцию лимфатического дренажа (противоотечная терапия) и лимфотропную антибиотикотерапию.

Методика: подкожно, по тыльной поверхности кисти или стопы вводится 16-32 Ед. лидазы, разведенной в 0,5-20,0% растворе новокаина, не вынимаемая иглы, через 5 минут вводится раствор гепарина (70 Ед\кг). Третьим этапом, после подтягивания иглы на 0,5 см., вводится антибиотик в разовой терапевтической дозе. Использовали антибиотики цефалоспоринового и аминогликозидового ряда (III поколения), однократно в сутки, курс лечения 5-8 дней. Применение метода обосновано экспериментальными исследованиями на животных, с моделью огнестрельной раны конечности, использованием электронной микроскопии, а также изучением фармакокинетики [10,11,17].

Таблица 4  
Структура сочетанных огнестрельных ранений конечностей по локализации

	Абс.	%
Конечности ± голова	3	1,8
Конечности ± грудь	6	3,5
Конечности ± живот	3	1,8
Конечности ± таз	2	1,2
Конечности ± позвоночник	2	1,2
Всего:	16	

Таблица 5

## Распределение раненых по характеру оперативных вмешательств

Вид операций	I гр. (n=59)		II гр. (n=31)		III гр. (n=42)		IV гр. (n=37)		Всего n=169
	о n=40	к n=19	о n=16	к n=15	о n=26	к n=16	о n=25	к n=12	
1. ПХО, первичный шов	33	15	-	-	-	-	-	-	48
2. Первично-отсроченный шов	4	2	-	-	8	3	19	7	43
3. Пластика местными тканями	-	-	-	-	8	5	-	-	13
4. Аутодермопластика свободным расщепленным лоскутом	3	2	-	-	10	8	6	5	34
5. Первичный экстрамедуллярный остеосинтез (ПЭМО):									
- без костной аутопластики			10	10	-	-	-	-	20
- с костной аутопластикой	-	-	6	5	-	-	-	-	11
6. Внеочаговый остеосинтез (ВО)									
- без костной аутопластики	-	-	-	-	22	13	-	-	35
- с костной аутопластикой	-	-	-	-	4	3	-	-	7
Итого операций:									211

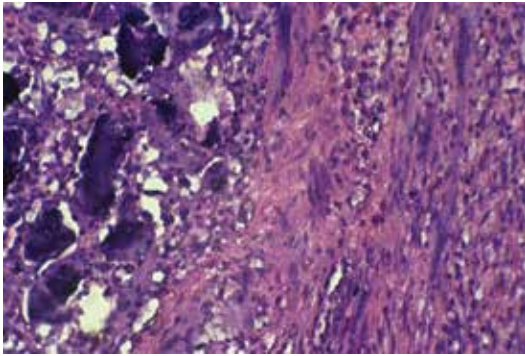
Примечание: о – основная группа; к – контрольная группа

### Результаты исследования и их обсуждение.

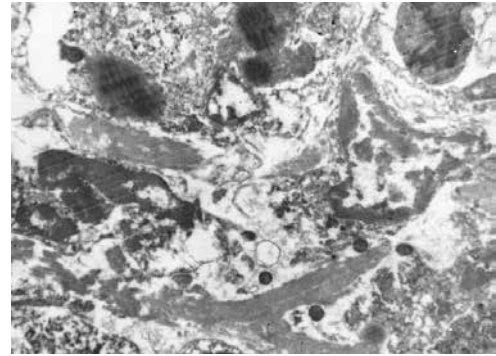
Огнестрельная рана, в ранние сроки после нанесения ранения, сопровождается выраженной отеком интерстициального пространства, с накоплением большого количества микробов и продуктов некробиоза в межклеточном пространстве и регионарных лимфатических узлах. Избыточное скопление отечной жидкости в фасциальных пространствах, приводит к компрессионному воздействию на микроциркуляцию, при этом декомпенсация лимфатического дренажа сопровождается скоплением продуктов дисметаболизма и распространением микробов в зоне молекулярного сотрясения огнестрельной раны (Рис. 1,2,3,4). Это, при несвоевременной хирургической помощи, противоотечной и антибактериальной терапии, приводит к вовлечению все новых участков зоны коммоции в патологический процесс с развитием некроза тканей и гнойно-септических осложнений (Рис. 5). Наши исследования выявили важную роль лимфатической системы и ее дренажной функции в течении

и исходе раневого процесса. Лимфотропное введение антибиотиков и стимуляция лимфатического дренажа зоны патологического процесса приводит к ограничению площади некроза, реанимирует ткани, находящиеся в состоянии парабиоза, предотвращает прогрессирование гнойно-септического процесса, обеспечивает более физиологическое remodelирование грануляционной ткани (Рис. 6,7,8). Изучение фармакокинетики антибиотиков, показало, что традиционные методы введения антибиотиков, не создают длительно удерживающихся терапевтических концентраций препаратов в патологическом очаге, лимфатическом русле и регионарных лимфатических узлах, что усугубляет течение травмы. Лимфотропная антибиотикотерапия создает длительно удерживающиеся терапевтические концентрации антибиотиков как в зоне патологического процесса, так и на пути распространения инфекции – в лимфатическом русле, что является важной мерой профилактики гнойно-септического процесса (таблицы 6,7).

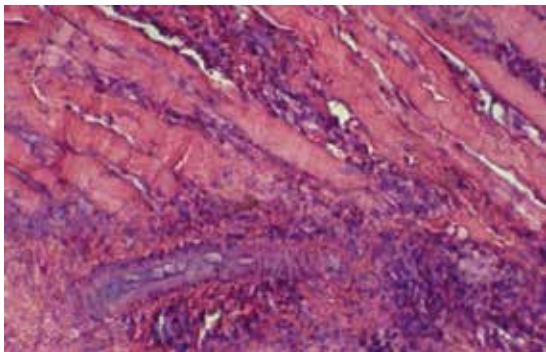




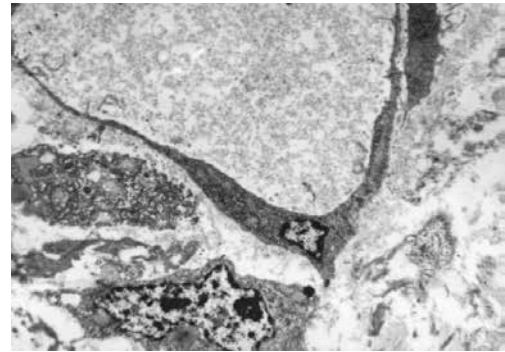
**Рис 1.** Отек, инфильтрация застойные микрососуды на границе зоны первичного и вторичного некроза. 3 сут-ки ранения. Контроль. Г-Э 10x16.



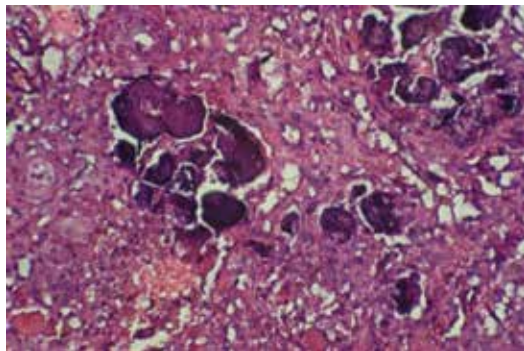
**Рис 2.** Фибрин, клеточный детрит и микроорганизмы в зоне некроза и коммоции раны. 3 сутки ранения. Контроль. ТЭМ x 7500.



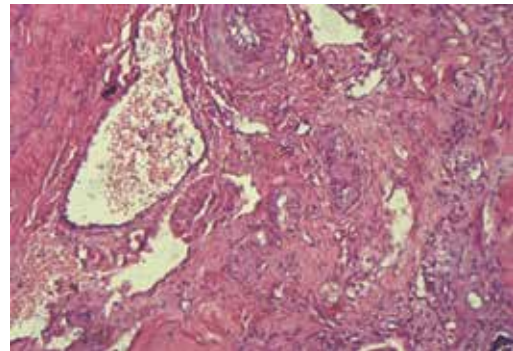
**Рис 3.** Расширенные лимфатические капилляры интерстициальный отек на границе зоны коммоции и повреждённой ткани. 5 сут. ранения. Контроль. Г-Э 10x16



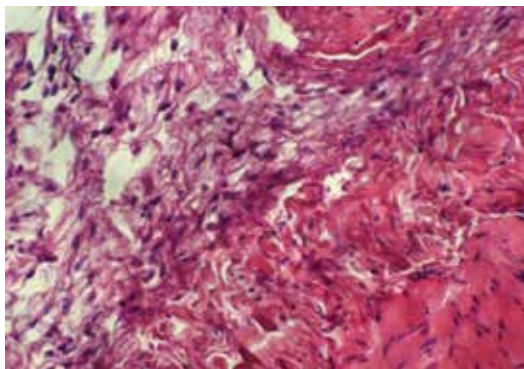
**Рис 4.** Лимфатический капилляр с расширенным просветом. 7 сут. ранения. Контроль ТЭМ. X 7500.



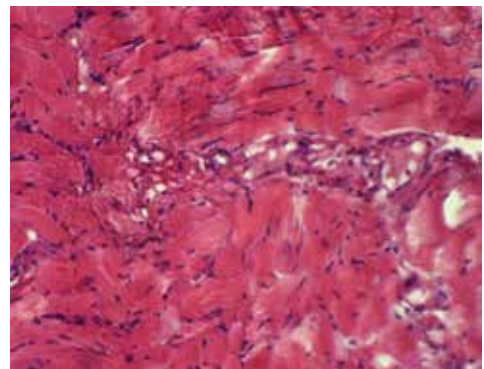
**Рис 5.** Некротизированные миоциты, гигантские клетки инородных тел зоны коммоции. 5 сут. ранения, Контроль. Г-Э 10x16



**Рис.6.** Уменьшение отека, инфильтрации и диаметра микрососудов зоны молекулярного сотрясения, 5 сутки. Лимфотерапия. Г-Э. 10x16



**Рис 7.** Начало ремоделирования раны, обильное разрастание слабоваскуляризированной грануляционной ткани. 7 сут. ранения. Контроль. Г-Э 10 X 16



**Рис 8.** Тонкие прослойки соединительной ткани ускоренный неоваскулогенез, восстановление мышечных волокон. 7 сут. ранения. Лимфотерапия. Г-Э 10 x 16.

Таблица 6

Концентрация гентамицина (мкг/г) в лимфоузлах и мягких тканях конечности после однократного внутримышечного введения препарата в дозе 1 мг/кг

Биологический субстрат	Время после введения	
	6	24
Паховые лимфоузлы	Следы	Нет
Мышцы	Следы	Нет
Подкожная клетчатка	Следы	Нет

Собственные исследования, а также данные литературы показали, что огнестрельные раны конечностей отличаются характерными патологическими и патоморфологическими особенностями [10,16,18,20]. В связи с чем, можно выделить три основные составляющие успешного их лечения. Первое – ранняя доставка на этап специализированной хирургической помощи. Второе – ранняя первичная хирургическая обработка ран, с использованием микрохирургического подхода для восстановления поврежденных структур и применения раннего первичного остеосинтеза. Третье – ранняя рациональная антибактериальная и потивоотечная терапия.

Наш опыт показывает, что описанный медико-тактический подход во многом осуществим в условиях военно-городской медицинской помощи.

В Республике Узбекистан, согласно ПП № 2107 от 10.11.98 г., создана современная, система экстренной медицинской помощи, обеспечивающая оказание квалифицированной и специализированной неотложной медицинской помощи в течение «золотого часа» практически в любом регионе республики. Во главе системы работает Республиканский научный центр ЭМП в г. Ташкенте, в его подчинении находятся 14 областных филиалов и 174 субфилиала (отделения ЭМП в каждом районе республики). Объединение в систему службы «103», санитарной авиации, бригад быстрого реагирования и складов ЧС, придало системе завершенность и возможность быстрого реагирования в чрезвычайных ситуациях различного генеза (24).

подавляющему числу пострадавших оказана медицинская помощь в первые 3 часа после ранения (таблица 2). Первую медицинскую и квалифицированную медицинскую помощь в эти сроки получили практически все обратившиеся и доставленные машинами «103». Специализи-

Таблица 7

Концентрация гентамицина (мкг/г) в лимфоузлах и мягких тканях конечности после однократного лимфотропного введения препарата в дозе 1мг/кг

Биологический субстрат	Время после введения	
	6	24
Паховые лимфоузлы	2,25 ± 0,26	1,02 ± 0,22
Мышцы	0,55 ± 0,13	0,2 ± 0,06
Подкожная клетчатка	0,03 ± 0,4	0,1 ± 0,03

рованная медицинская помощь в первые 3 часа оказана 78,2% пострадавшим. Санитарным транспортом «103» доставлено 23% раненных, им оказана первая врачебная помощь в виде наложения асептической повязки, введения обезболивающих средств, временной остановки кровотечения из ран и транспортной иммобилизации. У остальных пострадавших поступивших в стационар «самотеком», первая медицинская помощь оказывалась на уровне приемного отделения. Первая врачебная помощь оказывалась в приемном отделении, либо хирургических отделениях, в зависимости от складывающейся медико-тактической обстановки и загруженности приемного отделения. Первая врачебная помощь включала в себя устранение дефектов оказания медицинской помощи на предыдущем этапе, в виде дополнительной иммобилизации, проводниковой новокаиновой блокады, введения столбнячного анатоксина и др. Выполнение этих мероприятий возможно в приемном отделении параллельно с сортировкой, при невысокой интенсивности поступления пострадавших (5-10 раненных в час). Необходимо отметить особую загруженность приемного отделения при массовом поступлении пострадавших (более 10 раненных в час) и необходимость перестройки его функционирования, отработанной заблаговременно во время проводимых учений. В этой ситуации приемное отделение должно заниматься исключительно внутрисекторной сортировкой, с направлением потока раненных в реанимационные отделения, операционные, перевязочные, гипсовочные и хирургические палаты.

Объем ранней диагностической помощи в указанные сроки включал цифровую рентгеноскопию (ангиографию), компьютерную томографию, ультразвуковую доплерографию, по показаниям эхокардиографию, энцефалографию, эндовизуальные

методы и др., при сочетанных ранениях. Высокий темп инструментальной диагностики поддерживался достаточным количеством оборудования, в том числе и мобильного, в центрах ЭМП. Лабораторные исследования обеспечивались наличием современного лабораторного оборудования кроме центральной лаборатории, лабораторными постами реанимационных отделений. Наличие в условиях центров ЭМП смежных специалистов, в том числе и «узких», таких как микрохирургии, ЛОР, челюстно-лицевые хирурги, специалисты гнойно-септической хирургии и др., позволило в короткие сроки реализовать весь протокол специализированной лечебно-диагностической помощи у пострадавших с огнестрельными ранениями.

Отработанная во время учений тактика перепрофилирования ряда подразделений центров ЭМП, в зависимости от характера ЧС и видов повреждений, позволила, в ранние сроки, обеспечивать оказание квалифицированной и специализированной медицинской помощи. Так, в короткие сроки, при массовом поступлении пострадавших с огнестрельными повреждениями, перевязочные кабинеты дооснащены и перепрофилированы в малые операционные и гипсовочные. Возможность скорейшего перепрофилирования коек неотложной терапии, неврологии и др. в хирургические, позволила обеспечить необходимый запас коечного фонда. Скорейшая мобилизация санитарного транспорта близлежащим районов обеспечила возможность перевозки «мирных» экстренных больных в другие клиники города и близлежащих районов. Этим же транспортом осуществлялась централизация раненных в центр ЭМП, при наличии их в других лечебных учреждениях.

Возможность быстрой доставки раненных, в условия города и населенных пунктов на этап квалифицированной и специализированной медицинской помощи, позволяет усовершенствовать подходы лечебной тактики при огнестрельных повреждениях конечностей.

При ранениях мягких тканей подавляющему числу пострадавших произведена ранняя первичная хирургическая обработка ран (таблица 5). Как правило она включала в себя три общеизвестных компонента: рассечение, иссечение и восстановление тканей. Противопоказанием к ранней первичной хирургической обработке являлись: травматический шок, агональное состояние, а также касательные, неглубокие ранения мягких тканей без повреждения кости, сосудов и без большой гемато-

мы. Ранняя первичная хирургическая обработка, использование ранней патогенетически обоснованной рациональной лимфотропной антибиотикотерапии, с региональной стимуляцией лимфатического дренажа, позволила у 66% раненных, наложение первичного шва. Хирургическая инфекция у этих раненных развилась в 2,5% случаев.

Другой особенностью первичной хирургической обработки, в условиях военно-городской хирургии, является возможность использования раннего микрохирургического и реконструктивно-восстановительного подхода при повреждении магистральных сосудов, периферических нервов и сухожилий.

При ранениях конечностей с переломами костей, в условиях военно-городской хирургии, у подавляющего числа раненных (82%), использовали концепцию «сберегательной» ПХО огнестрельных переломов [12,23,25]. Суть используемого подхода сводилась к следующему:

- ПХО не показана при огнестрельных переломах, без значительного смещения отломков, точечным (до 1 см.) входным и выходным отверстием раневого канала, без кровотечения и напряженных гематом. В этих случаях применялась жесткая иммобилизация перелома аппаратом Илизарова с адекватным дренированием и региональной лимфотропной антибиотикотерапией с лимфостимуляцией в послеоперационном периоде.

- при ПХО огнестрельных переломов максимально сохраняли костную ткань. Удаляли только мелкие свободно лежащие костные осколки.

- при «сберегательной» ПХО оскольчатых переломов с обширными повреждениями мягких тканей, осуществляли стабильный чрезкостный внеочаговый остеосинтез по Илизарову.

- обязательным элементом хирургической обработки являлась фасциотомия. Региональное воздействие на область раны проводилось посредством лимфотропной антибиотикотерапии и стимуляции лимфатического дренажа.

- рана в большинстве случаев (66%) после выполнения ПХО, ушивалась первичным швом, либо велась полузакрытым методом (34%) с использованием региональной лимфотерапии и проточным дренированием раны.

При огнестрельных ранениях конечностей с повреждением крупных суставов (5 наблюдений), раннее поступление пострадавших на этап специализированной медицинской помощи, позволяет

использование методики раннего специализированного подхода:

- точечные раны мягких тканей, без повреждения кости, не требуют хирургической обработки (этим раненым производили только пункцию суставов, иммобилизацию гипсовой лангетой с региональной лимфотропной антибиотикотерапией);

- при ранениях мягких тканей со значительными повреждениями кости, выполняли артротомию, хирургическую обработку раны с использованием приточно-отточного дренирования полости сустава, региональной лимфотерапии и иммобилизации гипсовыми лангетами;

- при обширных дефектах мягких тканей, со значительными повреждениями кости, производили артротомию, резекцию сустава, иммобилизацию аппаратом внешней фиксации, региональную лимфотропную антибиотикотерапию.

Особенностью лечения раненных с повреждением магистральных сосудов, в условиях военно-городской хирургии, является возможность раннего обслуживания пострадавших сосудистым хирургом, с использованием УЗ доплерографии и цифровой контрастной ангиографии, микрохирургической техники и реконструктивной хирургии.

Ранения магистральных сосудов имели место у 12 (7,1%) наблюдаемых пострадавших. Всем раненым произведено хирургическое вмешательство сосудистыми хирургами под общим обезболиванием, с необходимым запасом консервированной крови. Во всех случаях произведен окончательный гемостаз путем: наложением бокового шва в 2 случаях, циркулярного шва – 7 случаях, аутовенозной пластики – 3 случаях. Ампутация конечностей произведена в двух случаях, в одном случае в связи с необратимой ишемией, в другом – в связи с гангреной.

Возможности военно-городской хирургии позволяют раннее применение реконструктивно-восстановительных вмешательств при ранениях периферических нервов. Под нашим наблюдением находились 6 (3,5%) раненных с повреждением периферических нервов: лучевого – 2 случая, срединного – 1, бедренного – 2, большеберцового – 1. В 5 случаях имел место полный анатомический перерыв нервного ствола и в 1 случае – частичный. Во всех случаях выполнены оперативные вмешательства, в сроки от 1 суток до полутора недель, микрохирургом. В 4 случаях наложен периневральный шов с использованием увеличительной оптики.

Особенностью лечения наиболее тяжелого кон-

тингента раненных с множественными и сочетанными повреждениями (таблица 4), в условиях военно-городской хирургии, является возможность использования тактики «*ortopedic damage control*» (тактика программного хирургического лечения). Суть ее заключается в разделении лечения переломов на несколько этапов [20]. Эта тактика использована нами у 11 раненных с тяжелой сочетанной травмой. На первом этапе (10-12 часов после получения ранения) выполнялись неотложные операции на органах брюшной и грудной полостей, голове и магистральных сосудах. После относительной стабилизации состояния (тяжесть состояния по шкале APACHE: 25-30 баллов, САД – не менее 90 мм.рт.ст.) выполняли минимально травматичный внеочаговый остеосинтез аппаратом Илизарова. При этом задачу точной репозиции не ставили в целях сокращения времени и тяжести операционной травмы. На втором этапе проводили комплексную интенсивную терапию в реанимационном отделении, до стабилизации состояния (индекс APACHE – 15 баллов и менее). На третьем этапе (7-10 сутки) выполняется перемонтаж аппаратов с окончательной фиксацией под контролем цифровой рентгеноскопии.

Под нашим наблюдением находились 37 пострадавших с гнойно-септическими осложнениями огнестрельных ран конечностей.

Относительно поздняя их доставка на этап специализированной медицинской помощи связана со сложившейся медико-тактической обстановкой в очаге санитарных потерь. Лечение пострадавших с гнойно-септическими осложнениями ранений конечностей в условиях города позволяет применение ранней специализированной медицинской помощи, которая заключается в возможности изоляции этих раненных, участия в лечении специалиста по гнойно-септической хирургии, использования методики программного динамического контроля за течением раневого процесса, включающего бактериологические и цитологические исследования, а также использования УЗ диагностики.

Использование рациональной антибиотикотерапии и возможностей специализированной реанимации и интенсивной терапии, позволило во многих случаях успешно справиться с местной и генерализованной хирургической инфекцией и применить малоинвазивную технологию полужакрытого ведения гнойных ран (таблица 8).

Таблица 8

Инфекционные осложнения огнестрельных ранений конечностей в зависимости от вида оперативных вмешательств (первично выполненные в АФ РНЦЭМП)

Вид операции	Всего раненых		Осложнения											
			нагноение п/о раны				остеомиелит				сепсис			
	о	к	о		к		о		к		о		к	
			Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
ПХО раны мягких тканей с наложением швов	40	19	1	2,5	2	10,5	-	-	-	-	1	2,5	1	5,2
Первичный экстрamedулярный остеосинтез	16	15	1	6,2	3	20	1	6,2	2	13,3			1	6,6
Внеочаговый остеосинтез	26	16	2	7,7	3	18,5	1	3,8	2	12,5	1	3,8	1	6,2

Примечание: о – основная группа; к – контрольная группа

Суть методики заключается в широкой некрэктомии, с наложением ранних первично-отсроченных швов, стягивающих и закрывающих края раны и установлением в рану двухпросветной приточно-аспирационной санационной трубки [4].

#### Выводы.

1. Возможность ранней доставки пострадавших в результате вооруженных конфликтов в городах и населенных пунктах, непосредственно на этап оказания специализированной медицинской помощи позволяет усовершенствовать подходы к лечению огнестрельных ранений конечностей.
2. Использование рациональной лимфотропной антибиотикотерапии с региональной лимфостимуляцией, в комплексном усовершенствованном лечении ранений конечностей, способствует снижению количества осложнений у наблюдаемых пострадавших.
3. Необходима заблаговременная разработка стандартов и протоколов тактической военно-городской медицины, в зависимости от складывающейся медико-тактической обстановки, с проведением в кратчайшие сроки завершеного этапа специализированной медицинской помощи.
4. Необходима заблаговременная подготовка

алгоритмов и схем перепрофилирования отделений, высвобождения коек, развертывания резервов и перманентной эвакуации легко раненых и реконвалесцентов в другие стационары города и близлежащих населенных пунктов.

5. В случаях массового поступления пострадавших целесообразно использование принципа «damage control».

6. Необходима подготовка гражданских медиков и медицинской администрации к работе в условиях терактов и локальных вооруженных конфликтов.

7. Особенностью военно-городской медицины является возможность быстрого перехода на более высокий уровень работы, путем усиления штатной структуры высококвалифицированными кадрами и своевременного материально-технического обеспечения, а также обеспечения медицинской помощи смежными и «узкими» специалистами.

#### Литература

1. Андижан сегодня.- Ташкент: Узбекистан.- 2006. – 183 с.
2. Артемьев А.А., Смирнов А.В., Ивашкин А.Н. и др. Малоинвазивный остеосинтез длинных трубчатых

- костей у пострадавших с множественными переломами. //ВМЖ.- 2009.- №12. - С. 41-43.
3. Ахмедов Б.А., Тихилов Р.М., Шубняков И.И. и др. Лечение внутрисуставных огнестрельных поврежденных крупных суставов конечности.// Травматология и ортопедия России.- 2008.- № 2.- С.5-13.
4. Бесчастных В.В., Марамохин В.Н. Новый способ активного лечения гнойных ран мягких тканей. Известия высших учебных заведений. Медицинские науки: 2010.- № 3- С. 17-22.
5. Брюсов П.Г., Зуев В.К., Беслекоев В.И. и др. Организация оказания хирургической помощи раненым в гарнизонном госпитале, усиленном специализированной группой // ВМЖ.-1999.- № 9.- С. 36-39.
6. Газета «Заграница» (По материалам Washington Profile №06 (442)).
7. Головкин К.П., Костюк А.Г., Суворов В.В. Опыт оказания первой помощи раненым при выполнении специальных операций в ходе контртеррористической операции на Северном Кавказе 1999-2001 г. Актуальные проблемы современной тяжелой травмы: Материалы всероссийской научной конференции. - СПб. - 2001.- С. 64-65.
8. Головкин К.А., Лебедев В.Д. Актуальные вопросы гнойной инфекции у раненых в вооруженном конфликте на Северном Кавказе. Научные труды Федерального научного центра гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана - М., 2004 - Вып. 11.- С. 284- 286.
9. Гуманенко Е.К., Самохвалов И.М., Трусов А.А., Головкин К.П., Принципы организации оказания хирургической помощи и особенности структуры санитарных потерь в контртеррористических операциях на Северном Кавказе. // ВМЖ. -2005.- №1- С. 4-13.
10. Джумабаев Э.С., Мирзаев К.К., Тухтаев Ж.Т. Новые подходы профилактики и лечения хирургической инфекции огнестрельных ран. //Журнал «Хирург» - №6.- 2008.- С. 3-8.
11. Джумабаев Э.С., Мирзаев К.К. Лимфотропная антибиотикотерапия в комплексном лечении экстремальных огнестрельных ран мягких тканей // Вестник лимфологии.-2008.- №2- С.14-16.
12. Ерюхин И.А «О хирургической обработке огнестрельных ран //ВМЖ.- 1992.- № 1. С.- 25-27.
13. Ефименко Н.А., Гуманенко Е.К., Самохвалов И.М. и др. Хирургическая помощь раненым в вооруженном конфликте: организация и содержании специализированной хирургической помощи // ВМЖ.-1999.-№10.- С. 30-36.
14. Жиллев Е.Г. Галин Л.Л. Итоги всеармейской научной конференции «Опыт медицинского обеспечения Советских войск в Афганистане» // ВМЖ.- 1996.- №2- С. 66-68.
15. Корнилова Е.А. Временное протезирование артерий конечностей при боевой хирургической травме на этапах медицинской эвакуации: Автореф. дис. канд. мед. наук.- СПб.- 2007.- С 22-25.
16. Миннулин И.П., Грицанов А.И., Гулябзай М.У. Особенности патогенеза, лечения общей гнойной инфекции при множественных огнестрельных ранениях // ВМЖ. 1991.- №7. - С. 14-16.
17. Мирзаев К.К., Джумабаев Э.С., Хакимов В.А. Метод профилактики и лечения гнойных осложнений огнестрельных ран конечностей //Вестник лимфологии.- №3.- 2008. - С13-17.
18. Огнестрельные ранения конечностей мирного времени. Толстых М.П., Луцевич О. Э., Ахмедов Б.А. и др. М: Медицина.-2005.- 83 с.
19. Петровский Б.В. Избранные лекции по военной хирургии (военно- полевая и военно- городская хирургия) М.:Медицина.- 1998.- 112 с.
20. Ревской А.К., Люфинг А.А., Николенко В.К. Огнестрельные ранения конечностей М. Медицина.-2007.- 272 с.
21. Самохвалов И.М., Завражнов А.А., Корнилов Е.А., Маргарян С.А. Хирургическая тактика при сочетанных огнестрельных ранениях конечностей с повреждениями магистральных артерий. //Вест. Хирургии.- 2006.- № 5.- С. 45-49.
22. Соколов В.А. «Damage control»- современная концепция лечения пострадавших с критической политравмой // Вест. травматологии и ортопедии. - 2005.- №1.- С. 81-84.
23. Фидаров Э.З. Оказание неотложной специализированной хирургической помощи раненым в локальных войнах и чрезвычайных ситуациях мирного времени: Автореф. дис. канд. мед. наук. - М. 1999. - 26 с.
24. Экстренная медицинская помощь в чрезвычайных ситуациях. Под ред. Э.С. Джумабаева. Ташкент:Узбекистан Миллий энциклопедияси.- 2009.- 205 с.
25. Юркевич В.В. Микрохирургические технологии в лечении боевой травмы конечностей и её последствий: Автореф. дис. канд. мед. наук. - Томск.-1999.- 41с.
26. Ali M.A., Hussain S.A., Khan M.S. Evaluation of results of interlocking nails in femur fractures due to high velocity gunshot injuries //Journal of Ayub Medical College- 2008. -vol 20. №1.-P.16-19.
27. Dufour D., Kroman Jensen S., O Smith M., et al.// Surgery for niktims of war.-Geneva: Journ.Com. Ked. Cross.- 1988.- P. -227-229.
28. Burg A., Vachum G., Salai M., et a. Treating civilian gunshot wounds to the extremities in a level 1 trauma center. //Israel Association Journal.- 2009.-vol.- II. №9. P.- 546-551.
29. Eck K., Hultman L., One-sided violence against civilians in war: insights from new fatality data// Journal of Peace Research.- Vol.-44.- № 2. -March 2007.- P- 233-246.
30. Emergency war surgery Ed T.E Bowen, R.F. Bellamy- US Department of Defense, Washington,- D.C.-1988 - 225 p.

