Методические материалы для СТУДЕНТОВ

по ОРГАНИЗАЦИИ УЧЕБНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

по дисциплинам:

Иммунобиологические препараты для медицинского применения.

Догоспитальная педиатрия. Допинг и антидопинговое обеспечение спорта.

Здоровое старение и активное долголетие

основная профессиональная образовательная программа высшего образования

- программа специалитета

КОД Наименование ОП: 31.05.01 Лечебное дело

КАРТА РАЗВЕРНУТОГО ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ (ИММУНОГРАММА)

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАНЯТИЕ ДЛЯ СТУДЕНТОВ

СТАНДАРТНЫЙ БЛАНК КАРТЫ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ

Карта иммунологического обследования

Ф.И.О. _____ Дата _____

Возраст _____ Диагноз _____

Показатель	В норме	У обследуемого
Лейкоциты, абс	4,0-9,0 x 10^9	
Лимфоциты, %	19-37	
Лимфоциты, абс	1,2-3,0 x 10^9	
CD3+, %	55-80	
CD3+, абс	0,8-2,2 x 10^9	
CD4+, %	31-49	
CD4+, абс	0,6-1,6 x 10^9	
CD8+, %	19-37	
CD8+, абс	0,3-0,8 x 10^9	
Индекс CD4+/CD8+	1,0-2,5	
Индекс CD3+CD4+/ CD3+CD8+	1,0-2,5	
CD4+CD8+	<1	
CD3+CD8+	19-37	
CD3-HLA-DR+	5-20	
CD3+HLA-DR+	<12	
CD3-CD16+CD56+	6-20	
CD3+CD16+CD56+	<10	
CD19+, %	5-19	
CD19+, %	0,1-0,5 x 10^9	
Спонтан. хемилюминесценция, mV/мин	10-30	
Хемилюминесценция, индуцированная зимозаном, mV/мин	100-300	
Индекс стимуляции	10-60	
Иммуноглобулин A, г/л	1-3	
Иммуноглобулин G, г/л	9-18	
Иммуноглобулин M, г/л	0,8-2,5	
Иммуноглобулин D, г/л	0,5-1,5	
Иммуноглобулин E, МЕ	10–120	

общее кол-во Т-клеток

Т-хелперы

цитотоксические

ИРИ иммунорегуляторный индекс

Двойные позитивные клетки

активированные- не –Т-клетки

активированные Т-клетки

NK-клетки (Естественные киллеры)

NKT-клетки

В-лимфоциты

Карта иммунологического обследования

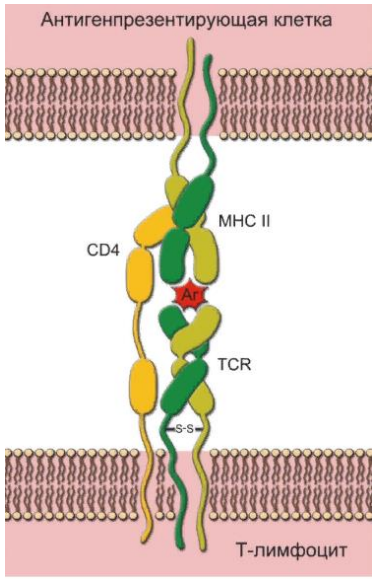
Ф.И.О. _____ Дата _____

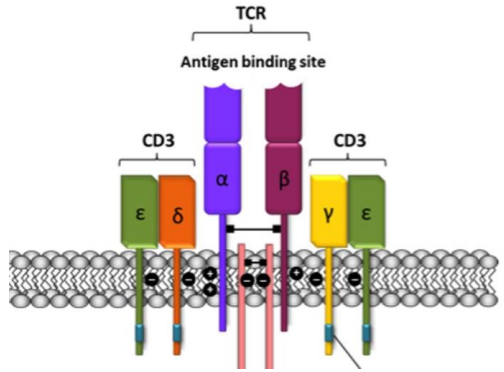
Возраст _____ Диагноз _____

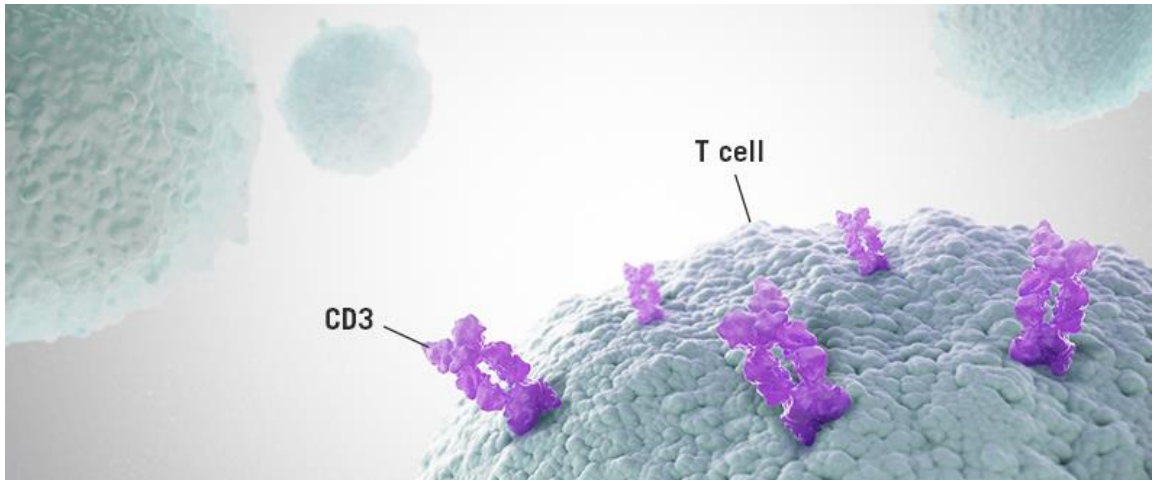
Показатель	В норме	У обследуемого
Лейкоциты, абс	4,0-9,0 x 10^9	
Лимфоциты, %	19-37	
Лимфоциты, абс	1,2-3,0 x 10^9	
CD3+, %	55-80	
CD3+, абс	0,8-2,2 x 10^9	
CD4+, %	31-49	
CD4+, абс	0,6-1,6 x 10^9	
CD8+, %	19-37	
CD8+, абс	0,3-0,8 x 10^9	
Индекс CD4+/CD8+	1,0-2,5	
Индекс CD3+CD4+/ CD3+CD8+	1,0-2,5	
CD4+CD8+	<1	
CD3+CD8+	19-37	
CD3-HLA-DR+	5-20	
CD3+HLA-DR+	<12	
CD3-CD16+CD56+	6-20	
CD3+CD16+CD56+	<10	
CD19+, %	5-19	
CD19+, %	0,1-0,5 x 10^9	
Спонтан. хемилюминесценция, mV/мин	10-30	
Хемилюминесценция, индуцированная зимозаном, mV/мин	100-300	
Индекс стимуляции	10-60	
Иммуноглобулин A, г/л	1-3	
Иммуноглобулин G, г/л	9-18	
Иммуноглобулин M, г/л	0,8-2,5	
Иммуноглобулин D, г/л	0,5-1,5	
Иммуноглобулин E, МЕ	10–120	

CD3

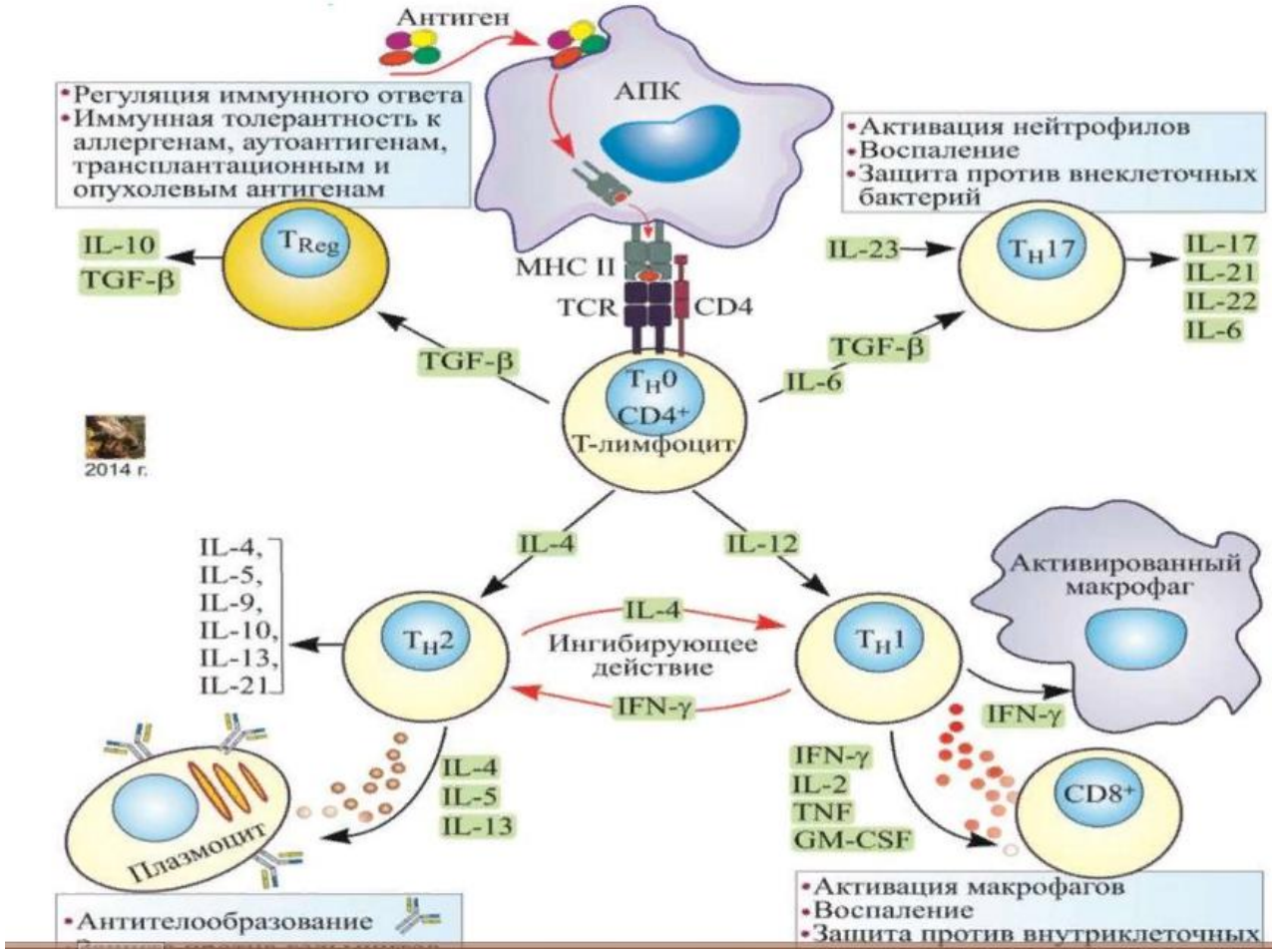
- общий маркер Т-лимфоцитов TCR Рецептор Т-лимфоцитов (T-cells receptor)





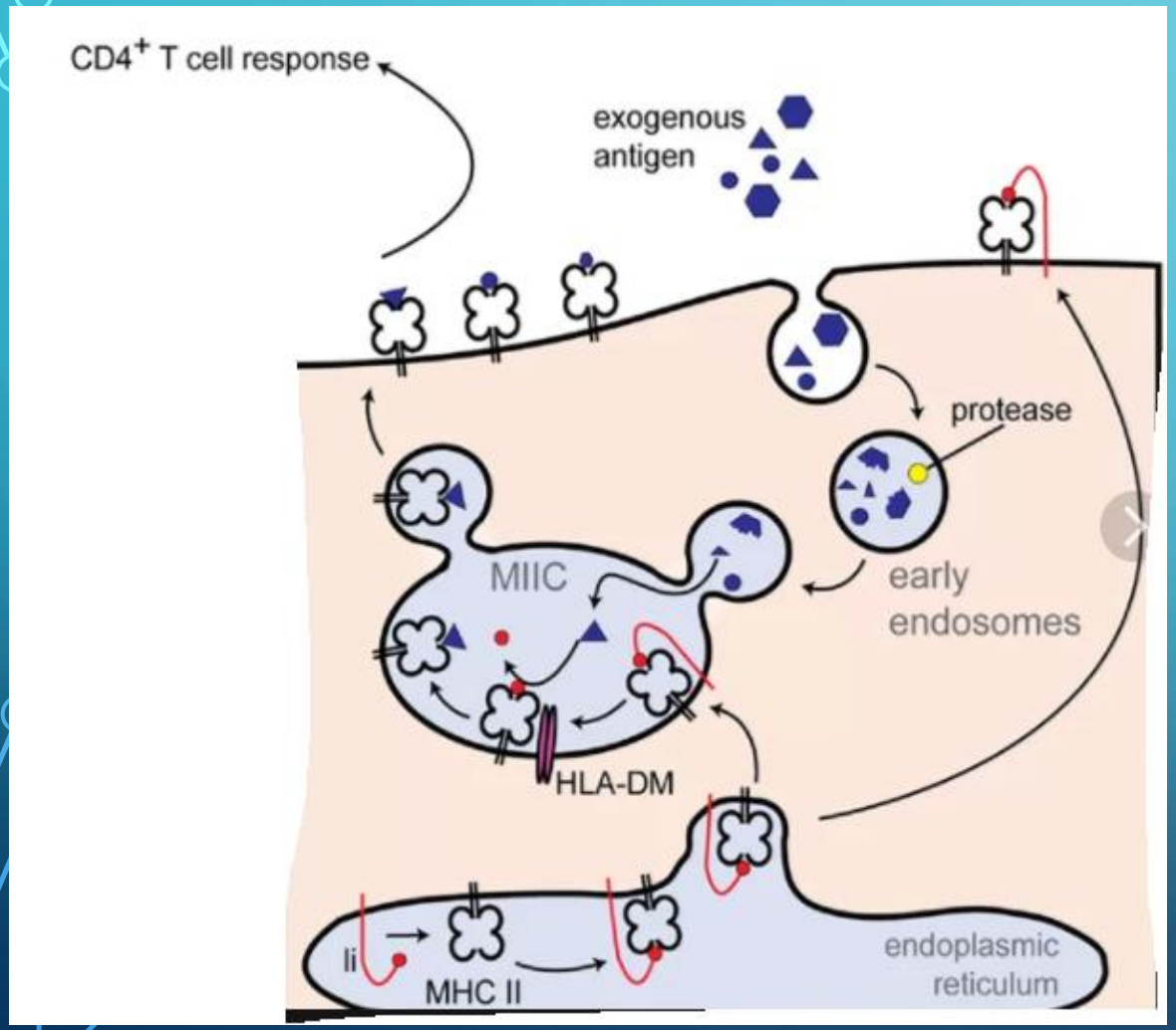


CD4

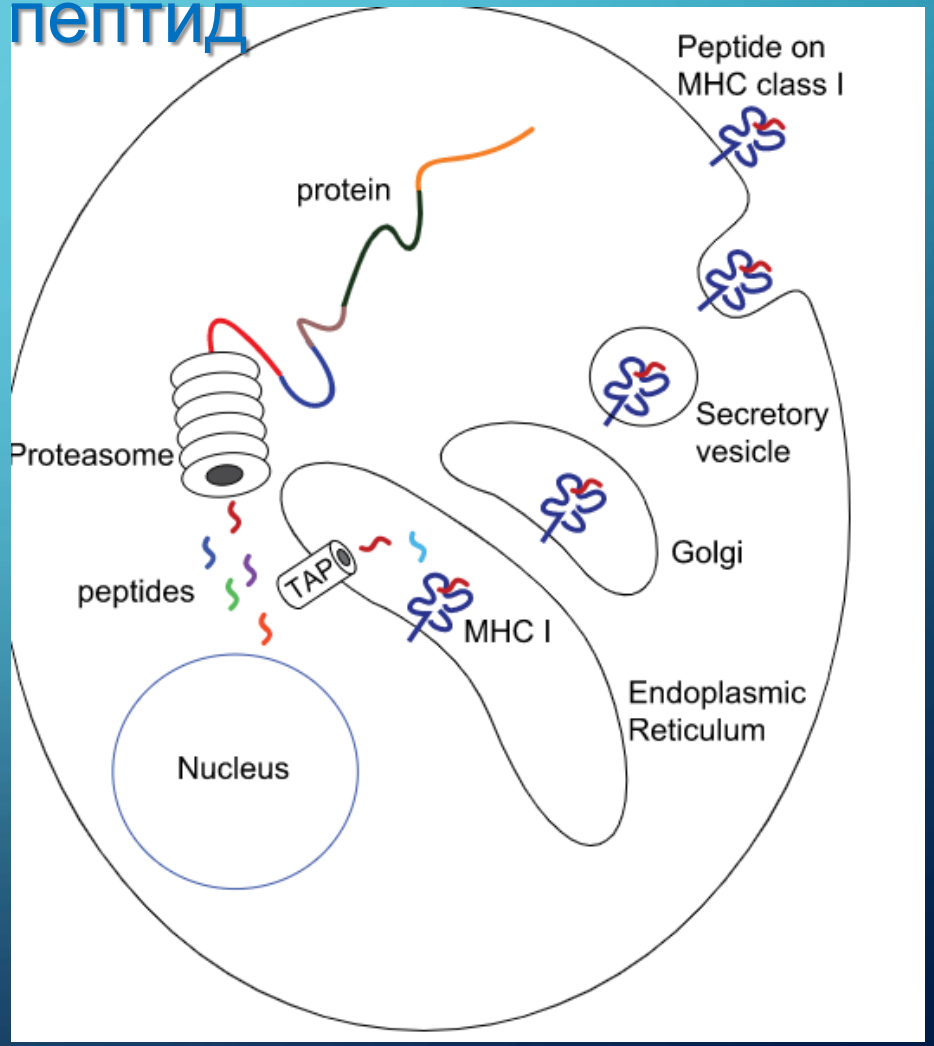

Антиген
АПК
•Регуляция иммунного ответа
•Иммунная толерантность к аллергенам, аутоантигенам, трансплантационным и опухолевым антигенам
•Активация нейтрофилов
•Воспаление
•Защита против внеклеточных бактерий
IL-10
TGF-β
T_{Reg}
MHC II
TCR
CD4
IL-23
T_H17
IL-17
IL-21
IL-22
IL-6
TGF-β
TGF-β
IL-6
T_H0
CD4+
Т-лимфоцит
2014 г.
IL-4
IL-12
IL-4,
IL-5,
IL-9,
IL-10,
IL-13,
IL-21
T_H2
IL-4
Ингибирующее действие
T_H1
IFN-γ
Активированный макрофаг
IFN-γ
IL-4
IL-5
IL-13
Плазмоцит
IFN-γ
IL-2
TNF
GM-CSF
CD8+
•Антителообразование
•Активация макрофагов
•Воспаление
•Защита против внутриклеточных

ПРЕЗЕНТАЦИЯ АНТИГЕННОЙ ДЕТЕРМИНАНТЫ В КОМПЛЕКСЕ С MHC-I И MHC -II

MHC II + экзогенный пептид



MHC I + эндогенный пептид



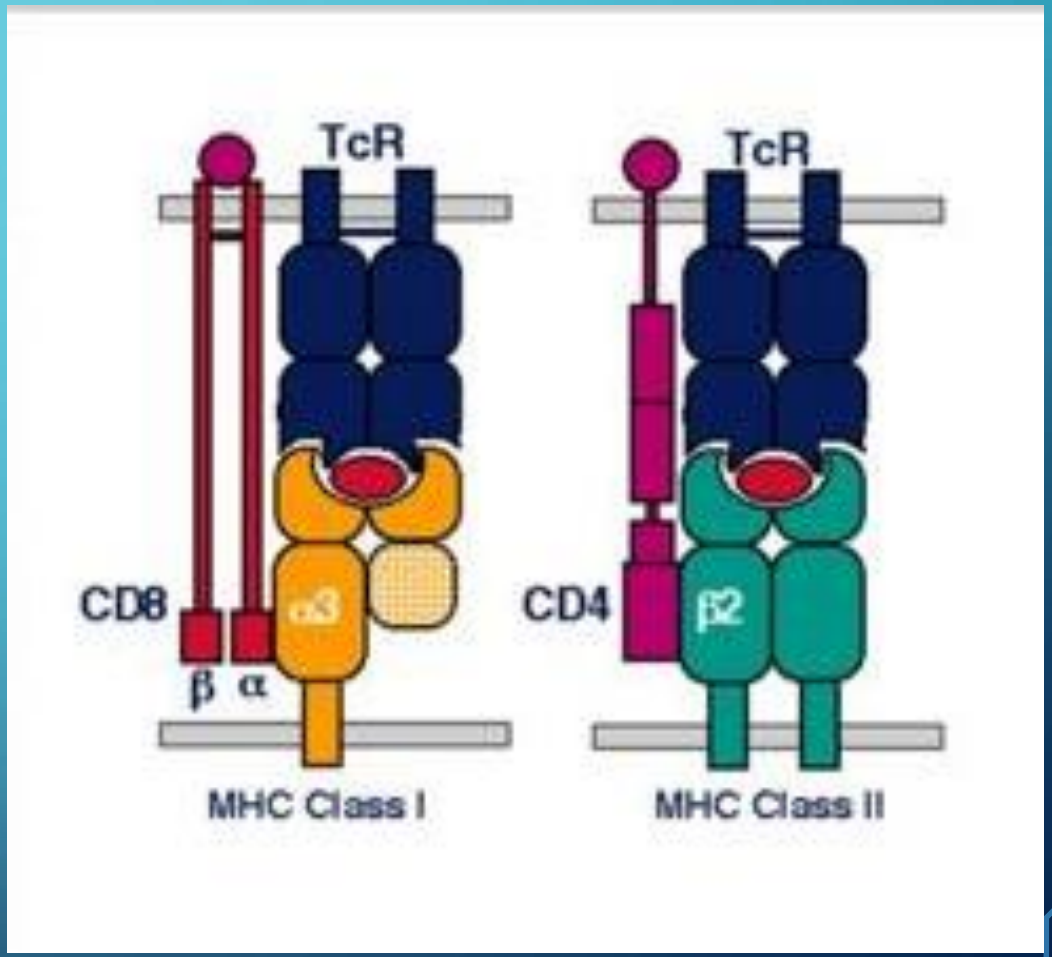
MHC HLA

MHC = major histocompatibility complex

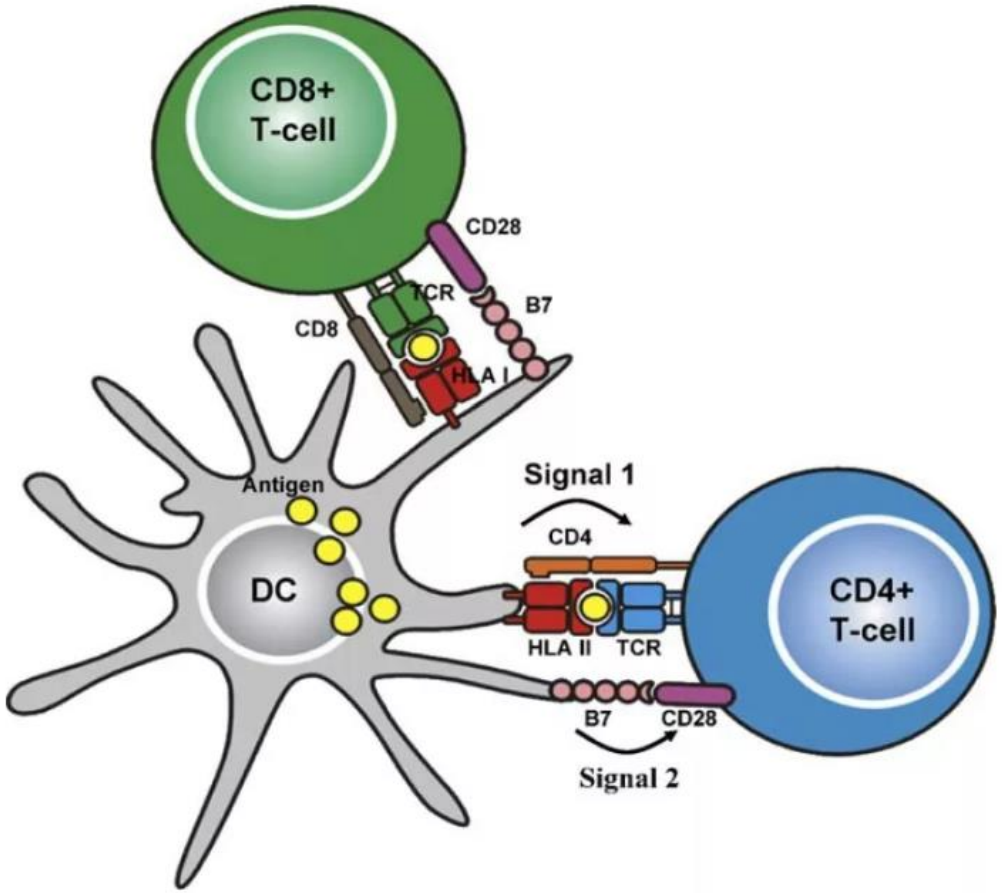
HLA = human leukocyte antigen

HLA (MHC) I класса

HLA (MHC) II класса (DP, DQ, DR)



HLA I И HLA II КЛАССА

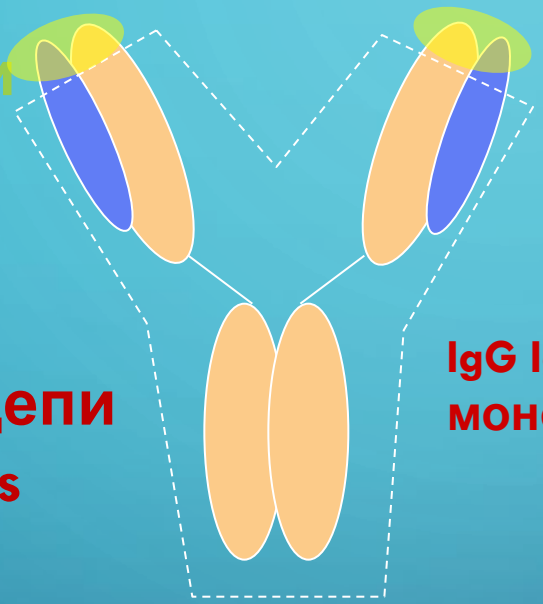


СТРУКТУРА АНТИТЕЛА

Variable Domains Fab фрагмент

Легкие цепи
Light chains
-Kappa (κ),
-Lambda (λ)
3:2

Тяжелые цепи
Heavy chains
μ α γ δ ε
Isotypes
•IgG (1, 2a, 2b, 3, 4)
•IgM
•IgD
•IgA
•IgE

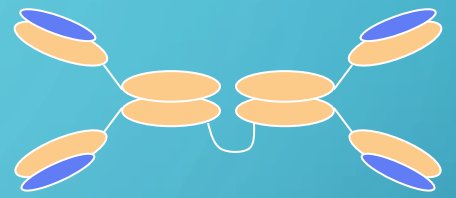


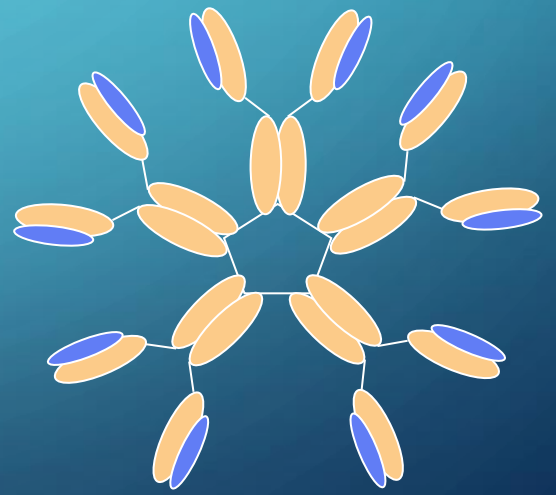
IgG IgD IgE мономер

Constant Regions
Fc фрагмент

Домены: VH VL CH1 CH2

IgA димер





IgM пентамер

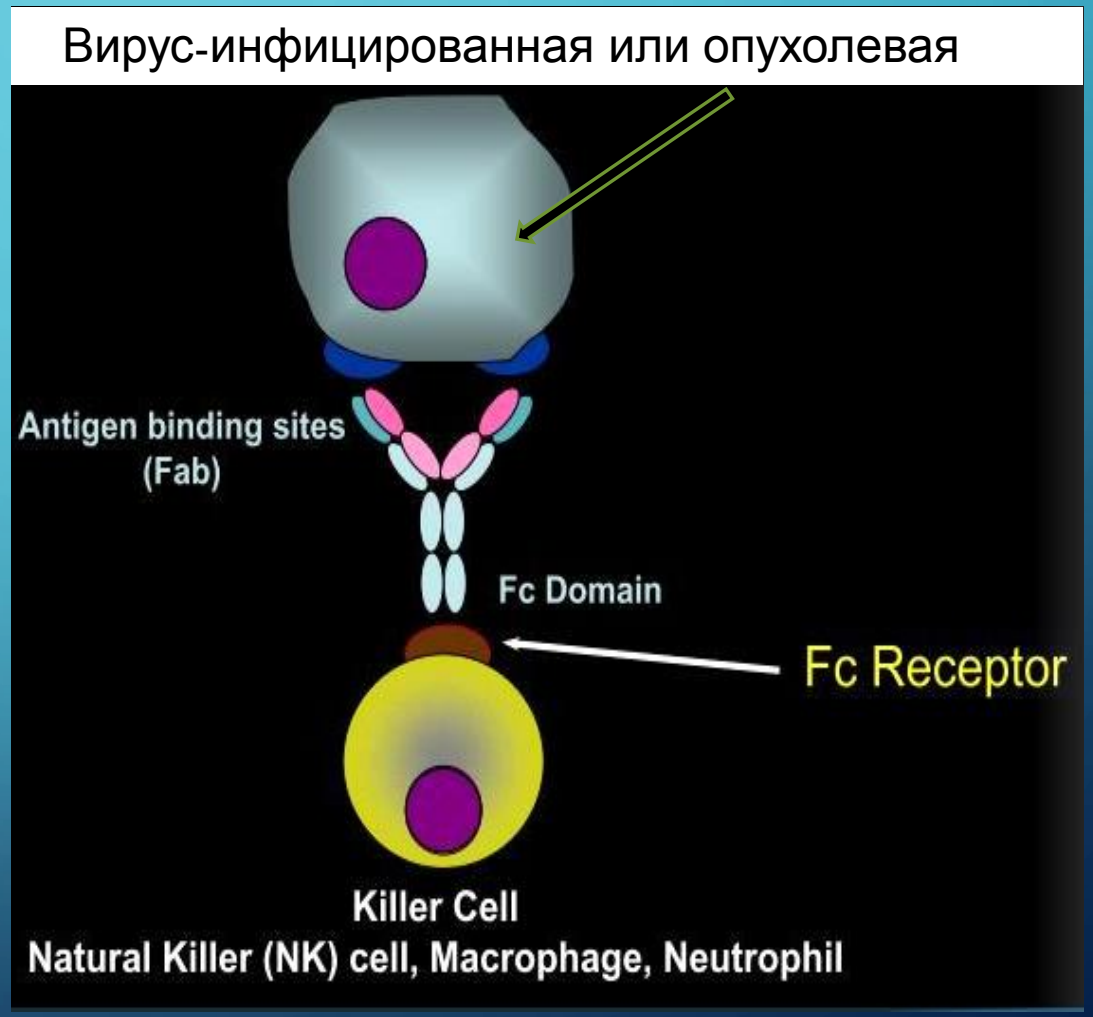
НЕКОТОРЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

	IgM	IgG	IgA	IgD	IgE
Н-цепь	μ	γ	α	δ	ε
Валентность	10	2	4	2	2
Норма в сыворотке	100-300 мг% 1—3 г/л	900-1800 мг% 9-18 г/л	100-350 мг % 1-3,5 г/л	Средняя концентрация 0,03 г/л	<100 МЕ
Т ½ сут	**10**	**21**	**6**	**3**	**2**
Скорость синтеза, мг/кг в сут	10	34	66	0,4	0,0016
Функция	Первичный иммунный ответ	Вторичный иммунный ответ	Секрет слизистых оболочек	Мембранный рецептор	Реагины Глистные инвазии

КЛЕТКИ, СПОСОБНЫЕ СВЯЗЫВАТЬ АНТИТЕЛА ЧЕРЕЗ FC-ФРАГМЕНТ АНТИТЕЛО-ЗАВИСИМАЯ КЛЕТОЧНАЯ ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ

Fc Receptor = CD 16

- NK-клетки
- Макрофаги/моноциты
- Нейтрофилы
- Тучные клетки, базофилы



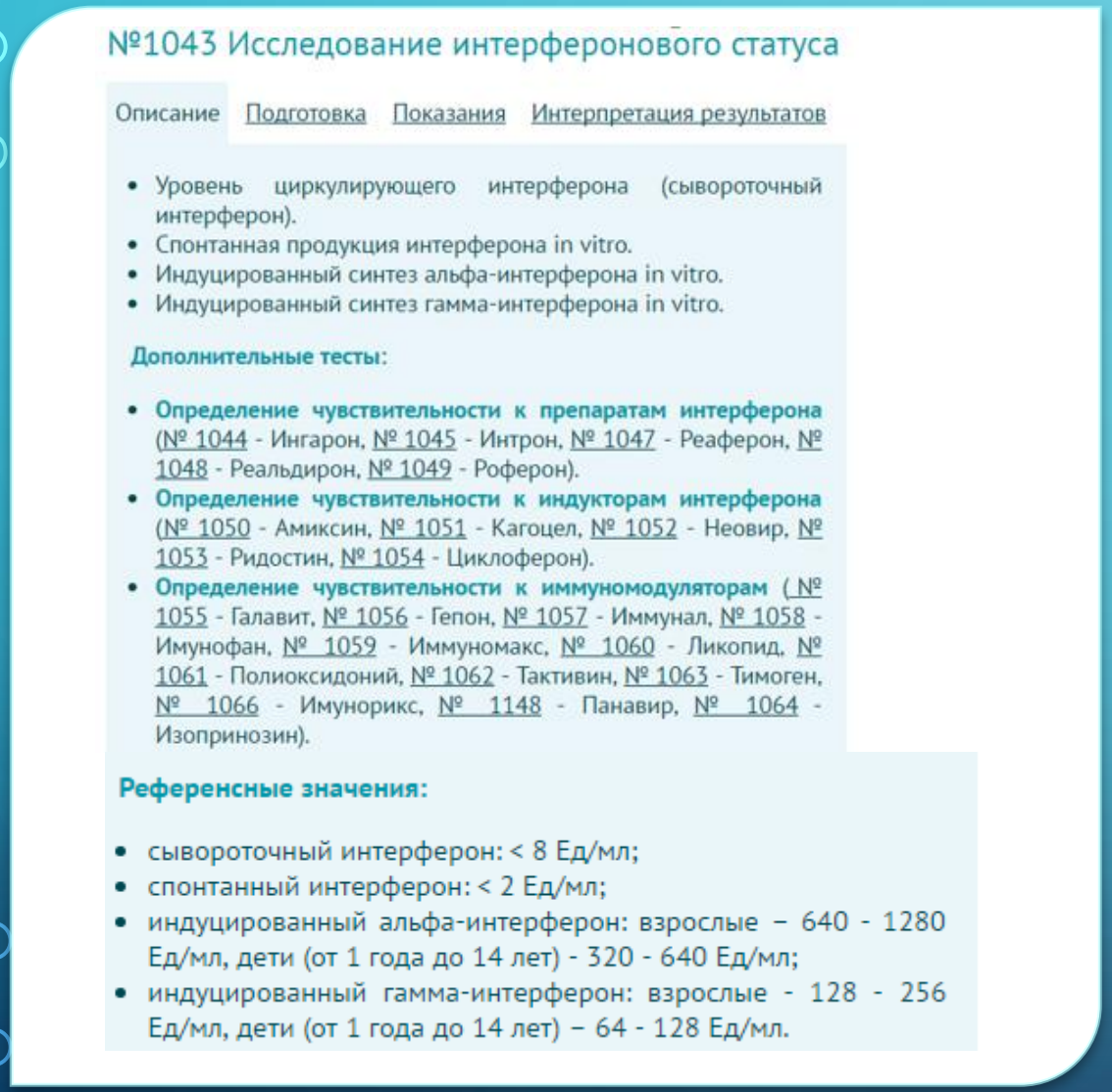
NB!

Диагноз по результатам иммунограммы не ставится!

Заключение формулируется по принципу:

« По данным иммунограммы имеет место *иммунодефицит по…….* звену»

- *Т-клеточному звену*
- *В-клеточному звену*
- *макрофагальному звену*
- *в системе NK-клеток*
- *Ig*



№1043 Исследование интерферонового статуса

Описание | Подготовка | Показания | Интерпретация результатов

- Уровень циркулирующего интерферона (сывороточный интерферон).
- Спонтанная продукция интерферона in vitro.
- Индуцированный синтез альфа-интерферона in vitro.
- Индуцированный синтез гамма-интерферона in vitro.

Дополнительные тесты:

- **Определение чувствительности к препаратам интерферона** (№ 1044 - Ингарон, № 1045 - Интрон, № 1047 - Реаферон, № 1048 - Реальдирон, № 1049 - Роферон).
- **Определение чувствительности к индукторам интерферона** (№ 1050 - Амиксин, № 1051 - Кагоцел, № 1052 - Неовир, № 1053 - Ридостин, № 1054 - Циклоферон).
- **Определение чувствительности к иммуномодуляторам** (№ 1055 - Галавит, № 1056 - Гепон, № 1057 - Иммунал, № 1058 - Имунофан, № 1059 - Иммуномакс, № 1060 - Ликопид, № 1061 - Полиоксидоний, № 1062 - Тактивин, № 1063 - Тимоген, № 1066 - Имунорикс, № 1148 - Панавир, № 1064 - Изопринозин).

Референсные значения:

- сывороточный интерферон: < 8 Ед/мл;
- спонтанный интерферон: < 2 Ед/мл;
- индуцированный альфа-интерферон: взрослые – 640 - 1280 Ед/мл, дети (от 1 года до 14 лет) - 320 - 640 Ед/мл;
- индуцированный гамма-интерферон: взрослые - 128 - 256 Ед/мл, дети (от 1 года до 14 лет) – 64 - 128 Ед/мл.

ИНТЕРФЕРОНОВЫЙ СТАТУС

- Оценка противовирусного иммунитета

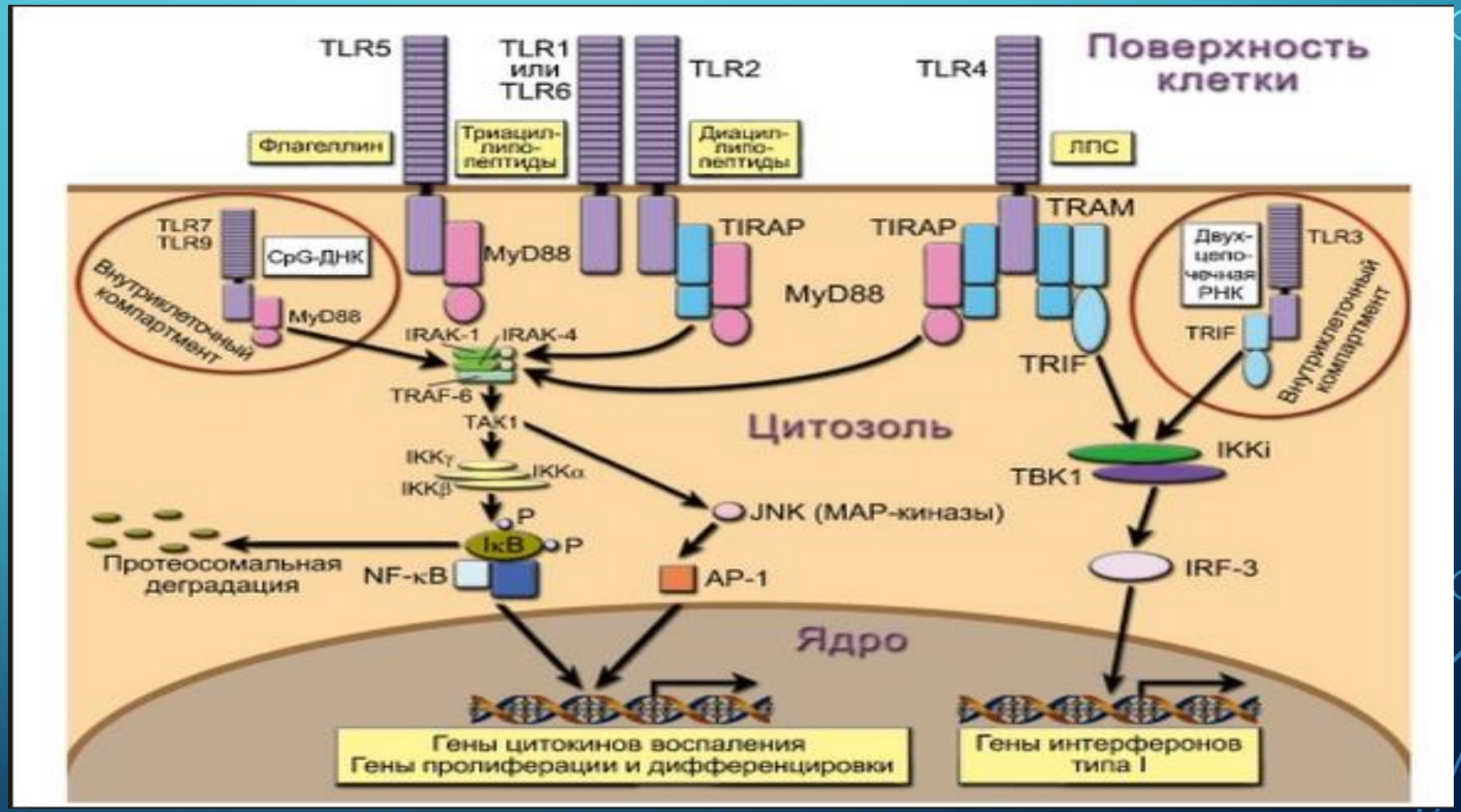
СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ, АКТИВИРУЕМЫЕ ПРИ СВЯЗЫВАНИИ ЛИГАНДОВ TOLL-ПОДОБНЫМИ РЕЦЕПТОРАМИ

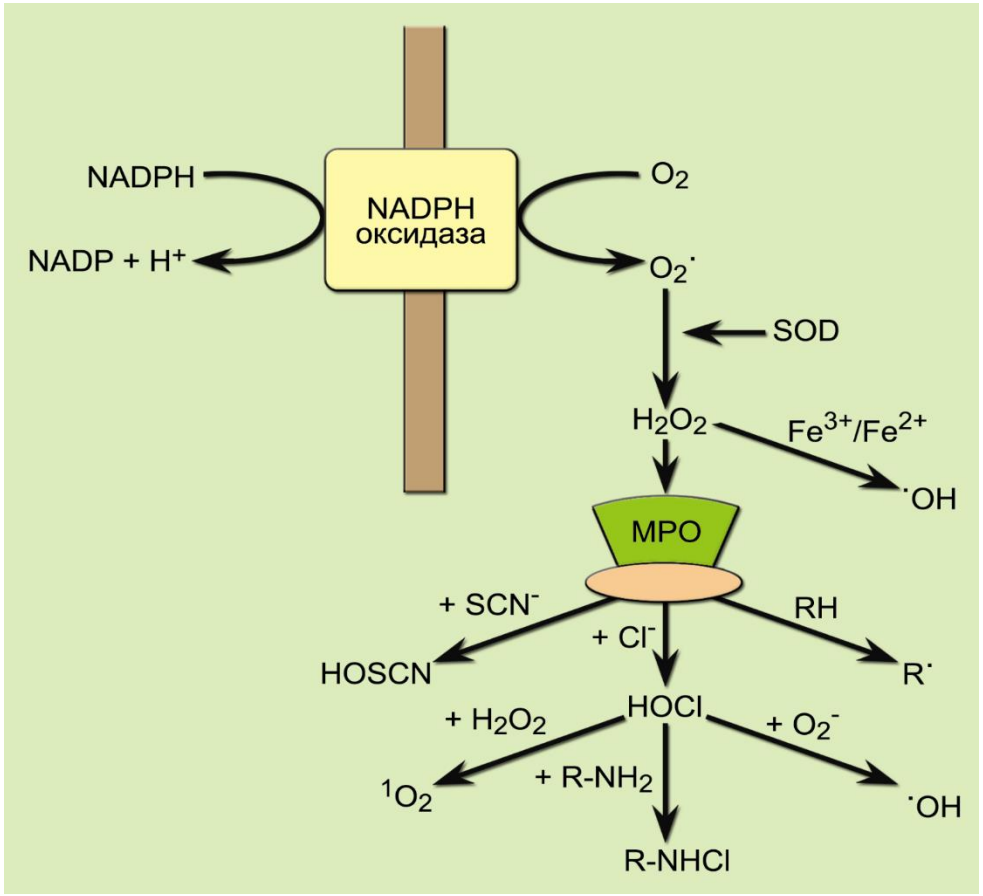
АДАПТЕРНЫЕ БЕЛКИ:

MYD88
TIRAP
TRIF
TRAM

2 ОСНОВНЫХ ПУТИ:

MYD88-ЗАВИСИМЫЙ И TRIF-ЗАВИСИМЫЙ





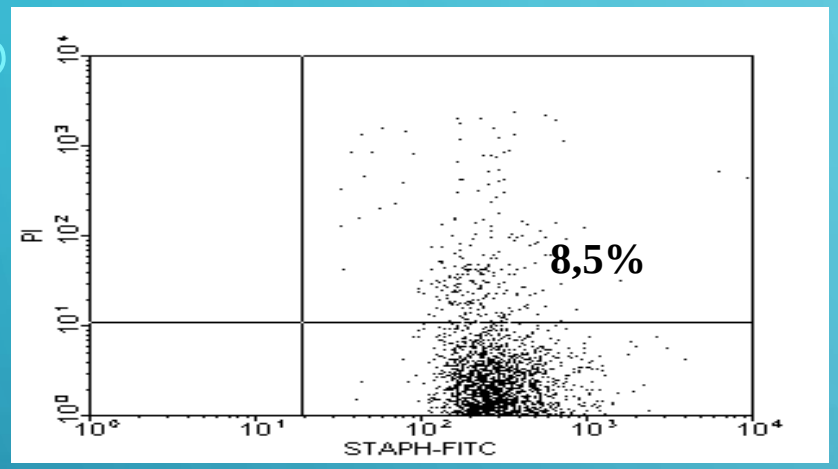
- Кислородзависимый механизм бактерицидности
- Кислородный взрыв реализуется в мембране фаголизосомы.

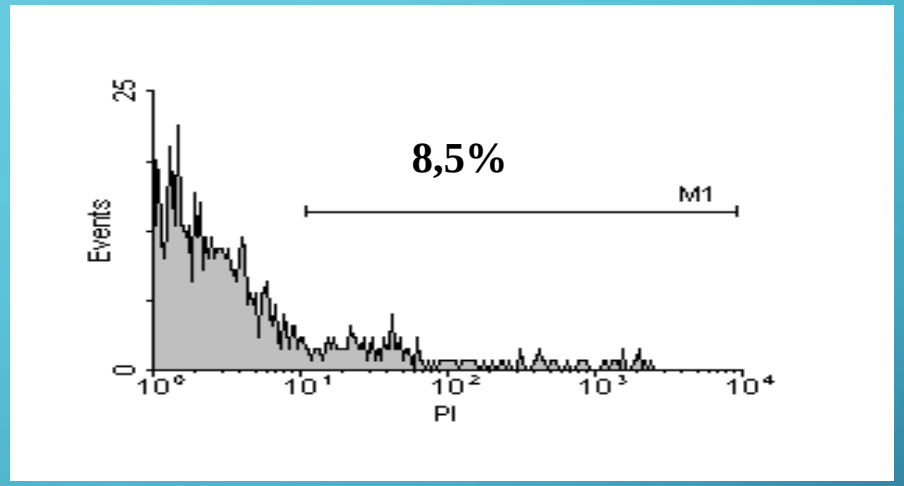
  При фагоцитозе гранулы и везикулы, содержащие NADPH-оксидазу, сливаются с фагосомой.

  Пусковое событие – сборка NADPH-оксидазы.

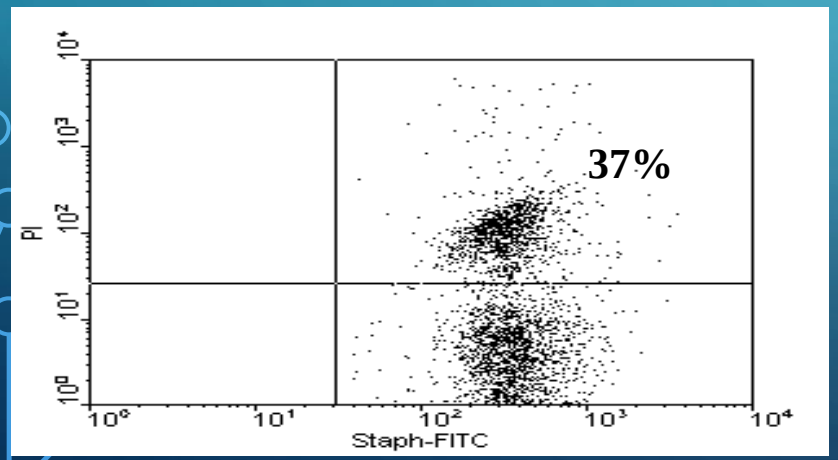
БАКТЕРИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ ФАГОЦИТОВ БОЛЬНОГО ХРОНИЧЕСКОЙ ГРАНУЛЕМАТОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ (ХГБ)

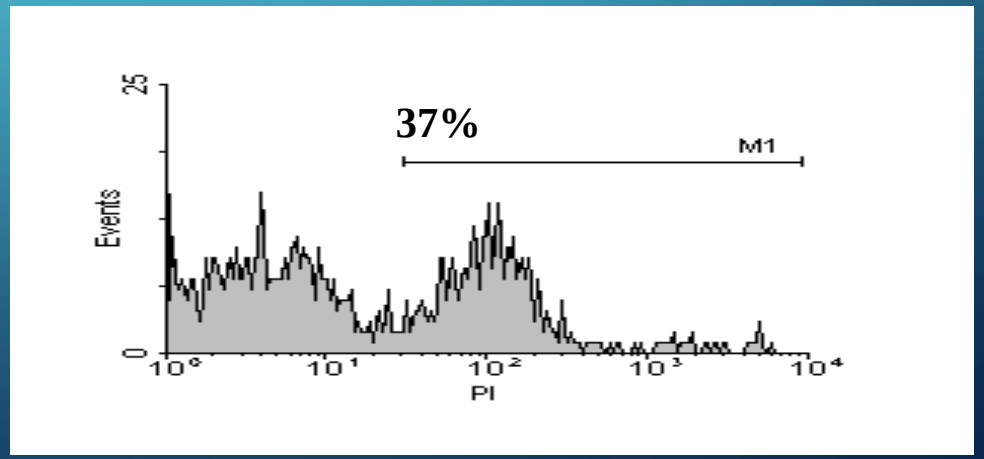
1. БАКТЕРИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ ФАГОЦИТОВ БОЛЬНЫХ ХГБ





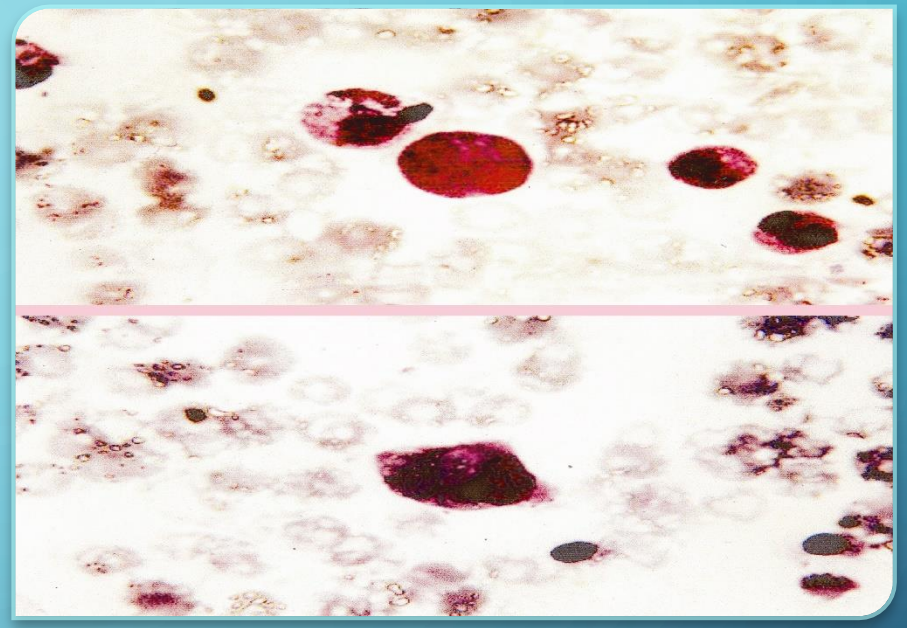
2. БАКТЕРИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ ФАГОЦИТОВ ЗДОРОВОГО ДОНОРА





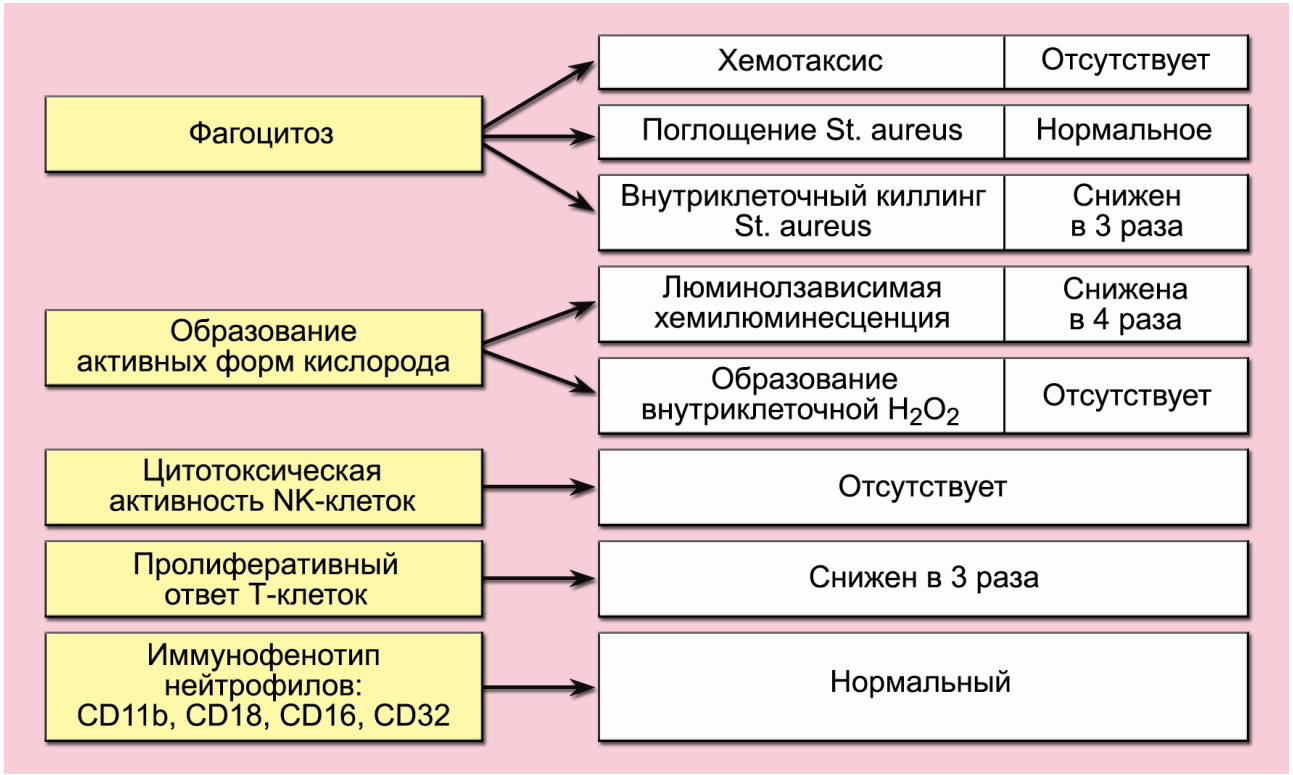


АБСЦЕСС ЛЕГКОГО С ОСТЕОМИЕЛИТОМ РЕБРА У ПАЦИЕНТА С ХГБ

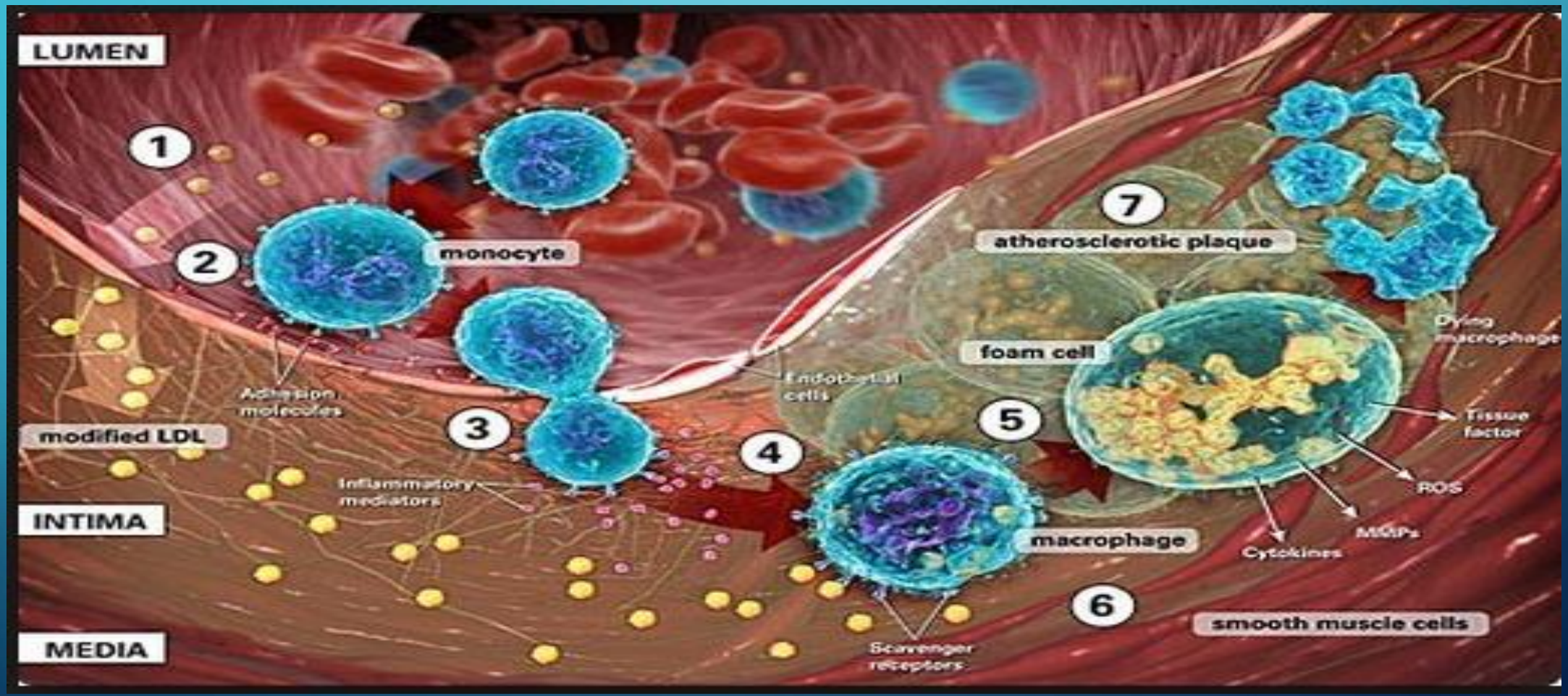


ГИГАНТСКИЕ ГРАНУЛЫ НЕЙТРОФИЛОВ БОЛЬНОГО СИНДРОМОМ ЧЕДИАКА-ХИГАСИ

ИММУННЫЙ СТАТУС РЕБЁНКА С CHS (ДАННЫЕ ПРОФ.И.В.КОНДРАТЕНКО)



НЕЗАВЕРШЁННЫЙ ФАГОЦИТОЗ – ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ОСНОВА АТЕРОГЕНЕЗА И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА



NB



ИГ - один из важнейших диагностических этапов в установлении диагноза при предполагаемом ПИД, а в некоторых случаях и самый важный



ИГ при ВИД -лишь дополнительное подспорье в установлении диагноза, порой даже не дающая врачу дополнительной информации, влияющей на тактику ведения и лечения

Разбор истории болезни пациентки с вторичным ИДС

- Пациентка В., 21 год
- Студентка ВУЗа. г.Москва
- 9 ОРВИ за 6 месяцев
- Ранее считала себя здоровой
- Диагноз: Вторичное ИДС. Хр.фарингит, Хр.тонзиллит, Хр.бронхит, стадия неустойчивой ремиссии
- Многочисленные обращения к иммунологу, неоднократные курсы иммуномодуляторов

Показатель	Норма	Результат
Лейкоциты абс.	4 – 9 x 10^9 / л	6,9
Лимфоциты, %	19 – 37	37
Лимфоциты, абс.	1,2 – 3,0 x 10^9 / л	2,28
CD3+, %	55 – 80	73
CD3+, абс	0,8 – 2,2 x 10^9 / л	1,86
CD4+, %	31 – 49	42
CD4+, абс	0,6 – 1,6 x 10^9 / л	1,68
CD8+, %	19 – 37	40
CD8+, абс	0,3 – 0,8 x 10^9 / л	1,02
Индекс CD4+/ CD8+	1,0 – 2,5	1,05
CD4+CD8+	< 1	-
CD3+HLA-DR+	5 – 20	-
CD3-HLA-DR+	< 12	-
CD3-CD16+CD56+, %	6 – 20	13
CD3+CD16+CD56+, %	< 10	2
CD19+, %	5 – 19	13
CD19+, абс	0,1 – 0,5 x 10^9 / л	0,3
Спонтанная хемилюминесценция, mV/мин	10 – 30	28
Хемилюминесценция, индуцированная зимозаном, mV/мин	100 – 300	409
Индекс стимуляции	10 – 60	81
IgA, мг%	100 -350	340
IgG, мг%	900 – 1800	1700
IgM, мг%	80 – 250	170

Наименование исследования	Результат	Ед. изм.	Нормальные значения
ОБЩИЙ АНАЛИЗ КРОВИ			
Гемоглобин	134	г/л	117 - 155
Эритроциты	4.88	x10*12/л	3.8 - 5.1
Гематокрит	41.4	%	35 - 45
Средний объем эритроцитов (MCV)	85	фл	80 - 100
Среднее содержание Hb в эритроците (MCH)	27.5	пг	27 - 34
Средняя концентрация Hb в эритроцитах (MCHC)	324	г/л	300 - 380
Цветовой показатель	0.82 --		0.85 - 1
Нормобласты	0.00	10*9/л	0 - 0
Нормобласты %	0.00	%	0 - 0
Тромбоциты	268	x10*9/л	180 - 320
Лейкоциты	6.80	x10*9/л	4.5 - 11.3
Незрелые гранулоциты	0.01	10*9/л	0 - 0.09
Незрелые гранулоциты %	0.1	%	0 - 0.6
Нейтрофилы сегментоядерные	3.02	x10*9/л	1.60 - 7.90
Нейтрофилы сегментоядерные %	45 --	%	47 - 72
Эозинофилы	0.17	x10*9/л	0.02 - 0.30
Эозинофилы %	2.5	%	1 - 5
Базофилы	0.03	x10*9/л	0 - 0.07
Базофилы %	0.4	%	0 - 1
Моноциты	0.60	x10*9/л	0.09 - 0.60
Моноциты %	8.8	%	3 - 11
Лимфоциты	2.98	x10*9/л	1.20 - 3.00
Лимфоциты %	43.8 ++	%	19 - 37
СОЭ (по Вестергрену)	3	мм/час	0 - 20
СЕРОЛОГИЯ			
Вирус простого герпеса VI типа IgG	2.30 ++	коэф.позитив.	Смотри текст
<0.90 - антитела не обнаружены			
0.90-1.15 - результат сомнительный, анализ рекомендуется повторить через 10-14 дней			
>1.15 - антитела обнаружены			
Цитомегаловирус IgG	0.2	Ед/мл	Смотри текст
<0.5 - антитела не обнаружены			
0.5-1.0 - результат сомнительный, анализ рекомендуется повторить через 10-14 дней			
>1.0 - антитела обнаружены			
Цитомегаловирус IgM	0.2	коэф.позитив.	Смотри текст
<0.7 - антитела не обнаружены			
0.7-1.0 - результат сомнительный, анализ рекомендуется повторить через 10-14 дней			

Наименование исследования	Результат	Ед. изм.	Нормальные значения
КУЛЬТУРАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ			
Посев мазка из зева с а/б и фагочувст	выполнено		
Посев мазка из носа с а/б и фагочувст	выполнено		
СЕРОЛОГИЯ			
Вирус Эпштейна-Барр IgG к ядерному АГ(EBNA)	4.5 ++	коэф.позитив.	Смотри текст
<0.8 - антитела не обнаружены			
0.8-1.1 - результат сомнительный, анализ рекомендуется повторить через 10-14 дней			
>1.1 - антитела обнаружены			
Вирус Эпштейна-Барр IgG к капсидному АГ(VCA)	3.6 ++	коэф.позитив.	Смотри текст
<0.8 - антитела не обнаружены			
0.8-1.1 - результат сомнительный, анализ рекомендуется повторить через 10-14 дней			
>1.1 - антитела обнаружены			
Вирус Эпштейна-Барр IgM к капсидному АГ(VCA)	0.2	коэф.позитив.	Смотри текст
<0.8 - антитела не обнаружены			
0.8-1.1 - результат сомнительный, анализ рекомендуется повторить через 10-14 дней			
>1.1 - антитела обнаружены			
Вирус Эпштейна-Барр IgG к раннему АГ	0.09	коэф.позитив.	Смотри текст
<0.8 - антитела не обнаружены			
0.8-1.1 - результат сомнительный, анализ рекомендуется повторить через 10-14 дней			
>1.1 - антитела обнаружены			

Результат лабораторных исследований не является единственным параметром для постановки диагноза.

За интерпретацией результатов Вы можете обратиться к врачам-консультантам нашего контакт-центра.

Результаты микробиологического исследования от 17/02/2016

Посев на микрофлору с антибиотикочувствительностью

Материал: мазок **Локализация: из носа**

Выделенная микрофлора	Результат (КОЕ/мл)	Норма
1) Staphylococcus epidermidis	10*3	10*5 КОЕ/мл

Результат лабораторных исследований не является единственным параметром для постановки диагноза.

За интерпретацией результатов Вы можете обратиться к врачам-консультантам нашего контакт-центра.



ПОСЕВ НА МИКРОФЛОРУ С АНТИБИОТИКОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ. РЕЗУЛЬТАТ: СИНЕГНОЙНАЯ ПАЛОЧКА 10*3 КОЕ/МЛ

Результаты микробиологического исследования от 17/02/2016

Посев на микрофлору с антибиотикочувствительностью

S-Чувствительный I-Промежуточный R-Резистентный

Материал: мазок **Локализация: из зева**

Выделенная микрофлора	Результат (КОЕ/мл)	Норма
1) Pseudomonas aeruginosa	10*3	отсутствует

Антибиотикограмма	1) Pseudomonas aeruginosa
Антибактериальные препараты	
Амикацин	S
Гентамицин	S
Имипенем	S
Ко-тримоксазол	R
Меропенем	S
Тикарциллин/клавуланат	S
Цефепим	S
Цефиксим	?
Цефтазидим	S
Ципрофлоксацин	S
Бактериофаги	
Пиополивалентный	S
Псевдомонадный	S

Результат лабораторных исследований не является единственным параметром для постановки диагноза.

За интерпретацией результатов Вы можете обратиться к врачам-консультантам нашего контакт-центра.

ИММУНОДИАГНОСТИКА

ИЛИ

ОЦЕНКА ИММУННОГО СТАТУСА



ИММУННЫЙ СТАТУС vs. ИММУНОДИАГНОСТИКА

1

ИММУННЫЙ СТАТУС **–**

комплекс показателей, характеризующих фагоцитоз, цитокиновое звено, субпопуляционный состав лимфоцитов, гуморальный и клеточный иммунитет, т.е. **ПРАКТИЧЕСКИ ВСЮ ИММУННУЮ СИСТЕМУ**

2

Оценка иммунного статуса – важная составная **часть иммуно-эпидемиологических исследований**

3

Цель **иммунодиагностики** – идентификация нарушенного звена иммунной системы, от которого зависит развитие данного заболевания

4

Иммунодиагностика строится на определённом алгоритме, подбираемом для каждого больного на основании клинической картины и предполагаемого диагноза

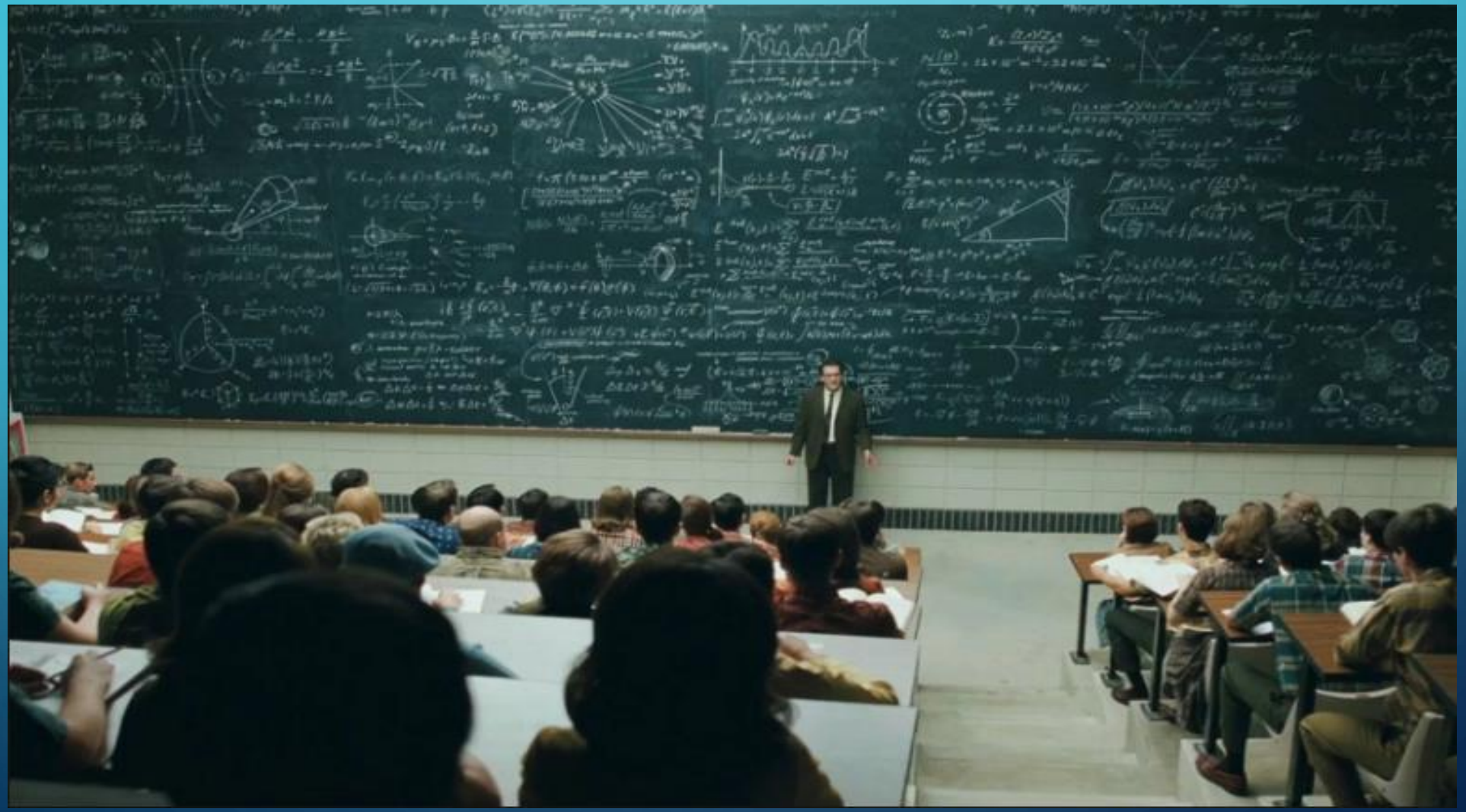
5

В отличие от оценки иммунного статуса ***иммунодиагностика*** не ставит целью исследование всех показателей иммунитета, т.е. иммунного статуса. **ИММУНОДИАГНОСТИКА КОНКРЕТНА И ИНДИВИДУАЛЬНА**.

6

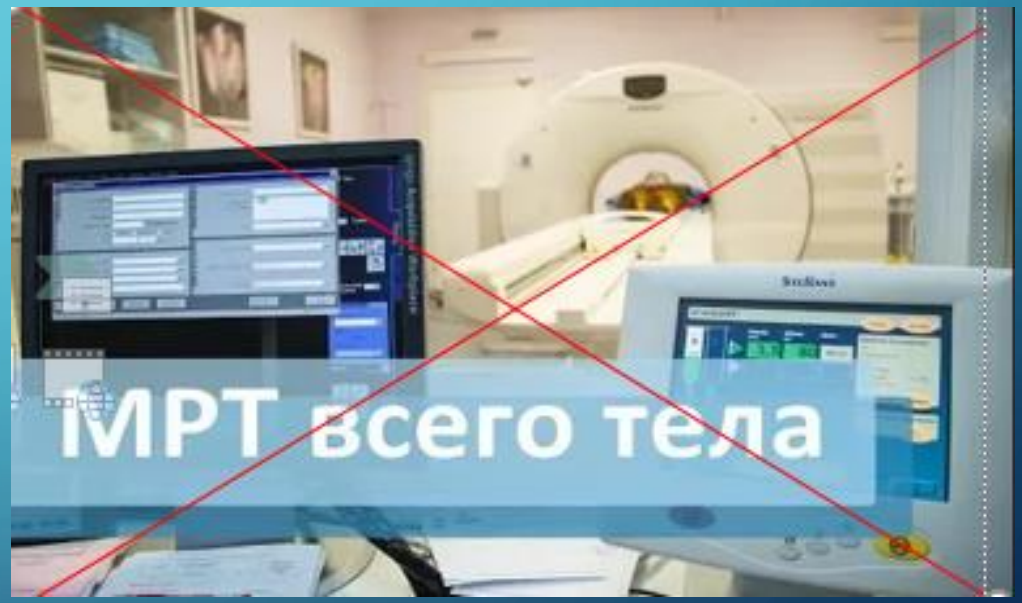
В настоящее время накоплен опыт по значимости определённых показателей иммунитета при различных заболеваниях, **что дает основание проводить исследование иммунной системы осмысленно и целенаправленно.**

ИММУНОДИАГНОСТИКА ДОЛЖНА БЫТЬ ОСМЫСЛЕННОЙ И ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОЙ!



И ЕЩЕ РАЗ: ПРОВОДИТЬ ИССЛЕДОВАНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ НАДО ОСМЫСЛЕННО И ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННО…





ПРОВОДЯ ИММУНОДИАГНОСИТКУ И ПРИНИМАЯ РЕШЕНИЯ О НАЗНАЧЕНИИ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ, ПОМНИ:

Врач лечит болезнь, а не иммунный статус!

У людей **клинически здоровых**, но имеющих **нарушения в иммунной системе** в тех или иных иммунодиагностических тестах **in vitro**, в организме сложился **положительный баланс** между различными звеньями иммунитета, **компенсирующий это нарушение**.

Нарушить положительный баланс неумелыми лечебными мероприятиями очень **легко**, а **восстановить отрицательный баланс** даже умелыми лечебными мероприятиями достаточно **трудно**.

Резервы иммунной системы, особенно, врождённого иммунитета, довольно велики. Отдельные звенья могут перекрывать недостаточность других, поэтому дефект какого-то определённого звена может долго не проявляться. Пример: *ОВИН* (клинические признаки в возрасте 20-30 лет), *Селективный IgA-дефицит* (может выявляться впервые и в 70-80 лет)

КЛИНИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ:
ПЕРВИЧНЫЙ ИММУНОДЕФИЦИТ: АГАММАГЛОБУЛИНЕМИЯ С ДЕФИЦИТОМ В-КЛЕТОК. ХРОНИЧЕСКИЙ БРОНХИТ. ХРОНИЧЕСКИЙ ГНОЙНЫЙ КОНЪЮНКТИВИТ, ВНЕ ОБОСТРЕНИЯ. ГНОЙНЫЙ РИНИТ. КОД D80.0.