**Контакты авторов:**

*Джумабаев Э.С., д.м.н., профессор*  
710000, Узбекистан, г. Андижан, улица Ю. Отабекова 1, Андижанский государственный медицинский институт  
e-mail: erkin\_dzumabaev@mail.ru

**Конфликт интересов:** отсутствует

УДК 616.08:615.37:616.517

*Круглова Л.С., Хотко А.А., Королева М.А.***БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ И ИММУНОГЕННОСТЬ: БЛОКАТОР ИЛ-17 – КАК ПРЕДСТАВИТЕЛЬ НОВОГО КЛАССА ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА***ФГБУ ДПО «Центральная Государственная Медицинская Академия» Управления Делами Президента РФ, кафедра дерматовенерологии и косметологии.*

**Аннотация.** Фундаментальные исследования этиологии и патогенеза псориаза послужили предпосылками для создания целой группы принципиально новых генно-инженерных биологических препаратов. В клинической практике уже накоплен достаточно обширный опыт применения препаратов биологической терапии, который вскрыл определенные «болевые точки» ГИБП, связанные с первичной неэффективностью, «эфектом ускользания», безопасностью применения. В статье представлены и обсуждены данные по клиническому применению принципиально нового таргетного препарата – блокатора ИЛ 17А – секукинумаба у больных псориазом.

**Ключевые слова:** псориаз, псориатический артрит, иммуногенность, блокатор ИЛ-17А, секукинумаб.

*Kruglova L.S., Hotko A.A., Koroleva M.A.***BIOLOGICAL THERAPY AND IMMUNOGENICITY: IL-17 BLOCKER-AS A REPRESENTATIVE OF A NEW CLASS OF TARGETED THERAPY FOR PSORIASIS***FSBI of additional professional education «Central state Medical Academy» of the presidential Administration of the Russian Federation Department of dermatovenerology and cosmetology.*

**Abstract.** Fundamental studies of the etiology and pathogenesis of psoriasis served as prerequisites for the creation of a whole group of fundamentally new genetically engineered biological therapy. Clinical practice has already accumulated a rather extensive experience in the use of biological therapy, which revealed certain «pain points» associated with primary inefficiency, the «escape effect», and safety of use. The article presents and discusses the data on the clinical use of a principally new target drug - the blocker IL 17A - secukinumab.

**Keywords:** psoriasis; psoriatic arthritis; systemic inflammation; immunogenicity; a blocker of IL-17A; secukinumab.

**Актуальность проблемы.**

В последние годы в связи с достижениями медицинской науки в изучении механизмов развития псориаза меняется и взгляд на это заболевание, которое все чаще рассматривается как системный процесс (псориатическая болезнь) с поражением не только кожи, но и других систем организма. Псориатический артрит и псориатические ониходистрофии являются неоспоримым доказательством этому [1,2]. Предположительно основным фактором поражения внутренних органов при псориазе могут быть ангиопатии, которые развиваются под влиянием многих причин: наследственный дефект, очаговое повреждение эндотелия, первичное поражение перицитов, спазм и дилатация мелких сосудов, нарушение межучточного обмена веществ, развитие реакций гиперчувствительно-

сти с отложением иммунных комплексов в стенке сосудов [2]. В свете системности процесса при псориазе особое внимание уделяется ассоциации данного дерматоза с коморбидностями. Основными причинами возникновения коморбидностей являются: единый патогенетический механизм развития, временная причинно-следственная связь или возникновение одного заболевания (синдрома) как осложнение другого. Коморбидность оказывает влияние на прогноз для жизни, увеличивает вероятность неблагоприятного исхода заболевания, обуславливает более тяжелое течение основной нозологии, определяет характер и тяжесть осложнений, вызывает определенные трудности в тактике ведения пациентов [3]. Наиболее часто к коморбидным состояниям при псориазе относят следующие заболевания (синдромы) (табл.1).

Таблица 1

Данные систематических обзоров литературы и мета-анализа 79 исследований [4]

Признаки	Исследования (N)	Точечная оценка (%)	95% ДИ (%)
Тревожность	11	30,2	21,7-38,8
Псориатический артрит	34	24,1	19,3-29,0
Депрессия	21	21,7	15,1-28,3
Гипертензия	20	21,2	19,2-23,3
Ожирение	9	11,9	7,2-16,8
Сердечно-сосудистые заболевания	12	10,2	7,7-12,8
Диабет	21	8,5	7,4-9,6
Гиперлипидемия, дислипидемия, гипергликемия	7	7,4	6,5-8,4
ВЗК (болезнь Крона, НЯК)	3	0,8	0,1-1,4
Лимфома	5	0,2	0,1-0,3

Примечание: ВЗК - воспалительные заболевания кишечника; ДИ - доверительный интервал.

Основными причинами повышенного риска развития коморбидностей при псориазе считаются нарушение липидного и углеводного обмена, чрезмерное употребление алкоголя, табакокурение [5]. В тоже время доказано, что псориаз является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая риск развития инфаркта миокарда, что в большей степени объясняется механизмами неоваскуляризации сосудистой стенки [6,7].

Таким образом, при рассмотрении псориаза в свете системности воспалительного процесса определяющим фактором является тяжесть процесса псориаза гладкой кожи. Поэтому очевидным становится и то, что адекватное и своевременное начатое лечение определяет прогноз не только в отношении клинических симптомов кожного поражения, но и в отношении купирования системного воспалительного процесса и контроля над коморбидностями. При этом лечение больных с конечной целью улучшения качества их жизни и препятствования утрате трудоспособности является наиболее актуальной и обсуждаемой проблемой [9]. Следует отметить, что как правило, в исследованиях конечной точкой эффективности является PASI 75 (снижение индекса на 75% от исходного), однако с позиции качества жизни пациентов этого бывает недостаточно. Поэтому эффективность современных препаратов должна рассматриваться в соответствии с достижением конечных целей PASI 90, PASI 100 или «*treat to target*» [10].

### Иммунопатогенез псориаза и точки приложения биологической терапии.

Создание новых эффективных препаратов базируется на фундаментальных исследованиях этиологии и патогенеза псориаза, в отношении которых наше понимание в последние годы значительно расширилось. Модель этиологии и патогенеза псориаза, можно отнести к многофакторной, где воздействие внешних стимулов или эндогенных триггеров на фоне определенных генетических дисадаптаций во врожденном и адаптивном иммунитете приводит к типичным клиническим проявлениям. В настоящее время установлено, что генетический компонент в развитии псориаза составляет 60--70%, а доля средовых факторов -- 30--40% [11]. При псориазе нарушено взаимодействие иммунной системы с кожей, однако остается нерешенным вопрос о местонахождении первичного дефекта, когда фенотип может определяться различными генами, в том числе с доказанным эпистазом [12].

В патогенезе псориаза основным является развитие воспаления, которое клинически реализуются через достаточно сложные механизмы взаимодействия кератиноцитов с клетками системы врожденного (миелоидные и плазмоцитарные клетки, дендритные клетки, макрофаги, НК- и НК-Т-клетки) и адаптивного иммунитета (Т-лимфоциты). Так, иммунопатологические процессы характеризуются продукцией дендритными клетками интерлейкинов -- ИЛ-12 и ИЛ-23, активаци-



ей Т-лимфоцитов с последующей их дифференцировкой в Т-хелперы субпопуляций 1 и 17 (Th1 и Th17) с характерным для них набором цитокинов, которые и приводят к развитию воспалительной реакции за счет инфильтрации Т-клетками и нейтрофилами, нарушения неоваскуляризации и пролиферации кератиноцитов [13,14].

Считается, что активация Т-хелперного звена -- один из важных механизмов в патогенезе псориаза, поскольку именно Т-хелперы стимулируют пролиферацию клеток эпидермиса за счет синтеза трансформирующего фактора роста [8]. Высыпания на коже больных сопровождаются притоком в эпидермис Т-хелперов, часть из которых активированы, что подтверждается экспрессией антигена HLA-DR. Одним из патогенетических звеньев при псориазе является девиация про- и противовоспалительных цитокинов преимущественно по пути Th-типа [15]. При этом наблюдаются разнообразные изменения профиля цитокинов, которые образуют регуляторную сеть и, оказывая плейотропное действие, участвуют в патогенетических механизмах [15].

Т-лимфоциты Th1/Th17 продуцируют в первую очередь такие медиаторы, как интерферон (ИФН $\gamma$ ), интерлейкины (ИЛ-2, ИЛ-17), фактор некроза опухоли (ФНО $\alpha$ ) [9, 16]. Сравнительно недавно был открыт ИЛ-23 (цитокин дендритных клеток) и доказана его важная роль в развитии и манифестации псориаза. Так он вызывает дифференцировку CD4-лимфоцитов на Th-1 и Th-17 – ключевые клетки в развитии воспаления, особенно при иммуноассоциированных процессах, последние вырабатывают провоспалительный цитокин ИЛ-17А, ответственный за пролиферацию кератиноцитов и по современным данным, являющийся одним из основных эффекторов и при псориазе, и при псориатическом артрите. В свою очередь и сами стимулированные кератиноциты синтезируют большое количество цитокинов, хемокинов и других провоспалительных медиаторов, замыкая «порочный круг» повреждающего воспалительного процесса при псориазе. Помимо субпопуляций Т-лимфоцитов ИЛ-17А синтезируются различными клетками (макрофаги, тучные клетки, нейтрофилы), поэтому клетками-мишенями для ИЛ-17А помимо кератиноцитов выступают макрофаги, дендритные

клетки, фибробласты, остеобласты, остеокласты и хондроциты.

Таким образом, современные представления об этиологии и иммунопатогенезе псориаза послужили предпосылками для создания целой группы принципиально новых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), механизм действия которых заключается в блокаде определенных цитокинов или сигнальных путей. Стратегия антицитокиновой терапии при псориазе подразумевает следующие направления: элиминацию патологических Т-клеток, блок активации Т-клеток или миграции их в ткани, иммунную коррекцию для изменения эффектов цитокинов (повышение уровня Th2-цитокинов для нормализации дисбаланса Th1/Th2), связывание воспалительных цитокинов. Преимущества биологической терапии перед другими препаратами иммуносупрессивного действия не вызывают сомнений. При клиническом опыте использования биологических препаратов отмечается быстрое начало действия и высокая эффективность зачастую даже в самых сложных случаях. Кроме того, моноклональные антитела достаточно избирательно воздействуют на определенные звенья иммунопатогенеза, блокируя лишь отдельные молекулы. В этой связи, создание принципиально нового препарата, действие которого направлено на ингибирование ИЛ-17А - одного из основных провоспалительных цитокинов открывает широкие перспективы в достижении высокой эффективности на фоне безопасности как раз за счет таргетного действия.

В России для лечения больных псориазом гладкой кожи зарегистрированы ингибиторы ФНО- $\alpha$  (адалимумаб, инфликсимаб, этанерцепт), ингибитор ИЛ-12/23 (устекинумаб) и препарат для селективной блокады ИЛ-17А (секукинумаб). Данные биологические препараты рекомендованы для лечения больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза и активного псориатического артрита. Поскольку ФНО $\alpha$  участвует на ранних стадиях воспалительного процесса, являясь активным провоспалительным агентом, ключевым в цитокиновом каскаде, препараты блокаторы ФНО $\alpha$  обладают достаточно универсальными механизмом действия: стимулируют активацию Т-клеток и индуцируют экспрессию ИЛ-2, ИФН $\gamma$ , провоспа-

лительных цитокинов (ИЛ-1 и ИЛ-12) и провоспалительных хемокинов (ИЛ-8). Однако именно универсальный механизм действия предопределяет развитие таких осложнений, как системная иммуносупрессия и беззащитность организма к инфекциям (туберкулез, воспалительные заболевания легких, реактивация хронических вирусных гепатитов С и В, инфекции мягких тканей, герпетическая инфекция, кандидоз и другие микозы) и неопластическим процессам. Помимо этого, к данным препаратам со временем могут вырабатываться антитела, формируя «эффект ускользания», что приводит к снижению эффективности.

Эволюция биологической терапии в направлении снижения рисков прогнозируемых нежелательных явлений, повышения и стабилизации эффекта терапии привело к синтезу нового препарата с отличным от блокаторов ФНО механизмом действия – секукинумаба, содержащего продуцируемые рекомбинантной клеточной линией антитела -иммуноглобулин G1 (IgG1), который селективно связывается и нейтрализует провоспалительный цитокин - ИЛ-17А, препятствуя его взаимодействию с рецептором, экспрессируемым разными типами клеток, включая кератиноциты и синовициты. В результате этого секукинумаб ингибирует высвобождение провоспалительных цитокинов, хемокинов и медиаторов повреждения тканей и снижает вклад ИЛ-17А в аутоиммунные и воспалительные процессы, тем самым способствуя

купированию воспаления, снижению инфильтрации тканей нейтрофилами, препятствуя деструкции костей и ремоделированию тканей, включая ангиогенез и фиброз.

Таким образом, таргетное действие именно блокатора ИЛ-17А позволяет, с одной стороны, разорвать порочный круг иммунопатогенеза псориаза, обеспечивая высокую эффективность, а с другой - избежать чрезмерного подавления естественных реакций со стороны адаптивного иммунитета, при этом, предоставляя высокую безопасность.

#### Биологическая терапия и иммуногенность.

К актуальным вопросам нового класса препаратов генно-инженерной терапии относится иммуногенность, которая определяется следующими факторами:

- структурой антител (наибольшей иммуногенностью обладают лекарственные биологические средства, созданные на основе мышиных антител, наименьшей - на основе человеческих);
- видом вырабатываемых в организме антител на биологический агент (нейтрализующие антитела обладают большей иммуногенностью, чем ненейтрализующие);
- несоблюдением сроков введения препарата.

Поэтому эволюция генной инженерии двигалась в направлении снижения мышиного компонента в структуре моноклональных антител для минимизации нежелательных эффектов терапии (рис.1).

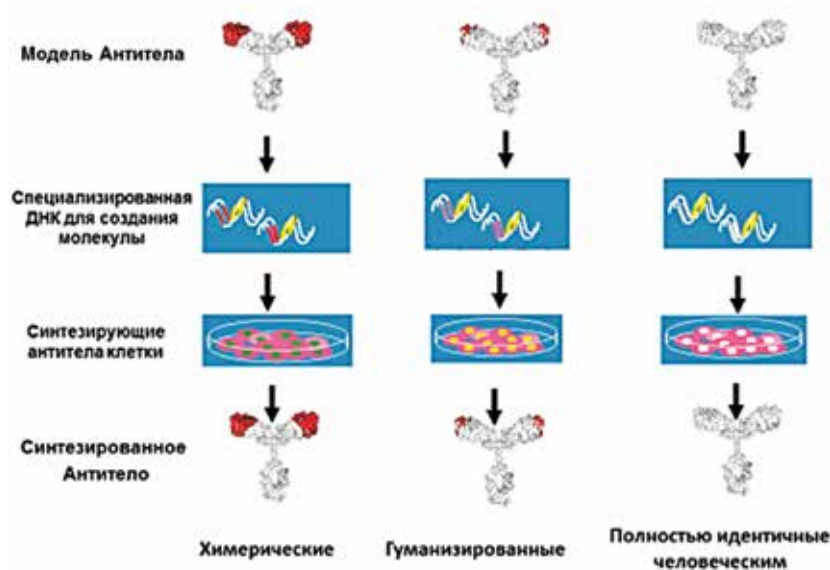


Рис. 1. Схема синтеза моноклональных антител.

Первые технологии производства мАТ ограничивались получением антител грызунов: 80% мАТ клинических разработок 1980-х годов получали от мышей. В дальнейшем были разработаны химерические мАТ, которые получали путем комбинирования аминокислотных остатков более одного вида и обычно содержали аминокислотные остатки вариабельных антиген-связывающих участков антител мыши (грызуна) и аминокислотные остатки константных фрагментов антител человека. Преимущества понимания структуры антитела и молекулярной биологии способствовали моделированию гуманизированных и даже полностью человеческих мАТ. При производстве гуманизированных мАТ последовательности аминокислот антитела грызуна замещаются последовательностями человека с целью повышения их сходства с последовательностями аминокислот антител человека, затем модифицированные последовательности пересаживаются на домен антитела человека. Гуманизированные мАТ содержат меньше чужеродных компонентов (гипервариабельные участки [ГВУ] антител грызунов), чем химерические мАТ, однако могут вызывать реакцию иммуногенности. Полностью человеческие мАТ получают с использованием трансгенных мышинных технологий (например, секукиномаб) или с использованием банка человеческих фаговых отображений (например, адалимумаб) [17]

На сегодняшний день, иммуногенность определяется как способность мАТ провоцировать образование противолечивых антител (анти-мАТ). По сути присутствие анти-мАТ можно рассматривать как результат иммунного ответа на лекарственный препарат. мАТ к мАТ могут негативно влиять на эффективность ГИБП за счет связывания активного центра агента, таким образом, они напрямую могут воздействовать на способность мАТ связываться с мишенью. Анти-мАТ также могут связываться с участками мАТ, отличными от тех, что обуславливают их терапевтическую активность, таким образом, оказывая не прямое воздействие на их терапевтические свойства (в т.ч. изменяя фармакокинетику или вызывая конформационные изменения мАТ). При этом иммуногенность может быть, как транзиторной, так и постоянной. Транзиторные мАТ обладают низкой аффинностью при связывании с лечебным белком (т.е., мАТ), имеют незначительное или нулевое клиническое значение и, как следует из названия, не персистируют постоянно. Персистирующие мАТ, относящиеся к долгосрочной иммуногенности, могут влиять на клиническую эффективность мАТ

и вызывать серьезные и даже угрожающие жизни нежелательные явления [18].

По механизму формирования типы иммуногенного ответа на мАТ включают образование нейтрализующих и ненейтрализующих анти-мАТ, которые обладают различными эффектами. Нейтрализующие анти-мАТ влияют эффект мАТ, связываясь с участками, отвечающими за связывание цитокина-мишени, препятствуя, таким образом, нейтрализации цитокина мАТ и оказывая воздействие на их терапевтическое воздействие при лечении заболевания; ненейтрализующие связываются с участками мАТ, не участвующими в связывании цитокина-мишени, но могут влиять на фармакокинетические свойства лечебного антитела (в т.ч., период полужизни агента) [19].

Помимо влияния на эффективность (первичная неэффективность, «эффект ускользания») и изменения фармакокинетических свойств иммуногенность может иметь множество иных последствий, включая острые (анафилаксия, инфузионная реакция) и неострые реакции (перекрестная реактивность в отношении эндогенных белков, нежелательные явления). При этом у пациентов, регулярно вырабатывающих антитела, инфузионные реакции отмечаются реже. Отсроченная гиперчувствительность может быть спровоцирована иммунными комплексами, способными накапливаться в тканях. Острые последствия иммуногенности включают в себя инфузионные реакции, аллергические реакции и анафилаксию. Неострые реакции могут включать отсроченную гиперчувствительность и аутоиммунные реакции — последние в форме перекрестной реактивности анти-мАТ в отношении эндогенного белка, ведущей к истощению или подавлению физиологической активности данного белка [20].

Существует несколько предрасполагающих к развитию реакции иммуногенности в ответ на введение мАТ факторов:

- пациент-специфические факторы (например, иммунный статус);
- заболевание-специфические факторы (например, коморбидность);
- процесс-специфические факторы (например, наличие примесей при производственном процессе);
- антитела или связанные с мишенью факторы (например, сочетание мАТ; растворимые против рецептора-мишени);
- наличие или отсутствие сопутствующей медикаментозной терапии (например, метотрексата) [20].

Клинические факторы включают иммунный ста-

тус конкретного пациента, сопутствующие заболевания, сопутствующую терапию (особенно при применении иммунной терапии), генетический фон пациента и применение лечебных белков в анамнезе. История предыдущего использования родственных групп биологических препаратов также должна приниматься во внимание, включая возможность развития перекрестной реактивности с уже имеющимися анти-мАТ, обусловленными проведением предшествовавшей биологической терапии. Было отмечено, что иммуносупрессивные препараты, такие как метотрексат, могут снижать иммуногенность. Биологические молекулы обладают сложной структурой, помимо посттрансляционных модификаций последовательностей аминокислот, таких как гликозилирование или формирование дисульфидных мостиков, вся структура биологического препарата в целом может подвергаться конформации и укладке. Отклонения при процессе производства, такие как изменения pH, температуры, состава клеточной среды, могут влиять на состав препарата и вызывать нестабильность серии препарата вследствие агрегации. Структура антитела (полная длина, фрагменты, слияние), состав/композиция, объем дозы и путь введения также могут влиять на иммуногенность. Также мишень антитела сама по себе может являться фактором развития иммуногенности, при этом мАТ с растворимыми мишенями (внеклеточное связывание) могут быть менее иммуногенными, чем мАТ с мишенями, расположенными на поверхностях клеток (например, рецепторами), в особенности если рецептор расположен на поверхности антигенпредставляющих клеток или интернализирован (эндоцитирован) [21].

Безусловно, персистирующая иммуногенность является проблемой современных биопрепаратов и может негативно сказываться на их эффективности.

#### **Результаты исследований иммуногенности и сывороточной концентрации ГИБП.**

В научной литературе накопилось достаточно большое количество данных по иммуногенности и сывороточной концентрации ГИБП, поскольку, как и предполагалось, эти факторы способны влиять на эффективность биологической терапии и ее потерю. Наиболее полный отчет (системный обзор), в котором проанализированы 21000 публикаций с последующим включением в обзор 443, был опубликован в 2017 году [22]. Показатели анти-мАТ широко варьировали среди биологических агентов и при различных заболеваниях (в обзор включали статьи по применению ГИБП в ревматологии, дер-

матологии, гастроэнтерологии, иммунологии), и не являлись непосредственно сопоставимыми из-за неоднородности иммуноанализа и других методологических особенностей. Однако самые высокие общие показатели сывороточных анти-мАТ были зарегистрированы при применении инфликсимаба (0-83%), адалимумаба (0-54%) и биосимиляра инфликсимаба СТ-P13 (21-52%), самыми низкими были показатели у секукинумаба (0-1%), устекинумаба (1-11%), этанерцепта (0-13%) и голимумаба (0-19%). Большинство анти-мАТ были нейтрализующими, за исключением тех, которые относились к абатацепту и этанерцепту. Таким образом, самые высокие показатели наблюдаются у инфликсимаба и адалимумаба и поскольку образование анти-мАТ может увеличить риск потери ответа, иммуногенность этих препаратов является важным (хотя и не единственным) фактором при рассмотрении вопроса о лечении. Более частые инфузионные реакции были зарегистрированы при использовании инфликсимаба и его биосимиляра СТ-P13. Также был сделан вывод о том, что фоновые иммунодепрессанты/антипролиферативные препараты (например, метотрексат) уменьшают биологическую иммуногенность при всех заболеваниях. У ВИЧ-положительных пациентов анти-мАТ образовывались значительно чаще: 50% пациентов в исследованиях адалимумаба, инфликсимаба и его биосимиляра СТ-P13, но в меньшем количестве (20%) в исследованиях секукинумаба, устекинумаба, этанерцепта и голимумаба. Следует отметить, что образование анти-мАТ было связано с уменьшением клинической эффективности нескольких ГИБП/биосимиляр, включая адалимумаб, голимумаб, инфликсимаб, ритуксимаб, устекинумаб и СТ-P13.

Анализ иммуногенности ГИБП при ревматоидном артрите (РА) отражен в результатах проспективного когортного исследования (с февраля 2004 по сентябрь 2008 года), с окончанием периода последующего наблюдения в сентябре 2010 года. Все 272 пациента получали терапию адалимумабом. 55% (148/272) пациентов, участвовавших в исследовании, завершили период последующего наблюдения. На протяжении 156-недельного периода последующего наблюдения антитела к адалимумабу были выявлены у 76 пациентов (28%). Из них у 67% образование антител началось в первые 28 недель терапии. Пациенты с антителами к адалимумабу выходили из исследования в связи с неэффективностью терапии чаще ( $n = 29$  [38%]), чем пациенты без антител к адалимумабу ( $n = 28$  [14%]). У соро-

ка восьми процентов (95/196) пациентов без АТ к адалимумабу отмечалась минимальная активность заболевания в сравнении с 13% (10/76) пациентов с антителами к адалимумабу. В исследовании образование анти-мАТ часто сопровождалось снижением остаточного уровня адалимумаба и отсутствием ответа на проводимую терапию [23,24].

В другом двухгодичном исследовании (3 фаза, рандомизированного, двойного слепого исследования с включением 618 пациентов с псориазом) с открытым расширенным исследованием эффективность терапии этанерцептом с учетом ответа на проводимую терапию по PASI и ДИКЖ не зависела от присутствия антител к этанерцепту. Профили анти-мАТ-положительной и анти-мАТ-отрицательной когорт оказались аналогичны. Кроме того, присутствие антител к этанерцепту не оказало значительного влияния на профиль безопасности этанерцепта, а АТ к этанерцепту были классифицированы как ненейтрализующие [25].

В многоцентровом двойном слепом исследовании фаза 3 с участием 378 пациентов, страдающих вульгарным псориазом от средней степени тяжести до тяжелой, распределенных в соотношении 4:1 и получавших инфузии инфликсимаба 5 мг/кг или плацебо исходно, на 2 и 6 неделе, затем каждую 8 неделю до 46 недели исследования. Наличие антител к инфликсимабу оценивалось на 66 неделе и оказывало воздействие на поддержание ответа на проводимую терапию на протяжении 50 недель. Из 75 пациентов, для которых была доступна информация по исходной постинфузионной концентрации препарата в крови и у кого удалось достигнуть PASI 75 к 10 неделе, у 56 улучшение по PASI отмечалось на протяжении 50 недель. У этих пациентов срединная прединфузионная концентрация инфликсимаба в сыворотке крови составляла более 1,0 мкг/мл к 30 неделе и далее. Напротив, у 19 пациентов, у которых ответ на проводимую терапию снижался к 50 неделе, срединная концентрация инфликсимаба в сыворотке крови составляла <1,0 мкг/мл. Оценка фармакокинетических свойств показала, что у пациентов с неопределяемой концентрацией инфликсимаба сыворотки крови (<0,1 мкг/мл), включая тех, у кого отмечалось образование антител к инфликсимабу, поддержание ответа на проводимую терапию на уровне PASI 75 в течение времени было наименее вероятно [26].

Основные данные по иммуногенности и сывороточной концентрации секукинумаба опубликованы К. Reich и соавт., (2017), где были проанализированы

данные шести клинических исследований III фазы с длительностью общего наблюдения до 60 недель (контроль 12, 24, 52, 60 недели) [27]. В шести исследованиях в среднем установившаяся концентрация сывороточного секукинумаба у пациентов составляла  $\leq 538$  Ig mL в течение большей части 24 - 52 недели. Средние значения концентрации секукинумаба в сыворотке крови на неделе 12 были выше, чем исходные концентрации секукинумаба в сыворотке до 24 недель.

Оценка наличия АТ к мАТ проводилась по трехуровневой системе: скрининг, подтверждение и титрование. Среди 2842 пациентов, получавших секукинумаб у 11 (0,4%) были обнаружены антитела к мАТ (в 3 из 6 исследований: ERASURE, FIXTURE и SCULPTURE), из них у 3 были обнаружены нейтрализующие АТ, все, кроме одного пациента из них были бионаивными, также не была отмечена связь с дозой или режимом введения препарата. У 10 пациентов анти-АТ были обнаружены на 52 недели, у 1 – на 60 недели наблюдений. Семь получали секукинумаб 150 мг, а четыре получали секукинумаб 300 мг, таким образом образование анти-АТ не было связано с дозой препарата. В целом, из 11 положительных образцов было обнаружено меньше случаев на 52 и 60 неделях, чем в более ранние сроки - 12 или 24 недели. Кроме того, появление анти-АТ было временным: из 10 пациентов, в течение 52-недельного периода лечения, у 9 были положительные сигналы только в ранние моменты времени (например, неделя 12 или 24), а у одного был - только на неделе 52. Из девяти пациентов с ранними положительным результатом, один с положительным сигналом на 24 неделе также показали положительный результат на 52 неделе, при этом пять вернулись к серонегативному состоянию в более поздние моменты времени. Кроме того, не было доказательств увеличения титра с течением времени до 52-й недели.

Следует отметить, что ни у одного пациента, образование анти-АТ, в том числе нейтрализующих не было связано с потерей эффективности и не требовало пересмотра тактики ведения [27].

Обобщенные данные по иммуногенности ГИБП зарегистрированных FDA (Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США) для лечения псориаза представлены в таблице 2. Источники доложенных уровней иммуногенности приведены в протоколах клинических исследований или в инструкции по медицинскому применению препарата [28-34].

Таблица 2

Обобщенные данные по иммуногенности ГИБП при псориазе

Антитело (Торговое название)	Тип антитела (Технология воспроизведения)	Мишень	Наблюдаемые нежелательные явления*	Иммуногенность
Адалimumаб (Хумира)	Человеческое (фаговые отображения)	ФНО	Инфекции, лихорадка, диарея, сыпь	2,6%–26% Нейтрализующие
Этанерцепт (Энбрел)	Слитый белок (полностью человеческий)	ФНО	Развитие инфекции в месте введения, инфекции	0,5%–18% Ненейтрализующие
Устекинумаб (Стелара)	Человеческое (трансгенная мышь)	ИЛ-12/ ИЛ-23р40	Утомляемость, головная боль, кардиотоксичность, инфекции	3%–5% Нейтрализующие
Инфликсимаб (Ремикейд)	Химерическое (человек и мышь)	ФНО	Инфекции, инфузионные реакции	10%–15% Нейтрализующие
Иксекизумаб	Гуманизированное	ИЛ-17А	Инфекции, развитие инфекции в месте введения	Неизвестно
Бродалумаб	Человеческое	ИЛ-17РА	Инфекции, развитие инфекции в месте введения	5%–19% Ненейтрализующие
Секукинумаб	Человеческое	ИЛ-17А	Инфекции, развитие инфекции в месте введения	0,7% Ненейтрализующие

### Заключение.

Провоспалительный цитокин интерлейкин (IL) -17А играет ключевую роль в патогенезе псориаза. Одним из современных эффективных препаратов для лечения средне-тяжелого и тяжелого псориаза является Секукимумаб - полностью человеческое моноклональное антитело, действие которого избирательно направлено на блокаду ИЛ-17А. В клинических исследованиях фазы 3 у пациентов с умеренным и тяжелым псориазом секукинумаб продемонстрировал минимальную иммуногенность до 12-й недели (первичная конечная точка) в диапазоне от 0% до 0,41% [23-26]. Кроме того, при объединенном анализе этих исследований фазы 3, секукинумаб поддерживал низкий уровень (0,5%) анти-мАТ в период до 2 лет [32].

В прогностическом плане весьма ценными могут быть данные, определяющие иммуногенный потенциал моноклонального антитела *in vitro*, но многие вопросы, касающиеся чувствительности, стандартизации до сих пор не изучены. Однако уже появились пилотные исследования по изучению потенциальной иммуногенности ГИБП. Хотя линейная корреляция между анализом *in vitro* и клинической иммуногенностью невозможна с учетом всех факторов риска развития иммуногенности, возможна приблизительная корреляция. На основании зарегистрированной клинической иммуногенности испытываемые ГИБП можно разделить на две основные

категории: 1) группу с низкой иммуногенностью, включая секукинумаб, устекинумаб и этанерцепт, и 2) группу с высокой иммуногенностью, включая ритуксимаб, адалimumаб и инфликсимаб.

Таким образом, хотя точное предсказание частоты клинической иммуногенности на данном этапе невозможно, полученные результаты для секукинумаба и ряда других ГИБП предполагают приблизительную корреляцию между потенциалом антигенпредставления *in vitro* и ответами Т-клеток и наблюдаемых в клинической практике. Дальнейшие исследования скорее всего, проливают больше света на механизмы, приводящие к иммуногенности, и будут способствовать лучшему пониманию прогностической способности анализов, используемых для оценки иммуногенности например, путем сравнения ответов, наблюдаемых с клетками, полученными от здоровых добровольцев и пациентов, которые лечились ГИБП.

### Литература

1. FNestle F.O., Kaplan D.H., Barker J. Psoriasis. N. Engl. J. Med. 2009; 361(12): 496--509.
2. Потекаев Н.Н., Круглова Л.С. Псориатическая болезнь.-Москва.-МДВ.-2014.-264с.
3. Gottlieb A.B., Chao C., Dann F.Psoriasis comorbidities. //J. Dermatol. Treat 2008. - Vol.19, № 1. - P.5-21.
4. Mrowietz U, et al. Стендовый доклад на 68-ом ежегодном собрании Американской академии дерматологии, 5-9 марта, 2010 года, Miami Beach, шт. Флорида, США. # P3300.

5. Christophers E. Comorbidities in psoriasis. // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol 2006. - Vol. 20, № 2. - P.52-55.
6. Kimhi O, Caspi D, Borstein N, et al. Elkayam. Prevalence and risk factors of atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. // Ann. Rheum. Dis 2006. - Vol. 65 (Suppl. 11).- P.214.
7. Boehncke W.H., Boehncke S.G. Cardiovascular morbidity in psoriasis: epidemiology, pathomechanisms, and clinical consequences. // Ital. Dermatol. Venereol 2008. - Vol.143, № 5. - P.307-313.
8. Nijsten T, Wakkee M. Complexity of the association between psoriasis and comorbidities. J Invest Dermatol 2009; 129 (7):1601-3.
9. Katugampola R.P., Lewis V.J., Finlay A.Y. The Dermatology Life Quality Index: assessing the efficacy of biological therapies for psoriasis. // Brit J Dermatol 2007; 156 (5): 945-50.
10. Бакулев А.Л. Стратегия «лечение до достижения цели» при псориазе. Актуальные вопросы устойчивости к биологической терапии. Вестник дерматологии и венерологии.- 2016; 5: С.32-38.
11. Sabat R, Philipp S, Höfllich C, Kreutzer S, Wallace E, Asadullah K, et al. Immunopathogenesis of psoriasis. Exp. Dermatol. 2007; 16(10): 779-98.
12. Piruzian E, Bruskin S, Ishkin A, Abdeev R, Moshkovskii S, Melnik S, et al. Integrated network analysis of transcriptomic and proteomic data in psoriasis. BMC Syst. Biol. 2010; 4: 41. doi:10.1186/1752-0509-4-41.
13. Bowcock A.M. Understanding the pathogenesis of psoriasis, psoriatic arthritis, and autoimmunity via a fusion of molecular genetics and immunology. Immunol. Res. 2005; 32(1-3): 45-56.
14. Wagner E.F, Schonthaler H.B., Guinea-Viniegra J, Tschachler E. Psoriasis: what we have learned from mouse models. Nat. Rev. Rheumatol. 2010; 6(12): 704-14. doi: 10.1038/nrrheum.2010.157.
15. Nestle F.O. Psoriasis. Curr. Dir. Autoimmun. 2008; 10: 65-75. doi: 10.1159/000131424.
16. Torti D.C., Feldman S.R. Interleukin-12, interleukin-23, and psoriasis: current prospects. J. Am. Acad. Dermatol. 2007; 57(6): 1059-68.
17. Dantas-Barbosa C, de Macedo Brigido, M.; Maranhao, A.Q. Antibody Phage Display Libraries: Contributions to Oncology. Int J Mol Sci. 2012;13:5420-5440.
18. Gao SH, Huang K, Hua Tu H., Adleret A.S., et al. Monoclonal antibody humanness score and its applications. BMC Biotech. 2013;13:55.
19. Carrascosa JM. Immunogenicity in biologic therapy: implications for dermatology. Actas Dermosifiliogr. 2013;104:471-479.
20. Jahn E-M, Schneider CK. How to systematically evaluate immunogenicity of therapeutic proteins - regulatory considerations. N Biotech. 2009;25:280-286.
21. Carracosa JM. Immunogenicity in biologic therapy: implications for dermatology. Actas Dermosifiliogr. 2013;104:471-479.
22. Strand V, Balsa A, Al-Saleh J, et al, Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review. Bio Drugs. 2017 Aug;31(4):299-316.
23. Bartelds GM, Kriekkaert CL, Nurmohamed MT, et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. JAMA. 2011;305:1460-1468.
24. Menting SP, van Lümig PP, de Vries AC, et al. Extent and consequences of antibody formation against adalimumab in patients with psoriasis: one-year follow-up. JAMA Dermatol. Send to JAMA Dermatol. 2014 Feb;150(2):130-6.
25. Tyring S, Gordon KB, Poulin Y, et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. Arch Dermatol. 2007;143:719-726.
26. Reich K, Nestle FO, Papp K, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. Lancet. 2005;366:1367-1374.
27. Reich K, Blauvelt A, Armstrong A, et al. Secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, exhibits minimal immunogenicity in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. Br J Dermatol 2017 Mar;176(3):752-758.
28. van Schouwenburg PA, Rispens T, Wolbink GJ. Immunogenicity of anti-TNF biologic therapies for rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol. 2013;9(3):164-72.
29. Mahil SK, Ljungberg A, Dorange A. Higher Drug Survival Rates in Patients with Psoriasis Utilizing Etanercept Compared to Adalimumab - a Nationwide Population-Based Cohort Study in Sweden. Value Health. 2015 Nov;18(7):A416.
30. Blauvelt A, Prinz JC, Gottlieb AB, et al., FEATURE Study Group. Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety, and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). Br J Dermatol 2015; 172:484-93.
31. Paul C, Lacour JP, Tedremets L, et. Al., JUNCTURE Study Group. Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE). J Eur Acad Dermatol Venereol 2015; 29:1082-90.
32. Mrowietz U, Leonardi CL, Girolomoni G, et. Al., SCULPTURE Study Group. Secukinumab retreatment-as-needed vs. fixed interval maintenance regimen for moderate to severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, noninferiority trial (SCULPTURE). J Am Acad Dermatol 2015 Jul; 73(1):277-36.e1.
33. Thaci D, Humeniuk J, Frambach Y, et. Al., STATURE Study Group. Secukinumab in psoriasis: randomized, controlled phase 3 trial results assessing the potential to improve treatment response in partial responders (STATURE). Br J Dermatol 2015 Sep; 173(3):777-87.
34. Karle A., Spindeldreher S, Kolbinger F. Secukinumab, a novel anti-IL-17A antibody, shows low immunogenicity potential in human in vitro assays comparable to other marketed biotherapeutics with low clinical immunogenicity. - 2016.-Vol.8.-N3.-536-550.

---

**Контакты авторов:**

Круглова Л.С.

e-mail: tarasenko.o@medinform.ru

**Конфликт интересов:** отсутствует

УДК 616.53-002.282

*Егорова О.А., Агафонова Е.В., Круглова Л.С.***КОМОРБИДНОСТЬ ПРИ РОЗАЦЕА***ФГБУ ДПО «Центральная Государственная Медицинская Академия» Управления Делами Президента РФ, кафедра дерматовенерологии и косметологии.*

**Аннотация.** В статье представлены актуальные данные по этиологии розацеа, основные аспекты патогенеза, клинические формы в виде классификационной таблицы. Отражена значимость мультифакторности дерматоза, необходимость изучения общих механизмов развития розацеа и сопутствующих заболеваний, выявлены общие факторы риска, что на практике может способствовать как более эффективному лечению пациентов с розацеа и улучшению качества жизни, так и уменьшению риска развития у них сопутствующих патологий, которые могут повлечь развитие нежелательных последствий и уменьшение продолжительности жизни.

**Ключевые слова:** розацеа, дерматоз, мультифакторное заболевание, коморбидность, сопутствующие заболевания, этиология, патогенез, качество жизни.

*Egorova O.A., Agafonova E.V., Kruglova L.S.***COMORBIDITY IN PATIENTS WITH ROSACEA***FSBI of additional professional education «Central state Medical Academy» of presidential administration, Department of dermatovenerology and cosmetology.*

**Abstract.** In this article, current data on the etiology of rosacea, the main aspects of pathogenesis, clinical forms in the form of a classification table are presented. The importance of the multifactoriality of dermatosis and the need to study the general mechanisms of the development of rosacea and associated diseases are reflected, the identification of common risk factors, which in practice can contribute both to more effective treatment of patients with rosacea and to improving the quality of life, and to reduce the risk of developing concomitant pathologies that may entail development of undesirable consequences and a decrease in life expectancy. The data of several studies on the presence of accompanying pathologies are presented.

**Keywords:** rosacea, dermatosis, multifactorial disease, comorbidity, concomitant diseases, etiology, pathogenesis, quality of life.

В Древней Греции великий мыслитель и врач Гиппократ писал: «Осмотр тела - целое дело: он требует знания, слуха, обоняния, осязания, языка, рассуждения». Он, наперекор своим противникам, был убежден в необходимости поиска глубоко спрятанной причины болезни, а не устранения лишь ее симптомов. Это высказывание вполне применимо для розацеа. На протяжении многих лет, ученые и врачи занимаются поиском той самой или тех самых причин, что бы лечение сводилось к устранению патологий, приводящих к розацеа. В настоящее время полностью вылечить заболевание не удастся, так как терапия больше направлена на коррекцию симптомов розацеа. Ситуация

осложняется коморбидностью данного дерматоза, что, в свою очередь, подчеркивает непростую природу заболевания. Однако, необходимо отметить, что за последние годы появилось много научных работ, направленных на поиски истинных причин и целевого лечения розацеа.

Проблемой влияния коморбидности на клиническое течение основного соматического заболевания, эффективность медикаментозной терапии, ближайший и отдаленный прогноз больных занимались талантливые клиницисты и ученые различных медицинских специальностей во многих странах мира. Среди них: М.Н. Kaplan (1974) [11], Т. Pincus (1986) [12], М.Е. Charlson (1987) [13],



F.G. Schellevis (1993) [14], H.C. Kraemer(1995) [15], M. van den Akker (1996) [16], M. Fortin (2004) и A. Vanasse(2004) [17], Л.Б. Лазебник (2005) [18], Л.А. Лучихин (2010) [19] и многие другие.

Розацеа - мультифакторное хроническое воспалительное заболевание, преимущественно кожи лица, неинфекционной природы, которое характеризуется развитием эритемы, телеангиоэктазий, папул, пустул, поражением глаз, формированием ринофимы, склонное к прогрессированию [1]. Эти клинические проявления могут оказывать существенное отрицательное влияние на качество жизни, а вовлеченность в патологический процесс глаз может привести к зрительной дисфункции с последующей инвалидизацией.

Считается, что заболевание впервые было описано французским доктором Guy de Chauliac в 14-ом столетии, который назвал его *goutterose* («розовая капля»), так же был применим другой термин *Pustule de vin* («прыщи от вина»), т.к. на тот момент причиной заболевания считалось злоупотребление спиртными напитками. В 1812 году в медицинской иностранной литературе впервые использовался термин «акнерозацеа» доктором Tomas Bateman. В современной дерматологической практике общепринятым является термин «розацеа» (от латинского *rosaceous*-розовый) [2, 3].

Розацеа является одной из актуальных проблем в дерматологии. В современном мире, особенно в крупных городах, где работа и любая другая деятельность зачастую предполагает социальную активность, даже незначительные изменения на коже, характерные для начальной стадии розацеа, могут причинять пациентам немало дискомфорта. Это влечет за собой нарушение психоэмоционального статуса, склонность к депрессивно-тревожным расстройствам [4]. Большинство пациентов отмечают неуверенность в себе, подавленность, снижение настроения, апатию, признаки социофобии др. [5].

Розацеа - частое заболевание, которым страдают от 5 до 10% дерматологических больных с соотношением мужчин и женщин 1:4. [6]. Однако, на основании масштабного исследования, проведенного в Греции, K. Kyriakis было установлено, что мужчины и женщины страдают данным заболеванием в равной степени. Розацеа кожи лица во всем мире является наиболее актуальной патологией зрелого возраста. Так, в России на розацеа приходится около 5% от общего числа дерматологической па-

тологии, в США - 8-9%, в скандинавских странах и Германии - 7-10%. Первые проявления дерматоза приходится на 30-40 лет с достижением наиболее выраженной клинической картины в возрасте от 40 до 50 лет [7-9]. По данным Zhang H., Liao W., Chao W. et al. (2008) признаки заболевания в виде гиперемии кожи лица встречаются у 1,65% населения в возрасте от 12 до 20 лет.

Этиопатогенетические аспекты розацеа до конца не изучены и являются дискуссионными вопросами. Среди всех существующих гипотез можно выделить несколько ведущих факторов, которые способны как вызывать, так и поддерживать хроническое течение болезни. Многие авторы связывают возникновение розацеа с нарушениями в дермальном матриксе, с действием микроорганизмов, генетической предрасположенностью (случаи данного заболевания в семье встречаются у 30-40% пациентов [23]), с нарушением функции желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы, эндокринной и нервной систем, с изменением иммунного статуса [24]. Вышеперечисленное является преморбидным фоном течения розацеа. Установлено также множество факторов, увеличивающих риск развития розацеа. К ним можно отнести возраст, фототип кожи, воздействие УФ-излучения, частые стрессы, длительное пребывание в условиях высоких и низких температур, курение острая и горячая пища, косметика, физическая нагрузка [20-22].

В современной косметологии розацеа рассматривается как ангионевроз, преимущественно в зоне иннервации тройничного нерва. Основными в патогенезе можно выделить следующие нарушения: нейровегетативные, сосудистые и иммунные, к результатам взаимодействия которых можно отнести воспаление, неоангиогенез, оксидативный стресс, изменения в соединительной ткани дермы, нарушение барьерной функции кожи, микроорганизмы. Таким образом, триггеры способствуют возникновению цепочки нейрогенных реакций, которые вызывают вазодилатацию, активацию факторов врожденной иммунной системы (антимикробные пептиды) и системы адаптивного иммунитета (провоспалительные и противовоспалительные цитокины), что неизбежно ведет к развитию воспаления, а, следовательно, к повышению чувствительности кожи.

В начале заболевания клинические проявления характеризуются короткими проходящими эпизо-

дами эритемы, в дальнейшем развивается стойкая эритема. У пациентов с розацеа отмечается аномальный уровень различных протеинов, которые могут спровоцировать противовоспалительные механизмы и вызвать сосудистые нарушения, к которым можно отнести повышение активности клеточных образ-распознающих рецепторов (PRRs), Толл-подобные рецепторы типа 2 (TLR2). Активируясь в эпидермисе и в клеточных инфильтратах в дерме, они воздействуют на кератиноциты, сверхпродукцию калликреина сериновых протеаз (KLK5), аномальные формы кателицидина (LL-37), повышение уровня цитокинов и хемокинов, связанных с калликреин сериновыми протеазами - ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1, повышенную активность нейрососудистых рецепторов (в том числе, TRPV) и высвобождение нейромедиаторов.

В последние годы большое внимание уделяется именно роли кателицидинов в развитии розацеа. Кателицидины – семейство многофункциональных белков, которые обеспечивают защиту первой линии в коже против инфекционных агентов, влияя на местные воспалительные реакции и ангиогенез путем непосредственного воздействия на эндотелиоциты и иммунитет кожи. У больных розацеа в коже лица в 10 раз повышен уровень кателицидинов и в 10 000 раз повышен уровень протеаз в роговом слое, которые активируют кателицидины.

Ранее одну из ведущих ролей в патогенезе розацеа присваивали клещу *Demodex*, но исследования последних лет доказали, что его роль не первична, а повышенное количество колоний является следствием повышения местной температуры на поврежденном участке, что в свою очередь является благоприятной средой для обитания данных микроорганизмов.

Важным аспектом патогенеза розацеа является повышенная чувствительность кожи, что обусловлено повышением ТЭПВ (трансэпидермальная потеря воды), уменьшением гидратации кожи, активацией нервных окончаний (Р субстанция) и проявляется чувством стянутости, повышенной чувствительностью к наружным препаратам [25].

Клинические проявления розацеа многообразны, лечение комплексное, сложное и отличается разнообразием патогенетических подходов. Оценка тяжести заболевания зависит от клинических стадий дерматоза. Для уточнения стадийности розацеа часто применяется система, которую предложили Kligman и Plewig. В этой системе, для пациентов с розацеа, на каждой стадии характерна опре-

деленная симптоматика.

1 стадия, характерно: цианоз или эритема, продолжающаяся от нескольких часов до нескольких дней, возможны такие клинические проявления как телеангиоэктазии и чувствительность кожи, спровоцированная местными факторами (косметика, лекарственные средства).

2 стадия, характерно: к симптомам первой стадии добавляются папулы и пустулы, не проходящие длительное время (несколько недель и более), очаги которых, как правило распространяются на значительную поверхность лица, кожу головы, шею, зону декольте.

3 стадия, характерно: присутствие крупных воспалительных узлов, при которых у пациентов часто отмечаются фурункулоидные инфильтрации, а также гиперплазия ткани. Контуры лица могут меняться, особенно у пациентов с ринофимой [25, 27, 28].

В 2002 году был опубликован доклад, в котором отражается стандартная классификация розацеа. Его разработал экспертный комитет по классификации и стадированию дерматоза Национального общества по исследованию розацеа (США) [26,27]. Были определены первичные и вторичные признаки розацеа и выделены четыре основных клинических формы розацеа: эритематозно-телеангиэктатическую, папулопустулезную, фиматозную и глазную (офтальморозацеа), а также дополнительно было указано на возможный glandулярный вариант розацеа (табл. 1).

Течение дерматоза нередко сопровождается преморбидным фоном: различными проявлениями в нарушении работы пищеварительной системы, нейроэндокринными расстройствами, влиянием экзогенных, триггерных факторов, в том числе участием *Demodex folliculorum* и ассоциированный с ним *Bacillus oleronius* [29,30]. К факторам риска относят генетическую предрасположенность, а также первый и второй тип фоточувствительности по Фитцпатрику [31].

Важно учитывать наличие сопутствующих патологий при розацеа, которые могут являться просто фоном, отягощать течение дерматоза, возникать синхронно с развитием розацеа или в более отсроченный промежуток времени, тем самым косвенно проводя параллели между многочисленными патологиями систем организма и розацеа.

За последнее десятилетие было проведено немало исследований на эту тему.

Таблица 1

## Клинические формы розацеа

Формы	Симптомы
Эритематозно-телеангиэктатическая	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Длительное покраснение кожи после воздействия провоцирующего фактора, обычно в центре лица, но иногда захватывает и другие участки тела, в том числе кожу груди.</li> <li>– Чувствительность к местным препаратам в виде жжения, покалывания и/или зуда.</li> <li>– Наличие кожи с тонкой текстурой, лишенной смазки кожным салом.</li> <li>– Со временем могут развиваться шелушение и телеангиэктазия.</li> </ul>
Папуло-пустулезная	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ярко-красная окраска центральной части лица.</li> <li>– Наличие маленьких папул с крошечными пустулами.</li> <li>– Кожа вокруг глаз не поражена.</li> <li>– Приливы и телеангиэктазия менее выражены, чем при эритематозно-телеангиэктатической форме.</li> </ul>
Фиматозная	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Наличие толстой сальной кожи с неравномерной узловатой поверхностью.</li> <li>– Разрастание или гиперплазия («фима») возможны на: з носу (ринофима) з подбородке (гнатофима) з лбу (ретофима) з ушных раковинах (отофима) з веках (блефарофима).</li> </ul>
Глазная	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Поражение периорбитальной кожи с блефаритом и конъюнктивитом.</li> <li>– Глазные признаки могут включать интерпальпебральную конъюнктивальную гиперемию, телеангиэктазию, раздражение и сухость.</li> <li>– Жжение, покалывание или зуд в глазах – Чувствительность к свету.</li> <li>– Ощущение инородного тела.</li> </ul>
Гландулярный вариант	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Чаще встречается у мужчин.</li> <li>– Наличие толстой сальной кожи.</li> <li>– Наличие отежных папул и отдельных от них пустул.</li> <li>– Вариабельное наличие узловато-кистозных очагов.</li> <li>– Обычно отсутствие чувствительности к местным препаратам, отсутствие жжения и покалывания.</li> <li>– Отсутствие очагов вокруг глаз.</li> <li>– Вариабельное развитие ринофимы.</li> <li>– Часто в анамнезе тяжелое акне в подростковом возрасте.</li> </ul>

Источник: доклад Экспертного комитета по классификации и стадированию розацеа Национального общества исследования розацеа США [26].

Так, например, по результатам широкомасштабного исследования, датскими учеными были получены следующие результаты: [32]

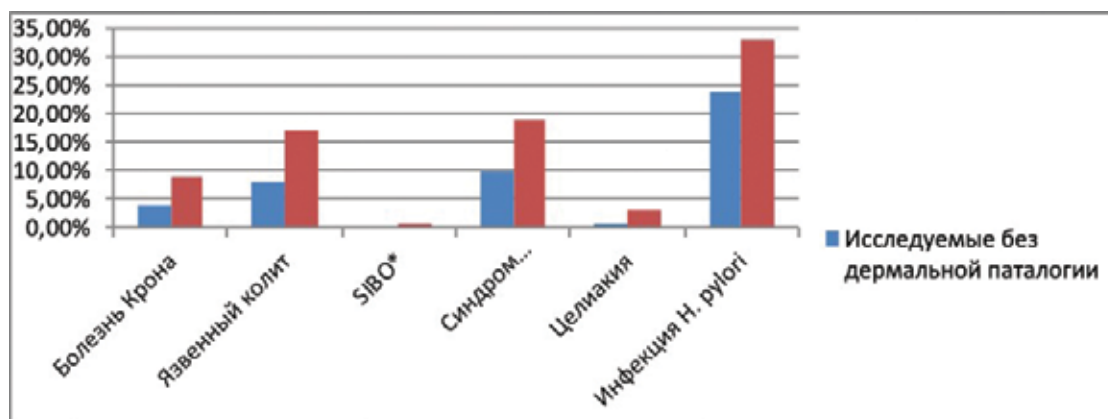


Рис 1. Распространенность желудочно-кишечных патологий у пациентов с розацеа и общей популяции.

Исходя из результатов, указанных в диаграмме можно отметить значительное превалирование указанных патологий ЖКТ у пациентов с розацеа, нежели у людей, неотягощенных кожной патологией.

В дерматологическом исследовании российских ученых, в котором приняли участие 97 женщин

больных розацеа, также были выявлены болезни желудочно-кишечного тракта (57,7%), и, кроме этого, заболевания эндокринной системы (18,6%), заболевания ЛОР-органов (14,4%), болезни органов дыхания (6,2%), гипертоническая болезнь 1-2 стадии (27,0%), варикозное расширение вен ниж-

них конечностей (22,7%), заболевания опорно-двигательного аппарата (14,4%). У 46,4% женщин в анамнезе отмечались заболевания мочеполовой системы. Среди перенесенных оперативных вмешательств у пациентов встречалось: аппендэктомия – у 8 пациентов, холецистэктомия – у 9 пациентов, флебэктомия – у 6 пациентов, миомэктомия – у 10 пациентов, экстирпация матки и её придатков – у 4 пациентов. У 39,2% больных наблюдалось сочетание более двух различных нозологий? (патологий) [33]. Это, в свою очередь, подчеркивает отсутствие изолированности дермальной симптоматики у пациентов с розацеа.

В другом недавнем исследовании российских докторов, в котором под наблюдением находились 36 пациентов с диагнозом розацеа, у 100% были выявлены патологии желудочно-кишечного тракта, у 18 человек (50%) аллергические заболевания, либо анамнестический указания на них. Иная интеркуррентная патология встречалась в единичных случаях. В ходе исследования подтвердилась значительная связь розацеа с патологиями ЖКТ, а также значимая роль аллергических заболеваний при хроническом дерматозе, что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения в этом направлении [34].

Ряд исследований показал четкую связь розацеа и мигрени, что подтверждает роль сосудистой патологии в патогенезе данного заболевания [35,36]. Мигрень встречается в 2-3 раза чаще у пациентов с розацеа, особенно у женщин в состоянии перименопаузы, однако причины данного феномена на сегодняшний день не ясны [37]. По данным еще одного масштабного исследования М. Gupta и соавторов обнаружена связь между розацеа и депрессией. Так, на основании исследований, проведенных в США в 1995-2002 гг., у амбулаторных пациентов выявлено, что риск развития депрессии на фоне существующей розацеа выше, чем без нее и составляет 4,81 ( $p=0,013$ ) [38].