Показатель	В норме	У обследуемого
Лейкоциты, абс	4,0-9,0 x 10^9	7,6
Лимфоциты, %	19-37	30
Лимфоциты, абс	1,2-3,0 x 10^9	2,3
CD3+, %	55-80	87
CD3+, абс	0,8-2,2 x 10^9	1,9
CD4+, %	31-49	55
CD4+, абс	0,6-1,6 x 10^9	1,2
CD8+, %	19-37	33
CD8+, абс	0,3-0,8 x 10^9	0,7
Индекс CD4+/CD8+	1,0-2,5	1,67
CD3-CD16+CD56+	6-20	9
CD19+ , %	5-19	0,1
CD19+, абс	0,1-0,5 x 10^9	0,03
Индекс стимуляции	10-60	
Иммуноглобулин А, г/л	1-3	7
Иммуноглобулин G, г/л	9-18	5,83
Иммуноглобулин М, г/л	0,8-2,5	3,76
Иммуноглобулин Е, МЕ	10–120	8

КЛИНИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ:
ПЕРВИЧНЫЙ ИММУНОДЕФИЦИТ: ОБЩАЯ ВАРИАБЕЛЬНАЯ ИММУННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ. ХРОНИЧЕСКИЙ ТОНЗИЛЛИТ, КОМПЕНСИРОВАННАЯ ФОРМА. ХРОНИЧЕСКИЙ БРОНХИТ ВНЕ ОБОСТРЕНИЯ. КОД D83.0

Показатель	В норме	У обследуемого
Лейкоциты, абс	4,0-9,0 x 10^9	6,9
Лимфоциты, %	19-37	43
Лимфоциты, абс	1,2-3,0 x 10^9	
CD3+, %	55-80	72
CD3+, абс	0,8-2,2 x 10^9	2,1
CD4+, %	31-49	24
CD4+, абс	0,6-1,6 x 10^9	0,7
CD8+, %	19-37	51
CD8+, абс	0,3-0,8 x 10^9	1,5
Индекс CD4+/CD8+	1,0-2,5	0,5
CD3-CD16+CD56+	6-20	15
CD19+ , %	5-19	13
CD19+, абс	0,1-0,5 x 10^9	0,4
Индекс стимуляции	10-60	49
Хемилюминесценция спонтанная	10-30	18
Хемилюминесценция индуцированна зимозаном	100-350	248
Иммуноглобулин А, г/л	1-3	2,6
Иммуноглобулин G, г/л	9-18	8,1
Иммуноглобулин М, г/л	0,8-2,5	3,1
Иммуноглобулин Е, МЕ	10–120	5

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО РЕГУЛЯРНОЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В ПОДДЕРЖИВАЮЩЕМ РЕЖИМЕ ПРИ ПИД:

- Настоящее заболевание является генетически детерминированным с необратимым нарушением функций иммунной системы (отсутствие синтеза собственных иммуноглобулинов) с высоким риском развития тяжёлых, жизнеугрожающих бактериальных инфекций и **требует проведения регулярной и пожизненной заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов для внутривенного введения**.
- Предпочтительнее использовать препараты зарубежного производсва (**Октагам, Интраглобин, Гамимун, Гамунекс, Интратект, Сандоглобин, Флебогамма, Альфаглобин**), так как в них содержится более 95% полноценных мономеров IgG. Использование препаратов иммуноглобулина зарубежного производства является более эффективным и безопасным, так как отечественный препарат хуже очищен и содержит меньше полноценных молекул IgG
- Иммуноглобулин для внутривенного введения: **1 раз в 21-28 дней** в дозе от 0,4 г/кг веса больного до 0,8 г/кг веса и более (определяется сохранением **претрансфузионного уровня иммуноглобулина G не ниже 4-5 г/л**).

ИГ1

ПОКАЗАТЕЛЬ	НОРМА	РЕЗУЛЬТАТ
Лейкоциты абс.	4 – 9 x 10^9 / л	7,6
Лимфоциты, %	19 – 37	30
Лимфоциты, абс.	1,2 – 3,0 x 10^9 / л	2,28
CD3+, %	55 – 80	87
CD3+, абс	0,8 – 2,2 x 10^9 / л	1,98
CD4+, %	31 – 49	55
CD4+, абс	0,6 – 1,6 x 10^9 / л	1,25
CD8+, %	19 – 37	33
CD8+, абс	0,3 – 0,8 x 10^9 / л	0,75
Индекс CD4+/ CD8+	1,0 – 2,5	1,67
CD4+CD8+	< 1	-
CD3+HLA-DR+	5 – 20	-
CD3-HLA-DR+	< 12	-
CD3-CD16+CD56+, %	6 – 20	9
CD3+CD16+CD56+, %	< 10	-
CD19+, %	5 – 19	0,1
CD19+, абс	0,1 – 0,5 x 10^9 / л	0,02
Спонтанная хемилюминесценция, mV/мин	10 – 30	12
Хемилюминесценция, индуцированная зимозаном, mV/мин	100 – 300	223
Индекс стимуляции	10 – 60	15
IgA, мг%	100 -350	70
IgG, мг%	900 – 1800	583
IgM, мг%	80 – 250	44

ИГ №2

ПОКАЗАТЕЛЬ	НОРМА	РЕЗУЛЬТАТ
Лейкоциты абс.	4 – 9 x 10^9 / л	9
Лимфоциты, %	19 – 37	32
Лимфоциты, абс.	1,2 – 3,0 x 10^9 / л	2,9
CD3+, %	55 – 80	56
CD3+, абс	0,8 – 2,2 x 10^9 / л	1,6
CD4+, %	31 – 49	32
CD4+, абс	0,6 – 1,6 x 10^9 / л	0,9
CD8+, %	19 – 37	35
CD8+, абс	0,3 – 0,8 x 10^9 / л	1,01
Индекс CD4+/ CD8+	1,0 – 2,5	0,9
CD4+CD8+	< 1	-
CD3+HLA-DR+	5 – 20	18
CD3-HLA-DR+	< 12	5
CD3-CD16+CD56+, %	6 – 20	7
CD3+CD16+CD56+, %	< 10	3
CD19+, %	5 – 19	23
CD19+, абс	0,1 – 0,5 x 10^9 / л	0,6
Спонтанная хемилюминесценция, mV/мин	10 – 30	15
Хемилюминесценция, индуцированная зимозаном, mV/мин	100 – 300	250
Индекс стимуляции	10 – 60	58
IgA, мг%	100 -350	4
IgG, мг%	900 – 1800	353
IgM, мг%	80 – 250	5

ИГЗ

ПОКАЗАТЕЛЬ	НОРМА	РЕЗУЛЬТАТ
Лейкоциты абс.	4 – 9 x 10^9 / л	43
Лимфоциты, %	19 – 37	70
Лимфоциты, абс.	1,2 – 3,0 x 10^9 / л	30
CD3+, %	55 – 80	78
CD3+, абс	0,8 – 2,2 x 10^9 / л	2,1
CD4+, %	31 – 49	53
CD4+, абс	0,6 – 1,6 x 10^9 / л	1,7
CD8+, %	19 – 37	32
CD8+, абс	0,3 – 0,8 x 10^9 / л	0,6
Индекс CD4+/ CD8+	1,0 – 2,5	2,8
CD4+CD8+	< 1	-
CD3+HLA-DR+	5 – 20	5
CD3-HLA-DR+	< 12	10
CD3-CD16+CD56+, %	6 – 20	6
CD3+CD16+CD56+, %	< 10	7
CD19+, %	5 – 19	25
CD19+, абс	0,1 – 0,5 x 10^9 / л	7,5
Спонтанная хемилюминесценция, mV/мин	10 – 30	12
Хемилюминесценция, индуцированная зимозаном, mV/мин	100 – 300	210
Индекс стимуляции	10 – 60	15
IgA, мг%	100 -350	310
IgG, мг%	900 – 1800	1080
IgM, мг%	80 – 250	95

ИГ4

ПОКАЗАТЕЛЬ	НОРМА	РЕЗУЛЬТАТ
Лейкоциты абс.	4 – 9 x 10^9 / л	8,1
Лимфоциты, %	19 – 37	37
Лимфоциты, абс.	1,2 – 3,0 x 10^9 / л	2,9
CD3+, %	55 – 80	64
CD3+, абс	0,8 – 2,2 x 10^9 / л	1,9
CD4+, %	31 – 49	42
CD4+, абс	0,6 – 1,6 x 10^9 / л	1,3
CD8+, %	19 – 37	26
CD8+, абс	0,3 – 0,8 x 10^9 / л	0,79
Индекс CD4+/ CD8+	1,0 – 2,5	1,6
CD4+CD8+	< 1	-
CD3+HLA-DR+	5 – 20	-
CD3-HLA-DR+	< 12	-
CD3-CD16+CD56+, %	6 – 20	19
CD3+CD16+CD56+, %	< 10	-
CD19+, %	5 – 19	14
CD19+, абс	0,1 – 0,5 x 10^9 / л	0,4
Спонтанная хемилюминесценция, mV/мин	10 – 30	16
Хемилюминесценция, индуцированная зимозаном, mV/мин	100 – 300	223
Индекс стимуляции	10 – 60	44
IgA, мг%	100 -350	32,8
IgG, мг%	900 – 1800	295
IgM, мг%	80 – 250	19,1

ИГ5

ПОКАЗАТЕЛЬ	НОРМА	РЕЗУЛЬТАТ
Лейкоциты абс.	4 – 9 x 10^9 / л	6,9
Лимфоциты, %	19 – 37	43
Лимфоциты, абс.	1,2 – 3,0 x 10^9 / л	2,9
CD3+, %	55 – 80	72
CD3+, абс	0,8 – 2,2 x 10^9 / л	2,1
CD4+, %	31 – 49	24
CD4+, абс	0,6 – 1,6 x 10^9 / л	0,7
CD8+, %	19 – 37	51
CD8+, абс	0,3 – 0,8 x 10^9 / л	1,5
Индекс CD4+/ CD8+	1,0 – 2,5	0,47
CD4+CD8+	< 1	-
CD3+HLA-DR+	5 – 20	-
CD3-HLA-DR+	< 12	-
CD3-CD16+CD56+, %	6 – 20	15
CD3+CD16+CD56+, %	< 10	-
CD19+, %	5 – 19	0,2
CD19+, абс	0,1 – 0,5 x 10^9 / л	0,02
Спонтанная хемилюминесценция, mV/мин	10 – 30	18
Хемилюминесценция, индуцированная зимозаном, mV/мин	100 – 300	248
Индекс стимуляции	10 – 60	49
IgA, мг%	100 -350	1
IgG, мг%	900 – 1800	10
IgM, мг%	80 – 250	10

ИГ6

ПОКАЗАТЕЛЬ	НОРМА	РЕЗУЛЬТАТ
Лейкоциты абс.	4 – 9 x 10^9 / л	6,9
Лимфоциты, %	19 – 37	37
Лимфоциты, абс.	1,2 – 3,0 x 10^9 / л	2,5
CD3+, %	55 – 80	73
CD3+, абс	0,8 – 2,2 x 10^9 / л	1,8
CD4+, %	31 – 49	42
CD4+, абс	0,6 – 1,6 x 10^9 / л	1,0
CD8+, %	19 – 37	32
CD8+, абс	0,3 – 0,8 x 10^9 / л	0,6
Индекс CD4+/ CD8+	1,0 – 2,5	1,7
CD4+CD8+	< 1	-
CD3+HLA-DR+	5 – 20	7
CD3-HLA-DR+	< 12	-
CD3-CD16+CD56+, %	6 – 20	7
CD3+CD16+CD56+, %	< 10	2
CD19+, %	5 – 19	10
CD19+, абс	0,1 – 0,5 x 10^9 / л	0,4
Спонтанная хемилюминесценция, mV/мин	10 – 30	0,8
Хемилюминесценция, индуцированная зимозаном, mV/мин	100 – 300	0,26
Индекс стимуляции	10 – 60	0,4
IgA, мг%	100 -350	150
IgG, мг%	900 – 1800	1050
IgM, мг%	80 – 250	212

ИГ7

ПОКАЗАТЕЛЬ	НОРМА	РЕЗУЛЬТАТ
Лейкоциты абс.	4 – 9 x 10^9 / л	8
Лимфоциты, %	19 – 37	34
Лимфоциты, абс.	1,2 – 3,0 x 10^9 / л	2,5
CD3+, %	55 – 80	75
CD3+, абс	0,8 – 2,2 x 10^9 / л	2,0
CD4+, %	31 – 49	31
CD4+, абс	0,6 – 1,6 x 10^9 / л	0,65
CD8+, %	19 – 37	46
CD8+, абс	0,3 – 0,8 x 10^9 / л	1,2
Индекс CD4+/ CD8+	1,0 – 2,5	0,7
CD4+CD8+	< 1	-
CD3+HLA-DR+	5 – 20	6
CD3-HLA-DR+	< 12	3
CD3-CD16+CD56+, %	6 – 20	5
CD3+CD16+CD56+, %	< 10	3
CD19+, %	5 – 19	6
CD19+, абс	0,1 – 0,5 x 10^9 / л	0,4
Спонтанная хемилюминесценция, mV/мин	10 – 30	15
Хемилюминесценция, индуцированная зимозаном, mV/мин	100 – 300	250
Индекс стимуляции	10 – 60	40
IgA, мг%	100 -350	150
IgG, мг%	900 – 1800	1500
IgM, мг%	80 – 250	210

ИГ8

ПОКАЗАТЕЛЬ	НОРМА	РЕЗУЛЬТАТ
Лейкоциты абс.	4 – 9 x 10^9 / л	13
Лимфоциты, %	19 – 37	21
Лимфоциты, абс.	1,2 – 3,0 x 10^9 / л	1,8
CD3+, %	55 – 80	70
CD3+, абс	0,8 – 2,2 x 10^9 / л	2,0
CD4+, %	31 – 49	35
CD4+, абс	0,6 – 1,6 x 10^9 / л	1,2
CD8+, %	19 – 37	35
CD8+, абс	0,3 – 0,8 x 10^9 / л	0,6
Индекс CD4+/ CD8+	1,0 – 2,5	2
CD4+CD8+	< 1	-
CD3+HLA-DR+	5 – 20	6
CD3-HLA-DR+	< 12	-
CD3-CD16+CD56+, %	6 – 20	7
CD3+CD16+CD56+, %	< 10	2
CD19+, %	5 – 19	10
CD19+, абс	0,1 – 0,5 x 10^9 / л	0,4
Спонтанная хемилюминесценция, mV/мин	10 – 30	90
Хемилюминесценция, индуцированная зимозаном, mV/мин	100 – 300	290
Индекс стимуляции	10 – 60	70
IgA, мг%	100 -350	320
IgG, мг%	900 – 1800	950
IgM, мг%	80 – 250	85

ИГ9

ПОКАЗАТЕЛЬ	НОРМА	РЕЗУЛЬТАТ
Лейкоциты абс.	4 – 9 x 10^9 / л	10
Лимфоциты, %	19 – 37	39
Лимфоциты, абс	1,2 – 3,0 x 10^9 / л	3,9
CD3+, %	55 – 80	55
CD3+, абс	0,8 – 2,2 x 10^9 / л	2,1
CD4+, %	31 – 49	29
CD4+, абс	0,6 – 1,6 x 10^9 / л	0,58
CD8+, %	19 – 37	40
CD8+, абс	0,3 – 0,8 x 10^9 / л	0,89
Индекс CD4+/ CD8+	1,0 – 2,5	0,65
CD4+CD8+	< 1	--
CD3+HLA-DR+	5 – 20	6
CD3-HLA-DR+	< 12	3
CD3-CD16+CD56+, %	6 – 20	7
CD3+CD16+CD56+, %	< 10	4
CD19+, %	5 – 19	5
CD19+, абс	0,1 – 0,5 x 10^9 / л	0,4
Спонтанная хемилюминесценция, mV/мин	10 – 30	9
Хемилюминесценция, индуцированная зимозаном, mV/мин	100 – 300	90
Индекс стимуляции	10 – 60	9
IgA, мг%	100 -350	370
IgG, мг%	900 – 1800	1820
IgM, мг%	80 – 250	270

ИГ10

Показатель	Норма	Результат
Лейкоциты абс.	4 – 9 x 10^9 / л	5
Лимфоциты, %	19 – 37	35
Лимфоциты, абс.	1,2 – 3,0 x 10^9 / л	2,5
CD3+, %	55 – 80	70
CD3+, абс	0,8 – 2,2 x 10^9 / л	1,5
CD4+, %	31 – 49	35
CD4+, абс	0,6 – 1,6 x 10^9 / л	1,2
CD8+, %	19 – 37	39
CD8+, абс	0,3 – 0,8 x 10^9 / л	0,9
Индекс CD4+/ CD8+	1,0 – 2,5	1,3
CD4+CD8+	< 1	-
CD3+HLA-DR+	5 – 20	6
CD3-HLA-DR+	< 12	5
CD3-CD16+CD56+, %	6 – 20	6
CD3+CD16+CD56+, %	< 10	2
CD19+, %	5 – 19	13
CD19+, абс	0,1 – 0,5 x 10^9 / л	0,4
NK-активность	>25 %	9
Спонтанная хемилюминесценция, mV/мин	10 – 30	15
Хемилюминесценция, индуцированная зимозаном, mV/мин	100 – 300	280
Индекс стимуляции	10 – 60	556
IgA, мг%	100 -350	320
IgG, мг%	900 – 1800	1500
IgM, мг%	80 – 250	210

ИГ11

Показатель	Норма	Результат
Лейкоциты абс.	4 – 9 x 10^9 / л	9
Лимфоциты, %	19 – 37	35
Лимфоциты, абс.	1,2 – 3,0 x 10^9 / л	2,9
CD3+, %	55 – 80	74
CD3+, абс	0,8 – 2,2 x 10^9 / л	2,1
CD4+, %	31 – 49	35
CD4+, абс	0,6 – 1,6 x 10^9 / л	1,5
CD8+, %	19 – 37	32
CD8+, абс	0,3 – 0,8 x 10^9 / л	0,7
Индекс CD4+/ CD8+	1,0 – 2,5	2,1
CD4+CD8+	< 1	-
CD3+HLA-DR+	5 – 20	6
CD3-HLA-DR+	< 12	10
CD3-CD16+CD56+, %	6 – 20	5
CD3+CD16+CD56+, %	< 10	8
CD19+, %	5 – 19	15
CD19+, абс	0,1 – 0,5 x 10^9 / л	0,4
NK-активность	>25%	50
Спонтанная хемилюминесценция, mV/мин	10 – 30	12
Хемилюминесценция, индуцированная зимозаном, mV/мин	100 – 300	150
Индекс стимуляции	10 – 60	15
IgA, мг%	100 -350	320
IgG, мг%	900 – 1800	1300
IgM, мг%	80 – 250	210

1. Какое заключение Вы могли бы сделать по данной иммунограмме и каков предположительный диагноз CD3 – 87%, CD4 – 55%, CD8 – 33%, CD3-CD16+CD56+ - 9%, CD19 – 0,1%, IgA – 0,07 г/л, IgM – 0,04 г/л, IgG – 0,6 г/л

A.Х-сцепленная агаммаглобулинемия (болезнь Брутона)

B.Селективный дефицит IgA

C.Хроническая гранулематозная болезнь

D.ОВИН

E.ТКИН

F.На данной иммунограмме имеет место иммунодефицит в системе естественных киллеров

G. Уровень иммуноглобулина G соответствует нормальному предтрансфузионному уровню

2. Какое заключение Вы могли бы сделать по данной иммунограмме и каков предположительный диагноз, если известно, что ребёнку 11 лет CD3 – 56%, CD4 – 32%, CD8 – 35%, CD3-CD16+CD56+ - 7%, CD19 – 23%, IgA – 0,004 г/л, IgM – 0,005 г/л, IgG – 0,353 г/л ?

A.Х-сцепленная агаммаглобулинемия (болезнь Брутона)

B.Селективный дефицит IgA

C.Хроническая гранулематозная болезнь

D.ОВИН

E.ТКИН

F. Уровень иммуноглобулина G соответствует низкому предтрансфузионному уровню

3. Какое заключение Вы могли бы сделать по данной иммунограмме и каков предположительный диагноз, если известно, что ребенку 7 лет CD3 – 64%, CD4 – 42%, CD8 – 26%, CD3-CD16+CD56+ - 19%, CD19 – 14%, IgA – 0,033 г/л, IgM – 0,019 г/л, IgG – 0,295 г/л , спонтанная хемилюминесценция 16 Mv/min, индуцированная хемилюминесценция 223 Mv/min?

ОВИН

A.Х-сцепленная агаммаглобулинемия (болезнь Брутона)

B.Хроническая гранулематозная болезнь

C.ОВИН

D. Гипогаммаглобулинемия детей раннего возраста

E. На данной иммунограмме имеет место иммунодефицит в системе естественных киллеров

F.На данной иммунограмме имеет место иммунодефицит в моноцитарно-макрофагальном звене

G.На данной иммунограмме имеет место иммунодефицит в системе иммуноглобулинов

4.Какое заключение Вы могли бы сделать по данной иммунограмме и каков предположительный диагноз, если известно, что ребенку 2 года CD3 – 64%, CD4 – 42%, CD8 – 26%, CD3-CD16+CD56+ - 19%, CD19 – 14%, IgA – 0,033 г/л, IgM – 0,019 г/л, IgG – 0,295 г/л , спонтанная хемилюминесценция 16 Mv/min, индуцированная хемилюминесценция 223 Mv/min?

A.Х-сцепленная агаммаглобулинемия (болезнь Брутона)

B.Хроническая гранулематозная болезнь

C.ОВИН

D. Гипогаммаглобулинемия детей раннего возраста

E. На данной иммунограмме имеет место иммунодефицит в системе естественных киллеров

F.На данной иммунограмме имеет место иммунодефицит в моноцитарно-макрофагальном звене

G.На данной иммунограмме имеет место иммунодефицит в системе иммуноглобулинов

5. Какое заключение Вы могли бы сделать по данной иммунограмме и каков предположительный диагноз CD3 – 72%, CD4 – 24%, CD8 – 51%, ИРИ 0,47, CD3-CD16+CD56+ - 15%, CD19 – 0,2%, IgA – 0,001 г/л, IgM – 0,010 г/л, IgG – 0,010 г/л , спонтанная хемилюминесценция 18, индуцированная хемилюминесценция 248?

A. Х-сцепленная агаммаглобулинемия (болезнь Брутона), дебют

B. Хроническая гранулематозная болезнь

C. ОВИН

D. Гипогаммаглобулинемия детей раннего возраста

E. На данной иммунограмме имеет место иммунодефицит в системе естественных киллеров

F. На данной иммунограмме имеет место иммунодефицит в моноцитарно-макрофагальном звене

G. Наиболее вероятно наличие бактериальной инфекции

6. Какое заключение Вы могли бы сделать по данной иммунограмме и каков предположительный диагноз CD3 – 73%, CD4 – 42%, CD8 – 32%, CD3-CD16+CD56+ - 7%, CD19 – 10%, IgA – 0,150 г/л, IgM – 0,212 г/л, IgG – 1,05 г/л , спонтанная хемилюминесценция 0,8 Mv/min, индуцированная хемилюминесценция 26 Mv/min?

A.Х-сцепленная агаммаглобулинемия (болезнь Брутона)

B.Хроническая гранулематозная болезнь

C.ОВИН

D.ТКИН

E. На данной иммунограмме имеет место иммунодефицит в системе естественных киллеров

F.На данной иммунограмме имеет место иммунодефицит в моноцитарно-макрофагальном звене

G.На данной иммунограмме имеет место иммунодефицит в системе Т-клеток

7. Какое заключение Вы могли бы сделать по данной иммунограмме и каков предположительный диагноз CD3 – 75%, CD4 – 31%, CD8 – 46%, ИРИ 0,7, CD3-CD16+CD56+ - 5%, CD19 – 6%, IgA – 0,150 г/л, IgM – 0,210 г/л, IgG – 1,5 г/л , спонтанная хемилюминесценция 15, индуцированная хемилюминесценция 250?

A.На данной иммунограмме имеет место иммунодефицит в звене естественных киллеров

B.На данной иммунограмме имеет место иммунодефицит в звене Т-клеток

C.Необходимо проведение тестов 2-ого уровня для оценки функциональной активности NK-клеток

D.Необходимо проведение тестов 2-ого уровня для оценки функциональной активности Т-клеток

E. ОВИН

F.Гипогаммаглобулинемия детей раннего возраста

8. Какое заключение Вы могли бы сделать по данной иммунограмме и каков предположительный диагноз лейкоциты $13x10^9$/л, CD3 – 70%, CD4 – 35%, CD8 – 35%, ИРИ 2,0, CD3-CD16+CD56+ - 7%, CD19 – 10%, IgA – 0,320 г/л, IgM – 0,085 г/л, IgG – 0,950 г/л , спонтанная хемилюминесценция 90, индуцированная хемилюминесценция 290?

A.Х-сцепленная агаммаглобулинемия (болезнь Брутона)

B.Хроническая гранулематозная болезнь

C.ОВИН

D. Гипогаммаглобулинемия детей раннего возраста

E. На данной иммунограмме имеет место иммунодефицит в системе естественных киллеров

F.На данной иммунограмме имеет место иммунодефицит в моноцитарно-макрофагальном звене

G. Наиболее вероятно наличие бактериальной инфекции

9. Какое заключение Вы могли бы сделать по данной иммунограмме и каков предположительный диагноз CD3 – 55%, CD4 – 29%, CD8 – 40%, ИРИ 0,65, CD3-CD16+CD56+ - 7%, CD19 – 5%, IgA – 0,370 г/л, IgM – 0,270 г/л, IgG – 1,8 г/л , спонтанная хемилюминесценция 9, индуцированная хемилюминесценция 90?

A.Х-сцепленная агаммаглобулинемия (болезнь Брутона)

B.Хроническая гранулематозная болезнь

C.ОВИН

D. Гипогаммаглобулинемия детей раннего возраста

E. На данной иммунограмме имеет место иммунодефицит в системе естественных киллеров

F.На данной иммунограмме имеет место иммунодефицит в моноцитарно-макрофагальном звене

G.На данной иммунограмме имеет место иммунодефицит в звене Т-клеток

H.Необходимо исключение ВИЧ-инфекции

10. Какое заключение Вы могли бы сделать по данной иммунограмме и каков предположительный диагноз CD3 – 70%, CD4 – 35%, CD8 – 39%, ИРИ 1,3, CD3-CD16+CD56+ - 6%, CD19 – 13%, IgA – 0,320 г/л, IgM – 0,210 г/л, IgG – 1,5 г/л , спонтанная хемилюминесценция 15, индуцированная хемилюминесценция 280, NK-активность 9%?

A.На данной иммунограмме имеет место иммунодефицит в звене естественных киллеров

B.необходимо проведение тестов 2-ого уровня для оценки функциональной активности NK-клеток

C.На данной иммунограмме имеет место иммунодефицит в моноцитарно-макрофагальном звене

D.На данной иммунограмме имеет место иммунодефицит в звене Т-клеток

E.Необходимо исключение ВИЧ-инфекции

11. Какое заключение Вы могли бы сделать по данной иммунограмме и каков предположительный диагноз CD3 – 74%, CD4 – 35%, CD8 – 32%, CD3-CD16+CD56+ - 5%, CD19 – 15%, NK-активность 50%, IgA – 0,320 г/л, IgM – 0,210 г/л, IgG – 1,3 г/л ?

A.На данной иммунограмме имеет место иммунодефицит в системе естественных киллеров

B.Норма

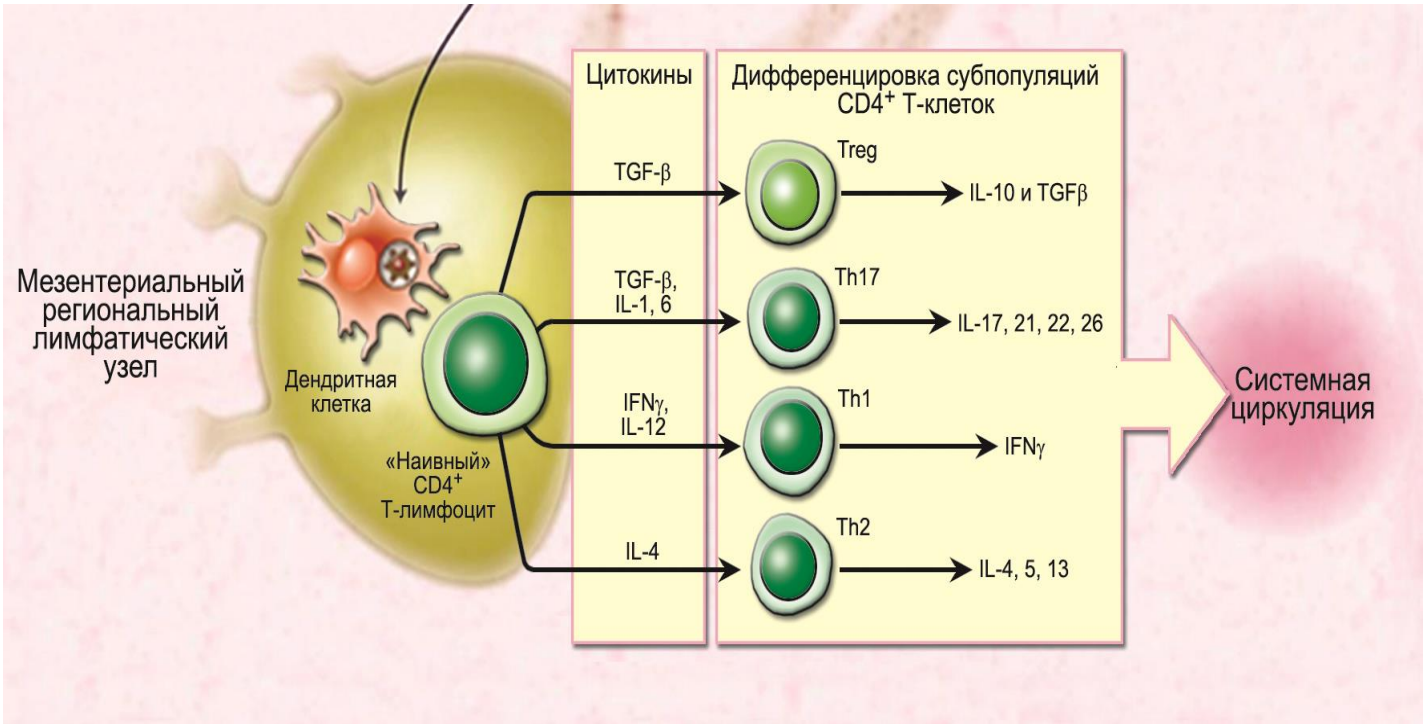
C.Селективный дефицит NK-клеток

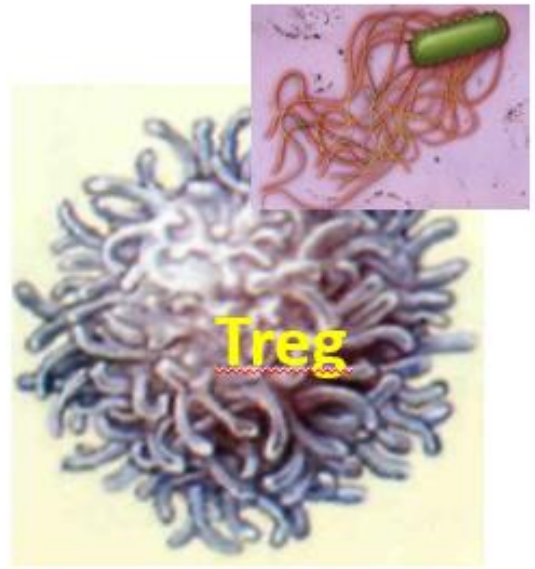
D.ОВИН

E.Селективный дефицит IgA

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

1 лекция. Введение в предмет





ГАРИБ Фируз Юсуфович

дмн профессор

Главные функции системы иммунитета

1. Защита организма от агрессии биологического происхождения: чужеродных и опасных агентов - инфекций и опухолей

2. Защита организма от внедрения в ДНК генетически чужеродного материала из инфекционных агентов (т.е. от «генетической грязи»)

Угроза биологической агрессии исходит:

1- от микробных патогенов: вирусов, бактерий, грибов, паразитов

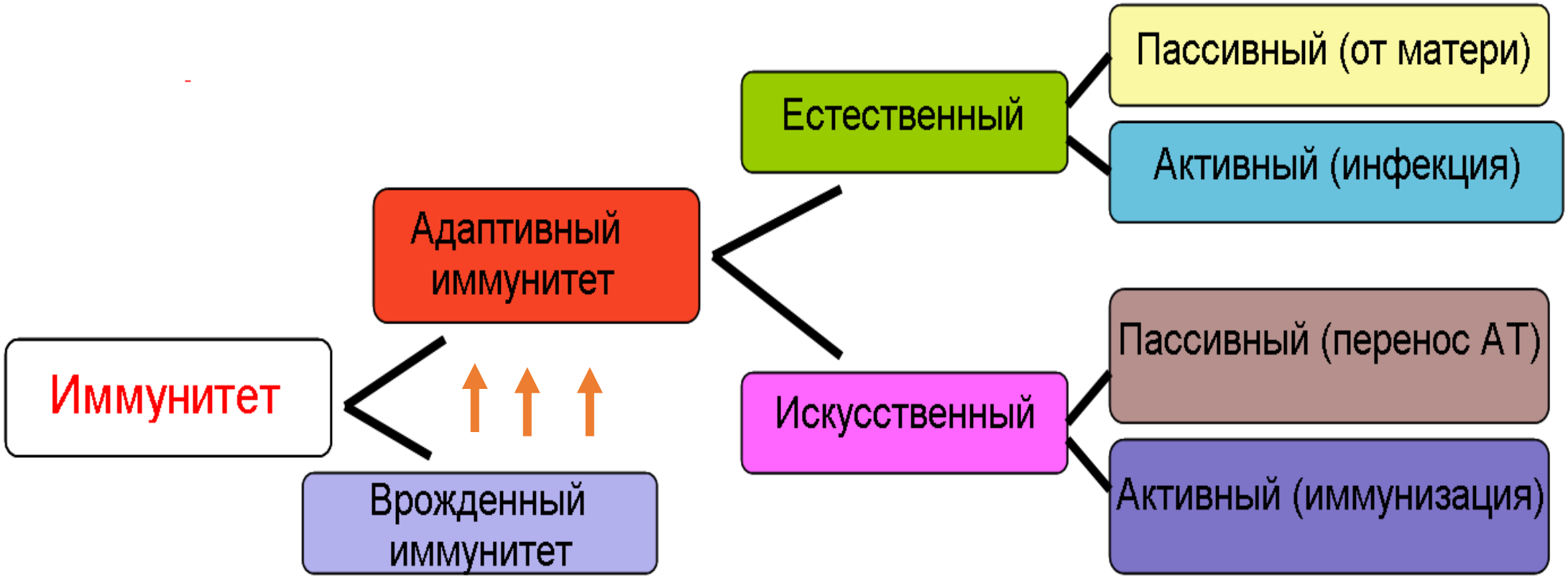
2- от злокачественных опухолей (в т.ч. вирусной природы)

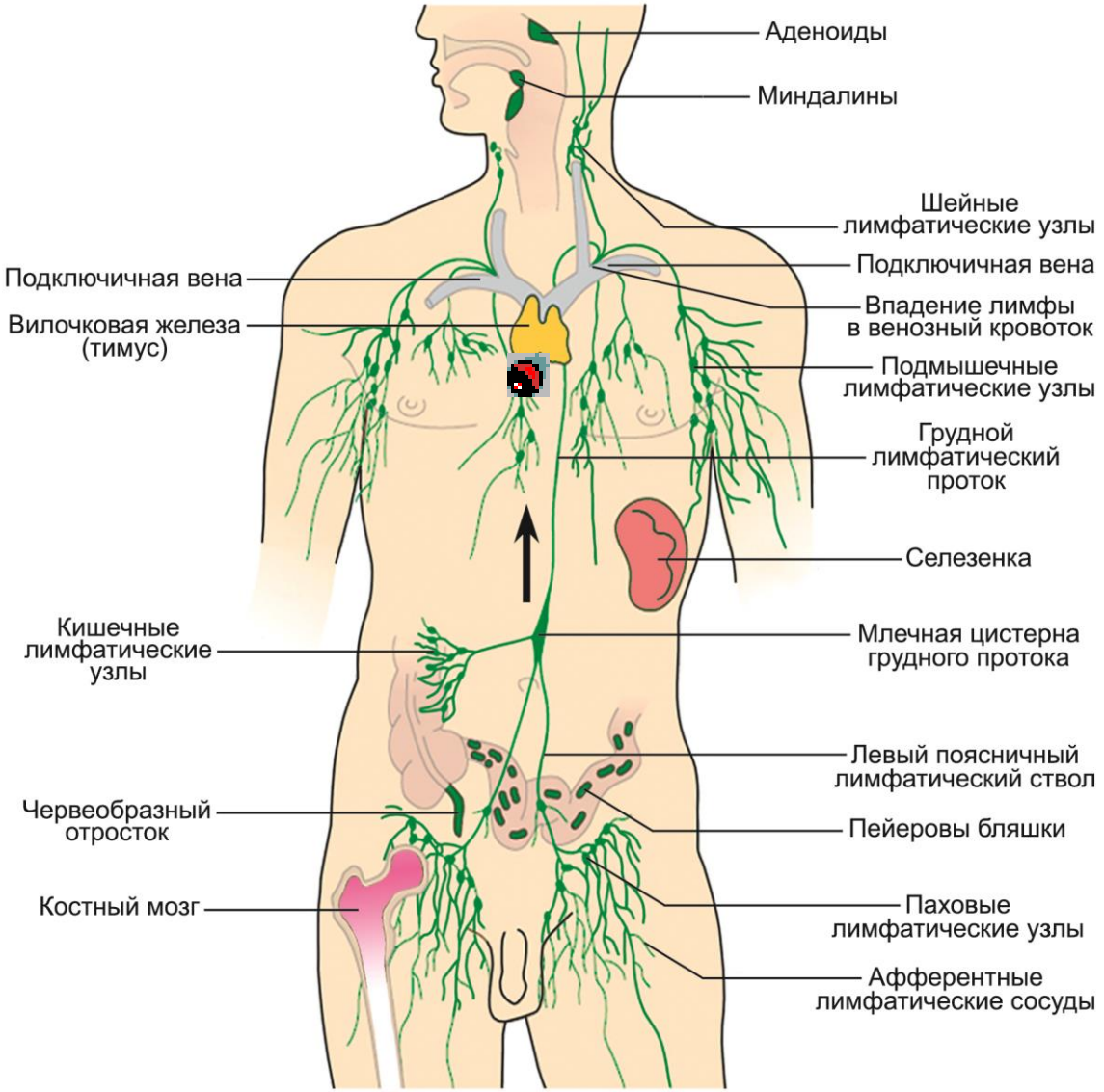
3- от своей иммунной системы, способной развить аутоиммунный патологический ответ (срыв аутотолерантности)

4- от своей иммунной системы, способной развить гипервоспалительный ответ против нормальной микрофлоры (срыв толерантности к собственной нормальной микрофлоре)

5- от своей иммунной системы способность отторгать плод при невынашивании беременности (срыв толерантности к плоду)

Виды иммунитета



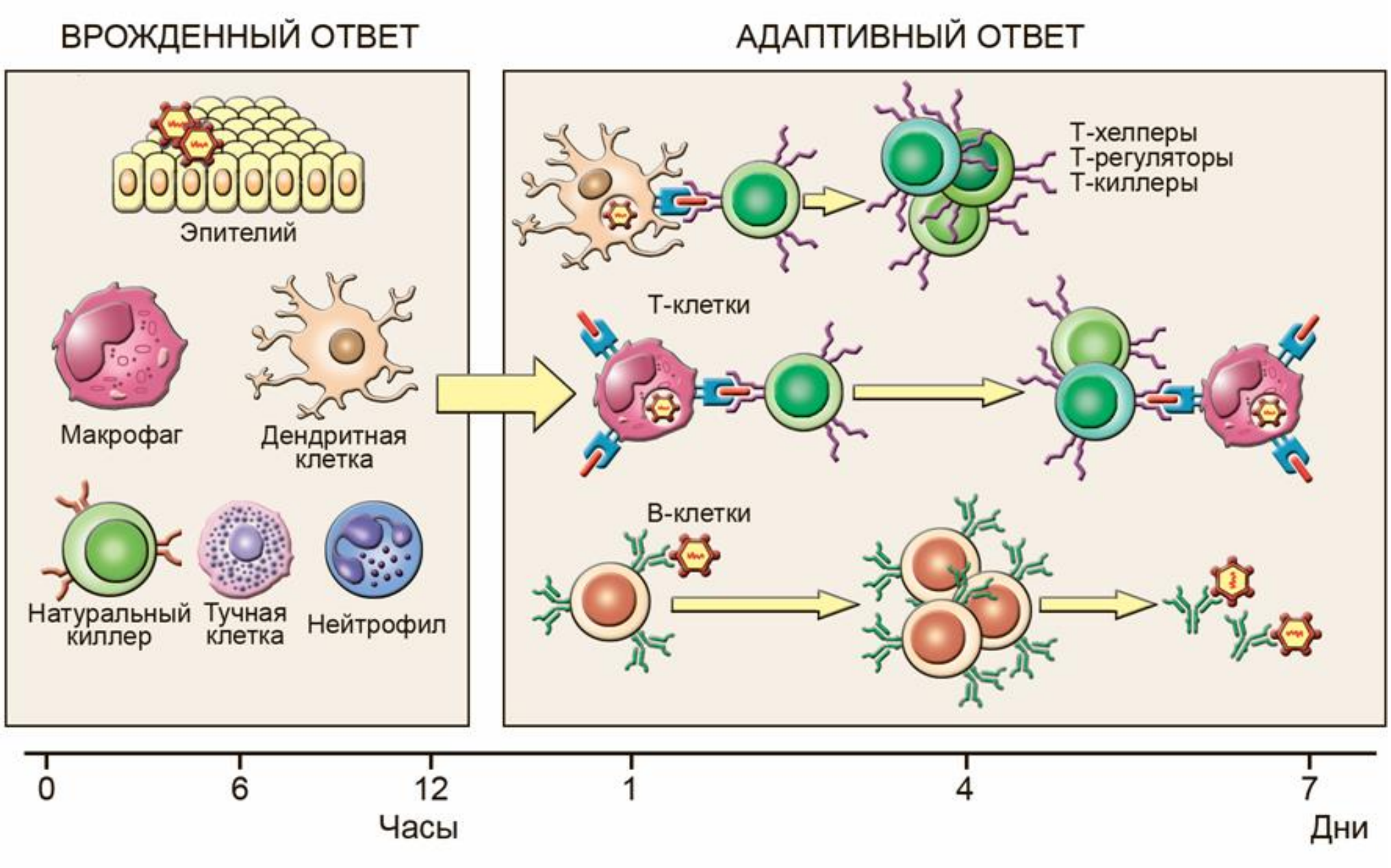


ИММУННАЯ СИСТЕМА СОСТОИТ ИЗ КРОВЕТВОРНОЙ, ЛИМФАТИЧЕСКОЙ И СОСУДИСТОЙ СИСТЕМ

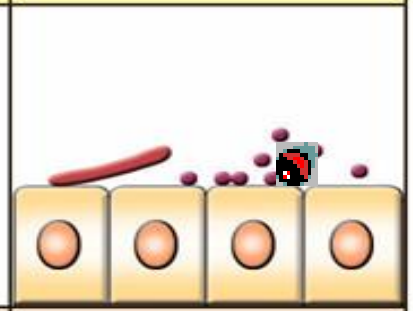
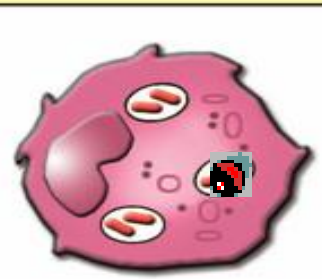
Лимфатическая система.

Показаны главные лимфатические сосуды, впадающие в нижнюю полую вену (и верхнюю полую вену, на рис. не изображенную), и лимфатические узлы.

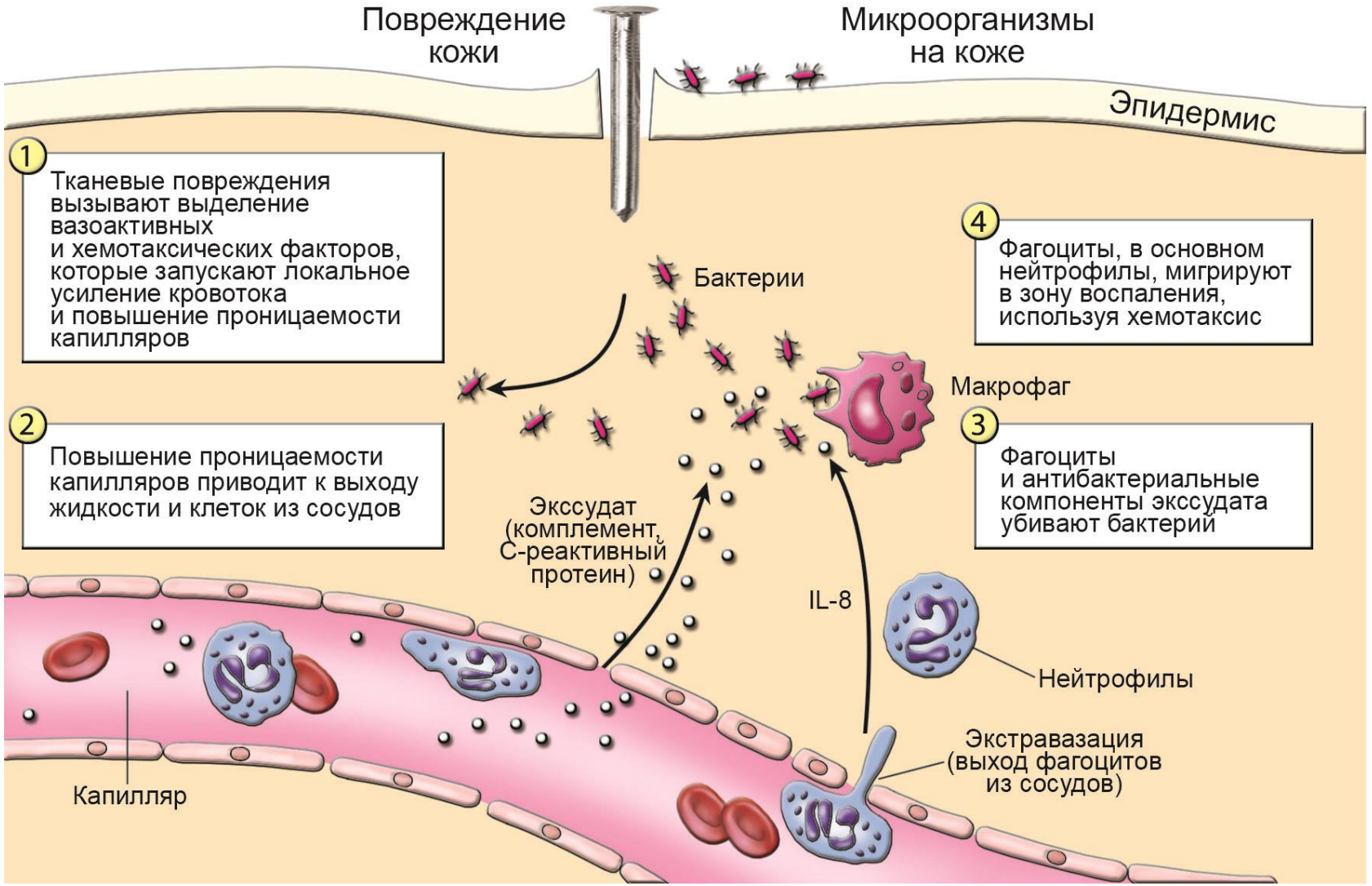
Антигены из очага инфекции транспортируются в дренирующие лимфоузлы и селезенку, где возникает иммунный ответ.


ВРОЖДЕННЫЙ ОТВЕТ
АДАПТИВНЫЙ ОТВЕТ
Эпителий
Макрофаг
Дендритная клетка
Натуральный киллер
Тучная клетка
Нейтрофил
Т-хелперы
Т-регуляторы
Т-киллеры
Т-клетки
В-клетки
0
6
12
1
4
7
Часы
Дни

Тип иммунного ответа зависит от внеклеточной или внутриклеточной локализация патогенов

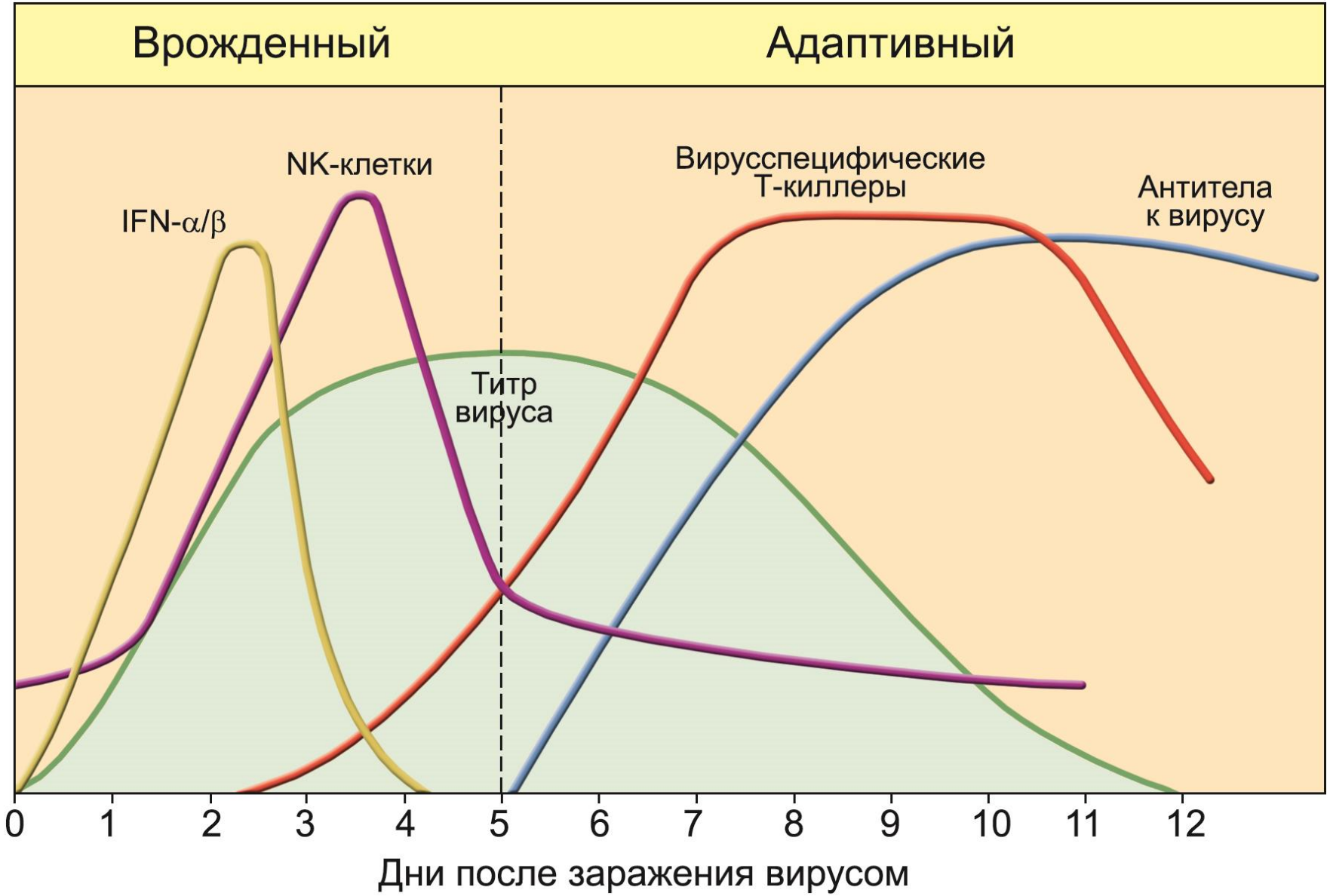
	Внеклеточная		Внутриклеточная	
Зона обитания патогена	Межклеточные зоны, кровь, лимфа	Поверхность эпителия	В цитоплазме клеток	В вакуолях фагоцита
				
Патогены	Вирусы Бактерии Простейшие Грибы Черви	*Neisseria gonorrhoeae* *Streptococcus pneumoniae* *Vibrio cholerae* *Helicobacter pylori* *Candida albicans* Черви	Viruses *Chlamydia* spp. *Rickettsia* spp. Protozoa	*Mycobacterium* spp. *Yersinia pestis* *Legionella pneumophila* *Cryptococcus neoformans* *Leishmania* spp.
Протективный иммунитет	Комплемент Фагоцитоз Антитела	Антимикробные пептиды Антитела класса IgA	Натуральные киллеры Т-киллеры	Активация макрофагов цитокинами Т-клеток и натуральными киллерами

Главный иммунный ответ-воспаление

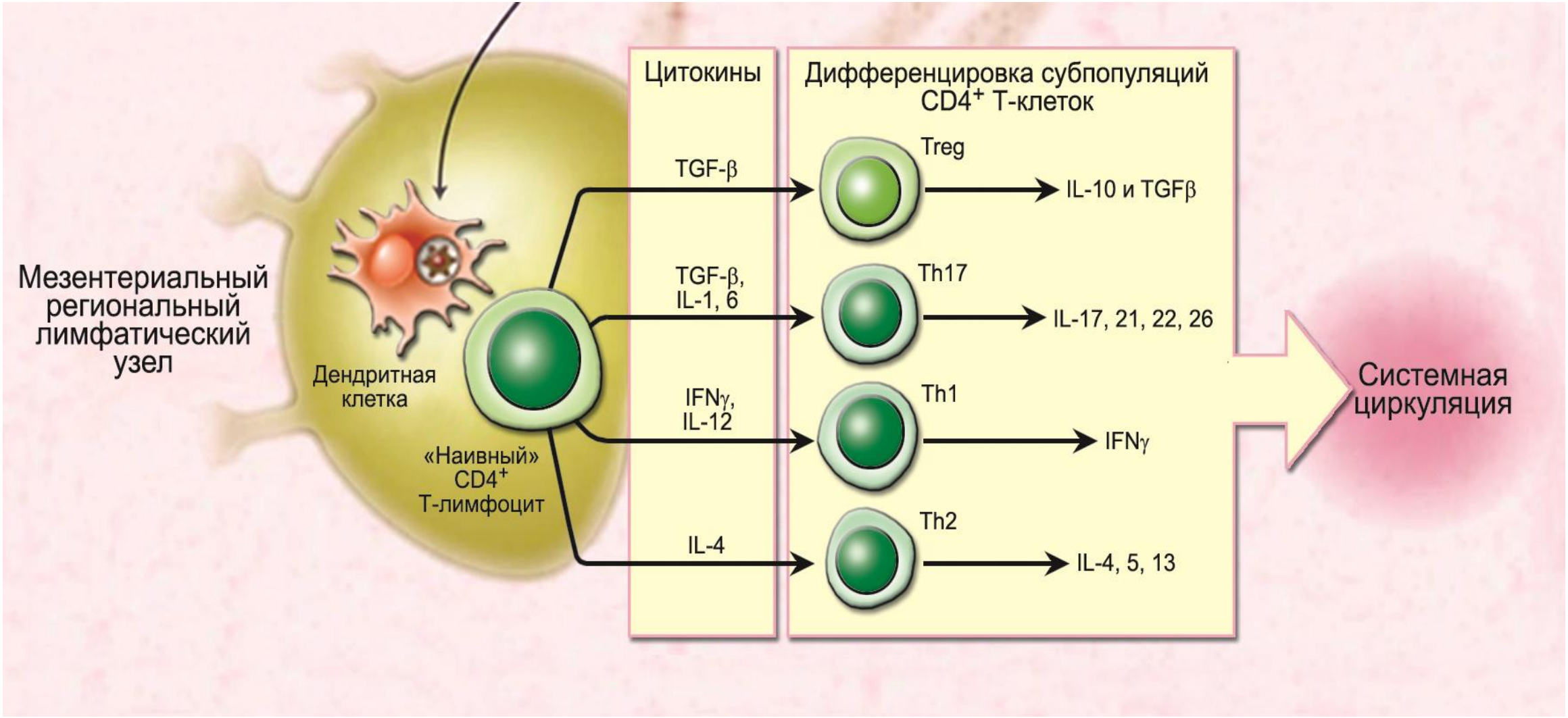




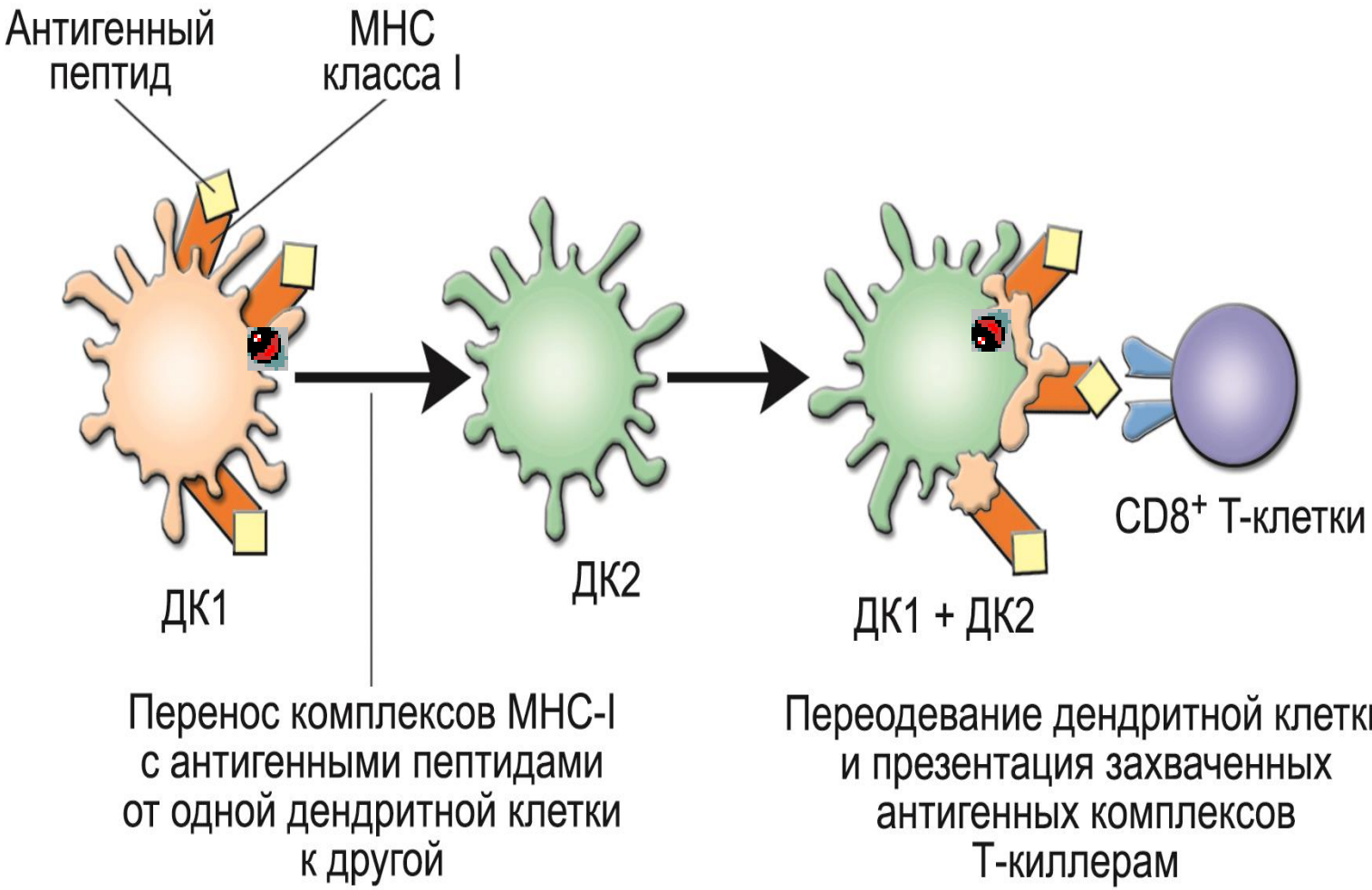
Иммунный ответ против вирусов

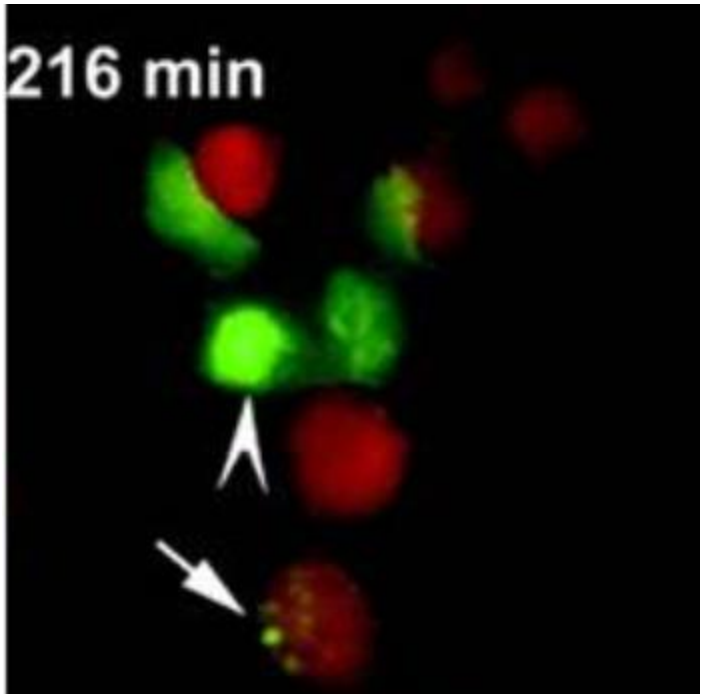


Мудрая дендритная клетка презентирует антигены и направляет дифференцировку Т-клеток



Трогоцитоз - «переодевание» дендритных клеток для презентации антигенов

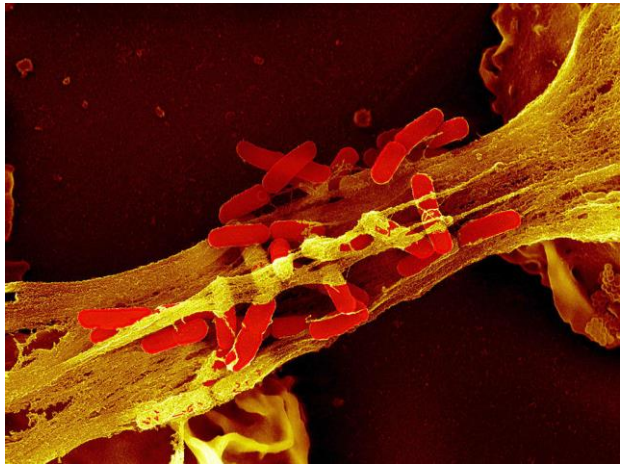


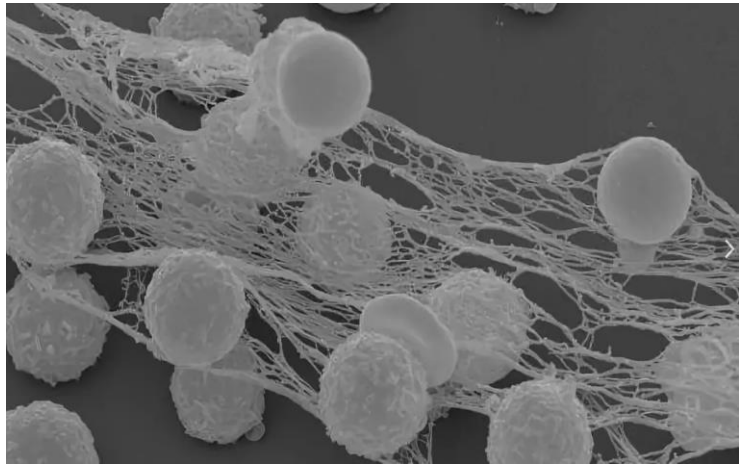


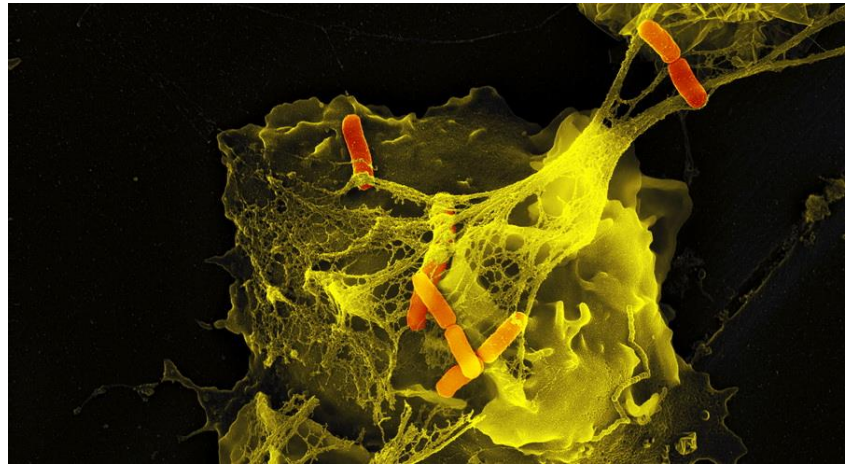
Larry A. Harshyne.
The J.of Immunology,2001

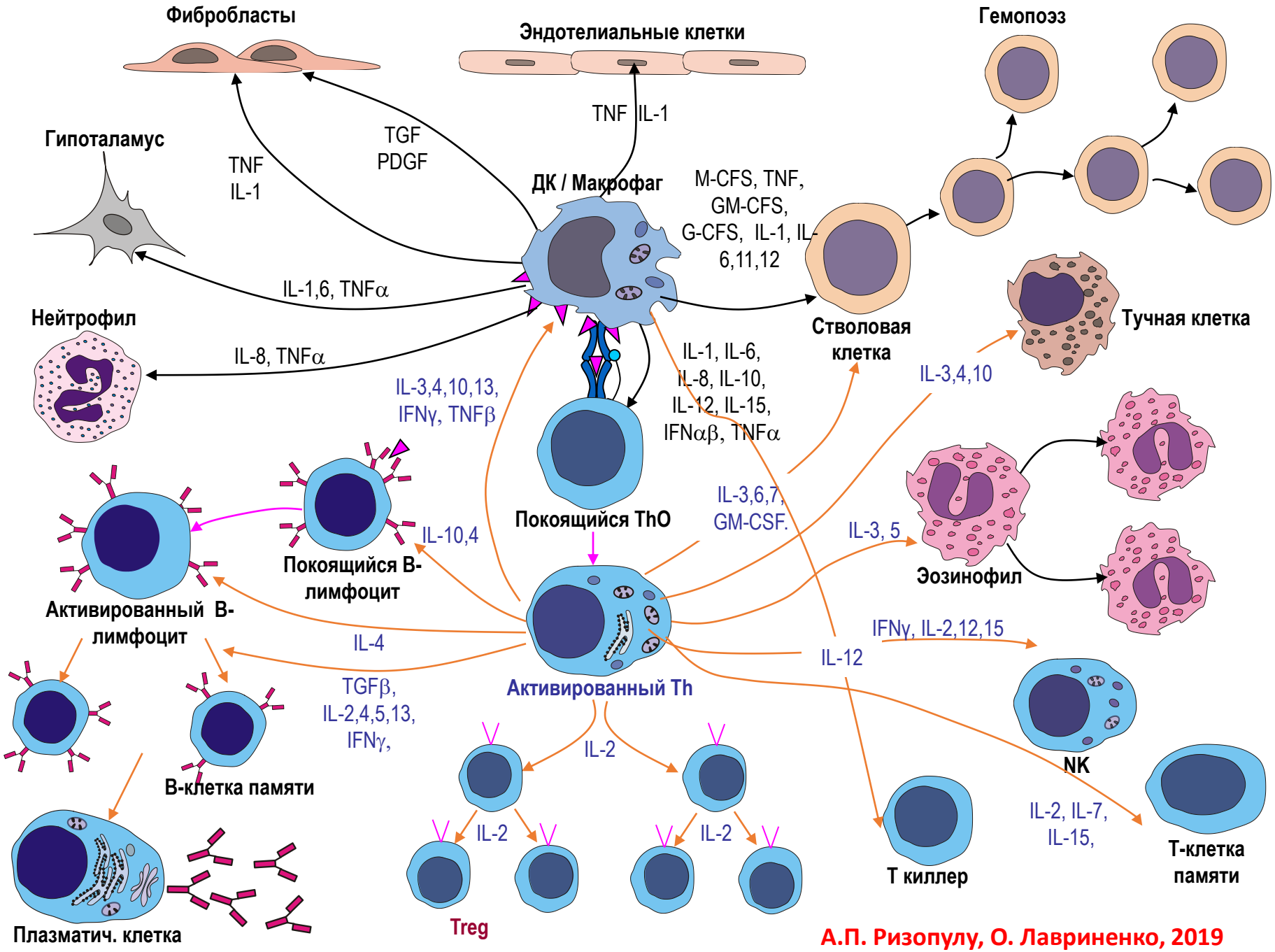
Нетоз – выброс сетей из нитей ДНК из нейтрофила для захвата патогенов











А.П. Ризопулу, О. Лавриненко, 2019

Антигенспецифическая иммунная толерантность

ЕСТЕСТВЕННАЯ

-Толерантность к своим молекулам в процессе эмбриогенеза и в последующем путем удаления аутореактивных клеток

-Толерантность матери к плоду при беременности

-Толерантность к своему микробиому

ИНДУЦИРОВАННАЯ

-Введение антигена в эмбрион или в первые сутки после рождения

-Опухолевый рост

-Персистенция инфекции

-Антигенная мимикрия патогена

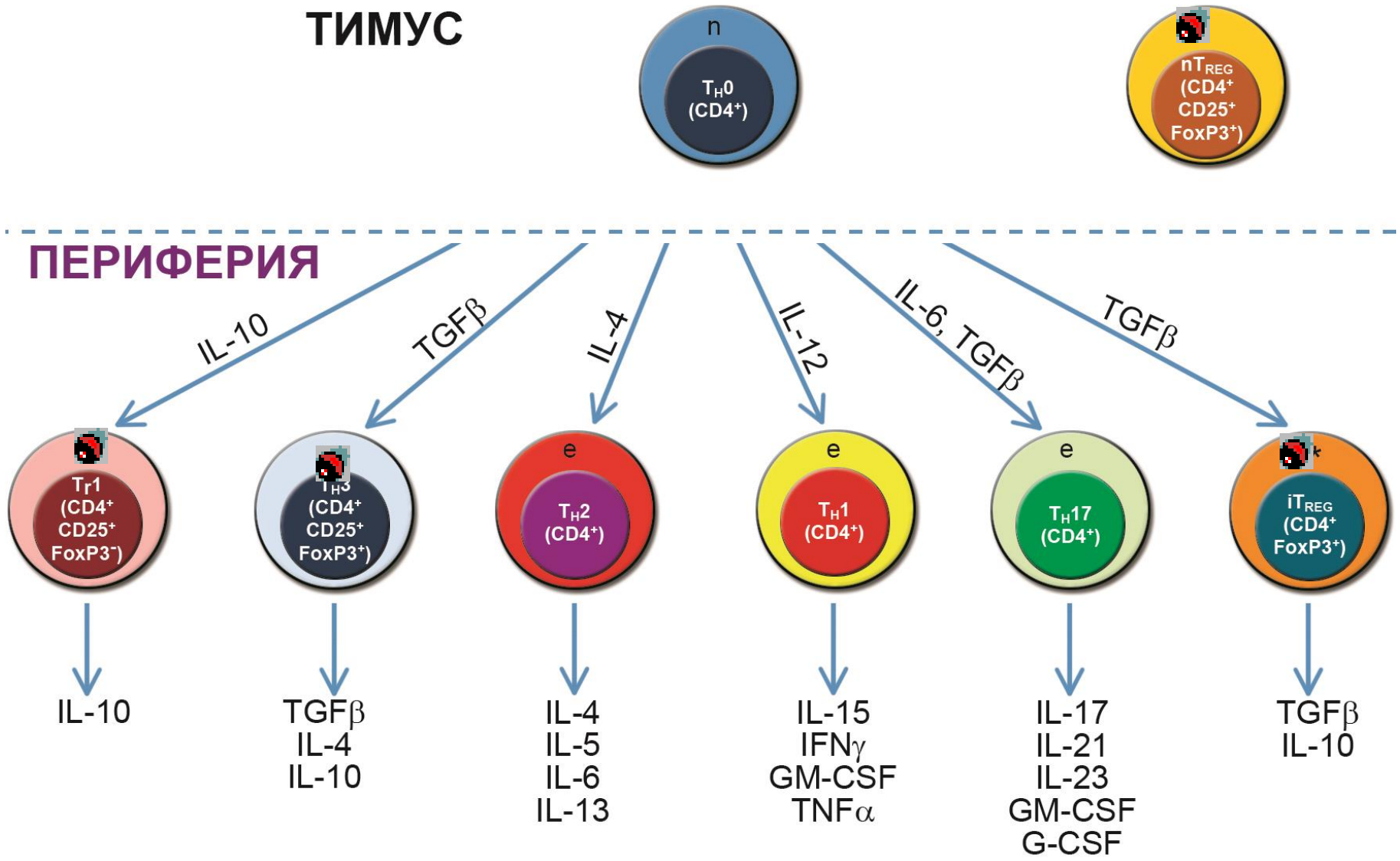
-Введение высокой или низкой дозы антигена

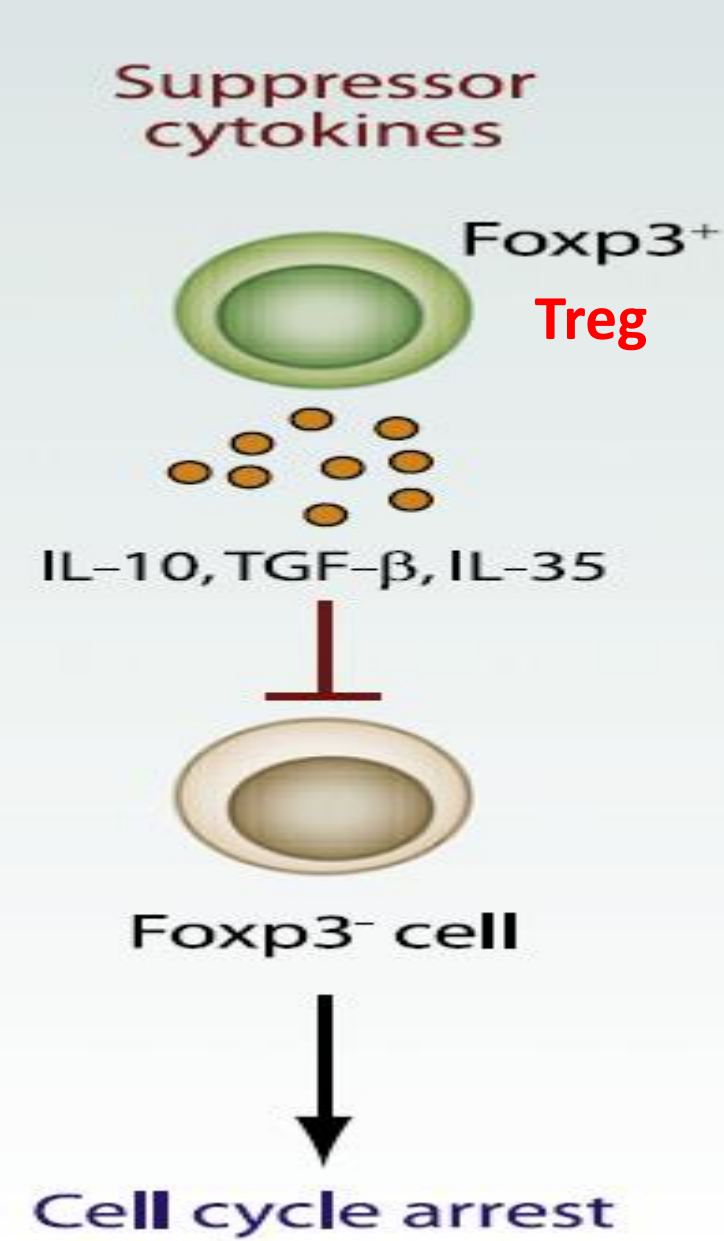
-Оральное введение антигена

-Введение антигена в слабоваскуляризированные и иммунопривилегированнные ткани

-Иммуносупрессия при трансплантации

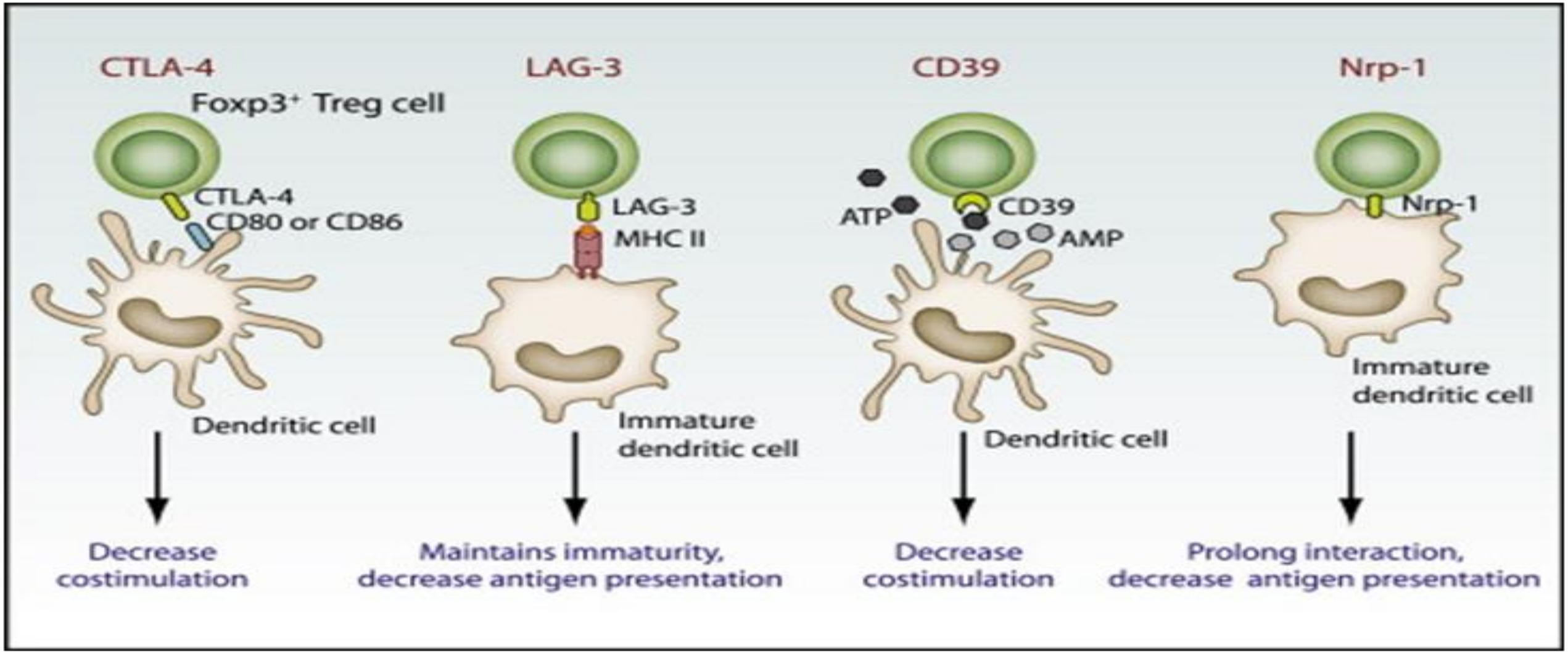
Т-хелперные и Т-регуляторные (супрессорные) клетки



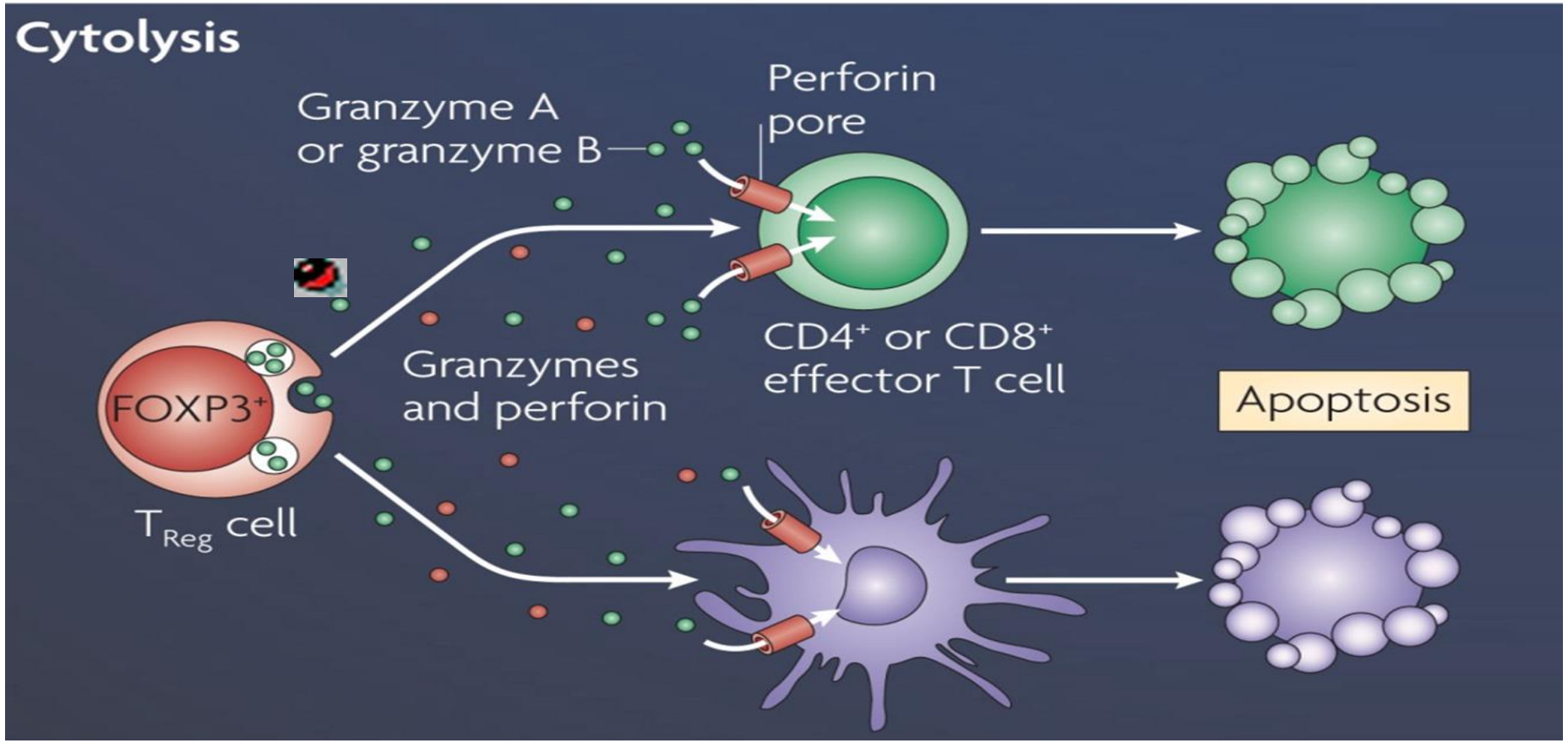


Выявлена продукция Treg клетками цитокинов **IL-10, TGF-β и IL-35,** ингибирующих жизненно важные процессы в эффекторных Т- и других клетках иммунной системы

Супрессорное действие Т-регуляторных клеток через дендритные клетки

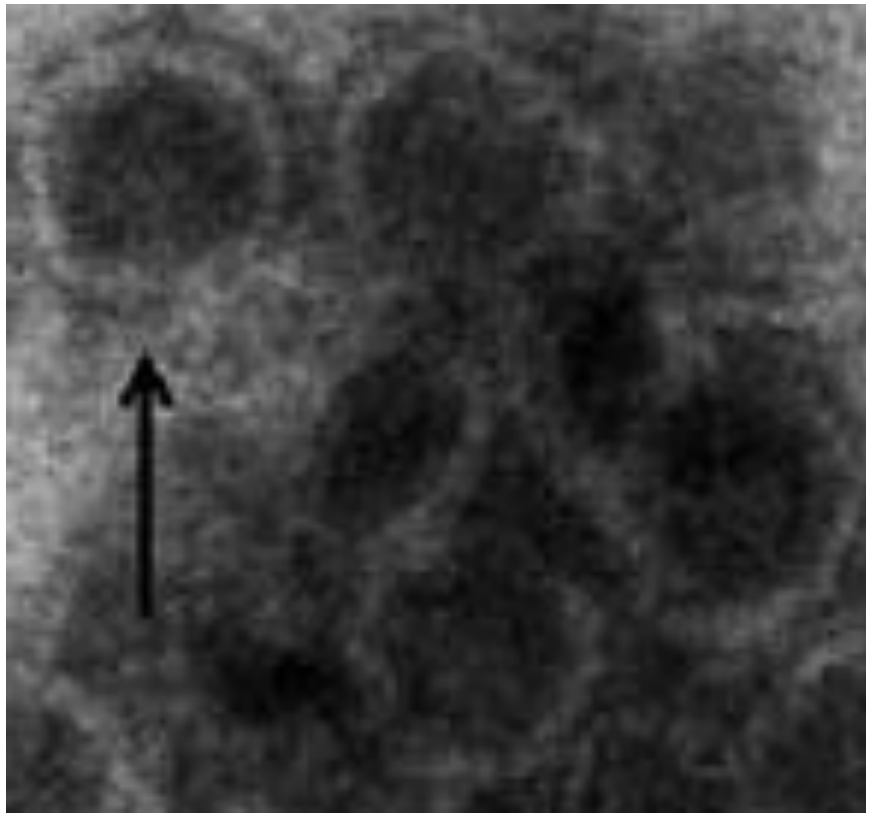


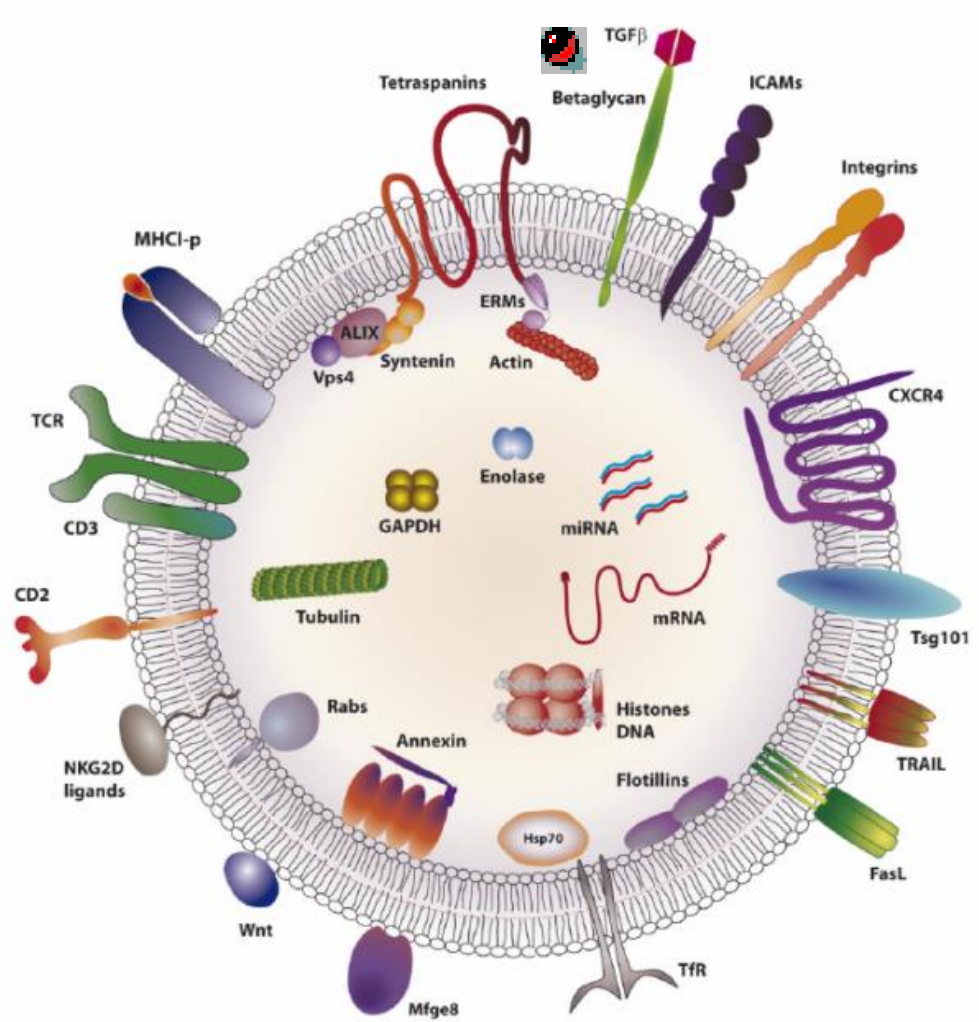
Ethan M. Shevach, Immunity, Volume 30, Issue 5, 2009, 636 - 645



Одним из механизмов прямой супрессии, опосредованной Treg клетками является **цитолиз клеток-мишеней** путем перфорин-зависимой цитотоксичности, направленной против непосредственных участников иммунного ответа: активированных Т-клеток, моноцитов, дендритных и NK-клеток

Т-рег дистанционно супрессируют эффекторные клетки через **экзосомы**



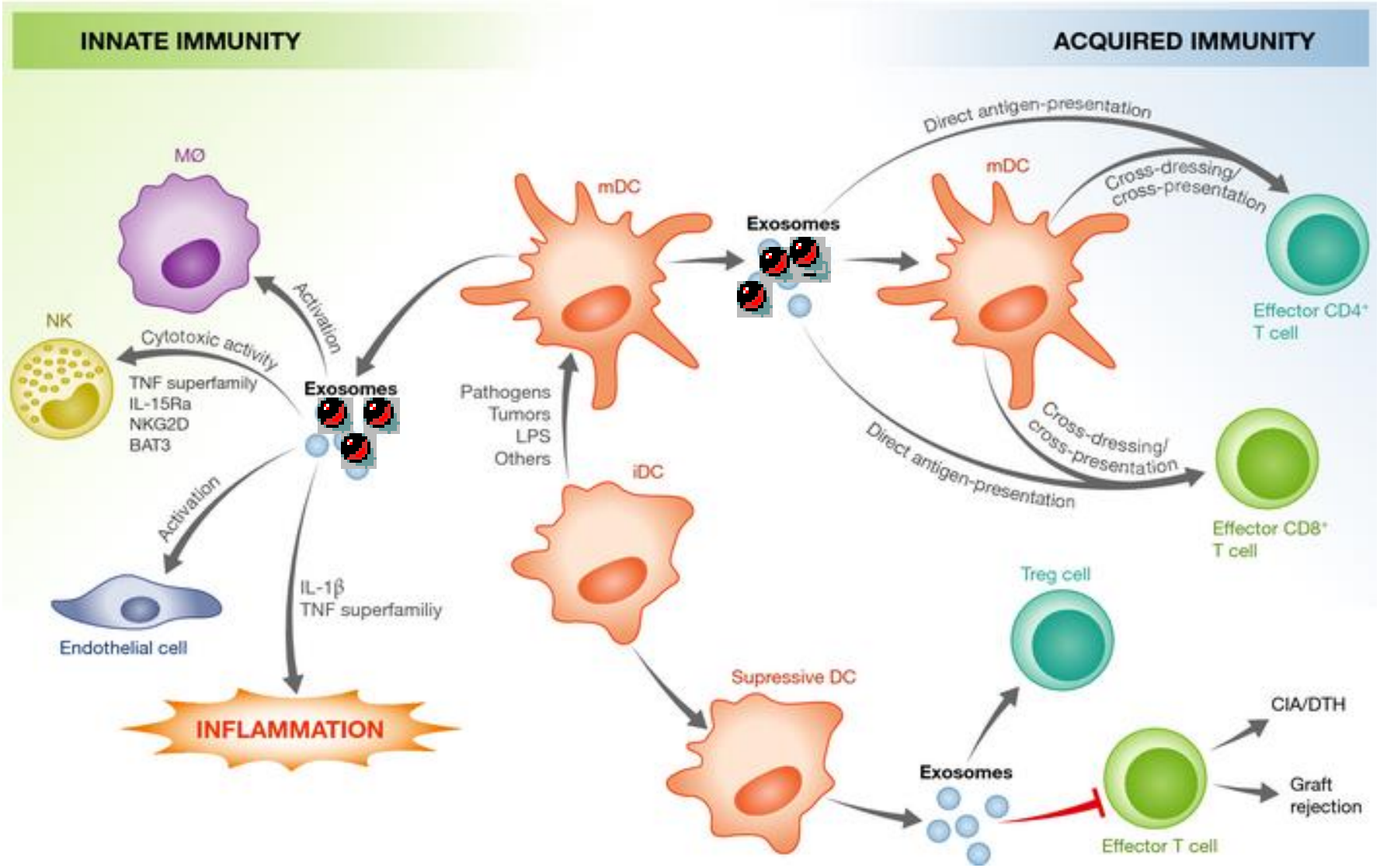


CD73 expression on extracellular vesicles derived from CD4$^+$CD25$^+$Foxp3$^+$ T cells contributes to their regulatory function

Lesley Ann Smyth[1], Kulachelvy Ratnasothy[1], Julia Y. S. Tsang[2], Dominic Boardman[1], Alice Warley[3], Robert Lechler[1] and Giovanna Lombardi*[1]*

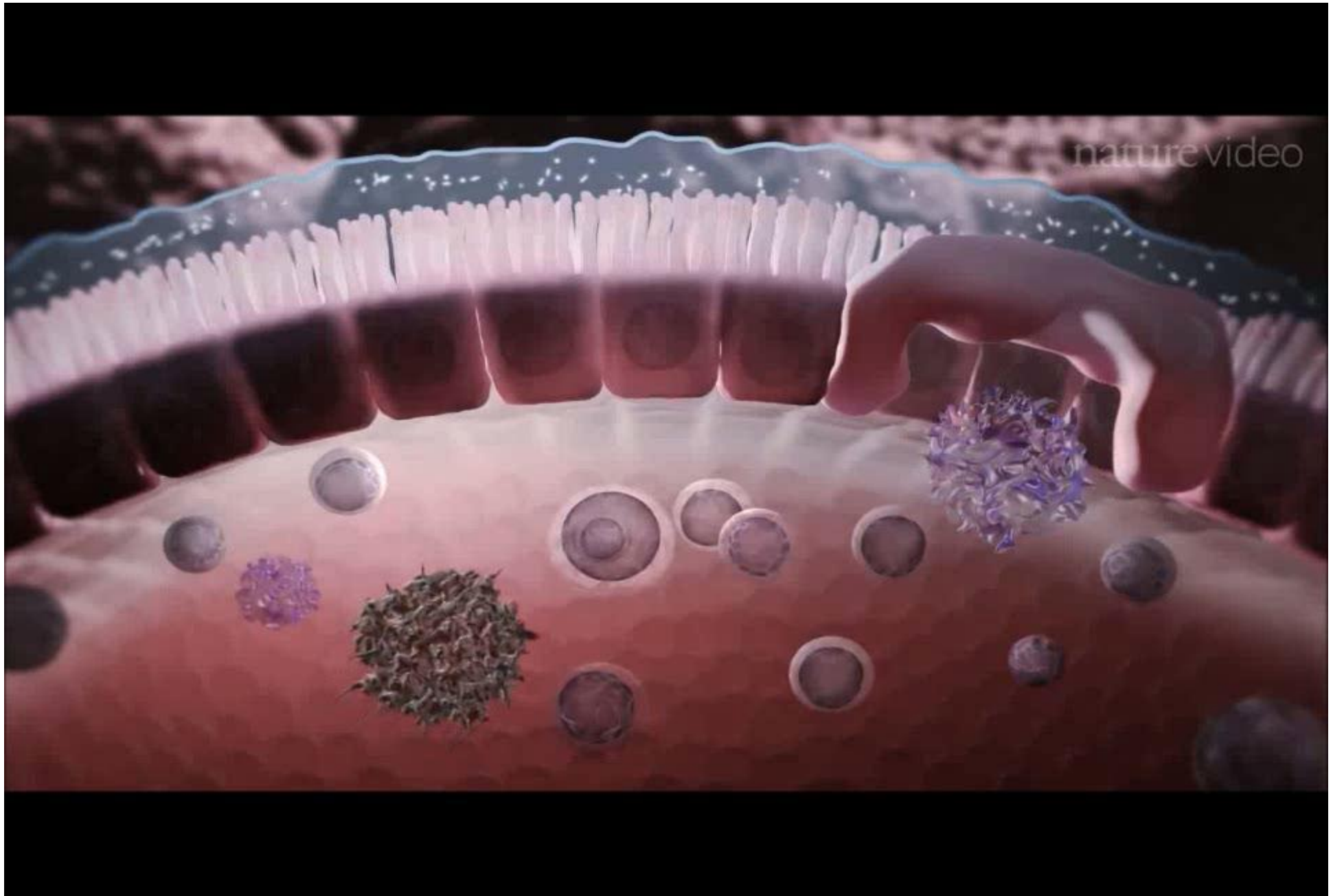
Eur. J. Immunol. 2013. 43: 2430–2440

«Экзосомная почта»
Роль экзосом в иммунном ответе на патогены



Schorey JS et al. Exosomes and other extracellular vesicles in host-pathogen interactions. EMBO Rep. 2015 16(1): 34-43

Толерантность к нормальному микробиому



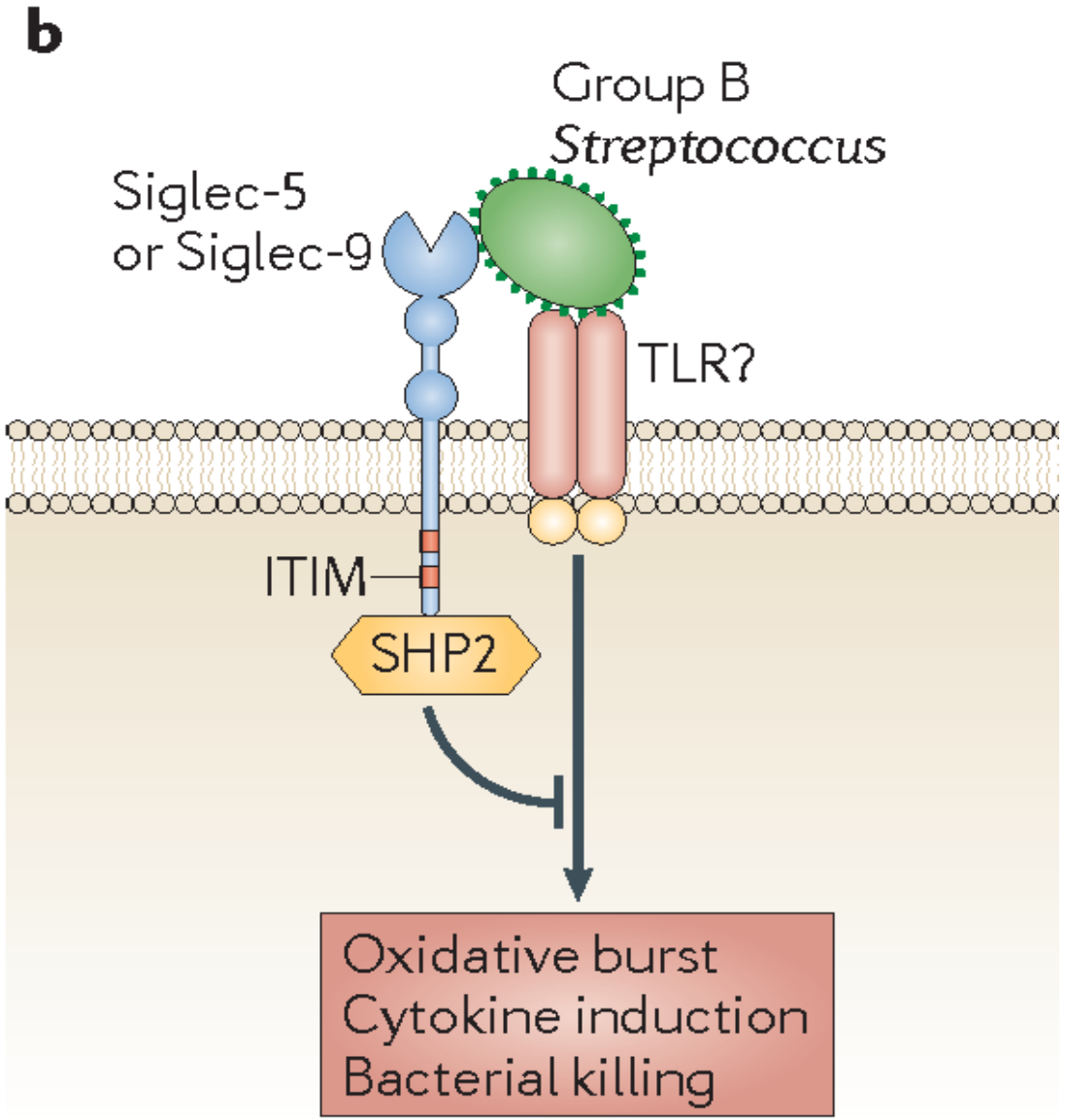
ИММУННАЯ ЭВАЗИЯ –
это защита патогенов
от иммунных реакций хозяина,
это - АНТИИММУНИТЕТ

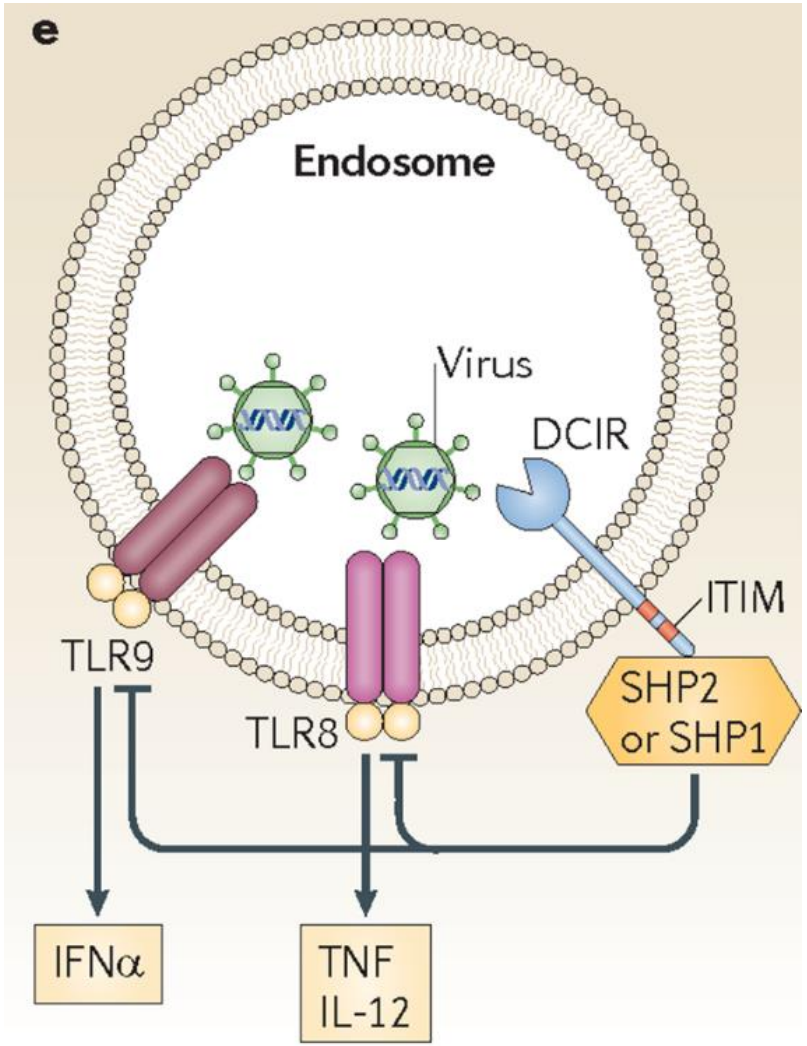
Антифагоцитарное действие «успешного» патогена – микобактерии туберкулеза



Fundamental Immunology,2013

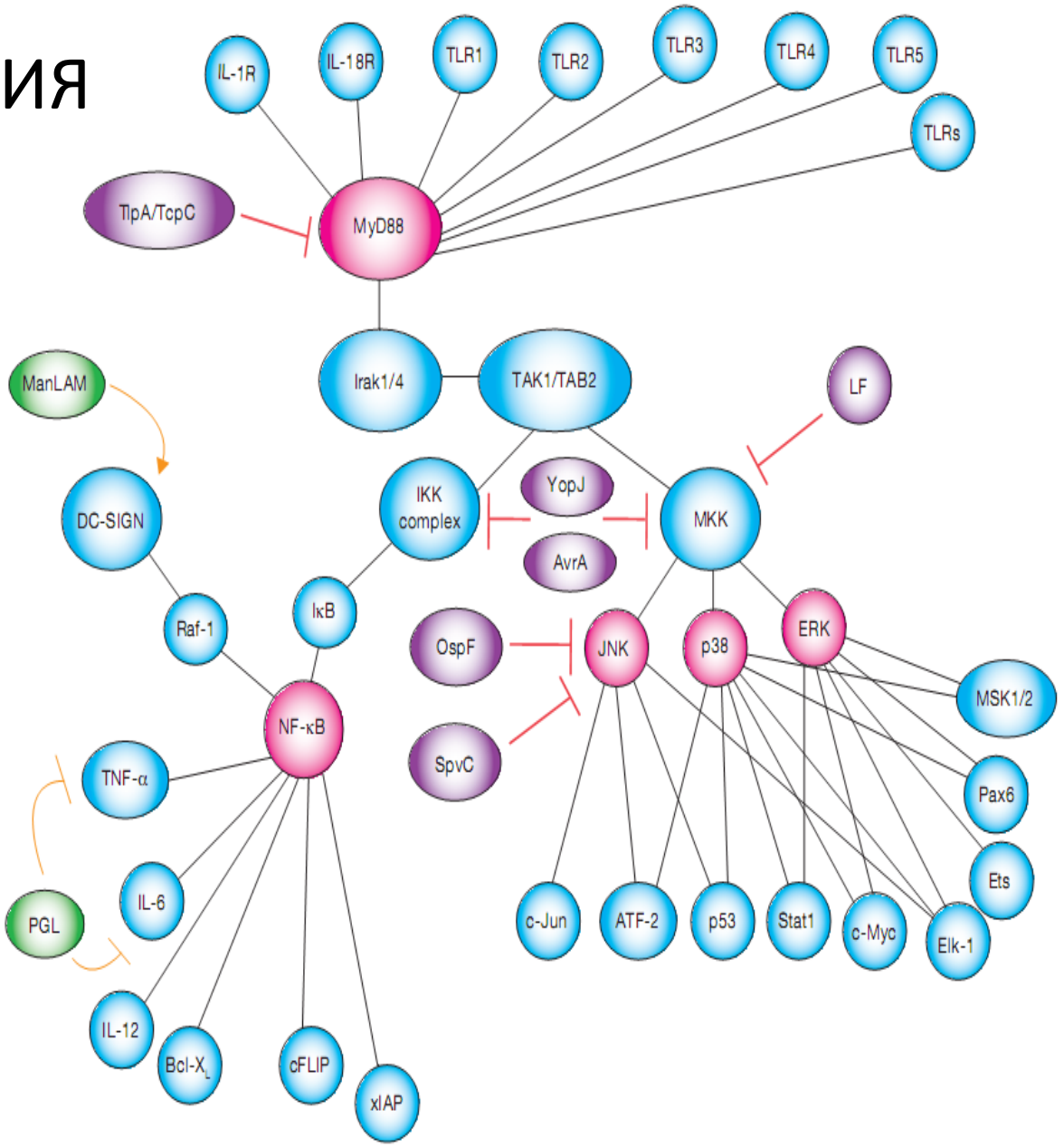
Подавление врожденного ответа через ингибирующие рецепторы

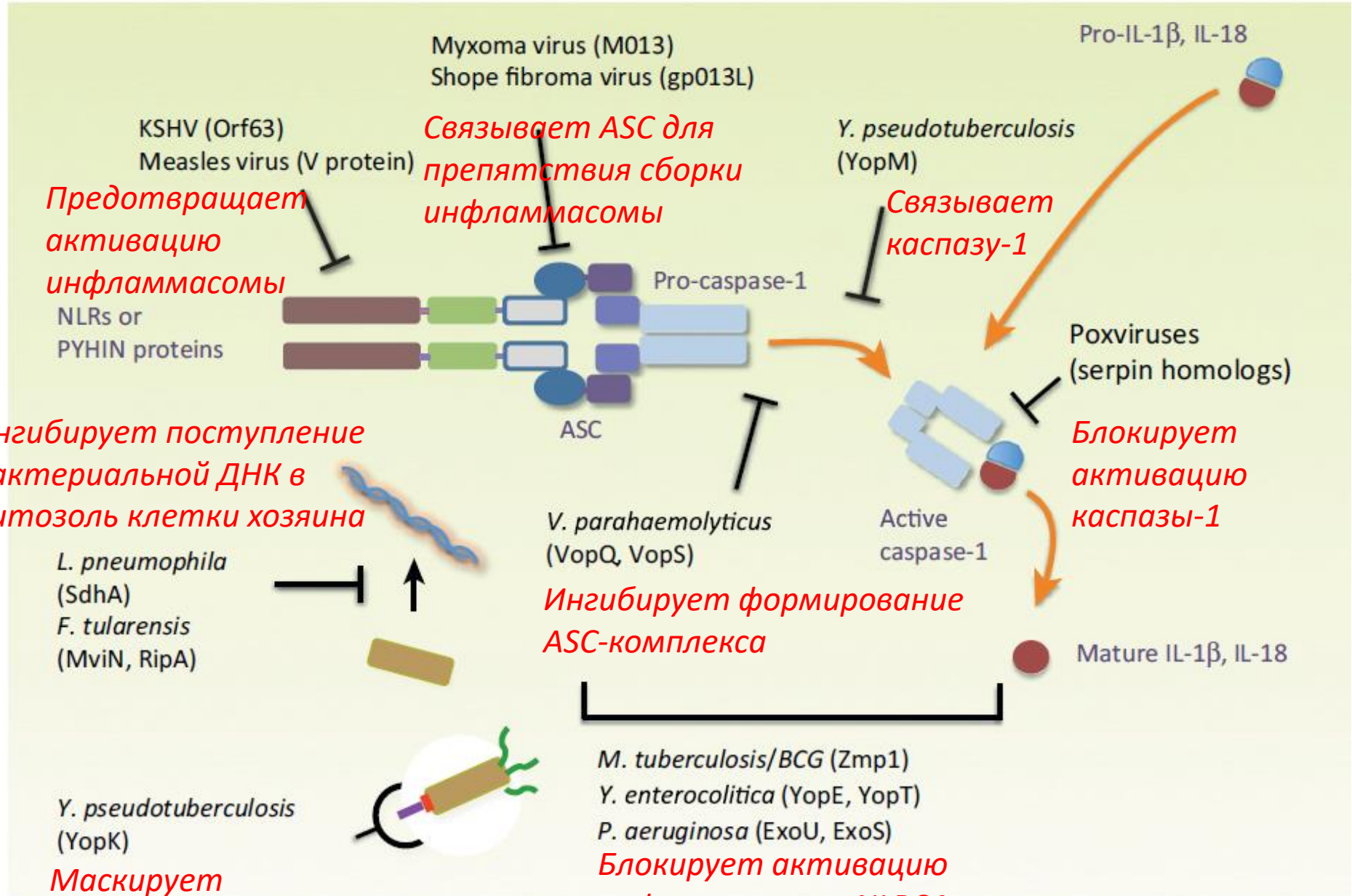




НАРУШЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ

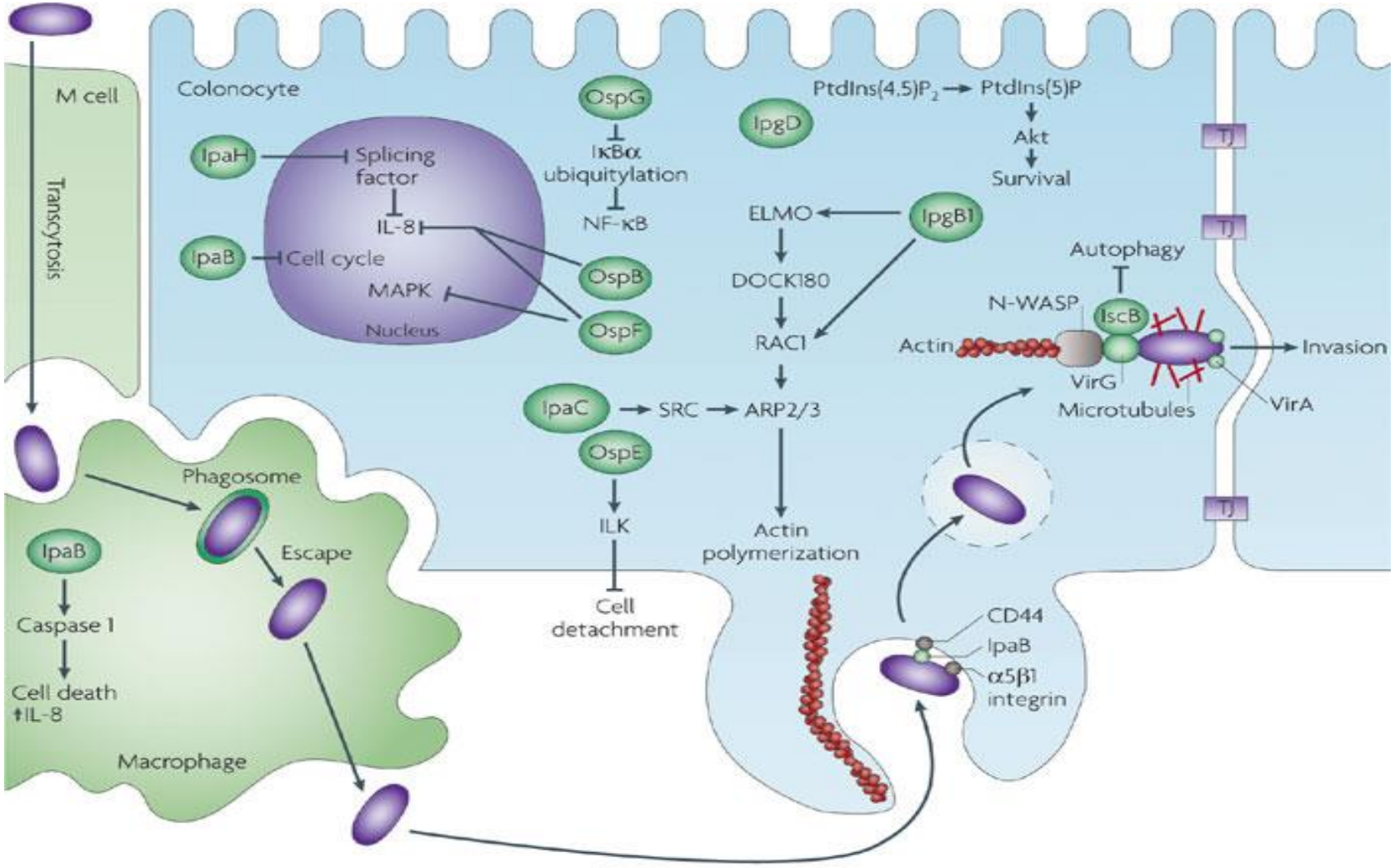
- ✓подавление сигнальных путей воспаления;
- ✓деградация молекул сигнального пути путем доставки в протеасомы;
- ✓изменение программы транскипции

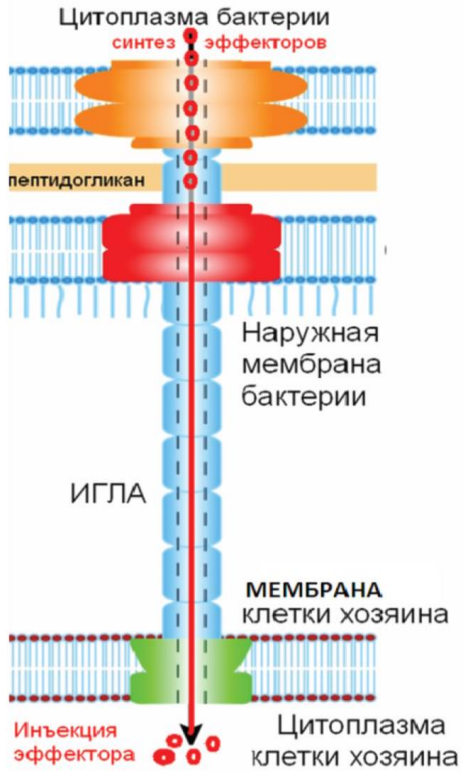




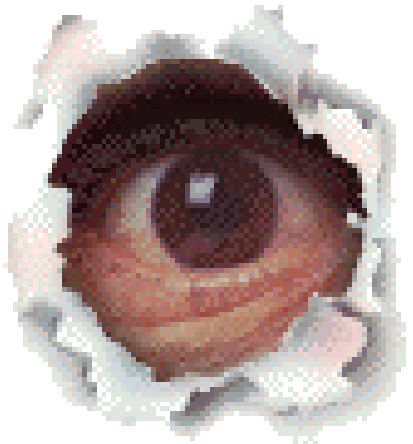
Trends in Microbiology July 2013, Vol. 21, No. 7

Этапы внедрения сальмонелл в слизистую оболочку кишечника



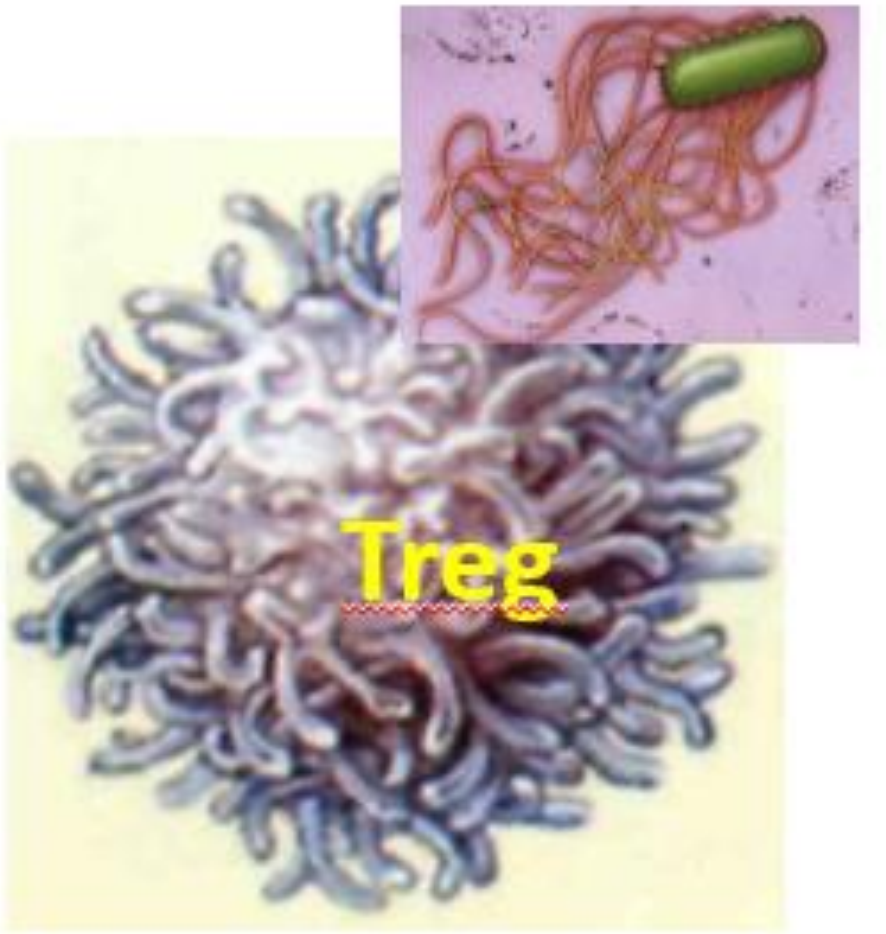


Бактериальный «шприц»



А могут ли патогены активировать Т-супрессоры?

Влияние патогенов на Т-регуляторные клетки (Treg)

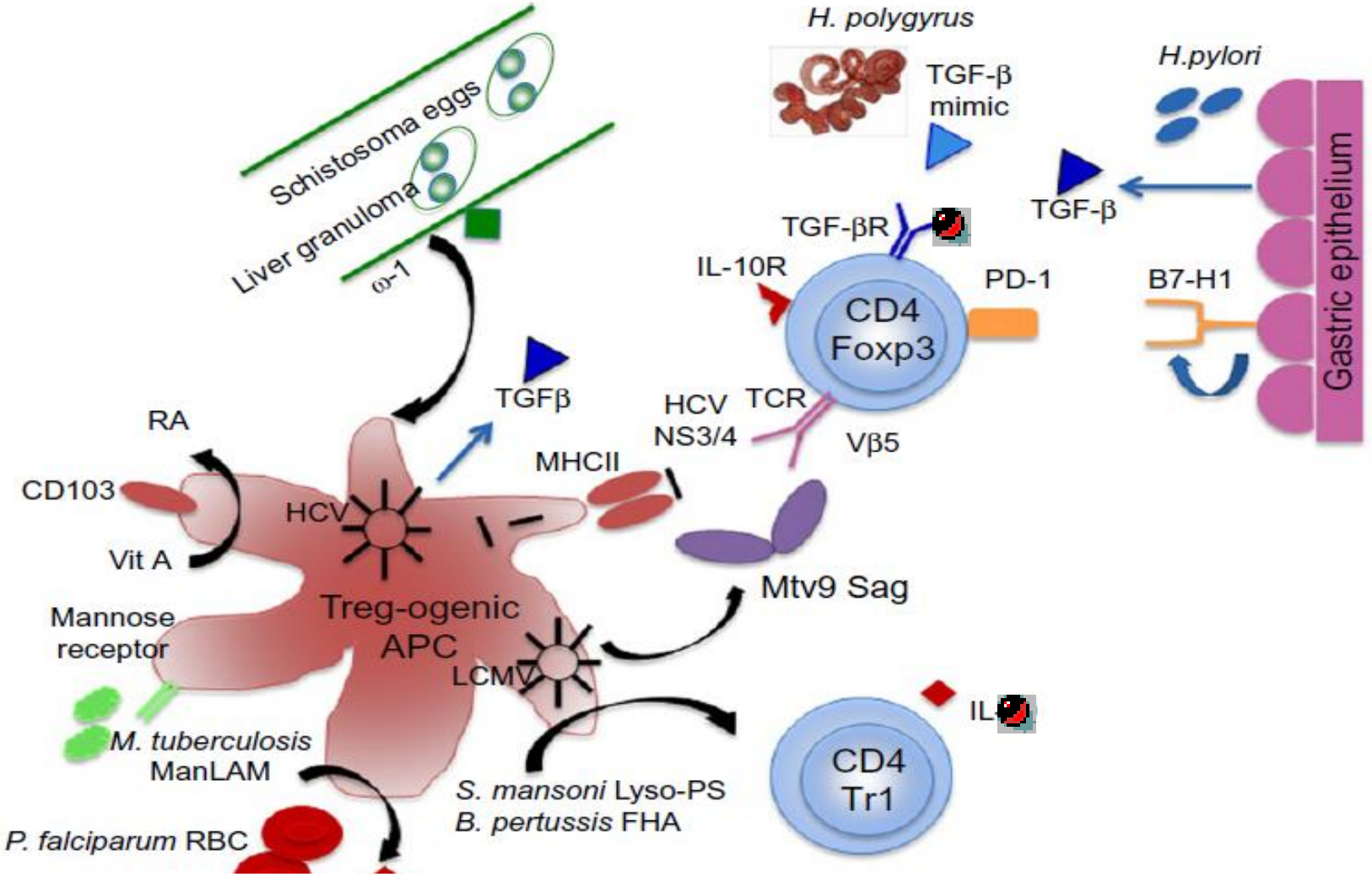


Генерация Т-регуляторных клеток, опосредованная влиянием патогенов и их продуктов

(*Ф.Ю.Гариб, А.П.Ризопулу, Биохимия, 2015, 80, 8, 114-159*)

Индукторы	**Клетки-мишени**	**Механизм иммуносупрессии**
Mycobacterium tuberculosis, маннозилированный липоарабиноманнан (ManLAM)	Моноциты	Индуцируется образование Foxp3+ Treg клеток из $CD25^-$ Т-клеток
Персистирующие патогены *M. tuberculosis, M. leprae, Helicobacter pylori, B. pertussis, Yersinia pestis, Borrelia burgdorferi, Candida albicans, Morbilli virus, HIV* и др.	АПК	Нарушение созревания АПК; Индукция дифференцировки Tr1-клеток, продукция IL-10, подавление Th1- и Th2-ответа
Бактериальные патогены, LPS и CpG	Разные клетки	Прямая активация продукции IL-10 через сигнальные пути, идущие от TLR

Механизмы генерации Т-регуляторых клеток патогенами



Миграция дендритной клетки в лимфатический узел для презентации антигена ВИЧ

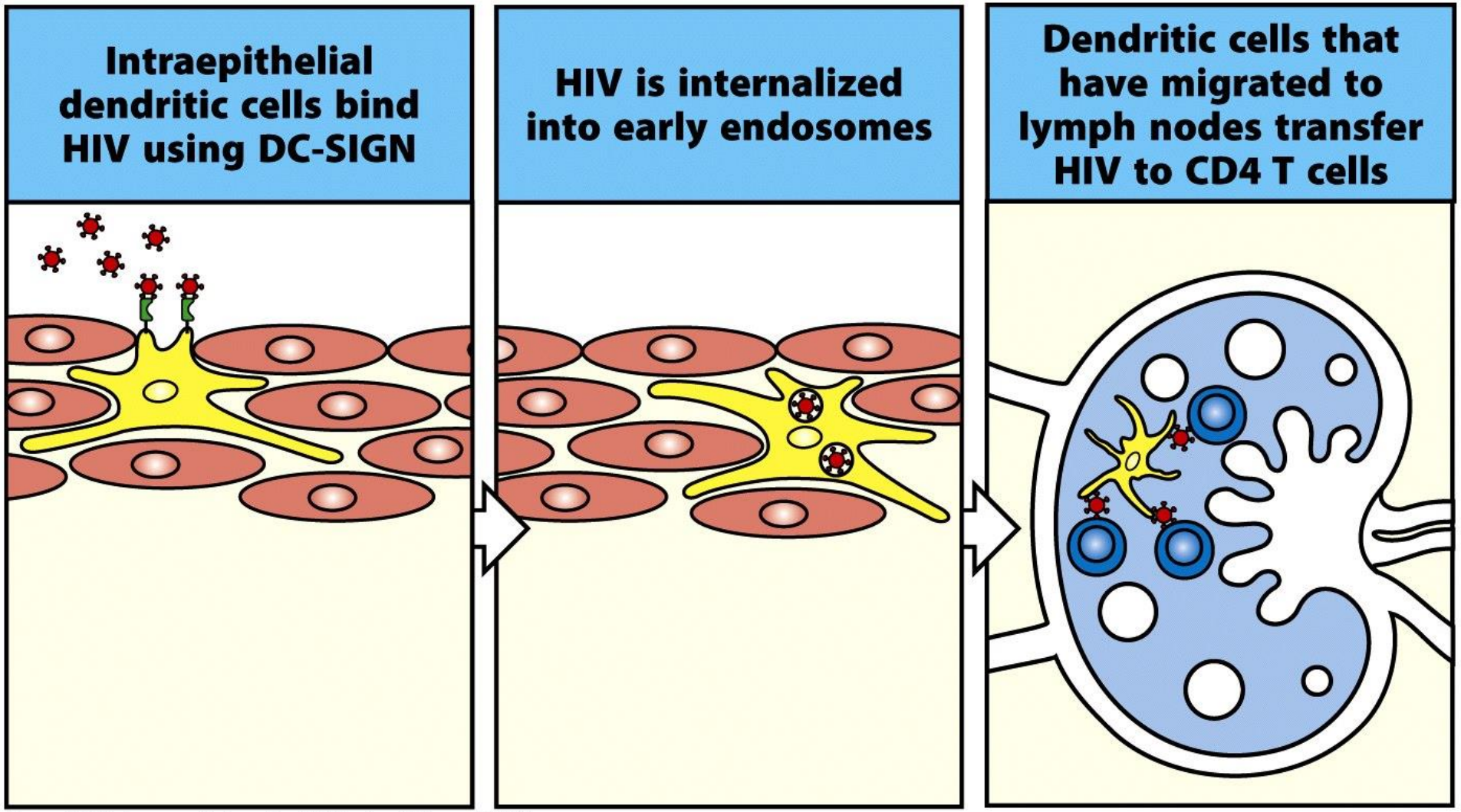
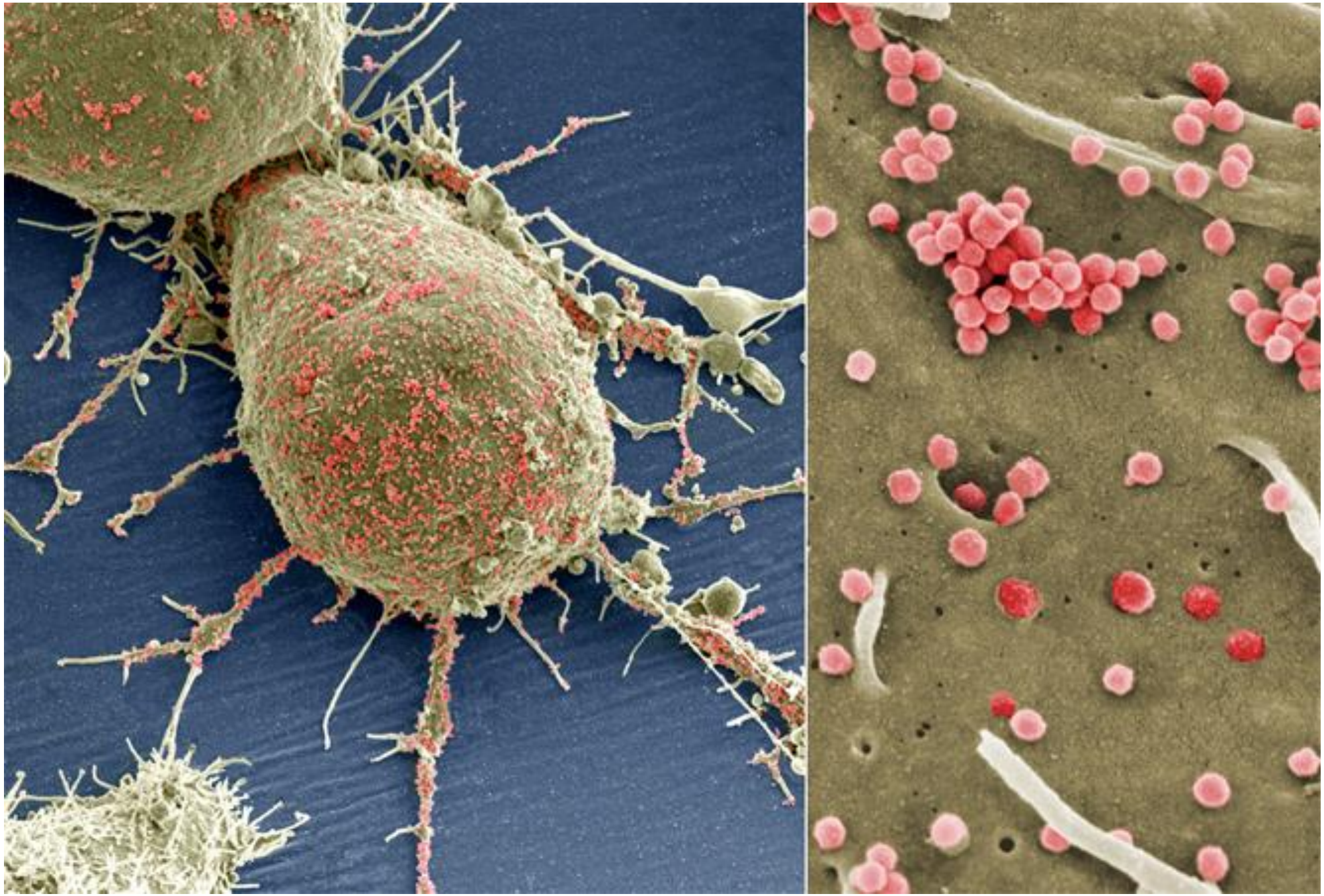
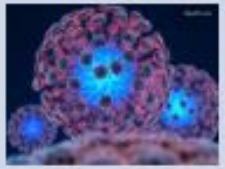


Figure 12-21 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)



Портреты «знаменитых» патогенов

Вирус гриппа 	Микобактерия туберкулеза 	Сальмонелла 	Малярийный плазмодий 
ВИЧ/СПИД 	Вирус гепатита В 	Вирус кори 	Бордетелла (коклюш) 
Клостридия столбняка 	Трипаносома 	Вирус герпеса 	Трихомонус 

Кто победит?



Особенности кожи новорожденных детей

Турина Ирина Евгеньевна

к.м.н., доцент, врач-неонатолог

Кафедра педиатрии и детских инфекционных болезней

КИДЗ им. Н.Ф. Филатова

Сеченовский Университет

Москва, Россия

1.1.Анатомо-физиологические особенности кожи новорожденных

Физиологические и патологическое состояния, присущие только коже новорожденных и грудных детей, объясняются ее структурными и функциональными свойствами.



1.1.Анатомо-физиологические особенности кожи новорожденных

Такими как:

- Легкая ранимость
- хорошее кровоснабжение подкожно-жировой клетчатки (ПЖК)
- отсутствие в ПЖК соединительнотканных перемычек
- обильная сеть лимфатических сосудов в ПЖК

1.1.Анатомо-физиологические особенности кожи новорожденных

Так же для кожи новорожденных характерно:

- Гидратация рогового слоя (натуральный увлажняющий фактор, липиды кожного барьера)
- Повышенная трансэпидермальная потеря воды
- pH 7.0
- Секреция сала повышена

1.1. Анатомо-физиологические особенности кожи новорожденных

Данные особенности кожи новорожденного играют существенную роль в **быстром развитии** и **распространении процесса вглубь и вширь** и **способствует распространению инфекции**

1.1. Анатомо-физиологические особенности кожи новорожденных



РАЗЛИЧИЯ КОЖИ

Детская кожа, по сравнению со взрослой, имеет тонкий верхний слой. Папилла (маленький конусообразный выступ) с кровеносными сосудами проецируется глубже в эпидермис. Клетки детской кожи меньше и не так близко друг к другу, что делает кожу более проницаемой.

Анатомо-физиологические особенности кожи новорожденных. Функции кожи

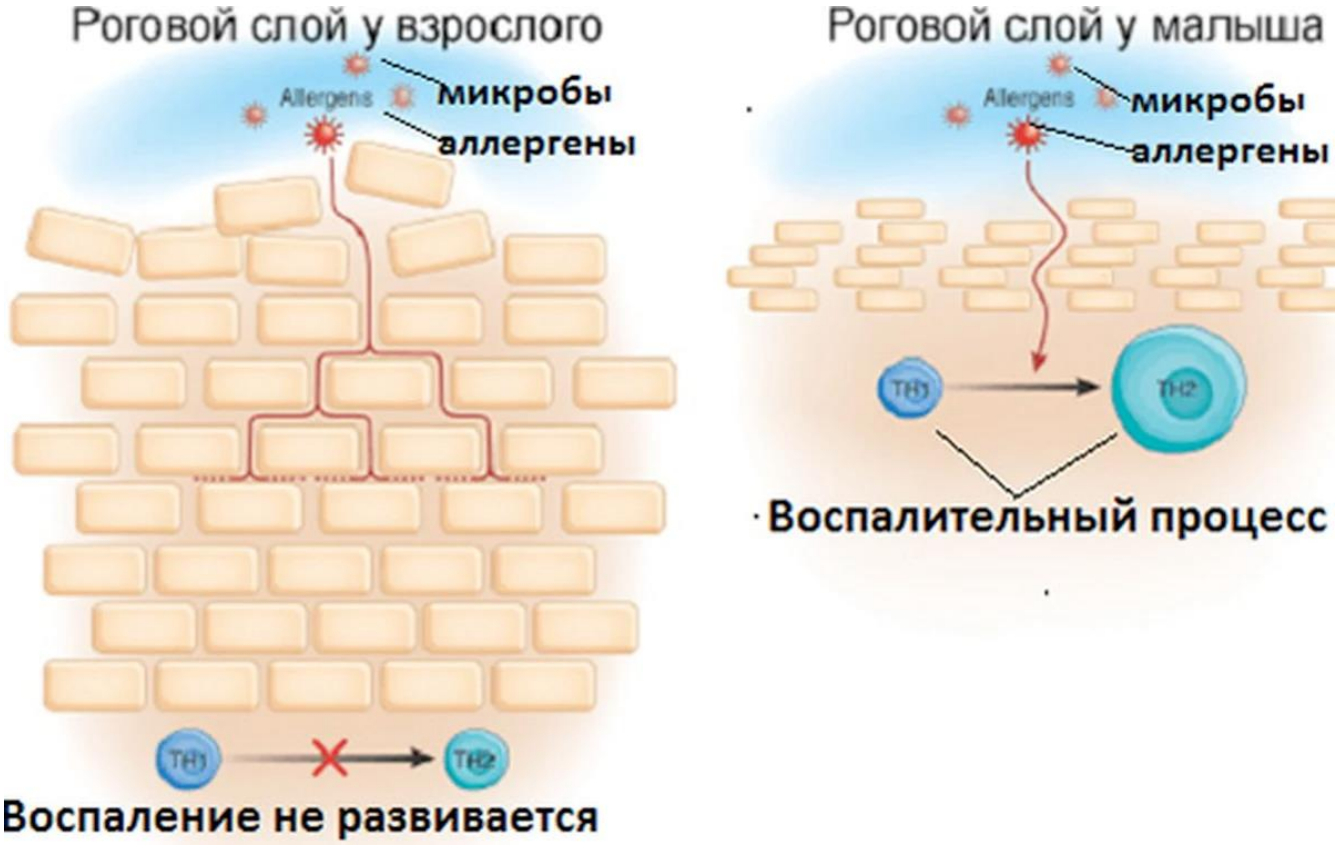
- Защитная
- Всасывающая
- Дыхательная
- Выделительная функция
- Терморегулирующая
- Синтетическая
- Осязательная

Анатомо-физиологические особенности кожи новорожденных

Главная функция кожи — защитная у детей выражена слабо, из-за недостаточной кератинизации рогового слоя и его тонкости, незрелости местного иммунитета и обильного кровоснабжения.

Эти особенности делают детскую кожу легкоранимой и склонной к воспалениям, в частности при плохом уходе, предрасполагают к генерализации инфекции.

1.1. Анатомо-физиологические особенности кожи новорожденных



1.1. Анатомо-физиологические особенности кожи новорожденных

- Следует учитывать, что выделительная функция кожи у детей развита плохо. Развивается только к трем годам.
- Терморегулирующая функция также развита слабо, так как не развиты потовые железы.

1.1. Анатомо-физиологические особенности кожи новорожденных

Для ухода за кожей новорождённого следует применять специализированные средства, разработанные с учетом особенностей кожи ребенка.

Условно, их можно подразделить на 4 категории: **лосьон, крем, масло, защитный (барьерный крем)**

1.1. Анатомо-физиологические особенности кожи новорожденных

Препарат	Цель применения
Мыло детское с нейтральным pH	Очищение, увлажнение
Детские присыпки	Зашита кожи, впитывание влаги
Масла	Защита, регенерация
Крем	Защита, увлажнение, противовоспалительное действие, профилактика пеленочного дерматита
Мази	Защита, увлажнение, профилактика пеленочного дерматита

1.1. Анатомо-физиологические особенности кожи новорожденных

При использовании уходовых средств следует обращать внимание на **состав**, так как существует ряд ингредиентов детской косметики, которые относятся к **потенциально опасным и токсичным**:

- Феноксиэтанол (консервант/антисептик)
- Гидроксид натрия (корректор кислотности)
- Этиленоксид (представитель группы парабенов)
- Консерванты, лаурилсульфаты
- Ароматизаторы

1.1. Анатомо-физиологические особенности кожи новорожденных

Ввиду тонкости рогового слоя и усиленного кровоснабжения дыхательная и резорбционная функции у детей раннего возраста имеют большее значение, чем у взрослых, в связи с чем следует осторожно применять лекарственные средства в мазях, кремах, пастах, так как накопление их может вызвать неблагоприятный эффект.

1.1. Анатомо-физиологические особенности кожи новорожденных

Препарат	Токсический эффект
Анилиновые красители	Метгемоглобинемия
Детские присыпки	Рвота, диарея, судорги
Кератолитические средства	Метаболический ацидоз, судороги
Топические кортикостероиды	Атрофия кожи, гипофункция надпочечников

1.1. Анатомо-физиологические особенности кожи новорожденных

Детские средства, во избежание аллергических реакций, должны **соответствовать всем требованиям**:

- Все ингредиенты разрешены к применению с 0 мес.
- Пройдены все тесты на безопасность
- Должным быть указать ПОЛНЫЙ состав средства на упаковке



1. Особенности кожи новорожденных детей. 2. Транзиторные состояния кожи новорожденных

1.2. Транзиторные состояния кожи новорожденных. Причина возникновения

После рождения новорожденный попадает в совершенно иную окружающую среду, где значительно понижена температура по сравнению с внутриматочной, появляется гравитация, зрительные, тактильные, акустические раздражители.

1.2. Транзиторные состояния кожи новорожденных. Причина возникновения

Именно в этих факторах и заключается причина появления у малышей первого месяца жизни так называемых транзиторных или переходных состояний.

1.2. Транзиторные состояния кожи новорожденных.

Выделяют следующие транзиторные состояния кожи новорожденного ребенка:

- Физиологическое шелушение
- Эритема новорожденных
- Телеангиэтазия
- Монголоидные пятна
- Себорея новорожденных
- Угри новорожденных

1.2. Транзиторные состояния кожи новорожденных. Физиологическое шелушение

- Отмечается у половины новорожденных.
- Появляется через 24-36 часов после рождения и сохраняется до 3 нед.



ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ШЕЛУШЕНИЕ





ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ШЕЛУШЕНИЕ



1.2. Транзиторные состояния кожи новорожденных. Эритема

Характеризуется гиперемией кожи в следствие расширения капилляров в ответ на воздействие более низкой температуры окружающей среды, в сравнении с внутриутробной

Выделяют общую и токсическую эритему

Общая (физиологическая) эритема:

- Встречается у 50% детей
- Держится 2-3 дня
- Проходит к 5му дню

ОБЩАЯ ЭРИТЕМА



1.2. Транзиторные состояния кожи новорожденных. Эритема

- Токсическая эритема является доброкачественным неинфекционным процессом, протекающим в период адаптации новорожденных.
- Появляется, как правило, через 48-72 часа после рождения малыша, иногда (редко) – сразу после рождения и еще реже – на 10-14 день жизни

1.2. Транзиторные состояния кожи новорожденных. Эритема

Причины возникновения токсической эритемы

- активация иммунной системы новорожденного в ответ на стресс (роды, гипоксия, охлаждение)
- воспалительный ответ на колонизацию кожи нормальной бактериальной флоры при рождении
- острая гипергическая кожная реакция, вызванная лимфоцитами матери, переданными за короткое время до или во время родов

1.2. Транзиторные состояния кожи новорожденных. Эритема

Причины возникновения токсической эритемы

- аллергическая реакция организма на внешние и внутренние раздражители
- реакция механизмов адаптации кожи новорожденных по отношению к механической или тепловой стимуляции

- **Терапия не требуется**

ТОКСИЧЕСКАЯ ЭРИТЕМА





ТОКСИЧЕСКАЯ ЭРИТЕМА



ТОКСИЧЕСКАЯ ЭРИТЕМА





1.2. Транзиторные состояния кожи новорожденных. Телеангиэктазии.

•Густо расположенные расширенные капилляры кожи в виде пятен, расположенные чаще в зоне внутриутробного предлежания головки

1.2. Транзиторные состояния кожи новорожденных. Телеангиэктазии.

- При надавливании пальцем краснота исчезает, но затем появляется вновь, усиливается при плаче
- Лечения не требуется. Пятна исчезают самопроизвольно в течение 1—1,5 лет жизни
- **При пятнах на лице или другой локализации, беспокоящих родителей, стандартом лечения является лазеротерапия.**

ТЕЛЕАНГИОЭКТАЗИИ



1.2. Транзиторные состояния кожи новорожденных. Монголоидные пятна

- Встречаются только у представителей монголоидной расы и детей со смуглой кожей.
- Типичное расположение кожа пояснично-крестцовой области, ягодицы, область лопаток.
- Вероятной причиной является незаверенная миграция меланоцитов в эпидермис из нервного гребня.
- Исчезают самопроизвольно к 5-6 годам.

МОНГОЛОИДНОЕ ПЯТНО



Монголоидное пятно



ВИТИЛИГО

Витилиго – это заболевание, сопровождающееся потерей меланоцитов кожей и формированием очагов депигментации кожи разного размера. **Причина заболевания неизвестна**, но вероятно участие генетических и иммунных механизмов.

Витилиго может быть **семейным** (с аутосомно-доминантным) наследованием, неполной пенетрантностью гена и вариабельной экспрессией) или **приобретенным**.

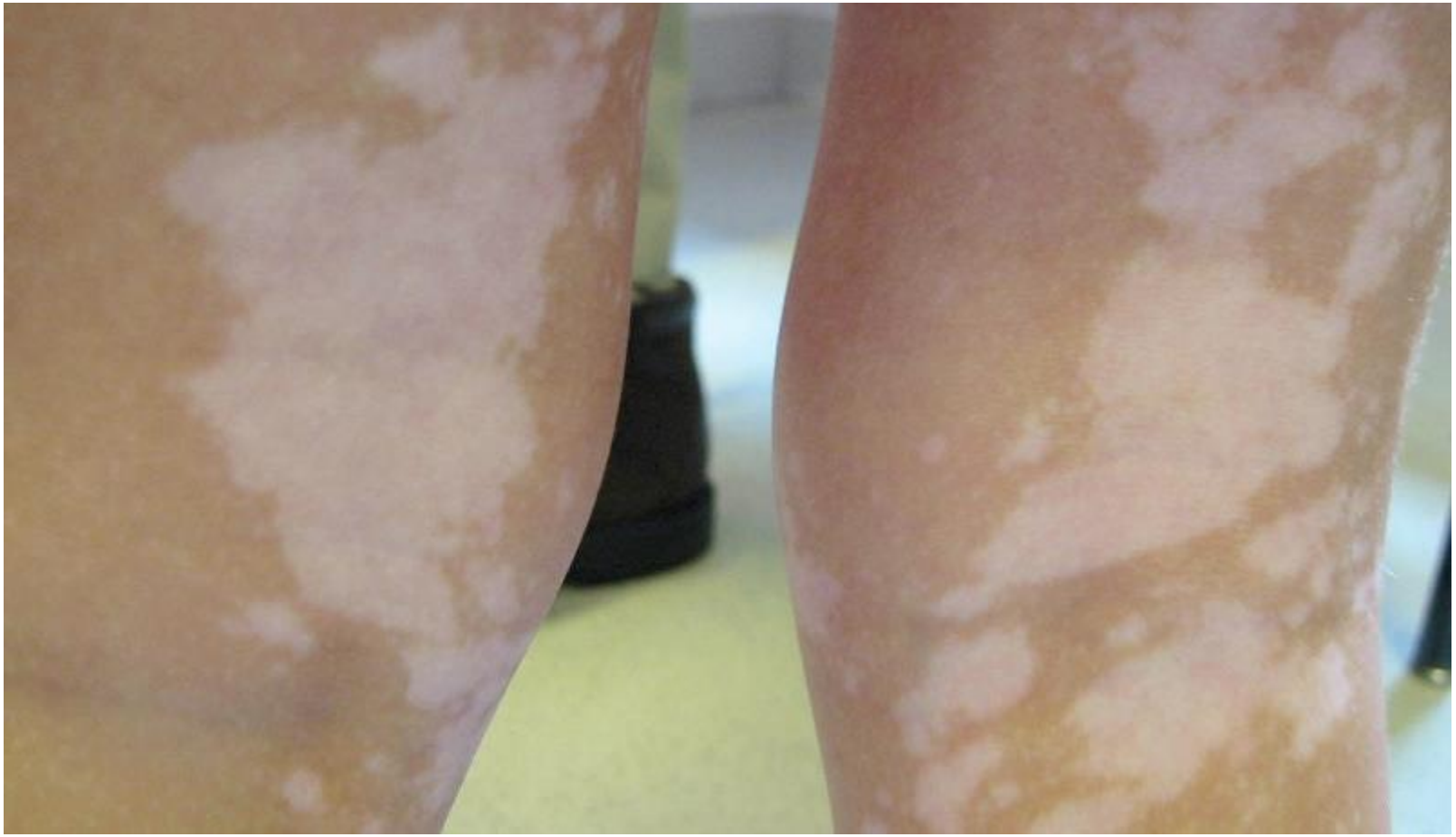
ВИТИЛИГО

Депигментированные участки кожи обычно заметны при осмотре.

Незначительные гипопигментированные или депигментированные очаги осматривают под **лампой Вуда**, под которой видно депигментированную кожу белого цвета с меловым оттенком.

Лечение:

- Защита пораженных участков кожи от света
- Наружно глюкокортикостероиды
- Наружно ингибиторы кальциневрина при поражении кожи лица или паховой области
- Фототерапия узкополосным УФ-В (UVB) или псорален (в РФ не зарегистрирован) + УФ-А (PUVA) терапия



















САЛЬНЫЕ КИСТЫ (MILIA) И РАСШИРЕННЫЕ ПОРЫ САЛЬНЫХ ЖЕЛЕЗ

- Милиумы представляют собой милиарные папулы 1-2 мм в диаметре, которые являются ретенционными кистами, заполненные кератином и салом
- **Наблюдаются у 50% младенцев**



САЛЬНЫЕ КИСТЫ (MILIA) И РАСШИРЕННЫЕ ПОРЫ САЛЬНЫХ ЖЕЛЕЗ

Наиболее характерная локализация: кончик носа, крылья носа, периорбитальная область.

Ретенционные кисты сальных желез обычно самостоятельно разрешаются по окончанию периода новорожденности.

Лечение не требуется.



1.2. Транзиторные состояния кожи новорожденных. Себорея новорожденных.

•Себорейный дерматит новорожденного представляет собой состояние, **причиной** которого является **повышенное образование кожного сала**.

•В связи с этим себорейный дерматит проявляется на тех участках кожи, где имеется большое скопление сальных желез – **в области лба, на темечке, в височных областях, за ушками, в области бровей**.

СЕБОРЕЯ НОВОРОЖДЁННЫХ

Физиологическая себорея

- Милиа
- Гнейс

Воспаление сальных желез

- Маласцезиа-фолликулит,
- Младенческие акне
- Себорейный дерматит

СЕБОРЕЯ НОВОРОЖДЁННЫХ

- **Физиологическая себорея** сохраняется в течении первых **3-6 месяцев**.
- К годовалому возрасту отмечается резкое снижение секреции сальных желез, которое впоследствии усиливается только в подростковом возрасте.
- Гиперплазия и гипертрофия сальных желез, стимулируется циркулирующими в крови андрогенами, переданными трансплацентарно.

ГНЕЙС, ИЛИ КОЛЫБЕЛЬНЫЙ ЧЕПЧИК

Встречается более чем у половины новорожденных и грудных детей

Чаще всего вызывается гриба рода *Malassezia*.

Характеризуется **многослойны жирными чешуйками или чешуйко-корками, желтого цве расположенными на волосист части головы** (особенно в теменной области).



СЕБОРЕЙНЫЙ ДЕРМАТИТ



Высыпания локализуются на волосистой части головы, на бровях, в области носогубных складок и интертригинозных участках (подмышечных, бедренных складках).