Общенациональное исследование, проведенное в Дании, выявило риск развития болезни Паркинсона у пациентов с розацеа. В исследование включались все жители Дании в возрасте 18 лет и старше с января 1997 г. по декабрь 2011 г. Из 5404692 лиц, включенных в исследуемую выборку, у 22 387 была диагностирована болезнь Паркинсона. Заболеваемость Паркинсонизмом на 10 000 пациентов составила 3,54 (95% ДИ 3,49–3,59) среди пациентов общей популяции и 7,62 (95% ДИ 6,78–8,57) среди пациентов с розацеа. Отношение частот заболеваемости болезнью Паркинсона с поправками составило

1,71 (95% ДИ 1,52–1,92) среди пациентов с розацеа по сравнению с общей популяцией. Было выявлено двукратное повышение риска развития болезни Паркинсона среди пациентов с офтальморозацеа (отношение частот заболеваемости с поправками 2,03 (95% ДИ 1,67–2,48)), в то время как лечение тетрациклином приводило к уменьшению риска развития Паркинсонизма (отношение частот заболеваемости с поправками 0,98 (95% ДИ 0,97–0,99)) [39].

Сегодня, по мнению большинства ученых, розацеа является скорее поддающимся лечению, нежели полностью излечимым заболеванием. Конечной целью терапевтических мероприятий при розацеа является улучшение качества жизни пациентов, что достигается путем уменьшения выраженности симптомов заболевания и достижение клинической ремиссии, а также профилактики обострений процесса и увеличения периода ремиссии.

Основными требованиями к терапии розацеа являются: 1) устранение провоцирующих факторов; 2) обеспечение адекватного комплексного ухода за кожей; 3) фотозащита; 4) медикаментозная терапия; 5) аппаратные методы лечения [24].

Таким образом, анализ многочисленных исследований российских и зарубежных специалистов выявил многочисленные сопутствующие заболевания у больных с розацеа, а также параллели между дерматозом и наличием патологий в других системах. Кроме этого, выявил болезни, связи с розацеа которых неопровержимы: заболевания желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы, ЛОР-органов, дыхательной системы, сердечно-сосудистой системы, иммунной системы (аллергические заболевания) и др., показал связь розацеа с мигренями и роль дерматоза в развитии болезни Паркинсона. Все вышеперечисленное отражает значимость коморбидности при розацеа и необходимость дальнейшего изучения общих механизмов развития розацеа и сопутствующих заболеваний, выявление общих факторов риска. Все это на практике может способствовать как более эффективному лечению пациентов с розацеа и улучшению качества жизни, так и уменьшению риска развития у них сопутствующих патологий, которые могут повлечь развитие нежелательных последствий и уменьшение продолжительности жизни.

### *Литература*

1. Rolleston J. D. A. Note on the Early History of Rosacea. Proc R Soc Med 1933; 26 (4): 327—329.

2. Барабанов Л.Г., Музыченко А.П. Современный взгляд на этиопатогенез розацеа ARS MEDICA. 2010 № 8 124—12.
3. Reinholz M, Tietze JK, Kilian K, et al., 2013
4. Su D, Drummond P., 2012
5. Потекаев Н.Н., Хамаганова И.В., Новожилова О.Л., Лебедева Г.А. Эпидемиология розацеа. 2016; 15 (1): 4–7.
6. Адаскевич В.П. Акне вульгарные и розовые. М.: Медицинская книга, Н. Новгород: НГМА, 2003; с. 45.
7. Курдина М. Розацеа (этиология, патогенез, клиника, лечение). Эстет. медицина. 2005; III (4): 366–73.
8. Zuber TJ. Rosacea. Prim Care 2000; 27: 309–18.
9. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных розацеа. Москва- 2015г.
10. Kaplan M.H, Feinstein A.R. The importance of classifying initial comorbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus Journal Chronic Disease, 1974; 27:387-404, 1974.
11. Pincus T, Callahan L.F. Taking mortality in rheumatoid arthritis seriously: Predictive markers, socioeconomic status and comorbidity J. Rheumatol, 1986; Vol.13, P841-845.
12. Charlson M.E., Sax F.L. The therapeutic efficacy of critical care units from two perspectives: a traditional cohort approach vs a new case-control methodology. J Chronic Dis. 1987;40(1):31-9.
13. Schellevis F.G., Velden J. vd, Lisdonk E. vd Comorbidity of chronic diseases in general practice. J Clin Epidemiol, 1993; 46:469-473.
14. Kraemer H.C. Statistical issues in assessing comorbidity. Stat Med, 1995; 14:721-723.
15. van den Akker M., Buntinx F., Roos S., Knottnerus J.A.. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of the literature. Eur J Gen Pract, 1996; 2(2):65-70.
16. Fortin M., Lapointe L., Hudon C., Vanasse A., Ntetu A.L., Maltais D. Multimorbidity and quality of life in primary care: a systematic review. Health Qual Life Outcomes. 2004 Sep 20;2:51.
17. Лазебник Л. Б. Полиморбидность и старение. Новости медицины и фармации 1(205), 2007.
18. Лучихин Л. А. Коморбидность в ЛОР-практике. Вестник оториноларингологии, 2010; № 2, С.79-82.
19. Tan J., Berg M. Rosacea: Current state of epidemiology. J Am Acad Dermatol 2013; 69: 27—35.
20. Kyriakis K. P. et al. Epidemiologic aspects of rosacea. J Am Acad Dermatol 2005; 53 (5): 918—919.
21. Lehmann P. Rosacea. Clinical features, pathogenesis and therapy. Hautarzt 2005; 56: 871—885.
22. Jansen T. Clinical presentations and classification of rosacea. Ann Dermatol Venereol 2011; 138: 192—200.
23. Прохоренков В.И., Михель Д.В., Гузей Т.Н. Клиническая дерматология и венерология. 2015. Т. 13. № 1. С. 4-11.
24. Круглова Л.С., Мурашкин Н.Н., Стенько А.Г., Агафонова Е.В. Рекомендации по применению ивермектина и бримонидина тартрата при различных подтипах розацеа. Москва, 2018.
25. Адаскевич В. П. Диагностические индексы в дерматологии. М.: Издательство Панфилова, Бином. Лаборатория знаний. 2014. С. 261–271.
26. Wilkin J., Dahl M., Detmar M. et al. Standard classification of rosacea: report of the National Rosacea Society expert committee on the classification and staging of rosacea. J Am Acad Dermatol. 2002. № 46. P. 584–587.
27. Адаскевич В. П., Козин В. М. Кожные и венерические болезни. М.: Мед. лит. 2006. С. 345–351.
28. Plewig G., Kligman A. M. Rosacea. Acne and Rosacea, 3d edn. Berlin: Springer-Verlag. 2000. P. 456–501.
29. Адаскевич В.П., 2003;
30. Lacey N et al., 2007
31. Chosidow O, Cribier B. Epidemiology of rosacea: updated data. Ann Dermatol Venereol. 2011; 138(Suppl 3): 179-83. DOI: 10.1016/S0151-9638(11)70077-1
32. Egeberg A, Weinstock LB, Thyssen EP et al. Rosacea and gastrointestinal disorders: a population-based cohort study. Br J Dermatol. 2017; 176(1): 100-6. DOI: 10.1111/bjd.14930.
33. Кондратьева Ю.С., Ведлер А.А., Козлова М.А., Петренко Т.П. Дерматология в России. 2018. № S1. С. 86-87.
34. Кашеваров Д.Ф. Дерматология в России. 2018. № S1. С. 74.
35. Spoendlin J., Voegel J. J., Jick S. S. et al. Migraine, triptans, and the risk of developing rosacea: A population-based study within the United Kingdom. J Am Acad Dermatol 2013; 69: 399—406.
36. Spoendlin J., Schneider C., Jick S. S. et al. Migraine in patients with rosacea. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2011; 20: 199—200.
37. Berg M., Liden S. Postmenopausal female rosacea patients are more disposed to react with migraine. Dermatology 1996; 193 (1): 73—74.
38. Gupta M. A., Gupta A. K., Chen S. J. et al. Comorbidity of rosacea and depression: an analysis of the National Ambulatory Medical Care Survey and National Hospital Ambulatory Care Survey — Outpatient Department data collected by the U. S. National Center for Health Statistics from 1995 to 2002. Br J Dermatol 2005; 153 (6): 1176—1181.
39. Alexander Egeberg, Peter Riis Hansen, Gunnar H. Gislason, Jacob P. Thyssen. Exploring the Association Between Rosacea and Parkinson Disease. JAMA Neurology, 2016г.

---

**Контакты авторов:**

Круглова Л.С.

e-mail: tarasenko.o@medinform.ru

**Конфликт интересов:** отсутствует

УДК 618.11.006.2:616.5

*Круглова Л.С., Грязева Н.В.*

## СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ С ПОЗИЦИИ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГА

ФГБУ ДПО «Центральная Государственная Медицинская Академия» Управления Делами Президента РФ, кафедра дерматовенерологии и косметологии.

**Аннотация.** Данная статья является обзором литературы, посвященным дерматологическим проявлениям синдрома поликистозных яичников и способам их коррекции. Представлено определение, этиология, основные патогенетические звенья СПКЯ, возможные клинические проявления с упором на дерматологическую симптоматику, описаны Роттердамские критерии постановки диагноза СПКЯ, а также дана подробная характеристика современных топических и системных методов лечения по группам препаратов.

**Ключевые слова:** синдром поликистозных яичников, гиперандрогения, гирсутизм, акне, алопеция.

*Kruglova L.S., Gryazeva N.V.*

## POLYCYSTIC OVARY SYNDROME FROM THE POSITION OF DERMATOVENEROLOGIST

FSBI of additional professional education «Central state Medical Academy» of the presidential Administration of the Russian Federation Department of dermatovenerology and cosmetology.

**Abstract.** This article is a literature review about dermatological manifestations of the polycystic ovary syndrome and the ways of their correction. The definition, etiology, the main pathogenetic links of PCOS, the possible clinical manifestations with an emphasis on dermatological symptoms are presented, the Rotterdam criteria for the diagnosis of PCOS are described, and the detailed description of modern topical and systemic methods of treatment by groups of preparations is given.

**Keywords:** polycystic ovary syndrome, hyperandrogenia, hirsutism, acne, alopecia.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является одним из наиболее частых заболеваний, встречающихся у женщин репродуктивного возраста. Данное заболевание с неизвестной этиологией характеризуется тремя основными признаками: гиперандрогения, хроническая ановуляция, УЗ картина поликистозных яичников. У женщин с СПКЯ повышен риск системных заболеваний, включающих сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания, рак эндометрия, obstructive апноэ сна, неалкогольный стеатогепатоз, психические нарушения.

Клиницисты, занимающиеся лечением данного заболевания, всегда должны понимать потенциальные риски для пациенток. Дерматологи зачастую являются первыми специалистами, которые сталкиваются с этими пациентками из-за клинических проявлений гиперандрогении и инсулинорезистентности, и играют важную роль в постановке диагноза и лечении.

В 1935 году доктора Ирвинг Штейн и Микаэл Левенталь описали феномен, при котором у 7 женщин

была ановуляция и поликистозные яичники, обнаруженные во время хирургического вмешательства [1]. Это состояние получило название синдром Штейна-Левенталь, позднее было переименовано в синдром поликистозных яичников. С тех пор проводилось 2 главных пересмотра этого заболевания: в 1990 году Национальным Институтом Здоровья (НИИ) (предполагает для постановки диагноза наличие олиго или ановуляции, и биохимическую или клиническую картину гиперандрогении). И в 2003 году, так называемые Роттердамские критерии, которые расширили понятие СПКЯ и количество критериев: 2 из 3. Олиго или ановуляция, биохимические или клинические признаки гиперандрогении и ультразвуковые признаки поликистоза яичников [2]. Важно отметить, что для постановки диагноза СПКЯ необходимо исключить другие причины ановуляции и гиперандрогении, такие как врожденная гиперплазия надпочечников, синдром Кушинга, андрогенсекретирующие опухоли.

В соответствии с Роттердамскими критериями выделяют 4 типа СПКЯ (Таблица 1).

Таблица 1

## Типы СПКЯ

Тяжелый СПКЯ	61 %	Нерегулярная менструация, поликистозные яичники, гиперандрогения, гиперинсулинемия
Гиперандрогения и хроническая ановуляция	7%	Нерегулярная менструация, нормальные яичники, гиперандрогения, гиперинсулинемия
Овуляторный СПКЯ	16 %	Нормальная менструация, поликистозные яичники, гиперандрогения, гиперинсулинемия
Легкий СПКЯ	16%	Нерегулярная менструация, поликистозные яичники, небольшая гиперандрогения, нет гиперинсулинемии

Распространённость СПКЯ у женщин репродуктивного возраста составляет от 6,5% до 8% [3].

Этиология неизвестна, но считается, что ранняя встреча с избытком андрогенов в матке или во время неонатального периода ассоциирована с развитием СПКЯ в последующей жизни [4]. Кроме факторов окружающей среды, играют роль генетические факторы, найдены гены, ассоциированные с формированием инсулинорезистентности и андрогенпродукции (цитохром P450c17, цитохром P450c11a, субстрат инсулинового рецептора 1) [5].

СПКЯ это комплексное заболевание, которое приводит к репродуктивным и метаболическим нарушениям. Патогенез до конца не ясен, однако выделены ключевые звенья. Гипоталамус секретирует гонадотропин-релизинг гормон с увеличенной частотой [6]. Это обусловлено дефектом регуляции или низким уровнем прогестерона. Прогестерон замедляет регуляцию секреции ГТРГ, то есть низкий прогестерон повышает секрецию ГТРГ [7].

Повышение частоты секреции ГТРГ стимулирует переднюю долю гипофиза к секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) больше, чем фолликуло-стимулирующего (ФСГ) [7].

ЛГ стимулирует тека-клетки яичника к синтезу андростендиона. Андростендион либо конвертируется в тестостерон, либо в эстроген под воздействием ароматазы. ФСГ стимулирует гранулезные клетки. Поскольку перевес в сторону синтеза ЛГ, продуцируются андрогены, которые обладают многочисленными локальными и системными эффектами. Они останавливают развитие фолликула, что объясняет наличие большого количества недозревших фолликулов в яичниках [7].

Андрогены также приводят к развитию гирсутизма, акне, ожирения. Андрогены частично конвертируются в эстрогены, которые, в свою очередь, приводят к росту эндометрия, что при отсутствии прогестерона вызывает риск гиперплазий и развития опухоли.

Эстрогены также ингибируют секрецию ФСГ пе-

редней долей гипофиза, что приводит к повышенной секреции ЛГ.

Инсулин – это еще один гормон, играющий роль в патогенезе СПКЯ. Инсулин, как и ЛГ стимулирует тека-клетки яичника к синтезу андрогенов. Инсулин также ингибирует в печени синтез глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), что повышает уровень свободного тестостерона. В результате уровень андрогенов еще более повышается. Также ожирение играет важную роль в патогенезе. Ожирение приводит к инсулинорезистентности, дальнейшей продукции андрогенов. Андрогены приводят к абдоминальному типу ожирения, так порочный круг замыкается. Снижение веса размыкает этот круг, восстанавливает овуляцию, уменьшает уровень инсулина и тестостерона [8].

СПКЯ имеет множество клинических проявлений: гиперандрогения, хроническая ановуляция, УЗ картина поликистоза яичников, инсулинорезистентность, сердечно-сосудистые заболевания, обструктивное апноэ сна, неалкогольный стеатогепатоз, психические нарушения (Таблица 2).

Таблица 2

## Клинические проявления СПКЯ

Система	Проявления
Эндокринная	СД 2 типа, аменорея, гиперандрогения
Репродуктивная	Бесплодие, гиперплазия эндометрия/рак
Кардиоваскулярная	Заболевания сердца, дислипидемия, гипертензия
Кожа	Гирсутизм, акне, алопеция, чернеющий акантоз, акрохордоны, стрии
Гастроинтестинальная	Неалкогольный стеатогепатоз
Легкие	Обструктивное апноэ сна
Психиатрия	Депрессия, тревожность

### *Гиперандрогения*

Это один из самых важных диагностических симптомов СПКЯ, имеющий наибольшее отношение к дерматологам. Клинические признаки включают гирсутизм, акне, себорею, реже выпадение волос. Любой из этих признаков в комплексе с нерегулярными менструациями должен насторожить врача в отношении постановки диагноза СПКЯ. Необходимо назначить анализы крови на общий и свободный тестостерон, ГСПГ, дегидроэпиандростендион сульфат (ДГЭА сульфат), пролактин, УЗИ малого таза. У 2/3 женщин с СПКЯ повышен уровень общего тестостерона [9].

Тем не менее, именно повышение свободного тестостерона является более чувствительным маркером гиперандрогении. [10]. Признаки маскулинизации, такие как огрубление голоса, увеличение мышечной массы, прогрессирующий гирсутизм редко встречаются при СПКЯ, и более характерны для андроген секретирующих опухолей. Признаки избытка андрогенов обычно проявляются во время полового созревания, но могут быть и позднее, особенно при наборе веса. Гирсутизм всегда предполагает под собой гиперандрогению. Волосы растут над верхней губой, подбородке, сосках, груди, спине, внизу живота. 60% женщин с СПКЯ имеют гирсутизм [11].

У женщин с гирсутизмом повышена активность 5 альфа редуктазы, которая стимулируется локально андрогенами, инсулином и инсулиноподобным фактором роста [12]. Повышенный уровень 5 альфа редуктазы ускоряет конверсию тестостерона в дегидротестостерон, который и стимулирует рост волос.

*Акне* - это еще одно частое клиническое проявление СПКЯ. В сравнении с нормальным подростковым акне, женщины с СПКЯ имеют воспалительные элементы в области нижней трети лица, шее, груди, спине. Все женщины с средним и тяжелым акне должны пройти обследование на СПКЯ, потому что у 19-37% обнаруживается СПКЯ [13].

Акне, манифестирующее или персистирующее в зрелом возрасте и рефрактерное к терапии всегда должно наводить на мысль о СПКЯ. Андрогены яичников и надпочечников, андростендион, тестостерон, ДГЭА, ДГЭА сульфат стимулируют продукцию комедонов путем связывания с рецептором андрогенов на волосяном фолликуле, что увеличивает размер сальной железы, активирует продукцию сального секрета и вызывает избыточную кератинизацию [14]. Гиперпродукция сального секрета

приводит к избыточному росту *Propionibacterium asnes* и к появлению воспалительных элементов. 5 альфа редуктаза играет важную роль в локальных эффектах андрогенов. Гетерогенность фермента (изоэнзим типа 1 и 2) объясняет разнонаправленность дерматологических проявлений гиперандрогении. Изоэнзим типа 1 находится в сальных железах, типа 2 в волосяных фолликулах. Выраженность клиники зависит от активности этих изоферментов. Уровни андрогенов в сыворотке не коррелируют с выраженностью симптомов гирсутизма и акне – чувствительность рецепторов и локальная концентрация андрогенов играет более важную роль [30]. Это объясняет тот факт, почему многие женщины с гирсутизмом и акне не имеют выраженных эндокринопатий.

*Алопеция* – важный клинический симптом гиперандрогении. Андрогены стимулируют конверсию терминальных фолликулов в vellusные волосы и снижают процент волос в анагене. Это связано с локальным повышением уровня 5 альфа редуктазы и количества андрогеновых рецепторов одновременно со снижением цитохрома P450, который снижает конверсию тестостерона в эстроген [15]. У женщин с СПКЯ алопеция не такой частый клинический симптом. Поэтому важно исключить сначала другие причины выпадения волос, аномалии щитовидной железы, дефицит железа, гнездная алопеция, телогеновая алопеция. Алопеция при СПКЯ локализуется в центральной части головы с заходом на лобную часть, реже проявляется по мужскому типу – в лобно-височной области.

### *Хроническая ановуляция и эндометриальный рак*

СПКЯ главная причина ановуляторного бесплодия. У женщин возникает либо олигоменорея (9 месяцев в году), либо дисменорея (перерыв более 3 месяцев). Обычно эти нарушения возникают во время менархе, иногда позже, во время резкого набора веса. У женщин с ожирением в анамнезе, которые похудели, обычно восстанавливается менструальный цикл [16].

Яичники стимулируются ЛГ, что приводит к секреции андрогенов. Андрогены останавливают созревание фолликула, поэтому овуляции нет. Уровень эстрогенов высокий, циклического синтеза прогестерона нет. Прогестерон в норме ингибирует пролиферацию и дифференцировку эндометрия. Постоянная стимуляция эндометрия эстрогенами без антагонистического действия прогестерона приводит к гиперплазии эндометрия и аденокарциноме. Также на мутагенез эндометрия



вливают гиперинсулинемия, повышенный уровень ИФР-1, ожирение [17].

#### *Поликистозные яичники*

Согласно Роттердамским критериям 2003 года, СПКЯ ставится при наличии более 12 фолликулов в каждом яичнике (2-9 мм в диаметре) и/или увеличенный объём яичника (более 10 мл). В общей популяции женщин с нормальным менструальным циклом и без критериев СПКЯ 16-25% имеют поликистозные яичники на УЗИ. СПКЯ имеют 92% с гирсутизмом, 87% с олигименореей, 82% женщин репродуктивного возраста с СД 2 типа [18].

#### *Метаболические нарушения*

Самое частое проявление СПКЯ это метаболический синдром, ожирение и инсулинорезистентность. 47% женщин с СПКЯ имеют метаболический синдром [42], 75% женщин – ожирение. Инсулинорезистентность также часто встречается – до 31% и в 7,5% – СД 2 типа [19].

Хотя гиперинсулинемия не является диагностическим критерием СПКЯ, инсулин играет очень важную роль в патогенезе ановуляции и гиперандрогении. Он стимулирует тека-клетки на продукцию тестостерона, подавляет секрецию ГСПГ. Кожные симптомы гиперинсулинемии это чернеющий акантоз, стрии и акрохордоны. Чернеющий акантоз представляет собой бахромчатые гиперпигментированные утолщенные чешуйки на сосках, шее, подмышках и в промежности. Повышенный инсулин связывается с рецепторами ИФР-1, стимулируя пролиферацию эпидермальных кератиноцитов и дермальных фибробластов. До 50% женщин с СПКЯ имеют чернеющий акантоз [20].

#### *Кардиоваскулярные заболевания*

У женщин с СПКЯ повышен риск кардиоваскулярных заболеваний. У пациенток с СПКЯ повышены концентрации в крови С-реактивного белка, гомоцистеина, васкулярного эндотелиального фактора роста, ингибитора активатора плазминогена-1. Кроме того, часто встречается кальцификация коронарной артерии [60]. Риск острой коронарной недостаточности повышен в 2 раза [21]. Тем не менее, данные о том, является ли сам по себе СПКЯ независимым фактором риска развития кардиоваскулярных событий, противоречивы. Эти пациентки должны наблюдаться по поводу ожирения, диабета, гиперлипидемии, гипертензии.

#### *Психические расстройства*

Около 10% женщин с СПКЯ страдают от психических расстройств. Основную роль в этом играют внешние изменения – гирсутизм, ожирение. Дер-

матологи должны насторожиться при наличии у пациентки клинических признаков СПКЯ, обусловленных гиперандрогенией и инсулинорезистентностью, так как они играют основную роль в ранней диагностике данного синдрома.

#### **Терапия СПКЯ**

Хотя пациенты с СПКЯ приходят к дерматологу с кожными проблемами, необходимо знать мультидисциплинарные подходы к решению этой проблемы. Решение о том, стоит ли начинать лечить отдельно дерматологические проявления СПКЯ, зависит от конкретной клинической ситуации. При легкой степени СПКЯ можно ограничиться местным лечением гирсутизма, акне и алопеции, без использования гормонов. [22].

#### *Изменение образа жизни*

Важную роль в лечении играет СПКЯ снижение веса, диета, упражнения. Однако, к сожалению, показано, это не влияет на проявления гирсутизма, акне [23], в отличие от других проявлений, таких как ожирение, инсулинорезистентность, дисменорея.

#### *Топическая терапия*

Лазерное удаление волос – основной способ борьбы с гирсутизмом, однако мало исследований проведено у пациентов именно с СПКЯ, поэтому данные по эффективности в сравнении с обычной популяцией ограничены. Тем не менее, доказано, что лазерное удаление волос улучшает качество жизни пациенток. Необходимо отметить, что лазерное удаление неэффективно у пациенток с непигментированными волосами. Кроме небольшого исследования с участием 52 человек по эффективности IPL лазера с одновременным приёмом метформина, исследований не проводилось [24].

#### *Миноксидил*

Миноксидил стимулирует рост волос путем вазодилатации, увеличивает пролиферацию клеток и синтез ДНК, повышает ангиогенез [25]. FDA одобрено 2 концентрации у мужчин – 2 и 5%, и только 2% у женщин. По эффективности именно у женщин с СПКЯ исследований в доступной литературе не обнаружено.

#### *Эфлорнитин гидрохлорид крем*

13,9% крем эфлорнитина гидрохлорида замедляет рост волос путем ингибирования орнитин декарбоксилазы, фермента, необходимого для созревания волосяного фолликула [26]. Исследований по эффективности у пациенток с СПКЯ не проводилось.

*Комбинированные оральные контрацептивы с прогестинами, полученными из 19-нортестостерона.*

КОК являются первой линией терапии при

СПКЯ у женщин, которые не пытаются забеременеть [27]. Они эффективно борются с дисменореей и гиперплазией эндометрия. КОК содержат низкодозированный этинилэстрадиол и синтетический прогестин, полученный из 19-нортестостерона. Он отличается от прогестинов дросперинона и ципротеронаацетата, которые являются антагонистами андрогеновых рецепторов.

Эти КОК работают по 3 направлениям. Эстроген стимулирует синтез ГСПГ печенью, снижая уровень свободного тестостерона в крови. Супрессия прогестином ЛГ снижает синтез андрогенов в яичниках. Прогестины конкурентно связывают 5-альфа редуктазу и рецепторы андрогенов [28].

Данный вид КОК эффективно используется при гирсутизме, акне. Однако они повышают риск тромбоза, инфаркта миокарда, рака молочной железы, инсулинорезистентности, дислипидемии [29].

*Комбинированные оральные контрацептивы с антиандрогенными прогестинами*

#### *Ципротерон ацетат*

Это стероидный антиандроген, который борется с ДГТ за связывание с рецептором андрогенов, что приводит к ингибированию 5-альфа редуктазы. Также он снижает продукцию тестостерона и андростендиона путем отрицательной обратной связи на гипоталамо-гипофизарную систему и ингибирование ЛГ. Применяется при акне и гирсутизме. Эффективность в лечении гирсутизма не доказана [30].

#### *Дроспиренон*

Обладает антиандрогенными и минералкортикоидными свойствами. Он блокирует синтез стероидов яичниками, уменьшает синтез андрогенов надпочечниками, блокирует периферические андрогеновые рецепторы в дерме. Риск развития тромбоза присутствует.

Эффективен при гирсутизме, хотя неодобрен по этому показанию FDA. С успехом используется для лечения акне, одобрен FDA [31].

*Неоральные контрацептивы (спиронолактон, финастерид)*

Спиронолактон- антагонист альдострон, обладает дозозависимой способностью конкурентно ингибировать рецепторы андрогенов. 3 мг дроспиренона эквивалентно 1 мг ципротерона ацетата и 25 мг спиронолактона. К нежелательным эффектам относятся гиперкалиемия, нарушения менструации, нагрубание молочных желез, головные боли [32].

Финастерид – это полученный из прогестерона ингибитор 5-альфа редуктазы, который блокирует конверсию тестостерона в ДГТ. Рекомендованная

доза 5 мг. К побочным эффектам относятся снижение либидо, головные боли, сухость кожи [33].

Наиболее часто при гирсутизме используют спиронолактон в дозе 100-200 мг в день. Доза 25-50 мг в комбинации с другими средствами (КОК) также является эффективной. Данные по эффективности спиронолактона при акне противоречивы. Исследования по эффективности при акне на фоне СПКЯ не проводились.

Ципротерона ацетат, спиронолактон, финастерид также с успехом применяется для лечения алопеции, хотя исследований по эффективности при СПКЯ не проводилось [34].

#### *Препараты, чувствительные к инсулину*

Метформин повышает уровень потребления периферической глюкозы, снижает всасывание глюкозы в кишечнике. Он наиболее хорошо изучен при СПКЯ. Однако из-за побочных эффектов со стороны ЖКТ он является препаратом 2 линии после спиронолактона и применяется у женщин с инсулинорезистентностью, или пытающихся забеременеть.

Данные по эффективности при дерматологических проявлениях СПКЯ противоречивы [35].

Тиазолидиндионы (ТЗД) подавляют глюконеогенез, повышая уровень потребления периферической глюкозы и снижая продукцию глюкозы печенью. Они эффективны при гирсутизме, но не используются из-за гепатотоксичности [36]. Они относятся к препаратам 2 линии после метформина.

#### **Рекомендации по лечению**

##### *Гирсутизм*

Результаты различных исследований говорят о равной эффективности КОК. В качестве терапии первой линии рекомендованы КОК с антиандрогенной активностью. Эффект наступает с 6 месяца. При необходимости стоит добавить спиронолактон в дозе 50 мг. Спиронолактон всегда должен назначаться вместе с КОК, чтобы избежать тератогенного эффекта на плод и нарушения менструального цикла. Необходимо через месяц после назначения проверить уровень калия в крови. Его нельзя назначать с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, высокими дозами противовоспалительных препаратов. Не рекомендовано назначать финастерид до назначения спиронолактона. При отмене терапии гирсутизм возвращается [37].

##### *Акне*

Пациентам, которые не отвечают на топическую терапию, назначают КОК. КОК являются препаратами по сравнению с антибиотиками. Если в течение 3 месяцев эффекта от КОК нет, добавляют

спиронолактон в дозе 50 мг в день. Финастерид не рекомендован [38].

Антибиотики рекомендованы как препараты 2 линии для кратковременного назначения при неэффективности гормональной терапии. Нет исследований, посвященных сравнению антибактериальной и гормональной терапии при акне на фоне СПКЯ, однако есть 1 исследование, указывающее на эффективность изотретиноина при СПКЯ. Тем не менее, уровень рецидивов акне по прошествии 2 лет после терапии гораздо выше, чем в обычной популяции [39]. Изотретиноин рекомендован в случаях, если неэффективна гормональная терапия, спиронолактон и антибиотики.

Несмотря на то что эффективность метформина при акне и гирсутизме у пациентов с СПКЯ изучалась мало, он все-таки показал свою эффективность и безопасность у пациенток с инсулинорезистентностью и пытающихся забеременеть [40]. Тиазолидиндионы не рекомендованы к применению вообще. Требуется больше исследований, посвященных комбинированному приему метформина и КОК для лечения проявлений СПКЯ.

### Литература

- Stein FI, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181-91.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19-25.
- Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2745-9.
- Barnes RB, Rosenfield RL, Ehrmann DA, Cara JF, Cuttler L, Levitsky LL, et al. Ovarian hyperandrogenism as a result of congenital adrenal virilizing disorders: evidence for perinatal masculinization of neuroendocrine function in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1328-33.
- Azziz R, Kashar-Miller MD. Family history as a risk factor for the polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13(suppl 5):1303-6.
- Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, Filicori M, Crowley WF Jr. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;6:165-72.
- Balen AH. Hypersecretion of luteinizing hormone and the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1993;8(suppl 2):123-8.
- Clark AM, Ledger W, Galletly C, Tomlinson L, Blaney F, Wang X, et al. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod* 1995;10:2705-12.
- Sung YA, Oh JY, Chung H, Lee H. Hyperandrogenemia implicated in both the metabolic and reproductive morbidities of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2014;101:840-5.
- Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. *Fertil Steril* 2005;83:1717-23.
- Conway GS, Honour JW, Jacobs HS. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clin Endocrinol* 1989;30:459-70.
- Archer JS, Chang RJ. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:737-54.
- Borgia F, Cannavo S, Guarneri F, Cannavo SP, Vaccaro M, Guarneri B. Correlation between endocrinological parameters and acne severity in adult women. *Acta Derm Venereol* 2004;84:201-4.
- Thiboutot D, Chen W. Update and future of hormonal therapy in acne. *Dermatology* 2003;206:57-67.
- Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev* 2000;21:363-92.
- Yildiz BO. Diagnosis of hyperandrogenism: clinical criteria. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20:167-76.
- Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M, Longo RA. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2-6.
- Dockerty MB, Jackson RL. The Stein-Leventhal syndrome: analysis of 43 cases with special reference to association with endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1957;73:161-73.
- Giudice LC. Endometrium in PCOS: Implantation and predisposition to endocrine CA. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20:235-44.
- Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries—a common finding in normal women. *Lancet* 1988;1:870-2.
- Farquhar CM, Birdsall M, Manning P, Mitchell JM, France JT. The prevalence of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1994;34:67-72.
- Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J* 1986;293:355-9.
- Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2434-8.
- Taponen S, Martikainen H, Jarvelin MR, Sovio U, Laitinen J, Pouta A, et al. Metabolic cardiovascular disease risk factors in women with self-reported symptoms of oligomenorrhea

- and/or hirsutism: Northern Finland Birth Cohort 1966 Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2114-8.
24. Lim SS, Norman RJ, Davies MJ, Moran LJ. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2013;14:95-109.
25. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165-74.
26. Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:165-9.
27. Cruz PD Jr, Hud JA Jr. Excess insulin binding to insulin-like growth factor receptors: proposed mechanism for acanthosis nigricans. *J Invest Dermatol* 1992;98(6 suppl):82S-5S.
28. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjansky A. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:499-507.
29. Toulis KA, Goulis DG, Mintziori G, Kintiraki E, Eukarpidis E, Mouratoglou SA, et al. Meta-analysis of cardiovascular disease risk markers in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2011;17:741-60.
30. Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, Oberg AL, Sheedy PF 2nd, Fitzpatrick LA. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2562-8.
31. de Groot PC, Dekkers OM, Romijn JA, Dieben SW, Helmerhorst FM. PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011;17:495-500.
32. Barry JA, Kuczmierczyk AR, Hardiman PJ. Anxiety and depression in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2011;26:2442-51.
33. Hahn S, Janssen OE, Tan S, Pleger K, Mann K, Schedlowski M, et al. Clinical and psychological correlates of quality-of-life in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2005;153: 853-60.
34. Pasquali R, Gambineri A. Targeting insulin sensitivity in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Expert Opin TherTargets* 2009;13:1205-26.
35. Traub ML. Assessing and treating insulin resistance in women with polycystic ovarian syndrome. *World J Diabetes* 2011;2:33.
36. Kolodziejczyk B, Duleba AJ, Spaczynski RZ, Pawelczyk L. Metformin therapy decreases hyperandrogenism and hyperinsulinemia in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2000;73:1149-54.
37. Cosma M, Swiglo BA, Flynn DN, Kurtz DM, Labella ML, Mullan RJ, et al. Insulin sensitizers for the treatment of hirsutism: a systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1135-42.
38. Katsiki N, Georgiadou E, Hatzitolios AI. The role of insulin-sensitizing agents in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Drugs* 2009;69:1417-31.
39. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* 2012;97:28-38.e25.
40. Cakir GA, Erdogan FG, Gurler A. Isotretinoin treatment in nodulocystic acne with and without polycystic ovary syndrome: efficacy and determinants of relapse. *Int J Dermatol* 2013;52:371-6.

---

**Контакты авторов:**

*Круглова Л.С.*

*e-mail: tarasenko.o@medinform.ru*

**Конфликт интересов:** отсутствует.

УДК 615.032

*Мусаилов В.А.*

## ТЕРАПИЯ МОНООКСИДОМ АЗОТА И ЛИМФОТРОПНАЯ АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКА

*Филиал №1 ФГБУ «3 центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневого» Министерства обороны Российской Федерации.*

**Аннотация.** При сочетании лимфотропного введения амикацина и серийной NO-обработки послеоперационной раны наблюдается максимально достижимый уровень содержания антибиотика в тканях раны с пролонгированием площади его фармакокинетической кривой до 72 часов, что определяет существенное увеличение продолжительности антибактериального эффекта используемых антисептических средств.

**Ключевые слова:** Амикацин, монооксид азота, фармакокинетика, перитонит.

*Musailov V.A.*

## NITROGEN MONOXIDE THERAPY AND LYMPHOTROPIC ANTIBIOTICOPROPHYLAXIS

*Branch No. 1 of the Federal State Budgetary Institution "3 Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky" of the Ministry of Defense of the Russian Federation.*

**Abstract.** When a combination of lymphotropic administration of amikacin and serial NO-treatment of a postoperative wound, the maximum attainable level of antibiotic content in wound tissues is observed with prolongation of the area of its pharmacokinetic curve up to 72 hours, which determines a significant increase in the duration of the antibacterial effect of antiseptic agents used.

**Keywords:** Amikacin, nitrogen monoxide, pharmacokinetics, peritonitis.

В хирургии при выполнении оперативного вмешательства для усиления антисептического эффекта помимо соблюдения принципов асептики часто прибегают к так называемой предоперационной антибиотикопрофилактике. Среди различных методов практического её воплощения наиболее известной является внутривенное введение препарата за 30 минут до начала операции. Не менее интересным и патогенетически обоснованным считают эндолимфатическое и лимфотропное поступление антибиотика. Вариантом лимфотропной терапии в клинике является подкожное введение антибиотика, которое осуществляют тотчас после инъекции 16-32 у.е. лидазы в растворе новокаина.

Практика подтвердила эффективность и техническую простоту модифицированной методики лимфотропной антибиотикопрофилактики, предложенной Яремой И.В. с соавт. (1999).

Среди обширного спектра антибактериальных средств, которые можно использовать в хирургической практике, особое внимание заслуживает амикацин. Это полусинтетический антибиотик широкого спектра действия из группы аминогликозидов, действует бактерицидно. Связываясь с 30S субъединицей рибосом, препятствует обра-

зованию комплекса транспортной и матричной РНК, блокирует синтез белка, а также разрушает цитоплазматические мембраны бактерий. Высокоактивен в отношении аэробных грамотрицательных микроорганизмов: *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp., *Enterobacter* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp.; некоторых грамположительных микроорганизмов: *Staphylococcus* spp. (в т.ч. устойчивых к пенициллину, некоторым цефалоспорином). Умеренно активен в отношении *Streptococcus* spp.

В связи с этим, амикацин показан при инфекционно-воспалительных заболеваниях, вызванных грамотрицательными микроорганизмами (устойчивыми к гентамицину, сизомицину и канамицину) или ассоциациями грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: инфекции дыхательных путей (бронхит, пневмония, эмпиема плевры, абсцесс легких), сепсис, септический эндокардит, инфекции ЦНС (включая менингит), инфекции брюшной полости (в т.ч. перитонит), инфекции мочеполовых путей (пиелонефрит, цистит, уретрит, простатит, гонорея), гнойные инфекции кожи и мягких тканей, инфекции желчных путей, костей и суставов, раневая инфекция, послеопера-

ционные инфекции, отит и др.

Изучая фармакокинетические аспекты амикацина в эксперименте, были установлены особенности его поведения в организме [Выренков Ю.Е., Шевхужев З.А. и др., 2007]. Их объективный анализ с высокой долей вероятности позволяет сделать заключение о том, что при его введении в мягкие ткани основным механизмом всасывания препарата является поступление антибиотика в лимфатическую систему, а именно, в лимфатические узлы. И только после этого, пройдя лимфатические коллекторы, он поступает в общий кровоток, а затем через систему микроциркуляции обеспечивается его распределение по всему организму. В результате можно с уверенностью говорить о лимфотропности амикацина и о возможности его использования в качестве средства антибиотикопрофилактики или антибиотикотерапии хирургической инфекции при лимфотропном способе введения препарата.

Касаясь системных проявлений воспалительной реакции в ране, следует отметить характерную динамику температуры тела, которая у подавляющего числа больных не выходит за рамки физиологической нормы. Лишь в редких случаях она достигает субфебрилитета при максимальном её уровне в 37,4°C на 3-4 сутки после операции. В дальнейшем происходит полная ликвидация этих клинических девиаций.

По нашим данным, аналогичной специфичностью отличается и динамика гемических показателей. Спустя два дня после оперативного вмешательства в периферической крови намечается чуть заметное возрастание количества лейкоцитов – до  $8,5 \times 10^9/\text{л}$ , со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. В это время величина СОЭ находится в пределах 10-12 мм/ч, и лишь лейкоцитарный индекс интоксикации может повышаться до 2,79.

К 4-5 дню послеоперационного периода все ранее обращавшие на себя внимание гемические признаки, в том числе количество лейкоцитов, нейтрофильный сдвиг влево, увеличенный показатель ЛИИ, возвращаются к физиологической норме. В дальнейшем наблюдается закрепление подобной стабильности основных клинико-лабораторных показателей, что в очередной раз подчёркивает благополучное развитие раневого процесса.

Комплексное воздействие на покровные ткани в зоне предстоящей операции, включающее традиционную обработку, лимфотропное введение амикацина за 30 минут до выполнения разреза и превентивную обработку операционного поля экзогенным монооксидом азота, сопровождается ощутимым антисептическим эффектом. В 94% наблюдений мазки, взятые с поверхности кожи, сте-

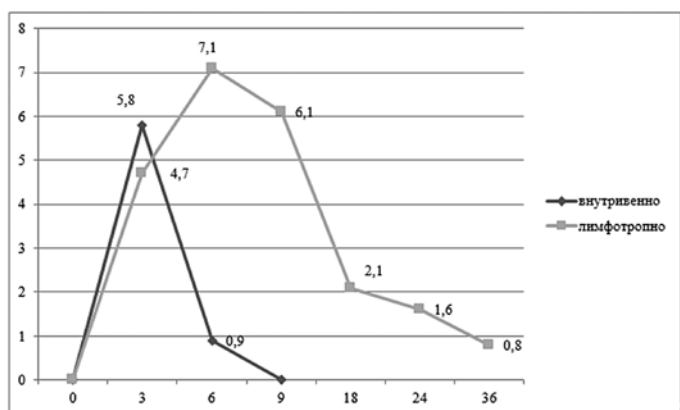
рильны, в остальных случаях микроорганизмы высеваются в минимальном количестве – менее 102 КОЕ/см<sup>2</sup> кожного покрова. Выделенная микрофлора являет собой моногамный спектр бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Streptococcus epidermidis*), которые обладают исходной чувствительностью к антибактериальным средствам, которая регистрируется при бактериологической оценке состояния операционного поля до производства хирургического вмешательства.

Следующий этап микробиологического исследования, при котором забор материала осуществляли перед зашиванием операционной раны после повторного воздействия на неё экзогенным монооксидом азота, показывает, что микрофлора высеивается лишь в 5% клинических наблюдений и только в виде монокультуры *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Streptococcus epidermidis* с минимальными количественными характеристиками (в пределах  $2,2 \times 10^2$  КОЕ/см<sup>2</sup>). В качественном же отношении выделенные микроорганизмы не отличаются от тех, что высеивались перед операцией при заборе материала непосредственно перед рассечением тканей передней брюшной стенки. Данное обстоятельство позволяет сделать заключение о том, что антисептический эффект использованного комплекса превентивных мер сохраняется, по крайней мере, до конца оперативного вмешательства.

При оценке фармакокинетических свойств любого медикаментозного средства вообще и антибиотика в частности стартовые позиции занимает изучение содержания исследуемого препарата в крови экспериментального объекта [Есипов А.В., 2008].

Перитонеальную жидкость получали у больных с перитонитом, вызванным заболеваниями и травмами мочевых путей в послеоперационном периоде из дренажных трубок в течение двух суток от момента операции. Больным до оперативного вмешательства в плане предоперационной подготовки за 30 минут до операции вводили 500 мг амикацина болюсным путем внутривенно (первая группа больных). Второй группе больных за 30 минут до операции вводили 500 мг амикацина по методу В.И. Яремы (1999). Обе группы пациентов в послеоперационном периоде получали стандартную антибактериальную терапию. Забор перитонеальной жидкости проводили через три часа после введения. Повторные исследования перитонеальной жидкости проводили через 6, 9, 12, 18, 24, 36 и 48 часов. Определение концентрации амикацина осуществляли с помощью микробиологического метода - диффузии в агар, с инокулированной культурой *Staphylococcus aureus* (штамм 209).

Анализ полученных данных показал, что после внутривенного введения концентрация амикацина в перитонеальной жидкости больных с перитонитом, вызванным заболеваниями и травмами мочевых путей через 3 часа от момента введения составила  $5,8 \pm 0,4$  мг/мл. Через 6 часов –  $0,9 \pm 0,1$  мг/мл. Через 9 часов препарат в перитонеальной жидкости не обнаружен. При лимфотропном введении через 3 часа концентрация амикацина в перитонеальной жидкости составила  $4,7 \pm 0,6$  мг/мл. Через 6 часов –  $7,1 \pm 0,5$  мг/мл; через 9 часов –  $6,1 \pm 0,4$  мг/мл; через 12 часов –  $3,7 \pm 0,2$  мг/мл; через 18 часов –  $2,1 \pm 0,3$  мг/мл; через 24 часа –  $1,6 \pm 0,2$  мг/мл; через 36 часов –  $0,8 \pm 0,1$  мг/мл. Через 48 часов в перитонеальной жидкости определялись следы препарата. Таким образом, наивысшая концентрация препарата при лимфотропном его введении определялась через 6 часов. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) составил 12 часов. Общая площадь фармакокинетической кривой составила 36 часов (рис. 1).



**Рис. 1.** Уровень концентрации амикацина в перитонеальной жидкости при внутривенном и лимфотропном методах введения. По оси абсцисс – концентрация амикацина в мг/мл; по оси ординат – время в часах.

При сравнении методов введения отмечено явное преимущество лимфотропного метода, на что указывают данные фармакокинетики.

Особый интерес представляет исследование концентрации амикацина у группы больных, которым за 30 минут до операции лимфотропно вводили амикацин а затем, в ходе операции производили обработку брюшной полости монооксидом азота с помощью аппарата «Плазон» в режиме стимуляции в течение 5 минут.

Исследование перитонеальной жидкости в послеоперационном периоде показало увеличение площади фармакокинетической кривой до 48 ча-

сов с сохранением рабочей терапевтической концентрации, которая составила  $1,2 \pm 0,1$  мг/мл. Эти данные не противоречат исследованиям В.И. Москаленко (2007г.), проведенным в раневом экссудате у раненых.

#### Выводы:

При сочетании лимфотропного введения амикацина и серийной NO-обработки послеоперационной раны наблюдается максимально достижимый уровень содержания антибиотика в тканях раны с пролонгированием площади его фармакокинетической кривой до 72 часов, что определяет существенное увеличение продолжительности антибактериального эффекта используемых антисептических средств. Благодаря подобному тандему NO-обработки раны и лимфотропной антибиотикопрофилактики в совокупности со способностью экзогенного монооксида азота обеспечивать реакции репаративной регенерации, достигается возможность оптимального управления раневым процессом, при котором отмечается максимальное уменьшение частоты развития послеоперационных раневых инфекционно-воспалительных осложнений.

Лимфотропное применение антибиотиков при использовании разовой их дозы удлиняет период терапевтического действия с 6-12 часов до 32, а при комплексном применении с NO-терапией фармакокинетика препаратов меняется в корне, увеличивает данный показатель до 72 часов.

#### Литература

1. Выренков Ю.Е., Есипов А.В., Москаленко В.И., Шишло В.К. Комплексная NO- и лимфатическая терапия в клинической практике. – Москва, 2011. – 286с.
2. Выренков Ю.Е., Шевхужев З.А., Юсупов И.А. и др. Применение лимфологических методов в хирургии и интенсивной терапии // Учебно-методическое пособие. – Краснодар, 2007. – 64с.
3. Есипов А.В., Волков А.Н., Шишло В.К. Содержание амоксицикла в моче экспериментальных животных при различных методах введения. – Красногорск, 2008. – С.302-304.
4. Ефименко Н.А., Чернеховская Н.Е., Выренков Ю.Е. Руководство по клинической лимфологии. – М.: РМА-ПО, 2001. – 157с.

#### Контакты авторов:

Мусаилов В.А.

e-mail: musailove@mail.ru

**Конфликт интересов:** отсутствует

УДК 616.5:[ 681.3+621.3]

*Тарасенко Г.Н.,<sup>1,2</sup> Тарасенко Ю.Г.<sup>3</sup>*

## ОРГАНИЗАЦИЯ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ КОНСУЛЬТАЦИЙ В ДЕРМАТОЛОГИИ

<sup>1</sup>ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневецкого» Минобороны России, Красногорск, Московская область, Россия.

<sup>2</sup>Кафедра кожных и венерических болезней с курсом косметологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВПО «МГУПП» Минобрнауки России, Москва, Россия.

<sup>3</sup>КДЦ МЕДСИ на Красной Пресне, Москва, Россия.

**Аннотация:** Авторы статьи показали применение телемедицинских консультаций в практике врача дерматолога через интернет, посредством разработанной карты телеконсультации и с помощью скайпа из отдаленных регионов. Это позволило снизить затраты на расходы, связанные с транспортировкой больного к месту консультации.

**Ключевые слова:** интернет-консультации, карта телеконсультации, скайп-консультация.

*Tarasenko G.N.,<sup>1,2</sup> Tarasenko Y.G.<sup>3</sup>*

## THE ORGANIZATION OF TELEMEDICAL CONSULTATIONS IN DERMATOLOGY

<sup>1</sup>FSBI «3 Central military clinical hospital of A.A.Vishnevsky» the Minister of Defence of Russia, a Krasnogorsk, Moscow Region, Russia.

<sup>2</sup>Chair of skin and venereal illnesses with a course of cosmetology of Medical institute of continuous formation of FGBOU VPO «MГУПП» Minobrнауки of Russia, Moscow, Russia.

<sup>3</sup>Clinical and Diagnostic Center «MEDSI on Krasnaya Presnya», Moscow, Russian Federation.

**Abstract.** Authors of article have shown application of telemedical consultations in practice of the doctor of the dermatologist through the Internet, by means of the developed card of teleconsultation and of the help skype from the remote regions. It has allowed to cut expenses for expenses connected with transportation of the patient to a consultation place.

**Keywords:** Internet consultations, a teleconsultation card, skype-consultation.

В развитых странах мира, в частности США, теледерматологические консультации составляет значительную часть, от 20% до 40% от общего количества телемедицинских консультаций [8]. Такой удельный вес теледерматологических консультаций объясняется тем, что в постановке дерматологического диагноза наиболее значительным являются данные визуального анализа клинической картины, нежели результат интерпретации лабораторных тестов.

В системе организации нашего здравоохранения, важную роль играют информационные и телемедицинские технологии, которые позволяют обеспечить население качественной и своевременной медицинской помощью [3, 7, 9]. Поэтому целесообразно использовать принципиально новые информационные технологии в сочетании с опытом медицинских специалистов для оказания

высококвалифицированной помощи больным в отдаленных регионах. Вот почему практическое здравоохранение, активно использует оказание медицинской помощи на расстоянии, с применением информационно-коммуникационных технологий. Тем более современные информационные технологии в их разнообразном проявлении достигли сегодня такого уровня, когда они применяются в различных областях медицины [5, 10, 11, 14, 15, 16]. Наиболее распространенной формой применения информационных и телемедицинских технологий является телеконсультирование, которое все шире входит в практику врачей дерматовенерологов [1, 4, 12]. При проведении телемедицинской консультации используют современные компьютерные технологии, телекоммуникации и Интернет. Интерес для дерматолога представляет возможность, общения врача и



больного с помощью Интернета в так называемом виртуальном пространстве [6], когда один специалист может обслуживать несколько лечебных учреждений, получая доступ к более квалифицированному совету, к более сложным и обычно недоступным диагностическим процедурам. Это позволяет проводить консультации врачей дерматологов и их пациентов, находящихся в самых отдаленных районах, в том числе и на другом континенте. Тем более, что пересылать данные можно по всему миру дешево и независимо от «присутствия получателя» в момент передачи сведений о пациенте, в том числе при отключенном компьютере принимающей стороны. Согласно литературным данным объектом телемедицинской консультации может являться клинический случай конкретного пациента, либо отдельные данные клинического обследования [2, 13, 17]. В данном случае для дерматолога важно и то, что появилась возможность обмениваться не только информацией о пациенте, но и изображением очага поражения.

В своей практике мы использовали несколько вариантов применения технологий телеконсультирования дерматологических пациентов.

В первую очередь мы разработали карту телеконсультации, которая заполнялась врачом дерматологом и по сети Internet через электронную почту отправлялась врачу-консультанту с при-

креплением файлов в виде фотографий пораженных участков кожи пациента, полученных при помощи цифровой фотосъемки. Анализируя поступивший материал, врач-консультант, устанавливал или подтверждал окончательный диагноз и отправлял обратно свои рекомендации по лечению и дальнейшему ведению больного.

Вторым вариантом информационных технологий мы использовали Skype-консультации для оказания специализированной дерматологической помощи в режиме реального времени.

Как пример приводим скайп-консультацию пациента из лечебного учреждения (Рис. 1), по поводу Розового лишая Жиберы, в плане дифференциальной диагностики. Диагноз был подтвержден, на экране показана «материнская бляшка» в области туловища, даны рекомендации по ведению пациента.

Таким образом, актуальность применения информационных технологий в дерматологии очевидна. Это дает возможность оказывать консультативную помощь больным на расстоянии от консультанта, что позволит снизить затраты на расходы, связанные с транспортировкой больного к месту консультации, а также реализовать главную задачу – право человека на получение квалифицированной медицинской помощи в любом месте и в любое время.



*Рис. 1. Диалоговый экран Skype-консультации очагов поражения на туловище*

**Литература**

1. Анищенко А.В., Куценко И.В. Телемедицина в дерматовенерологии: консультации и обучение в Донецкой области // Украинский журнал телемедицины та медичної телематики. – 2003. – Т. 1, № 1. – С.90–95.
2. Белякин С.А., Барбинов В.В., Паценко М.Б., Тарасенко Г.Н., Виноградов С.Н. Телемедицинский подход к организации консультативной дерматологической помощи // Военно-медицинский журнал. - 2014. - № 6. - Т. 335.- С. 24 – 28.
3. Вялков А.И., Кучеренко В.З., Вардосанидзе Л.С., Яковлев Е.П., Вялкова Г.М., Эккерт Н.В. Информационное обеспечение системы клинического управления. Главврач. 2008; 1: 88–104.
4. Казаков В.Н., Климовицкий В.Г., Владзимирский А.В. Телемедицина. – Донецк: «Норд», 2002. – 100 с.
5. Кобринский Б.А. Видеоконференции в консультировании: миф или жизненная потребность. Врач и информационные технологии. 2008; 6: 47–52.
6. Кочергин Н.Г., Кочергин С.Н. Виртуальный дерматолог // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 1999.- № 5. - С. 66 - 68.
7. Лучкевич В.С. Основы социальной медицины и управления здравоохранением / В.С.Лучкевич. СПб.: Знание, 2005. 315 с.
8. Матвеев Н.В. Вопросы развития теледерматологии в России // Телемедицина и проблемы передачи изображения. – Тез.докл. третьего ежегодного Московского международного Симпозиума по телемедицине. –М.: МАКС Пресс, 2000. – С.38–39
9. Стародубов В.И., Коноплева И.А., Сидоров П.И. Управление персоналом организации: Учебник для вузов. М.: Гэотар-Медиа; 2006.
10. Тарасенко Г.Н. Использование телемедицинских технологий в дерматологии // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2009.- №2.-С. 82-83.
11. Тарасенко Г.Н. Телемедицина в дерматологии: реалии сегодняшнего дня (обзор литературы) // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2009.- № 6. - С. 39 - 45.
12. Тарасенко Г.Н. Телемедицина в консультативной дерматологии на современном этапе // Дальневосточный вестник дерматовенерологии, косметологии и пластической хирургии,- № 2 (10)/2011.- С.55-56.
13. Флеров Е.В., Саблин И.Н., Бройтман О.Г., Батчаев Ш.С., Толмачев В.А. Телемедицина в хирургической клинике. Медицина и высокие технологии. 2004; 1: 34–41.
14. Фролова М.С. Реализация телемедицинских технологий. // Инновационные технологии медицины XXI века. Медицинские компьютерные технологии. В сборнике материалов 1-го Всероссийского научного форума: сб.науч.труд. Москва; 2005: 539–41.
15. Эльянов М.М. Медицинские информационные технологии: реальная потребность или отдаленная перспектива. Медицинские информационные технологии. В сборнике материалов Международного форума “Medsoft: сб.науч.труд. Москва; 2005: 43–45.
16. Aoki N., Dunn K., Johnson-Throop K.A., Turley J.P. Outcomes and methods in telemedicine evaluation. Telemed. J. E. Health. 2003; 9(4): 393–401.
17. Yamamoto L.G. Wireless teleradiology and fax using cellular phones and notebook PC's for instant access to consultants. Am. J. Emerg. Med. 1995; 13(2): 184–7.

**Контакты авторов:**

*Тарасенко Г.Н.*

*e-mail: drtarasenko@yandex.ru*

**Конфликт интересов:** отсутствует

УДК 616.13-004.6

**Шкловский Б.Л., Карандин В.И., Виноградов С.Н., Бакшеев В.И.****АТЕРОСКЛЕРОЗ: В ПОИСКАХ ИСТИНЫ**

ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого» Минобороны России, Красногорск.

**Аннотация.** В статье обсуждается проблема цитирования источников литературы. Авторы изучили различные публикации по проблеме классификации атеросклероза, мультифокального атеросклероза, оценке зарубежных коллегами достижений отечественных ученых. Подчеркивается, что только при цитировании первоисточников возможно получение достоверной информации, которая позволяет избежать неправильной интерпретации терминов, появлению новых словоформ и недооценки того, о чем цитируемый автор излагал в своей рукописи.

**Ключевые слова:** цитирование, атеросклероз, классификация атеросклероза, мультифокальный атеросклероз, международное признание российских исследований.

**Shklovsky B.L., Karandin V.I., Vinogradov S.N., Baksheev V.I.****ATHEROSCLEROSIS: IN SEARCH OF TRUTH**

FSBI "3 Central military clinical hospital named after A.A. Vishnevsky," Russian defense Ministry, Krasnogorsk.

**Abstract.** The problem of citing sources of literature are discusses in the article. The authors studied various publications on the problem of the classification of atherosclerosis, multifocal atherosclerosis, assessment of the achievements of our scientists by foreign colleagues. It is emphasized, that only when quoting original sources it is possible to obtain reliable information that allows you to avoid incorrect interpretation of terms, the emergence of new word forms and an underestimation of what the quoted author stated in his manuscript.