СЕБОРЕЙНЫЙ ДЕРМАТИТ





СЕБОРЕЙНЫЙ ДЕРМАТИТ И АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ





СЕБОРЕЙНЫЙ ДЕРМАТИТ. ТЕРАПИЯ

Для терапии элементов себорейного дерматита при появлении выраженного зуда, эритоматозных элементов и корочек в области головы, на лице и области бровей , для терапии применяют:

- комбинированные мази **«Пимафукорт»**.
- также может применяться крем **«Скинкап»** или **«Циновит»**

ГНЕЙС





ГНЕЙС



ГНЕЙС. ТЕРАПИЯ

Проявления гнейса могут в норме сохраняться у детей до 2-2,5 лет.

Терапия симптоматическая:

- Шампунь **Mustella** или **Скинкап, Цинакап (крем аэрозоль)**.
- Масло **Lipikar** для мягкого снятия чешуек.
- **Клотримазол** при осложненных инфицированных формах.
- **Принудительное счесывание чешуек** гнейса **является нежелательным действием**, так как вместе с элементами гнейса уходят волосяные фолликулы.

НЕОНАТАЛЬНЫЙ КРАНИАЛЬНЫЙ (ЦЕФАЛИЧЕСКИЙ) ПУСТУЛЕЗ

- Характеризуется множественными мономорфной пустулезной сыпью, располагающейся преимущественно на лбу, щеках, подбородке
- **Комедоны отсутствуют.**
- Мелкие фолликулярные пустулы располагаются сгуппированно, заполнены мутным содержимым.
- Длительность заболевания - 2-3 недели.
- **Прогноз хороший.**



MALASSEZIA-ФОЛЛИКУЛИТ

- Колонизация кожи ребенка грибами рода malassezia начинается сразу после рождения и далее их популяция медленно возрастает к 6-12 мес, затем стабилизируется.
- Виды malassezia ассоциируют с различными кожными заболеваниями такими как фолликулит, себорейный и атопический дерматит, псориаз.
- «Акне новорожденных» в ряде случаев связывают с проявлением активности грибов данного рода на коже новорождённого.

MALASSEZIA-ФОЛЛИКУЛИТ

Состояние, сходное с неонатальными акне
Выраженная колонизация кожи грибами рода *Malassezia*

Развивается в первые дни после рождения у 10-20% детей.



НЕОНАТАЛЬНЫЙ КРАНИАЛЬНЫЙ (ЦЕФАЛИЧЕСКИЙ) ПУСТУЛЕЗ (MALASSEZIA-ФОЛЛИКУЛИТ)





НЕОНАТАЛЬНЫЙ КРАНИАЛЬНЫЙ (ЦЕФАЛИЧЕСКИЙ) ПУСТУЛЕЗ (MALASSEZIA-ФОЛЛИКУЛИТ)





1.2.НЕОНАТАЛЬНЫЙ КРАНИАЛЬНЫЙ (ЦЕФАЛИЧЕСКИЙ) ПУСТУЛЕЗ (MALASSEZIA-ФОЛЛИКУЛИТ)



НЕОНАТАЛЬНЫЙ КРАНИАЛЬНЫЙ (ЦЕФАЛИЧЕСКИЙ) ПУСТУЛЕЗ (MALASSEZIA-ФОЛЛИКУЛИТ)

Специальной терапии не требует!!

При большом количестве элементов, сопровождающихся признаками воспаления можно **использовать комбинацию препаратов Неотанин (лосьон) + крем клотримазол**





ПЕЛЕНОЧНЫЙ ДЕРМАТИТ

«Пеленочный дерматит» - сборное понятие, включающее в себя разнообразные воспалительные поражения кожи аногенитальной области, развивающиеся вследствие окклюзии кожи подгузниками и воздействия сочетанных неблагоприятных физических, химических и биологических факторов.

Каждый грудной ребенок сталкивается с этой проблемой!

ПЕЛЕНОЧНЫЙ ДЕРМАТИТ

Кожа – это не только самый большой орган тела, но и исполнитель огромного количества функций:

- Иммунной
- Терморегуляторной
- Барьерной
- Эндокринной
- Дыхательной
- Витаминосинтезирующей
- Выделительной
- Сенсорной

ПЕЛЕНОЧНЫЙ ДЕРМАТИТ

Пеленочный дерматит – причина 20% от всех обращений к врачу поводу кожный заболеваний у детей.

В патогенезе заболевания главную роль играют **трение и неправильный уход**.

Эксперты Европейского общества педиатрический дерматологии еще в 2001 году предложили эффективный профилактический алгоритм **«А-Е стандарт»**

ПЕЛЕНОЧНЫЙ ДЕРМАТИТ

«A-E стандарт»

- **A (air) –** аэрация, применение воздушных ванн.
- **B (barrier)** – сохранение барьерных свойств эпидермиса: ограничить использование спиртосодержащих и подсушивающих гигиенических средств.
- **C (cleaning)** – очищение: при каждной смене подгузника очищать кожу с применением гигиенических средств, адаптированных для новорожденных.
- **D (diaper)** – пеленка: своевременно менять подгузник, отдавать предпочтение современным моделям, которые пропускают воздух.
- **E (education)** – обучение родителей правилам ухода за кожей младенца

ПЕЛЕНОЧНЫЙ ДЕРМАТИТ

!!!

Тщательное выполнение рекомендаций по уходу за кожей ребенка в сочетании с использованием качественных одноразовых подгузников позволяет сберечь кожу даже в очень тяжелых случаях (в том числе у недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ)

ПЕРИАНАЛЬНЫЙ И АММИАЧНЫЙ ДЕРМАТИТ





ПЕРИАНАЛЬНЫЙ ДЕРМАТИТ



Контактный дерматит

Несоблюдение правил ухода за детьми, применение очищающих и дезинфицирующих средств в завышенных «взрослых» концентрациях зачастую приводит к развитию дерматитов и ожогов.







КОНТАКТНО-АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ





КАНДИДОЗ АНОГЕНИТАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ





Буллезное импетиго



ПЕЛЕНОЧНЫЙ ДЕРМАТИТ. ТЕРАПИЯ

- При легких формах – крем содержащий цинк «**Судокрем», цинковая мазь**.
- При осложненных инфицированных формах комбинированный крем **«Пимафукорт».**





1. Особенности кожи новорожденных детей. 3. Неинфекционные новообразования кожи

1. Особенности кожи новорожденных детей. 3. Неинфекционные новообразования кожи

Невус (пигментное пятно, пигментный невус, меланоцитарный невус) – доброкачественное новообразование, которое в большинстве случаев является врожденным пороком развития кожи.

Родинка и невус – также идентичные понятия (происходит от латинского слова naevus – "родинка").

1.3. Неинфекционные новообразования кожи. Невус

Врожденные невусы выявляются у 1-2% новорожденных уже при рождении.

Невусы, не отмечавшиеся при рождении, но гистологически идентичные врожденным невусам, могут появиться в первые два года жизни ребенка и называются поздними врожденными невусами

1.3. Неинфекционные новообразования кожи. Невус

Этиология врожденных невусов до конца неизвестна.

Врожденные невусы являются результатом пролиферации доброкачественных меланоцитов дермы и/или эпидермиса.

По своему размеру врожденные невусы делятся на

- Малые невусы с максимальным размером менее 1,5 см.
- Средние невусы с максимальным размером 1,5-19,9 см.
- Крупные или гигантские невусы с максимальным размером более 20 см.

1.3. Неинфекционные новообразования кожи. Невус

- Клинически невусы имеют различные оттенки, включая светло-коричневый, коричневый, черный и красный в пределах одного очага; цвет со временем обычно не изменяется.
- Имеют неправильные очертания очага (представлено на всех рисунках).
- Со временем невусы могут выступать над поверхностью кожи.
- Врожденные невусы встречаются на любом участке тела.

1.3. Неинфекционные новообразования кожи. Невус





1.3. Неинфекционные новообразования кожи. Невус





1.3. Неинфекционные новообразования кожи. Невус





1.3. Неинфекционные новообразования кожи. Невус





1.3. Неинфекционные новообразования кожи. Невус





1.3. Неинфекционные новообразования кожи. Невус

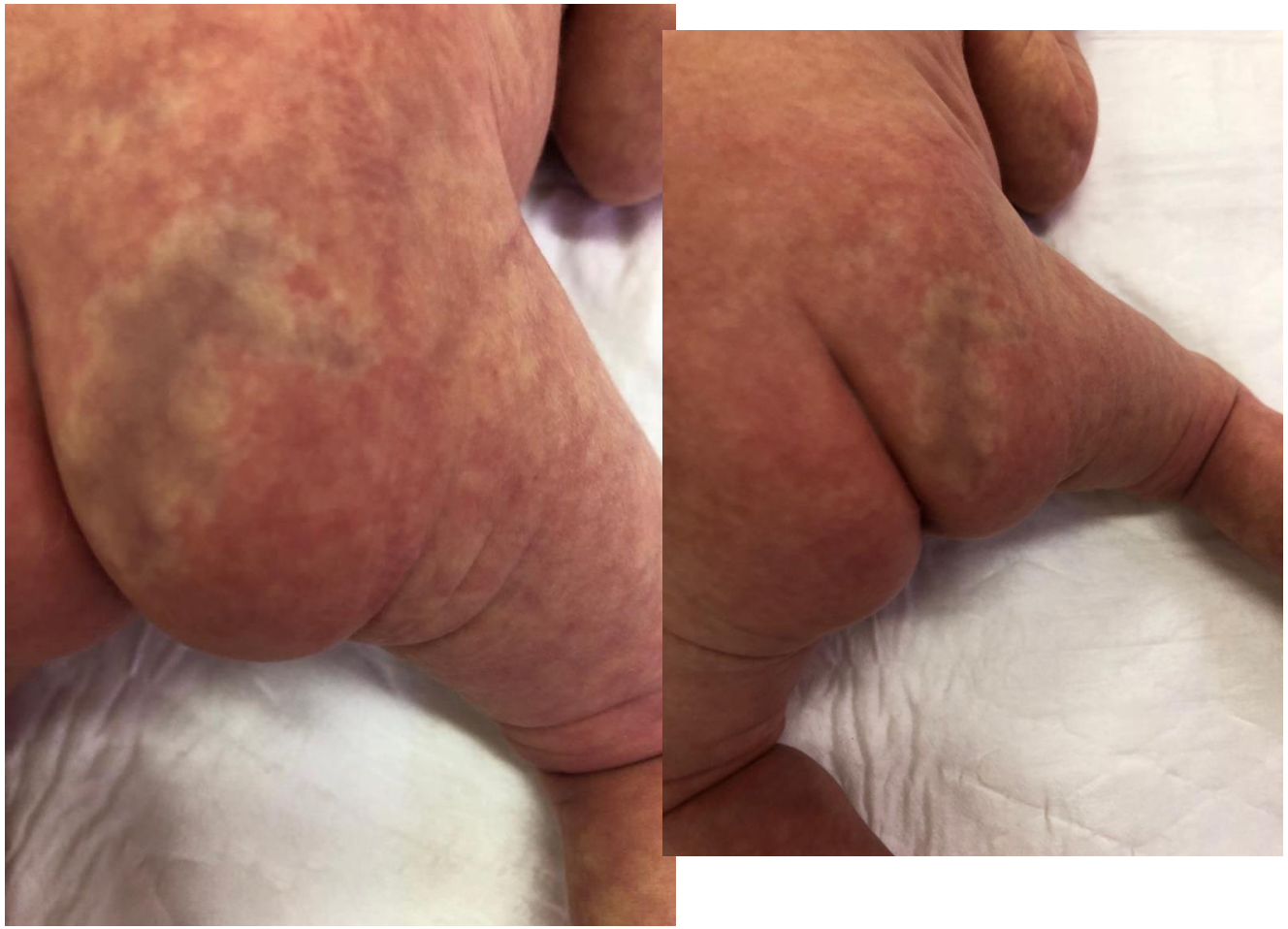




1.3. Неинфекционные новообразования кожи. Невус

Невус анемичный (**nevus** anemicus) - врожденный порок, проявляющийся изолированным гипопигментным пятном и/или пятнами, вследствии гиперчувствительности кожных кровеносных сосудов к катехоламинам.

1.3. Неинфекционные новообразования кожи. Анемичный невус



1.3. Неинфекционные новообразования кожи. Невус

- **Гигантский пигментный невус** — это врожденное доброкачественное новообразование кожи, представляющее собой пигментное пятно больших размеров (**более 20см**), иногда занимающее значительную часть конечности или туловища.
- Благодаря характерному внешнему виду диагностика такого невуса не представляет никакой сложности. Гигантский пигментный невус относится к **меланомоопасным невусам**, поэтому желательно его удаление.

1.3. Неинфекционные новообразования кожи. Невус



1.3. Неинфекционные новообразования кожи. Невус



1.3. Неинфекционные новообразования кожи. Невус





1.3. Неинфекционные новообразования кожи. Невус





1.3. Неинфекционные новообразования кожи. Невус Ядассона

- Патологическое новообразование, которое называется невус сальных желез Ядассона, является врожденным заболеванием.
- Обнаруживается у ребенка сразу после рождения или немного позже.



1.3. Неинфекционные новообразования кожи. Невус Ядассона

- Точные причины, провоцирующие возникновение патологии, неизвестны. Большинство ученых склоняется к теории, что гиперплазия сальных желез — один из главных факторов.

Риск осложнений:

- По статистическим данным, в 24% случаев себорейный невус перерождается в базальноклеточный рак. Реже развиваются доброкачественные образования — эпителиальная аденома.



1.3. Неинфекционные новообразования кожи. Невус Ядассона

Лечение:

- Наиболее эффективный метод удаления — хирургический.
- Любые другие виды удалений (лазерное, криодеструкция, электрокаутеризация) не исключают повторный рост сального невуса.
- Иссечение образования производят по тонкой полосе со здоровой кожей.



1.3. Неинфекционные новообразования кожи. Невус Ядассона





1.3. Неинфекционные новообразования кожи. Гемангиома

ГЕМАНГИОМА — самая частая опухоль кожи и мягких тканей. Являются истинными сосудистыми невусами (naevi vascularis).

Различают:

Врожденная гемангиомы – быстро инволютирующие и неинволютирующие гемангиомы.

ГЕМАНГИОМА

Младенческие гемангиомы могут быть классифицированы в зависимости от формы и расположения на коже на:

- Поверхностные / глубокие / смешанные
- Ретируляные / абортивные / минимальные
- Простые или капиллярные (плоские) /туберозно-кавернозные

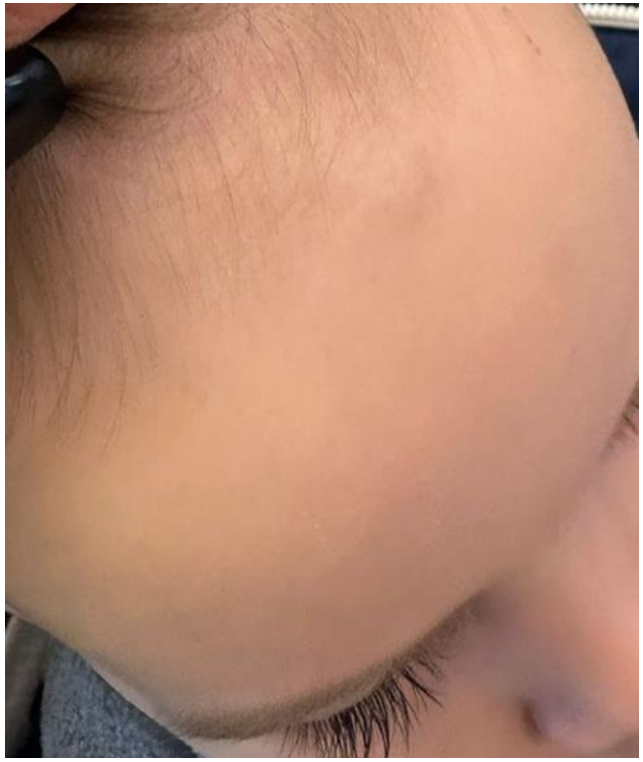
ГЕМАНГИОМА

- Наиболее часто встречающийся тип – поверхностные гемангиомы 50-60%
- Гемангиомы смешанного типа возникают в 25-30% случаев
- Глубокие гемангиомы встречаются в 15% случаев

ГЕМАНГИОМА







ДО

ПОСЛЕ

ГЕМАНГИОМА



ГЕМАНГИОМА



ДО



ПОСЛЕ

ГЕМАНГИОМА



ДО



ПОСЛЕ

ГЕМАНГИОМА

Туберозно-кавернозная гемангиома — следствие множественной гиперплазии сосудов, образующих полости, наполненные венозной кровью, а потому цвет их синюшно-буроватый.

При надавливании пальцем гемангиомы не изменяют цвета, при крике кавернозные гемангиомы могут увеличиваться в размерах.

ГЕМАНГИОМА



ГЕМАНГИОМА





ГЕМАНГИОМА





ГЕМАНГИОМА





ГЕМАНГИОМА









ГЕМАНГИОМА

- Младенческие гемангиомы (врожденные) развиваются этапно и характеризуются ранней пролиферацией, более медленной поздней пролиферацией, фазой плато и, наконец, постепенной инволюцией.
- Младенческие гемангиомы присутствуют уже при рождении.

ГЕМАНГИОМА

- Уже при **первом осмотре**, когда диагностирована гемангиома, **необходимо измерить ее и описать**.
- Гемангиома может самостоятельно подвергнуться обратному развитию.
- Больного гемангиомой **наблюдают педиатр и детский хирург**.
- Один из вариантов лечения — лазеротерапия.

ГЕМАНГИОМА

Инфантильные гемангиомы (ИГ) – появляется в течение нескольких недель после рождения или имеют крайне малые размер при рождении, привлекают внимание к концу первого месяца жизни, далее быстро увеличиваются в течение 6 мес, далее подвергаются инволюции.

Примерно 60% инфантильных гемангиомы формируются на голове и шее.

В ряде случаев из за большого размера или места расположения могут представлять угрозу жизни или здоровью ребенка (нарушают сосание, дыхание, часто травмируются и сопровождаются кровоточивостью.

ГЕМАНГИОМА

- Только 50% ИГ исчезают бесследно.
- Крупные поражения лица, губ и носа могут не регрессировать полностью, либо оставлять после себя рубцовые мальформации.
- **Очень часто наружные проявления сочетаются с внутренними.**

ГЕМАНГИОМА

Методом выбора для лечения ИГ являются препараты В-блокаторы (пропроналол, атеналол) в сочетании с хирургической коррекцией.

Врачи отделения для детей с сосудистыми заболевания на базе ДГКБ св. Владимира оказывают помощь пациентам с данными проблемами.

+7(499) 748 0483

plan18@dgkb-sv.ru

ГЕМАНГИОМА

Существует 5 основных показаний к раннему лечению или проведению дальнейшей оценки МГ:

1. Жизнеугрожающие осложнения;
2. Нарушение функции или риск его развития
3. Изъязвление или риск изъязвления;
4. Риск развития значимых ассоциированных структурных аномалий-
5. Риск развития постоянных рубцов или анатомических дефектов.

ГЕМАНГИОМА

. Резюме данных по сравнительной эффективности различных методов лечения МГ, приведенных в обзоре AHRQ

Лекарственный препарат	Средняя оценка ожидаемой (редукции гемангиом, %	95% байесовский доверительный интервал, %
Пропранолол	95	88-99
Местная терапия тимололом	62	39-83
Внутриочаговые инъекции триамцинолона	58	21-93
Пероральные стероиды	43	21-66
Контрольная группа	6	1-11

ГЕМАНГИОМА. КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

•С 3х недельного возраста ребенка отмечался стремительный рост образования на лице.





ГЕМАНГИОМА. КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

В возрасте 2х месяцев поступила в отделение с жалобами на выраженное беспокойство и агрессивный рост гемангиомы в области переносицы, верхней губы, спинка носа с изъязвлением.



ГЕМАНГИОМА. КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

•Решением междисциплинарного консилиума после проведенного полного обследования назначен курс терапии **В-адреноблокаторами per os**.

•В течение первого месяца произошло значительное улучшение и заживление изъязвлений.

ГЕМАНГИОМА. КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР



ГЕМАНГИОМА. КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

- Далее к терапии добавлены сеансы лазерной коррекции.
- В течение последующих 1,5 лет проведено 7 этапов лазерного воздействия с интервалом 2-2,5 мес.
- **К настоящему времени лечение завершено, ребенок здоров.**

ГЕМАНГИОМА. КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР



ВРОЖДЕННЫИ БУЛЛЕЗНЫЙ ЭПИДЕРМОЛИЗ

Это группа наследственных заболеваний, характеризующихся образованием интрадермальных или субдермальных пузырей на коже и слизистых в месте давления или минимальной травмы, при нагревании или спонтанно.

Заболевание редкое и встречается с частотой 1 : 50 000. Описано около 20 клинических вариантов буллезного эпидермолиза.

ВРОЖДЕННЫИ БУЛЛЕЗНЫЙ ЭПИДЕРМОЛИЗ

Для периода новорожденности характерно четыре основные формы.

По типу наследования различают:

- аутосомно-доминантный тип с легким течением (простые и гиперпластические формы)
- аутосомно-рецессивный тип (дистрофический полидиспластический буллезный эпидермолиз и летальная форма буллезного эпидермолиза).

ВРОЖДЕННЫЙ БУЛЛЕЗНЫЙ ЭПИДЕРМОЛИЗ

- Последние две формы протекают тяжело, прогноз неблагоприятный
- Смерть наступает в результате присоединения вторичной инфекции, с развитием септических состояний

ВРОЖДЕННЫИ БУЛЛЕЗНЫЙ ЭПИДЕРМОЛИЗ

Дифференциальный диагноз проводят с:

- врожденным сифилисом
- буллезной ихтиозиформной эритродермией
- пиококковым пемфигоидом
- синдромом Лайелла
- эксфолиативным дерматитом Риттера

В сомнительных случаях прибегают к гистологическому изучению пораженных участков кожи.

ВРОЖДЕННЫИ БУЛЛЕЗНЫЙ ЭПИДЕРМОЛИЗ

Специфической терапии нет. Показано:

1. Витамин Е внутримышечно.
2. Глюкокортикоиды назначают лишь при рецессивной дистрофической форме для уменьшения выраженности рубцового процесса, в частности в пищеводе. При тенденции к образованию рубцов применяют глюкокортикоидные мази.
3. Уход с целью предупреждения травматизации, переохлаждения или перегревания кожи.
4. Профилактика инфицирования.

ВРОЖДЕННЫИ БУЛЛЕЗНЫЙ ЭПИДЕРМОЛИЗ





ВРОЖДЕННЫИ БУЛЛЕЗНЫЙ ЭПИДЕРМОЛИЗ





ВРОЖДЕННЫИ БУЛЛЕЗНЫЙ ЭПИДЕРМОЛИЗ





ВРОЖДЕННЫИ БУЛЛЕЗНЫЙ ЭПИДЕРМОЛИЗ





ВРОЖДЕННЫИ БУЛЛЕЗНЫЙ ЭПИДЕРМОЛИЗ





ИХТИОЗ (РЫБА)

Группа заболеваний, связанная с нарушением кератинизации.

Клинические проявления: выраженный гиперкератоз, сухая шелушащаяся кожа.

Ихтиоз является врожденной патологией

КЛАССИФИКАЦИЯ

- Вульгарный ихтиоз
- Рецессивный Х-сцепленный ихтиоз
- Аутосомно-рецессивный врожденный ихтиоз
- Эпидермолитический гиперкератоз

ИХТИОЗ



ИХТИОЗ

ВРОЖДЕННЫЙ ИХТИОЗ — термин, объединяющий по крайней мере четыре заболевания:

- сцепленный с Х-хромосомой ихтиоз
- небуллезную врожденную ихтиозиформную эритродермию Брока
- буллезную врожденную ихтиозиформную эритродермию
- тяжелый врожденный ихтиоз типа плода Арлекина

Путь наследования — аутосомно-рецессивный.

ИХТИОЗ

Патогенез заболеваний не изучен, обнаружены иммунопатологические состояния, связанные с нарушениями в Т-клеточной системе, дефицит жирорастворимых витаминов группы А и Е.

Нередко отмечаются и пороки развития внутренних органов.

Смерть наступает в течение первых недель жизни из-за наслоения вторичной инфекции, с развитием септических состояний.

ИХТИОЗ

Небуллезная врожденная ихтиозиформная эритродермия Брока — генерализованное покраснение (эритродермия) кожных покровов с рождения или в первые сутки жизни.

Эритема наиболее выражена в складках, на ладонях, подошвах, лице.

Сначала поверхность кожи гладкая и блестящая, но далее в складках появляется шелушение, роговые крупные толстые чешуйки, развивается гиперкератоз.

НЕБУЛЛЕЗНАЯ ВРОЖДЕННАЯ ИХТИОЗИФОРМНАЯ ЭРИТРОДЕРМИЯ БРОКА





ИХТИОЗ

- Лицо новорожденного принимает маскообразный вид, возникают и прогрессируют эктропион, деформация ушных раковин.
- Движения ребенка затруднены.
- Течение болезни варьирует от достаточно легко протекающих форм, излечивающихся на фоне рано начатой преднизолонотерапии, до упорно рецидивирующих с последующим дефектом психомоторного развития.

ИХТИОЗ

- Буллезная ихтиозиформная эритродермия — эритродермия, особенно в области складок кожи, где почти одновременно появляются пузыри и крупнопластинчатое отслоение эпидермиса; гиперкератоз ладоней и стоп.
- Появляется в первые дни жизни. Волосы и ногти не поражаются.
- При тяжелой форме имеет место тотальное расположение пузырей. Положительный симптом Никольского.

ИХТИОЗ

Фетальный ихтиоз типа коллоидного ребенка (коллоидный плод) — протекает несколько менее тяжело.

При рождении младенец покрыт как бы целлофановой блестящей сероватой (позднее желтоватой) пленкой, что приводит к деформации ушных раковин и пальцев.

Некоторые участки тела иногда остаются свободными.

ИХТИОЗ



ИХТИОЗ





ИХТИОЗ





ИХТИОЗ





ИХТИОЗ





ИХТИОЗ



ИХТИОЗ. ЛЕЧЕНИЕ

1. Гормонотерапия преднизолоном
2. Иммунотерапия, показано профилактическое введение иммуноглобулина внутривенно
3. Витамины группы А и Е
4. Кератолитические и смягчающие кожу средства

ИХТИОЗ

Прогноз зависит от тяжести болезни и срока начала терапии.

В тяжелых случаях прогноз неблагоприятный, летальность определяется наличием пороков развития и присоединением вторичной инфекции с развитием септических состояний.

В среднетяжелых и легких случаях при рано начатой терапии возможен благоприятный исход.

ИХТИОЗ





ИХТИОЗ



СИНДРОМ БЛОХА-СУЛЬЦБЕРГЕРА



СИНДРОМ БЛОХА-СУЛЬЦБЕРГЕРА

СИНДРОМ НЕДЕРЖАНИЯ ПИГМЕНТА или синдром Блоха-Сульцбергера- генодерматоз – наследственное поражение кожи с генерализованной экто – и мезодермальной дисплазией. Базальные клетки эпидермиса не способны удерживать пигмент (меланин), в результате он скапливается (выпадает) в меланофорах дермы и межклеточных пространствах. Описан в 1906 г. A.Garrod, систематизирован в 1926г. B.Bloch, в 1927 M.Sulzberger.

Болеют только девочки 6: 210 (частота 1: 75.000).

АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНЫЙ ТИП ПЕРЕДАЧИ. СВЯЗАН С ГЕНОМ В Х хромосоме. Ген летален для мужских особей.

4 стадии развития:

1.Эритематозно –везикулезная: пятна, волдыри, везикулы, пузыри, пустулы, располагающиеся линейно

2.Гипертрофическая- на инфильтрированном основании – лихеноидные, бородавчатые, гиперкератотические папулы и бляшки, симметрично, линейно.

3.Пигментная - пятна коричневато-желтоватого цвета – «брызги грязи», «отлива волн».

4. Атрофия и депигментация.

СИНДРОМ БЛОХА-СУЛЬЦБЕРГЕРА



СИНДРОМ БЛОХА-СУЛЬЦБЕРГЕРА



СИНДРОМ БЛОХА-СУЛЬЦБЕРГЕРА



СИНДРОМ БЛОХА-СУЛЬЦБЕРГЕРА



СИНДРОМ БЛОХА-СУЛЬЦБЕРГЕРА





СИНДРОМ БЛОХА-СУЛЬЦБЕРГЕРА



СИНДРОМ БЛОХА-СУЛЬЦБЕРГЕРА



СИНДРОМ БЛОХА-СУЛЬЦБЕРГЕРА



СИНДРОМ БЛОХА-СУЛЬЦБЕРГЕРА



КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР. АНАМНЕЗ ЖИЗНИ:

- Ребенок от молодых здоровых родителей,

от 2 беременности, протекавшей на фоне ОРВИ в 1 тр., гайморита во 2 тр., в 3 тр. - контакт с ротавирусной инфекцией;

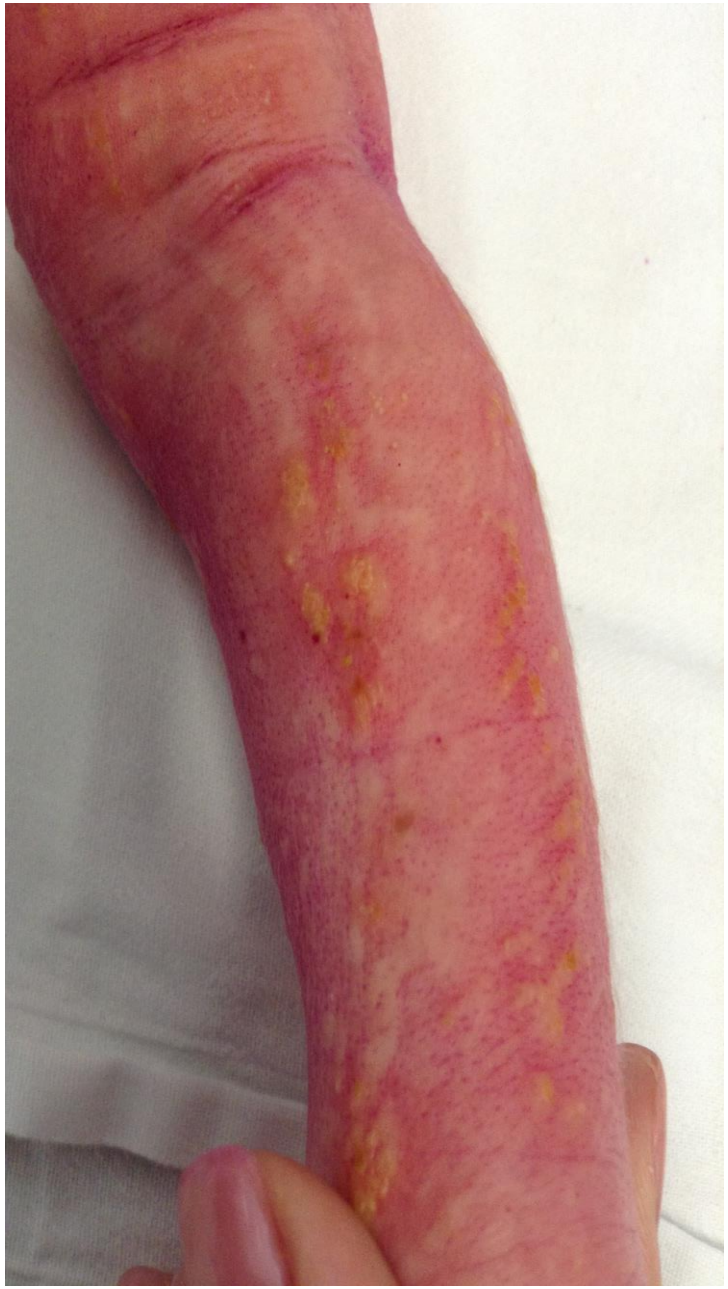
- от 2 самопроизвольных родов на 41 неделе (1 – 2012г, девочка здорова).
- Мальчик закричал сразу, вес 3140г, рост 52см, оценка по Апгар 8/9.

АНАМНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ:

При рождении отмечались папулы и везикулы с серозным содержимом распространенные по всему телу .
Заподозрена врожденная герпетическая инфекция, кожная форма. Элементы обработаны фукарцином.
По другим органам и системам отклонений не выявлено.
На 2-4 с/ж кожные покровы стали субиктеричными, увеличилось количество элементов, высыпания по типу ложного полиморфизма по ходу нервных окончаний, линейные.
На 6 с/ж из роддома переведен в инфекционное отделение новорожденных.

ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ:

- на лице, ушных раковинах, волосистой части головы и конечностях множественные папулезные высыпания со склонностью к слиянию, различных размеров, линейной формы, разной степени разрешения.
- ОАК: эр 5.8, ЛЦ 11.8, Э 9.





папулезные высыпания





ДИНАМИКА СОСТОЯНИЯ И ОБСЛЕДОВАНИЕ:

- На 7 с/ж появились участки депигментации на конечностях и ушных раковинах.
- В б/х крови – АЛТ 59 ед/л, АСТ 101 ед/л, ГГТ 101 ед/л
- На 8 с/ж ребенок осмотрен офтальмологом: ДЗН бледно-розовый, с сероватым оттенком, границы четкие, расширена экскавация ДЗН 0.7, вены расширены, артерии сужены
- осмотр дерматолога: СБС, буллезная стадия.

ДИНАМИКА СОСТОЯНИЯ И ОБСЛЕДОВАНИЕ:

На 16 с/ж проконсультирован генетиком: Элементы на коже напоминают морфологию элементов при СБС. Дерматоглифика редкая (8 пробандов мужского пола со сходной формулой пальцев). Показана ДНК верификация.
На 21 с/ж мальчик проконсультирован иммунологом: данных за ПИД нет, показано генетическое обследование;
На основании ДНК-анализа: клон клеток с протяженной делецией exon 4-10del в гене NEMO. Кариотипирование: 46, XY, верифицирован диагноз:

Синдром Блоха-Сульцбергера. Мокнутие пупка. Неонатальный холестаз.

ДИНАМИКА СОСТОЯНИЯ:



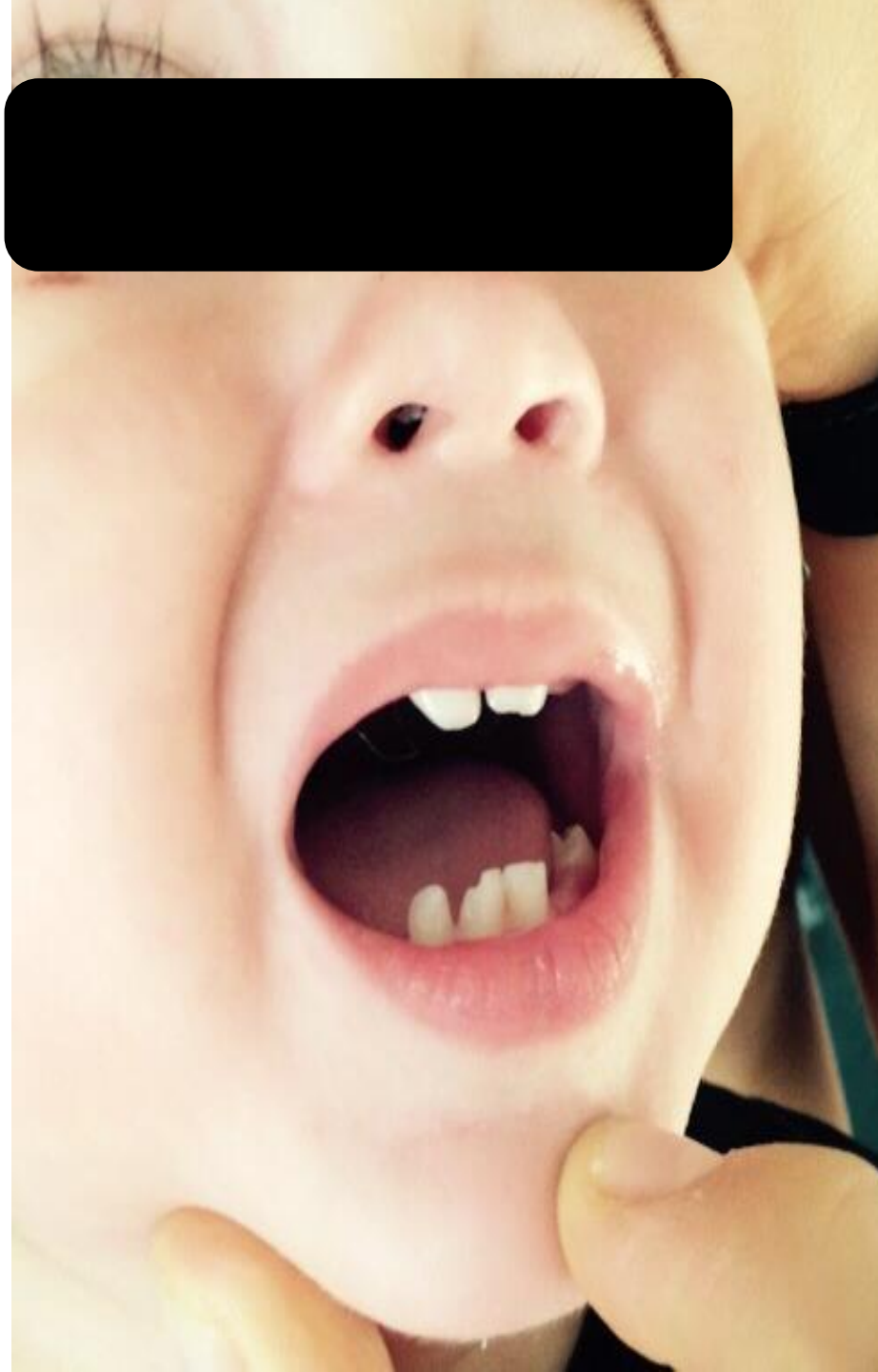
К 3 месяцам все кожные проявления редуцировали, но в 6м появились новые элементы на ногах, в 1г также были подсыпания на фоне энтеровирусной инфекции.
При осмотре в возрасте 1г4мес состояние кожных покровов характеризуется как «брызги грязи» или «следы отлива волн» – 3 стадия развития синдрома (гиперпигментация).
Консультация офтальмолога в 1г: OU – кератопатия, OU – простой гиперметропический астигматизм.





«брызги грязи» или «следы отлива волн»

Первые зубы появились в 6м (71,81), далее в 9м – 51,61, в 1г1м – 82,
в 1г3м – 74. 81 имеет «сколотый» характер, а 82 и 51 – конусовидные.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

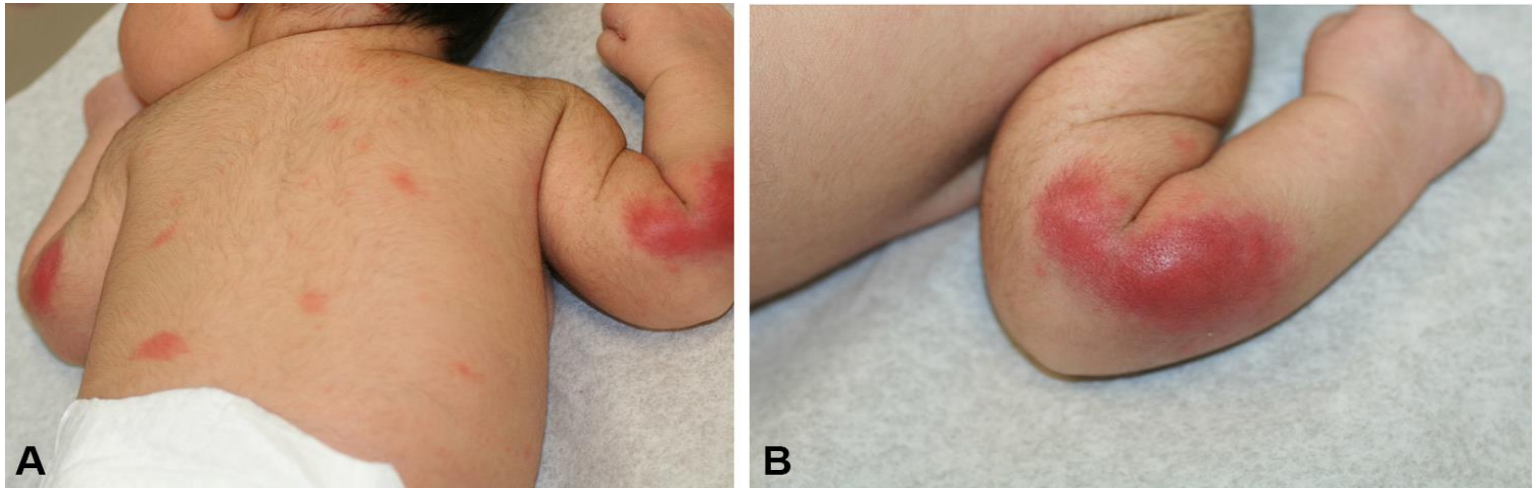
- По данным проведенного обследования выявлены клинические и лабораторные проявления, характерные для **синдрома Блоха-Сульцбергера:**

кожные проявления, поражения глаз, эозинофилия крови, изменение сроков и порядка прорезывания зубов, а также типичная «сколотая» и конусовидная форма зубов.

- Описанный случай представляет особый интерес, поскольку **пациент - мальчик** (обычно погибают внутриутробно).
- Прогноз для жизни благоприятный.

ПОДКОЖНЫЙ АДИПОНЕКРОЗ У НОВОРОЖДЕННОГО

это редкая патология подкожно-жировой клетчатки новорожденных, которая характеризуется появлением отграниченных плотных болезненных узлов и бляшек с эритематозно-цианотичной кожей над ними.



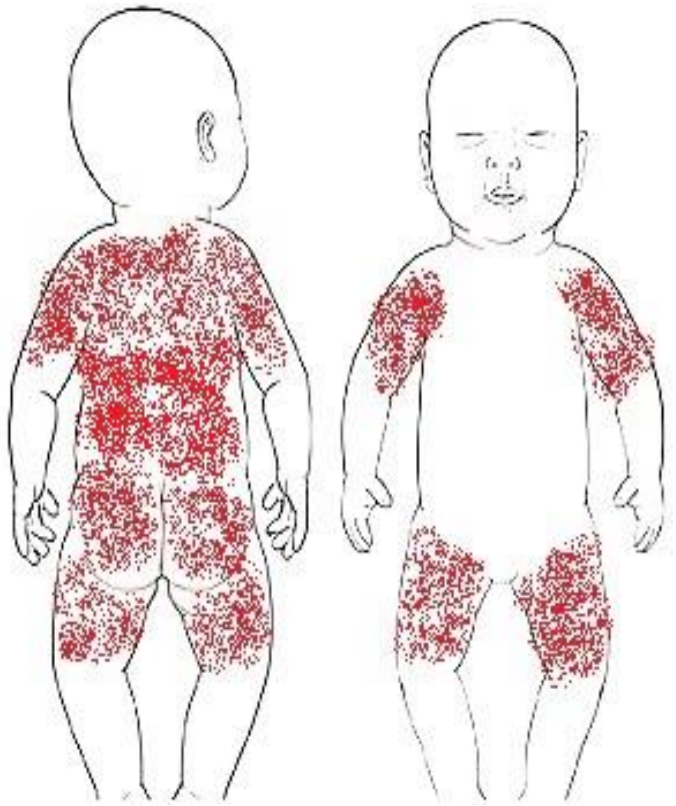
Факторы риска

Материнские	Со стороны плода
Сахарный диабет	Перинатальная асфиксия
Преэклампсия	Терапевтическая гипотермия
Курение во время беременности	Аспирация мекония
Прием ЛС (блокаторы кальциевых каналов)	Неонатальный сепсис
Наркотическая зависимость (кокаин)	Переохлаждение

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА







ПОДКОЖНЫЙ АДИПОНЕКРОЗ У НОВОРОЖДЕННОГО





ПОДКОЖНЫЙ АДИПОНЕКРОЗ У НОВОРОЖДЕННОГО





ВРОЖДЕННАЯ АПЛАЗИЯ КОЖИ НОВОРОЖДЕННОГО

Аплазия кожи очаговая – порок развития, характеризующийся очаговым дефектом кожи, встречается частотой **1 случай на 10000.**

Аплазия кожи является результатом фетопатии, возникающей при воздействии различных неблагоприятных факторов (вирусная, бактериальная инфекции, интоксикация, внутриматочная или родовая травма и др.)

Возможны наследственные формы аплазии с аутосомно-доминантным или рецессивным типом наследования

ВРОЖДЕННАЯ АПЛАЗИЯ КОЖИ НОВОРОЖДЕННОГО

Различают несколько видов аплазии кожи в зависимости от наиболее частой ее локализации

Аплазия кожи врожденная Андерсона-Нови (Кемпбелла синдром) – аплазия кожи черепа. Характеризуется дефектом кожи (до 10 см), локализующимся обычно в теменной области.

Аплазия кожи Девинка – врожденная аплазия кожи черепа, туловища или конечностей. Характеризуется участками, лишенными кожи, затянутыми тонкой мембраной, через которую хорошо различимы подлежащие органы и ткани.

ВРОЖДЕННАЯ АПЛАЗИЯ КОЖИ НОВОРОЖДЕННОГО

Аплазия кожи Фрейда – ограниченная аплазия кожи средней линии тела или (симметричная) конечностей.

Дефекты кожи носят язвенный характер, медленно заживают с образованием рубца.

Аплазия кожи Барта характеризуется множественными язвенными дефектами в области родничка, конечностей, слизистых оболочек.

Дифференциальный диагноз проводят с механическими повреждениями (во время родов), буллезным эпидермолизом, врожденным сифилисом

ВРОЖДЕННАЯ АПЛАЗИЯ КОЖИ НОВОРОЖДЕННОГО





ВРОЖДЕННАЯ АПЛАЗИЯ КОЖИ НОВОРОЖДЕННОГО



ВРОЖДЕННАЯ АПЛАЗИЯ КОЖИ НОВОРОЖДЕННОГО





ГИСТИОЦИТОЗ ИЗ КЛЕТОК ЛАНГЕРГАНСА



Гистиоцитоз из клеток Лангерганса- редкое заболевание, в детском возрасте встречается с частотой 3-4 случая на 1 миллион детского населения в год, у взрослых - ещё реже, с частотой не превышающей 1:560 000 врозлых

Выделяют моносистемную (поражение одного органа или система органов) и полисистемную (поражение двух и более органов или систем органов) формы заболевания.

ГИСТИОЦИТОЗ ИЗ КЛЕТОК ЛАНГЕРГАНСА





















BLUEBERRY MUFFIN SYNDROME- СИНДРОМ «ЧЕРНИЧНОГО КЕКСА»



Данный синдром описан был у новорожденных при врожденной краснухе с явлениями тромбоцитопенией и протекает с появлением на коже геморрагических элементов

BLUEBERRY MUFFIN SYNDROME ПРИЧИНЫ:

Инфекционные заболевания (врожденные)

-токсоплазмоз

-краснуха

-цитомегаловирусная инфекция

-Коксаки В2 вирус

-простой герпес

Онкологические заболевания

-гистиоцитоз (из клеток Лангерганса)

-нейробластома

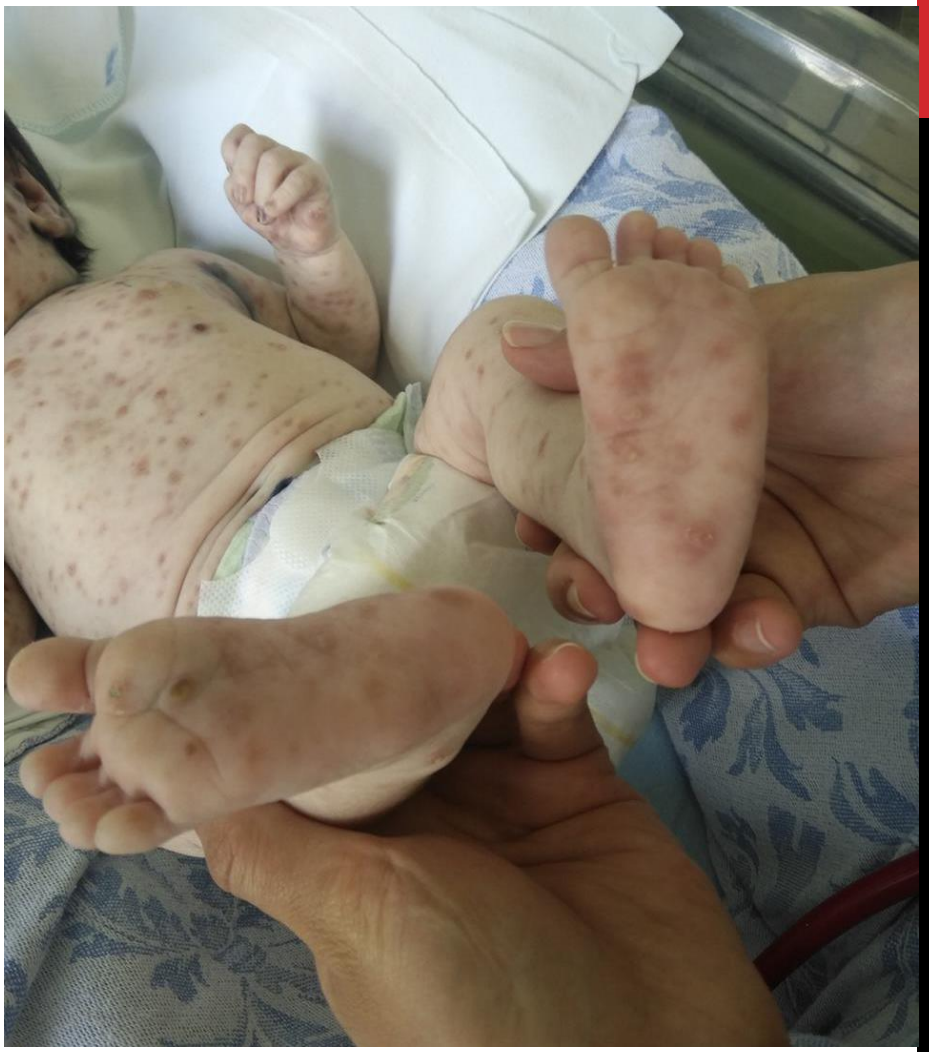
-врожденный лейкоз

-транзиторная миелопролиферативная болезнь

-альвеолярная рабдомиосаркома

а также гемолитическая болезнь новорожденных, врожденный сфероцитоз, несовместимость групп крови по АВО и Rh








HUGGIES
2





Мальчик Д. родился в Наро-Фоминском ПЦ 23.06.2020

Анамнез матери: возраст –27 лет.
Соматический и гинекологический анамнез – не отягощен
Акушерский анамнез:
1-я - мед. аборт, 2-я – самопроизвольный выкидыш в 9 недель.
3 -я данная беременность.
Находилась на диспансерном учете с 10 нед. беременности.
С 30 недель - Гестационный сахарный диабет
С 35 недель - Артериальная гипертензия

Роды: 3 своевременные оперативные роды (слабость родовой деятельности)

Масса тела при рождении: 3820 г , длина 53 см, окружность головы 36 см
Оценка по шкале Апгар 8/9

1-Е СУТКИ ЖИЗНИ

При рождении: полиморфная сыпь по типу «черничного кекса» – темно-багровые и синюшные папулы и узлы, пустулезные элементы на кистях и стопах, в шейной складке.







После телемедицинской консультации в возрасте 2 суток ребенок поступил в ОПННД

Поражение кожи по типу «черничного кекса»









ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Инфекционная патология (TORCH – инфекции)

- Маркеры системного воспаления. СРБ 14,2 с нормализацией к 7 дню
- Исследование методом ПЦР : Chlamydia, Micoplasma, Ureaplasma, Toxoplasma, ЦМВ, ВПГ, вирус Эпштейн-Барр, Парвовирус В19, энтеровирусы. **Результат отрицательный**
- Бактериологическое исследование крови **Результат отрицательный**

Наследственные болезни обмена

- Наследственных аминоацидопатий, органический ацидурий и нарушений митихиндриального бета окисления **не выявлено**

Генетически детерминированные заболевания протекающие с поражением кожи

- Тромбофилические мутации **Не обнаружены**
- Кариотип – 46 XY нормальный, мужской.
- Секвенирование по Сэнгеру на гистиоцитоз мутация V600E и других мутаций **не обнаружено**

Онкологические заболевания, ГИСТИОЦИТОЗ

- Лейкоз **не выявлено**
- МСКТ внутренних органов **Патологических изменений не выявлено**
- Биопсия кожи– многослойный плоский ороговевающий эпителий, под эпидермисом и в дерме-большое количество эпителиоподобных клеток и элементы кожи.
- Иммуногистохимия биоптата кожи- клетки экспрессируют CD1a,S100, Langerin,CD68

ГИСТИОЦИТОЗ ИЗ КЛЕТОК ЛАНГЕРГАНСА - СИНДРОМ ХАШИМОТО–ПРИТЦКЕРА

- Описано менее 50 случаев. Этиология неизвестна.
- Характерное поражение кожи с рождения, распространенность
- Данные иммуногистохимического исследования биоптата кожи подтверждают диагноз
- Хашимото-Прицкера (врожденным саморазрешающимся ретикулогистиоцитозом) имет относительно доброкачественное течение и хороший прогноз, спонтанно регрессирует в течение от 1 до 3 месяцев.
- У больных старше двух лет, у которых гемопоэтическая система, печень, легкие или селезенка не вовлечены в патологический процесс, выживаемость составляет 100%.

3 МЕСЯЦА





ПРИ РОЖДЕНИИ



В 7 месяцев



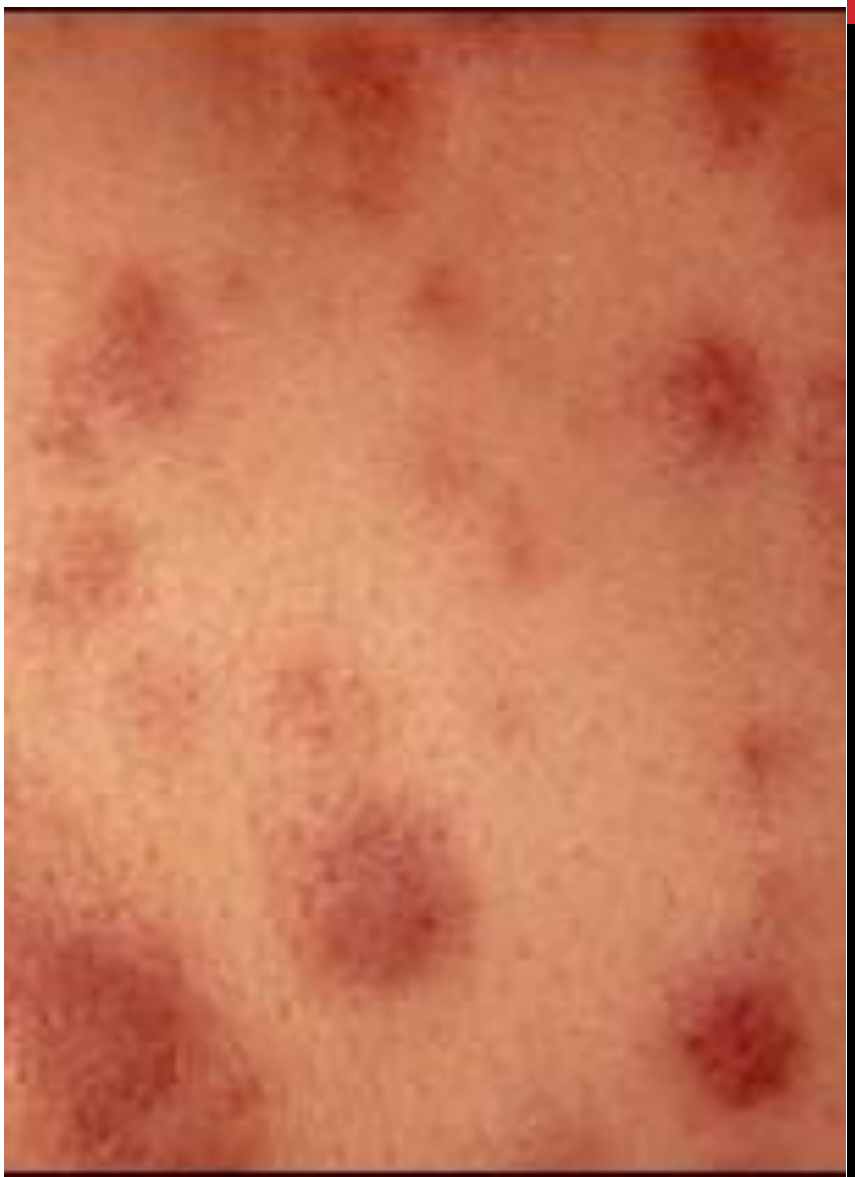

BE
HAPPY

ВРОЖДЕННЫЙ ЛЕЙКОЗ КОЖИ

- Клинические проявления с рождения или в 1-ый месяц жизни.
- В 30% является дебютом миелопролиферативного лейкоза
- Высыпания на коже разного размера: от н/к мм до см в диаметре, пятна, папулы и узлы с геморрагическим компонентом. Представляют собой скопления клеток экстрамедуллярного гемопоэза.
- Прогноз плохой.

ВРОЖДЕННЫЙ ЛЕЙКОЗ КОЖИ





ВРОЖДЕННЫЙ ЛЕЙКОЗ КОЖИ







КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ







КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ







СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!



Педиатрия

Кафедра педиатрии и детских инфекционных болезней педиатрический факультет

Сеченовский Университет

Москва, Россия

Детские болезни

Кафедра педиатрии и детских инфекционных болезней
педиатрический факультет

Сеченовский Университет

Москва, Россия

1. Нефротический синдром у детей

Кафедра педиатрии и детских инфекционных болезней педиатрический факультет

Сеченовский Университет

Москва, Россия

1.1 Нефротический синдром у детей Определение. Классификация

доцент, к.м.н. Авдеенко Нина Владимировна

Кафедра педиатрии и детских инфекционных болезней
педиатрический факультет

Сеченовский Университет

Москва, Россия

Нефротический синдром (НС)
Определение

НС - клинико-лабораторный симптомокомплекс, характеризующийся

- протеинурией (более 50 мг/кг/сут или более 40/мг/м²/час, то есть 2,5 г/сутки и более)
- гипоальбуминемией (менее 25 г/л), диспротеинемией
- гиперлипидемией
- отеками, в том числе полостными

Нефротический синдром врожденный



Нефротический синдром (НС)



Эпидемиология НС

- распространенность НС у детей – 12-16 случаев на 100000 детского населения
- болезнь минимальных изменений – наиболее частая причина развития НС в детском возрасте: на долю этого заболевания приходится 80% и более случаев НС у детей

Классификация НС

- в классификации гломерулярных болезней почек все больше находит отражение морфологический принцип, что позволяет установить окончательный диагноз, оценить тяжесть и характер почечного повреждения, составить представление о патогенезе заболевания

Кодирование НС по МКБ-10

- N04 - НС
- N04.0- НС с незначительными гломерулярными изменениями
- N04.1- НС при очаговых и сегментарных гломерулопатиях
- N04.2 – НС при диффузном мембранозном гломерулонефрите (ГН)
- N04.3- НС при диффузном мезангиальном пролиферативном (ГН)

Нефротический синдром (НС) по МКБ-10

- N04.4 – НС при диффузном эндокапиллярном пролиферативном (ГН)
- N04.5 – НС при дифффузном мезангиокапиллярном ГН
- N04.6 – НС при болезни плотного осадка
- N04.7 – НС при диффузном серповидном ГН
- N04.8 – НС с другими изменениями
- N04.9 – НС с неуточненными изменениями

Классификация НС

- первичный нефротический синдром развивается при заболеваниях собственно клубочков почек
- НС связанный с генетической патологией
- вторичный НС развивается на фоне различных заболеваний, протекающих с вовлечением в патологический процесс почечных клубочков

Классификация НС. Первичный НС Врожденный и инфантильный НС

- врожденный НС развивается до 3-х месячного возраста и для него характерно обычно раннее развитие терминальной хронической почечной недостаточности (ХБП 5 стадии), чаще всего в возрасте 2-8 лет
- инфантильный НС развивается у детей в возрасте от 3-х месяцев до 12 месяцев, характерно раннее развитие терминальной стадии ХБП 5 ст.

Врожденный и инфантильный НС

- врожденный нефротический синдром финского типа (АР) с первичным поражением базальных мембран клубочков капилляров и микрокистозом канальцев (мутация гена NPHS1 на 19 хромосоме, нарушение синтеза нефрина)
- семейный, связанный с мутацией гена NPHS2 на хромосоме 1q25-31 (семейный аутосомно-рецессивный стероидрезистентный НС – нарушение синтеза подоцина)

Врожденный и инфантильный НС

- семейный аутосомно-доминантный стероидрезистентный НС, связанный с мутацией гена ACTN4, кодирующего альфа-актинин-4
- нефротический синдром при болезни Дениса-Драша и Фрайзера связанного с мутацией гена WT -1 и сочетающийся с псевдогермафродитизмом

Классификация НС. Первичный НС

- при болезни минимальных изменений (БМИ)
- при фокально-сегментарном гломерулосклерозе (ФСГС)
- при мембранозной нефропатии
- при остром пролиферативном ГН
- при мезангиопролиферативном гломерулонефрите

Классификация НС. Первичный НС

- при мембранопролиферативном (мезангиокапиллярном ГН)
- при диффузном экстракапиллярном пролиферативном ГН (с полулуниями)
- при IgA - нефропатии

Причины вторичного НС

- наследственные заболевания: синдром Альпорта, поликистоз почек, болезнь Фабри, синдром Морфана и др.
- ревматические болезни: системные заболевания соединительной ткани, системные васкулиты
- болезни крови: лимфогранулематоз, смешанная криоглобулинемия, миеломная болезнь
- тромбоз почечных вен и артерий почек, аорты или нижней полой вены

Причины вторичного НС

- опухоли различной локализации
- лекарственные поражения почек: препараты висмута, золота, противоэпилептические препараты и др.
- болезни вирусной этиологии: гепатиты В и С, ВИЧ-инфекция, ЦМВ
- болезни бактериальной этиологии: септический эндокардит, пневмония, абсцесс, остеомиелит, туберкулез, сифилис

Причины вторичного НС

- болезни обмена: сахарный диабет, амилоидоз, гликогеноз
- гемолитико-уремический синдром
- рефлюкс-нефропатия
- основные причины формирования вторичного врожденного нефротического синдрома: врожденный сифилис, врожденный токсоплазмоз, врожденная цитомегаловирусная инфекция

Классификация НС (в зависимости от ответа на стероидную терапию)

- в зависимости от ответа на стандартный курс стероидной терапии НС делят на стероидчувствительный и стероидрезистентный НС

- стероидчувствительный НС (СЧНС) – ремиссия достигается в течение 2-4 недель, возможно – к 6-8 неделе (большая часть детей со СЧНС – дети с болезнью минимальный изменений (БМИ)

- стероидрезистентный НС (СРНС) – отсутствие ремиссии на 6-8 недельный курс преднизолона

Классификация НС (в зависимости от ответа на стероидную терапию)

- стероидчувствительный, нерецидивирующий НС – НС, когда после одного курса стероидной терапии достигнута длительная ремиссия
- стероидчувствительный, нечасто рецидивирующий НС – когда после достижения ремиссии по окончанию первого курса стероидной терапии рецидивы отмечаются реже, чем 2 раза в 6 месяцев

Классификация НС (в зависимости от ответа на стероидную терапию)

- стероидчувствительный, часто рецидивирующий –после достижения ремиссии рецидивы развиваются не реже 2-х раз в 6 месяцев
- стероидчувствительный стероидзависимый – рецидив развивается при снижении дозы преднизолона или не позднее, чем через 2 недели после отмены преднизолона
- позднечувствительный НС – ремиссия наступает через 8-12 недель лечения стероидной терапии

Пример диагноза НС

- идиопатический нефротический синдром, стероидчувствительный вариант, редко рецидивирующий, стадия клинико-лабораторной ремиссии. Хроническая болезнь почек 1 стадии

1.2 Нефротический синдром у детей Патогенез. Диагностика: анамнез, клиническая картина, осложнения

доцент, к.м.н. Авдеенко Нина Владимировна

Кафедра педиатрии и детских инфекционных болезней
педиатрический факультет

Сеченовский Университет

Москва, Россия

Патогенез НС

- основной механизм развития нефротического синдрома- увеличение проницаемости клубочкового фильтра для белка вследствие функционального или структурного повреждения гломерулярного фильтра

Патогенез НС

- повреждение гломерулярного фильтра может быть следствием иммунокомплексного первичного или вторичного гломерулонефрита, при генетических болезнях с нарушением нормальной продукции подоцитарных протеинов и т.д.

Патогенез НС

- нефротический синдром в настоящее время рассматривают как подоцитопатию. Появляется все больше данных, что белки щелевой мембраны подоцитов – нефрин, подоцин, альфа-актинин – 4 и другие могут быть задействованы в развитии стероидчувствительного и стероидрезистентного НС
- известно более 30 белков, имеющих отношение к функционированию щелевой мембраны подоцитов

Патогенез НС

- в результате потери белка с мочой развивается гипопротеинемия и гипоальбуминемия, ведущие к падению онкотического давления плазмы и развитию отечного синдрома
- у большинства детей НС является идиопатическим

Патогенез НС с минимальными изменениями в клубочках (болезнь минимальных изменений – БМИ)

- ведущая роль в патогенезе принадлежит дисфункции Т-лимфоцитов в иммуногенезе, которая приводит к нарушению структуры клубочкового фильтра
- продуцируемый лимфоцитами циркулирующий фактор вызывает повреждение щелевых диафрагм между малыми отростками подоцитов, что ведет к потере альбуминов.

В патогенезе нефротических отеков играет роль

- протеинурия нефротического уровня - гипоальбуминемия - снижение онкотического давления плазмы - перемещение жидкости в интерстициальное пространство – отеки
- снижение эффективного артериального объема крови – повышение активности ренин ангиотензин альдостероновой системы (РААС), симпатической нервной системы, аргинин-вазопрессина, снижение предсердного натрийуретического пептида – задержка натрия и воды - отеки

В патогенезе нефротических отеков играет роль

- протеинурия нефротического уровня – активация транспортеров натрия в канальцах - повышение реабсорбции натрия в канальцах – задержка натрия и воды – отеки
- увеличение проницаемости капилляров – перемещение жидкости в интерстициальное пространство - отеки

Диагностика НС
Анамнез

- наличие заболеваний почек у родителей и родственников
- возраст дебюта развития НС
- перенесённые или имеющиеся у ребенка заболевания почек или других органов, которые могут проявляться НС
- непереносимость лекарственных препаратов
- пищевая аллергия

Диагностика НС
Анамнез

- перенесенные, перед появлением НС, вирусные или бактериальные инфекции
- предшествующая вакцинация
- обострения аллергических заболеваний

Диагностика НС. Клиническая картина

- на первый план в клинической картине выступает отечный синдром, вплоть до развития анасарки
- отмечается бледность кожных покровов, отеки век, лица, нижних конечностей, поясничной области, наружных половых органов, передней брюшной стенки, могут развиваться генерализованные отеки, включая полостные

Диагностика НС. Клиническая картина

- нефротические отеки мягкие на ощупь, меняют расположение при перемене положения тела, бледные
- возможно развитие полостных отеков: гидроторакс, асцит, гидроперикард
- возможно развитие отека легких
- при развитии асцита состояние ребенка ухудшается: появляется рвота, диарея, вздутие живота, олигурия
- при развитии гидроторакса или гидроперикарда появляется одышка в покое и при физической нагрузке

Диагностика НС. Киническая картина

- уменьшение объема выделяемой мочи (показано проведение ежедневного контроля диуреза и веса ребенка в период активности НС)
- артериальная гипертензия возможна у детей с высокой активностью нефротического синдрома или его вторичного генеза

Диагностика НС. Осложнения

Гиповолемический шок

- гипотония, тахикардия, выражена бледность кожных покровов, холодные конечности, сухость слизистых, снижение диуреза, абдоминальный синдром

Диагностика НС. Осложнения

- тромботические и тромбоэмболические осложнения являются следствием гемоконцентрации и тромбоцитоза на фоне гиповолемии, гиперфибриногенемии и потери с мочой антитомбина III, угнетением фибринолиза
- группа риска по развитию тромбозов – дети с гипоальбуминемией ниже 20 г/л

Диагностика НС. Осложнения

Тромботические и тромбоэмболические осложнения могут клинически проявляться

- периферическими тромбозы
- тромбозом почечных вен
- тромбоэмболией легочных артерий
- тромбоэмболией церебральных артерий

Диагностика НС. Осложнения

частые бактериальные и вирусные инфекции у детей с НС являются следствием потери IgG с мочой, депрессией Т-клеточного звена иммунитета, применения иммуносупрессивной терапии

- частые ОРВИ
- пневмонии
- инфекции кожи и подкожной клетчатки на фоне отеков

Диагностика НС. Осложнения

Инфекции

- инфекция мочевыводящих путей
- сепсис
- особую опасность представляет ветряная оспа и опоясывающий лишай
- другие инфекционные осложнения

Диагностика НС. Осложнения

Белково-энергетическая недостаточность является следствием потери белка с мочой и длительного ограничения белка в диете ребенка с НС

- детям с НС, в большинстве случаев, рекомендован физиологический уровень потребления животного белка

Диагностика НС. Осложнения

- острое почечное повреждение может развиться вследствие гиповолемии, острого тубулярного некроза, тубулярной обструкции белковыми цилиндрами

1.3 Нефротический синдром у детей Диагностика: лабораторная и инструментальная

доцент, к.м.н. Авдеенко Нина Владимировна

Кафедра педиатрии и детских инфекционных болезней
педиатрический факультет

Сеченовский Университет

Москва, Россия

Лабораторная диагностика НС

Характеристика мочевого синдрома при НС

- протеинурия более 50 мг/кг/сут или более 40 мг/м^2/сут или более 2,5 г/сутки и более. Используется определение белка в разовой порции мочи. Может быть использовано определение протеин/креатининового коэффициента, альбумин/креатининового коэффициента. Этот коэффициент достоверно коррелирует с уровнем суточной протеинурии
- протеинурия может иметь селективный и неселективный характер

Лабораторная диагностика НС

Характеристика мочевого синдрома при НС

- наличие гематурии не является характерным признаком для НС, но ее появление может свидетельствовать о пролиферативных вариантах ГН, наследственном нефрите и т.д.
- лейкоцитурия может присутствовать при НС, но не является характерным признаком для НС

Лабораторная диагностика НС

Клинический анализ крови

- ускорение СОЭ – признак активности НС
- лейкоцитоз характерен для бактериальногй инфекции и появляется при приеме кортикостероидов
- анемия появляется при развитии почечной недостаточности

Лабораторная диагностика НС

Характеристика биохимических показателей крови

Оценка активности НС

- гипопротеинемия (менее 40 - 30 г/л)
- гипоальбуминемия (менее 25 г/л)
- гиперлипидемия: повышение холестерина, триглицеридов, дислипопротеинемия – повышается уровень липопротеинов низкой и очень низкой плотности, снижается уровень липопротеинов высокой плотности

Лабораторная диагностика НС

Характеристика биохимических показателей крови

Оценка функционального состояния почек

- повышение уровня креатинина
- снижение СКФ (расчет СКФ по формуле Шварца)
- повышение уровня мочевины
- повышение уровня цистатина

Лабораторная диагностика НС

Электролиты крови

- натрий
- калий
- фосфор
- кальций

Лабораторная диагностика НС

При НС отмечается нарушение взаимоотношения свертывающей, калликреиновой и фибринолитической системы крови, обязателен контроль коагулограммы.

Характерно для НС

- повышение фибриногена
- снижение уровня антитромбина III

Лабораторная диагностика НС

Иммунологические изменения при НС

- снижение IgG, IgA
- повышение IgM, IgE
- с целью исключения НС при системных заболеваниях соединительной ткани показано исследование: АТ к ДНК, антинуклеарного фактора (АНФ), С3 фракции комплемента, криоглобулинов
- АСЛ-О (антистрептолизин-О)

Лабораторная диагностика НС

Проведение вирусологического исследования

- маркеры вирусов гепатита В и С
- герпес вирусы (ПЦР, IgG, IgM)

Диагностика НС

проводится ультразвуковое исследование почек (УЗИ) с допплерографией внутрипочечных сосудов с целью

- исключения анатомических аномалий органов мочевой системы, состояния почечной паренхимы
- оценки почечной гемодинамики

проводится ультразвуковое исследование органов брюшной полости

Диагностика НС

- регулярный контроль артериального давления как в дебюте НС, так и на фоне проводимой терапии с ведением дневника ежедневной записи АД два раза в день
- проведение суточного мониторирования артериального давления (СМАД)

Диагностика НС

- проведение ЭКГ для выявления электролитных нарушений, перегрузок левых отделов сердца
- проведение ЭХО-КГ при выраженном отечном синдроме и артериальной гипертензии
- рентгенограмма грудной клетки

Диагностика НС
Пункционная биопсия почки

Показания к проведению пункционной биопсии почки при НС

- стероидрезистентность нефротического синдрома (первичная и вторичная)
- НС у детей до года и старше 12 лет
- через 2,5-3 года после начала лечения ингибиторами кальциневрина или при снижении функции почек на фоне этой терапии

Диагностика НС
Пункционная биопсия почки

Проводится микроскопия почечной ткани

- световая
- иммунофлюоресцентная
- электронная

Диагностика НС молекулярно-генетическое исследование

- Проведение молекулярно-генетического исследованияпоказано при врожденным, инфантильном НС, стероидрезистентном НС

Дифференциальная диагностика НС

- дифференциальную диагностику необходимо проводить между различными морфологическими вариантами первичного НС и вторичным НС
- представленная в начале лекции классификация НС и в дальнейшем план обследования ребенка с НС дает возможность составить программу обследования в каждом конкретном случае НС

Дифференциальная диагностика НС

- БМИ- непролиферативная гломерулопатия, обусловленная повреждением (иммунным или неиммунным) подоцитов (подоцитопатия)
- повреждение подоцитов определяет развитие НС
- отсутствуют морфологические критерии при световой микроскопии
- при электронной микроскопии – диффузное сглаживание ножковых отростков подоцитов

Дифференциальная диагностика НС

- фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) – одна из основных форм стероидрезистентного идиопатического НС в детском возрасте. Составляет 10-18% детей среди всех детей с идиопатическим НС. Диагноз устанавливается по результатам биопсии почки
- быстро-прогрессирующий ГН – морфологически характеризуется формированием полулуний более чем в 50% клубочков. Характеризуется тяжелым, прогрессирующим течением гломерулонефрита, протекающим в дебюте нередко с острым почечным повреждением, с быстрым развитием ХПН

Дифференциальная диагностика НС

- мембранопролиферативный (мезангиокапиллярный) ГН (МПГН). При МПГН НС клинически имеет место стероидрезистентный НС, сочетающийся часто с гематурией и гипокомплементемией
- IgA нефропатия – мезангиопролиферативный ГН с преимущественным отложением IgA. Клинически проявляется протеинурией в сочетании с гематурией различной степени выраженности. Нарастание гематурии на фоне респираторных инфекций

Дифференциальная диагностика НС

- мембранозная нефропатия – у детей нечастая причина идиопатического НС. Встречается как вторичная мембранозная нефропатия при системной красной волчанке, вирусной гепатите В, малярии, сифилисе

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

Педиатрия

Кафедра педиатрии и детских инфекционных болезней педиатрический факультет

Сеченовский Университет

Москва, Россия

Детские болезни

Кафедра педиатрии и детских инфекционных болезней
педиатрический факультет

Сеченовский Университет

Москва, Россия

2. Нефротический синдром у детей. Лечение. Диспансерное наблюдение.

Кафедра педиатрии и детских инфекционных болезней
педиатрический факультет
Сеченовский Университет
Москва, Россия

2.1 Нефротический синдром у детей. Лечение (часть 1)

доцент, к.м.н. Авдеенко Нина Владимировна

Кафедра педиатрии и детских инфекционных болезней
педиатрический факультет

Сеченовский Университет

Москва, Россия

Цели лечения

- снижение активности НС, достижения ремиссии НС и выздоровления
- лечение осложнений НС
- уменьшение влияния факторов прогрессирования нефропатии
- профилактика и лечение побочных действий используемых иммуносупрессивных препаратов

НС у ребенка до года

- при развитии НС у ребенка до года, до назначения лечения кортикостероидной терапии, показано проведение нефробиопсии, посиндромная терапия

Показания к госпитализации при НС

- активная стадия НС
- стационарное обследование детей в стадии ремиссии НС может 1-2 раза в год (может проводиться так же амбулаторно)

Диета при НС

- диета назначается бессолевая на период отеков и артериальной гипертензии, животный белок ребенок получает в соответствии с физиологической возрастной нормой
- при наличии пищевой аллергии назначают гипоаллергенную диету

Лечение НС

- длительный строгий постельный режим при НС не показан. Назначается только при состояниях, связанных с риском для жизни: при высокой артериальной гипертензии, выраженном отечном синдроме, переломах позвонков и т.д.
- далее рекомендовано двигательную активность не ограничивать
- показан контроль веса и диуреза ежедневно в активную стадию НС

Лечение НС

Патогенетическая терапия НС включает в себя препараты с иммуносупрессивным действием, которые подавляют активацию и пролиферацию лимфоцитов, синтез провоспалительных цитокинов

- глюкокортикостероиды
- ингибиторы кальциневрина (Циклоспорин А, такролимус)
- микофенолата мофитила
- алкилирующие агенты (циклофосфамид, хлорамбуцил)

Лечение НС (кортикостероиды) Лечение стероидчувствительного нефротического синдрома

- терапия дебюта НС включает в себя стандартный курс перорального приема преднизолона в дозе 2 мг/кг/сутки (60 мг/м^2), максимальная доза – 60 мг/сутки, непрерывно в течении 4-6 недель

Лечение НС (кортикостероиды)
Лечение стероидчувствительного НС

- далее проводится прием преднизолона в альтернирующем режиме (через день) в дозе 2/3 от лечебной (1,5 мг/кг/сутки или 40 мг/м^2, но не более 40 мг/сутки) в течение 4-6 недель
- после завершения альтернирующего курса постепенно снижают преднизолон по 10 мг/м^2 в 7-10 дней до полной отмены
- длительность терапии кортикостероидами (КС) должна составлять 4-5 месяцев

Лечение НС (кортикостероиды)
Лечение стероидчувствительного НС

- при рецидиве НС после длительной ремиссии в отсутствии стероидной терапии (более 6-12 месяцев) назначают преднизолон 2 мг/кг/сутки (60 мг/м^2) до достижения ремиссии и сохранении ее в течении 3-х дней, то есть до получения трех анализов мочи без протеинурии
- далее ребенок переводится на альтернирующий курс приема преднизолона в дозе 2/3 от лечебной – 40 мг/м^2 в течение 6 недель с последующей постепенной отменой

Осложнения кортикостероидной терапии

- экзогенный гиперкортицизм (синдром Кушинга)
- остеопороз, остеопения
- катаракта
- артериальная гипертензия
- язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки

Осложнения кортикостероидной терапии

- задержка роста
- гипокалиемия
- стероидный диабет
- психотические реакции

2.2 Нефротический синдром у детей. Лечение (часть 2)

доцент, к.м.н. Авдеенко Нина Владимировна

Кафедра педиатрии и детских инфекционных болезней
педиатрический факультет

Сеченовский Университет

Москва, Россия

Лечение стероидзависимого (СЗ) и часто рецидивирующего (ЧР) НС

- в вышеприведенной классификации имеет место понятия стероидзависимого, часто рецидивирующего и стероидрезистентного НС, что требует определенных подходов к терапии
- в 50% случаев стероидчувствительного НС (при «хорошем» ответе на КС терапию в дебюте заболевания) в дальнейшем может развиться часто рецидивирующий НС, а в 25% развивается стероидзависимый НС

Лечение стероидзависимого (СЗ) и часто рецидивирующего (ЧР) НС

- при рецидиве СЗ ил ЧР НС назначают курс перорального приема преднизолона в дозе 2 мг/кг/сутки (60 мг/м^2), максимально 60 мг/24 часа, ежедневно до тех пор, пока полная ремиссия не будет констатирована в течение не менее 3-х дней (до 3-х нормальных анализов мочи), с последующим переходом на альтернирующий режим приема преднизолона

Лечение стероидзависимого и часто рецидивирующего НС

- для поддержания ремиссии при часто рецидивирующем и стероидзависимом НС рекомендован прием минимальной дозы преднизолона, удерживающей ремиссию, в альтернирующем режиме (при отсутствии побочных эффектов)
- при неэффективности данной схемы рекомендован прием минимальной дозы преднизолона ежедневно в течение 6-12 и более месяцев

Лечение НС. Левамизол

- Левамизол назначается с иммуномодулирующей целью у детей со стероидчувствительным рецидивирующим НС, в тех случаях, когда повторно обострения НС развиваются на фоне ОРВИ
- 1,7 – 2,5 мг/кг в сутки в альтернирующем режиме при переходе на альтернирующий курс стероидной терапии, длительность курса 11-12 месяцев

Лечение стероидзависимого и часто рецидивирующего НС

- у детей со СЗ НС и ЧР НС, развитии выраженных побочных эффектов стероидной терапии, показано проведение альтернативной иммуносупрессивной терапии
- наиболее эффективными при СЗ и ЧР НС являются ингибиторы кальциневрина

Лечение СЗ ЧР НС (альтернативная иммунносупрессивная терапия, ингибиторы кальциневрина)

- циклоспорин А (ЦсА) – способен подавлять транскрипцию РНК интерлейкина-1 и за счет этого угнетать патологическую активность Т-лимфоцитов
- лечение ЦсА начинают после достижения ремиссии в условиях приеме преднизолона и переходе на альтернирующий курс. При сохранении ремиссии НС на фоне приема ЦсА постепенно преднизолон отменяют

Лечение СЗ и ЧР НС
Ингибиторы кальциневрина

- доза ЦсА - 4-6 мг/кг/сутки в два приема
- контроль концентрации ЦсА два раза в сутки, утром (до приема препарата) и вечером
- длительность терапии не менее 2-х лет
- контроль СКФ
- эффективность ЦсА при НС – 80-90%

Лечение СЗ и ЧР НС
Ингибиторы кальциневрина

- побочные действия ЦсА: нефротоксичность, гепатотоксичность, гиперурекемия, гипертрихоз, гиперкалиемия, гипомагниемия, гиперплазия десен
- при снижении СКФ на 30% дозу ЦсА уменьшают вдвое, при снижении СКФ на 50% и более - ЦсА отменяют
- при лечение ЦсА более 2,5-3 лет необходимо проведение нефробипсии с целью исключения циклоспориновой токсичности

Лечение СЗ и ЧР НС
Ингибиторы кальциневрина

такролимус

- назначается в дозе 0,1 мг/кг/сутки в два приема
- по механизму действия сходен с ЦсА
- проводится контроль концентрации в крови
- эффективность 60%-80%

Лечение СЗ и ЧР НС
Микофенолата мофитил

микофенолата мофитил(ММФ) используют при ЦсА-зависимости или ЦсА-токсичности

- 20-30 мг/кг/сутки или 1200 мг/м², не более 2000 мг/сутки в два приема
- длительность лечения ММФ не менее 12 месяцев

Лечение СЗ и ЧР НС
Микофенолата мофетил

побочные действия ММФ

- дисфункция желудочно-кишечного тракта
- лейкопения

эффективность 30-40%

Лечение СЗ и ЧР НС
Алкилирующие агенты

- циклофосфамид 2 мг/кг/сутки, длительность курса 8-12 недель, максимальная кумулятивная доза 168 мг/кг
- хлорамбуцил 0,1-0,2 мг/кг/сутки, длительность курса 8-12 недель, максимальная кумалятивная доза – 11,2 мг/кг
- терапия проводится после достижения ремиссии НС на фоне перорального приема преднизолона с постепенной его отменой

Лечение СЗ и ЧР НС
Алкилирующие агенты

Побочные действия алкилирующих агентов

- цитопения
- инфекции
- токсическое поражение печени
- геморрагический цистит
- гонадотоксичность

Лечение СЗ и ЧР НС . Ритуксимаб

- ритуксимаб является генно-инженерным (синтетическим) моноклональным антителом к CD20 лимфоцитам
- показания к назначению: неэффективность предшествующих методов лечения, в случае тяжелых побочных эффектов стероидной и иммуносупрессивной терапии
- вводится внутривенно в дозе 375 мг/м² еженедельно в течение 2-4 недель
- данные об эффективности немногочисленные

Лечение стероидрезистентного (СР) НС
Причины стероидрезистентности

- первичные: ФСГС, МКГН, IgA-нефропатия, мембранозная нефропатия, врожденный НС (финский тип), инфантильный НС (диффузный мезангиальный склероз), семейный НС (ФСГС)

- вторичный: при системный заболеваниях соединительной ткани и системных васкулитах, при инфекциях (гепатит В и С, малярия, сифилис и т.д.), синдромальный НС (при болезни Дениса – Драша, Фрайзера и др.), при амилоидозе

Лечение стероидрезистентного (СР) НС
Причины СР НС

- учитывая причины СР НС при контстатации стероидрезистентности показано проведение биопсии почки.
- если до лечения кортикостероидами или при констатации стероидрезистентности есть предположение о генетически детерминированном НС показано проведение молекулярно-генетического исследования

Лечение стероидрезистентного (СР) НС

- при констатации стероидрезистентности при НС используют ингибиторы кальциневрина (циклоспорин А)
- при отсутствии эффекта от КНИ используют микофенолата мофитила
- рекомендовано проведение терапии сверхвысокими дозами Метилпреднизолона 30 мг/кг, не более 1000 мг внутривенно или комбинирование терапии различными иммуносупрессантами

2.3 Нефротический синдром у детей Лечение (часть 3). Посиндромная терапия. Диспансерное наблюдение

доцент, к.м.н. Авдеенко Нина Владимировна

Кафедра педиатрии и детских инфекционных болезней
педиатрический факультет

Сеченовский Университет

Москва, Россия

Лечение НС. Посиндромная терапия

Отечный синдром

при гиповолемии

- альбумин 20% - 5 мл/кг
- диуретики: фуросемид 1-4 мг/кг

в отсутствии гиповолемии – фуросемид без инфузионной терапии

Лечение НС. Посиндромная терапия

Отечный синдром: при рефрактерных отеках назначают

- Спиролактон (верошпирон) – 1-3,3 мг/кг/сутки 1-3 раза в сутки (до 100 мг/сутки)

или

- Гидрохлортиазид 1-2 мг/кг/сутки, до 50 мг/сутки 1 раз в сутки

Лечение НС. Посиндромная терапия

Антикоагулянтная и антиагрегантная терапия

- далтепарин натрия (низкомоллекулярный гепарин) 100МЕ/кг в сутки под контролем анти—ХА (должен поддерживаться в пределах 0,2-0,4 МЕ/мл)
- гепарин 100-150 Ед/кг/сутки

Лечение НС. Посиндромная терапия

Гипотензивная и нефропротективная терапия

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

- фозиноприл 0,1-0,6 мг/кг/сутки до 40мг/сутки – 1 раз/сутки
- эналаприл 0,1-0,6 мг/кг/сутки -1-2 раза в сутки

Лечение НС. Посиндромная терапия

Гипотензивная и нефропротективная терапия

блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА)

- лозартан 0,7 – 1,4 мг/кг/сутки – 1 раз в сутки

Лечение НС. Посиндромная терапия

Гипотензивная и нефропротективная терапия

блокаторы медленных кальциевых каналов

- амлодипин 0,06-0,3 мг/кг/сутки -1-2 раза в сутки

Лечение НС. Инфекционные осложнения

- антибактериальная терапия проводится при развитии бактериальных осложнений с учетом активности, локализации, высеваемой флоры и функционального состояния почек
- при развитии ветряной оспы или опоясывающего лишая у ребенка с НС назначается ацикловир

Лечение НС

Детям, получающим кортикостероидную терапию

- с целью профилактики развития остеопороза назначают колекальциферол (витамин Д3) 1000-3000 МЕ/сутки + препараты кальция 1000-1500 мг/сутки
- с целью профилактики язвенных осложнений со стороны желудка и 12-перстной кишки назначают ингибиторы протоновой помпы - омепразол

Контроль побочного действия используемых препаратов

контроль побочного действия глюкокортикоидов

- контроль веса и роста ребенка
- контроль АД, ЧСС
- клинический анализ крови
- общий анализ мочи
- определение суточной экскреции белка

Контроль побочного действия используемых препаратов

контроль побочного действия глюкокортикоидов

- биохимические показатели крови (калий, натрий, хлор, кальций, амилаза, АЛТ, АСТ, ГГТ, холестерин, триглицериды, сахар)
- ЭКГ
- ФЭГДС (через 1 месяц от начала курса преднизолона)
- денситометрия позвоночника через 3 месяца от начала курса кортикостероидов

Контроль побочного действия используемых препаратов

контроль побочного действия глюкокортикоидов

- контроль психического состояния ребенка
- консультация офтальмолога (стероидная катаракта)

Контроль побочного действия используемых препаратов

контроль побочного действия циклоспорина А

- контроль креатинина, мочевины, калия, мочевой кислоты, амилазы, тромбоцитов (1 раз в 10-14 дней)
- контроль концентрации ЦсА в крови (утро, вечер)
- контроль АД и диуреза

Профилактика НС

- на период интеркуррентного заболевания при НС необходимо назначить преднизолон в дозе 0,5-1 мг/кг в сутки на период заболевания с последующей постепенной отменой, так как в качестве провоцирующего фактора обострения НС нередко играет роль респираторная инфекция

Прогноз НС

- прогноз НС зависит от причины его развития, морфологического варианта, своевременного и адекватного лечением, ответа НС на проводимую терапию
- при идиопатическом стероидчувствительном варианте (БМИ) прогноз благоприятен, в 95% случаев отмечается достижение ремиссии без снижения функции почек
- при стероидрезистентном НС при, сохранении активности НС, отмечается развитие терминальной ХПН в среднем в течение 5-10 лет

Диспансерное наблюдение

- дети с НС наблюдаются нефрологом
- проводится контроль активности НС, функционального состояния почек, побочного действия проводимой терапии
- необходимо исключение инсоляции, переохлаждений
- ограничиваются физические нагрузки, рекомендованы занятия лечебной физкультурой

Диспансерное наблюдение

- активное наблюдение и лечение
- профилактика рецидивов заболевания
- своевременное выявление активности процесса
- контроль за функциональным состоянием почек
- проведение реабилитационных мероприятий
- санация очагов хронической инфекции

Диспансерное наблюдение

- контроль общего анализа мочи и суточной протеинурии (альтернатива альбумин/креатининовый коэффициент)
- контроль функционального состояния почек (мочевина, креатинин, электролиты, скорость клубочковой фильтрации)
- контроль АД
- ведение родителями дневника проводимой терапии и контроля состояния ребенка и лабораторных показателей
- наблюдение нефролога по месту жительства
- контроль УЗИ почек
- контроль ФЭГС, проведение денситометрии, ЭКГ, консультация окулиста

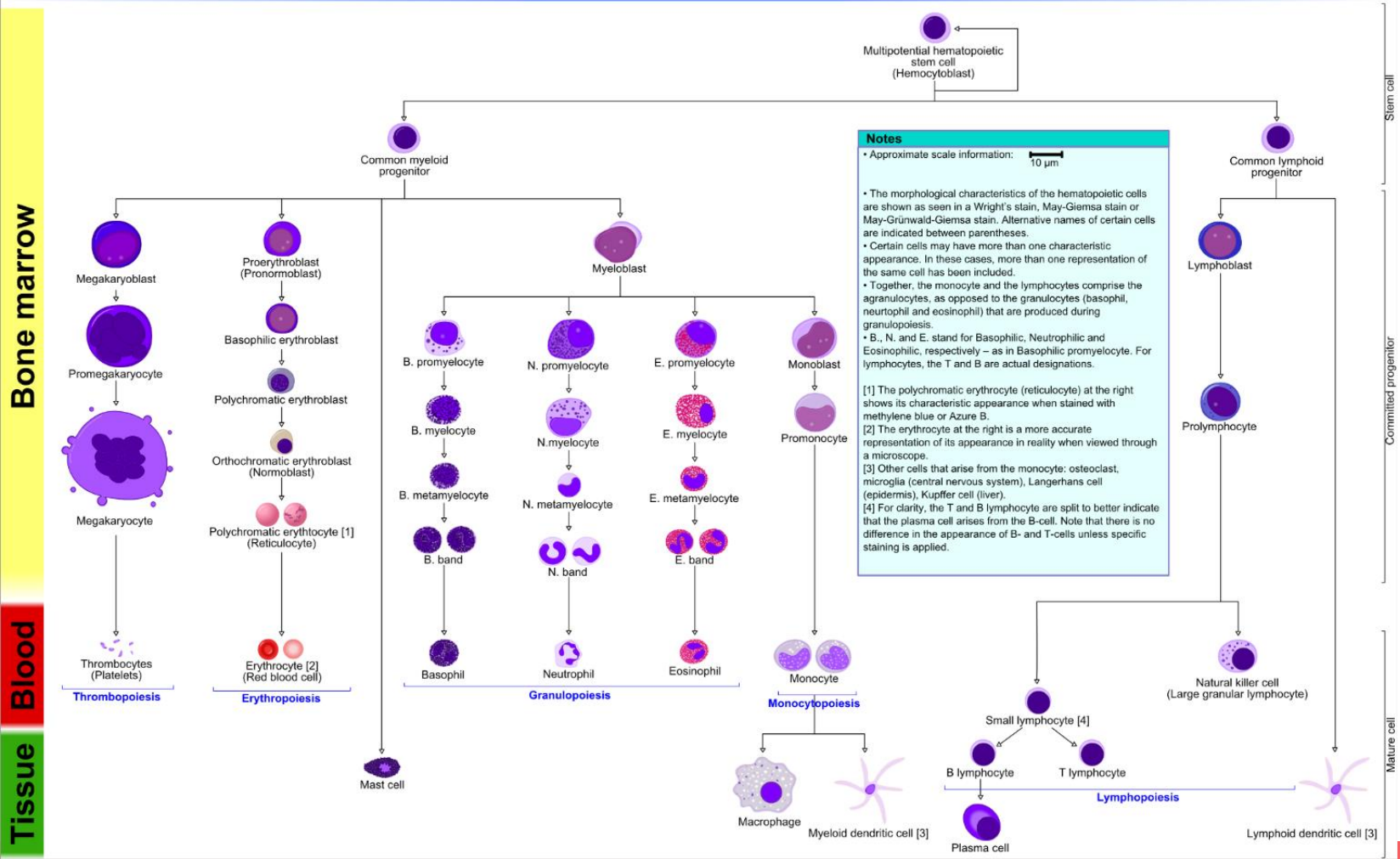
СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

Острые лейкозы у детей

Оглавление

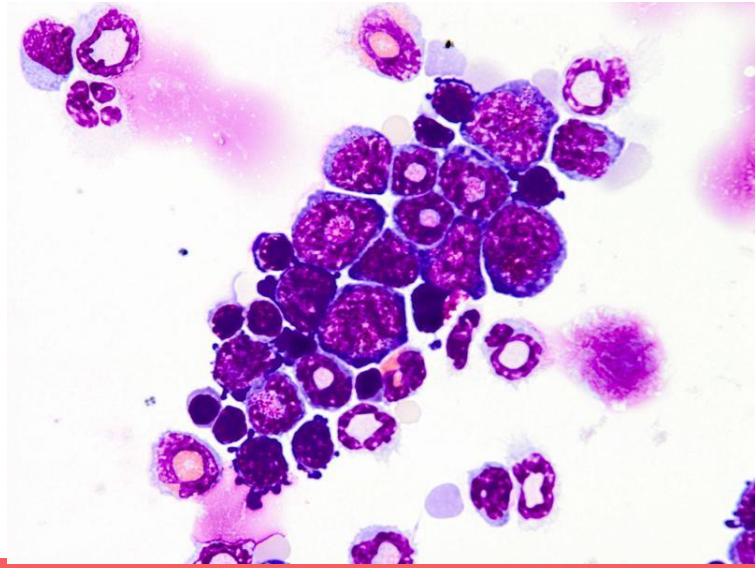
- Гемопоэз
- История изучения
- Патогенез
- Острый лимфобластный лейкоз
- Острый миелобластный лейкоз
- Педиатрические миелодиспластические синдромы
- Лабораторная и инструментальная диагностика
- Лечение
  - Порты и туннелированные катетеры
  - Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Hematopoiesis in humans



Гемопоэтическая стволовая клетка (ГСК)

- родоначальник всех без исключения клеток крови
- закладывается только в эмбриогенезе и расходуется последовательно
- способна выходить из костного мозга общий кровоток и возвращаться обратно (homing effect)
- несет на себе маркер CD 34 (+,-)

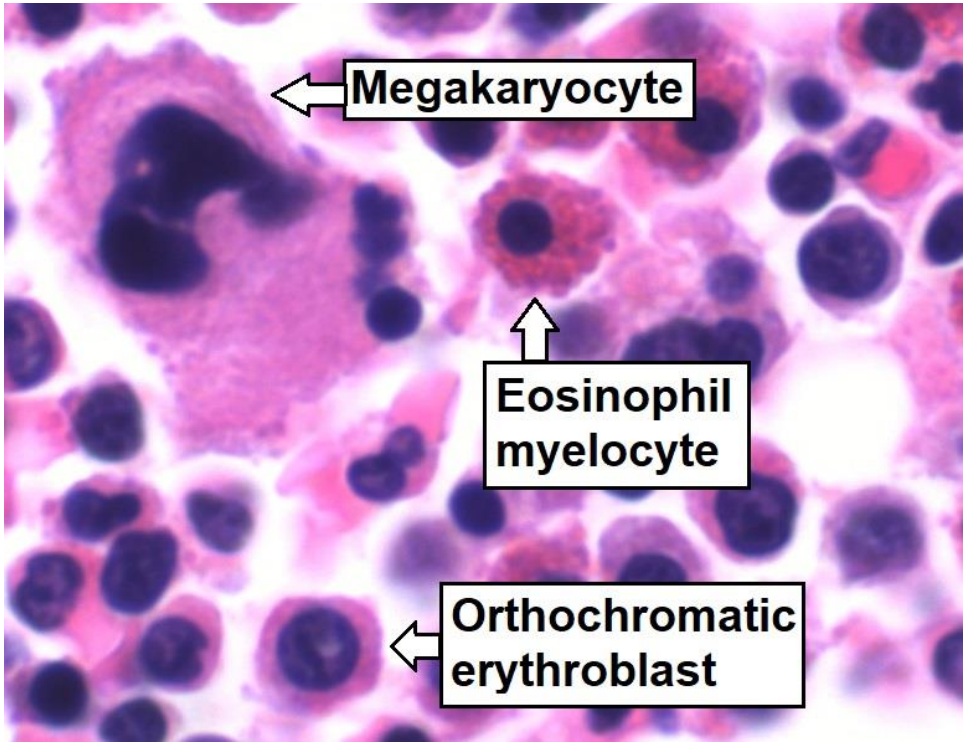


- нормальное кроветворение поликлональное, т. е. осуществляется одновременно многими клонами
- продолжительность жизни клона - в основном не превышает 1 месяц
- клональный состав кроветворной ткани полностью меняется в течение 1-4 месяцев
- постоянная замена клонов объясняется истощением пролиферативного потенциала стволовой кроветворной клетки

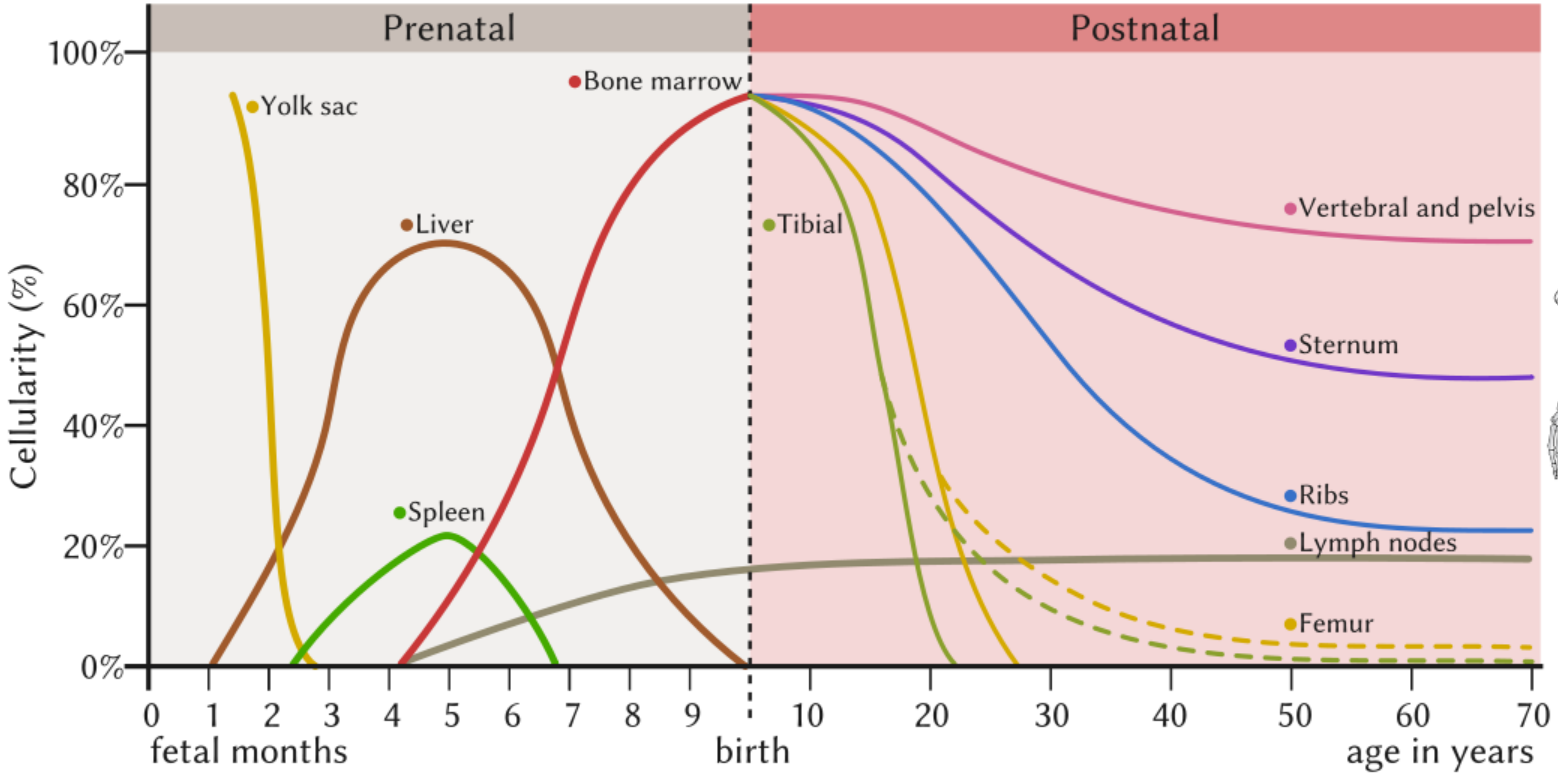


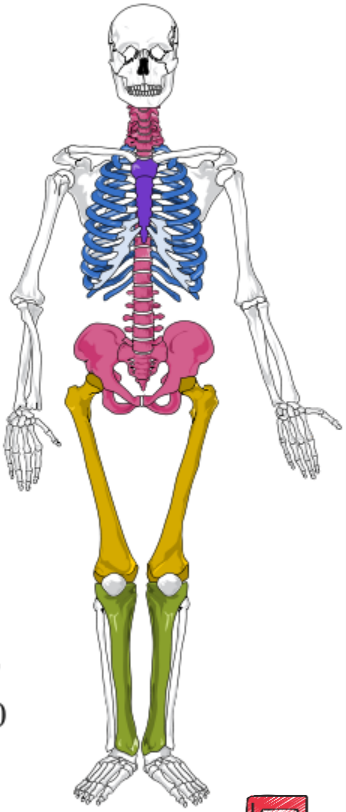
Задача: образование клетек

- нужного вида
- в нужном месте
- в нужное время



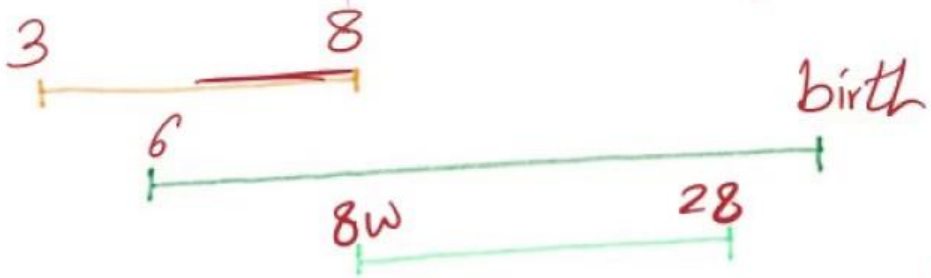
HEMATOPOIESIS



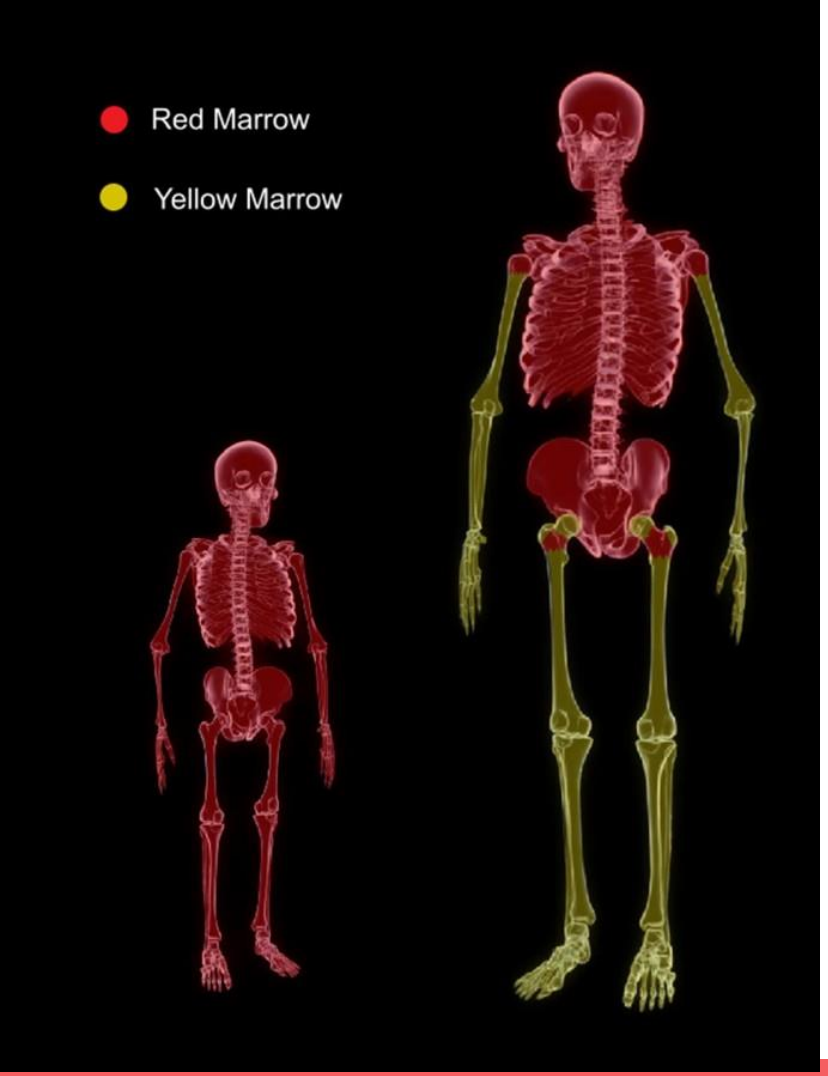


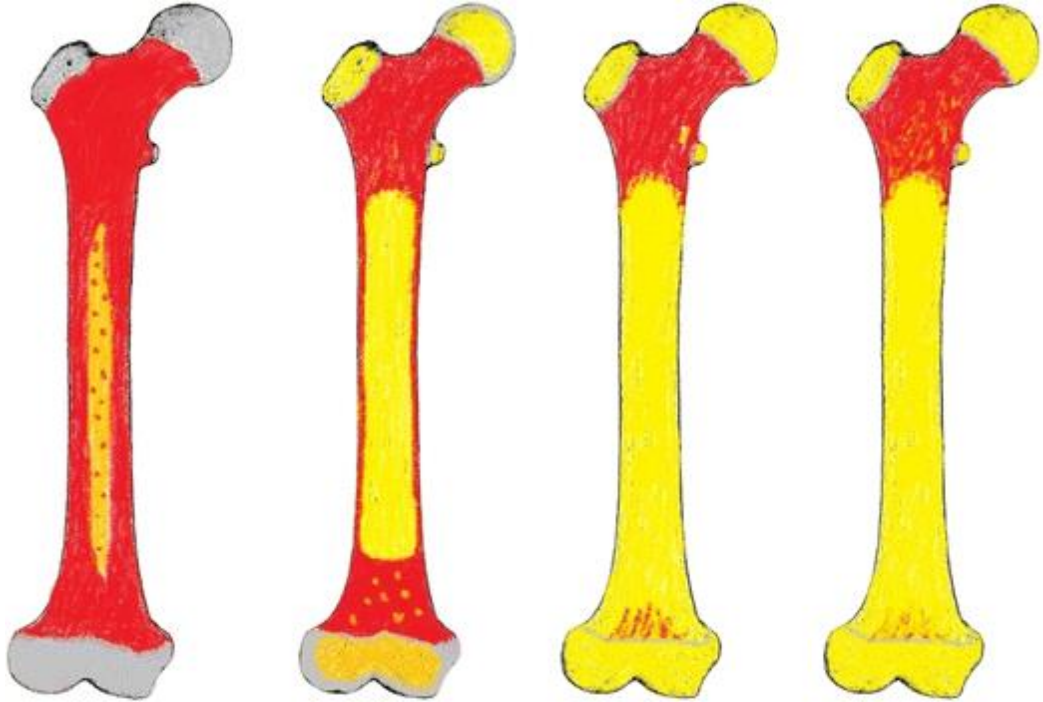
You Love a Smart Bunny

Yolk sac	Liver	Spleen	Bone marrow
3-8 weeks	6 w → birth	8 w → 28 w	18 w → adult






Red Marrow
Yellow Marrow


0-1 years
1-5 years
5-10 years
10-16 years

Лейкоз

Лейкоз представляет собой злокачественное заболевание, характеризующееся производством избыточного количества незрелых или аномальных клеток крови, что в конечном итоге приводит к подавлению производства нормальных клеток крови и вызывает симптомы, связанные с цитопенией.



Классификация

- **Острые лейкозы**
  - Острый лимфобластный лейкоз
  - Острый миелобластный лейкоз
- **Хронические лейкозы**
  - Хронический лимфоцитарный лейкоз
  - Хронический миелоцитарный лейкоз
- **Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз**
- **Педиатрические миелодиспластические синдромы**

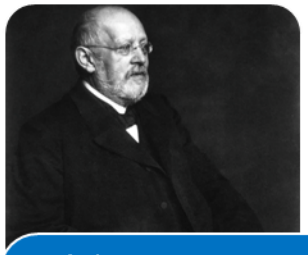
Классификация



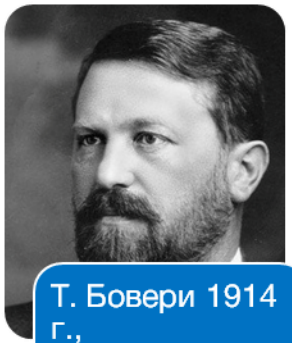
Ф.Ньюманн
- 1877-1878 г.
- лейкоз берет свое начало из костного мозга, ввел термин миелоидный лейкоз



П. Эрлих
- 1877 г.
- разделил виды лейкоцитов



В. Эбштейн
- 1889 г.
- ввел термин «острый лейкоз»



Т. Бовери 1914 г.,

предположил роль хромосомных мутаций в генезе лейкоза

1960 г. Филадельфийская хромосома

Острые лейкозы

опухолевое поражение кроветворной системы, морфологической основой которого выступают незрелые (бластные) клетки, вытесняющие нормальные гемопоэтические ростки

злокачественное гематологическое заболевание, при котором доля бластных клеток в костном мозге превышает 20-25%

бластные, незрелые формы клеток инфильтрируют другие ткани и служат причиной развития недостаточности функции костного мозга



Патогенез

- соматическая мутация клеток-предшественниц кроветворной или лимфоидной ткани
- нарушение пролиферации клеток с сохранением дифференцировки (доброкачественный опухолевый рост)
- вторичные мутации, связанные с нестабильностью клеточного генома
- нарушение пролиферации и дифференцировки (злокачественный опухолевый рост)
- накопление массы опухолевых клеток, угнетение нормального кроветворения и иммунитета, прогрессия опухолевого роста
- развернутая клиническая картина

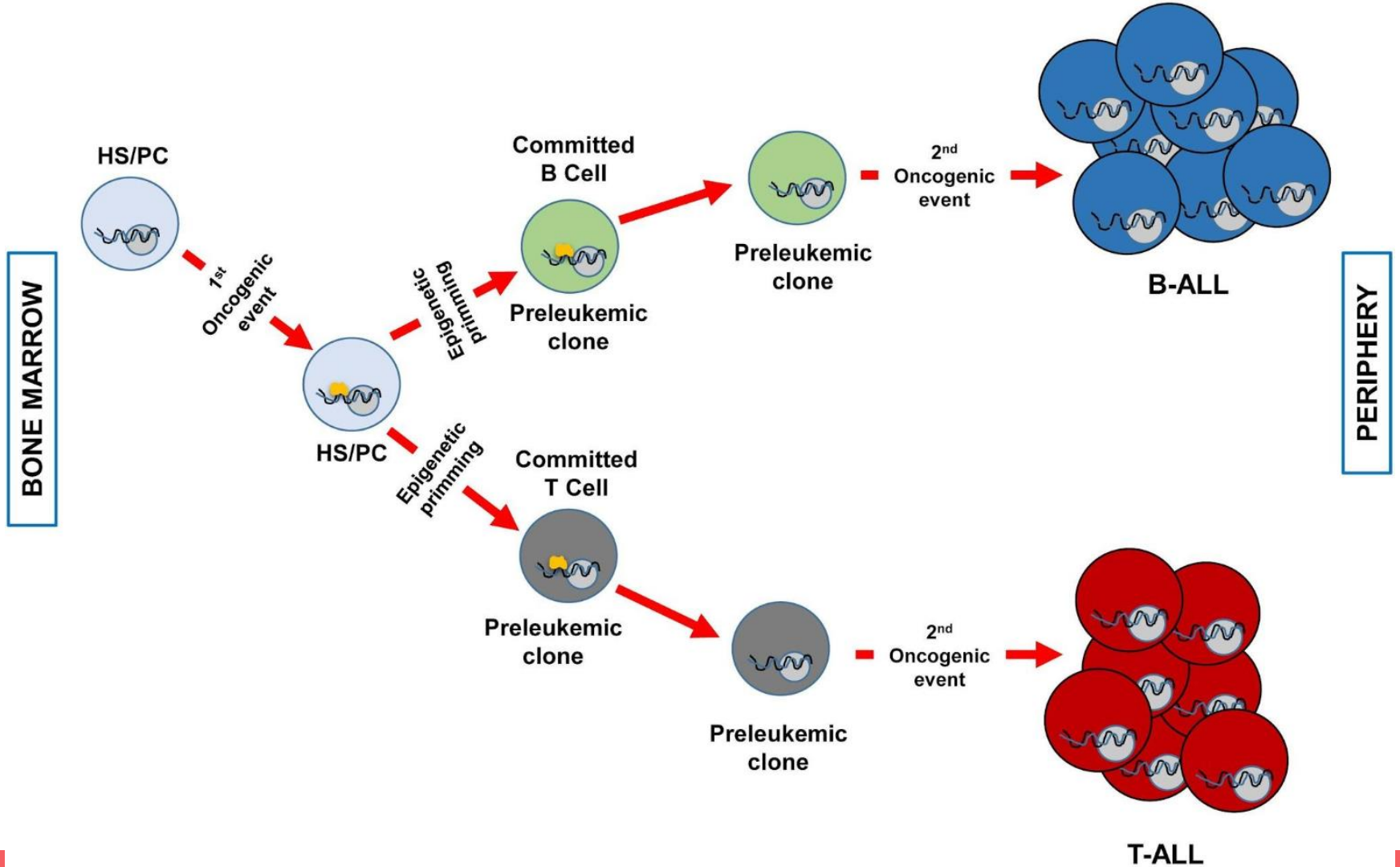


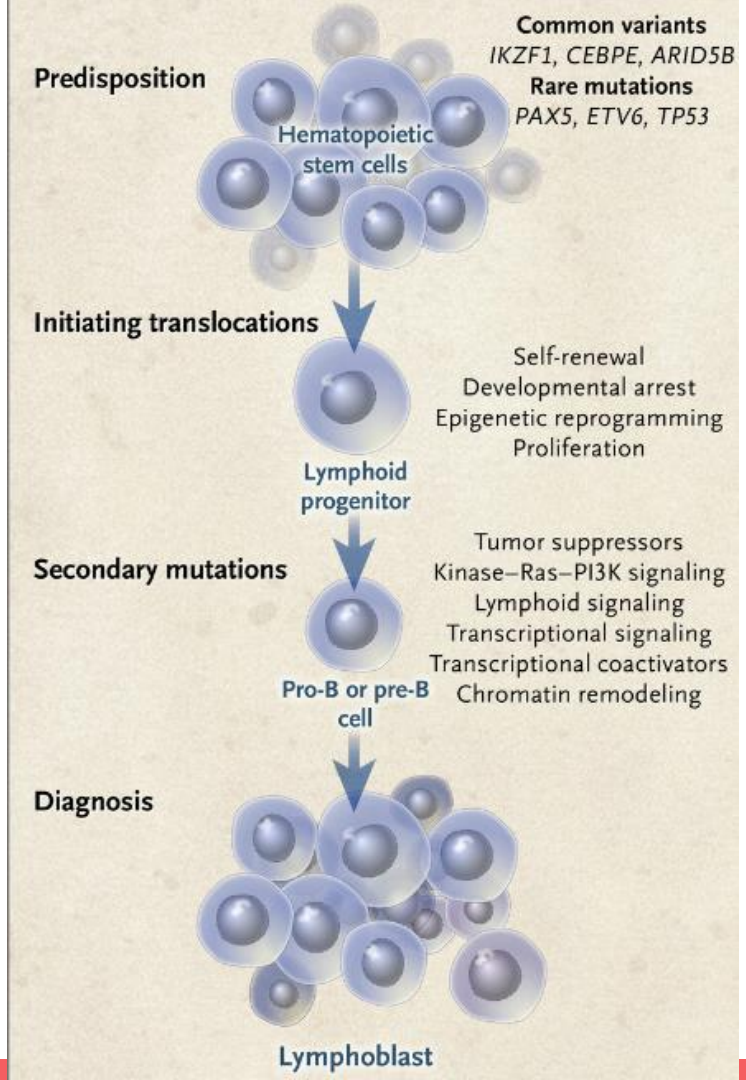
- частный случай транслокации, приводящей к опухолевой трансформации - t[9;22]
- это транслокация и слияние онкогенов Abl и Bcr, локализованных в 9-й и 22-й хромосомах соответственно
- приводит к синтезу нового типа тирозинкиназы, определяющей неконтролируемую пролиферацию клетки
- данную транслокацию называют филадельфийской хромосомой (Ph) и обнаруживают у подавляющего большинства больных хроническим миелолейкозом, а также у некоторых больных острым лимфолейкозом



- специфические генетические изменения обнаружены более чем в 90% бластных клетках
- характер мутации в бластной клетке определяет прогноз и дальнейшую тактику (группа заболеваний)
- **В большинстве случаев** - соматические мутации в постнатальном периоде
- **Редко** - мутации в антенатальном периоде




BONE MARROW
HS/PC
1st Oncogenic event
HS/PC
Epigenetic primming
Committed B Cell
Preleukemic clone
Preleukemic clone
2nd Oncogenic event
B-ALL
Epigenetic primming
Committed T Cell
Preleukemic clone
Preleukemic clone
2nd Oncogenic event
T-ALL
PERIPHERY

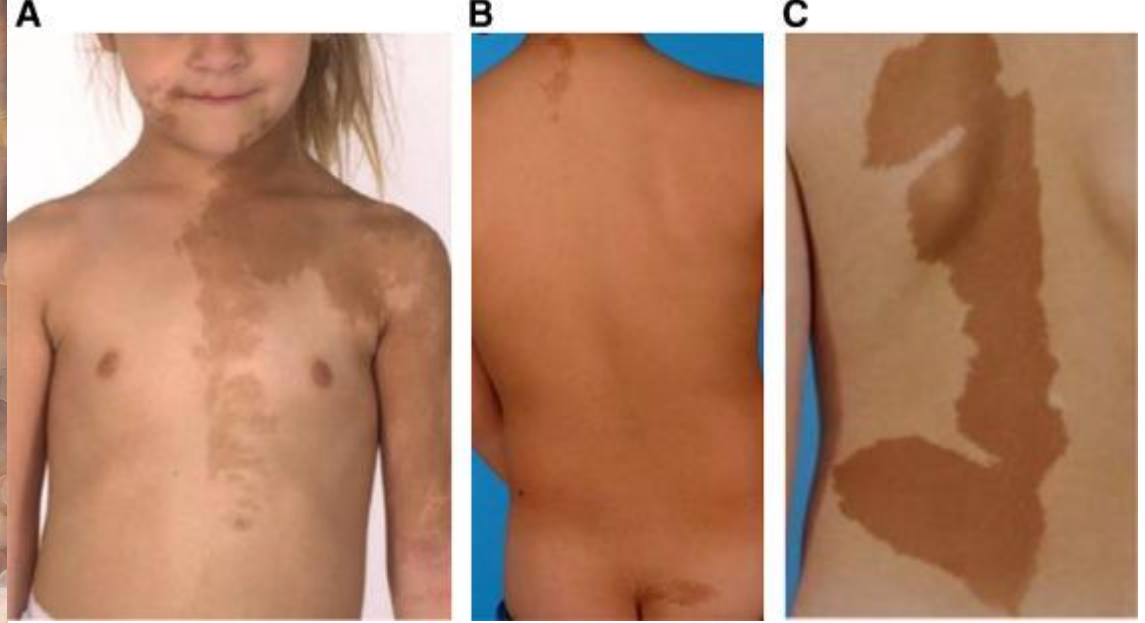

Predisposition
Common variants
IKZF1, CEBPE, ARID5B
Rare mutations
PAX5, ETV6, TP53
Hematopoietic stem cells
Initiating translocations
Self-renewal
Developmental arrest
Epigenetic reprogramming
Proliferation
Lymphoid progenitor
Secondary mutations
Tumor suppressors
Kinase–Ras–PI3K signaling
Lymphoid signaling
Transcriptional signaling
Transcriptional coactivators
Chromatin remodeling
Pro-B or pre-B cell
Diagnosis
Lymphoblast

Этиология

Точные причины развития ОЛ неизвестны. Рассматривается возможная роль различных предрасполагающих факторов (генетических, вирусных, радиация, химическое и физическое воздействие и др.)

По современным представлениям в основе патогенеза ОЛЛ лежит мутация стволовой кроветворной клетки, которая приводит к потере способности к нормальной клеточной дифференцировке и нарушениям в процессах пролиферации и апоптоза.




A
B
C

Вероятность развития лейкозов увеличивается при следующих генетически обусловленных заболеваниях: врожденная агаммаглобулинемия, синдром Швахмана-Даймонда, атаксия-телеангиоэктазия, синдром Луи-Фраумени, нейрофиброматоз, анемия Даймонда – Блекфана, тяжелая врожденная нейтропения, анемия Фанкони, синдром Дауна, синдром Блума.

Анемия Фанкони (≠ синдром Фанкони)

CENTOGENE
THE RARE DISEASE COMPANY

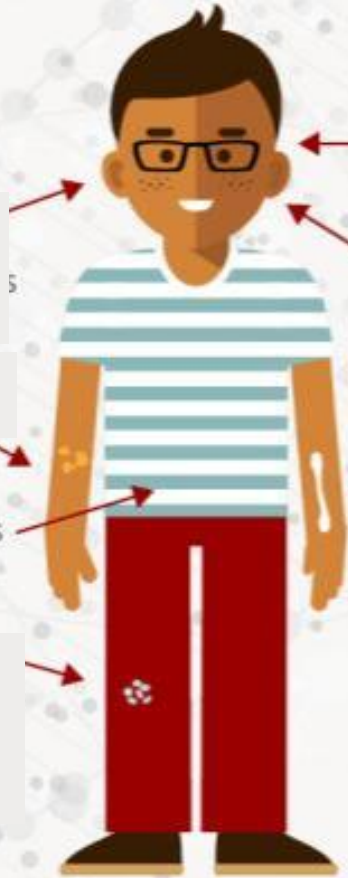
Симптомы

Низкопосаженные уши, частые отиты +/- глухота

Гипопигментация

Аномалии стр. почек

Апластическая анемия (3 ростка)

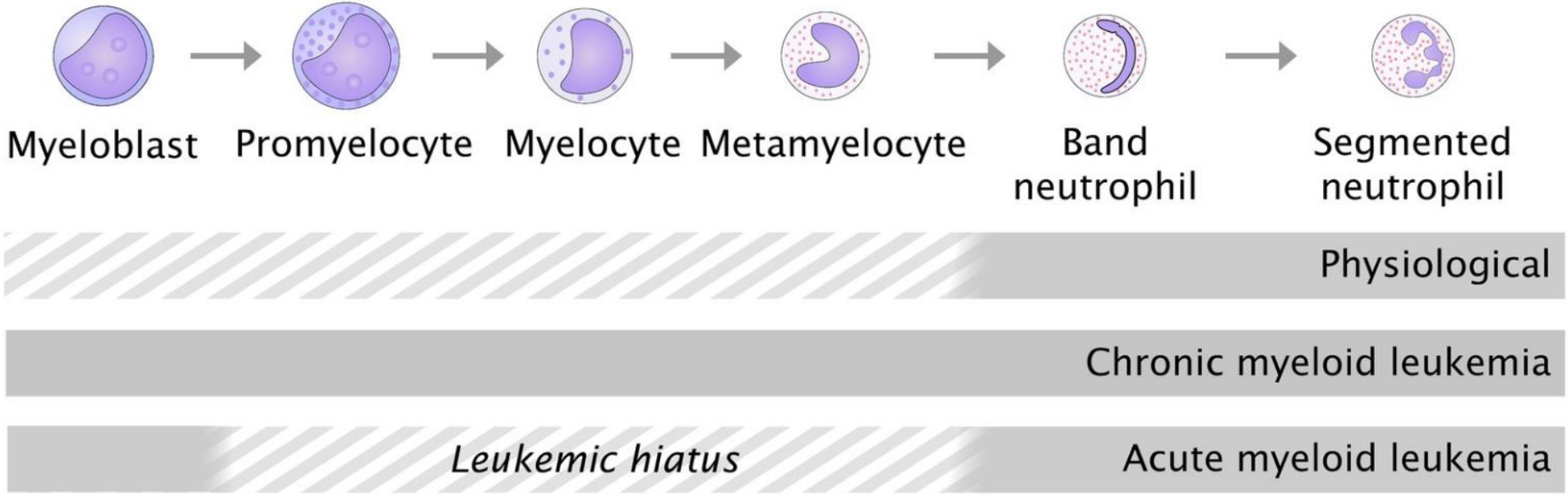


Страбизм и др. аномалии глаз

Веснушки

Гипоплазия лучевых костей

Аномалии или отсутствие больших пальцев


Myeloblast
Promyelocyte
Myelocyte
Metamyelocyte
Band neutrophil
Segmented neutrophil
Physiological
Chronic myeloid leukemia
Leukemic hiatus
Acute myeloid leukemia

Некоторые различия между острыми и хроническими лейкозами

Критерий	Острый лейкоз (ОМЛ, ОЛЛ)	Хронический лейкоз (ХМЛ, ХЛЛ)
Возрастная группа	Чаще у детей и подростков	В основном четвертое, пятое и шестое десятилетие жизни
Соотношение полов	М : Ж = 2 : 1	М : Ж = 1 : 1
Латентный период	От недель, до нескольких месяцев	От нескольких месяцев до нескольких лет
Основные синдромы	Анемическая (гемическая) гипоксия, лихорадка, инфекции, геморрагический синдром, нейролейкемия	Неясная симптоматика, потеря веса, синдром «плюс-ткани». Может быть анемическая (гемическая) гипоксия
Органомегалия	Печень, селезенка и лимфоузлы увеличены в 70-80% случаев, степень увеличения средняя	При ХМЛ, практически, всегда умеренная или значительная спленомегалия. Значительное увеличение лимфоузлов при ХЛЛ

Острый лимфобластный лейкоз

Группа злокачественных заболеваний кроветворной системы

Неконтролируемая пролиферация опухолевого клона лимфобластов

Лимфобласты в ККМ не менее 25% от других ядерных клеточных элементов

Возможно вовлечение других органов помимо ККМ

 Без лечения - летально 

Эпидемиология

30-40% всех злокачественных новообразований

13-20 на 100 тыс.

чаще болеют мальчики (1,4:1) с пиком заболеваемости в 2 -5 лет

острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) - 75-80%

острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) - 15-17%

недифференцированный - 1-3%

выживаемость при ОЛЛ – более 90%

выживаемость при ОМЛ – 65-70%

Эпидемиология

ОЛЛ составляет около 25 % от всех злокачественных опухолей у пациентов в возрасте до 18 лет и является самым частым онкологическим заболеванием детского возраста. Заболеваемость составляет около 4 на 100 000 детского населения. Пик заболеваемости ОЛЛ у детей приходится на дошкольный возраст (2 – 5 лет при медиане 4,7 года). Несколько чаще болеют мальчики – соотношение 1,6:1 для В-линейного и 4:1 для Т-линейного ОЛЛ

Эпидемиология

Считается, что ОМЛ заболевает в среднем 3-5 человек на 100 тыс. населения в год. При этом заболеваемость резко возрастает в возрасте старше 60 лет и составляет 12-13 человек на 100 тыс. у людей в возрасте старше 80 лет. Медиана возраста этого заболевания составляет 65 лет. Эпидемиология ОМЛ среди детского населения в Российской Федерации изучена недостаточно. Острый миелоидный лейкоз встречается в 20% - от всех острых лейкозов у детей, составляет 6% от всех опухолей у детей. Новые случаи ОМЛ составляют 0,7 - 1,2/100.000 в год

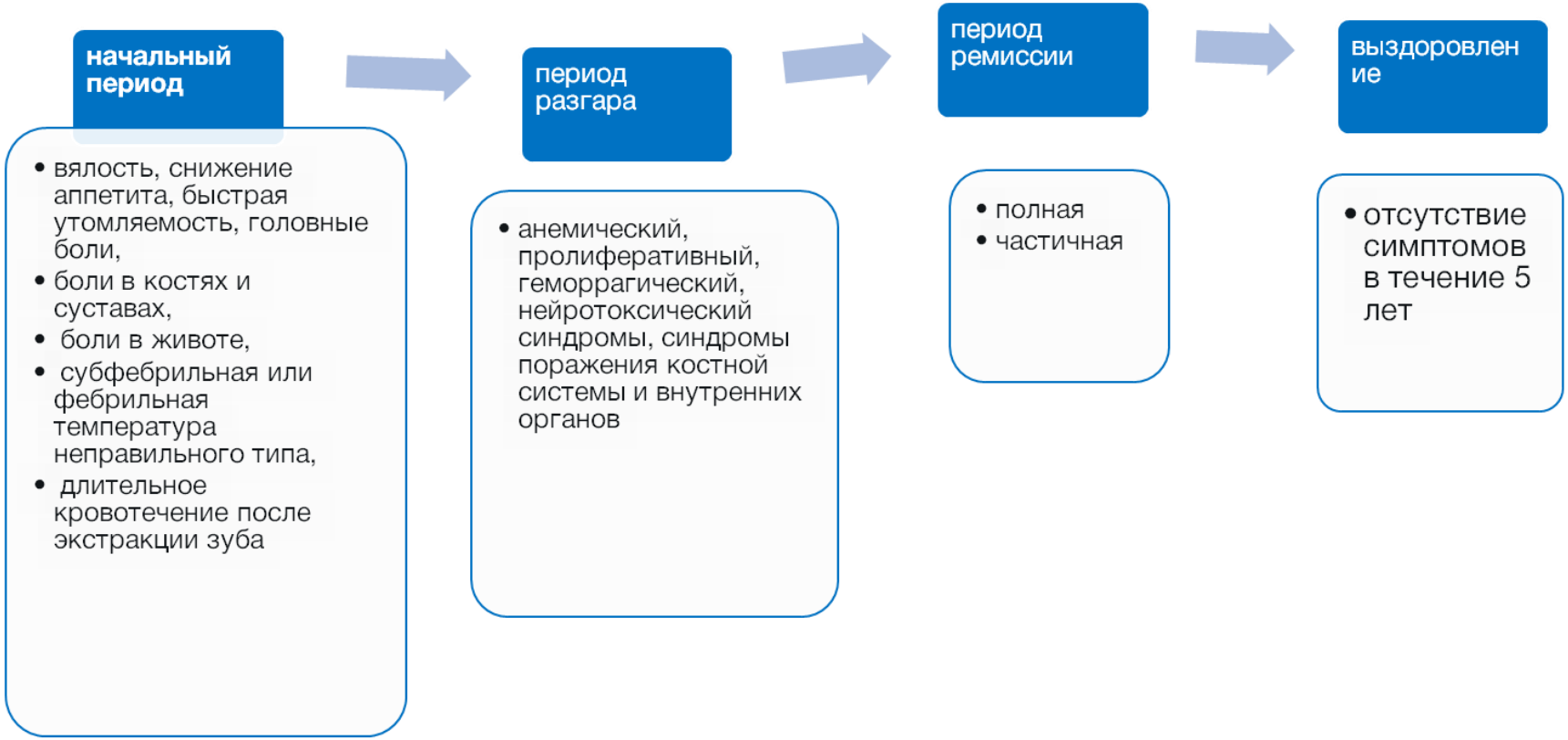
Классификация: ОЛЛ

Т-клеточный

В-клеточный

О-клеточный (неидентифицированный)

Клинические проявления



Минимальная резидуальная болезнь

- это популяция опухолевых клеток, оставшаяся в организме после достижения клинико-гематологической ремиссии (количество бластов в миелограмме менее 5%)
- основная причина рецидива болезни
- отслеживается цитогенетическими методами

Системные эффекты цитокинов	лихорадка	ночной пот
	усталость	зуд
	тошнота	недомогание
Инфильтрация красного костного мозга	**анемия**	бледность, вялость, снижение толерантности к физ. нагрузке, головокружение
	тромбоцитопения	экхимозы, петехии, кровотечения со слизистых
	нейтропения	повторные, тяжелые инфекции, необычные инфекции (кандидоз),лихорадка
Инфильтрация костной ткани и спинного мозга	боли в суставах, костях, спине, ногах, отказ вставать на ноги	
Инфильтрация ретикулоэндотелиальной системы	гепатомегалия	лимфаденопатия свистящие хрипы ортопноэ
	спленомегалия	новообразование средостения стридор

Редкие проявления

- головная боль - поражение ЦНС (менее 5%) ведет к повышению внутричерепного давления – головная боль, рвота, слабость, ригидность затылочных мышц, реже – поражение черепных нервов
- на ранних этапах в виде астеноневротического и астеновегетативного синдромов, на поздних стадиях - в виде нейролейкоза.
- синдром верхней полой вены (одышка, сиплый голос, кашель, цианоз, одутловатость шеи, верхних конечностей, верхней половины грудной клетки)

- поражения слюнных желез - синдром Микулича
- пневмониеподобный синдром
- кардиоваскулярные расстройства
- увеличение почек
- новообразования средостения (диф. диагноз с неходжскинской лимфомой)
- опухолевое поражение яичек

Острый миелобластный лейкоз

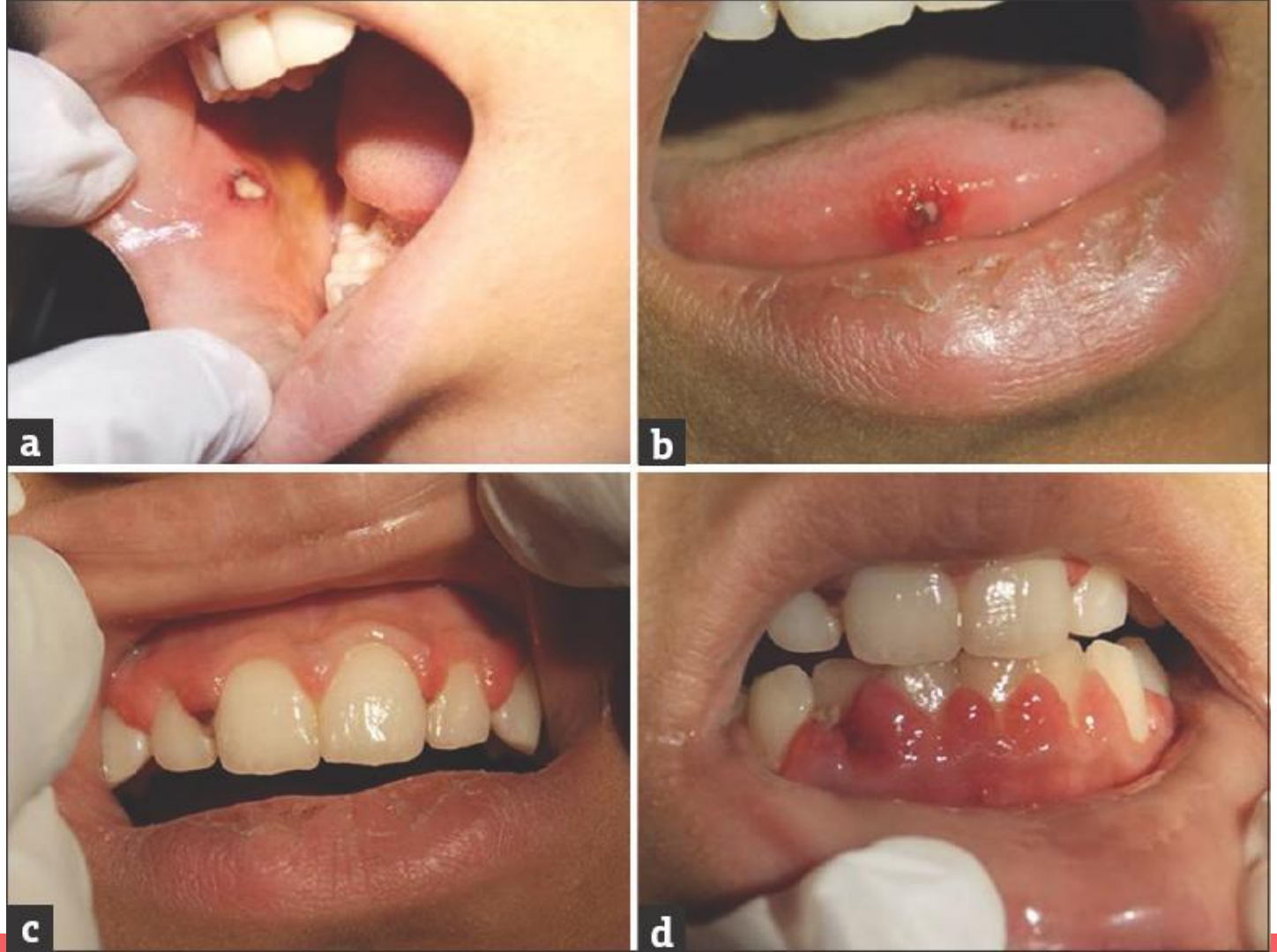
то клональное опухолевое заболевание кроветворной ткани, связанное с мутацией в клетке-предшественнице гемопоэза, следствием которой становится блок дифференцировки и бесконтрольная пролиферация незрелых миелоидных клеток

FAB (1976 г.)

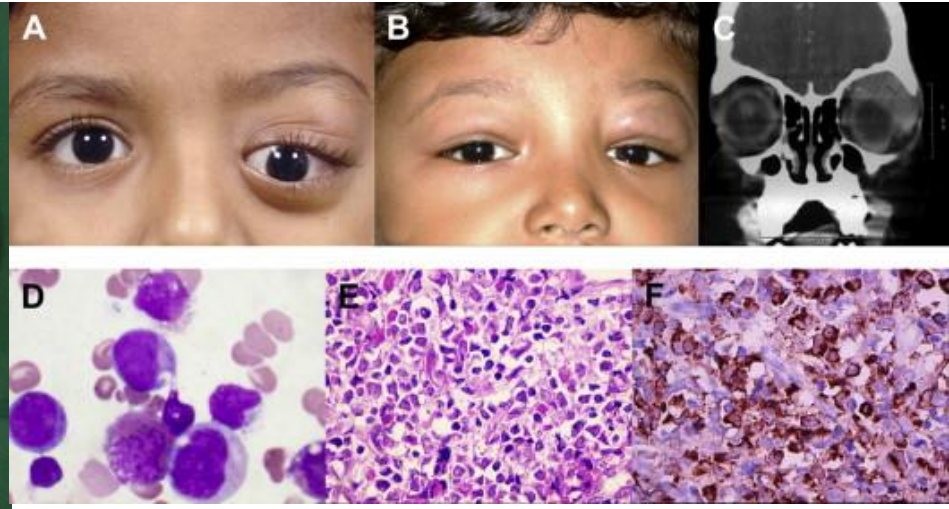
- M0 — острый недифференцированный лейкоз;
- M1 — ОМЛ без признаков созревания;
- M2 — ОМЛ с признаками созревания;
- M3 — острый промиелоцитарный лейкоз;
- M4 — острый миеломонобластный лейкоз;
- M4Eo — острый миеломонобластный лейкоз с избытком эозинофилов;
- M5a — острый монобластный лейкоз без созревания;
- M5b — острый монобластный лейкоз с созреванием;
- M6 — острый эритробластный лейкоз;
- M7 — острый мегакариобластный лейкоз.

ВОЗ (2017 г.)

- **ОМЛ с неслучайно встречающимися генетическими аномалиями:**
- ОМЛ с t (8;21) (q22; q22); *RUNX1-RUNX1T1* ;
- ОМЛ с inv (16) (p13.1; q22) или t (16; 16) (p13.1; q22); *CBFB-MYH11* ;
- острый промиелоцитарный лейкоз с t (15;17) (q22; q12); *PML-RARA* ;
- ОМЛ с t (9;11) (q22; q23); *MLLT3-MLL* ;
- ОМЛ с t (6;9) (p23; q34); *DEK-NUP214* ;
- ОМЛ с inv (3) (q21; q26.2) или t (3;3) (q21; q26.2); *RPN1-EVI1* ; *GATA2* , *MECOM* ;
- ОМЛ (мегакариобластный) с t (1;22) (p13; p13); *RBM15-MKL1* ;
- ОМЛ с *BCR-ABL1* ;
- ОМЛ с мутантным геном *NPM1* ;
- ОМЛ с биаллельной мутацией гена *CEBPA* .
- **ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией**
- **Миелоидные неоплазии, связанные с предшествующей ХТ**
- **ОМЛ, по-другому не специфицированные (NOS)**
- Острый миелобластный лейкоз с минимальной дифференцировкой
- Острый миелобластный лейкоз без созревания
- Острый миелобластный лейкоз с созреванием
- Острый миеломонобластный лейкоз
- Острый монобластный/моноцитарный лейкоз
- Острый эритромиелоз
- Острый мегакариобластный лейкоз
- Острый лейкоз из базофилов
- Острый панмиелоз с миелофиброзом (син.: острый миелофиброз; острый миелосклероз)
- **Миелоидная саркома** (*син.*: экстрамедуллярная миелоидная опухоль; гранулоцитарная саркома; хлорома)
- **Миелоидные опухоли, связанные с синдромом Дауна**
- Транзиторный аномальный миелопоэз (*син.*: транзиторное МПЗ)
- Миелоидный лейкоз, связанный с синдромом Дауна
- **Опухоль из плазмацитоидных дендритных клеток**
- **Острые лейкозы неопределенной линии дифференцировки**
- Острый недифференцированный лейкоз
- Острый лейкоз смешанного фенотипа с t(9;22)(q34;q11.2); *BCR-ABL1*
- Острый лейкоз смешанного фенотипа с t(v;11q23.3); реаранжировка гена *KMT2A* (ранее – *MLL*)
- Острый лейкоз смешанного фенотипа, B/миелоидный, NOS
- Острый лейкоз смешанного фенотипа, T/миелоидный, NOS
- Острый лейкоз смешанного фенотипа NOS*


a
b
c
d




A
B
C
D
E
F

Некоторые особенности

- ОЛЛ у детей до 1 года - гиперлейкоцитоз
- Т клеточный ОЛЛ – инфильтрация тимуса (увеличение средостения), одышка, особенно в положении лежа
- ОМЛ (промиелоцитарный тип) – очень часто кровотечения, кровоизлияние в ЦНС и ДВС синдром
- синдром Дауна + ОМЛ = изолированная тромбоцитопения

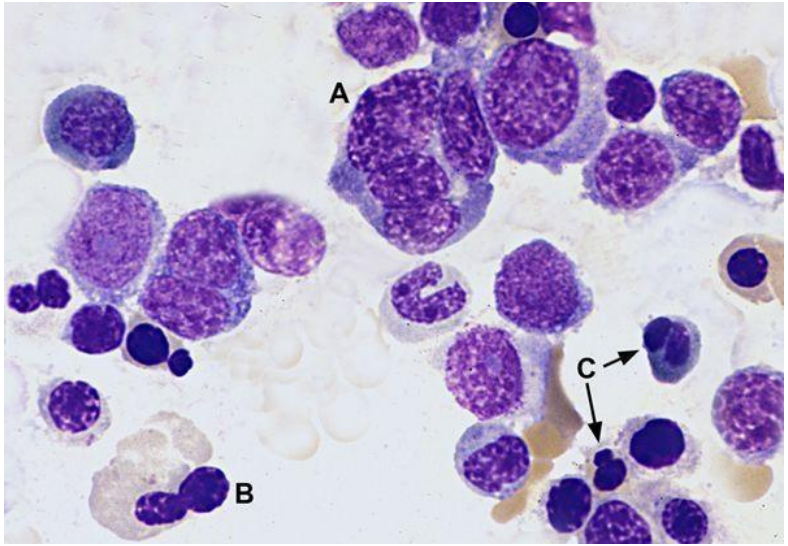
Педиатрические миелодиспластические синдромы

Разнообразная группа клональных заболеваний костного мозга, характеризующихся периферической цитопенией, диспластическими изменениями в костном мозге и неэффективным кроветворением.

Их часто называют "прелейкемией" из-за их склонности к трансформации в ОМЛ.

Редко встречается в детском возрасте, с частотой 1-4 случая на 1 миллион детей. Чаще всего ассоциированны с наследственными синдромами недостаточности костного мозга (напр. Апластические анемии) и другими генетическими заболеваниями.

Чаще всего лечат с помощью трансплантации костного мозга.

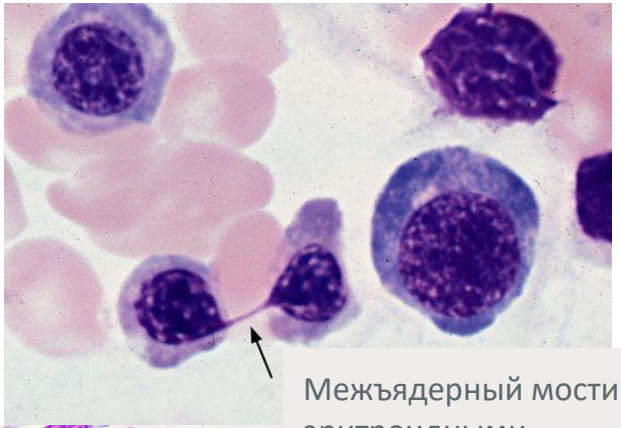


A = многоядерный эритроидный предшественник; B = бинуклеарный мегалобластоидный эритроидный предшественник; C = диспластические ядра эритроидных предшественников.

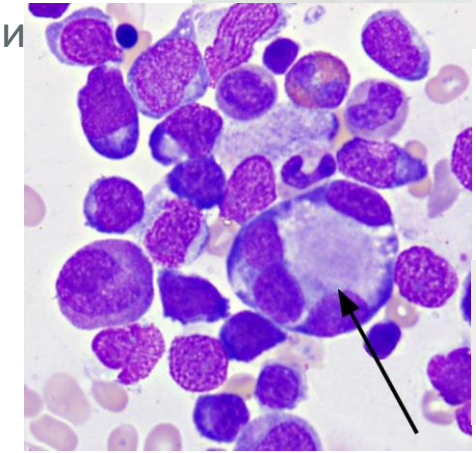
Педиатрические миелодиспластические синдромы

Критерии (минимум 2):

- Длительно существующие необъяснимые цитопении (особенно если >1 ростка)
- Диспластическая морфология в эритроидной, гранулоцитарной или мегакариоцитарной линиях (по крайней мере 2 линии)
- Приобретённые клональные цитогенетические аномалии
- Бласты в костном мозге > 5%, но <20%



Межъядерный мостик между эритроидными предшественниками



Мегакариоцит с центральной массой, смещающей ядра к периферии

С чем дифференцировать?