**Keywords:** citation, atherosclerosis, classification of atherosclerosis, multifocal atherosclerosis, international recognition of Russian research.

**Умение точно цитировать  
– талант гораздо более  
редкий, чем кажется  
(П. Бейль, 1647-1706,  
французский философ и писатель.)**

Изучая различные сетевые источники, обращаешь внимание на тот факт, что по одному и тому же вопросу предоставляют противоречивую и недостаточно полную информацию. Более того, создается впечатление, что при цитировании литературы, не всегда перепроверяется и сам источник цитирования, что может приводить к путанице (исторической), неправильной интерпретации терминов и даже появлению новых словоформ. В настоящей статье обсуждается проблема цитирования источников литературы

1. Так из опубликованных классификаций атеросклероза, в которых присутствует ссылка на А.Л. Мясникова (1965 г.) [1] мы встретили только одну статью, в которой приедена полная версия данной классификации [2]. В других изданиях пункт 8 классификации [«8 – сочетанные формы (атеросклероз аорты, коронарных и мозговых сосудов)»] опускается. Это оказалось важным в свете проблемы так

называемого «мультифокального атеросклероза». Само понятие «мультифокальный атеросклероз» (МФА) руководящими документами в здравоохранении не регламентируется. При дословном переводе на русский язык, «мультифокальный» означает «многоочаговый». В Международной классификации болезней (МКБ) 10 пересмотра термин МФА отсутствует. Более того, в новой редакции МКБ 11 пересмотра, обсуждение которой происходит в онлайн режиме (<https://icd.who.int/dev11/l-m/en>) понятия МФА также не существует. В литературе под термином МФА понимается гемодинамически значимое атеросклеротическое поражение нескольких сосудистых бассейнов, определяющее тяжесть заболевания, затрудняющее выбор адекватной лечебной тактики и ставящее под сомнение оптимистичность прогноза [3]. Таким образом, понятие МФА включает в себя сочетанные поражения коронарного, мозгового и других сосудистых бассейнов. Если мы обратимся к действующей классификации атеросклероза А.Л. Мясникова, 1965, то и там мы не найдём термина МФА, а увидим, как и в МКБ-10, перечисление вышеуказанных форм по их локализации, с включением атеросклероза церебральных, коронарных, мезентериальных,

лёгочных и др. артерий. Заметим, что классификация настолько современна и актуальна, что мы считаем необходимым представить ее в настоящей публикации в полном виде.

### Классификация атеросклероза<sup>1</sup>

[А.Л. Мясников, 1965]

(принята в 1958 г. на XIV Всесоюзном съезде терапевтов)

Патологические аспекты атеросклероза

Артериосклероз:

1. Атеросклероз (болезнь Маршанда–Аничкова);
2. Кальциноз артерий (болезнь Менкеберга);
3. Артериолосклероз (гиалиноз, артериолонекроз);
4. Возрастное уплотнение артерий;
5. Хронические артерииты (инфекционные, аллергические) с исходом в склероз.

Классификация атеросклероза (патогенетические аспекты)

1. Гемодинамическая форма (артериальная гипертония, ангиоспазмы, сосудистый невроз).

2. Метаболические формы (нарушения обмена холестерина, конституциональные, наследственные, алиментарные факторы, ожирение, эндокринные заболевания).

3. Смешанные формы атеросклероза.

Классификация атеросклероза по локализации

1. Атеросклероз коронарных артерий.
2. Атеросклероз аорты.
3. Мозговая форма атеросклероза.
4. Почечная форма.
5. Мезентериальная форма.
6. Атеросклероз периферических артерий.
7. Атеросклероз легочной артерии.
8. Сочетанные формы (атеросклероз аорты, коронарных и мозговых сосудов).

Классификация атеросклероза (периоды и стадии)

1. Начальный период (доклинический, пресклероз, обратимая стадия).

2. Период клинических проявлений:

- а) ишемическая стадия;
- б) некротическая стадия.

3. Фиброзная (цирротическая) стадия:

- фаза прогрессирования атеросклероза;
- фаза стабилизации атеросклероза;
- фаза регрессирования атеросклероза.

Особенно обратим внимание, что именно А.Л. Мясников [1] впервые выделил сочетание областей, пораженных атеросклерозом. Он писал: «Другие локализации атеросклероза сочетаются весьма часто. Наиболее часто встречаются атеросклероз коронарных артерий и аорты, а также коронарных артерий, аорты и мозговых сосудов». В дальнейшем совершенствование методов диагностики позволило расширить наши знания и уточнить области сочетанного атеросклеротического поражения различных сосудистых бассейнов, изучить клинические особенности и лечения. Но именно в этом исчезнувшем из последующего цитирования термине («сочетанные формы») заключается правильное понимание характера атеросклеротического поражения нескольких артериальных бассейнов, которое протекает в единстве (в целом), а не разрозненно или «мультифокально».

Таким образом, можно предположить, что словосочетание «мультифокальный атеросклероз» возник в результате недоучета всех составляющих классификации атеросклероза А.Л. Мясникова [1]. А термин «мультифокальный» атеросклероз, как указывалось нами ранее в целом дезориентирует мышление врача, является не корректным как с клинических позиций, так и автоматизированного статистического учета [4].

2. Во многих сетевых источниках и публикациях [5], освещая роль трудов отечественных ученых по вопросу атеросклероза приводится цитата известного американского ученого, руководителя отдела патологии медицинского факультета Стенфордского университета William Dock [6], который в редакционной статье «Исследования по атеросклерозу – первые пятьдесят лет» сравнивал значение классических работ Н.Н. Аничкова с открытием Робертом Кохом возбудителя туберкулеза.

Вместе с тем, следует подчеркнуть, что упоминание о Р. Кох в статье W. Dock [6] имело несколько иной смысловой оттенок. Учитывая значимость публикации, в которой можно сказать, впервые отдана честь всей Российской науке, мы предлагаем некоторые оригинальные выдержки из редакционной статьи W. Dock, 1958 и их перевод на русский язык.

<sup>1</sup> цитируется по В.В. Кухарчук, Э.М. Тарарак, 2010 [2]

Оригинальный текст (англ.) (Dock W. 1958 [6])	Перевод (русский)
«The year 1958 marks the fiftieth anniversary of the first successful experimental study of arteriosclerosis, the greatest killer of our century. The first experiment on tuberculosis had been completed forty years previously. Villemin's demonstration of tuberculosis in rabbits inoculated with human material made possible the isolation of the bacillus by Koch, and all subsequent studies of host sensitivity, diagnostic and therapeutic methods. It marked the beginning of the end of tuberculosis as an uncontrollable plague of city dwellers».	В 1958 году отмечается пятидесятилетняя годовщина первого успешного экспериментального исследования по изучению артериосклероза, величайшего убийцы нашего века. Первый эксперимент по туберкулезу был завершен сорок лет назад. Демонстрация Villemin туберкулеза у кроликов с привитым человеческим материалом сделало возможным выделение бациллы Koch, и все последующие исследования чувствительности хозяина палочки, диагностических и терапевтических методов. Это стало началом конца туберкулеза как неконтролируемой чумы городских жителей.
«When Ignatovski, of the Russian Imperial Military Medical Academy, reported in 1908 that rabbits fed milk and egg yolk developed severe arteriosclerosis, he gave mankind the key to control of a disease which was rapidly becoming more prevalent as living standard rose».	Когда Игнатовский из Российской Императорской Военной Медицинской Академии сообщил в 1908 году, что у кроликов, которых кормили молоком и яичным желтком, развился тяжелый артериосклероз, он дал человечеству ключ к контролю над болезнью, которая быстро стала распространяться по мере роста уровня жизни.
«Stuckey found that neither fish-oil, meat nor sunflower-seed oil caused arterial lesions, while egg yolk and brain were more effective than milk».	Stuckey обнаружил, что в отличие от яичного желтка, мозга и молока, ни рыбий жир, ни мясо, ни подсолнечное масло не вызывают поражения артерий.
«N.N. Anichkov and Chalатов, in 1914, produced lesions by adding pure cholesterol to rabbit food. Anichkov early emphasized the fact that hypertension and other factors accelerated the vascular lesions».	Н.Н. Аничков и Халатов в 1914 г. вызвали поражение [сосудов], добавляя чистый холестерин в пищу кролика. Аничков рано подчеркивал, что гипертония и другие факторы ускоряют сосудистые поражения.
«Recent and very extensive studies, in Central and North America, in Africa, Europe, the Near East, Japan and Hawaii have fully confirmed the correctness of the basis for Ignatovski's hypothesis—men who consume eggs and milk regularly do have higher blood cholesterol levels, more severe arterial lesions, and higher death rates from coronary disease than men who have little animal or dairy fat in their diets».	Недавние и очень крупные исследования в Центральной и Северной Америке, в Африке, в Европе, на Ближнем Востоке, в Японии и на Гавайях полностью подтвердили правильность гипотезы Игнатовского: мужчины, регулярно потребляющие яйца и молоко, имеют более высокий уровень холестерина в крови, более тяжелые поражения артерий и более высокие показатели смертности от ишемической болезни, чем мужчины, у которых в рационе использовалось мало животного или молочного жира.
«In recent experimental studies with rabbits, the Russians <sup>4</sup> confirmed what has long been known to be true in the human race. On the same diets some individuals or strains show blood cholesterol levels much lower or higher than the average».  <sup>4</sup> Myasnikov A.L. Influence of some factors on development of experimental cholesterol atherosclerosis. Circulation. 1958;17(1):99-113.	В недавних экспериментальных исследованиях с кроликами, русские ученые <sup>4</sup> подтвердили то, что было давно известно, чтобы быть истинной в человеческой расе. На одних и тех же диетах у некоторых индивидуумах уровень холестерина в крови значительно ниже или выше среднего.
«The experiments performed in the Military Medical Academy which led to our present knowledge are remarkable in many ways»...  «The idea that fatal disease could be due to too much of the good things in the diet was truly revolutionary».	Эксперименты, проведённые Военно-медицинской академией и приведшие к нашим современным знаниям об атеросклерозе, замечательны во многих отношениях ... Идея о том, что роковое заболевание может быть вызвано избытком хороших продуктов в рационе, была поистине революционной.

«Thus the early work of Anichkov bears comparison with that of Harvey on the circulation and of Lavoisier on respiratory exchange of oxygen and carbon dioxide».	<b>Таким образом, ранняя работа Аничкова сравнима по своей значимости с открытиями Гарвеем кровообращения и Лавуазье дыхательного обмена кислорода и углекислого газа</b> (выделено нами. - В.И.).
«Only if physicians accept the facts made clear by the decisive studies of recent years can the full benefits of the work of Ignatovski and Anichkov lead to a decline in disability and death from arteriosclerosis comparable to the decrease in tuberculosis which followed the work of Villemin and Koch».	Только признание врачами фактов, ставших ясными после решающих исследований последних лет, поможет до конца понять всю важность работ Игнатовского и Аничкова и <b>приведет к снижению инвалидности и смертности от атеросклероза подобно тому, как это случилось с туберкулезом после работ Виллемена и Коха</b> (выделено нами- В.И.).
«Today scientific progress is often linked to forms of government and Americans have been soothed by the belief that only in democracies can science and technics develop successfully».	Сегодня научный прогресс часто связан с формами правления, и жители Америки были успокоены убеждением, что только в демократических странах наука и техника могут развиваться успешно.
«It is worth emphasizing that Harvey, Lavoisier and Ignatovski all worked under autocratic regimes in the hands of weak tyrants. Their great discoveries were made just before the revolutions in which their kings were killed».	Следует подчеркнуть, что Гарвей, Лавуазье и Игнатовский работали в условиях автократических режимов в руках слабых тиранов. Их великие открытия были сделаны незадолго до революций, в которых их короли были убиты.
«In all three revolutions, strong but even more autocratic regimes were installed. Harvey's home was sacked by the rebels, Lavoisier was beheaded, but the Russian scientists found the new regime friendly and anxious to develop basic research».	Во всех трех революциях были установлены сильные, но еще более авторитарные режимы. Дом Гарвея был захвачен мятежниками, Лавуазье был обезглавлен, но российские ученые сочли новый режим дружественным и способствующий развитию фундаментальных исследований.
«Under Czars and Party Secretaries, Russian support for art and science, in relation to national wealth, has far exceeded that in most democracies».	При царях и партийных секретарях российская поддержка искусства и науки в отношении национального богатства намного превзошла большинство демократических стран.
«The results were admirable long before satellites in the sky astonished those who had failed to realize that Russian scientists and technicians were gifted, energetic, and commanded respect and support. That lesson was quite plain to the physicians who knew the history of research in arteriosclerosis». <b>WILLIAM DOCK, M.D</b>	Результаты были восхитительными задолго до того, как спутники на небе удивили тех, кто не понимал, что <b>российские ученые и инженеры талантливы, энергичны и внушают уважение и поддержку</b> . И первыми этот урок поняли врачи, которые знали историю об исследовании артериосклероза (выделено нами. - В.И.).
<sup>1</sup> Dock W. Research in arteriosclerosis – the first fifty years. Ann. Intern. Med. 1958;49:699-705.	

И наконец, крупный биохимик, новатор в исследовании липидного обмена и атеросклероза (отдел эндокринологии и обмена веществ, департамента медицины Калифорнийского университета в Сан-Диего, Ла Холла) Daniel Steinberg (США) писал: «Если бы истинное значение его находок было своевременно оценено, мы сэкономили бы более 30 лет усилий по улаживанию полемики о холестерине, а сам Аничков мог бы быть удостоен Нобелевской премии» [7].

Признание трудов отечественных ученых состояло еще и в том, что первая работа Н. Аничкова и С. Халатова [8] была переведена с немецкого языка на английский и опубликована в журнале «Артериосклероз, тромбоз и сосудистая биология» для того, чтобы со статьей мог познакомиться широкий

круг читателей, не владеющих немецким языком [9]. В России данная работа наших соотечественников на русский язык не переводилась.

В заключение следует подчеркнуть, что только при цитировании первоисточников возможно получение достоверной информации, которая позволяет избежать неправильной интерпретации терминов, появлению новых словоформ и недооценки того, о чем цитируемый автор излагал в своей рукописи.

### Литература

1. Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. М. Медицина, 1965. Myasnikov A.L. Gipertonicheskaya bolezni' i ateroskleroz. M. Meditsina, 1965. (in russian).
2. Кухарчук В.В., Тарарак Э.М. Атеросклероз: от А.Л.

Мясникова до наших дней. Кардиологический вестник. 2010; 5 (1):12-20.

3. Kukharchuk V.V., Tararak E.M. Atherosclerosis: from A.L. Myasnikov to the present day. Kardiologicheskij vestnik. 2010;5(1):12-20.(in russian).

4. Дудко В.А., Карпов Р.С. Атеросклероз сосудов сердца и головного мозга. – Томск: СТТ, 2002. Dudko V.A., Karpov R.S. Ateroskleroz sosudov serdtsa i golovnogo mozga – Tomsk: STT, 2002. (in russian).

5. Vinogradov S.N., Uvaysova K.U., Shklovsky B.L., Vorobyov E.G., Lazarev A.B., Prohorchik A.A. Baksheev V.I. The problem of defining, classifying and coding the concept of «multifocal atherosclerosis» for operating automated information system of a polyclinic. In: Information Innovative Technologies: Materials of the International scientific –practical conference. /Ed. Uvaysov S. U., Ivanov I.A. – М.: Association of graduates and employees of AFEA named after prof. Zhukovsky, 2018. – P. 590-593.

6. Konstantinov I.E., Mejevoi N., Anichkov N.M. Nikolai N. Anichkov and his theory of atherosclerosis. Tex Heart Inst J. 2006;33(4):417-23.

7. Dock W. Research in arteriosclerosis – the first fifty years. Ann. Intern. Med. 1958;49:699-705.

8. Steinberg D. An interpretive history of the cholesterol controversy: Part I. Journal of Lipid Research 2004;45(9):1583-1593. DOI:10.1194/jlr.R400003. JLR200

9. Anitschkow N, Chalатов S. On experimental cholesterol steatosis and its significance in the origin of some pathologic processes. Zentrbl Allg Pathol Anat 1913;24:1-9.

10. Classics in arteriosclerosis research: On experimental cholesterol steatosis and its significance in the origin of some pathological processes by N. Anitschkow and S. Chalатов, translated by Mary Z. Pelias, 1913. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1983;3:178-182 doi: 10.1161/01.ATV.3.2.178.

---

**Контакты авторов:**

*Карандин В.И.*

*e-mail: doctorkarandin@mail.ru*

**Конфликт интересов:** отсутствует

УДК 616.08:616.6+616-089.168

*Есипов А.В.<sup>1</sup>, Рагимов И.Г.<sup>2</sup>, Мусаилов В.А.<sup>3</sup>, Шишло В.К.<sup>1</sup>*

## БИОГЕННЫЕ АМИНЫ КАК МАРКЕРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

<sup>1</sup>ФГБУ «ЗЦВКГ им. А.А. Вишневецкого» Минобороны России, г. Красногорск, Московская область.<sup>2</sup>Филиал № 3 ФГБУ «ЗЦВКГ им. А.А. Вишневецкого» Минобороны России, г. Одинцово, Московская область.<sup>3</sup>Филиал № 1 ФГБУ «ЗЦВКГ им. А.А. Вишневецкого» Минобороны России, г. Красногорск, Московская область.

**Аннотация.** Проведен сравнительный анализ показателей уровня биоаминов в моче и крови пациентов до и после оперативного лечения. Выявлено, что комплексная профилактика воспалительных осложнений, заключающаяся в лимфотропном введении антибактериального препарата и лечении монооксидом азота, привела к снижению уровня гистамина, и повышению показателей серотонина и катехоламинов в крови и моче, более выраженному по сравнению с группой пациентов, профилактику которым выполняли традиционным способом. Уровень осложнений у пациентов на фоне комплексной терапии был на порядок ниже, чем в группе сравнения. Продемонстрированы преимущества применения лимфотропного введения антибактериальных препаратов в сочетании с терапией монооксидом азота.

**Ключевые слова:** послеоперационные осложнения в урологии, биоамины, серотонин, гистамин, катехоламины, лимфотропная терапия, лечение монооксидом азота.

*Esipov A.V.<sup>1</sup>, Ragimov I.G.<sup>2</sup>, Musailov V.A.<sup>3</sup>, Shishlo V.K.<sup>1</sup>*

## BIOGENIC AMINES AS MARKERS OF TREATMENT EFFICIENCY IN THE POSTOPERATIVE PERIOD

<sup>1</sup>FSBI "3 Central military clinical hospital named after A.A. Vishnevsky," Russian defense Ministry, Krasnogorsk.<sup>2</sup>Branch 3 FSBI "3 Central military clinical hospital named after A.A. Vishnevsky," Russian defense Ministry, Odintsovo.<sup>3</sup>Branch 1 FSBI "3 Central military clinical hospital named after A.A. Vishnevsky," Russian defense Ministry, Krasnogorsk.

**Abstract:** The role of biogenic amines in the blood and urine of patients as markers of the effectiveness of the treatment is demonstrated. The results of minimally invasive operations in urological practice are analyzed. A comparative analysis of bioamine levels in the urine and blood of two groups of patients before and after surgical treatment was carried out. It was revealed that in the group of patients who underwent complex prophylaxis of inflammatory complications, consisting of lymphotropic administration of an antibacterial drug and treatment with nitrogen monoxide, the level of histamine in blood and urine decreased sharply, and serotonin and catecholamine values had a pronounced tendency to increase, compared to the group of patients, the prevention of which was carried out in the traditional way. The level of complications in patients on the background of complex therapy was an order of magnitude lower than in the comparison group. The advantages of using lymphotropic administration of antibacterial drugs in combination with nitrogen monoxide therapy are demonstrated.

**Keywords:** postoperative complications in urology, bioamines, serotonin, histamine, catecholamines, lymphotropic therapy, treatment with nitrogen monoxide.

Биогенные амины – это вещества, действующие одновременно как медиаторы и местные гормоны, обладают широким спектром биологических эффектов. Наиболее изученные биоамины – катехоламины и серотонин. Они играют большую роль в регуляции функций иммунной, эндокринной и репродуктивной систем [1,10], а значит, и в процессах адаптации и восстановления после перенесен-

ных оперативных вмешательств.

Косвенным подтверждением наличия воспалительной реакции и оценки степени активности данной реакции в биологических тканях и жидкостях, является выявление медиаторов воспаления в них, среди которых наиболее доступен для определения гистамин, выделяющийся тучными клетками тканей (тканевыми базофилами) и ба-



зофилами крови [12]. Тучные клетки расположены, в том числе, и в слизистой оболочке мочевыводящих путей. Тканевые базофилы депонируют биологически активные ингредиенты (гепарин, гистамин, серотонин). Эти клетки принимают участие в понижении свертывания крови, повышении проницаемости гемотканевого барьера, в процессе воспаления, иммуногенеза и других процессах. Во время воспалительной реакции, путем дегрануляции, освобождают биогенные амины, которые свободно мигрируют на поверхность слизистых оболочек.

Выход биогенных аминов из тучной клетки может происходить и путем секреции растворимых компонентов через поры клеточных мембран с запускованием гранул (секреция гистамина). Гистамин немедленно вызывает расширение кровеносных капилляров и повышает их проницаемость, что проявляется в локальных отеках. Он обладает также выраженным гипотензивным действием и является важным медиатором воспаления.

Исследованиями доказано, что изучение уровня биогенных аминов, и, в первую очередь, гистамина и серотонина, позволяет судить об эффективности применяемого лечения [5, 9].

Периферическое действие серотонина, помимо сосудосуживающего эффекта, проявляется сокращением гладкой мускулатуры матки, кишечника, бронхов. Серотонин повышает проницаемость сосудистой стенки, способствуя развитию отека, обладает способностью укорачивать время кровотечения, повышать количество тромбоцитов и их агрегацию.

Исследованиями Симоненкова А.П. и соавторов [7, 8] создано представление о клиническом синдроме серотониновой недостаточности. Авторами определено, что в основе многих послеоперационных осложнений (функциональной кишечной непроходимости, сосудистой недостаточности, тканевой гипоксии, несостоятельности швов анастомозов, перитонита, полиорганной недостаточности) лежит дисфункция гладкой мускулатуры (ГМ) в желудочно-кишечном тракте и сосудистом русле, связанная с недостаточностью биоамина серотонина. Исследователи доказали, что нормализация функции гладкой мускулатуры в послеоперационном периоде, способствует лечению и профилактике многих осложнений в хирургической практике.

Известно, что лекарственные препараты, применяемые до, во время и после операции (анестетики, антибиотики и др.), могут взаимодействовать с серотониновыми рецепторами и вызывать дисфункцию ГМ. Необходимо также учитывать, чем тяжелее состояние больного, тем большее количество экзо- и эндотоксинов циркулирует

в крови, а количество и доза лекарственных препаратов, применяемых при лечении, возрастают. Таким образом, увеличивается и количество химических веществ, способных связываться с серотониновыми рецепторами тканей. Возникает нарушение взаимодействия серотонина с его рецепторами, что приводит к нарушению вазомоторики и микроциркуляции, к возникновению локальной и региональной гипоксии, повреждению и некрозу тканей. Внутренние резервы обычно способны компенсировать уровень серотонина в обычных условиях функционирования организма за счет дополнительной продукции этого вещества энтерохромаффинными клетками желудочно-кишечного тракта и переноса его тромбоцитами к тканям. Однако, в стрессовых условиях, организм не справляется с возросшими потребностями в биоамине. Возникает клинический синдром серотониновой недостаточности. Кроме того, доказано возникновение серотониновой недостаточности у возрастных пациентов в норме, в связи с деградацией серотониновых рецепторов [8]. Для восстановления нарушенной функции ГМ требуется экзогенное введение серотонина.

#### **Цель исследования.**

Выявить изменения уровня основных нейромедиаторов в крови и моче организма в условиях комплексного лечения, включающего лимфотропное введение антибактериальных препаратов в сочетании с терапией монооксидом азота, у пациентов, перенесших малоинвазивные урологические операции. Продемонстрировать возможности использования показателей биоаминов в качестве медиаторов эффективности проводимого лечения.

#### **Материал и методы.**

Нами проведен анализ результатов оперативного лечения 124 пациентов, находившихся на стационарном лечении в филиале №3 ФГБУ «ЗЦВКГ им. А.А. Вишневского», в период с 2016 по 2017 годы. Все пациенты были прооперированы малоинвазивно, с использованием лапароскопической техники. В большинстве это были реконструктивно-пластические операции на верхних мочевых путях, операции при опухолях почек (резекции почки, нефрэктомии), резекции кист почек, а также лапароскопическая простатэктомия при раке простаты.

Больные были разделены на 2 группы. Всем пациентам проводилась периоперационная антибактериальная профилактика воспалительных осложнений. В первую группу (группа сравнения) вошли 70 пациентов, которым выполняли внутривенные и внутримышечные введения антибактериальных препаратов в интра- и послеоперационном перио-

де. Пациентам второй (основной) группы, которую составили 54 пациента, нами применялось лимфотропное введение антибактериального препарата в до- и послеоперационном периоде, а также интра-и послеоперационная терапия монооксидом азота. Терапия монооксидом азота проводилась путем применения NO-содержащих газовых потоков с помощью аппарата «Плазон». Методика NO-терапии и лимфотропного введения антибактериальных препаратов общеизвестна [2, 3, 4, 6, 13].

Возраст пациентов 1 группы оставил от 48 до 76 лет (средний возраст 57,7 лет). Средний возраст больных второй (основной) группы 55,4 года (45 – 72 лет). Среди пациентов 1 группы было 12 военнослужащих, во второй группе военнослужащими являлись 10 пациентов.

Нами оценивался уровень основных биоаминов в анализах пациентов обеих групп с целью выявления изменений, характерных для воспалительного процесса, отражающего послеоперационные осложнения. Определялся уровень медиатора воспаления – гистамина, в крови и моче пациентов. Кроме того, определяли концентрацию серотонина и катехоламинов, которые также участвуют в реакциях, позволяющих определить послеоперационную реабилитацию больных.

Материал (кровь, моча) исследовали в мазках. Для выявления биогенных аминов применяли люминесцентно-гистохимический метод Фалька-Хилларпа [11]. Мазки изучали с применением микрофлюорометрической насадки ФМЭЛ -1А под люминесцентным микроскопом «ЛЮМАМ-И 3». Интенсивность свечения измеряли в условных единицах флуоресценции шкалы регистрирующего прибора. Использовали следующие длины волн: для гистамина 515 нм, для серотонина 525 нм, для катехоламинов 480 нм. Полученные результаты измеряли в условных единицах.

Одним из основных медиаторов воспалительной реакции является гистамин. По динамике его изменений можно судить о степени развития воспалительных изменений в организме, тем самым есть возможность косвенно оценивать степень воспалительных изменений в зоне оперативного вмешательства, контролировать эффективность проводимой антибактериальной и противовоспалительной терапии.

#### Результаты и обсуждение.

Нами изучен дооперационный средний уровень биоаминов в обеих группах пациентов. Не выявлено достоверных отличий по уровню серотонина и катехоламинов в мазках крови и в моче у пациентов обеих групп в дооперационном периоде (до начала лечения). Средний уровень серотонина в крови до операции у пациентов составил 10,7. Ги-

стамин крови, в среднем, 19,6. Средний уровень катехоламинов крови 7,3. При исследовании мочи пациентов, среднее значение серотонина составило 8,0, уровень гистамина 14,3. Средний показатель катехоламинов в моче 5,1 (таб. 1).

Таблица 1

Уровень биоаминов в крови и моче до начала лечения,  $p \leq 0.05$

	Контрольная группа	
	Кровь	Моча
Серотонин	10,7±1,05	8,0±0,71
Гистамин	19,6±1,85	14,3±1,81
Катехоламины	7,3±0,91	5,1±0,44

В дальнейшем оценивали уровень биоаминов после проведенного оперативного лечения. Причем, пациентам обеих групп проводилась периоперационная антибиотикопрофилактика. Необходимо отметить, что все пациенты проходили предоперационное обследование, которое включало посеы мочи. Условием для плановой лапароскопической операции служило отсутствие роста бактерий в трехкратных предоперационных посевах мочи. Во время и после операции пациентам группы сравнения вводили препарат группы Цефалоспоринов третьего поколения - Цефтазидим, внутривенно и внутримышечно. Период послеоперационного введения препарата составлял, в среднем, от 5 до 7 дней. Пациенты второй (основной) группы, получали Цефтазидим лимфотропно, за сутки до, в день операции, и в течение 3 дней после операции. Кроме того, терапия этим пациентам дополнялась интроперационной обработкой зоны вмешательства в брюшной полости монооксидом азота, при помощи полостной насадки-манипулятора аппарата «Плазон» в режиме стимуляции-коагуляции в течение 1 минуты. В послеоперационном периоде производили обработку аппаратом через дренажную трубку, после эвакуации ее содержимого, как правило, в течение 1-2 суток.

Проводился сравнительный анализ показателей биоаминов в биологических жидкостях (кровь и моча) на 3-5 и 7-10 сутки после операции. Получены следующие результаты (таб. 2).

Уровень гистамина в мазках крови и мочи пациентов группы сравнения (первая группа) имел медленную тенденцию к снижению в послеоперационном периоде, от уровня исходных показателей. Более того, у пациентов, гистамин оставался на довольно высоком уровне и через 7-10 суток после выполненной операции.

Таблица 2  
Уровень гистамина в крови и моче  
после операции,  $p \leq 0.5$

сут-ки	Группа сравнения		Основная группа	
	Кровь	Моча	Кровь	Моча
3-5	17,4±1,34	12,1±1,03	9,3±0,73	3,4±0,23
7-10	11,2±0,81	8,1±0,64	7,1±0,37	2,8±0,11

Показатели уровня медиатора воспаления в биологических жидкостях пациентов, перенесших лапароскопическую операцию с применением лимфотропной профилактики и NO-терапии, по нашим данным, выражено и уверенно снижались уже на 3-5 сутки (таб. 2).

Данные, полученные при анализе показателей катехоламинов крови и мочи демонстрировали тенденцию к повышению в обеих группах (таб. 3). Нами продемонстрирован умеренный рост значений в обеих группах, более выраженный у пациентов основной группы.

Таблица 3  
Уровень катехоламинов в крови и моче  
после лечения,  $p \leq 0.05$

сут-ки	Группа сравнения		Основная группа	
	Кровь	Моча	Кровь	Моча
3-5	7,8±0,61	5,6±0,37	9,1±0,74	6,7±0,54
7-10	8,1±0,73	6,7±0,41	10,1±0,93	7,2±0,57

Результаты, полученные при анализе уровня серотонина в крови и моче пациентов, перенесших малоинвазивные операции, в нашем исследовании, продемонстрировали выраженное и достоверное увеличение в группе получавших лимфотропную терапию в сочетании с лечением монооксидом азота.

Таблица 4  
Уровень серотонина в крови и моче  
после лечения,  $p \leq 0.05$

сут-ки	Группа сравнения		Основная группа	
	Кровь	Моча	Кровь	Моча
3-5	11,1±1,02	8,9±0,71	14,3±1,04	12,1±0,94
7-10	12,3±1,07	10,4±1,11	16,0±1,18	14,8±1,17

Как видно из таблицы, увеличение уровня серотонина выявлено и в группе пациентов, получавших традиционное лечение. Однако, увеличение

данного биоамина у пациентов основной группы, превосходило показатели роста в группе сравнения (таб. 4).

Уровень серотонина в основной группе увеличился уже в ближайшем послеоперационном периоде с исходных 10,7 единиц до 14,3 (таб. 4), что демонстрирует эффективность принимаемых нами мер по профилактике послеоперационных осложнений, а, значит, и сокращению восстановительного периода пациентов.

Исследование уровня биоаминов в крови и моче пациентов показало эффективность предложенной нами комбинированной терапии (лимфотропной антибактериальной и монооксидом азота), что демонстрируется снижением уровня медиатора воспаления – гистамина, в биологических жидкостях пациентов. При этом, в основной группе снижение обнаружено уже в раннем послеоперационном периоде (на 3-5 сутки), а в группе сравнения лишь на 7-10 сутки, и не до уровня контрольных значений. Уровень серотонина и катехоламинов, на фоне проводимого лечения, имел тенденцию к росту, наиболее выраженному у пациентов основной группы. Учитывая большую роль биоаминов в нормальной работе гладкой мускулатуры, данный факт демонстрирует важность проводимого нами лечения для профилактики послеоперационного пареза кишечника, сосудистой и полиорганной недостаточности. Таким образом, демонстрировалось снижение риска не только воспалительных, но и целого ряда других осложнений послеоперационного периода. Нами получены доказательства, свидетельствующие о необходимости внедрения данной методики лечения в клиническую практику.

Уровень осложнений в послеоперационном периоде у пациентов обеих групп составил: 15,7% (11 человек) в группе сравнения и 9,2% (5 человек) в основной группе. У большинства пациентов наблюдался послеоперационный парез кишечника: 8 пациентов 1 группы и 3 во второй. Кроме того, отмечались воспалительные осложнения: пиелонефрит, перитонит у 2 пациентов группы сравнения. В большинстве случаев с осложнениями удалось справиться консервативно. В 2 случаях, пациентам группы сравнения понадобилась повторная операция по поводу перитонита.

#### Выводы.

Таким образом, нами продемонстрировано снижение послеоперационных осложнений при применении комбинированной методики у пациентов основной группы по сравнению с пациентами группы сравнения, терапия которым осуществлялась традиционным парентеральным ведением антибактериальных препаратов.

У пациентов, получавших лимфотропную терапию в сочетании с NO-терапией, в послеоперационном периоде нами выявлено резкое и уверенное снижение медиатора воспаления – гистамина, а также выраженное и достоверное увеличение уровня серотонина и катехоламинов в пробах крови и мочи. Уровень послеоперационных осложнений у пациентов основной группы оказался значительно ниже и составил 9,2%, по сравнению с группой сравнения (15,7%). Все осложнения в послеоперационном периоде при применении комбинированного лечения разрешились консервативно. Полученные показатели после применения комбинированной терапии (лимфотропной и монооксидом азота) демонстрируют уменьшение сроков и улучшение качества реабилитации больных после перенесенных малоинвазивных операций у пациентов урологического профиля.

### Литература:

1. Гордон Д.С., Сергеева В.Е., Зеленова И.Г. Нейромедиаторы лимфоидных органов. – Л.: Наука, 1982. – 128 с.
2. Есипов А.В., Мусаилов В.А., Лисовский А.В., Москаленко В.И. Влияние монооксида азота на предупреждение раневой инфекции. // Вестн. лимфол. – 2014. – № 1. – С. 4-9.
3. Есипов А.В., Крайнюков П.Е., Мусаилов В.А. Применение современных хирургических технологий в лечении перитонитов. // Limpha. – 2017. – №4. – С. 35.
4. Ефименко Н. А., Чернеховская Н. Е., Выренков Ю. Е. Руководство по клинической лимфологии – М., РМАПО, 2001. – 160 с.
5. Калмыков В.Л. Современные методы количественного определения катехоламинов и серотонина. // Лаб.дело. – 1982. – №7. – С. 31 – 36.
6. Панченков Р.Т., Выренков Ю.Е., Ярема И.В., Щербакова Э.Г. Эндолимфатическая антибиотикотерапия. – М., Медицина, 1984. – 240с.
7. Симоненков А.П., Федоров В.Д., Федоров А.В. и др. Механизм эндогенной вазомоторики и гладкомышечной недостаточности микроциркуляторного русла. // Вестн. РАМН. – 1994. – № 6. – С. 11-15.
8. Симоненков А.П., Фёдоров В.Д., Клюжев В.М., Ардашев В.Н. Применение серотонина адипината для восстановления нарушенной функции гладкой мускулатуры у хирургических и терапевтических больных. // Вестн. интенсивной терапии. – 2005. – № 1. – С. 53-57.
9. Федоров В.Д., Симоненков А.П. Профилактика и лечение серотониновой недостаточности у хирургических больных. // Хирургия. – 2003. – №3. – С. 76 – 80.
10. Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека. – М.: Мир, 2005. – Т.1. – 323 с.
11. Falk B., Hillarp N.A., Thieme S. Fluorescence of catecholamines and related compounds of condensed with formaldehyde. // J. Histochem. Cytochem. – 1962. – V.10. – P. 348 – 354.
12. Galli S.J. New concepts about the mast cells. // N. Engl. J. Med. – 1993. – Vol.328. – N2. – P.257-265.
13. Pekshev A.V., Shekhter A.B., Vagapov A.B., Sharapov N.A., Vanin A.F. Study of plasma-chemical NO-containing gas flow for treatment of wounds and inflammatory processes // Nitric Oxide. – 2018. – V. 73. – P. 74-80.

---

### Контакты авторов:

*Рагимов И.Г.*

*e-mail: uromail@mail.ru*

**Конфликт интересов:** отсутствует

УДК 616.08:616.6+616-089.168

*Рагимов И.Г.<sup>1</sup>, Есипов А.В.<sup>2</sup>, Шишло В.К.<sup>2</sup>*

## ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ УРОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

<sup>1</sup>Филиал № 3 ФГБУ «ЗЦВКГ им. А.А.Вишневого» Минобороны России, г. Одинцово, Московская область.<sup>2</sup>ФГБУ «ЗЦВКГ им. А.А.Вишневого» Минобороны России, г. Красногорск, Московская область.

**Аннотация.** В статье изучены показатели клеточного иммунитета пациентов, перенесших малоинвазивные урологические вмешательства. Определено, что пациенты, уже в дооперационном периоде находятся в состоянии иммуносупрессии. Изучены возможности комплексной терапии в коррекции иммунного статуса пациентов. Установлено, что применение комплексного лечения приводило к уменьшению сроков и улучшению качества реабилитации больных после перенесенных малоинвазивных урологических операций.

**Ключевые слова:** клеточный иммунитет, малоинвазивные операции в урологии, лимфотропная терапия, лечение монооксидом азота.

*Ragimov I.G.<sup>1</sup>, Esipov A.V.<sup>2</sup>, Shishlo V.K.<sup>2</sup>*

## INDICATORS OF CELL IMMUNITY IN UROLOGICAL PATIENTS

<sup>1</sup>Branch 3 FSBI "3 Central military clinical hospital named after A.A. Vishnevsky," Russian defense Ministry, Odintsovo.<sup>2</sup>FSBI "3 Central military clinical hospital named after A.A. Vishnevsky," Russian defense Ministry, Krasnogorsk.

**Abstract:** The article examines the indicators of cellular immunity in patients undergoing minimally invasive urological interventions. It was determined that patients already in the preoperative period are in a state of immunosuppression. The possibilities of complex therapy in the correction of patients' immune status were studied. It has been established that the use of complex treatment led to a reduction in terms and improvement in the quality of rehabilitation of patients after undergoing minimally invasive urological operations.

**Keywords:** cellular immunity, minimally invasive surgery in urology, lymphotropic therapy, treatment with nitrogen monoxide

В настоящее время, в период бурного развития и широкого внедрения в клиническую практику малоинвазивных операций, лишенных ряда недостатков, присущих открытым вмешательствам, остается актуальной проблема профилактики и лечения послеоперационных воспалительных осложнений. Известно, что осложнения воспалительного характера в малоинвазивной хирургии могут достигать до 25% [7]. Критерием, позволяющим прогнозировать возможное развитие воспалительных осложнений после операций, является состояние иммунного статуса пациентов. Физиологически, на любое вмешательство организм отвечает стрессом. Согласно известной теории Ганса Селье [6, 8] любое физическое или психологическое напряжение организма, включая болезнь, приводит к комплексу реакций, направленных на его защиту. Этот комплекс реакций, названный «общим адаптационным синдромом», посредством сложных нейроэндокринных эффектов, вызывает депрес-

сию иммунной реактивности вследствие разрушения Т-лимфоцитов, иногда вплоть до лимфопении [9]. Кроме того, зачастую пациенты имеют хронические заболевания, на фоне которых также может снижаться иммунная реактивность [6, 10]. Это подтверждается работами А.Н. Земскова и соавт. [4], которые показали, что стрессы, возникающие в результате различных заболеваний, могут быть причинами вторичного иммунодефицита.

Известно, что главную роль в системе иммунитета играет Т-клеточное звено, выполняющее как регуляторную, так и эффекторную функцию [6, 11]. Это Т-клетки-помощники (хелперы), Т-супрессоры, эффекторные Т-клетки, Т-клетки памяти. Важным показателем состояния иммунной системы в целом, и, кроме того, высокоинформативным критерием иммунокорректирующей терапии, является иммунорегуляторный индекс (ИРИ), определяемый как отношение Т-хелперы/Т-супрессоры.

Многочисленными исследованиями [2, 12] до-

казано, что любые методы, позволяющие активно вмешиваться в функционирование лимфатической системы, влияют на иммунный статус, причем, изменения в иммунной реактивности наступают значительно быстрее и выраженнее, чем при применении других методов иммунорегуляции. Использование метода лимфотропной иммунотерапии уже продемонстрировало свою эффективность в хирургической практике [1, 5, 12].

**Цель исследования.** Изучить показатели клеточного иммунитета пациентов, перенесших малоинвазивные урологические операции, а также изучить влияние иммунокорректирующей терапии на иммунный статус пациентов.

#### Материал и методы.

Нами проведен анализ показателей иммунного статуса 108 пациентов, находившихся на стационарном лечении в филиале №3 ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого», в период с 2016 по 2017 годы. Все пациенты были прооперированы малоинвазивно, с использованием лапароскопической техники, а также эндоскопически трансуретрально. В большинстве это были реконструктивно-пластические операции на верхних и нижних мочевых путях, операции при новообразованиях почек и предстательной железы.

Больные были разделены на 2 группы. Всем пациентам проводилась периоперационная антибактериальная профилактика воспалительных осложнений. В первую группу (группа сравнения) вошли 58 пациентов, которым выполняли внутривенные и внутримышечные введения антибактериальных препаратов в интра- и послеоперационном периоде. Пациентам второй (основной) группы, которую составили 50 пациентов, нами применялось лимфотропное введение антибактериального

препарата и иммуномодулятора Иммунофана в до- и послеоперационном периоде, а также интра- и послеоперационная терапия монооксидом азота. Терапия монооксидом азота проводилась путем применения NO-содержащих газовых потоков с помощью аппарата «Плазон». Методика NO-терапии и лимфотропного введения препаратов общеизвестна [2, 3, 5, 12].

Возраст пациентов 1 группы оставил от 48 до 76 лет (средний возраст 57,7 лет). Средний возраст больных второй (основной) группы 55,4 года (45 – 72 лет).

У всех пациентов изучался иммунный статус в объеме определения показателей клеточного иммунитета. В частности, определялся общий уровень Т-лимфоцитов, процентное содержание Т-хелперов и Т-супрессоров и В-лимфоцитов. Кроме того, нами изучался показатель иммунорегуляторного индекса (ИРИ). Субпопуляции лимфоцитов выявляли с применением моноклональных антител, позволяющих определить на поверхности клеток следующие кластеры дифференцировки: CD-3 – маркеры Т-лимфоцитов общих, CD-4 – маркеры Т-хелперов CD-8 – маркеры Т-супрессоров. Иммунологические исследования выполняли до и через 3,5, 7 и 14 суток от начала лечения.

#### Результаты и обсуждение.

Анализ дооперационного обследования выявил у всех исследуемых пациентов умеренную иммуносупрессию, проявляющуюся в небольшом снижении общего количества лимфоцитов, как Т-клеточного, так и В-клеточного звеньев иммунитета. При этом содержание общих Т-лимфоцитов в крови больных до лечения достоверно снижалось в среднем в 1,4 раза; Т-хелперов – в 2,5 раза; а Т-супрессоров – в 1,3 раза (таб 1).

Таблица 1

Динамика показателей клеточного иммунитета до лечения и на фоне комплексной терапии ( $p < 0,05$ )

Группы пациентов	Сроки исследования (сут)	Т-лимфоциты, %	Т-хелперы, %	Т-супрессоры, %	ИРИ, %
До лечения		41,6±2,11	13,0±1,01	17,4±1,26	0,64±0,1
Группа сравнения	3	44,9±2,5	14,1±0,65	19,0±1,12	0,74±0,1
	5	48,4±3,2	20,1±0,54	21,1±1,42	0,95±0,1
	7	54,8±2,2	27,2±1,0	25,0±1,2	1,08±0,3
	14	58,4±2,5	32,2±0,8	27,1±0,87	1,19±0,2
Основная группа	3	48,2±2,1	25,9±0,7	24,0±1,11	1,08±0,2
	5	55,8±1,7	32,2±0,6	26,1±1,2	1,2±0,1
	7	63,4±2,31	37,6±0,65	28,3±0,76	1,3±0,3
	14	68,5±1,65	38,8±0,8	29,1±0,8	1,3±0,2
Референсные значения		60-80	35-45	25-30	1-2

Так же отмечено снижение уровня В-клеток и НК-клеток (таб 2).

Снижение численного состава иммунокомпетентных клеток сопровождалось уменьшением показателя иммунорегуляторного индекса (ИРИ), определяемого как отношение Т-хелперы /Т-супрессоры, что свидетельствует об угнетении специфической реакции организма.

Таблица 2

Динамика показателей В-лимфоцитов и НК-клеток до лечения и на фоне комплексной терапии ( $p < 0,05$ )

Группы пациентов	Сроки исследования (сут)	В-лимфоциты, %	НК-клетки, %
До лечения		3,9±0,55	2,0±0,67
Группа сравнения	3	4,0±0,23	2,2±0,2
	5	4,6±0,24	2,7±0,3
	7	5,0±0,8	3,1±0,6
	14	8,4±1,1	3,5±0,64
Основная группа	3	5,1±0,64	2,9±0,4
	5	7,5±0,3	3,4±0,5
	7	8,9±0,8	4,9±0,4
	14	9,8±1,0	6,1±0,8
Референсные значения		5-12	3-8

Таким образом, на основании анализа показателей клеточного иммунитета в дооперационном периоде, у пациентов выявлен иммунодефицит, который может быть связан со многими факторами: адаптационный синдром, сопутствующие заболевания, пожилой возраст.

В дальнейшем оценивали клеточный иммунный статус после проведенного оперативного лечения. Причем, пациентам обеих групп проводилась периоперационная антибиотикопрофилактика. Во время и после операции пациентам группы сравнения вводили препарат группы Цефалоспоринов третьего поколения внутривенно и внутримышечно. Период послеоперационного введения препарата составлял, в среднем, от 3 до 5 дней. Пациенты второй (основной) группы, получали Цефтазидим лимфотропно. Кроме того, терапия этим пациентам дополнялась интраоперационной обработкой зоны вмешательства монооксидом азота, при помощи полостной насадки-манипулятора аппарата «Плазон» в режиме стимуляции-коагуляции в течение 1 минуты. В послеоперационном периоде производили обработку аппаратом через

дренажную трубку или катетер, после эвакуации ее содержимого, как правило, в течение 1-2 суток. Комплексное лечение пациентов основной группы дополнялось лимфотропным введением иммуностимулятора. Для этой цели был выбран препарат «Имунофан». Препарат обладает иммуностимулирующим, детоксикационным, гепатопротективным действием и вызывает инактивацию свободнорадикальных и перекисных соединений.

В иммунограммах больных группы сравнения, получавших традиционное лечение, на 3е – 5-е сутки, то есть, к моменту выписки из стационара, сохранялась супрессия как Т-, так и В-клеточного звеньев иммунитета, т.е. исследованные нами показатели не достигали нижней границы нормы (общие Т-лимфоциты составляли до 48,4±3,2; Т-хелперы – 20,1±0,54; Т-супрессоры – 21,1±1,42). Результаты демонстрируют недостаточную эффективность проводимой традиционной терапии в послеоперационном периоде, при которой имеет место незначительный рост показателей клеточного иммунитета у пациентов с иммунодефицитом (таб 1, 2).

У пациентов основной группы, в комплексное лечение которых, наряду с лимфотропным введением иммунофана, входило воздействие экзогенным монооксидом азота, при анализе иммунограмм, уже к 3м – 5м суткам, наблюдался выраженный рост общего числа Т-лимфоцитов (55,8±1,7), Т-хелперов (32,2±0,6); Т-супрессоров (24,0±1,11), показателя ИРИ (1,2±0,1). Более того, иммунорегуляторный индекс в основной группе достигал нормальных значений уже к 3м суткам послеоперационного периода. У этих больных, к концу стационарного лечения, как правило, наблюдалось восстановление показателей иммунного статуса до нижних границ нормальных значений, что демонстрирует эффективную стимуляцию Т-клеточного и В-клеточного звеньев иммунитета.

Определено, что при лимфотропном введении иммунофана, на фоне терапии монооксидом азота, иммунологические показатели клеточного иммунитета приближались к нижней границе нормы уже на 5-е сутки от момента начала лечения, а к 7-м, а тем более, к 14-м суткам уровень клеток Т-общих, Т-хелперов, В-лимфоцитов и НК-клеток, соответствовали нормальным величинам (таб 1, 2).

#### Выводы.

Исследование показателей клеточного иммунитета пациентов продемонстрировало эффективность предложенной нами комбинированной терапии (лимфотропной и монооксидом азота),

что подтверждают данные анализа Т-и В- лимфоцитарного звеньев. Уровень иммунных клеток на фоне комплексной терапии быстро и достоверно повышался, достигая нормальных показателей уже в раннем послеоперационном периоде. В то же время, показатели иммунного статуса пациентов, которым выполнены традиционные методы послеоперационной терапии, имели медленную тенденцию к росту и достигали нормальных величин лишь к 7-14 суткам после операции. Применяемая нами методика комплексного лечения демонстрирует уменьшение сроков и улучшение качества реабилитации больных после перенесенных малоинвазивных урологических операций. Таким образом, нами продемонстрировано преимущество применяемой методики комплексного лечения у пациентов урологического профиля.

### Литература

1. Аникеев А.А., Любарский М.С. и соавт. Иммунологические аспекты комплексной коррекции нарушений иммунного статуса при остром разлитом перитоните методами лимфотропной терапии в эксперименте // Бюллетень СО РАМН, том 32, № 4, 2012. – С. 5-10.
2. Выренков Ю.Е., Есипов А.В., Москаленко В.И., Шишло В.К. Комплексная NO- и лимфатическая терапия в клинической практике. М.: ЗАО «Московские учебники – СиДипресс», 2011. - 286 с.
3. Есипов А.В., Мусайлов В.А., Лисовский А.В., Москаленко В.И. Влияние монооксида азота на предупреждение раневой инфекции. // Вестн. лимфол. – 2014. – № 1. – С. 4-9.
4. Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В. и соавт. Иммунная реактивность и генетические маркеры крови. М.: Полидиз, 1999. - 310 с
5. Каприн А.Д., Есипов А.В., Кочетов А.Г., Костин А.А., Мелконян А.Г., Цибизов Д.Н., Кочетов А.Д.,

- Шишло В.К. Преимущество лимфотропного введения антибиотиков при лечении воспалительных заболеваний мужских половых органов // Вопросы урологии и андрологии. – 2013. – Т. 2. – № 4. – С. 16-21.
6. Клиническая иммунология. Под ред. А.М. Земскова. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2005. – 320 с.
  7. Мартов А.Г., Мустафаев Э.М., Наумов А.Г., Синюхин В.Н., Шакир Ф., Меринов Д.С., Амелин А.В., Альбицкая А.Ю. Роль озонотерапии в профилактике гнойно-воспалительных осложнений после трансуретральной резекции аденомы предстательной железы. // Урология. – 2007. – №1. – С. 18-27.
  8. Патологическая физиология. Под ред. А.Д. Адо, М.А. Адо, В.И. Пыцкого и др. – М.: Триада X, 2001. – 574 с.
  9. Стресс и патология. Методическое пособие. Под ред. проф. Г.В.Порядина. - М.: РГМУ, 2009. - 23 с.
  10. Теппермен Дж., Теппермен Х. - Физиология обмена веществ и эндокринной системы, Пер. с англ. — М.: Мир, 1989. - 656 с.
  11. Ярема И.В., Евдокимов В.В., Уртаев Б.М., Колобов С.В., Самохин А.Я., Бодрова Л.Н. Местная иммунотерапия в клинической практике. // Аллергология и иммунология. Т. 2. №1. 2001. С. 125 – 136.
  12. Ярема И.В., Уртаев Б.М., Акопян А.А., Ковалев В.А., Царапкин Ю.Е. Иммунологическая реактивность у больных с гнойно-воспалительными процессами в брюшной полости в условиях эндолимфатического введения иммуномодуляторов. // Хирург. - 2010. - №3. - С.26-30.

---

### Контакты авторов:

*Рагимов И.Г.*

*e-mail: uromail@mail.ru*

**Конфликт интересов:** отсутствует



## ПРИНЦИПАЛЬНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К СТАТЬЯМ ДЛЯ ОПУБЛИКОВАНИЯ В ЖУРНАЛЕ «ГОСПИТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА: НАУКА И ПРАКТИКА»

**1. Настоящие правила разработаны** на основе рекомендаций Высшей аттестационной комиссии Минобрнауки России, Международного комитета редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE), Международной инициативной группы по повышению качества и прозрачности медицинских исследований ЭКВАТОР (Enhancing the Quality and Transparency of Health Research (EQUATOR) Network), а также методических рекомендаций, подготовленных под редакцией Ассоциации Научных Редакторов и Издателей (Обновление инструкции для авторов научных журналов: Методические материалы. Пер. с англ. под ред. А.Ю. Гаспаряна, О.В. Кирилловой. Пер. с англ. А.В. Бажанова. – СПб.: Сев.-Зап. Ин-т упр. – фил. РАНХиГС, 2015. – 48 с.).

**2. Прежде чем направлять статью в редакцию журнала, пожалуйста, внимательно ознакомьтесь со следующими материалами:**

- Тематическими рубриками и направленностью журнала, изложенными в разделе «Информация о журнале», на сайте госпиталя в сети Интернет [www.3hospital.ru](http://www.3hospital.ru)

- Настоящий журнал «Госпитальная медицина: наука и практика» придерживаются принципов редакционной этики The **Committee on Publication Ethics** (COPE).

### **3. Заявление о подаче статьи.**

Все авторы, указанные в рукописи, должны подписать и направить в редакцию «Заявление о подаче статьи к публикации», бланк, которого можно скачать на сайте [www.medlit.ru](http://www.medlit.ru). Заявление должно иметь визу руководителей учреждений (или подразделений), в которых проводилась работа.

Фактом подачи статьи авторы подтверждают, что они согласны с перечисленными ниже положениями и принципами.

### **4. Определение авторства.**

Авторами статьи могут быть лица, внесшие существенный вклад в работу, ее доработку или исправление, окончательное утверждение для публикации, а также ответственные за целостность всех частей рукописи. Лица, выполнявшие иную роль в подготовке статьи (специалисты по статистике, языку, технический персонал и др.), могут быть указаны в разделе статьи «Благодарность/Acknowledgments» на русском, английском или обоих языках.

Необходимо указывать долевое участие авторов (Contribution) в написании статьи (на русском и английском языках).

Авторам нужно обязательно указывать ссылки на свой профиль на <http://orcid.org>.

Подробнее информацию об авторстве можно найти на сайте Международного комитета редакторов медицинских журналов по ссылке <http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>

### **5. Конфликт интересов.**

Авторы обязуются сообщать о любых имеющихся или потенциальных конфликтах интересов. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация, способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных, или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов не является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.

Форма для выявления потенциальных конфликтов интересов содержится в «Заявлении о подаче статьи к публикации». Информация о конфликтах интересов или их отсутствии должна быть приведена в статье в разделе «Конфликт интересов/ Conflict of interest» на русском и английском языках. Если конфликт интересов отсутствует, нужно указать: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### **6. Плагиат и вторичные публикации.**

Недопустимо использование недобросовестного текстуального заимствования и присвоение результатов исследований, не принадлежащих авторам подаваемой рукописи.

Проверить статью на оригинальность можно при помощи сервисов <https://www.antiplagiat.ru/> (для русскоязычных текстов) и <http://www.plagiarism.org/> (для англоязычных текстов). Редакция оставляет за собой право проверки поступивших рукописей на плагиат. Текстовое сходство в объеме более 20% считается неприемлемым.

Нельзя направлять в редакцию работы, напечатанные в иных изданиях или отправленные в иные издания.

### **7. Авторское право.**

Фактом подачи статьи и сопровождающих файлов (далее – «Произведение») к публикации в журнале автор (а также все авторы данного произведения, если оно создано в соавторстве) согласен с тем, что предоставляет журналу «Госпитальная медицина: наука и практика» исключительное и бессрочное право использования произведения на безвозмездной основе (исключительную, бессрочную и безвозмездную лицензию) на территории России и зарубежных стран в следующих пределах и объёме:

- на публикацию произведения в бумажном и/или электронном формате, производство репринтов произведения, размещение его в сети Интернет, как в открытом, так и платном доступе, отправку метаданных произведения или полных текстов в различные индексирующие базы данных и депозитари;

- воспроизведение произведения, то есть изготовление одного и более экземпляра произведения или его части в любой материальной форме, в том числе в форме звуко- или видеозаписи. При этом запись произведения на электронном носителе, в том числе запись в память ЭВМ, также считается воспроизведением;

- распространение произведения путем продажи или иного отчуждения его оригинала или экземпляров;

- публичный показ произведения, то есть любая демонстрация оригинала или экземпляра произведения непосредственно либо на экране с помощью пленки, диапозитива, телевизионного кадра или иных технических средств, а также демонстрация отдельных кадров аудиовизуального произведения без соблюдения их последовательности непосредственно либо с помощью технических средств в месте, открытом для свободного посещения, или в месте, где присутствует значительное число лиц, не принадлежащих к обычному кругу семьи, независимо от того, воспринимается произведение в месте его демонстрации или в другом месте одновременно с демонстрацией произведения;

- импорт-экспорт произведения или его частей в любых законных целях как на платной так и на безвозмездной основе оригинала или экземпляров произведения в целях распространения;

- перевод или другая переработка произведения.