лимфаденит,

эпид, паротит,

туберкулез,

лимфогранулематоз,

ревматизм,

ревматоидный артрит,

гепатиты,

инфекционный мононуклеоз,

острый аппендицит,

длительные язвено некротические стоматиты

ангины,

сепсис,

апластическая анемия,

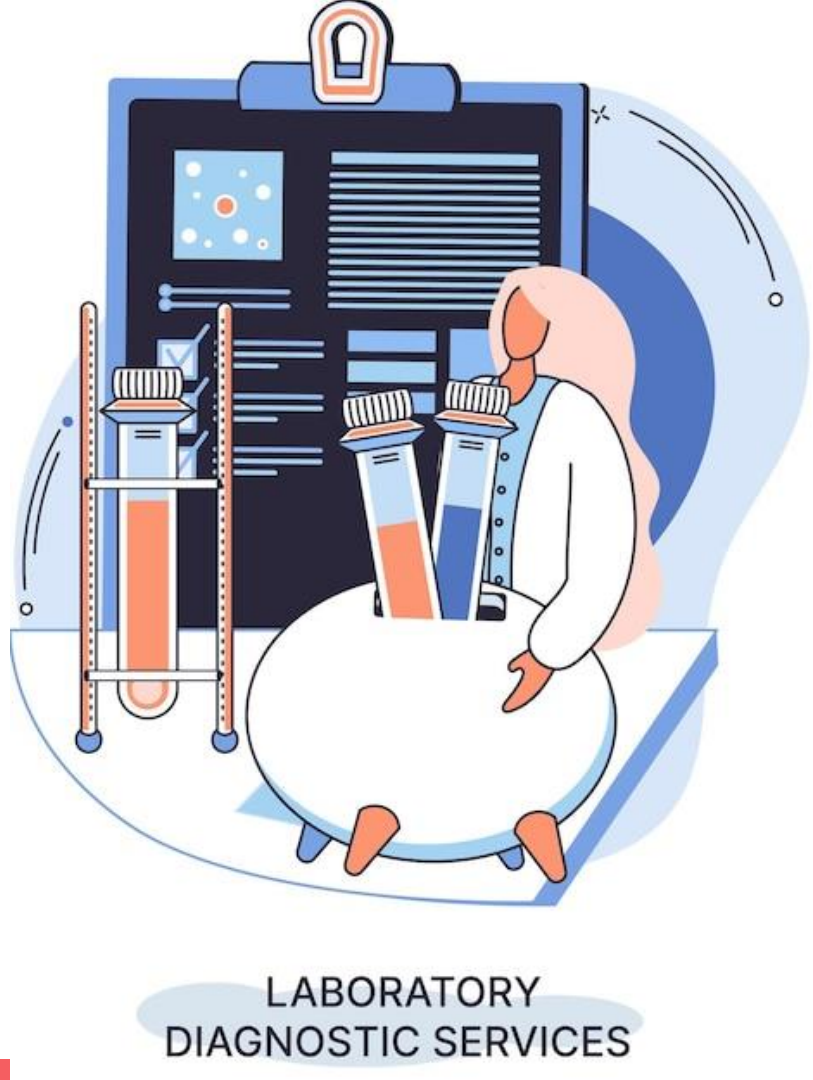
гемолитическая анемия,

тромбоцитопеническая пурпура

геморрагический васкулит,

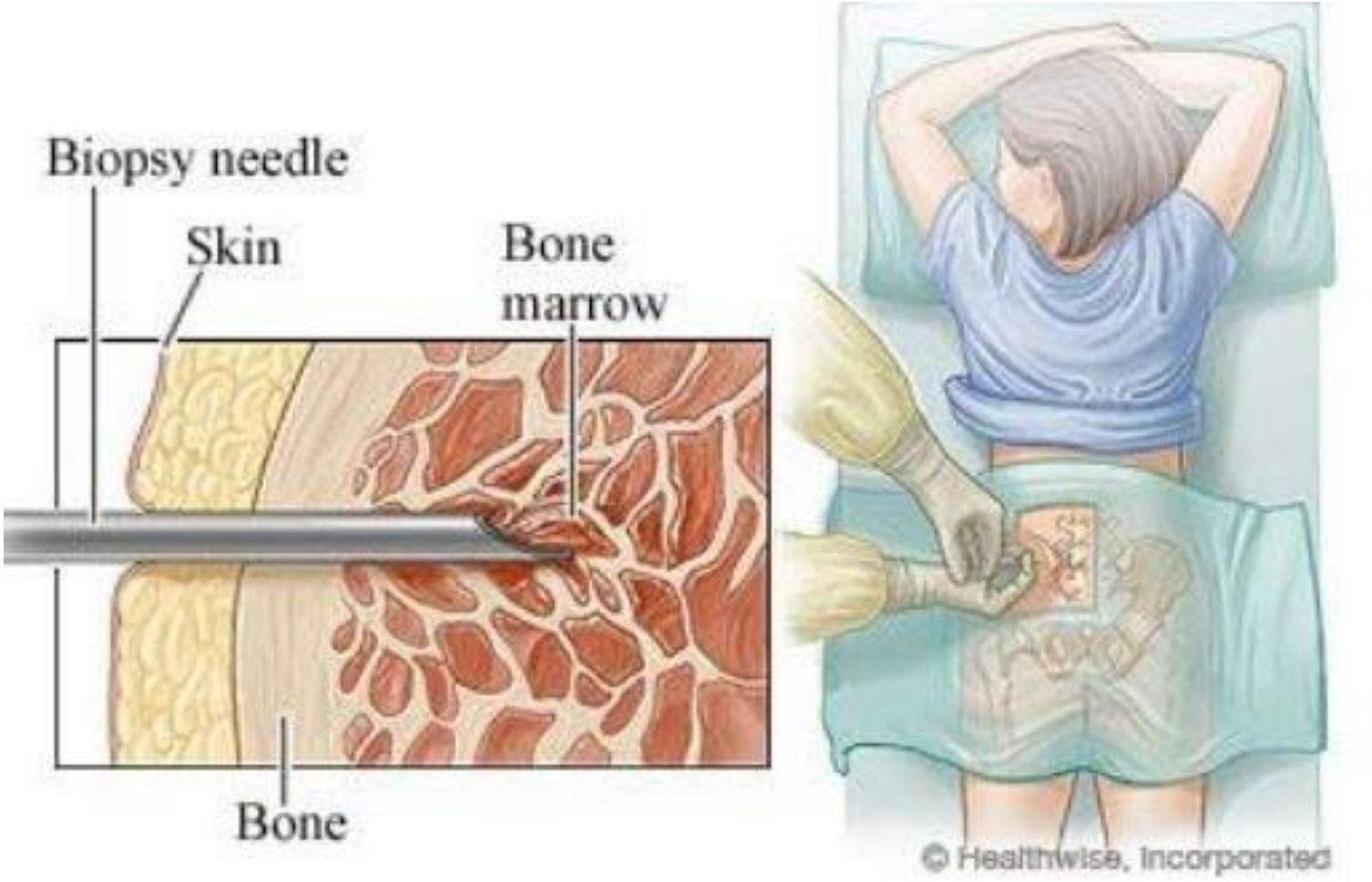
дизентерия,

Лабораторная и инструментальная диагностика



Клинический анализ крови

- бластные клетки (не всегда обнаруживают в периферической крови)
- анемия (эритропения до 1000/мкл, снижение гемоглобина до 20-30 г/л)
- тромбоцитопения (менее 100 тыс/мкл)
- лейкоциты: от лейкопении (менее 1000/мкл, более 50% больных) до лейкоцитоза более 50 тыс/мкл
- «лейкемический провал» - отсутствие переходных форм между юными недифференцированными и зрелыми кровяными клетками
- повышение СОЭ


Biopsy needle
Skin
Bone marrow
Bone
© Healthwise, Incorporated








Al DeSimone M.D.

Показания к пункции костного мозга

- атипичные клетки в клиническом анализе крови
- депрессия более одного ростка кроветворения -нейтропения менее 500 тыс/мкл, тромбоцитопения менее 150 тыс/мкл, анемия менее 80 г/л)
- необъяснимая лимофаденопатия и гепатоспленомегалия, ассоциированная с цитопениями

Миелограмма

- процентное содержание различных видов ядросодержащих клеток костного мозга соответствующих рядов (линий) кроветворения

- Т и В- лимфобласты сложно различить между собой морфологически, поэтому для дифференциации используют иммунофенотипирование

- миелобласты отличаются друг от друга по морфологическим характеристикам

Миелограмма

- диагноз острого лейкоза без пункции костного мозга и цитологического исследования аспирата костного мозга неправомочен
- количество бластов, превышающее 25% в костномозговом аспирате, - необходимый критерий для диагноза острой лейкемии
- снижение эритронормобластов, клеток гранулоцитарного ряда и мегакариоцитов

Цитохимия

- в основе - использование цветных химических реакций для определения в клетке метаболически активных энзимов (ферментов) и субстратов (веществ)

- материалом для исследований служат фиксированные мазки крови и костного мозга

Иммунофенотипирование

- разработана систематизированная номенклатура маркерных молекул, обозначаемых символом CD (Claster Designation or Claster of Differentiation)
- она была предложена для практики в 1982 г. для идентификации и исследования поверхностных мембранных белков лейкоцитов

Иммунофенотипирование

- один из методов дифференциации клеток в образцах крови, костного мозга, лимфатических узлов и других органов и тканей

- при помощи флюоресцентно меченных моноклональных антител на основе реакции «антиген–антитело» определяют тип и функциональное состояние клетки по наличию определенного набора клеточных маркеров — рецепторов, антигенов, кластеров дифференцировки (CD) на поверхности или внутри клетки

Иммунофенотипирование

- использование панели моноклональных антител к кластерам дифференцировки и определение процентного соотношения их экспрессии в бластной популяции позволяют указать, к какой линии (Т или В) относится лейкемический клон у данного больного, а также фенотипировать миелобласты

Цитогенетическое обследование

- все пациенты с онкологическими заболеваниями системы крови должны иметь генетическую (цитогенетическую, молекулярно-генетическую) верификацию диагноза

- на сегодняшний день наиболее достоверное прогностическое значение в отношении курабельности (излечимости) острого лейкоза

Люмбальная пункция

CNS1 – пункция не травматичная (<10 эритроцитов/мкл), отсутствие лейкемических клеток

CNS2 – пункция не травматична, <10 лейкоцитов/мкл, возможно наличие лейкемических клеток

CNS3 – пункция не травматична, ≥10 лейкоцитов/мкл, наличие лейкемических клеток после цитоцентрифугирования

TLP+ – травматичная пункция с примесью лейкемических клеток

TLP- – травматичная пункция, отсутствие примеси лейкемических клеток.

Другие лабораторные методы

- Биохимический анализ крови
- Коагулограмма
- Определение группы крови и резус-фактора

Инструментальные методы

- рентген
- УЗИ
- КТ, МРТ

Лечение. Задачи лечения

- полная эрадикация лейкозных клеток
- достижение полной ремиссии
- увеличение безрецидивной выживаемости больного
- выздоровление

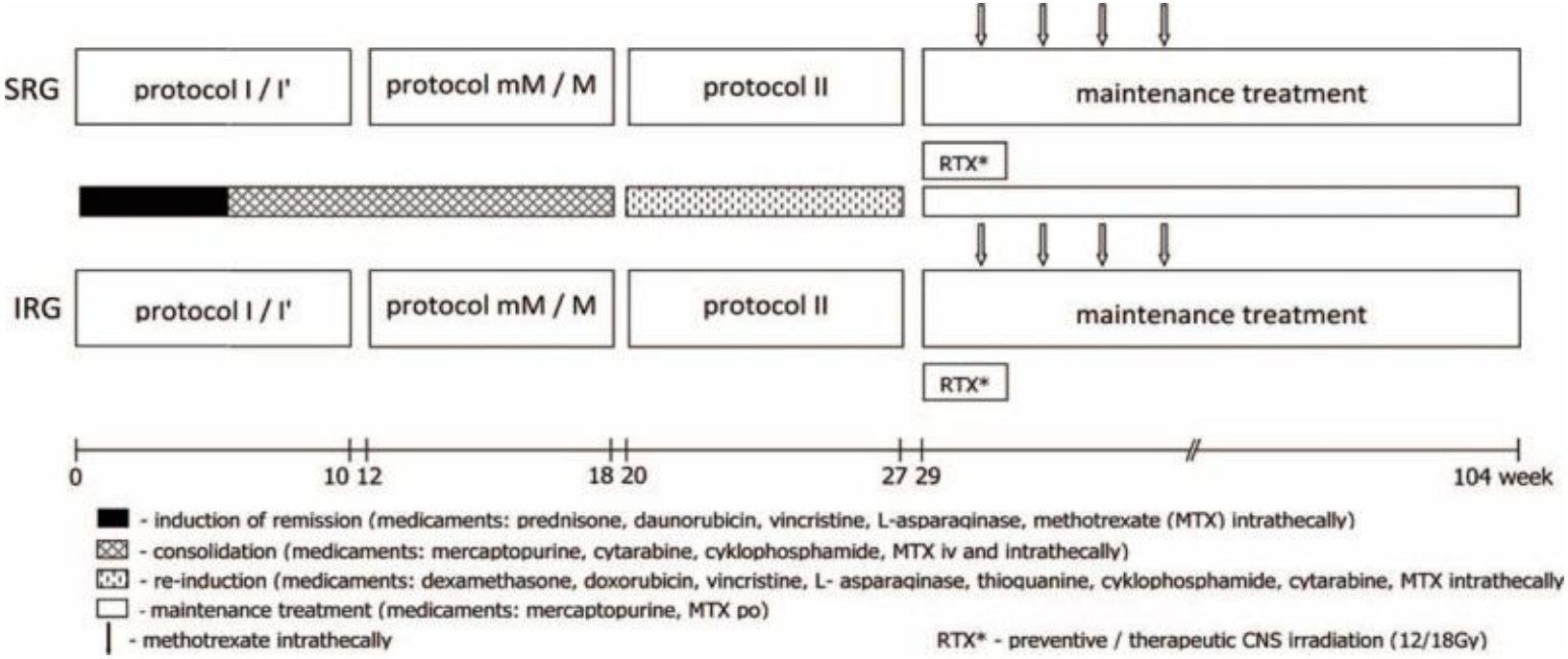
Лечение. Направления терапии

- специфическая химиотерапия – направлена на достижение и закрепление ремиссии; состоит из нескольких этапов; различна ОЛЛ и ОМЛ
- сопроводительная терапия – направлена на снижение интоксикации при лизисе опухолевого субстрата и уменьшение побочных токсических эффектов химиотерапии
- заместительная терапия – при угрожающей тромбоцитопении и анемии
- трансплантация гемопоэтических стволовых кроветворных клеток (ТГСК)

Принципы терапии

- индукция ремиссии (начальное лечение, максимально быстрое и значительное уменьшение массы опухоли) – **несколько недель**
- консолидация ремиссии (закрепление достигнутого эффекта) и интенсификация– **несколько месяцев**
- поддерживающее лечение (уничтожение остаточных бластных клеток) – **несколько лет**

Протокол лечения ОЛЛ (пример)



Принципы терапии

- профилактика и лечение (при необходимости) нейролейкоза (интратекальное введение препаратов)
- краниальное облучение

Принципы назначения химиотерапии

- учет конкретной формы лейкозы и факторов риска
- комбинация химиопрепаратов
- расчет дозы химиопрепаратов на м2
- четкое соблюдение интервалов между курсами
- то есть полное и четкое выполнение протокола лечения
- адекватная сопроводительная терапия

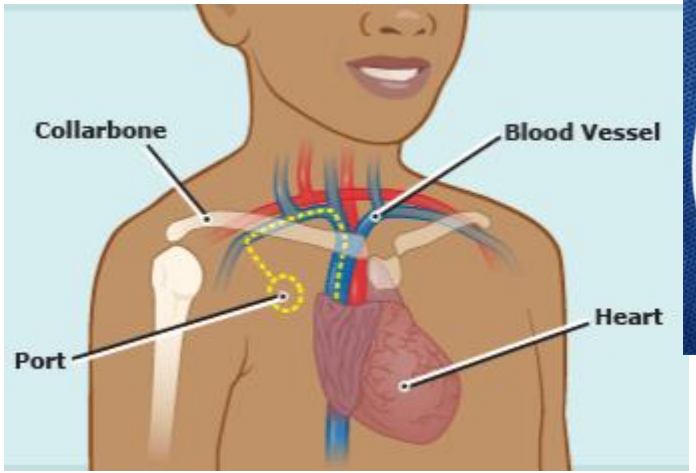
Химиопрепараты

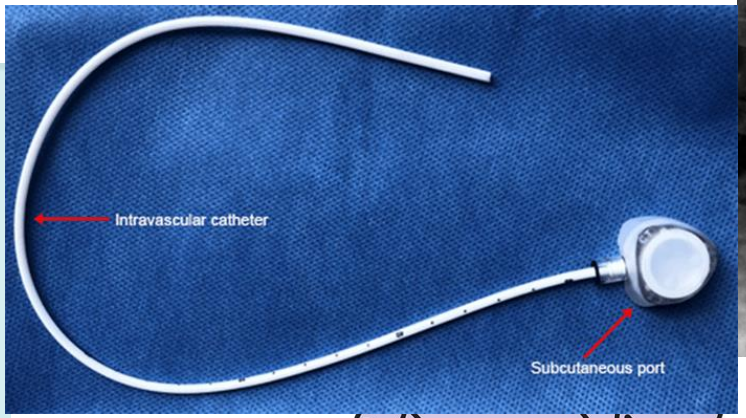
- 1 группа – циклоспецифические препараты (действуют в одной или нескольких фазах митоза)
- 2 группа действуют независимо от цикла деления клетки

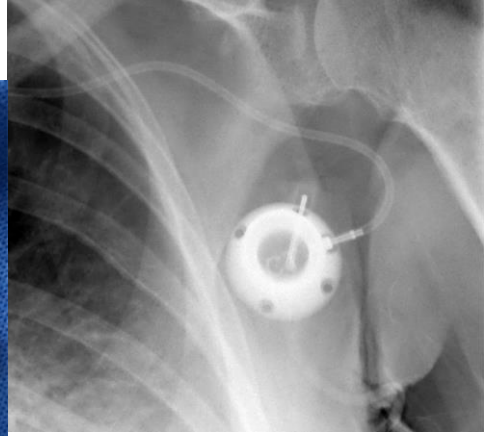
Химиопрепараты

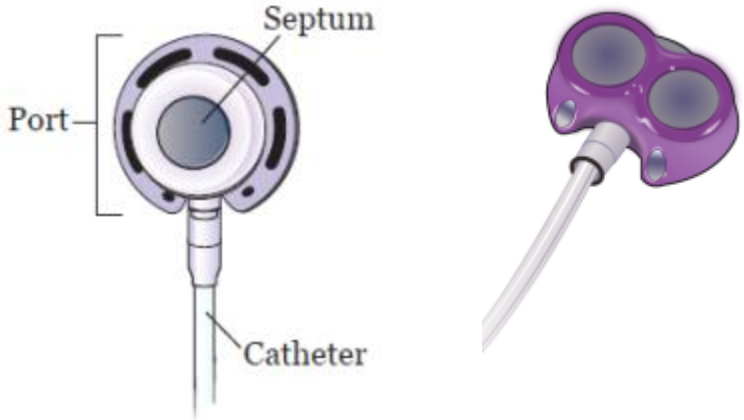
- алкилирующие агенты (лейкеран, мелфолан, циклофосфан)
- антиметаболиты (метотрексат, цитарабин, меркаптопурин)
- противоопухолевые антибиотики (доксорубицин, даунорубицин, митоксантрол)
- препараты растительного происхождения (винкристин, винбластин)
- другие (ферменты, **гормоны**)

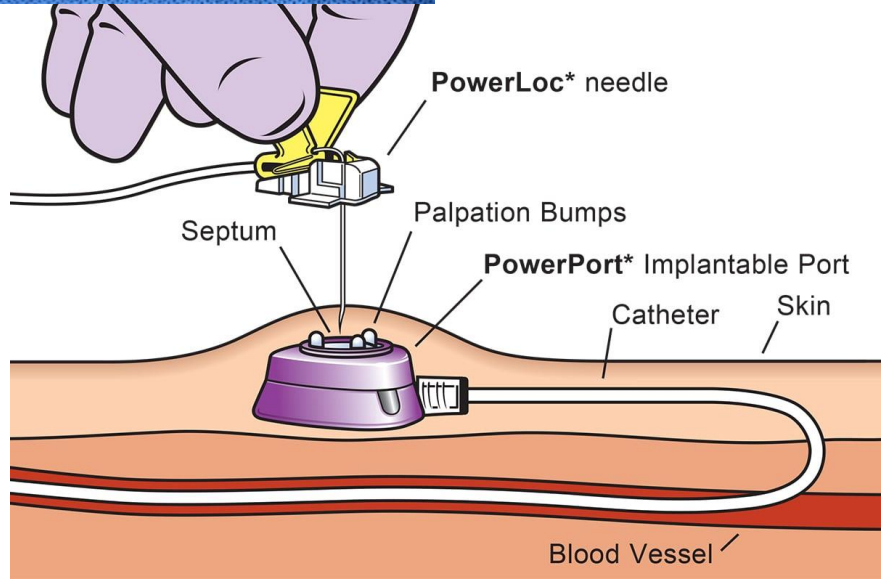
Имплантируемый порт



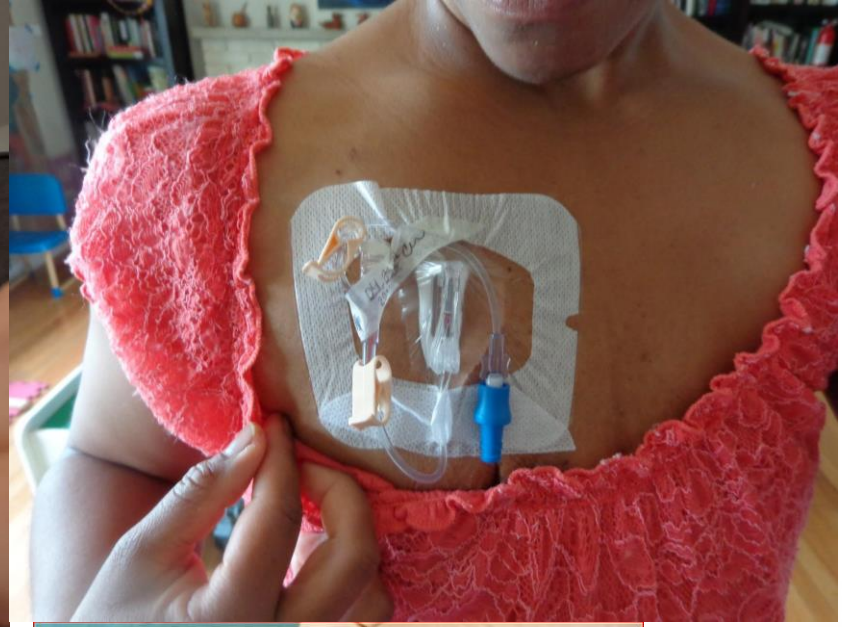








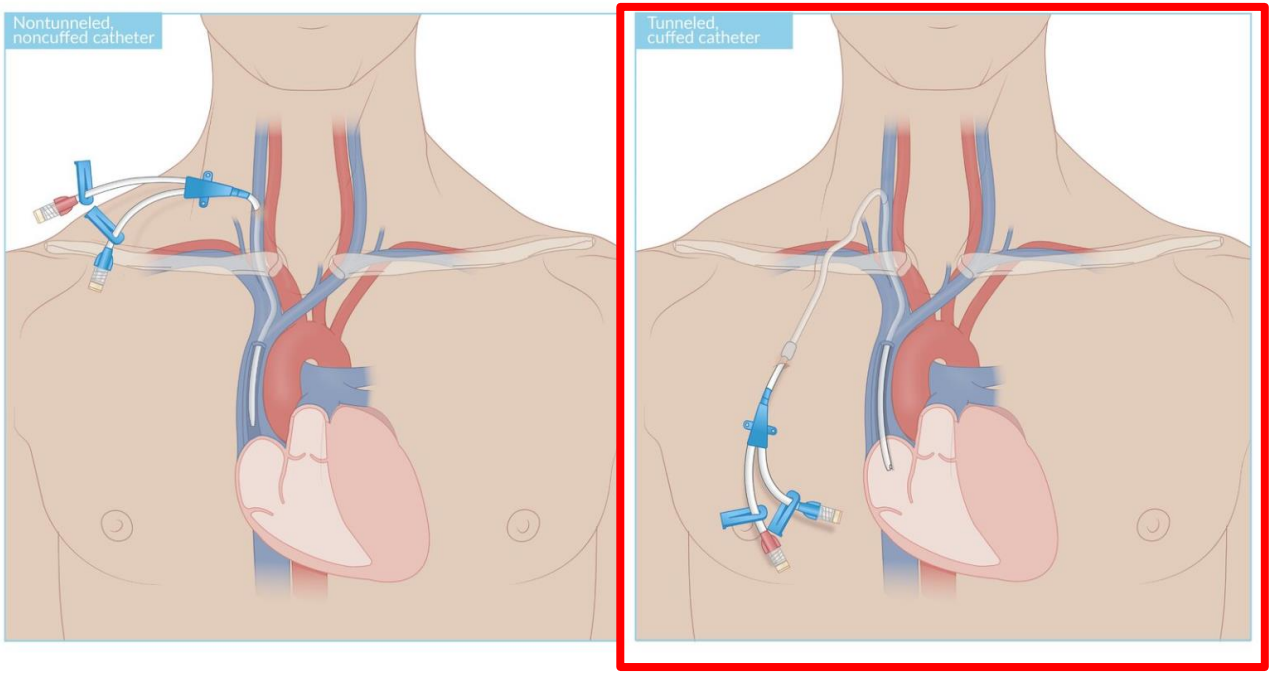




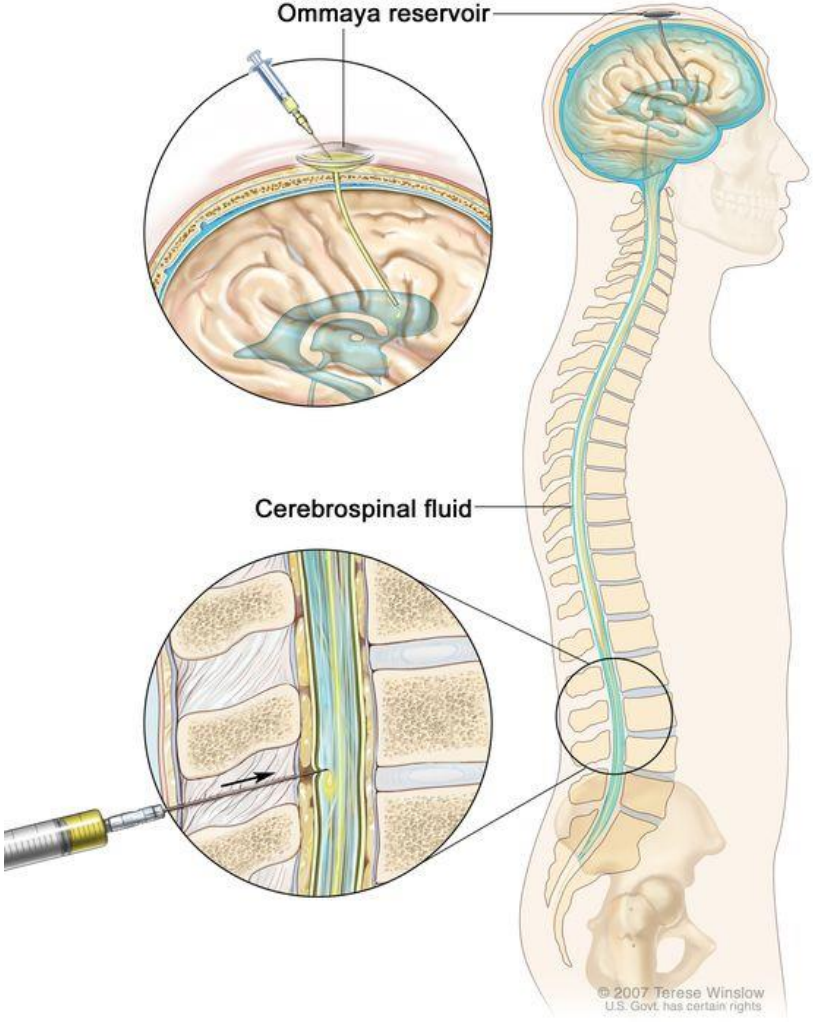



CT Identification Label
Maximum Flow Rates and Pressures
Power Injection Rated Port VERIFIED
Initial & Date
Check for blood return and flush
Non-CT Rated Label
Non-CT Rated Label
Do NOT Use Port For Power Injection Procedures
Do NOT Use Port For Power Injection
Initial & Date
Check for blood return and flush

Туннелированный ЦВК (Бровиак, Хикман)






Ommaya reservoir
Cerebrospinal fluid
© 2007 Terese Winslow
U.S. Govt. has certain rights



Побочные эффекты терапии

- кровотечение
- анемия
- инфекционные осложнения, в том числе оппортунистические (кандидоз, аспергиллез)
- тошнота, рвота
- аллопеция
- анафилактический шок и др.

Сопроводительная терапия

- диета, гигиенические мероприятия (стерильный блок!!!)
- заместительная терапия – тромбоцитарная масса, эритроцитарная масса, свежезамороженная плазма
- профилактика синдрома лизиса опухоли - адекватная водная нагрузка, форсированный диурез, аллопуринол
- противорвотная терапия
- антибактериальная терапия, противогрибковая терапия
- противовирусная терапия

Неблагоприятный прогноз при ОЛЛ

- возраст больного до 1 года или старше 10 лет
- высокий лейкоцитоз в момент диагноза
- Т-клеточный ОЛЛ
- хромосомные аномалии в лейкемических клетках, например филадельфийская хромосома – транслокация t(9;22)
- распространение ОЛЛ в другие органы, помимо костного мозга (например, возникновение нейролейкемии)
- ранний или повторный рецидив лейкоза

Неблагоприятный прогноз при ОМЛ

- возраст младше 2 и старше 60 лет
- гиперлейкоцитоз $100x10^9/л$
- поражение ЦНС
- FAB-вариант M5, M6, M7
- CD14+, CD13+, CD34+
- бифенотипичность

ТГСК

- аутогенная (пересадка собственных СК, не проводят при острых лейкозах)
- аллогенная (от родственного донора, от неродственного донора)
- пуповинная кровь
- в настоящее время оптимальным вариантом подбора неродственного донора признано **соответствие пары донор–реципиент по 10 HLA-аллелям**

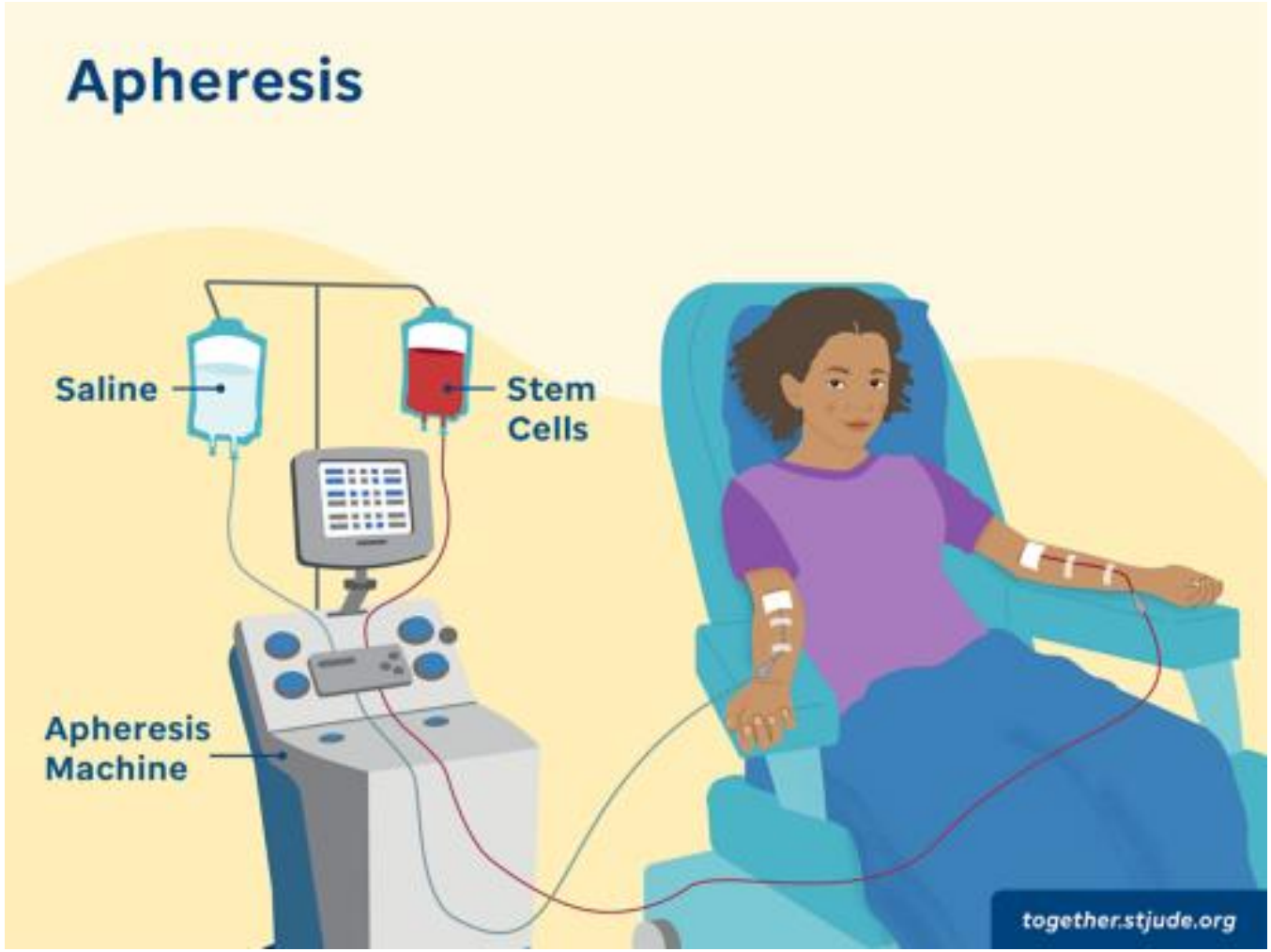
Осложнения ТГСК

- реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) - аутоиммунное воздействие со стороны донорских клеток
- острая РТПХ – первые 100 дней после ТГСК
- хроническая – более 100 дней





Apheresis



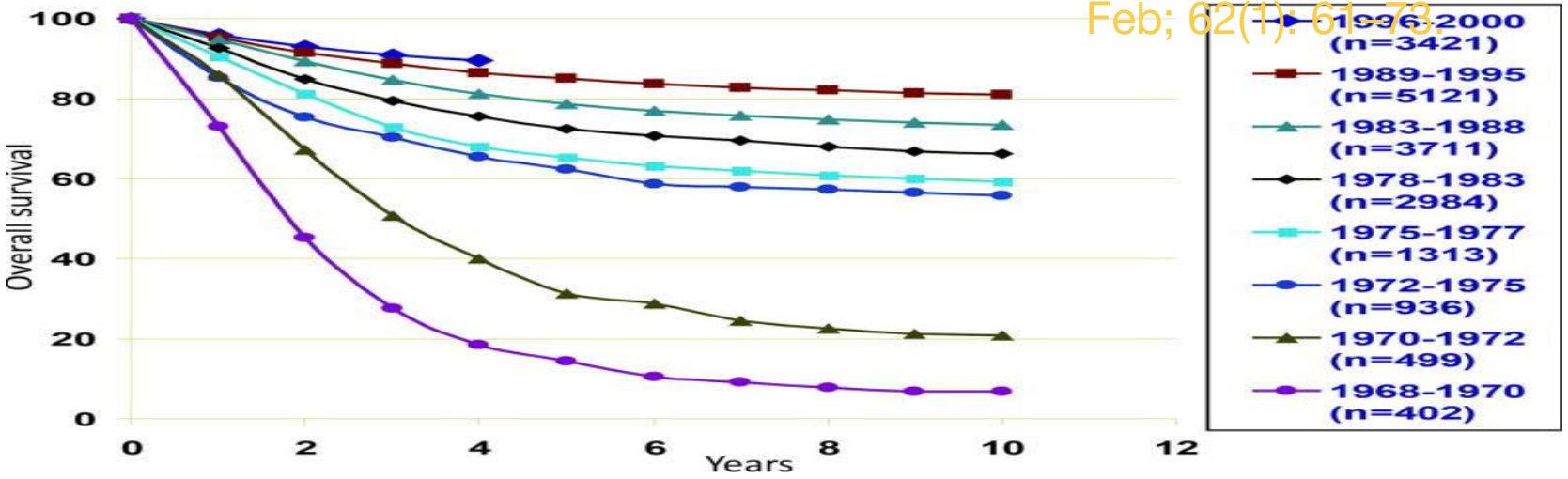
Новые методы лечения

- применение таргетных препаратов – многообещающее направление, позволяющее индивидуализировать лечение, минимизировать побочные эффекты

- адаптивная иммунотерапия донорскими NK-клетками

Выживаемость детей с ОЛЛ

Pediatr Clin North Am. 2015 Feb; 62(1): 61–73.



ТАРГЕТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Острый промиелоцитарный лейкоз	Полностью транс-ретиноевая кислота (ATRA)- весаноид
Острый лимфобластный лейкоз (Ph+)	Ингибиторы тирозинкиназы – Гливек (иматиниб)
ХМЛ	Ингибиторы тирозинкиназы – Гливек
ХЛЛ и лимфомы	Моноклональные антитела к CD20 (Мабтера) и CD 52 (Кэмпас)
ОЛЛ (Т-вариант)	Биспецифический активатор Т-клеток - блинатумомаб
ОЛЛ	Ингибитор JAK-киназ 1 и2 – руксолитиниб (стадия клинических испытаний)

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования

ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
им. И.М. СЕЧЕНОВА
(СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

ОСНОВЫ АНТИДОПИНГОВОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ СПОРТА

Учебное пособие

Под редакцией
Э.Н. БЕЗУГЛОВА, Е.Е. АЧКАСОВА

Рекомендовано Координационным советом по области образования «Здравоохранение и медицинские науки» в качестве учебного пособия для использования в образовательных учреждениях, реализующих основные профессиональные образовательные программы высшего образования по направлениям подготовки специалитета 31.05.01 «Лечебное дело», 31.05.02 «Педиатрия»

Регистрационный номер рецензии 638 ЭКУ от 21 марта 2019 года

SPORT ЧЕЛОВЕК

МОСКВА
2019

Образно о важности антидопингового контроля в спорте высказывался вице-президент Континентальной хоккейной лиги по спортивной медицине, руководитель Комиссии по медицине, антидопингу и функциональной классификации спортсменов Паралимпийского комитета России Игорь Медведев: «С какой скоростью вы поедете по шоссе, если там нет ни одного гаишника? А если они на каждом перекрестке? Человек по-другому ведет себя, когда есть ограничения. Футболист задумается, принимать ли ему препарат, если будет знать, что может пропустить год: ведь это для него трагедия».

Включение курса по антидопинговому обеспечению спорта в образовательные программы студентов медицинских вузов является важным элементом глобальной программы по предотвращению распространения допинга и позволит сохранить карьеру, жизнь и здоровье многим спортсменам.

ГЛАВА 1. ИСТОРИЯ ДОПИНГА И БОРЬБЫ С НИМ

Современный профессиональный спорт – это физически и психологически истязающее состязание генетически одаренных спортсменов. Зачастую победителя от проигравшего отделяют сотые доли секунд, которые и являются по большому счету мерилом успешности десятилетий тяжелого ежедневного труда самих спортсменов и их тренеров.

Победителю достается все: и слава, и призовые деньги, и место в истории, поэтому неудивительно, что всегда найдутся люди, которые готовы даже ценой здоровья и обмана соперников достичь пьедестала.

ПРОИСХОЖДЕНИЕ СЛОВА «ДОПИНГ»

«Словарь иностранных слов, вошедших в состав русского языка» от 1910 года определяет допинг как «лекарственное средство для взбадривания призовых лошадей».

«Словарь иностранных слов» от 2006 года сообщает, что в своем нынешнем виде слово допинг произошло от английского dope – «давать наркотик» и определяет его как средство, искусственно взбадривающее организм; использующееся преимущественно перед спортивными состязаниями (первоначально в конном спорте).

Происхождение слова «dope» большинство языковедов связывают со словом «dop», которое на диалекте народности банту означает наркотический напиток, применяемый при религиозных обрядах. В английском же языке это слово, несколько видоизменяясь, появилось в 1889 году – так называли микстуру (в ее состав входил и опиум), которую давали лошадям на скачках.

В последние два десятилетия борьба с применением запрещенных субстанций и методов значительно активизировалась, а с введением системы биологических паспортов, системы АДАМС (система

антидопингового администрирования и менеджмента; ADAMS – Anti-Doping Administration & Management System), постоянного расширения Запрещенного списка субстанций и методов ВАДА и резкого ужесточения санкций нарушать антидопинговые правила становится все сложнее.

Однако так было далеко не всегда – допинг-контроль на крупных соревнованиях появился только в 70-х годах XX века, а до этого времени прием стимуляторов и средств анаболической направленности был практически неконтролируемым и оставался только на совести самих спортсменов и его персонала.

И хотя формально официального запрета на их применение многие века не было, каждому понятно, что стимуляция функций организма точно не подходит под определение чистого спорта и противоречит духу спорта.

Но проблема применения допинга имеет историю такую же, как и история самих спортивных соревнований, и в этой главе будет она будет освещена начиная с древних Олимпийских игр (рис. 1.1).



Рис. 1.1. Олимпийские игры Древней Греции.

На первых Олимпиадах не разрешалось предварительно договариваться о результатах и играть в поддавки. Другие же способы получения преимущества не осуждались. Олимпийцы пили специальные настои трав в вине, принимали галлюциногены, а также употребляли мясо, которое в древней Греции ели далеко не каждый день, и особенно налегали на сердца и тестикулы животных. Боксеры и борцы в те времена ушли еще дальше: незадолго до схваток они ели мухоморы, поскольку считалось, что они повышали их реакцию.

«Победа была всем! Если они считали, что им поможет рог носорога, то они его растирали в пудру и принимали с вином».

Уильям Блейк Тиррел, автор книги «Запах пота: Греческие атлеты, Олимпийские игры и культура»

Римские гладиаторы тоже не брезговали галлюциногенами и употребляли стрихнин, который в малых дозах оказывает стимулирующий эффект. Допинга не избежали даже лошади, принимавшие участие в гонках колесниц: их поили слабоалкогольным медом, чтобы они бежали еще быстрее.

В средние века викинги перед битвой употребляли настой мухомора и некоторых других психотропных грибов, что повышало их агрессивность, уменьшало чувствительность к боли и утомление.

В XV веке в Южной Америке в Империи инков (территория современного государства Перу) выращивали кокаиновый куст (коку), листья которого жевали для улучшения самочувствия и выносливости, а также для уменьшения усталости и чувства голода.

Активное применение стимулирующих препаратов в спорте началось в конце XIX века. Широкое распространение в конце XIX века в Европе и Америке получил напиток из вина бордо с листьями коки («вино Мариани»), которое так и называлось – «вино для атлетов». Его употребляли французские велосипедисты, а их бельгийские коллеги во время заездов сосали кусочки сахара, вымоченного в эфире.

САМЫЕ НЕВЕРОЯТНЫЕ ДОПИНГИ В ИСТОРИИ СПОРТА

Копыта осла – применялись в Древнем Египте в толченом виде.

Сперма морских свинок – вытяжка из яичек морских свинок и собак была предшественницей гормональных стимуляторов.

Сахар, вымоченный в эфире, – во второй половине XIX века считался прекрасным стимулирующим средством, особенно в смеси с нитроглицерином и кокаином.

Галлюциногенные грибы – ими увлекались викинги и древние олимпийцы.

В те годы кокаин был очень популярен, потому что помогал бороться с усталостью и заглушал чувство голода, вызванное активными физическими упражнениями. В начале XX века часто встречался

допинг, состоявший из смеси стрихнина, героина, кокаина и кофеина – причем каждый спортсмен устанавливал личную пропорцию.

Возрождение олимпийского движения в1896 году привело и к возвращению допинга в спорт.

Много лет в качестве одной из первых известных жертв допинга считали английского велогонщика Артура Линтона (рис. 1.2) – якобы умершего в 1886 году через шесть недель после победы в 28-летнем возрасте в 600-километровой велогонке Бордо – Париж. На самом же деле англичанин прожил после этой гонки еще много лет и умер точно не из-за злоупотребления допингом. Но необходимо отметить, что Линтон действительно применял во время велогонок коктейль из кофеина и эфира. В то время именно эта смесь считалась лучшим средством для победы – позже ее использовали некоторые участники первых Олимпиад.

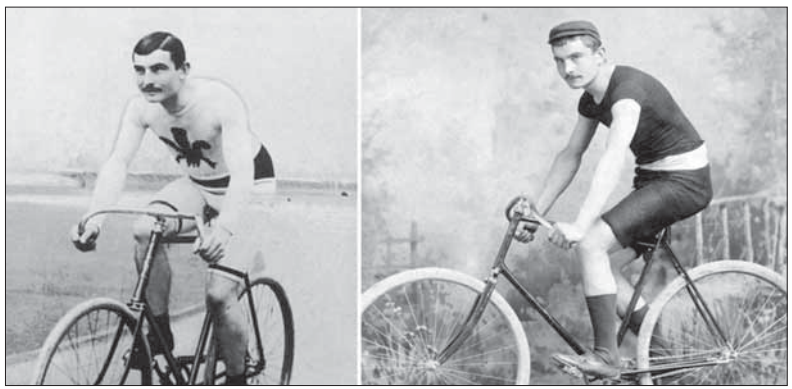


Рис. 1.2. Английский велогонщик Артур Линтон, победитель 600-километровой велогонки Бордо – Париж в 1886 году

Еще одна известная история, тесно связанная с допингом, произошла на III летних Олимпийских играх 1904 года в Сент-Луисе (США), когда американский марафонец Томас Хикс пришел к финишу вторым (рис. 1.3). Во время тяжелейшего марафонского забега на 42 км он применял смесь бренди и сырого яйца, а его тренер Шарль Люк сделал ему дважды инъекции стрихнина в ситуациях, когда его подопечный терял сознание. Вот как комментировали тот забег Шаль Люк: «За семь миль до финиша Хикс упал в обморок. Тогда я решил сделать ему инъекцию – я ввел ему один миллиграмм сульфата стрихнина и дал запить глотком французского коньяка.



Рис. 1.3. Американский легкоатлет Томас Хикс, чемпион летних Олимпийских игр 1904 года в марафоне

Он побежал дальше, но за четыре мили до финиша мне пришлось прибегнуть к повторной инъекции, после чего он походкой, более или менее похожей на бег, кое-как закончил дистанцию».

После забега спортсмена сразу доставили в больницу. Позже стало известно, что пришедший первым Фред Лорц около 20 км проехал на автомобиле и был дисквалифицирован. Таким образом, Том Хикс был объявлен олимпийским чемпионом. Но эта победа стала для американца последней – больше в Олимпийских играх он участия не принимал.

В начале XX века смесь стрихнина, героина, кокаина и кофеина широко применялась как спортсменами, так и их тренерами, причем каждый из них разрабатывал свою собственную уникальную формулу. Британцы же баловались «спидболом» – смесью героина и кокаина. К кокаину питали страсть и боксеры, многие из которых натирались специальным маслом на основе этого наркотика… Эта практика была широко распространена вплоть до 1920-х годов, когда героин и кокаин стали отпускать исключительно по рецептам.

ВАЖНЫЕ ДАТЫ В ИСТОРИЯ БОРЬБЫ С ДОПИНГОМ В XX–XXI ВВ.

1928 г. – Международная федерация легкой атлетики запретила использование допинга.

1959 г. – Создание первой антидопинговой комиссии во Франции.

1967 г. – Борьбу с применением запрещенных средств возглавил Международный олимпийский комитет (МОК) – была создана медицинская комиссия МОК.

1968 г. – Первые тестирования на Олимпийских играх (Гренобль, Франция; Мехико, Мексика).

1989 г. – Подписание государствами-членами Совета Европы Конвенции против применения допинга: единственного документа, имеющего юридическую силу.

1998 г. – Крупный допинговый скандал на велосипедной гонке «Тур де Франс».

1999 г. – Первая Всемирная конференция по допингу в спорте (Лозанна, Швейцария): итогом работы стала декларация, призывающая к созданию Всемирного антидопингового агентства (ВАДА).

1999 г. – Создание Всемирного антидопингового агентства (ВАДА).

2003 г. – ВАДА разработало антидопинговые правила, которые являются обязательными для всех спортсменов.

2005 г. – Принятие Международной конвенции ЮНЕСКО о борьбе с допингом в спорте, обязывающей подписавшие ее государства выполнять антидопинговые правила.

В 1928 году произошло знаменательное событие – Международная федерация легкой атлетики (ИААФ; IAAF – International Association of Athletics Federations) стала первой организацией, которая официально ввела запрет на допинг. Но тесты на допинг в то время еще не проводили.

В 1928 году в свод правил федерации были включены следующие положения: «Допингом является использование любого стимулятора, который не является обычным средством для улучшения показателей в легкоатлетических соревнованиях выше среднего. Любой человек, сознательно принимающий или помогающий принимать вышеупомянутые препараты, будет исключен из любого соревнования, на которое распространяются эти правила, или отстранен от дальнейшего участия в состязаниях легкоатлетов-любителей, проводимых под юрисдикцией данной федерации». Естественно, что тогда никаких анализов после соревнований не брали, но даже такой запрет сыграл определенную положительную роль.

27 мая 1935 года профессор фармакологии из Амстердама Эрнст Лакер (E. Laqueuer), переработав огромное количество семенников быков, получил гормон, названный тестостероном, и опубликовал работу «О мужском гормоне в кристаллической форме, полученном из яичек».

В том же 1935 году немецкий биохимик, профессор Адольф Бутенандт (A. Butenandt) (рис. 1.4), ранее выделивший из мочи человека андростерон и дегидроэпиандростерон, синтезировал экзогенный тестостерон из холестерина. 24 августа 1935 года он



Рис. 1.4. Немецкий биохимик, профессор Адольф Бутенандт – лауреат Нобелевской премии по химии 1939 года за открытие метода синтеза тестостерона из холестерина

отправил описание этого процесса и саму структуру тестостерона в немецкий журнал физиологической химии. Всего лишь неделю спустя в швейцарский журнал химии поступило сообщение от швейцарского химика, профессора Леопольда Ружичка (L. Ružička) (рис. 1.5), работавшего в Цюрихе, о получении патента на способ производства тестостерона из холестерина. В 1939 году Ружичка и Бутенандт получают Нобелевскую премию по химии за открытие метода синтеза тестостерона из холестерина.

Таким образом, 1935 год, когда был создан инъекционный тестостерон, можно считать началом эры экзогенных андрогенов.



Рис. 1.5. Швейцарский химик, профессор Леопольд Ружичка – лауреат Нобелевской премии по химии 1939 года за открытие метода синтеза тестостерона из холестерина

Сначала используемый нацистскими докторами для повышения агрессивности у солдат, чуть позже тестостерон уверенно вошел в спорт вместе с атлетами Германии в 1936 году на Берлинской Олимпиаде, а затем, уже после окончания Второй мировой войны, активно использовался при подготовке сборной СССР для участия в Олимпийских играх 1952 года.

Победа советской сборной стала совершенно неожиданной для соперников. Впрочем, очень скоро выяснилось, что у столь эффективного в спорте, как поначалу казалось, средства существуют достаточно серьезные побочные эффекты. В ведущих фармакологических лабораториях и институтах начались поиски решения этой проблемы.

После Второй мировой войны широкое распространение получили амфетамины, стимулирующие функцию нервной системы, которые и стали очень популярными вплоть до 70-х годов XX века.

Изначально их стали использовать армии США, Британии, а также Германии и Японии, снабжавшие ими своих солдат во время Второй мировой войны.

Амфетамины под кодовыми названиями «labomba» у итальянских велосипедистов и «atoom» – у голландских помогали справляться с усталостью от тяжелых физических тренировок. В велоспорте распространение амфетаминов было наибольшим, соответственно и жертв их злоупотребления в нем было больше всего.

В 1952 году во время на зимних Олимпийских играх в Осло (Норвегия) газеты сообщали, что после соревнований конькобежцев в раздевалке были найдены ампулы и шприцы со следами амфетаминов.

В 1955 году на велогонке «Тур де Франс» французский велогонщик Жан Малеяк потерял сознание, а в крови спортсмена были обнаружены несколько разных допингов.

В 1958 году произошло знаковое для профессионального спорта того времени событие – американский врач Джон Восли Зиглер (рис. 1.6) разработал первый анаболический стероид – метандростенолон (торговое название «Дианабол»), обладающий выраженными анаболическими свойствами и уменьшенным андрогенным эффектом.

Сначала Зиглер опробовал на себе и американских тяжелоатлетах (рис. 1.7) тестостерон – мышечная масса стала быстро увеличиваться, но одновременно появились и побочные эффекты. Тогда Зиглер задался целью синтезировать вещество, которое бы оказывало

такое же положительное действие, как и тестостерон, но не имело бы побочных эффектов. Так появился первый анаболический стероид, применение которого было одобрено FDA – Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США. Позднее Зиглер очень сожалел о своем открытии: «Я бы хотел полностью переписать эту главу моей жизни».



Рис. 1.6. Джон Восли Зиглер – создатель первого синтетического анаболического стероида дианабола (метандростенолона)

Уже к началу 1960-х дианабол получил широкое распространение в Национальной футбольной лиге (профессиональная лига американского футбола в США). Тренеры заполняли дианаболом салатницы, называя это «завтраком чемпионов», а спортсмены горстями ели эти таблетки, заедая хлебом.

Применение спортсменами различных стимулирующих препаратов на Олимпийских играх в 1950–1960-е годы стало еще более частым, чем в начале века. На зимних Олимпийских играх 1952 года были отмечены случаи использования фенамина конькобежцами, которым потребовалась медицинская помощь.



Рис. 1.7. Команда американских тяжелоатлетов, с которой работал врач Джон Восли Зиглер, разработавший первый анаболический стероид – дианабол

На Играх XVI Олимпиады в Мельбурне (1956 г.) аналогичный случай произошел с велосипедистами.

Но только после гибели во время соревнований по велосипедному спорту на Играх XVII Олимпиады (Рим, 1960 г.) в результате применения фенамина датского гонщика Кнуда Йенссена Международный олимпийский комитет начал активную борьбу с допингом – это событие считается началом современной борьбы с допингом.

Первая жертва допинга – 23-летний датский велосипедист Кнуд Йенссен, погибший 26 августа 1960 года во время 100-километровой гонки на Олимпиаде в Риме (Италия) (рис. 1.8). Гонка проходила при экстремально высокой температуре, и уже в самом ее конце Кнуд потерял сознание из-за солнечного удара, упал и, ударившись об асфальт, получил открытую черепно-мозговую травму. Через несколько часов он умер. Температура воздуха во время гонки достигала 42°С. На вскрытии были обнаружены в крови большие дозы амфетаминов, и смерть была привязана к их злоупотреблению.



Рис. 1.8. Первая жертва допинга – датский велосипедист Кнуд Йенссен, 26 августа 1960 года

Однако еще до этого, в 1960 году, проблема применения допинга привлекла внимание Совета Европы: 21 западноевропейская страна приняла резолюцию против использования в спорте допинговых субстанций.

В 1963 году Совет Европы создал специальный комитет по борьбе с допингом. В эти же годы начало проводиться тестирование спортсменов на применение стимуляторов, бета-адреноблокаторов и наркотических веществ. Однако несовершенство методов контроля позволяло спортсменам обходить тестирование или искажать его результаты.

Знаменательное событие в истории допинга произошло на Международном конгрессе по спортивной медицине, проходившем

в 1965 году в Страсбурге (Франция). На нем было сформулировано, что допинг – это введение в организм человека любым путем вещества, чуждого этому организму, или какой-либо физиологической субстанции в ненормальном количестве, или введение какого-либо вещества неестественным путем, для того чтобы искусственно и нечестным путем повысить результат спортсмена во время выступления в соревнованиях.

Изначально в определение понятия «допинг» включили различные меры психологического воздействия, направленные на повышение спортивных результатов. Упоминание о специальных психологических мероприятиях было сделано в связи с фактами гипнотического воздействия на австралийских пловцов и английских футболистов перед соревнованиями. Однако в связи с невозможностью представить точные доказательства применения гипноза эта фраза вскоре была исключена из текста определения понятия «допинг».

В 1966 году Международные Федерации велосипедного спорта и футбола были первыми федерациями, которые официально ввели пробы на допинг при проведении своих чемпионатов мира.

В 1967 году Международный олимпийский комитет (МОК) учредил Медицинскую комиссию, принял определение допинга, утвердил первый список запрещенных препаратов и ввел обязательный допинг-контроль на международных соревнованиях. В запрещенный список тогда включили только наркотические анальгетики и стимуляторы, включая алкоголь.

Первоначальная цель учреждения Медицинской комиссии МОК как антидопинговой структуры была быстро расширена, охватив три фундаментальных принципа, актуальных по настоящее время:

- защита здоровья спортсменов;
- соблюдение медицинской и спортивной этики;
- равенство всех соревнующихся спортсменов.

В 1968 году на X зимних Олимпийских играх в Гренобле (Франция) и на Играх XIX Олимпиады в Мехико (Мексика) Медицинская комиссия МОК впервые осуществила широкий антидопинговый контроль, в ходе которого проверку на предмет выявления применения стимуляторов и наркотических веществ прошли более 750 спортсменов. Первым спортсменом, сдавший положительную допинг-пробу на Олимпиадах, был шведский пятиборец, бронзовый призер Ханс-Гуннар Лильенвалл, который выпил перед

соревнованиями две кружки пива, которые и стали причиной проваленного теста – в его крови был обнаружен алкоголь.

Ужесточение допинг-контроля на этих Играх в определенной мере было стимулировано смертью во время велогонки «Тур де Франс» в 1967 году английского гонщика Томми Симпсона (рис. 1.9), злоупотреблявшего стимуляторами. Амфетамины с коньяком – таким был состав средства, которым подбадривал себя Томми Симпсон. В 1967 году во время гонки «Тур де Франс» на одном из самых тяжелейших этапов его организм не выдержал и он погиб прямо под прицелом видеокамер. О точной причине смерти говорить в настоящее время сложно, но на вскрытии были обнаружены амфетамины, метамфетамин и алкоголь.



Рис. 1.9. Английский велогонщик Томми Симпсон во время велогонки «Тур де Франс» в 1967 г. Ему приписывают фразу: «Если смертельная доза – десять таблеток, то я приму девять»

В 1971 году Комитет по физической культуре и спорту СССР принял решение о введении антидопингового контроля в стране и утвердил соответствующее Положение. За последующие 30 лет проблема допинга в спорте не только не была снята, но и стала одной из важнейших в спортивной медицине.

В 1972 году на Играх XX Олимпиады в Мюнхене (Германия) тестирование спортсменов с целью выявления применения ими запрещенных препаратов приобрело характер широкомасштабной акции. Пробы были взяты более чем у 2 тысяч участников Игр. Семь проб дали положительный результат. Все спортсмены, в том числе четверо медалистов, были дисквалифицированы.

В 1970–1980-х годах особую популярность приобрели анаболические андрогенные стероиды (АСС), когда было доказано, что

они являются эффективным средством стимуляции возможностей системы энергообеспечения организма, активизации восстановительных реакций после больших тренировочных и соревновательных нагрузок. Это привело к внедрению АСС в практику подготовки велосипедистов, пловцов, гребцов, конькобежцев и др. Распространение препаратов этого класса стимулировалось тем, что именно в этот период в подавляющем большинстве видов спорта появилась тенденция к резкой интенсификации тренировочного процесса, и очень многие победы на Олимпийских играх и чемпионатах мира, как и немало установленных феноменальных мировых рекордов, имели «анаболическое» происхождение.

Методы, позволяющие выявлять использование спортсменами анаболических стероидов, были разработаны к середине 1970-х годов. В 1975 году МОК включил эти препараты в запрещенный список, так как в 1974 году был разработан метод определения стероидов в моче. К сожалению, включение анаболических стероидов в запрещенный список не решило проблемы, поскольку эти вещества уже очень глубоко проникли в спорт. Началась активная борьба между Медицинской комиссией МОК, стремящейся выявить нарушителей, и самими нарушителями, разрабатывающими способы ухода от допинг-контроля, использования различных средств, маскирующих применение анаболических стероидов.

В последующие годы большинство случаев применения анаболических стероидов было связано с двумя видами спорта – тяжелой атлетикой и легкой атлетикой. Именно в этих видах спорта они получили наибольшее распространение. Кроме того, анаболические стероиды нашли применение в ряде других видов спорта – плавании, гребле, велосипедном и конькобежном спорте.

В 1976 году на летних Олимпийских играх в Монреале (Канада) дисквалифицированы 12 спортсменов: у 7 выявлены в допинг-пробах стероиды, у 5 – стимуляторы.

В 1983 году на Панамериканских играх в Каракасе (Венесуэла) был применен новый способ определения стероидов в моче, в результате чего дисквалифицировали 19 спортсменов, при этом десятки атлетов отказались от участия в соревнованиях, чтобы избежать допинг-контроля.

Запрет на применение анаболических стероидов и жесткие наказания за их применение стимулировали поиск, синтез и внедрение в практику спорта в конце XX века других гормональных препаратов.

Довольно сложной оказалась проблема контроля на кровяной допинг, использование которого получило распространение в 1970–1980-х и последующих годах в видах спорта, связанных с проявлением выносливости. Экспериментально было установлено, что применение кровяного допинга (гемотрансфузия, аутогемотрансфузия) повышает содержание гемоглобина в крови, способствуя тем самым существенному увеличению возможностей кислородтранспортной системы и повышению выносливости спортсмена в условиях продолжительной работы.

В 1986 году, после введения МОК запрета на использование кровяного допинга в спорте, проблема еще более обострилась, во-первых, из-за отсутствия надежной системы контроля, а во-вторых, в связи с внедрением в спорт экзогенно вводимого эритропоэтина (ЭПО), который активно стимулировал эритропоэз. Введенный в 1990 году запрет на применения эритропоэтина проблемы не решил, так как не было надежных методов контроля за применением этого препарата, и он широко применялся в видах спорта, требующих проявления выносливости в работе аэробного характера, вплоть до 10-х годов XXI века, когда гематологический паспорт спортсмена снизил до минимума возможность незаметного использования любых стимуляторов эритропоэза элитными спортсменами.

В 1989 году Совет Европы принимает Конвенцию против применения допинга в спорте, где установлены общие нормы, в соответствие с которыми страны берут на себя обязательство предпринимать законодательные, финансовые и технические меры для борьбы с допингом на национальном и международном уровнях.

В конце 90-х годов XX века в связи с целым рядом политических событий (падение «железного» занавеса и объединение Германии) достоянием общественности стала информация о массовых злоупотреблениях запрещенными средствами спортсменами из Восточной Германии.

Немецкий историк Гизельхер Шпитцер, изучая государственную систему принудительного использования допинга в ГДР, нашел официальные документы, в которых фиксировали имена спортсменов, тренеров и врачей, а также дозы препаратов. Документы свидетельствуют, что с начала 70-х годов XX века в ГДР существовала программа принудительного допинга. За ее исполнение отвечал тренерский состав и партийные функционеры. Кроме того, за спортсменами следило более 3000 неофициальных сотрудников

Министерства государственной безопасности ГДР («Штази»). Жертвами программы принудительного использования допинга стали более 15 тысяч спортсменов. Анаболики и стимулирующие вещества атлеты получали под видом «поддерживающих препаратов».

В 1991 году международный обозреватель New York Times Майкл Яновский написал: «Невероятное превосходство женской сборной по плаванию из Восточной Германии на протяжении почти двух десятилетий, как оказалось, основывалось на систематическом применении анаболических стероидов, к которым прибегали в своей работе около 20 бывших тренеров».

Их признания стали самым убедительным доказательством того, что спортивное руководство их страны превратило допинг в ключевую часть программы подготовки элитных атлетов, что позволяло спортсменам из ГДР два десятилетия доминировать в плавании и многих легкоатлетических дисциплинах на международной арене.

Признания восточногерманских тренеров подтвердили то, что и так годами знали или подозревали тренеры и спортсмены из конкурирующих команд, несмотря на то, что ни один пловец из Восточной Германии ни разу не был наказан за применение допинга. Использование анаболических стероидов спортсменками с подросткового возраста нередко приводило к выраженной вирилизации. Известен случай, когда чемпионка Европы 1986 года в толкании ядра Хайди Кригер, будучи членом сборной команды ГДР по легкой атлетике, применяла анаболические стероиды, что впоследствии стало причиной смены ею пола в 1997 году. В ее честь названа медаль, присуждаемая людям, внесшим вклад в борьбу с применением допинга в спорте.

Международный олимпийский комитет и другие крупные мировые федерации спорта не наказывают спортсменов задним числом, без признания со стороны самого атлета – срок давности по допинговым делам составляет 10 лет. В результате спортсмены, замешанные в этом скандале, не потеряли ни свои медали, ни свои рекорды.

В 1994 году на летних Азиатских играх в Хиросиме (Япония) у 11 китайских спортсменок – членов сборной женской команды по плаванию в допинг-пробах были обнаружены анаболические стероиды. Вследствие этого сборная команда Китая была лишена 22 медалей, и это при том, что с начала 1990-х годов китайские спортсменки считались лидерами мирового плавания.

Одновременно с разработкой и совершенствованием системы антидопингового контроля и методов выявления запрещенных ве-

ществ в биологических жидкостях спортсмены использовали новые способы фальсификации и сокрытия факта употребления допинга.

В 1996 году на Олимпийских играх в Атланте (США) ирландская пловчиха Мишель Смит-де Брюин выиграла три золотых и одну бронзовую медаль, но через 2 года была дисквалифицирована на 4 года за фальсификацию допинг-пробы. В 1998 году в ее допинг-пробе (моча) было обнаружено большое содержание алкоголя – в дозах, смертельных для человека. Возникло подозрение, что, незаметно налив виски в образец мочи, спортсменка маскировала наличие в пробе запрещенного вещества. Апелляцию Смит рассматривали в международном спортивном арбитражном суде, однако в ходе слушаний были обнародованы результаты еще нескольких анализов 1997 и 1998 годов, которые показали наличие запрещенного стероида андростендиона. Арбитражный суд подтвердил 4-летнюю дисквалификацию, после чего Смит ушла из спорта. Поскольку не удалось доказать применение пловчихой запрещенных препаратов на Олимпиаде в Атланте, выигранные ею медали не были отобраны.

В 1994 году был принят Медицинский кодекс Международного олимпийского комитета, являющийся базовым документом при организации и проведении антидопингового контроля. Ему на смену в 1999 году Медицинской комиссией Международного олимпийского комитета был утвержден Антидопинговый кодекс олимпийского движения.

В 1998 году перед первым этапом велогонки «Тур де Франс» на границе был задержан массажист испанской команды «Фестина». В багажнике его автомашишины обнаружили 234 дозы эритропоэтина, тестостерон, амфетамины и другие запрещенные препараты. Первые дни руководство команды «Фестина» отрицало все обвинения, а затем спортивный директор признался, что команда систематически принимала допинг, и ей пришлось сниматься с гонки. Семь спортсменов признались в употреблении эритропоэтина и получили дисквалификации. Это событие стало определяющим в понимании необходимости создания организации, координирующей борьбу с допингом в мировом масштабе.

Современная история борьбы с допингом началась 10 ноября 1999 года, когда было создано Всемирное антидопинговое агентство (ВАДА). Решение о его создании было принято на Всемирной конференции по борьбе с допингом в спорте, которая прошла в Лозанне в феврале того же года. В соответствии с Лозаннской декларацией

агентство должно было начать полноценную работу уже на Олимпийских играх в Сиднее в 2000 году.

В 2002 году борцы за честный спорт получили в руки еще одно мощное оружие: американский биохимик Дон Кэтлин (рис. 1.10) впервые разработал тест, позволяющий обнаруживать в моче спортсменов синтезированные анаболические стероиды, которые прежде не удавалось обнаружить с помощью существующих допинг-тестов. До того как Дон Кэтлин придумал свою технологию, спортсменам, употреблявшим синтезированные стероиды, как правило, удавалось избежать ответственности за их применение.

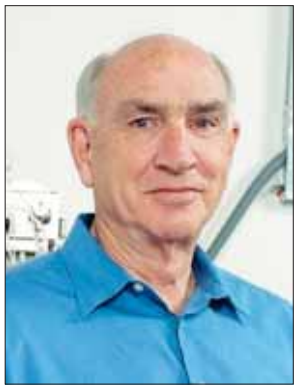


Рис. 1.10. Американский биохимик Дон Кэтлин – директор допинг-лаборатории Олимпийского комитета США при Калифорнийском университете Лос-Анджелеса (1982–2007), член Медицинской комиссии МОК (1984–1999)

Следующим важным шагом в борьбе с допингом было принятие 20 февраля 2003 года Всемирного антидопингового кодекса ВАДА.

В 2004 году борьба с допингом шла уже настолько широко и успешно, что ВАДА решило даже немного смягчить правила и убрало кофеин из списка запрещенных препаратов. Тому было две причины: во-первых, выяснилось, что слишком большое содержание кофеина в крови негативно сказывается на спортивных достижениях, а во-вторых, решили все-таки не наказывать тех спортсменов, чей метаболизм перерабатывает кофеин с несколько нестандартной скоростью. До 2004 года уровень кофеина в моче выше 12 мкг/мл (6–8 чашек кофе) считался допингом.

10 октября 2005 года 176 странами на Генеральной конференции ЮНЕСКО была принята Международная конвенция о борьбе с допингом в спорте, ставшая главным международным юридическим документом, который Россия ратифицировала в 2006 году. Таким образом, органы государственной власти стран, подписавших эту конвенцию, взяли на себя формальные обязательства вести борьбу против применения допинга в соответствии со Всемирным антидопинговым кодексом. Страны, подписавшие Международную конвенцию о борьбе с допингом в спорте, признают антидопинговый кодекс и правила ВАДА.

Сложным для России оказался 2008 год, когда в Люцерне (Швейцария) местный житель нашел использованные капельницы для внутривенного переливания крови в мусорном баке. Анализ ДНК следов крови позволил идентифицировать восемь человек из российской команды по академической гребле, которые проживали в отеле неподалеку. Спортсмены были дисквалифицированы на два года. Международная федерация гребного спорта (FISA) не решилась дисквалифицировать всю команду в год летних Олимпийских игр, хотя для дисквалификации достаточно было четырех уличенных атлетов.

В том же 2008 году за неделю до начала Олимпийских игр в Пекине президиум Всероссийской федерации легкой атлетики (ВФЛА) принял решение о дисквалификации семи российских легкоатлеток на два года за нарушение антидопинговых правил. Благодаря ДНК-анализу была установлена подмена их допинг-проб образца 2007 года, т.е на допинг-контроле спортсменки предоставили чужую мочу.

Несмотря на существенные успехи в борьбе с допингом, желающие обмануть соперников, зрителей и антидопинговые службы продолжают находиться. В 2012 году крупнейший допинговый скандал произошел в велосипедном спорте – американский велосипедист Лэнс Армстронг был пожизненно дисквалифицирован за применение допинга и лишен всех спортивных титулов, полученных с 1998 года, в том числе всех своих семи побед на «Тур де Франс».

А в 2015–2016 годах в центре обвинений о применении допинга оказалась Россия. В ноябре 2015 года глава Московской антидопинговой лаборатории Григорий Родченков был обвинен в умышленном уничтожении более тысячи проб с целью сокрытия применения допинга российскими спортсменами. Итогом этих обвинений стали не только дисквалификации и отстранение от участия в Олимпийских играх многих спортсменов, но и лишение аккредитации Московской антидопинговой лаборатории, приостановление деятельности РУСАДА и невозможность выступления российской делегации на летних Олимпийских играх в Бразилии в 2016 году и зимних Олимпийских играх в Корее в 2018 году под собственным флагом. Подробнее об этом будет рассказано в главе 15.

До 2014 года допинг-пробы могли перепроверять в течение 8 лет после их сдачи, а с 2014 года этот срок увеличен до 10 лет. Поэтому Олимпийские игры в Лондоне «закончатся» только в 2020 году, а окончательные итоги Олимпийских игр 2014 года в Сочи будут подведены только в 2024 году.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Каково происхождение слова «допинг»?
2. Назовите виды допинга, распространенные в XIX веке.
3. Какая спортивная федерация и когда официально ввела запрет на допинг?
4. В каком году и кем получена Нобелевская премия по химии за открытие метода синтеза тестостерона из холестерина?
5. В каком году был синтезирован первый анаболический стероид? Кто его разработал? Как назывался этот стероид?
6. Кто считается первой жертвой допинга?
7. Чем закончилось участие английского гонщика Томми Симпсона в гонке «Тур де Франс» в 1967 году?
8. Спортсмены сборной какой страны в конце 90-х годов XX века наиболее активно использовали допинг?
9. Чем известна член женской сборной команды ГДР по легкой атлетике Хайди Кригер?
10. Какова роль американского биохимика Дона Кэтлина в развитии антидопингового обеспечения спорта?
11. Назовите наиболее важные даты в истории борьбы с допингом в XX–XXI вв.



Сеченовский Университет

ФГАОУ ВО
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДОПИНГА И НАРУШЕНИЯ АНТИДОПИНГОВЫХ ПРАВИЛ

Зав. кафедрой
спортивной медицины и медицинской реабилитации

проф., д.м.н. АЧКАСОВ Евгений Евгеньевич

ДОПИНГ – это одно или несколько нарушений антидопинговых правил

Спортсмены или иные лица (физические и юридические) несут ответственность за незнание того, что включает в себя понятие «нарушение антидопинговых правил», а также за незнание субстанций и методов, включенных в Запрещенный список.

НАРУШЕНИЯ АНТИДОПИНГОВЫХ ПРАВИЛ

1. Наличие запрещенной субстанции, или ее метаболитов, или маркеров в пробе, взятой у спортсмена.

ВАЖНО! Спортсмены несут ответственность за любую запрещенную субстанцию, или ее метаболиты, или маркеры, обнаруженные во взятых у них пробах. Соответственно нет необходимости доказывать факт намерения, вины, небрежности или осознанного использования спортсменом запрещенных субстанций или методов при установлении факта нарушения.

2. Использование или попытка использования спортсменом запрещенной субстанции или запрещенного метода

ВАЖНО! Несущественно, привело ли использование запрещенной субстанции или запрещенного метода к успеху или неудаче.

НАРУШЕНИЯ АНТИДОПИНГОВЫХ ПРАВИЛ

3. Уклонение, отказ или неявка спортсмена на процедуру сдачи пробы

ВАЖНО! Нарушение в связи с «неявкой на процедуру сдачи пробы» может основываться как на преднамеренных, так и халатных действиях спортсмена, в то время как «уклонение» или «отказ» от сдачи пробы предполагает преднамеренное поведение спортсмена.

4. Нарушение порядка предоставления информации о местонахождении или пропущенные тесты (для спортсменов, входящих в пулы тестирований)

ВАЖНО! После трех нарушений в любом сочетании за 12 месяцев следует дисквалификация

НАРУШЕНИЯ АНТИДОПИНГОВЫХ ПРАВИЛ

5. Фальсификация или попытка фальсификации в любой составляющей допинг-контроля

6. Обладание запрещенной субстанцией или методом

7. Распространение или попытка распространения любой запрещенной субстанции или запрещенного метода

8. Назначение или попытка назначения любому спортсмену субстанции или метода, запрещенного в соответствующий период (соревновательный или внесоревновательный)

НАРУШЕНИЯ АНТИДОПИНГОВЫХ ПРАВИЛ

9. Соучастие – *помощь, поощрение, способствование, подстрекательство, вступление в сговор, сокрытие или любой другой вид намеренного соучастия, включая нарушение или попытку нарушения антидопинговых правил*

10. Запрещенное сотрудничество – *профессиональное сотрудничество спортсмена с любым персоналом спортсмена, который отбывает срок дисквалификации запрещено*

ПЕРСОНАЛ СПОРТСМЕНА – любой тренер, педагог, менеджер, агент, технический персонал команды, официальное лицо, медицинский, парамедицинский персонал, родитель или любое иное лицо, работающее со спортсменом, оказывающее ему медицинскую помощь или помогающее спортсмену при подготовке и участии в спортивных соревнованиях.



Сеченовский Университет

ФГАОУ ВО
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России

Спасибо за внимание!



Сеченовский Университет

ФГАОУ ВО
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России

Распространенность допинга в различных видах спорта

Зав. кафедрой
спортивной медицины и медицинской реабилитации

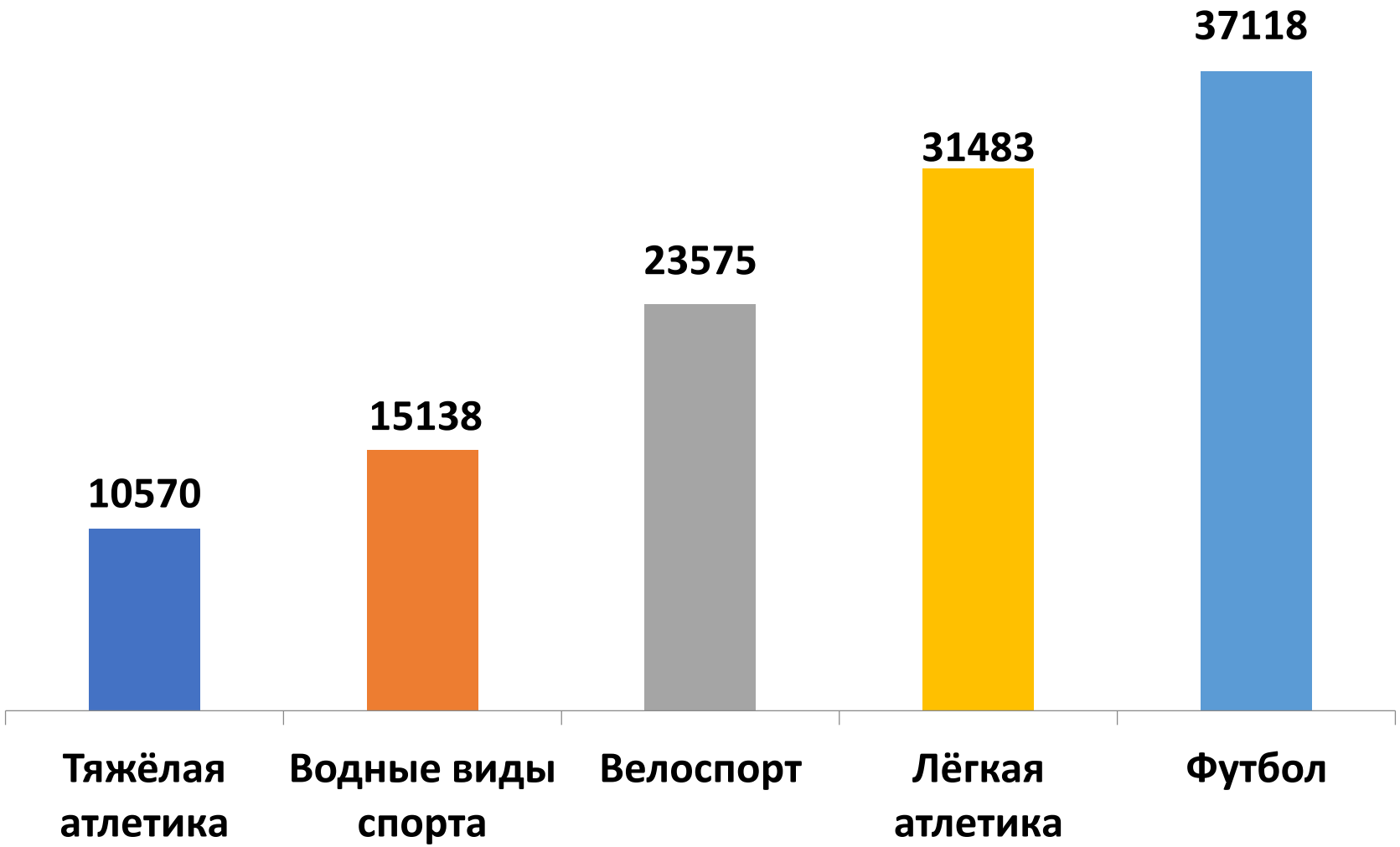
проф., д.м.н. АЧКАСОВ Евгений Евгеньевич

Каждый год в мире берется все больше проб – уже много лет счет идет на **сотни тысяч проб ежегодно**.