- доведение произведения до всеобщего сведения таким образом, что любое лицо может получить доступ к произведению из любого места и в любое время по собственному выбору (доведение до всеобщего сведения);

- размещение произведения, либо его частей в различных сборниках аналогичных произведений;

- предоставление прав, предусмотренных настоящей статьёй, в полном объёме или в части третьим (физическим и юридическим) лицам, как на платной, так и на безвозмездной основе.

Авторские экземпляры предусмотрены; журнал можно получить также по подписке на бумажный или электронный вариант издания.

**8. Финансирование исследований и публикаций.** В случае если проведение исследования и/или подготовка статьи имели финансовую поддержку, то необходимо указать источник финансирования. Если финансовой поддержки не было, нужно указать на ее отсутствие. Данная информация должна быть представлена на русском, английском или обоих языках после текста статьи в разделе «Финансирование/Funding».

**9. Редакция журнала оставляет за собой право на сокращение** и редактирование присланных статей. Датой поступления статьи считается время поступления окончательного (переработанного) варианта статьи в случае ее доработки авторами после рецензирования.

**10. Рукописи, а также сопроводительные документы могут быть поданы в редакцию одним из следующих способов:**

- по электронной почте на адрес, указанный на сайте госпиталя в сети Интернет (Текст статьи подается в формате Microsoft Word, а сопроводительные документы с оригинальными подписями прикрепляются к письму в формате PDF);

- обычной почтой (1 экз. распечатки рукописи с обязательным приложением электронной версии (в формате Microsoft Word) на CD-диске, а также оригиналы всех необходимых сопроводительных документов).

### **11. Сопроводительные документы.** К сопроводительным документам относятся:

- заявление о подаче статьи к публикации (бланк заявления размещен на сайте госпиталя в сети Интернет [www.3hospital.ru](http://www.3hospital.ru));
- копия заключения этического комитета относительно исследования (при необходимости);
- заключение официального бюро переводов о соответствии англоязычного и русскоязычного текстов для авторов, которые хотят опубликовать полный текст статьи и на русском, и на английском языках;
- контрольный лист (бланк размещен на сайте госпиталя в сети Интернет).
- экспертное заключение об отсутствии ограничений на публикацию материала в открытой печати.

### **12. Требования к рукописям, направляемым в журнал.**

**12.1.** Рукопись должна быть проверена на орфографию и грамматику. Статья должна быть напечатана шрифтом Times New Roman или Arial, размер шрифта 12, с 1,5-интервалом между строками, все поля, кроме левого, шириной 2 см, левое поле 3 см. Все страницы должны быть пронумерованы. Автоматический перенос слов использовать нельзя.

Вся текстовая часть статьи должна быть записана в 1 файле (титульный лист, резюме, ключевые слова, текст статьи, таблицы, список цитированной литературы, сведения об авторах); файл с текстом статьи должен быть назван по фамилии первого автора статьи (Иванов. Текст). Рисунки и сканы документов записываются отдельными файлами, также содержащими фамилию первого автора (Иванов. Рисунок).

Объем статей не должен превышать 18 страниц (включая иллюстрации, таблицы, резюме и список литературы), рецензий и информационных сообщений – 3 страницы. Большой объем публикации может быть обсужден с ответственным секретарем журнала.

#### **12.2. Язык статьи.**

К публикации в журнале принимаются рукописи из любых стран на русском и/или английском языках. В случае если статья написана на русском языке, то обязателен перевод метаданных статьи на английский язык (Ф.И.О. авторов, официальное название на английском языке учреждений авторов, адреса, название статьи, резюме статьи, ключевые слова, информация для контакта с ответственным автором, а также пристатейный список литературы (References) – см. ниже).

При желании, авторы могут предоставить полный текст статьи, как на русском, так и на английском языках. Сопровождение перевода заключением любого официального бюро переводов о соответствии англоязычного и русскоязычного текстов обязательно. При наличии полных текстов статей на двух языках – в печатной версии журнала публикуется русскоязычный текст, а в электронной версии оба варианта.

В случае, если авторы не предоставили метаданных статьи на английском языке или перевод некачественный, то редакция прибегает к услугам переводчика самостоятельно (право выбора переводчика остается за редакцией). Некачественные переводы полных текстов не редактируются и не публикуются.

Редколлегия журнала не несет ответственности за качество перевода, но контролируют сохранение достоверности информации, предоставленной авторами на оригинальном языке.

Статьи зарубежных авторов на английском языке могут публиковаться по решению главного редактора журнала без перевода на русский язык (за исключением названия, резюме и ключевых слов) или с полным или частичным переводом (названия и подписи к рисункам, таблицам).

#### **12.3 Титульный лист.** Титульный лист должен начинаться со следующей информации:

- 1) фамилия, инициалы авторов,
- 2) название статьи (для повышения цитируемости рекомендуется не давать в названии статьи географических указаний),
- 3) полное наименование учреждения, в котором работает каждый автор, в именительном падеже с обязательным указанием статуса организации (аббревиатура перед названием) и ведомственной принадлежности,
- 4) почтовый индекс учреждения, город, страна;
- 5) контактная информация ответственного автора: Ф.И.О. полностью, ученая степень, звание, должность, учреждение с адресом, адрес электронной почты автора, ответственного за переписку;
- 6) авторские профили на портале <http://orcid.org>.

Если авторов несколько, у каждой фамилии и соответствующего учреждения проставляется цифровой

индекс. Если все авторы статьи работают в одном учреждении, указывать место работы каждого автора отдельно не нужно, достаточно указать учреждение один раз. Если у автора несколько мест работы, каждое обозначается отдельным цифровым индексом.

**Образец начала титульного листа:**

Рахманин Ю.А.<sup>1</sup>, Зыкова И.Е.<sup>1</sup>, Федичкина Т.П.<sup>1</sup>, Соленова Л.Г.<sup>2</sup>

ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ РОЛИ ВОДНОГО ФАКТОРА В РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ИНФЕКЦИИ HELICOBACTER PYLORI

<sup>1</sup> ФГБУ «НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина»

Минздрава России, 119121, Москва, Россия;

<sup>2</sup> ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Минздрава России», 115211, Москва, Россия

Для корреспонденции: Соленова Лия Геннадьевна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела химического канцерогенеза НИИ канцерогенеза РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАН, E-mail: lsolenova@mail.ru

For correspondence: Liya G. Solenova, Dr. Sci. Biol., lead researcher of the department of chemical carcinogenesis "N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center", E-mail: lsolenova@mail.ru

**Information about authors:**

Bunyatyán A.A., <http://orcid.org/0000-0002-5845-588X>

Vyzhigina M.A., <http://orcid.org/0000-0002-6024-0191>

Nikoda V.V., <http://orcid.org/0000-0001-9605-254X>

**12.4. План построения оригинальных статей.**

Структура оригинальных статей должна соответствовать формату IMRAD (Introduction, Methods, Results, Discussion). План построения оригинальных статей должен быть следующим: резюме и ключевые слова на русском языке, резюме и ключевые слова на английском языке, введение; материал и методы; результаты; обсуждение; выводы по пунктам или заключение по желанию авторов, информация о финансовой поддержке работы, гранты, благодарности; указание на конфликт интересов; список цитированной литературы, подрисуночные подписи при наличии рисунков.

Во введении дается краткий обзор релевантных данных, критическая оценка литературы, имеющей отношение к рассматриваемой проблеме, обоснование новизны и значимости исследования в глобальном плане (не только в плане данного города или страны), определяются нерешенные вопросы и ставятся четко сформулированные цели и задачи, поясняющие дальнейшее исследование. Каждое ключевое слово статьи должно найти отражение во введении. Рекомендуется избегать длинных анализов и длинных исторических экскурсов.

Раздел «Материал и методы» должен содержать: где и когда проведено исследование; критерии включения и исключения пациентов, опытных животных...; описание метода исследования (когортное, проспективное, рандомизированное испытание лекарств, ретроспективное, серия наблюдений); детальное описание нового лекарства, метода, модификации, эксперимента, хирургического вмешательства в определенной последовательности; краткое описание протокола (Standard Operating Protocol - SOP).

Настоятельно рекомендуется руководствоваться «Едиными стандартами представления результатов и испытаний Экспертной группы CONSORT» (Consolidated Standards of Reporting Trials), с которыми можно ознакомиться по ссылке:

<http://www.consort-statement.org>

Методы, опубликованные ранее, должны сопровождаться ссылками: автором описываются только относящиеся к теме изменения.

В работах, представляющих результаты научных исследований, должны быть использованы современные методы статистической обработки данных, которые необходимо описать в разделе статьи «Материал и методы».

**Обязательное в статистическом анализе:**

- расчет размера выборки на основе статистической мощности;
- определение нормальности распределения по Колмогорову-Смирнову или Шапиро-Уилку;
- детальное представление моделей логистического или линейного регрессионного анализа (детерминанты и коварианты); статистический пакет и версия.

Изложение результатов и обсуждения в одном разделе не допускается.

Результаты должны быть ясными и лаконичными. Данные следует представлять в абсолютных чис-

лах и в процентах, должны быть указаны 95% доверительный интервал (95 CI%) и значение *p*. Планки погрешностей требуются на всех точках экспериментальных и расчетных данных с объяснением в тексте того, каким образом эти погрешности были установлены.

В Обсуждении дается убедительное объяснение результатов и показывается их значимость. В случае проведения вычислительных исследований, полученные результаты должны быть сопоставлены с информацией из опубликованных экспериментальных работ, если подобное возможно.

При представлении в печать экспериментальных работ следует руководствоваться «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Помимо вида, пола и количества использованных животных, авторы обязательно должны указывать применявшиеся при проведении болезненных процедур методы обезболивания и методы умерщвления животных. Нужно указать, являются ли приводимые числовые значения первичными или производными, привести пределы точности, надёжности, интервалы достоверности, оценки, рекомендации, принятые или отвергнутые гипотезы, обсуждаемые в статье.

### **12.5. Оформление обзоров**

Оформление обзорных статей осуществляется аналогично оригинальным статьям. Желательно, чтобы составление обзоров соответствовало международным рекомендациям по систематическим методам поиска литературы и стандартам. Резюме обзорных статей должны содержать информацию о методах поиска литературы по базам данных Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, РИНЦ и другим. В ключевые слова обзорных статей следует включать слово «обзор».

В название систематического обзора должны быть включены слова «систематический обзор». С подробной информацией относительно составления обзоров можно ознакомиться в руководстве PRISMA (Рекомендуемые элементы отчетности для систематического обзора и мета-анализа), доступном по ссылке <http://prisma-statement.org>

### **12.6 Оформление описания клинических наблюдений.**

Клинические наблюдения, оформленные согласно рекомендациям CARE, имеют приоритет. С рекомендациями CARE можно ознакомиться по ссылке

<http://care-statement.org>.

### **12.7. Стандарты.**

Все термины и определения должны быть научно достоверны, их написание (как русское, так и латинское) должно соответствовать «Энциклопедическому словарю медицинских терминов» (2001 г., 2-е издание под ред. В.И. Покровского, изд. «Медицина», <http://www.twirpx.com/file/123175/>). Лекарственные препараты должны быть приведены только в международных непатентованных названиях, которые употребляются первыми, затем в случае необходимости приводится несколько торговых названий препаратов, зарегистрированных в России (в соответствии с информационно-поисковой системой «Клифар-Госреестр» [Государственный реестр лекарственных средств]). Дозы лекарственных средств, единицы измерения физических величин должны быть указаны в системе СИ.

Желательно, чтобы написание ферментов соответствовало стандарту Enzyme Nomenclature (<http://www.chem.qmul.ac.uk/iubmb/enzyme/>)

Желательно, чтобы наследуемые или семейные заболевания соответствовали международной классификации наследуемых состояний у человека («Mendelian Inheritance in Man» [<http://ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>]).

Названия микроорганизмов должны быть выверены в соответствии с изданием «Медицинская микробиология» (под ред. В.И. Покровского <http://www.webmedinfo.ru/medicinskaya-mikrobiologiya-pozdeev-o-k-pokrovskij-v-i.html>). Написание Ф.И.О., упоминаемых в тексте, должно соответствовать списку литературы.

Рукопись может сопровождать словарь терминов (неясных, способных вызвать у читателя затруднения при прочтении). Помимо общепринятых сокращений единиц измерения, физических, химических и математических величин и терминов (например, ДНК), допускаются аббревиатуры словосочетаний, часто повторяющихся в тексте. Все вводимые автором буквенные обозначения и аббревиатуры должны быть расшифрованы в тексте при их первом упоминании. Не допускаются сокращения простых слов, даже если они часто повторяются.

При первом упоминании терминов, неоднократно используемых в статье (однако не в заголовке статьи и не в резюме), необходимо давать их полное наименование и сокращение в скобках, в последующем применять только сокращение. Сокращение проводится по ключевым буквам слов в русском написании, например: источник ионизирующего излучения (ИИИ) и т. д. Тип приборов, установок следует водить на языке оригинала, в кавычках; с указанием (в скобках) страны-производителя. Например: использовали

спектрофотометр «СФ-16» (Россия), спектрофлуориметр фирмы «Hitachi» (Япония). Малоупотребительные и узкоспециальные термины также должны быть расшифрованы.

### **12.8. Авторские резюме.**

Авторское резюме к статье является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах и базах данных, индексирующих журнал. Резюме должно излагать только существенные факты работы, не содержать общих слов. Для оригинальных статей обязательна структура резюме, повторяющая структуру статьи и включающая введение, цели и задачи, методы, результаты, заключение (выводы). Однако: предмет, тема, цель работы указываются в том случае, если они не ясны из заглавия статьи; метод или методологию проведения работы целесообразно описывать в том случае, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. Резюме должно начинаться с информации, содержащейся на титульном листе. Объем текста авторского резюме должен быть **строго** от 200 до 250 слов.

Резюме должно сопровождаться несколькими ключевыми словами или словосочетаниями, отражающими основную тематику статьи и облегчающими классификацию работы в компьютерных поисковых системах. Ключевые слова перечисляются через точку с запятой. В конце перечисления ставится точка.

Резюме и ключевые слова должны быть представлены как на русском, так и на английском языках. Ключевые слова на английском языке должны быть взяты из организованного словаря Medline (MeSH, Emtree...). При переводе фамилий авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях или по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.ru>. Англоязычные авторы указываются в формате John Y. Smith. В отношении организации(ий) важно, чтобы был указан официально принятый английский вариант наименования.

### **12.9. Требования к рисункам.**

*Общие вопросы.* Каждое изображение подается отдельным файлом. Файлы с графическими изображениями должны иметь логические имена (Иванов.Рисунок 1).

Подписи к изображениям должны быть сгруппированы и даны отдельно.

Следует использовать единую систему буквенных обозначений и масштабирования изображения.

Следует последовательно нумеровать изображения в тексте.

Максимальный размер рисунка: ширина 180 мм, высота 230 мм.

В изображении следует применять шрифты: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol или схожие с ними шрифты.

Надписи в рисунках следует, по возможности, заменять цифровыми или буквенными обозначениями, объясняемыми в тексте статьи или в подписях к рисункам. Ссылки на рисунки (и таблицы) даются в тексте статьи, а их местоположение (по первому упоминанию) указывается на левом поле.

*Форматы.* Черно-белые штриховые рисунки: формат файла – TIFF (расширение \*.tiff), любая программа, поддерживающая этот формат (Adobe PhotoShop, Adobe Illustrator и т. п.); режим – bitmap (битовая карта); разрешение 600 dpi (Adobe Fotoshop); возможно использование сжатия LZW или другого.

Черно-белые тоновые рисунки (grayscale), цветные тоновые рисунки (RGB, CMYK)

формат файла–tiff (расширение .tiff) разрешение 300 dpi (Adobe Fotoshop)

Векторная графика: расширение ai., созданные в Adobe Illustrator CS6.

Если электронное графическое изображение создано в приложении Microsoft Office (Word, PowerPoint, Excel), то его следует представлять по принципу «как есть» в том же формате.

*Не следует присылать:*

- файлы, которые отформатированы для показа на экране (например, GIF, BMP, PICT, WPG); они, как правило, имеют низкое разрешение и ограниченный набор цвета;

- файлы с очень низким разрешением;

- трехмерные изображения;

- рисунки, опубликованные ранее в других работах авторов. Редакция оставляет за собой право проверки рисунков на плагиат через Google Images.

**12.10. Подписи к рисункам и фотографиям.** Подписи к рисункам и фотографиям группируются вместе и даются на отдельной странице после списка литературы (все). Каждый рисунок должен иметь общий заголовок и расшифровку всех сокращений. В подписях к графикам указываются обозначения по осям абсцисс и ординат и единицы измерения, приводятся пояснения по каждой кривой. В подписях к микрофотографиям указываются метод окраски и увеличение.

**12.11. Оформление таблиц.** Сверху справа необходимо обозначить номер таблицы (если таблиц больше, чем одна), ниже дается ее название. Сокращения слов в таблицах не допускаются. Все цифры в таблицах долж-

ны соответствовать цифрам в тексте. Таблицы можно давать в тексте, не вынося на отдельные страницы.

**12.12. Математические формулы.** Математические уравнения следует представлять как редактируемый текст, а не в виде изображений. Переменные следует обозначать курсивом. Уравнения следует нумеровать по порядку.

### **12.13. Библиографические списки.**

В журнале применяется Ванкуверский стиль цитирования (в списке литературы ссылки нумеруются не по алфавиту, а по мере упоминания в тексте независимо от языка, на котором дана работа).

В оригинальных статьях желательно цитировать не более 30 источников, в обзорах литературы — не более 60, в лекциях и других материалах — не более 15. Минимальное число источников в списке литературы – 10. Библиографические ссылки в тексте статьи обозначаются цифрами в квадратных скобках. Количество цитируемых источников может дополнительно обсуждаться с ответственным секретарем журнала.

Необходимо убедиться в том, что все ссылки, приведенные в тексте, присутствуют в списке литературы (и наоборот).

Библиография должна содержать помимо основополагающих работ публикации за последние 5 лет, прежде всего статьи из журналов, ссылки на высоко цитируемые источники, в том числе из Scopus и Web of Science. Ссылки должны быть проверяемыми.

Каждый научный факт должен сопровождаться отдельной ссылкой на источник. Если в одном предложении упоминается несколько научных фактов, после каждого из них ставится ссылка (не в конце предложения). При множественных ссылках они даются в порядке хронологии [5-9].

**Названия журналов** в сокращенном виде должны даваться в соответствии с List of Title Word Abbreviations (перечень сокращений названий):

<http://www.issn.org/services/online-services/access-to-the-ltwa>

Ссылки на интернет-источники должны быть надежными и долговечными. Как минимум, следует давать полный URL-адрес и дату, когда ссылка стала доступной. Также следует дать любую иную дополнительную информацию, если таковая известна: DOI, имена авторов, даты, ссылки на источники публикации и т. д.

Не следует ссылаться на неопубликованные, ретрагированные (отозванные из печати) статьи. Не допустимо самоцитирование, кроме случаев, когда это необходимо (в обзоре литературы не более 3 – 5 ссылок).

Не следует ссылаться на диссертации, а также авторефераты диссертаций, правильнее ссылаться на статьи, опубликованные по материалам диссертационных исследований.

**Документы** (Приказы, ГОСТы, Медико-санитарные правила, Методические указания, Положения, Постановления, Санитарно-эпидемиологические правила, Нормативы, Федеральные законы) нужно указывать не в списках литературы, а сносками в тексте.

**Библиографическое описание книги** (после ее названия): город (где издана); после двоеточия название издательства; после точки с запятой год издания. Если ссылка дается на главу книги: (авторы); название главы; после точки ставится «В кн.:» или «In:» и фамилия(и) автора(ов) или редактора(ов), затем название книги и выходные данные.

**Библиографическое описание статьи из журнала:** автор(ы); название статьи; название журнала; год; том, в скобках номер журнала, после двоеточия цифры первой и последней страниц. При авторском коллективе до 6 человек включительно упоминаются все, при больших авторских коллективах 6 первых авторов «и др.», в иностранных «et al.»; если упоминаются редакторы, после фамилии И.О., после запятой, следует ставить «ред.», в иностранных «ed.»

Учитывая требования международных систем цитирования, библиографические списки входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом). Поэтому авторы статей должны давать список литературы в двух вариантах: один на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей), и отдельным блоком тот же список литературы (**References**) в романском алфавите для международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы, независимо от того, имеются ли среди них иностранные.

При ссылке на переводные источники в References нужно ссылаться на оригинал.

Если в списке есть ссылки на иностранные публикации, они полностью повторяются в списке, готовящемся в романском алфавите. Транслитерируются фамилии авторов и русскоязычные названия источников. Переводятся на английский язык названия статей, монографий, сборников статей, конференций с указанием после выходных данных, которые даются цифрами, его языка (in Russian). Название источника выделяется курсивом.

Список литературы в латинице может готовиться с помощью систем транслитерации свободного досту-

па (<http://www.translit.ru>) и переводчика Google. Вручную делать транслитерацию не допускается в целях избегания ошибок. Поскольку возможны различные варианты транслитерации фамилий, при подготовке ссылок на статьи, рекомендуется использование данных с сайтов [www.medlit.ru](http://www.medlit.ru) или [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru).

#### **12.14. Технология подготовки ссылок с использованием системы автоматической транслитерации и переводчика.**

На сайте <http://www.translit.ru> можно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу.

1) Входим в программу Translit.ru. В окошке «варианты» выбираем систему транслитерации BGN (Board of Geographic Names). Вставляем в специальное поле весь текст библиографии, кроме названия книги или статьи, на русском языке и нажимаем кнопку «в транслит».

2) Копируем транслитерированный текст в готовящийся список References.

3) Переводим с помощью переводчика Google название статьи, монографии, сборника, конференции и т.д. на английский язык, переносим его в готовящийся список. Перевод, безусловно, требует редактирования.

4) Объединяем описания в транслите и переводное, оформляя в соответствии с принятыми правилами. При этом необходимо раскрыть место издания (например, Moscow) и, возможно, внести небольшие технические поправки.

5) В конце ссылки в круглых скобках указывается (in Russian). Ссылка готова.

#### **Примеры транслитерации русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи:**

##### **Описание русскоязычного варианта статьи из журнала:**

Krasovskiy G.N., Yegorova N.A., Bykov I.I. Methodology of harmonizing hygienic standards for water substances, and its application to improving sanitary water legislation. *Vestnik RAMN*. 2006; 4: 32-6. (in Russian)

##### **Описание русскоязычной книги (монографии, сборника):**

Pokrovskiy V.M., Korot'ko G.F., eds. *Human Physiology*. [Fiziologiya Cheloveka]. 3rd ed. Moscow: Meditsina; 2013. (in Russian)

Latyshev V.N. *Tribology of Cutting. vol.1: Frictional Processes in Metal Cutting*. Ivanovo: Ivanovo St. Univ.; 2009. (in Russian)

##### **Описание материалов конференций:**

Sukhareva O.Yu., Galitsina N.A., Shestakova M.V. *Retrospective evaluation of the factors that predict the development of type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance. Fifth All-Russian Congress of Diabetes. [Pyatyy Vserossiyskiy diabetologicheskii kongress]*. Moscow; 2010: 123. (in Russian)

Usmanov T.S., Gusmanov A.A., Mullagalin I.Z., Muhametshina R.Ju., Chervyakova A.N., Sveshnikov A.V. Features of the design of field development with the use of hydraulic fracturing. In: *New Energy Saving Subsoil Technologies and the Increasing of the Oil and Gas Impact: Proceedings of the 6th International Symposium*. Moscow; 2007: 267-72. (in Russian)

##### **Описание Интернет-ресурса:**

APA Style (2011). Available at: <http://www.apastyle.org/apa-style-help.aspx> (accessed 5 February 2011).

##### **Описание патента:**

Palkin M.V. *The Way to Orient on the Roll of Aircraft with Optical Homing Head*. Patent RF N 2280590,; 2006. (in Russian)

#### **Примеры оформления ссылок на литературу для русскоязычной части статьи**

##### **Журнальные статьи:**

Веркина Л.М., Телесманич Н.Р., Мишин Д.В., Ботиков А.Г., Ломов Ю.М., Дерябин П.Г. и др. Конструирование полимерного препарата для серологической диагностики гепатита С. *Вопросы вирусологии*. 2012; 1: 45-8.

Чучалин А.Г. Грипп: уроки пандемии (клинические аспекты). *Пульмонология*. 2010; Прил. 1: 3-8.

Aiuti A., Cattaneo F., Galimberti S., Benninghoff U., Cassani B., Callegaro L. et al. Gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360(5): 447-58.

Glaser T.A. Integrating clinical trial data into clinical practice. *Neurology*. 2002; 58(12, Suppl. 7): S6-12.

Coudray-Meunier C., Fraisse A., Mokhtari C., Martin-Latil S., Roque-Afonso A-M., Perelle S. Hepatitis A virus subgenotyping based on RT-qPCR assays. *BMC Microbiology*. 2014; 14: 296. Doi: 10.1186/s12866-014-0296-1.

##### **Книги:**

Медик В.А. *Заболеваемость населения: история, современное состояние и методология изучения*. М.:



Медицина; 2003.

Воробьев А.И., ред. *Руководство по гематологии*. 3-е изд. М.: Ньюдиамед; 2005; т.3.

Радзинский В. Е., ред. *Перионеология: Учебное пособие*. М.: РУДН; 2008. 78 с.

Beck S., Klobes F., Scherrer C., eds. *Surviving globalization? Perspective for the German Economic Model*. Berlin: Springer; 2005.

Michelson A.D., ed. *Platelets*. 2<sup>nd</sup> Ed. San Diego: Elsevier Academic Press; 2007.

#### Главы в книге:

Иванова А.Е. Тенденции и причины смерти населения России. В кн.: Осипов В.Г., Рыбаковский Л.Л., ред. *Демографическое развитие России в XXI веке*. М.: Экон-Информ; 2009: 110-31.

Silver R.M., Peltier M.R., Branch D.W. The immunology of pregnancy. In: Creasey R.K., Resnik R., eds. *Maternal-fetal Medicine: Principles and Practices*. 5th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2004: 89-109.

#### Материалы научных конференций:

*Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии: Материалы научно-практической конференции*. Санкт-Петербург, 8 июля 2009 г. СПб.; 2009.

Салов И.А., Маринушкин Д.Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: *Материалы IV Российского форума «Мать и дитя»*. М.; 2000; ч. 1: 516-9.

Harnden P., Joffe J.K., Jones W.G., eds. *Germ Cell Tumours V: Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference*. 2001, Sept. 13-15; Leeds; UK. New York: Springer; 2001.

#### Электронные источники:

Резолюция, принятая Генеральной Ассамблеей Организации Объединенных Наций № 66/288. Будущее, которого мы хотим. 27 июля 2012 года. Available at: <http://www.uncsd2012.org/thefuturewewant.html>; <http://daccess-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/GEN/N11/476/12/PDF/N1147612.pdf?OpenElement>

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am. J. Nurs.* 2002; 102 (6). Available at: <http://www.psvedu.ru/journal/2011/4/2560.phtml>. 10

**Программное обеспечение для формирования ссылок.** В настоящее время существует ряд сервисов для формирования ссылок. Ниже приведен ряд примеров таких сервисов:

- <http://sci-hub.org/>

- <https://www.mendeley.com/>

- <http://endnote.com/>

Автор несет ответственность за правильность библиографических данных.

**Дополнительные материалы.** Редакция журнала принимает от авторов статей любые видео- и аудиоматериалы, призванные помочь читателям более полно раскрыть и понять научное исследование. Это могут быть краткие презентации в стиле вебинара, видеозапись эксперимента или медицинской манипуляции. Дополнительные материалы могут быть размещены в электронной версии журнала.

**12.15. Информация для РИНЦ.** На отдельной странице указываются дополнительные сведения о каждом авторе, необходимые для обработки журнала в Российском индексе научного цитирования: Ф.И.О. полностью на русском языке и в транслитерации, ученая степень, ученое звание, должность, название организации, почтовый индекс, город, страна, e-mail для контактов с авторами статьи (можно один e-mail на всех авторов).

**12.16. Апелляция.** Авторы имеют право обжалования редакторских решений относительно принятия или отклонения статей. Вариант апелляции опубликован издательством «Медицина» - см. по ссылке:

[http://medlit.ru/static/pages/files/00%20General/20140711\\_appeal\\_ru.pdf](http://medlit.ru/static/pages/files/00%20General/20140711_appeal_ru.pdf)

**12.17. Изъятие статей.** Изъятие уже опубликованной статьи является крайней мерой и применяется в случае вскрытия фактов, которые не были известны в ходе рецензирования:

- выявление фактов нарушения законодательства и диффамации;

- обнаружение ложных или неточных данных, особенно таких, использование которых может создать риск для здоровья;

- объема заимствований более 20%.

**12.18.** С подробным изложением пунктов «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанными Международным комитетом редакторов медицинских журналов, в частности этических вопросов, можно ознакомиться на сайте [www.ICMJE.org](http://www.ICMJE.org).