В 2016 году во всем мире было взято 300 565 проб, в 2017 году ещё больше – 322 050 проб.

Количество взятых проб в мире в разных видах спорта



Допинг-контроль существует не только в олимпийских видах спорта, но и во всех остальных – например, ***в рокетболе, чирлидинге или спортивном бридже***





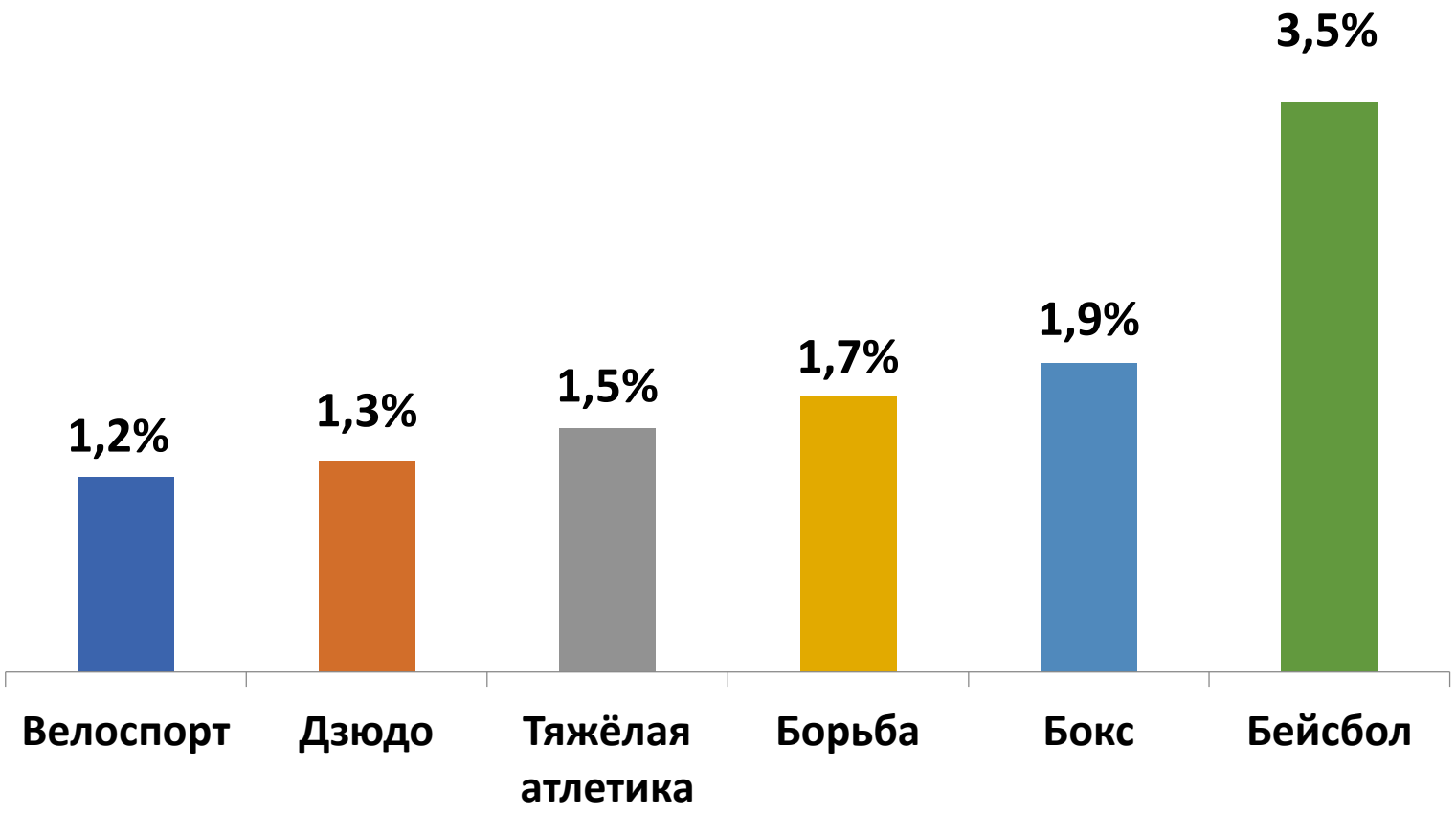
Количество позитивных проб в мире (содержащих запрещенные субстанции) в неолимпийских видах спорта всегда выше – **последние три года около 2,5%.**

2009 – 2017 гг:

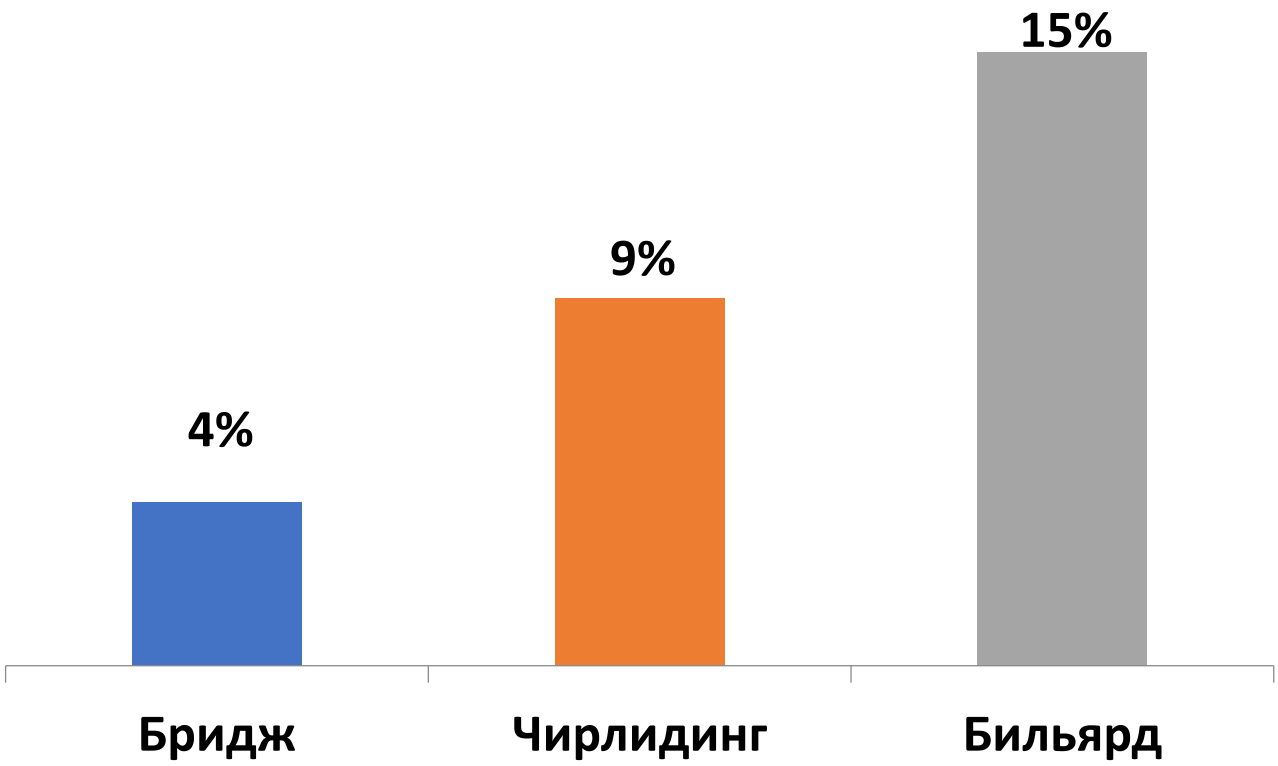
- в олимпийских видах спорта - от 0,77% (2014 г) до 1,05% (2011 г)
- олимпийские и неолимпийские виды - от 1,08% (2010 г) до 1,6% (2016 г)

Но в 2016 году такой высокий процент позитивных проб был связан с большим количеством проб с мельдонием – более 500 проб.

ВИДЫ СПОРТА С НАИБОЛЬШИМ КОЛИЧЕСТВОМ (%) ПОЗИТИВНЫХ ПРОБ В 2017 г.
(в видах спорта, где за год взято более 1000 проб)



ВИДЫ СПОРТА – ЛИДЕРЫ ПО КОЛИЧЕСТВУ ПОЗИТИВНЫХ ПРОБ (%) В 2017 г.
(вне зависимости от количества взятых проб проб)

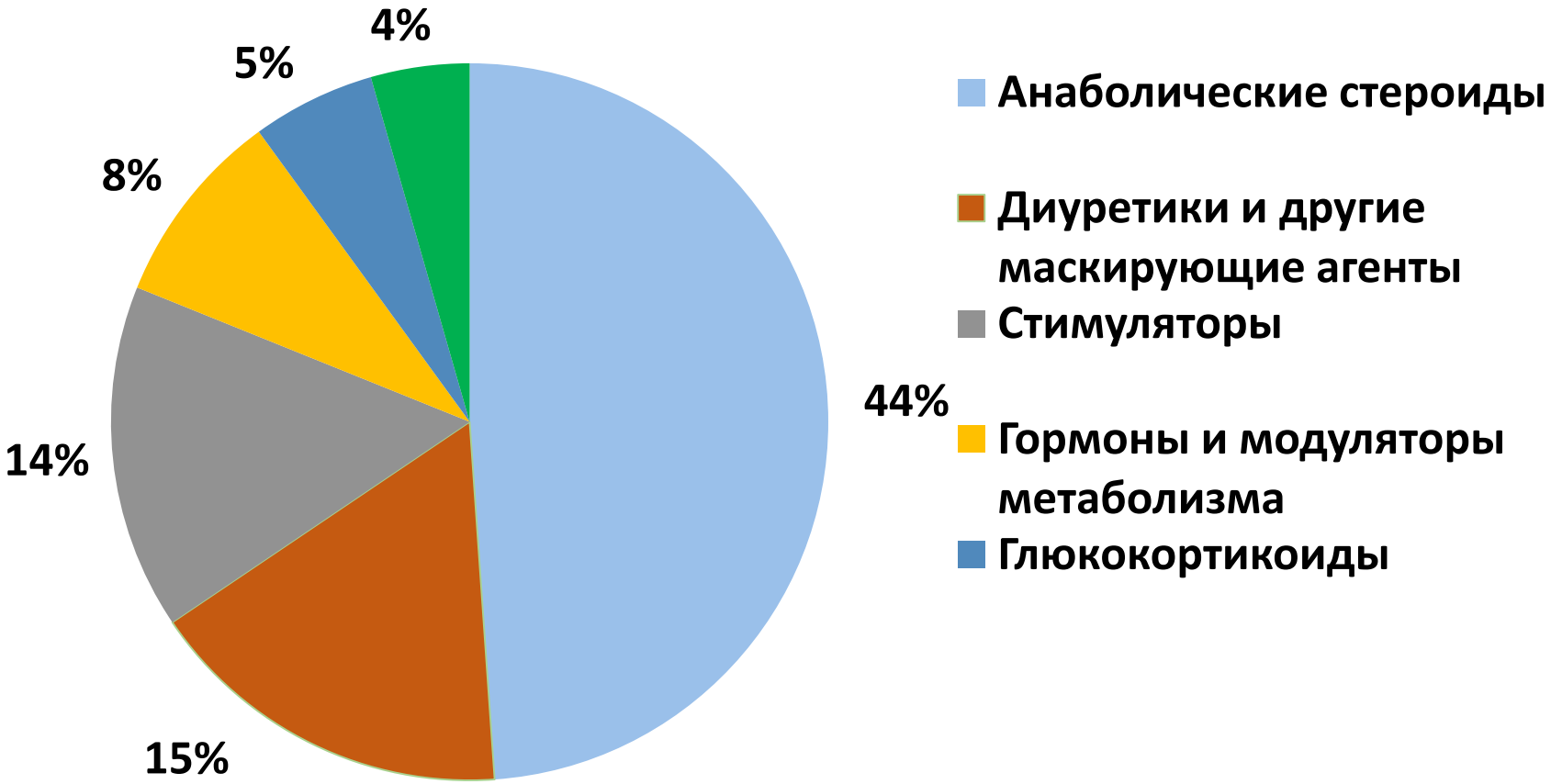


Частота позитивных допинг-проб в футболе

В наиболее часто тестируемом в мире виде спорте – футболе (более 30000 проб в 2017 г), среднее количество позитивных проб колеблется в диапазоне 0,2%-0,4%, что гораздо меньше, чем в других видах спорта.



Структура выявленных запрещённых субстанций в мировом спорте



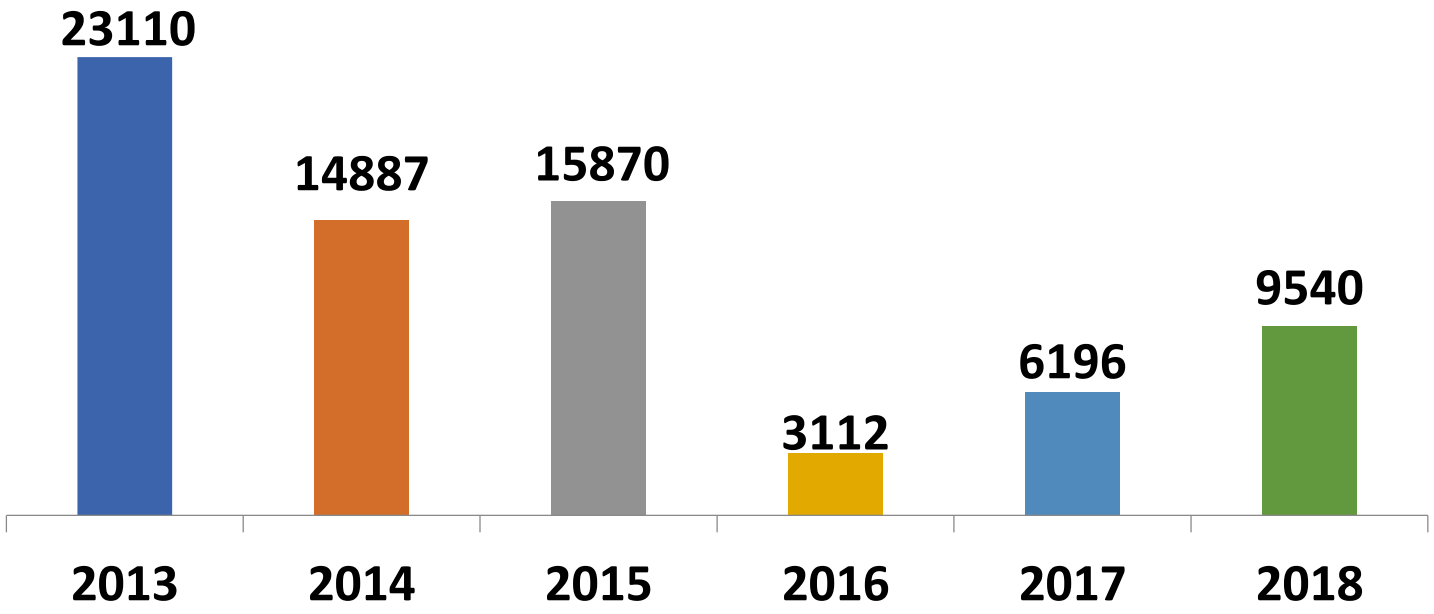
СТРУКТУРА ВЫЯВЛЕННЫХ ЗАПРЕЩЁННЫХ СУБСТАНЦИЙ В ФУТБОЛЕ

I место – стимуляторы
II место – анаболические стероиды
III место – глюкокортикоиды

Достаточно большой процент приходится на *каннабиоиды.*

Количество допинг-проб, взятых у российских спортсменов

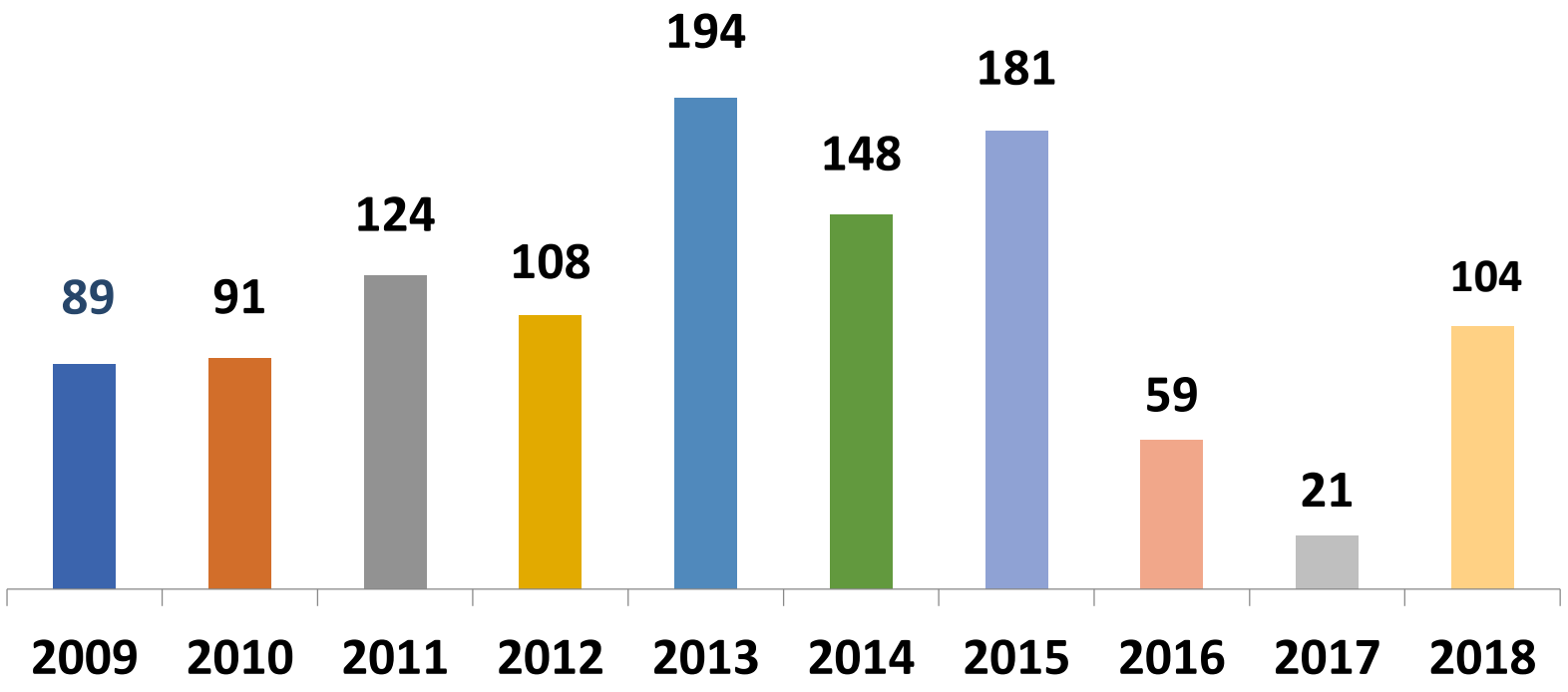
(в 2013-2015 гг и 2018 г. забор проб осуществляла РУСАДА, в 2016 и 2017 гг – UKAD)



Наибольшее количество проб **в 2017 году в России** было взято в легкой атлетике, у лиц с поражением опорно-двигательного аппарата, велоспорте, водных видах спорта и велоспорте.



Количество нарушений антидопинговых правил в 2009-2018 гг. в России



Российские лидеры по количеству положительных допинг-проб

2017 год

- легкая атлетика (8 случаев)
- пауэрлифтинг (4 случая)
- велоспорт (3 случая)
- спорт для лиц с поражением опорно-двигательного аппарата (3 случая)

2018 год

- пауэрлифтинг (30 случаев)
- легкая атлетика (23 случая)
- тяжелая атлетика (22 случая)



СОЦИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
(по заказу ВАДА и Международной федерации лёгкой атлетики)

В результате опроса 2000 спортсменов на чемпионате мира по лёгкой атлетике (Корея) и Панарабских игр (Катар), опубликованного в журнале «Sportsmedicine» в 2011 году:

- **44% участников чемпионата мира и 57% участников Панарабских игр** признались в употреблении запрещённых средств в течение последнего года.
- **70% спортсменов** отметили, что принимают различные биодобавки.

Если сравнить эти показатели с числом позитивных допинг-проб, то становится очевидным неэффективность существующей системы борьбы с допингом.

Проф.Высоцкая И.В.

Лекарственная терапия.

Химиотерапия злокачественных опухолей- это использование с лечебной целью лекарственных средств, тормозящих пролиферацию или необратимо повреждающих опухолевые клетки.

1956г.- доклад Н.Н.Блохина на сессии АМН СССР, посвященный клиническому использованию сарколизина- начало эры химиотерапии в России.

Виды лекарственной терапии

- Химиотерапия: *цитотоксические агенты*.
- Гормонотерапия: *гормоны, антигормоны*.
- Биотерапия: *цитокины, генная терапия, вакцинотерапия и т.д.*
- «Таргетная» терапия (от англ.слова *target – мишень, цель*): противоопухолевое действие направлено против конкретной мишени (мишеней), экспрессируемой опухолевыми клетками.

Основные принципы практического применения лекарственных агентов

- Подбор препарата в соответствии с его противоопухолевым действием;
- Выбор оптимальной дозы, режима и способа применения препарата, обеспечивающий лечебный эффект без необратимых побочных эффектов;
- Учет факторов, требующих дозовой коррекции во избежание тяжелых последствий лечения;
- Применение химиопрепаратов требует гистологической верификации диагноза злокачественного новообразования;
- Лечебный эффект должен оцениваться по обьективным параметрам данных лабораторной диагностики;
- Не следует применять химиотерапию, если отсутствует возможность адекватной коррекции побочных эффектов;

Важные факторы



1) Характер опухолевого роста

◊ эффективность химиотерапии обычно обратно пропорциональна массе опухоли;

◊ опухоли с значительным количеством делящихся клеток (фракция роста) более чувствительны к химиотерапии;

◊ первичная опухоль и метастазы имеют различную чувствительность к химиопрепаратам;

2) Предшествующее лечение

◊ предшествующее лечение может заметно изменить чувствительность опухоли;

3) Доза препарата

◊ имеется зависимость между разовой, суммарной дозой препарата и эффектом лечения;

◊ обычно доза индивидуально рассчитывается на единицу поверхности тела пациента;

◊ коррекция дозы зависит от наличия и выраженности побочных эффектов, при этом снижение дозы на 20% приводит к снижению эффективности на 50%

◊ снижение интенсивности дозового режима CMF на 15% приводит к уменьшению 20-летней выживаемости с 52 до 29%

Основные варианты химиотерапии

1) *По количественному составу:*

монохимиотерапия и комбинированная или полихимиотерапия;

2) *По способу введения:*

системная (пероральная, подкожная, внутримышечная);

местная в виде перфузий (полости, органы), инфузий (внутриартериальная), а также в виде мазей, присыпок и растворов для наружного применения;

3) *По месту в лечебной программе:*

Первичная или индуктивная, неоадьювантная, адьювантная и паллиативная;

Индуктивная химиотерапия

Предполагает терапию по поводу местнораспространенного неоперабельного опухолевого процесса

- ◊ *излечивающая первичная терапия*= лечение болезни Ходжкина, неходжкинских лимфом, хориокарцинома, герминогенные опухоли;
- ◊ *паллиативная первичная терапия*= улучшает качество жизни, увеличивает время до прогрессирования и общую выживаемость при большинстве солидных опухолей

Индуктивная терапия (критерии оценки)

частота лечебных эффектов:

- полный регресс (ПР)- исчезновение всех клинических проявлений болезни;

- частичный регресс(ЧР)- уменьшение размеров более, чем на 50%;

- стабилизация- уменьшение размера менее, чем на 50% или увеличение менее, чем на 25%;

- прогрессирование- увеличение размера более, чем на 25% или появление новых очагов;

~ *время до прогрессирования* (длительность периода от начала лечения до появления признаков прогрессирования);

~ *продолжительность эффекта* (длительность периода от момента регистрации эффекта до прогрессирования);

~ *общая выживаемость;*

Неоадьювантная терапия

Проводится по поводу операбельной опухоли и предшествует выполнению операции.

- *Основные критерии оценки*:

- частота лечебных эффектов (ЧР, ПР);

- частота морфологически подтвержденных полных регрессов *(патоморфоз)*;

- *Основные задачи*:

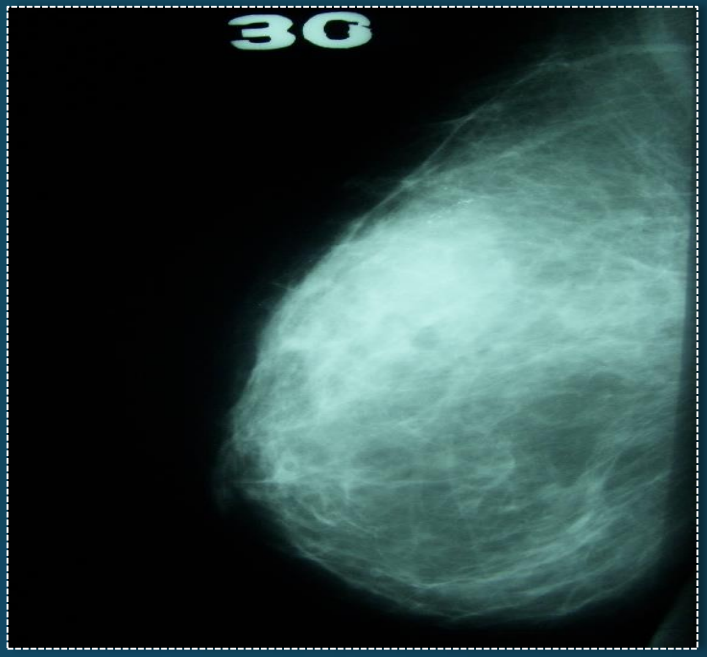
- выполнить органосохранную операцию без ущерба для радикализма;

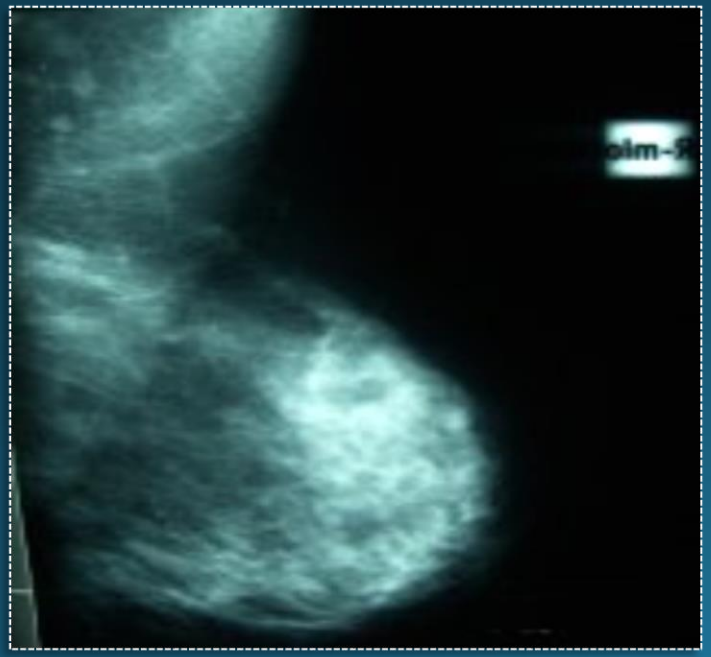
- прогнозировать индивидуальную эффективность адьювантной лекарственной терапии (хороший эффект= аналогичная схема, отсутствие эффекта= изменение схемы);

- воздействовать на микрометастазы;



До лечения





После н/а
химиотерапии



Адьювантная терапия

Проводится после оперативного лечения (в том числе циторедуктивного).

- Основная задача- снижение числа системных рецидивов.
- *Основные критерии оценки:*

- общая и безрецидивная выживаемость

Паллиативная терапия

Проводится при наличии отдаленных метастазов.

- *Критерии оценки*:

- частота лечебных эффектов;
- время до прогрессирования;
- время продолжительности эффекта;
- общая выживаемость;

Dose-dense терапия

Идея назначения химиопрепаратов через короткие промежутки времени заключается в попытке замедления репопуляции опухолевых клеток между циклами терапии. Таким образом увеличивается кумулятивный cell-kill и, соответственно, лечебный эффекты.

Dose-dense концепция включает в себя *метрономную терапию*, которая представляет собой назначение химиопрепаратов ежедневно либо несколько раз в неделю, либо еженедельно в низких дозах в течение длительного времени.
При этом реализуется прежде всего антиангиогенный, а не цитотоксический эффект лекарственных средств.
Из известных препаратов следующие используются в метрономном режиме: *капецитабин, S-1, UFT, темозоламид, вепезид, циклофосфамид, метотрексат,интерферон-альфа, митомицин С, 5-фторурацил, винкристин, винбластин, доксорубицин, митоксантрон,паклитаксел, тегафур, топотекан, 6-метилмеркаптопурин, 9-амино-20(С)-камптотецин.*

Основные механизмы действия химиопрепаратов

- ***Циклоспецифические***- действующие на клетку, находящуюся в процессе деления

↓ ↓

фазоспецифические *фазонеспецифические*

(действуют в опреде-

ленной фазе цикла)

- ***Циклонеспецифические***- действующие вне зависимости от деления клетки

- История цитостатиков= история боевых отравляющих веществ.
- 1916 г.- первое применение иприта, в качестве боевого отравляющего вещества.
- 40-е годы- изучение свойств фенил-аланина азотистого иприта.
- В 1942 году L.Godman и A.Gilman первыми с успехом использовали эмбихин при болезни Ходжкина и лимфоцитарной лимфоме.
- Терминология была взята от Пауля Эрлиха, еще в XIX веке назвавшим мышьяковистые соединения против сифилиса ***химиотерапевтическими.***

1953г.- синтезирован метатрексат

1959г.- циклофосфан

1962г.- 5-фторурацил

1963г.- винкристин

1969г.- цитозар, прокарбазин

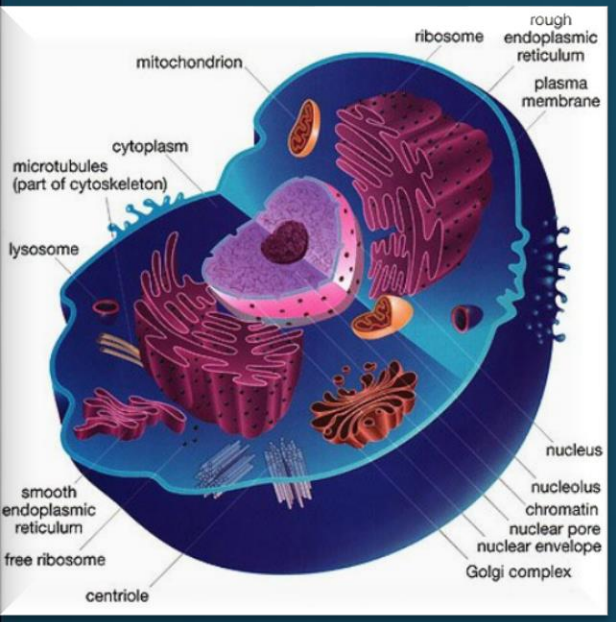
1973г.- блеомицин

1978г.- цисплатин

1978г.- L-аспарагиназа

1983г.- этопозод

- Сейчас в клиническую практику вошло более 100 противоопухолевых средств разнонаправленного действия.



Основные группы цитостатиков

Режим введения: в/в и пероральный

Алкилирующие агенты

Эфиры сульфоксикислот, соли тяжелых металлов, производные этилениминов, хлорэтиламинов, нитрозометидмочевины, триазины.

Механизм действия алкилирующих агентов:

реакция алкилирования⟶ нарушение репликации ДНК⟶ возникновение мутаций⟶ клеточная гибель

Антиметаболиты

Антифолаты, пуриновые и пиримидиновые аналоги

Механизм действия антиметаболитов

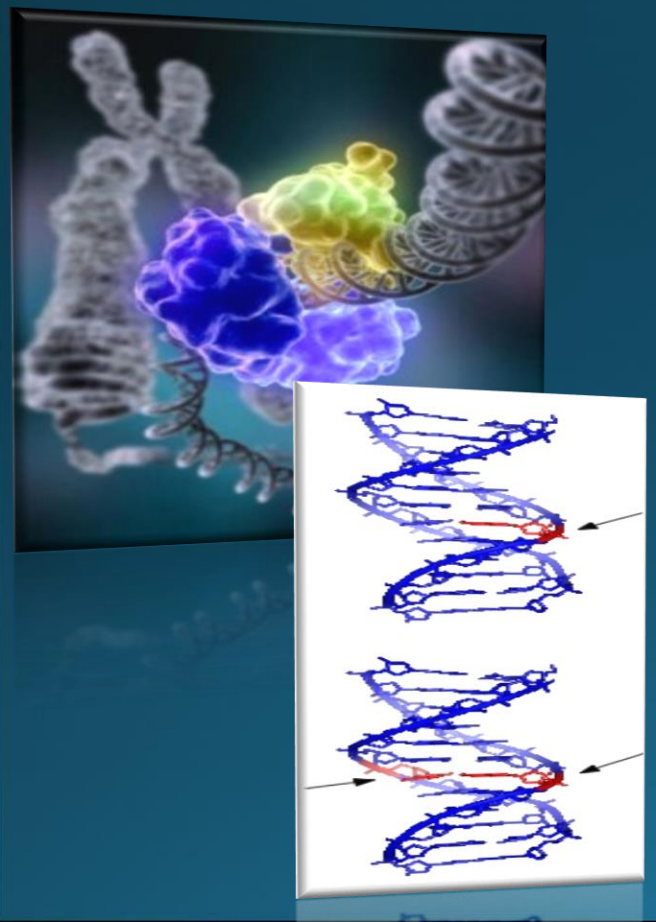
Структурное или функциональное сходство с метаболитами, участвующими в синтезе нуклетновых кислот⟶включение в обменные процессы опухоли⟶нарушение функции ферментов, нарушение кода нуклеиновых кислот.

Основные группы цитостатиков

Основной режим введения- в/в

Противоопухолевые антибиотики- являются продуктами жизнедеятельности грибов

Блеомицин, Доксорубицин, Дактиномицин Эпирубицин, Митомицин, Митоксантрон- синтетическое производное



Основные механизмы действия противоопухолевых антибиотиков:

1. *вызывают одиночные разрывы ДНК*; (блеомицин, брунеомицин)
2. *обладают схожим с алкилирующими агентами механизмом* ; (митомицин)
3. *образуют с ДНК комплексы, препятствующие продвижению вдоль матрицы ферментов и формирование свободных радикалов;* (дактиномицин, карминомицин, эпирубицин)

Основные группы цитостатиков

Ферменты

Аспаргиназа

Механизм действия.

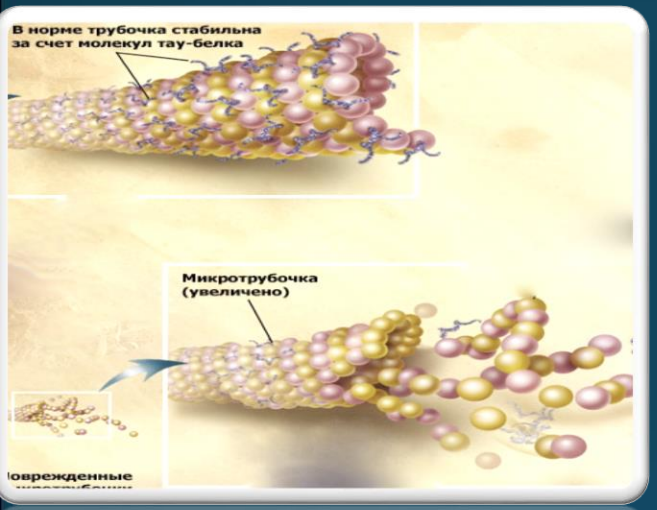
Введенная аспаргиназа *временно разрушает аспарагин и клетки, в нем нуждающиеся, погибают.*

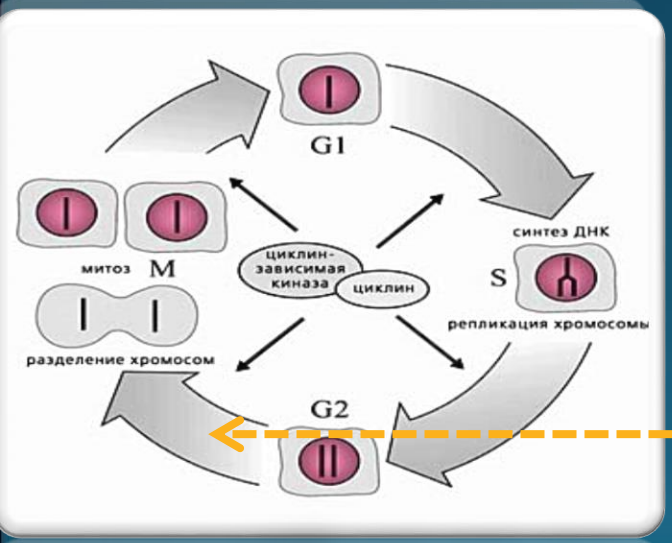
Основной режим введения- в/в.

Основной неблагоприятный эффект:

отрицательное влияние на лимфоциты, которые не «умеют» синтезировать аспарагин.

Основные группы цитостатиков





Препараты природного происхождения

Антимикротубулиновые агенты (доцетаксел, паклитаксел)

Ингибиторы топоизомераз (1 и 2) иринотекан, топотекан, этопозид

Основной режим введения- в/в, изучаются пероральные формы

Механизм действия: стимуляция тубулина, препятствие деполимеризации→*образование дефектных микротрубочек→нарушение формирования веретена и задержка клетки в фазе G2+M→* нарушается деление и цитоскелет

Механизм действия:

ингибиторы ферментов, контролирующих репликацию и транскрипцию ДНК, т.е. *торможение вступления клетки в митотическую фазу.*



Перед началом химиотерапии

Больной 25 лет.

Множественные метастазы в легкие, печень, забрюшинные лимфоузлы. ХГ 428000 МЕ/мл,

АФП 0, ЛДГ 2215 ед/л. Микрокальцинаты правого яичка. ECOG 3. Дыхательная недостаточность

Был начат классический ВЕР



4 года спустя

Проведено еще 5 курсов химиотерапии Т-ВЕР/ТЕР

Выполнена радикальная забрюшинная ЛАЭ + резекция печени

Гистологически - некроз

Под наблюдением в течение 4 лет без признаков рецидива

Трякин А.А.

Возможно излечение.

Хориокарцинома

Злокачественные герминогенные опухоли яичника, яичка, внегонадные

Анальный рак

ЛГМ

Опухоль Беркитта

Хронический миело

лейкоз

Саркома Юинга

Рак предстательной железы

Рак яичников

МРЛ

Рак мочевого пузыря

Рак гортани

Опухоль Вилмса

Эмбриональная рабдомиосаркома

Высока частота регрессий, продление жизни. Излечение менее 10%.

До появления препаратов платины при герминогенных опухолях 5 лет переживали <10%

5 летняя выживаемость при остеогенных саркомах была <20%

Рак желудка и пищевода

Колоректальный рак

НМРЛ

Рак молочной железы

Саркомы мягких тканей

Рак влагалища

Рак шейки матки

Рак печени, почки

Рак поджелудочной и щитовидной железы

Регрессия у 20-50%, продление жизни.

Мало чувствительны.

«…Эндокринные препараты действуют на опухолевые клетки потому, что они похожи на нормальные и сохраняют некоторые их свойства»

Н.Н.Блохин

Эндокринотерапия

- Термин «гормоны» вошел в научный обиход в 1905 году: в книге английских физиологов У. Бейлисса и Э. Старлинга были описаны эффекты недавно открытого ими вещества — секретина, продуцируемого клетками двенадцатиперстной кишки и влияющего на работу поджелудочной железы.
- Однако историки выяснили, что придумал термин Уильям Харди, английский биолог, занимавшийся преимущественно физиологией питания и не совершивший больших открытий.
- Зато по части отъема денег у местных олигархов на нужды научной деятельности Харди преуспел. Он сумел убедить одного из крупнейших английских банкиров того времени У. Данна спонсировать создание 2 научных лабораторий (в Кембриджском и Оксфордском университетах), существующих по сей день и подаривших миру 10 нобелевских лауреатов по физиологии и медицине.
- О том, что, воздействуя на половые гормоны, можно получать разные физиологические эффекты у животных и человека, было известно еще в древности. Самый старинный и простой метод такого воздействия — кастрация.

- В конце XIX столетия стали пробовать вводить гормоны.
- Первой клинической практикой следует считать исследования французского физиолога и невролога Шарля Броун-Секара. На заседании Парижского биологического общества в 1889 году он выступил с сенсационным докладом об опытах, проведенных на себе. Ученый подкожно вводил в область передней брюшной стенки водную вытяжку из ткани яичек собак и морских свинок. Несмотря на болезненную процедуру, автор отметил ее положительное влияние на физическое здоровье и память. В это время Броун-Секару шел 73-й год. После своих знаменитых экспериментов он прожил еще 3 года.
- В начале XX столетия австрийский физиолог Эйген Штейнах научился превращать самца в самку и наоборот, создав эффективную методику пересадки половых желез.
- Его дело развил и продолжил Самуил Воронов, знаменитый французский хирург, выходец из России.

Эндокринотерапия

- 1889 г.Schinsinger: «Можно ускорить старение женщины, удаляя яичники, что привело бы к атрофии грудных желез…»
- 1896г.- Beatson наблюдал регрессию диссеминированного рака молочной железы у менструирующей женщины; Lancet: « On treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma…»
- 1900г.- Boyd сообщил о паллиативном эффекте овариэктомии у 18 из 54 менструирующих женщин с диссеминированным раком молочной железы;
- В 1940 году было предложено вслед за удалением яичников убирать еще и надпочечники, чтобы понизить уровень эстрогенов, остающийся после овариэктомии.
- В начале 1950-х дело дошло доудаления гипофиза. И тут решили остановиться, потому что плата побочными эффектами была весьма велика, а положительный результат не слишком весомый.

- 1924г.- описание факта эстрогенного влияния на ткань молочной железы.
- 1926г.- De Courmelles: облучение яичников столь же эффективно, как овариэктомия при диссеминированном раке молочной железы;
- 1939г.- Ulrich описал 2 больных ответивших ремиссией на применение тестостерона;
- 1941г.- Huggest и Hodgest получили регрес ию метастазов рака простаты после орхидэ мии;
- 1962г.- Jensen и Jacobson- рецепторы стероидным гормонам и их к-во (4 клетку);
- 1966г.- Jensen- в опухоли те же рецепто
- 1971г. Huggins и Sutherland- Нобелевская премия за описание действия гормонов на клетку;

1953 г.-появился преднизолон
1977г.-синтезирован первый антиэстроген-тамоксифен

Эндокринотерапия

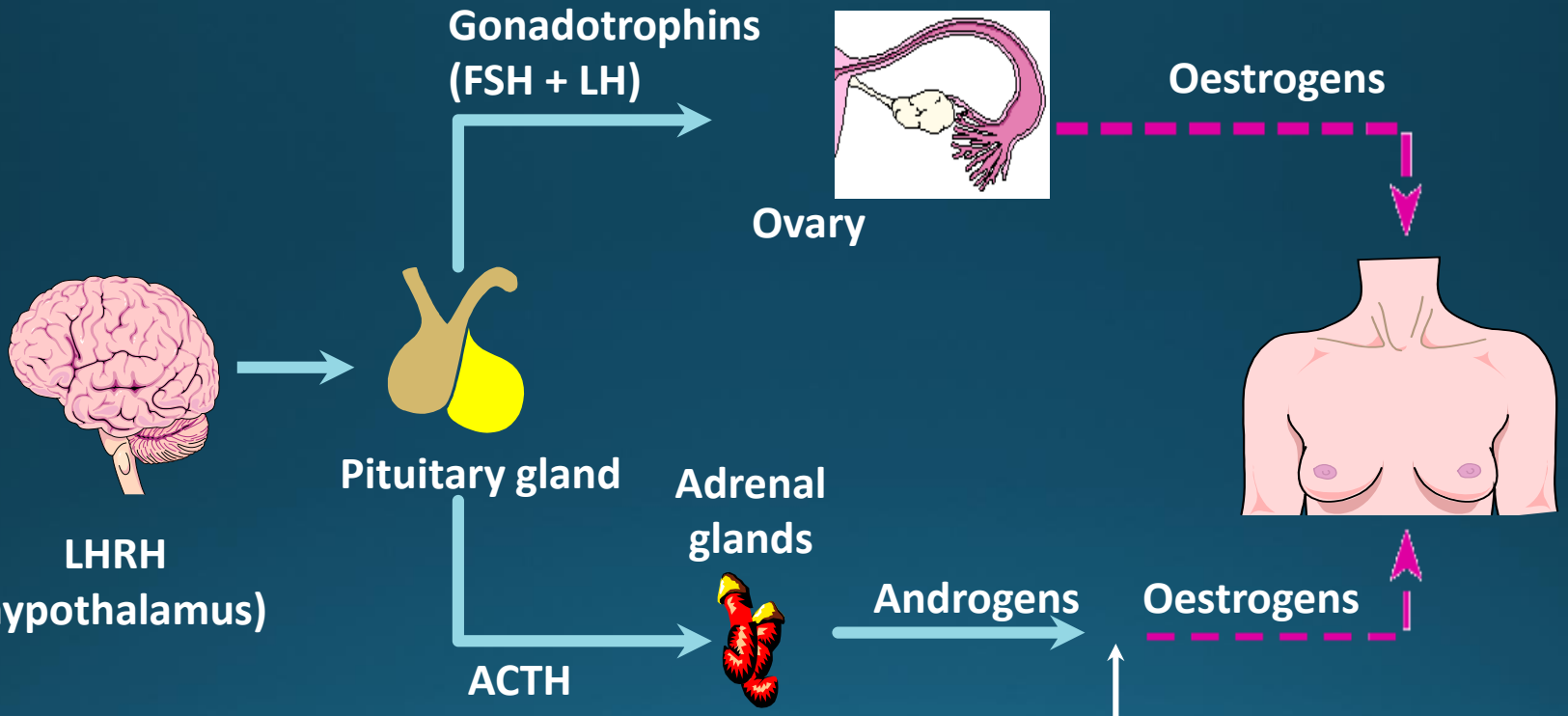
Основные локализации, где применяется гормонотерапия:

рак молочной железы

рак простаты

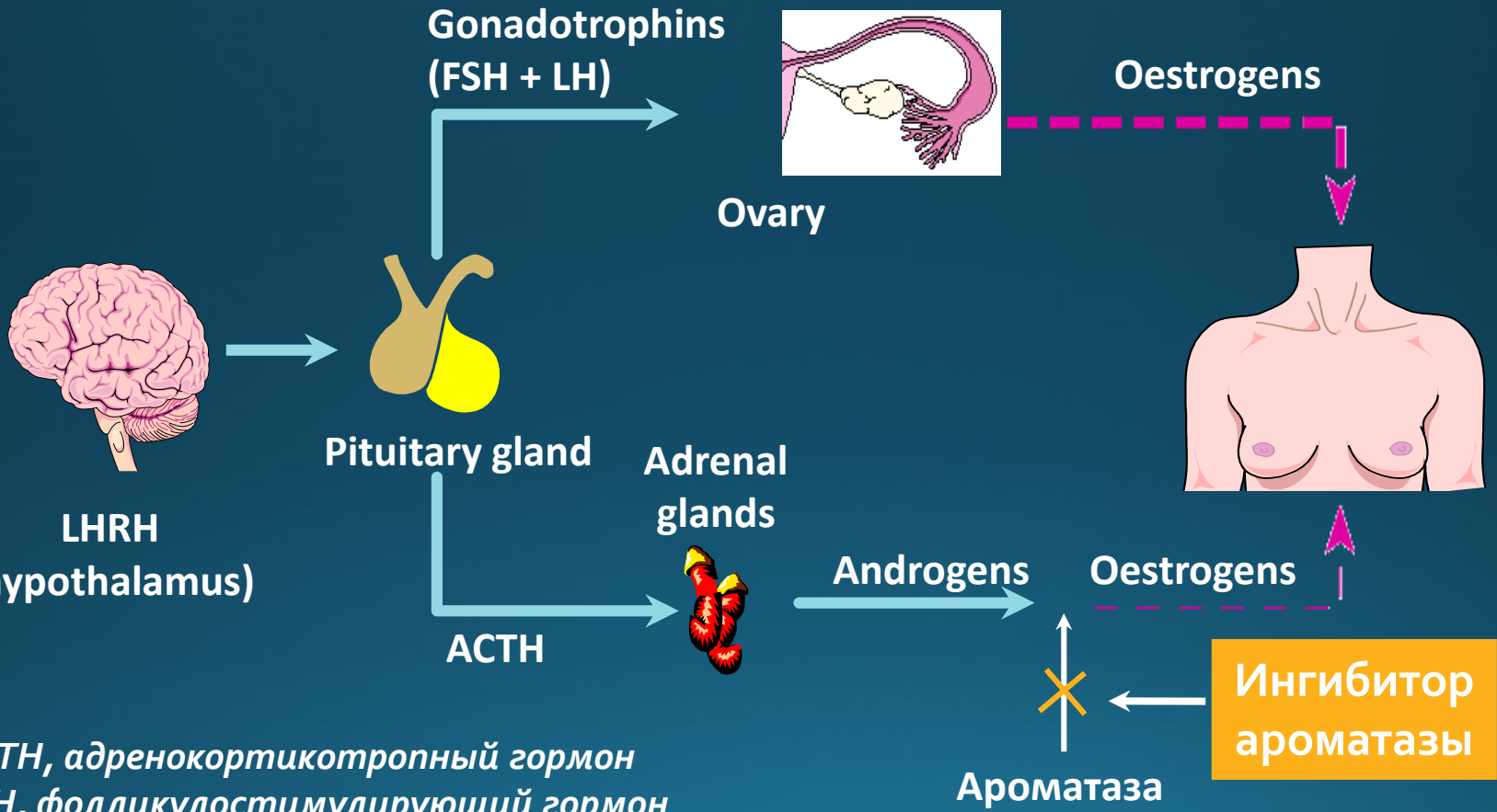
рак тела матки

Принципы эндокринотерапии



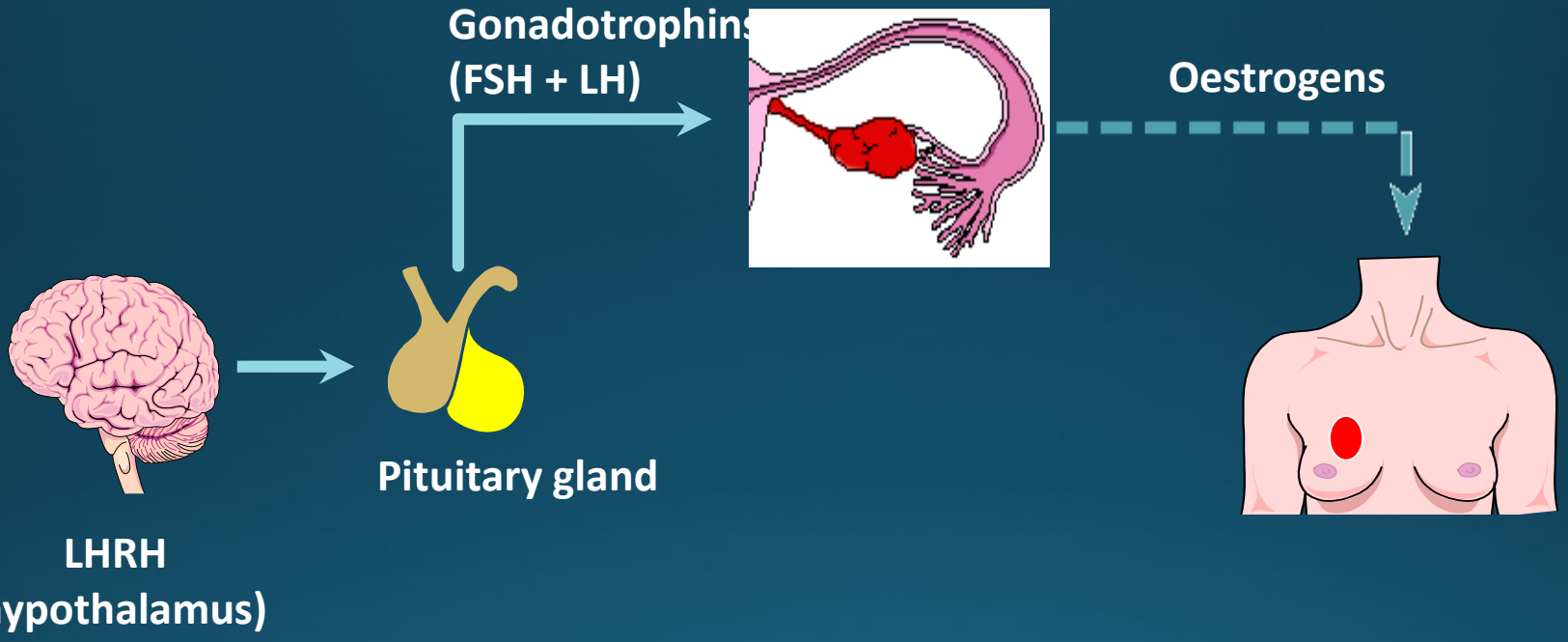
ACTH, адренокортикотропный гормон
FSH, фолликулостимулирующий гормон
LH, лютеинизирующий гормон
LHRH, LH-релизинг-гормон

Принципы эндокринотерапии



ACTH, адренокортикотропный гормон
FSH, фолликулостимулирующий гормон
LH, лютеинизирующий гормон
LHRH, LH-рилизинг-гормон

Принципы эндокринотерапии

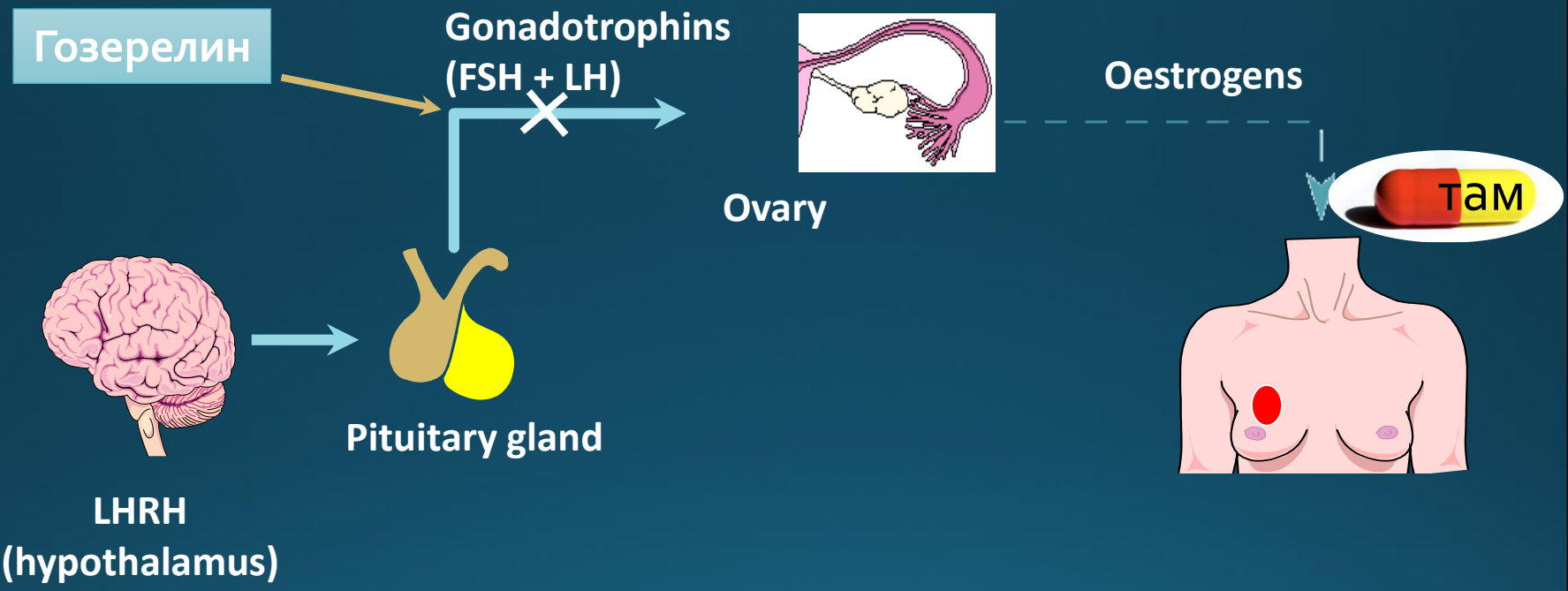


FSH, фолликулостимулирующий гормон

LH, лютеинизирующий гормон

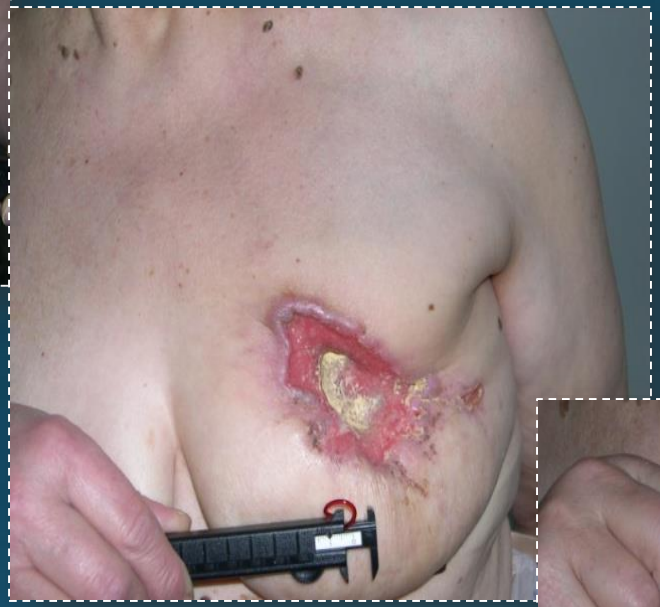
LHRH, LH-релизинг-гормон

Принципы эндокринотерапии



FSH, фолликулостимулирующий гормон
LH, лютеинизирующий гормон
LHRH, LH- релизинг-гормон







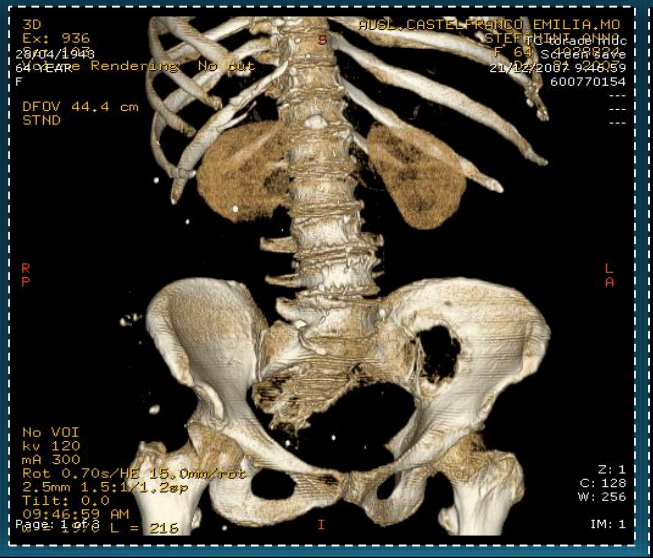
Эффективность гормонотерапии ингибиторами ароматазы

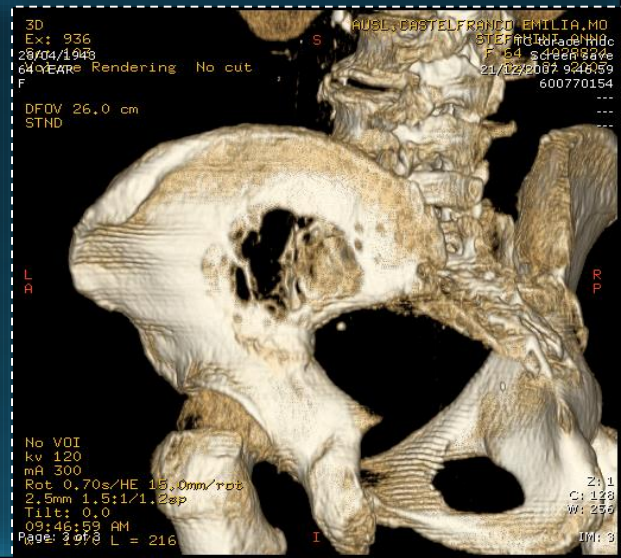
Моисеенко В.М.

- Женщина 68 лет в пост-менопаузе
- Сопутствующие заболевания:умеренно выраженная гипертония (получает β-блокаторы)
- Отсутствие семейного опухолевого анамнеза
- LIC правой молочной железы,хирургическое лечение- квадрантэктомия с удалением подмышечных л/узлов (ноябрь 1989г.)
- Стадия: pT1c, pN1 (1/19) M0
- ЭР 5%, ПР 5%, Ki67 3% , анализ HER2 отсутствует
- Адьювантная терапия: CMF x 6 курсов
- Адьювантная лучевая терапия
- Декабрь 2007г.: боли в левом бедре, повышение Ca 15.3

КТ-scan: остеолитический очаг с патологическим переломом левой подвздошной кости; без висцеральных метастазов

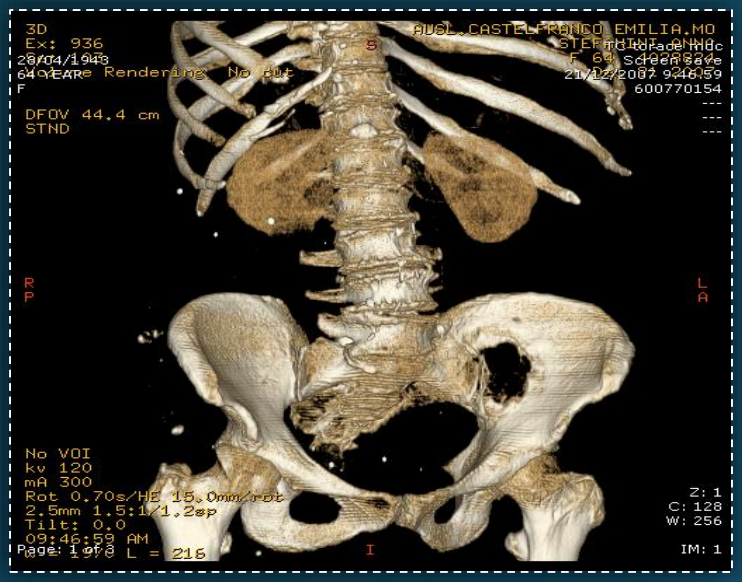


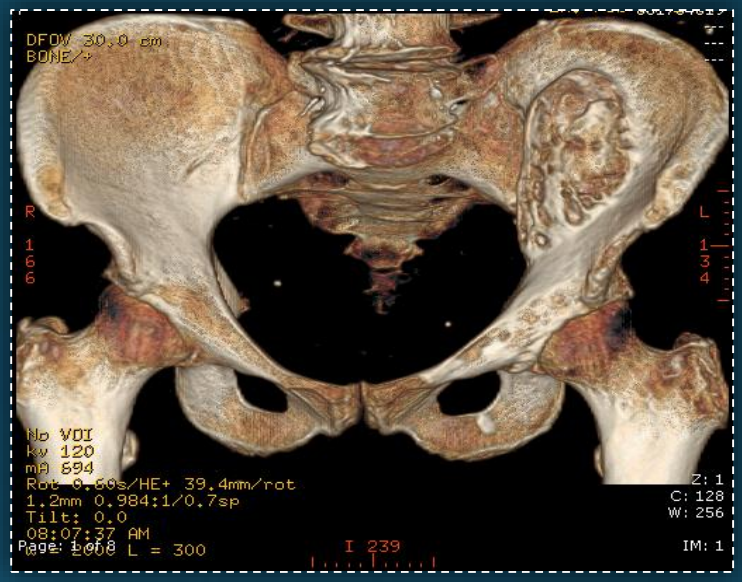


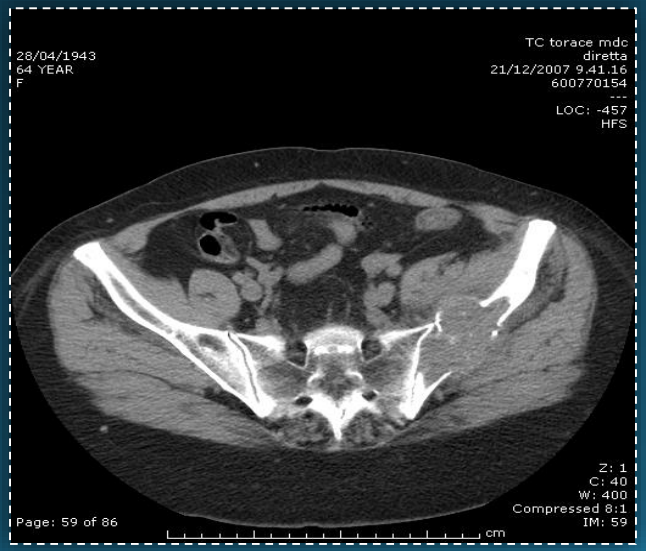


До лечения

Лучевая терапия на левое бедро+
Летрозол + Золендроновая к-та









Эндокринотерапия(рак простаты)

Антиандрогены

стероидные

Андокур

нестероидные

Флутамид
Анандрон
Косадекс

Полная андрогенная блокада= комбинация антиандрогена и гозерелина

При кастрационно-резистентных формах сейчас вторая линия- Абиратерон- селективный ингибитор биосинтеза андрогенов (блокатор цитохрома Р450).

Эндокринотерапия рака тела матки.

Основной механизм действия.

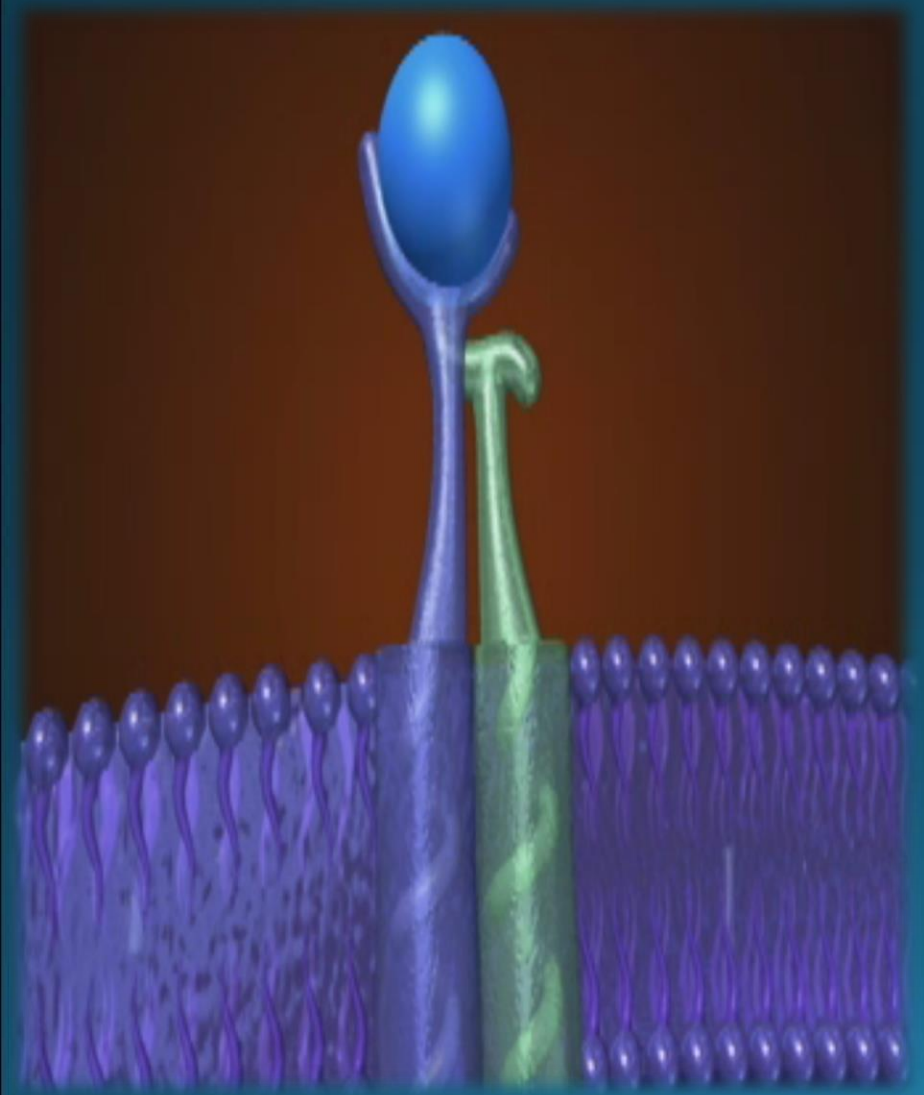
- Взаимодействуют с эстрогеновыми, андрогеновыми рецепторами;
- Блокируют гипофизарную секрецию гонадотропинов;
- Стимулируют аутокринную секрецию TGF-α, EGF;

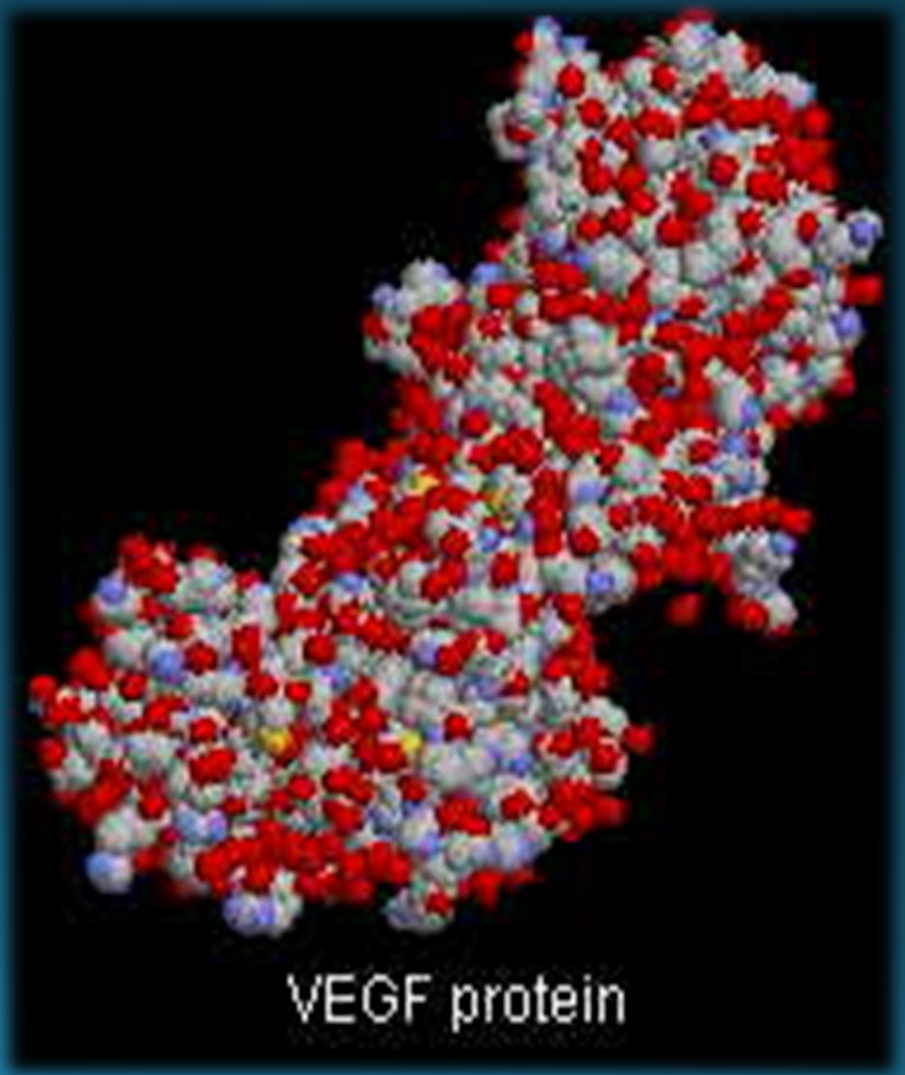
Наиболее используемые препараты:

- мегейс;
- провера;

Применение прогестинов- стандартный способ лечения рака тела матки и рака молочной железы (III-IVлинии гормонотерапии).

Молекулярно-направленная терапия





Молекулярно-направленная терапия

- ***Основной механизм этой группы-*** **воздействие на белки, участвующие в канцерогенезе и определяющие способность опухоли к прогрессии и метастазированию.**

- Их применение оправдано лишь у больных, опухоли которых содержат конкретные мишени для воздействия.

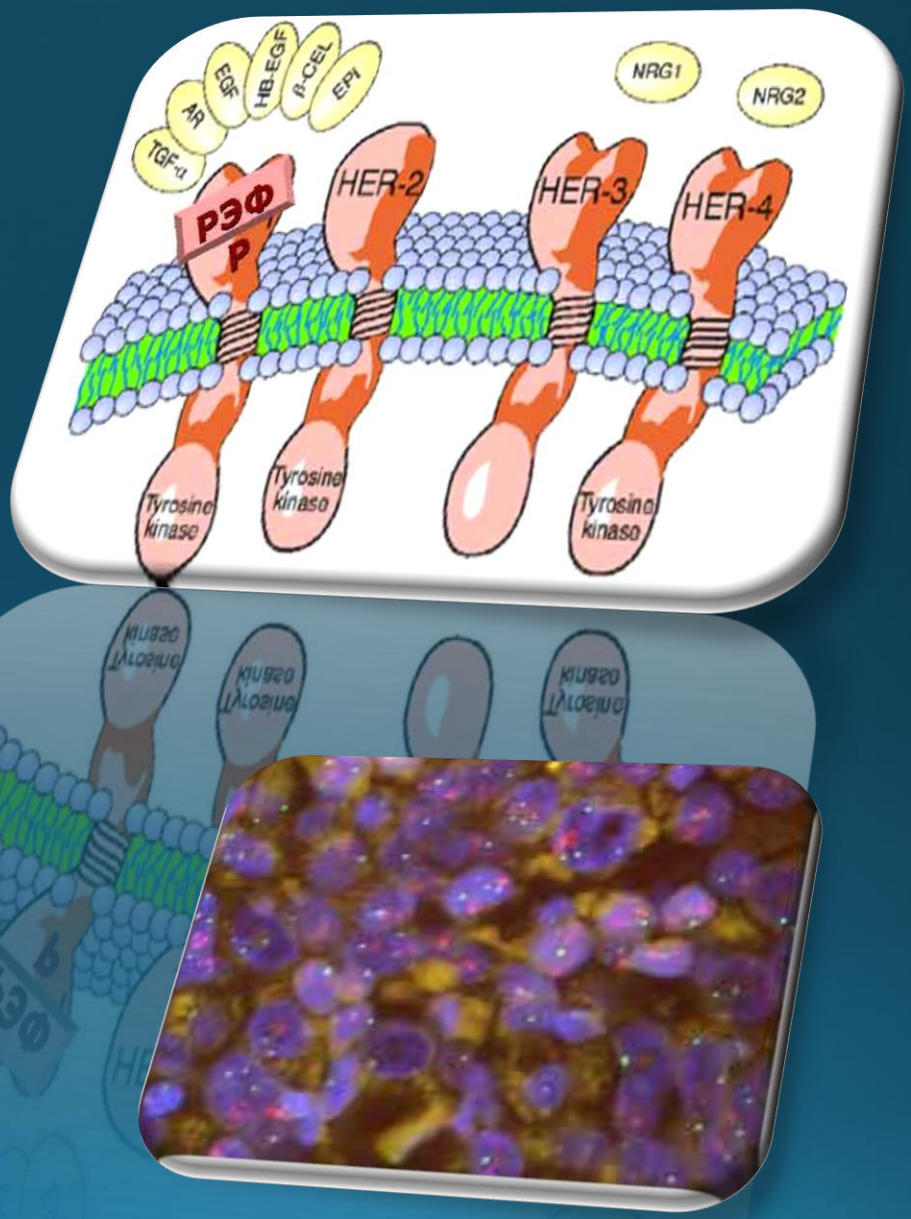
К мишеням таргетных препаратов относятся:

- рецепторы ростовых факторов (EGFR, c-kit);
- белки-проводники митогенных сигналов (циклин-зависимые киназы, нерецепторные киназы);
- молекулы, контролирующие апоптоз (Bcl2, p53);
- молекулы, контролирующие ангеогенез (VEGF, металлопротеазы);

Более 300 препаратов изучается с точки зрения возможности их использования.

Молекулярно-направленная терапия

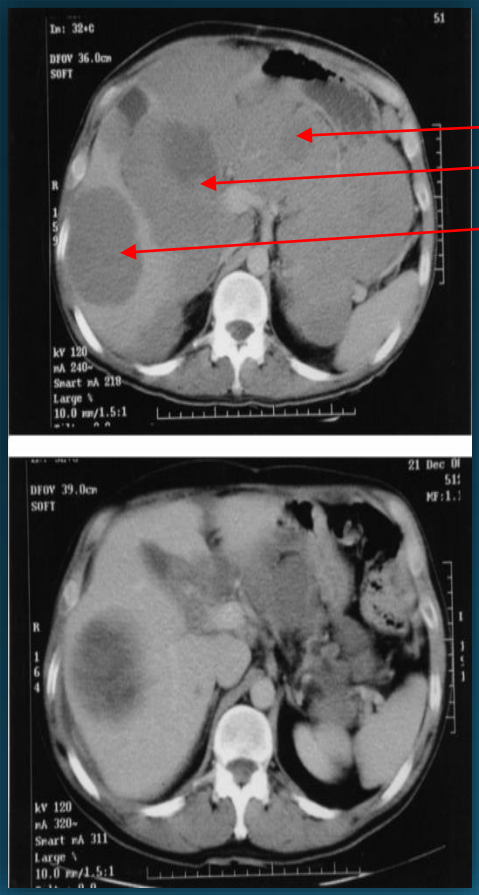
- 60-е годы- Cohen- открытие эпидермального фактора роста;
- 1975г.- Carpenter- идентифицировал и описал структуру рецептора, установив, что в нормальной клетке их не более 2тыс., при раке увеличивается до 2 млн.;
- 1992г.- Carter- создание трастузумаба;



Препараты, направленно действующие на рецепторы семейства c-erbB

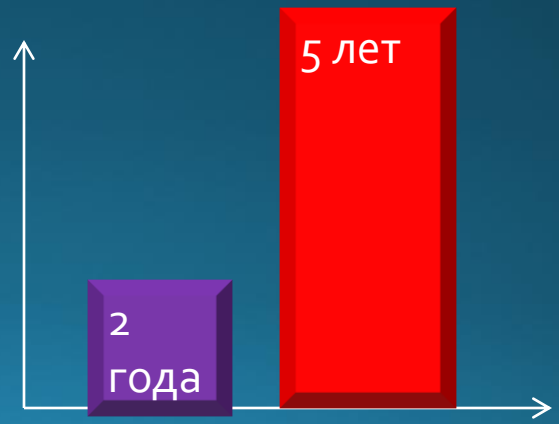
Препарат	Рецептор-мишень	Механизм действия	Год
Герцептин (трастузумаб)	HER2	мАТ к проксимальному внеклеточному домену	1998
Иресса (гефитиниб)	HER1 – РЭФР	Специфический низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы	2003
Эрбитукс (цетуксимаб)	HER1 – РЭФР	мАТ к внеклеточному домену	2004
Тарцева (эрлотиниб)	HER1 – РЭФР	Специфический низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы	2005
Омнитарг (пертузумаб)	HER2	мАТ - ингибитор димеризации (HDI)	2005
Тайверб (лапатиниб)	HER1 – HER2	Двойной ТК инкибитор	2006
Вектибикс (панитумумаб)	HER1 – РЭФР	мАТ к лиганд-связывающему домену	2006-2008

Иматиниб мезилат (STI571) подавляет тирозинкиназы ABL, c-KIT, PDGFR. Продемонстрировал эффективность у больных хроническим миелолейкозом, гастроинтестинальными стромальными опухолями.



До начала терапии

Через 3 мес. лечения иматинибом



Препараты, воздействующие на несколько сигнальных путей

Сорафениб (BAY43-9006) –

ингибитор тирозин-киназ рецепторов VEGFR2, VEGFR3, FLT3, PDGFR-b, FGFR1, KIT, RET и серин-треонин киназ рецепторов B-raf, Raf-1/C-raf.

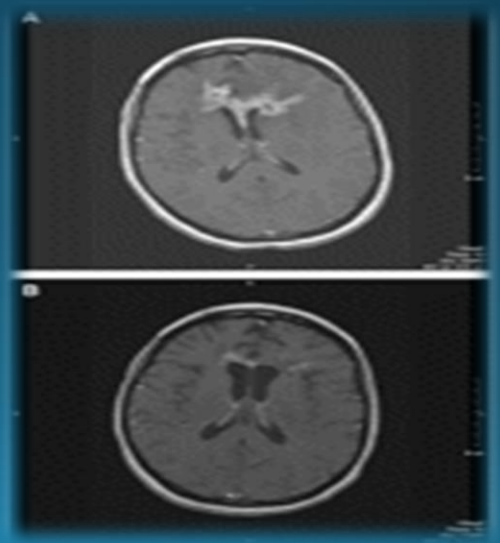
Сорафениб был одобрен FDA для лечения больных диссеминированным раком почки.

В настоящее время проводятся исследования II фазы при различных солидных новообразованиях (НМРЛ, опухолях головы и шеи, меланоме, гепатоцеллюлярной карциноме, раке предстательной железы, раке поджелудочной железы, раке яичников).

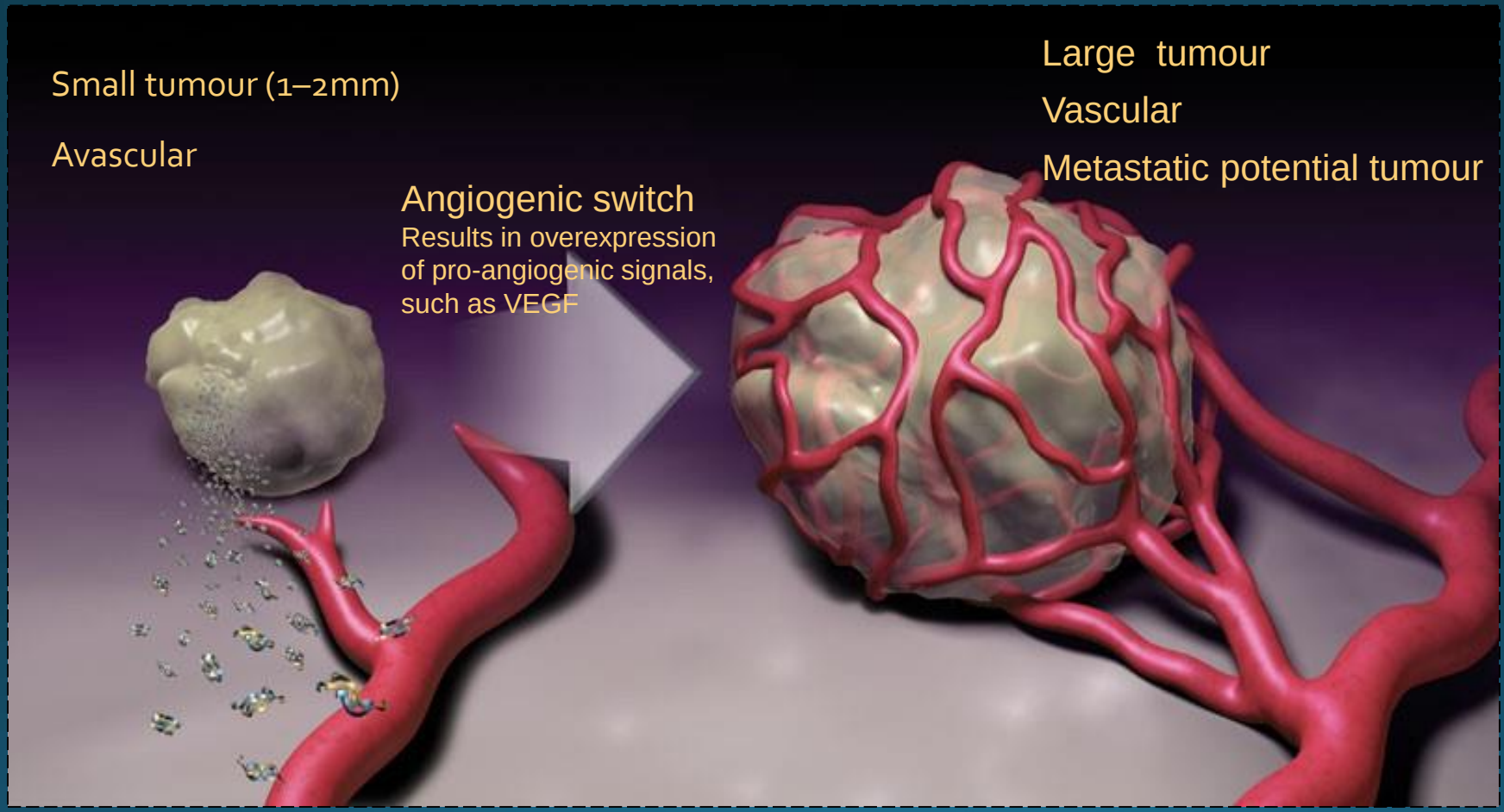
Продолжается исследование комбинации этого агента с бевацизумабом при диссеминированном раке молочной железы.

Лапатиниб (Тайверб). Мишени: EGFR, HER2





Неоангиогенез – обязательный компонент прогрессии опухолей

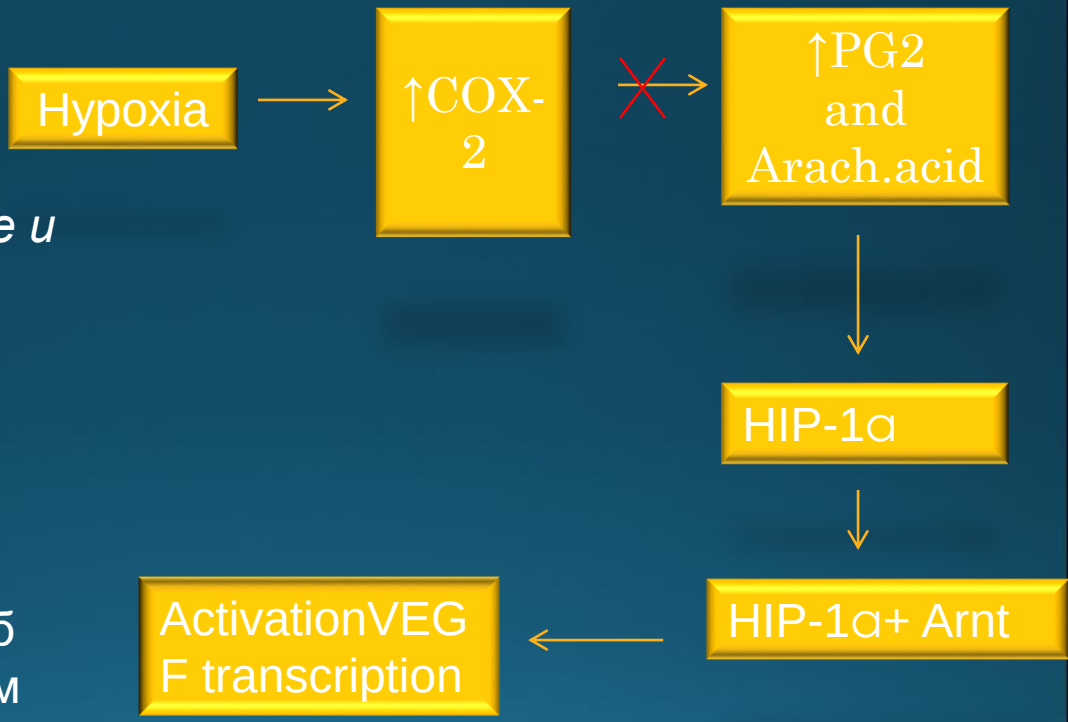


Adapted from Bergers, et al. Nature 2002

1997: Bevacizumab (Avastin)

- Monoclonal antibody.
- VEGF

COX-2 inhibitors (Celecoxib)



Сегодня проводятся преклинические и клинические исследования использования ингибиторов циклооксигеназы-2 при диссеминированных солидных новообразованиях.

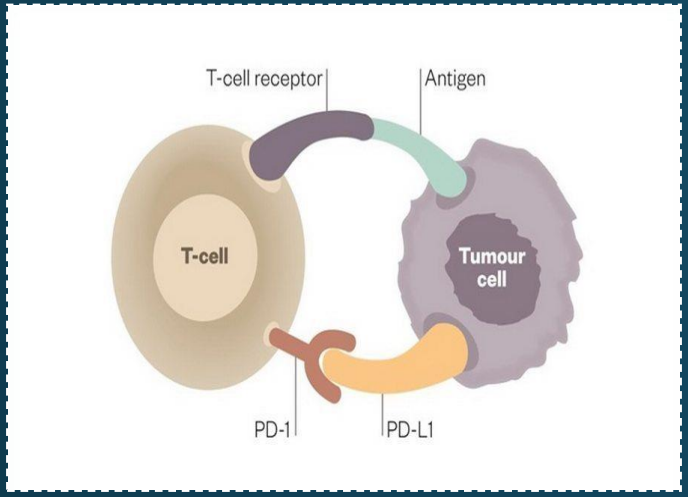
При использовании комбинации иринотекан, капецитабин, целекоксиб при метастатическом колоректальном раке у 9 из 23 больных был достигнут частичный регресс, у 10 – стабилизация.

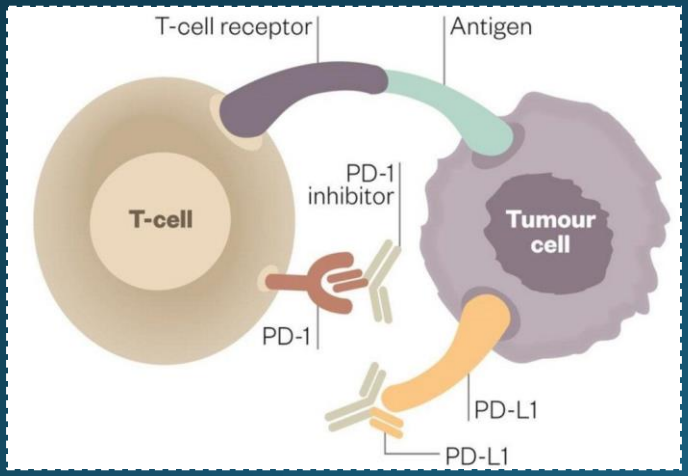
Presta, et al. Cancer Res 1997

Механизм влияния ПАРП



Сейчас известно 9 препаратов из этого семейства
В клинических исследованиях используется олапариб, BSA 201





Рецепторы PD-1 располагаются на мембранах активированных цитотоксических Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, натуральных киллеров и других клеток. Лиганды располагаются на различных клетках организма, включая и иммунные.

Взаимодействие PD-L1 и PD-L2 с рецептором PD-1 конкурирует со стимулирующими сигналами CD80/86-CD28 и, таким образом, снижает активность цитотоксических лимфоцитов.

Результат зависит от того, каких сигналов больше – ко-стимулирующих или ингибирующих. Если ингибирующих, то лимфоцит клетку атаковать не будет.

Опухолевые клетки могут усилить экспрессию лигандов PD-L1 и PD-L2 на своей поверхности.

Тогда при взаимодействии со специфичным цитотоксическим Т-лимфоцитом PD-1 сигналы будут преобладать надо ко-стимулирующими, и лимфоцит не сможет атаковать опухолевую клетку. Этот один из способов, которым опухоль перепрограммирует свое микроокружение, лишая иммунную систему возможности атаковать.

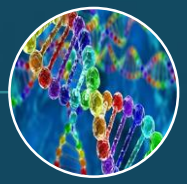
Поэтому и возникла идея сделать из PD-1 и PD-L1/L2 мишени для атаки моноклональными антителами.

Ниволумаб *(Opdivo®)* для лечения пациентов с метастатической меланомой.

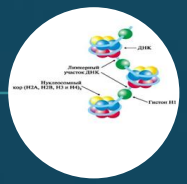
Пембролизумаб (Keytruda®) в качестве второй линии лечения пациентов с метастической меланомой, спрогрессировавшей после препарата ипилимумаб *(Yervoy®)*, а также в качестве второй линии лечения у пациентов с метастическим раком легкого, спрогрессировавшим после или на фоне лечения платина-содержащей терапии.

Эпигенетическая терапия

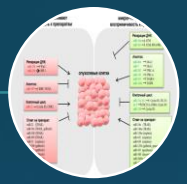




Метилирование ДНК

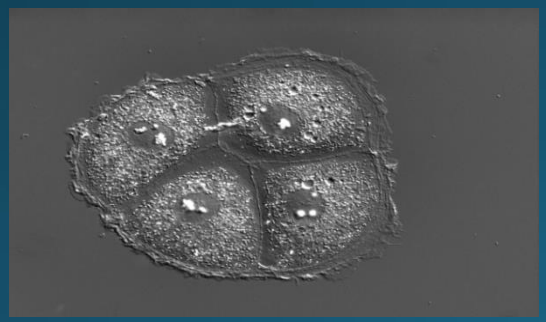


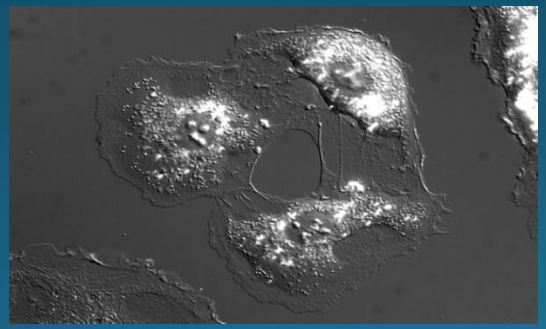
Модификация гистонов хроматина

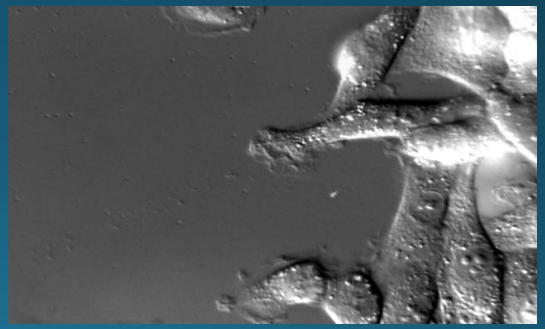


Экспрессия некодируемых молекул м-РНК

Эпигенетические изменения обратимы и регулируются эпигенетической терапией. Например, индол-3-карбинол влияет на ЭМП. Его метаболиты способны: подавлять ЭМП, ингибировать фермент ДНК- метил-трансферазу и гистон-диацетилазу 1 типа, а также модулировать экспрессию м-РНК.







Клетка, даже перешедшая к мезенхимальному типу может остановиться в дальнейшей трансформации и вернуться к эпителиальному фенотипу.

Эпигенетическая терапия

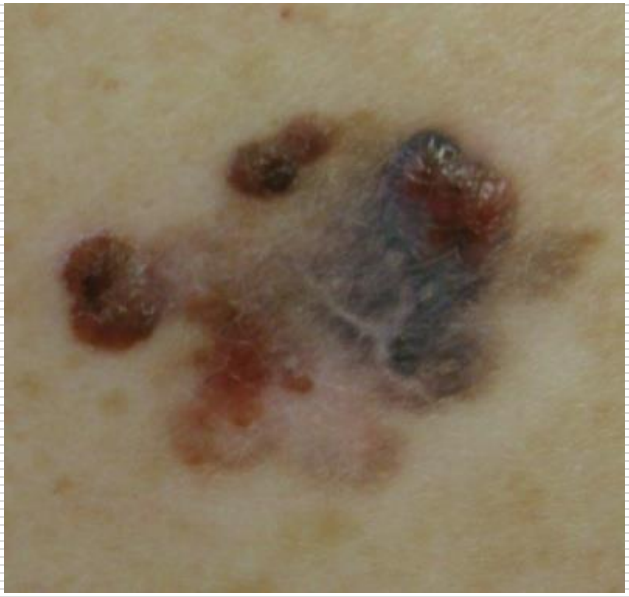
- Мишень-Семейство белков BET.
- Их функция-связь с ацетилированными остатками лизина на гистонах и управление сборкой ядерных комплексов, регулирующих репликацию ДНК, ремоделирование хроматина и транскрипцию.
- Первые доклинические исследования-гематологические заболевания, предположительно-увеальная меланома.
- Препарат- JQ1.
- Механизм- изменение экспрессии генов, участвующих в регуляции клеточного цикла, апоптозе и ответе на повреждение ДНК.

Лекарственная терапия опухолей:

Замена эмпирического подхода в лекарственном лечении патогенетически обоснованным и более рациональным:

- Выделение мишеней и нарушений в клеточных сигнальных путях при том или ином виде опухолей (рецепторы, сигнальные белки и др.)
- Создание новых препаратов и разработка лекарственных подходов для лечения заболеваний на основе данных о молекулярно-генетических нарушениях.
- Индивидуализация терапии с помощью молекулярных методов, позволяющих выявить мишень у конкретного больного.

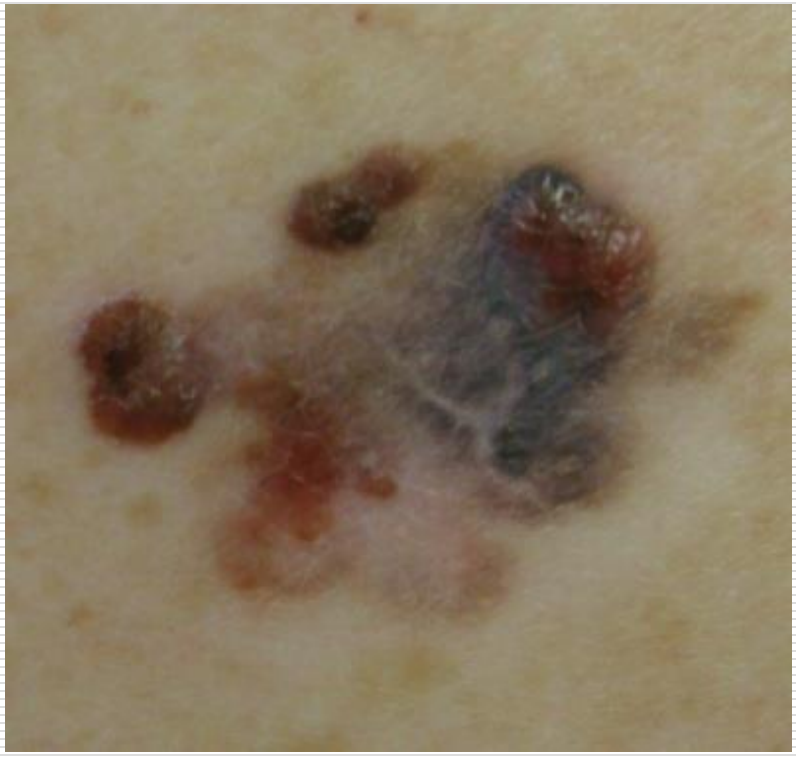

Спасибо, что выслушали



Меланома и другие опухоли кожи.

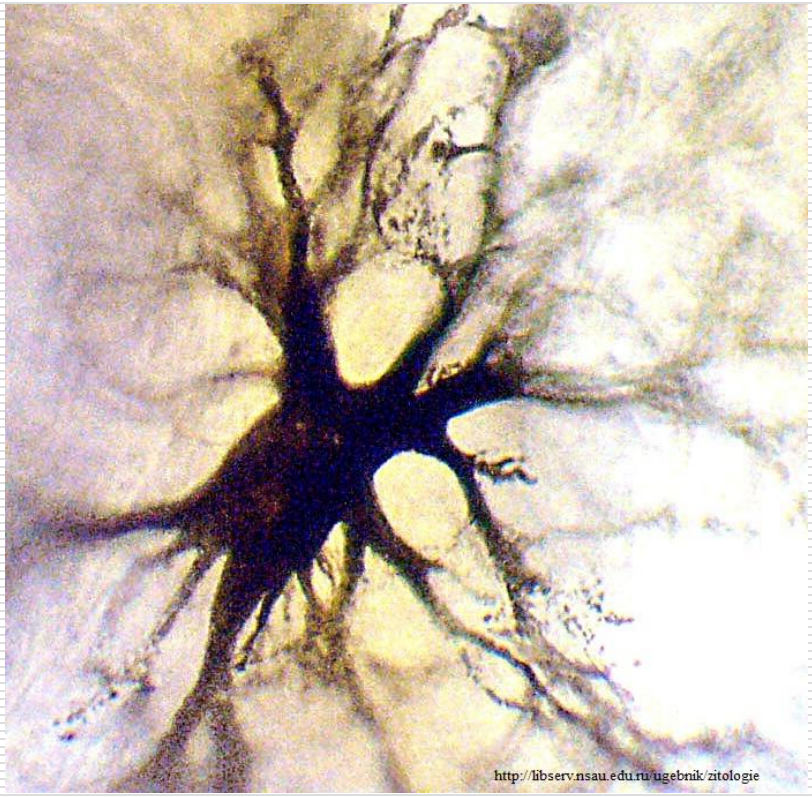
Е.В. Прозоренко,
И.Е. Синельников

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова,
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина



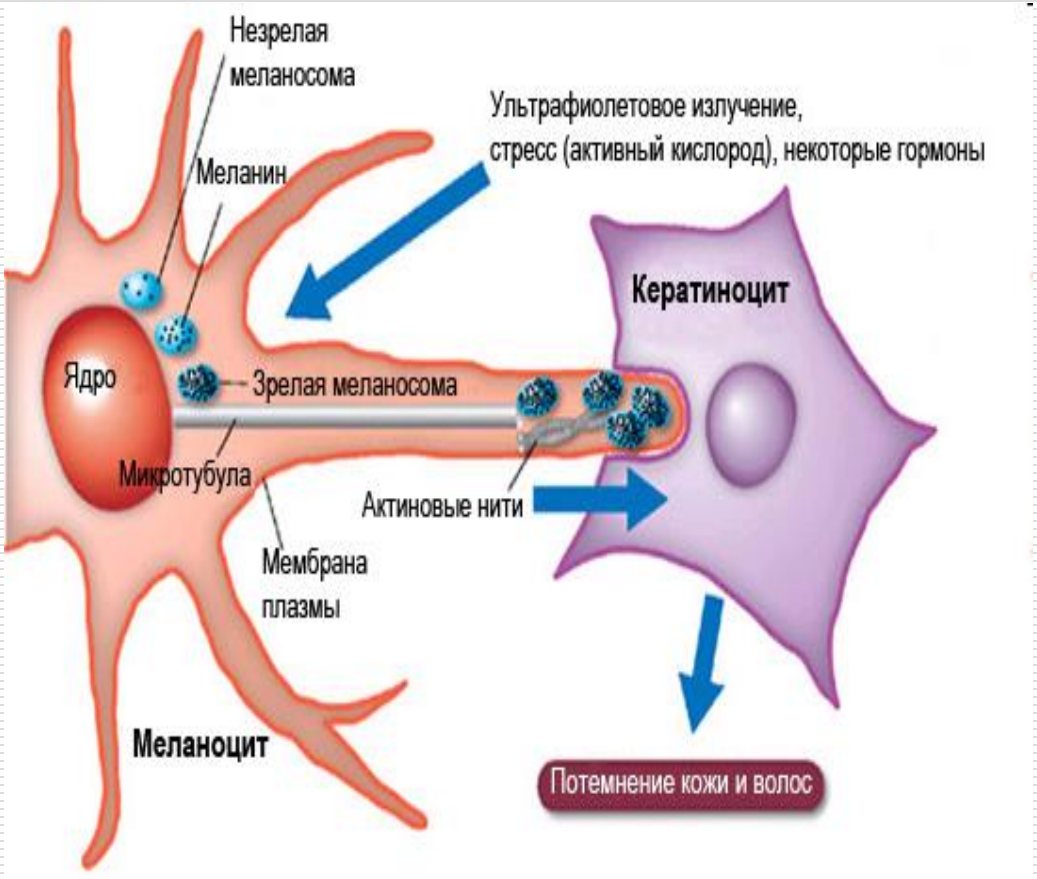
Меланома кожи: - злокачественная опухоль, происходящая из меланоцитов.

Биологическая особенность меланомы кожи – способность к раннему лимфогенному и гематогенному метастазированию.



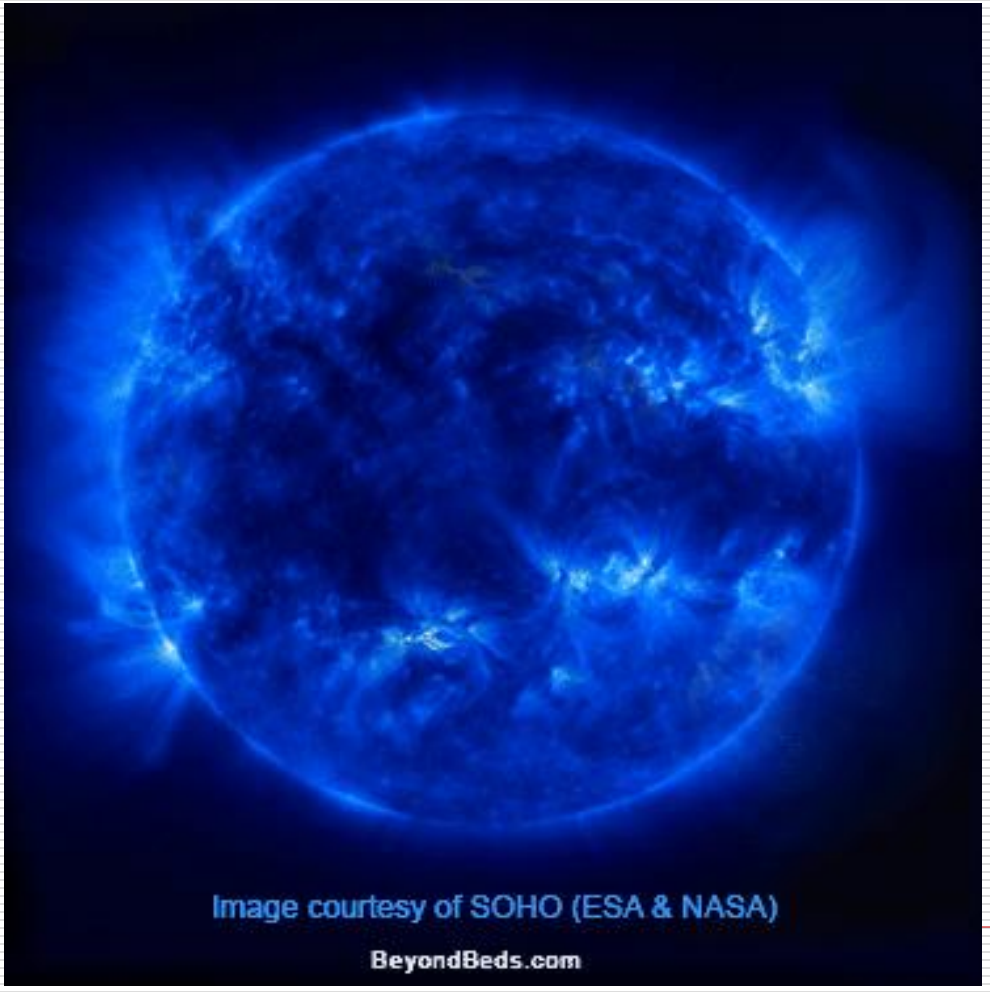
Меланоциты: клетки нейроэктодермального происхождения, мигрирующие в процессе эмбриогенеза в различные органы и ткани, включая кожу.

В коже выполняют защитную функцию, синтезируя защитный пигмент меланин.



В результате индуцирующего воздействия ультрафиолетового излучения, меланоцит «активируется» и начинает активно синтезировать защитный пигмент, насыщая им клетки эпидермиса – кератиноциты.

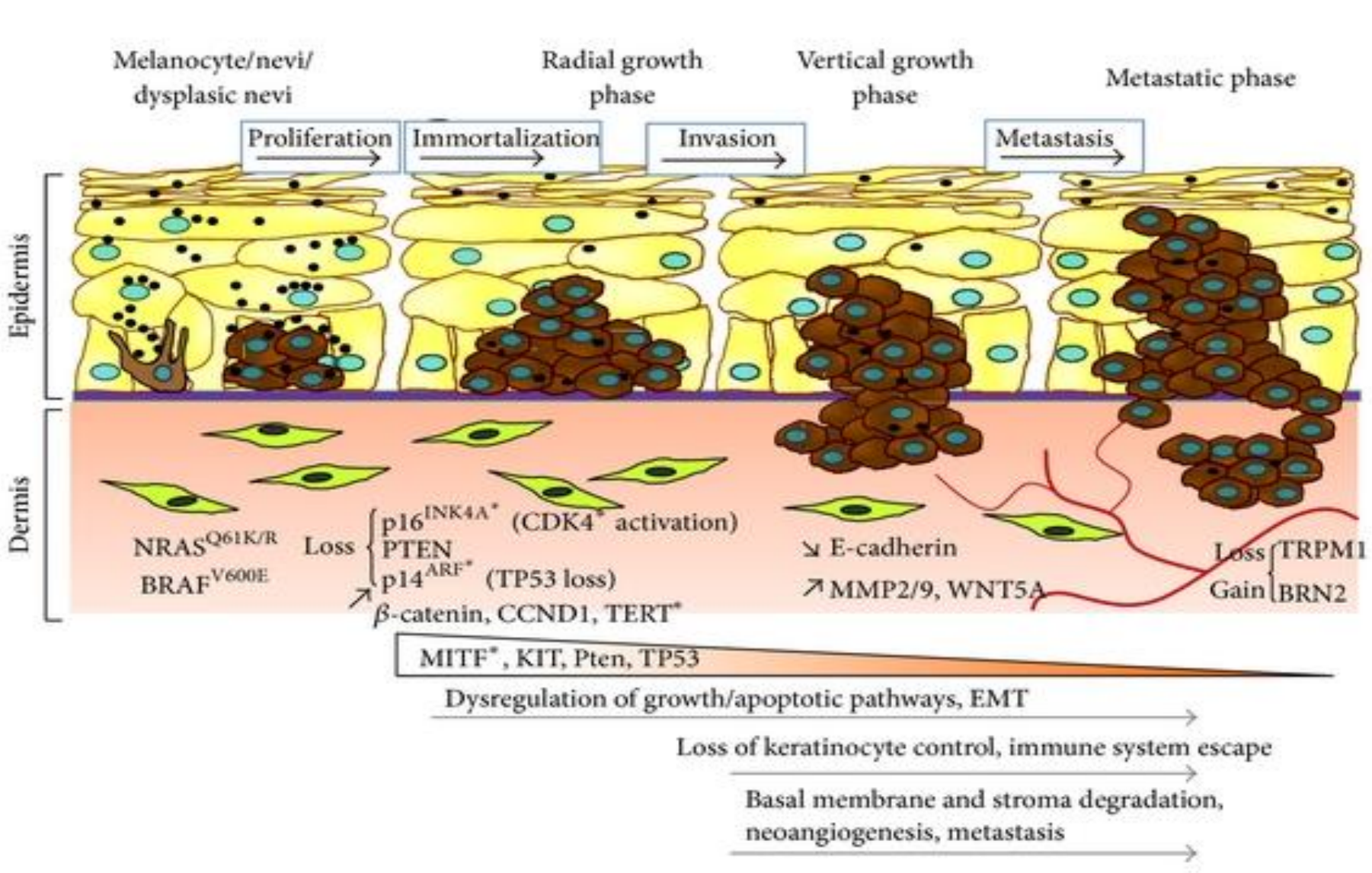




Ультрафиолет (UV, УФ) – электромагнитное излучение, занимающее диапазон между фиолетовой границей видимого излучения и рентгеновским излучением.

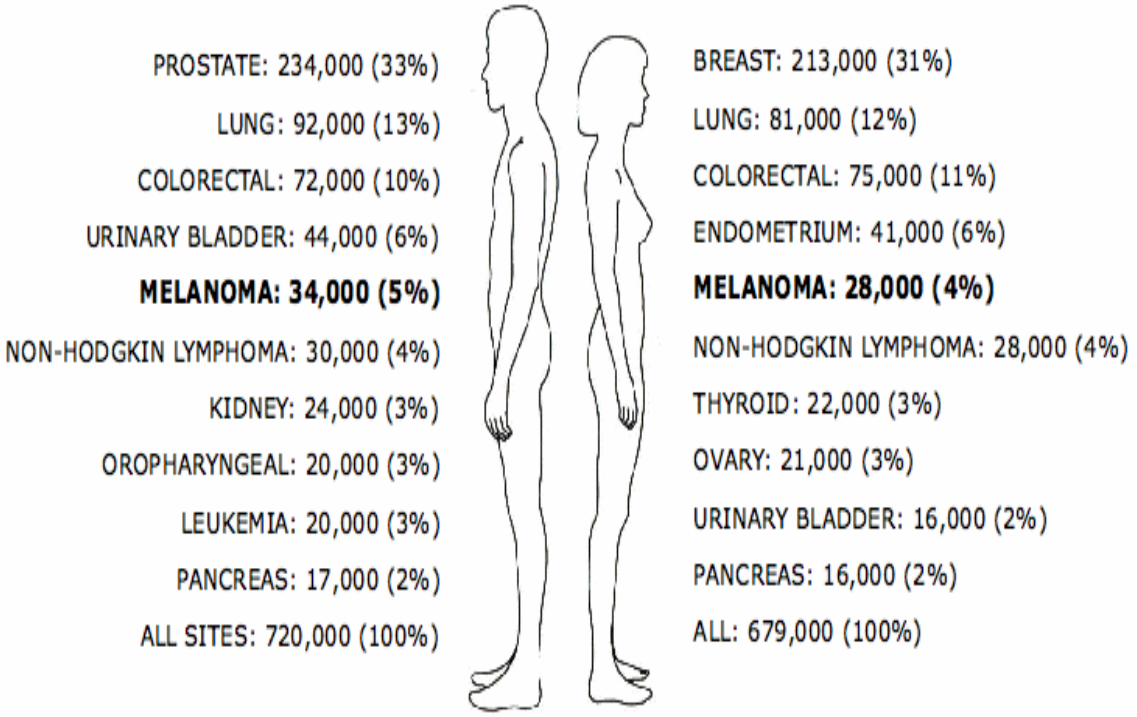
В высоких дозах оказывает повреждающее воздействие на различные структуры клетки, в том числе ее генетический аппарат.

Mutations *BRAF, NRAS, GNAQ, KIT** → Inactivation of *CDKN2A, PTEN;* Activation of *MITF, CDK4, CCND1*



Corine Bertolotto. «Melanoma: From Melanocyte to Genetic Alterations and Clinical Options.» Scientifica Volume 2013 (2013)

Меланома кожи – актуальная проблема клинической онкологии.



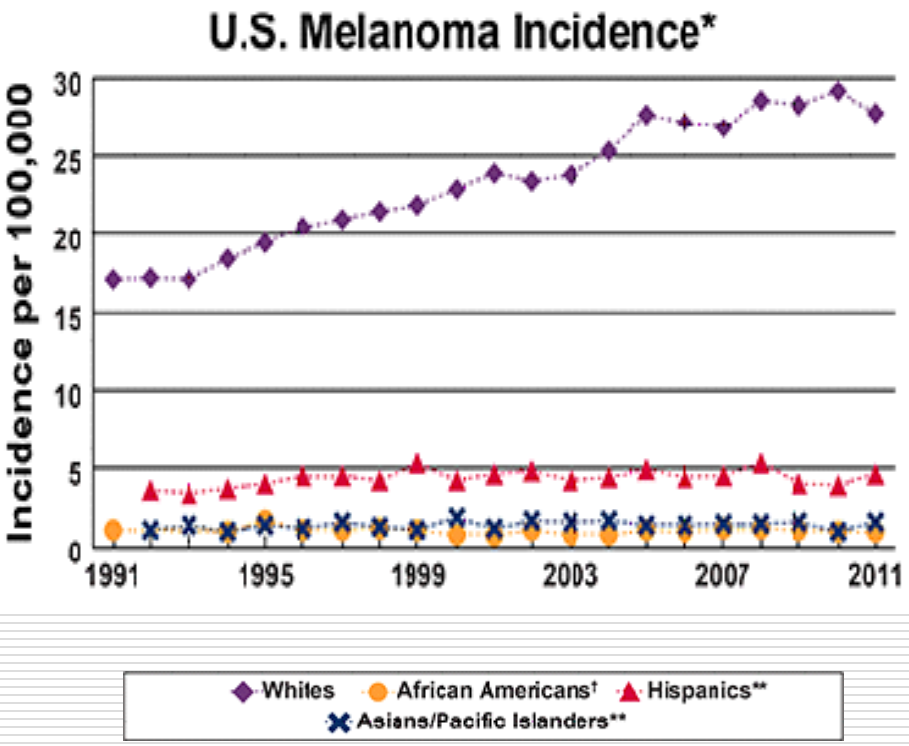
Материалы NCI 2011(www.cancer.gov)

Занимает 5-7 место в структуре онкологической заболеваемости.

Характерно раннее лимфогенное и гематогенное метастазирование, агрессивное течение заболевания при развитии метастазов.

Является смертельной формой рака кожи в случаях, когда диагноз установлен с запозданием!

Эпидемиологические особенности меланомы кожи

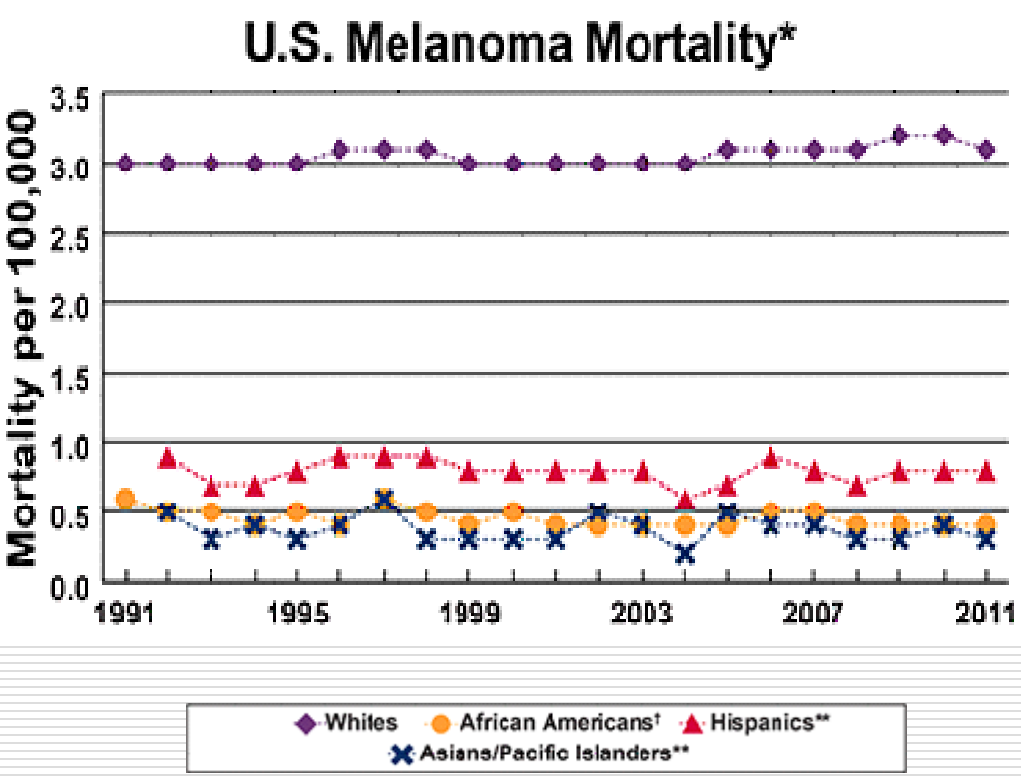


Материалы NCI 2011(www.cancer.gov)

Эпидемиологическая особенность меланомы кожи – постоянный прирост заболеваемости среди белого населения.

За последние 20 лет заболеваемость в США и ряде стран ЕС удвоилась с 15 до 30 случаев на 100 тыс. населения.

Эпидемиологические особенности меланомы кожи

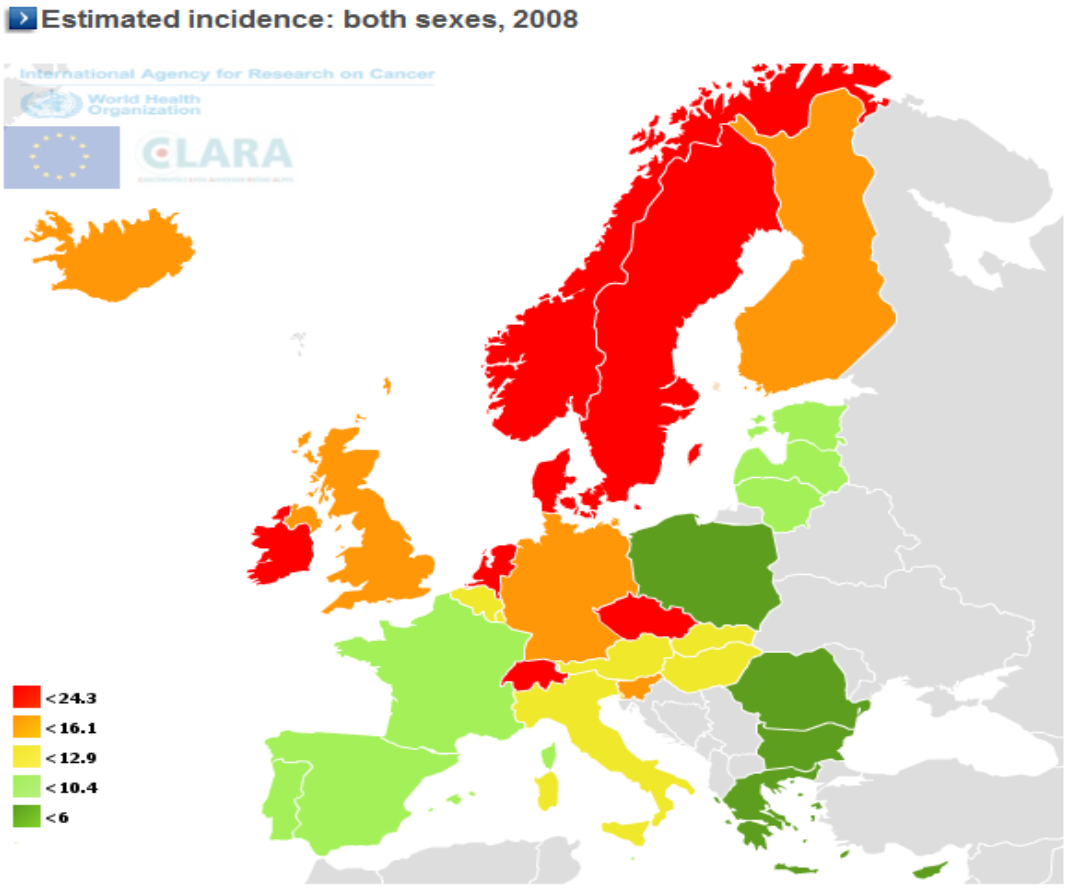


Материалы NCI 2011(www.cancer.gov)

Рост заболеваемости в США и ЕС не сопровождается увеличением смертности. Смертность остается стабильной, на уровне 3-4 на 100 тыс.

Причина – своевременная диагностика и своевременное лечение.

Эпидемиологические особенности меланомы кожи



Estimated incidence from Melanoma of skin cancer in both sexes, 2008 ; Age Standardised Rate (European) per 100,000

Заболеваемость меланомой кожи в Европе выше в экономически развитых странах, население которых представлено людьми с типами кожи, чувствительными к ультрафиолету.

Заболеваемость и смертность МК в России.



В России В 2015 году:

- новых случаев 10227
- смертей 3670

- заболеваемость 6,99 на 100 тыс. (**прирост 34,84% за 10 лет**)
- смертность 2,47 на 100 тыс. (**прирост 17,85% за 10 лет**).
- кумулятивный риск: женщины 5,1%, мужчины 4,9%

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ В РОССИИ В 2014 ГОДУ
Материалы ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена»

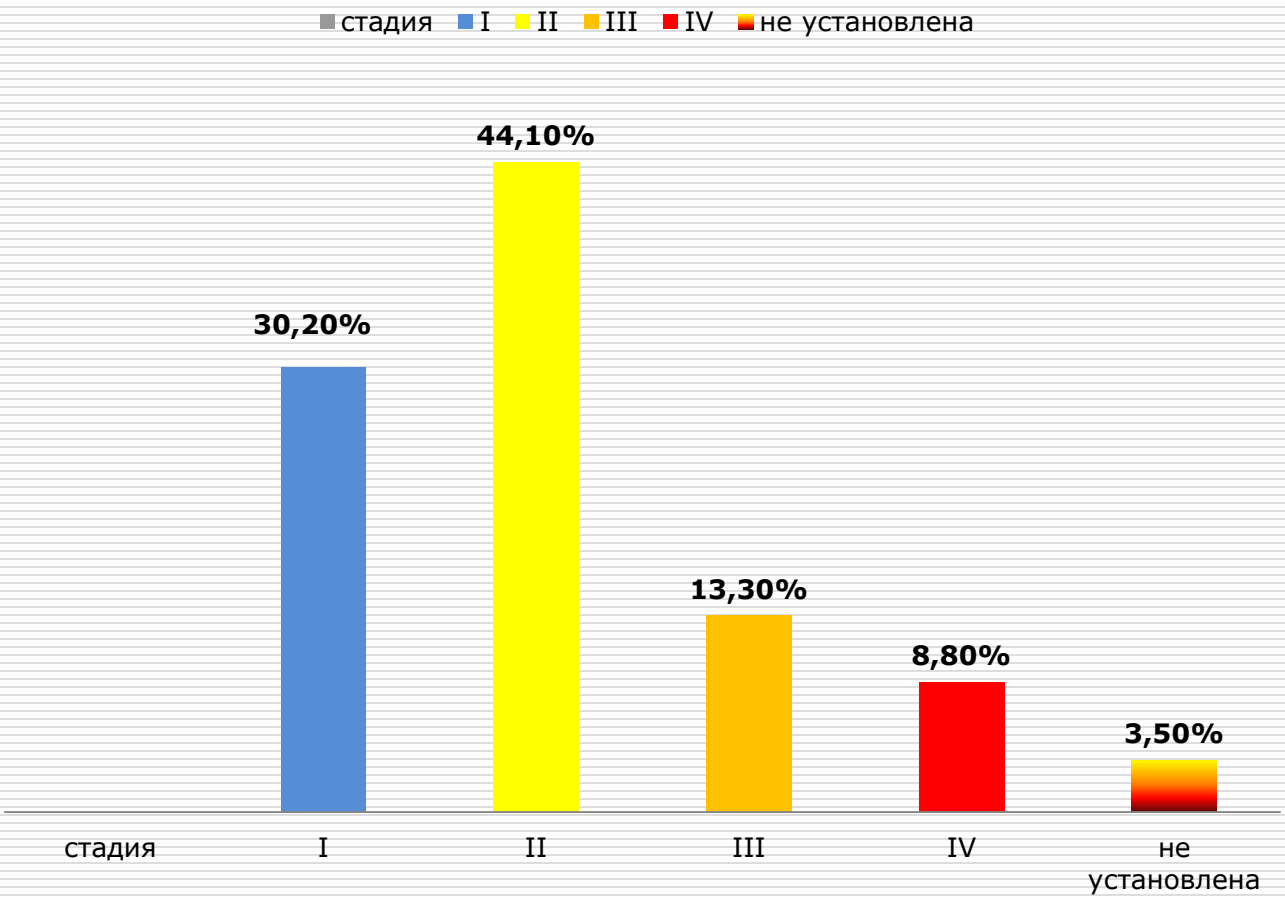
Заболеваемость и смертность МК в России.

	США	Россия
Заболеваемость	**22,7** на 100 тыс (76 100)	**6,99** на 100 тыс (10227)
Смертность	**2,7** на 100 тыс (9170) **11,9%**	**2,47** на 100 тыс (3 670 **)** **35,3%**

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Всего заболело	6914	7713	7235	7364	7732	7744	8013	8416	8718	8723	8974
Всего умерло	2902	3023	3023	3033	3159	3159	3325	3495	3368	3419	3456
Индекс отношения числа умерших к впервые диагностированным случаям	**41,9**	**39,1**	**41,7**	**41,1**	**40,8**	**40,7**	**41,5**	**41,5**	**42,0**	**39,2**	**38,5**

- Материалы NCI и ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена»

Показатели диагностики МК в России

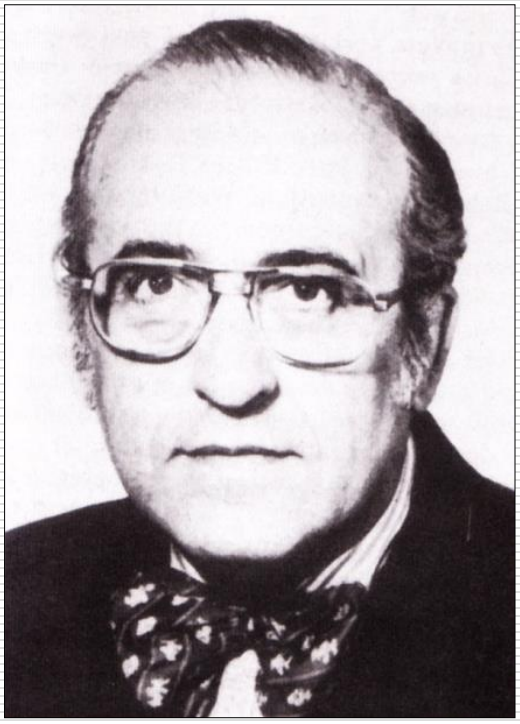


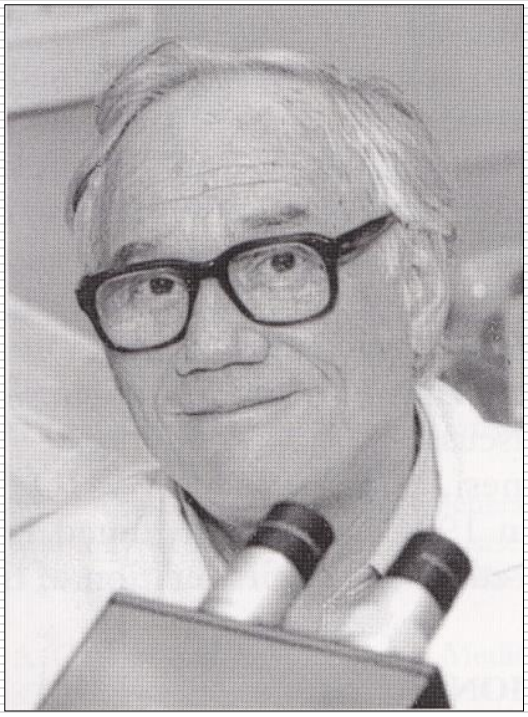
В 30% случаев диагностируется на стадии I

Около четверти диагнозов меланомы кожи в России устанавливается на поздних стадиях: III и IV

- Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. Материалы ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена»

Микростадирование меланомы кожи



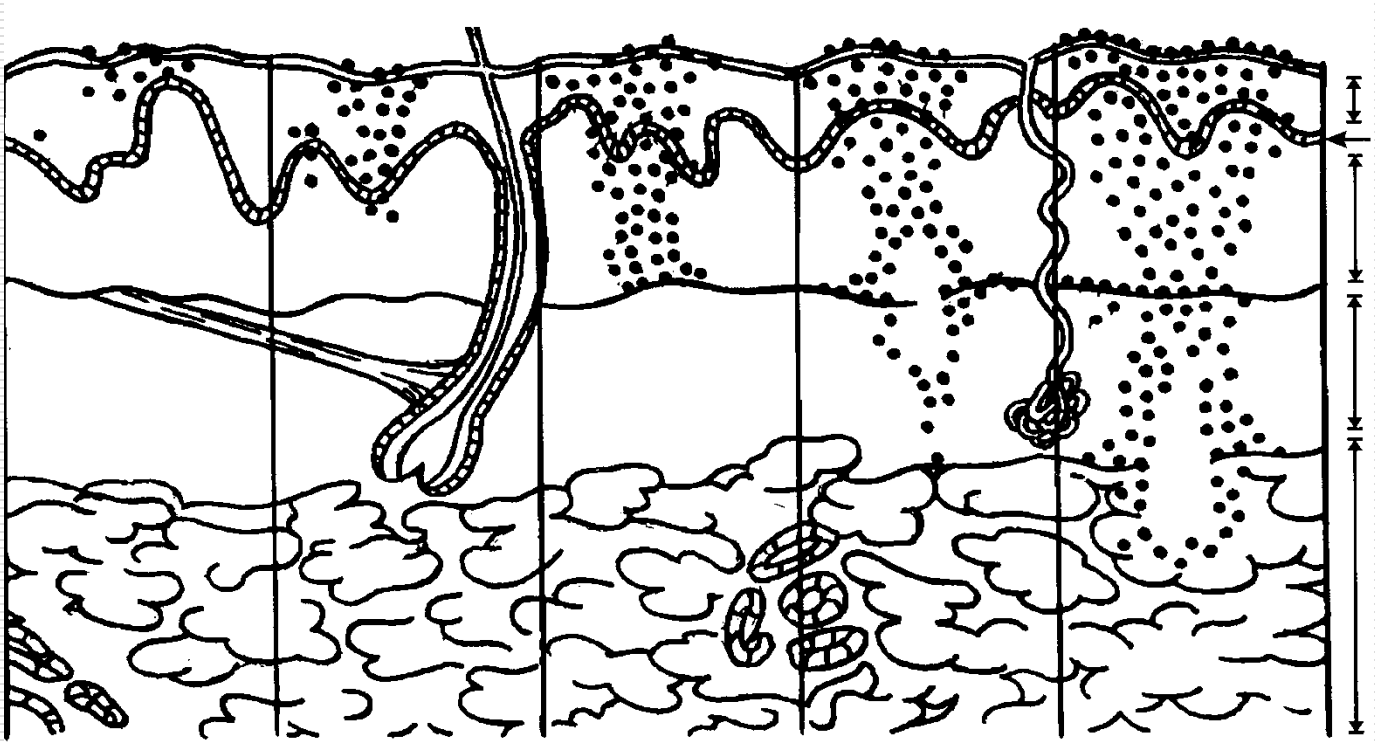


Alexander Breslow

Wallace H. Clark,

Уровень инвазии (W.H.Clark, 1969)

I II III IV V



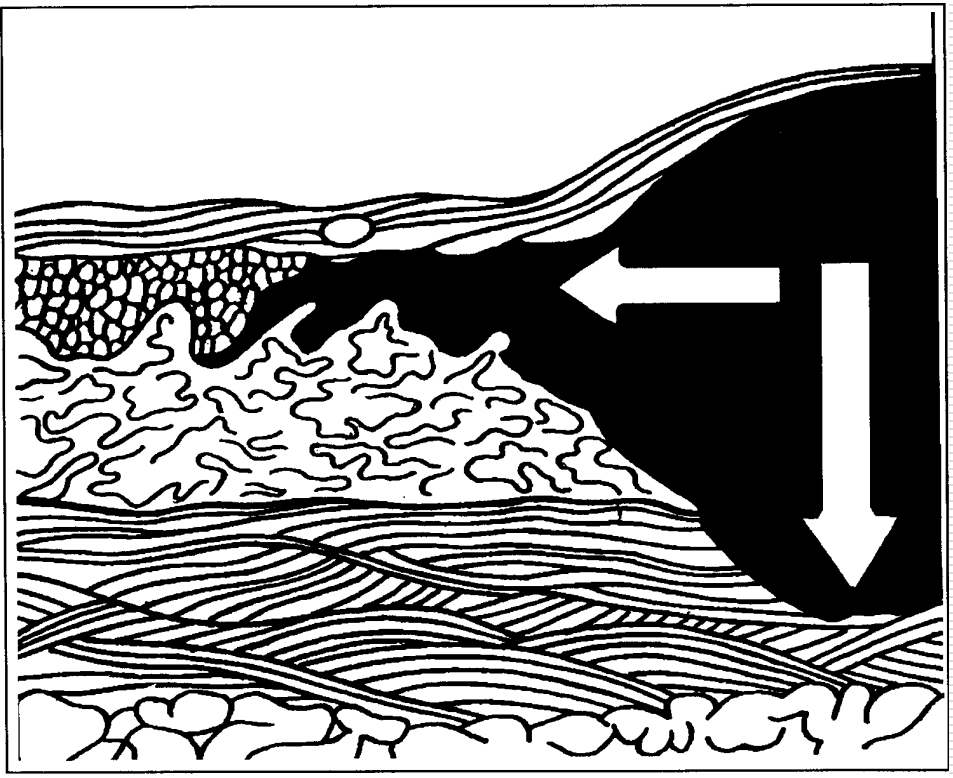
эпидермис
базальная мембрана

папиллярный слой дермы

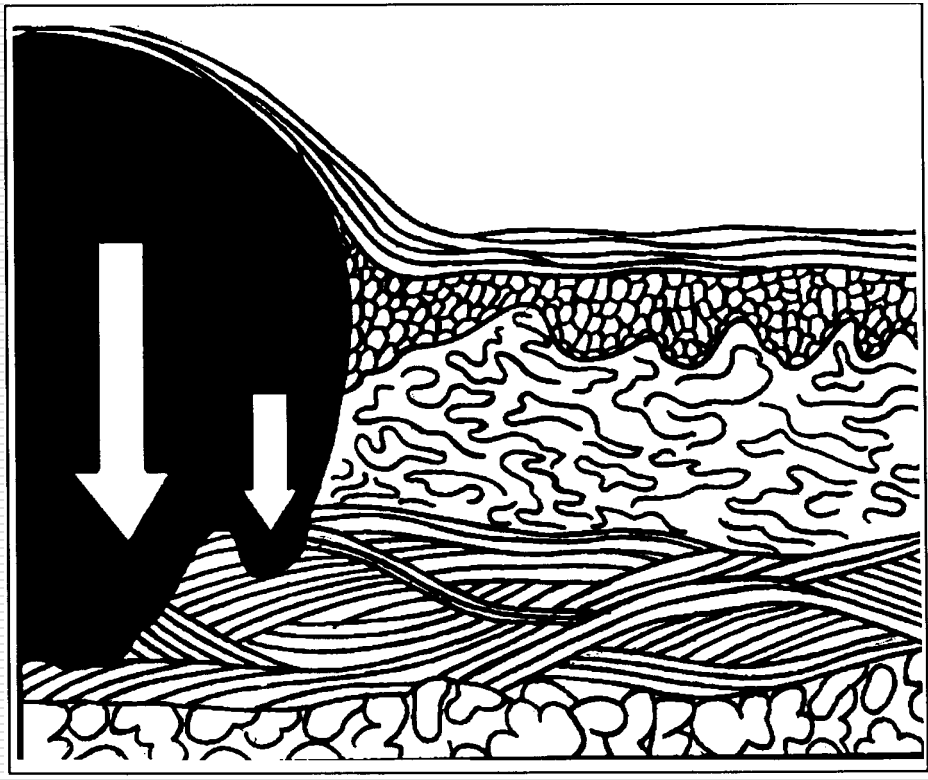
ретикулярный слой дермы

подкожно-жировая клетчатка

Фазы роста меланомы кожи (WH Clark)



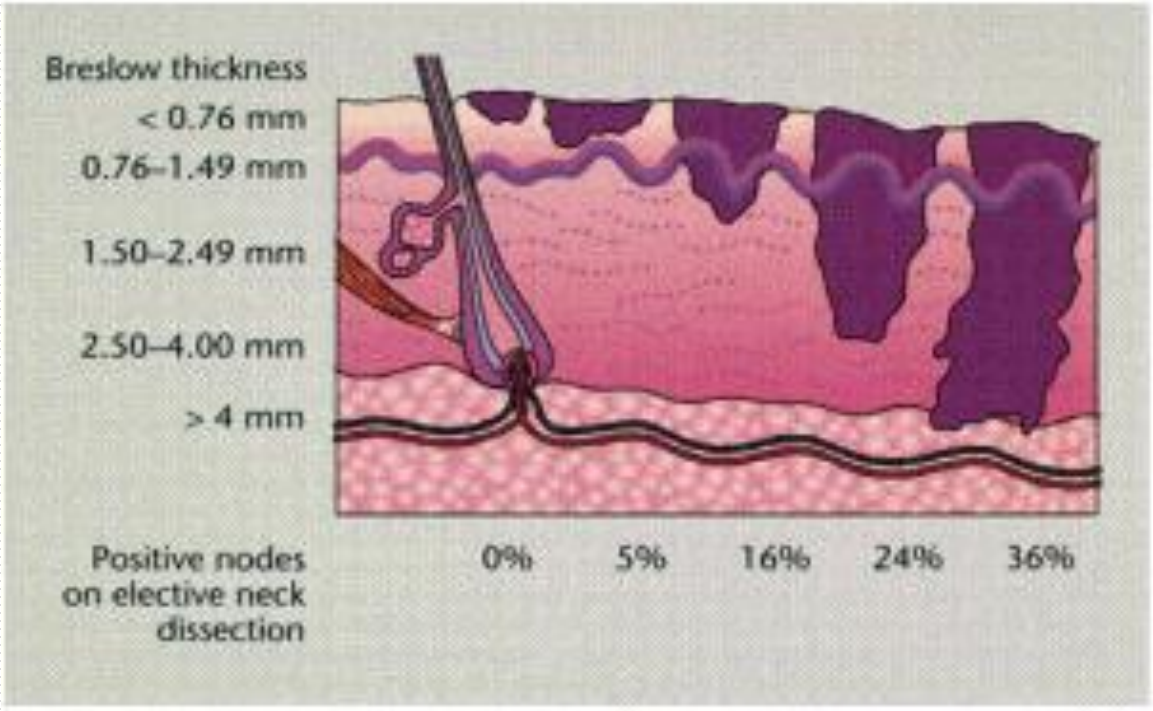
Фаза радиального роста



Фаза вертикального роста

Alexander Breslow (1928-1980)

Профессор патологии, George Washington University Medical Center (Washington DC)



Толщина	5-летняя выживаемость
<1 мм	95-100%
1-2 мм	80-96%
2.1-4 мм	60-75%
>4 мм	37-50%

1969 год: вероятность метастазирования прямо пропорциональна толщине первичной опухоли

Десятилетняя выживаемость при различной толщине первичной меланомы.

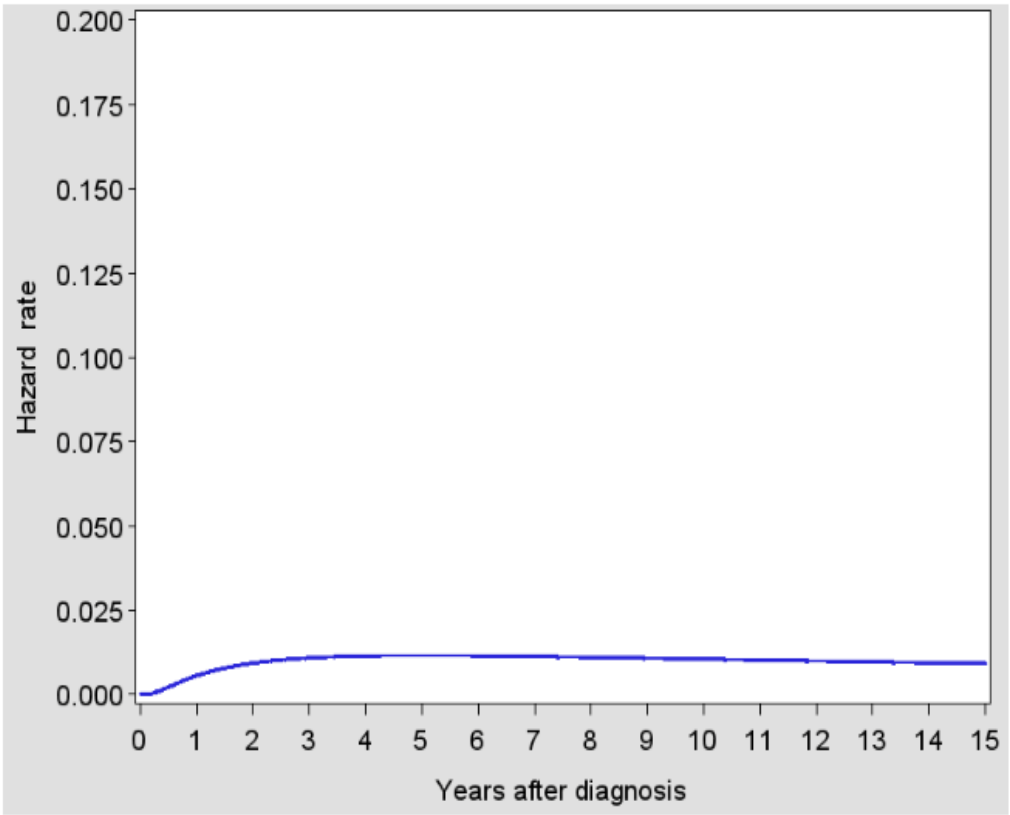
До 1 мм	**83,1**% - 87,9 %
От 1 до 2 мм	**64,4**% - 79,2%
От 2 до 4 мм	**53,9**% - 63,8%
Более 4 мм	**32,3**% - 50,8%

Прогноз пациента, 37 лет, с меланомой толщиной 0,6 мм.

Estimated Survival Rates
(95% Confidence Interval)

1-Year	2-Year	5-Year	10-Year
99.6 %	98.9 %	95.3 %	90 %
(99.4 % - 99.8 %)	(98.5 % - 99.4 %)	(94.1 % - 96.5 %)	(87.8 % - 92.3 %)

Estimated Hazard Function



"The hazard function is widely used to express the risk or hazard of death at some time t, and is obtained from the probability that an individual dies at time t, conditional on he or she having survived to that time. It is also referred to as the hazard rate, the intensity rate, or mortality rate." [1]. The figure on the left is the estimated hazard function for this patient generated based on generalized gamma (GG) parametric model [2].

References:

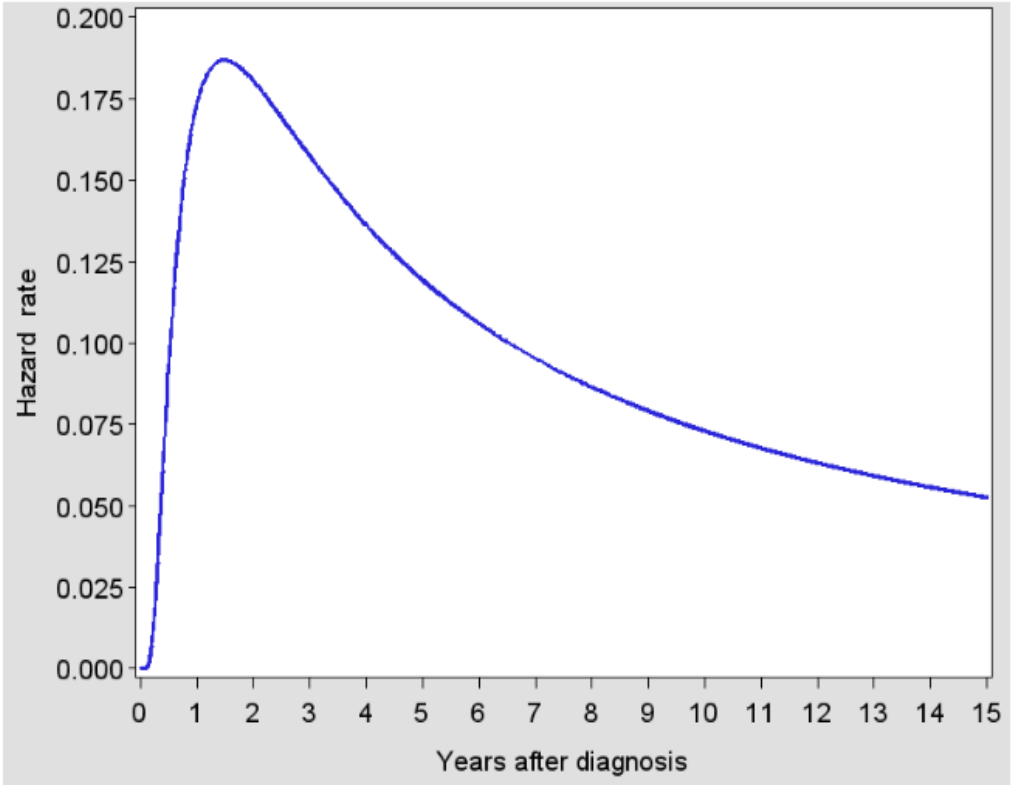
1. D. Collett. Modelling Survival Data in Medical Research. London: Chapman & Hall, 1994
2. Ding S, Soong SJ, Lin HY, Desmond R, Balch CM. Parametric modeling of localized melanoma prognosis and outcome. J Biopharm Statistics, 19(4):732-47, 2009. (Also see reference # 5 in the reference page.)

Прогноз пациента, 56 лет, с меланомой толщиной 6,0 мм.

Estimated Survival Rates
(95% Confidence Interval)

1-Year	2-Year	5-Year	10-Year
88.1 %	75.1 %	47.2 %	30 %
(84.6 % - 91.8 %)	(70 % - 80.7 %)	(40.5 % - 55.1 %)	(22.4 % - 40.2 %)

Estimated Hazard Function



"The hazard function is widely used to express the risk or hazard of death at some time t, and is obtained from the probability that an individual dies at time t, conditional on he or she having survived to that time. It is also referred to as the hazard rate, the intensity rate, or mortality rate." [1]. The figure on the left is the estimated hazard function for this patient generated based on generalized gamma (GG) parametric model [2].

References:
1. D. Collett. Modelling Survival Data in Medical Research. London: Chapman & Hall, 1994
2. Ding S, Soong SJ, Lin HY, Desmond R, Balch CM. Parametric modeling of localized melanoma prognosis and outcome. J Biopharm Statistics, 19(4):732-47, 2009. (Also see reference # 5 in the reference page.)

Факторы риска.Фототипы кожи по Фитцпатрику



Факторы риска. Приобретенные пигментные невусы.







- Числом более 50
- Размеры более 5 мм

Факторы риска. Диспластический невус.



- 5 % белого населения
- У 40 % со спонтанной меланомой
- У всех больных с семейной меланомой
- Число более 5
- При одном невусе риск меланомы повышен в 2 раза
- В среднем риск 18%

Факторы риска. Диспластический невус.





Меланома in situ

- Неправильная форма
- Приподнятый участок
- Границы размытые
- Окраска умеренно неравномерная
- Подлежат иссечению

Факторы риска. Наследственный синдром множественных диспластических невусов, ассоциированный с меланомой.





- Аутосомно-доминантный тип
- Высокий риск при иммуносупрессии
- Меланома у членов семьи в анамнезе
- Риск у населения в целом **1.2%** при меланоме у двух родственников 1 степени риск – **100%**

Факторы риска. Гигантские пигментные невусы (врожденные) .



- **У 1% новорожденных есть врожденный невус**
- **Гигантские у 1:500 000 новорожденных**
- **Одинаково подвержены все расы**
- **Риск меланомы 6.5 % при крупных и гигантских невусах, 3% при мелких**
- **Меланома у 50% больных возникает до 5 лет**
- **При развитии меланомы прогноз неблогоприятный**
- **Лечение хирургическое (до 12 лет при мелких , и как можно раньше при гигантских)**

Факторы риска. Ультрафиолет.







- три и более солнечных ожога за жизнь (особенно до 14 лет).

- 1-9 часов в солярии за жизнь: увеличение риска на 46%.

- более 50 часов в солярии: на 300%.

Клиническая картина. Правило ABCDE или ФИГАРО



A (asymmetry)

B (border)

C (color)

D (diameter)

E (evolution or elevation)

Клиническая картина. Клинико-морфологические формы.

1. Поверхностно-распространяющаяся меланома

   фаза радиального роста

   фаза вертикального роста

2. Узловая меланома

3. Акрально-лентигинозная меланома

4. Меланома типа злокачественного лентиго

5. Атипичные формы. (беспигментная меланома, слизистых, десмопластическая и другие).

Клиническая картина. Поверхностно-распространяющаяся форма .



поверхностно-распр. в фазе радиального роста (1)

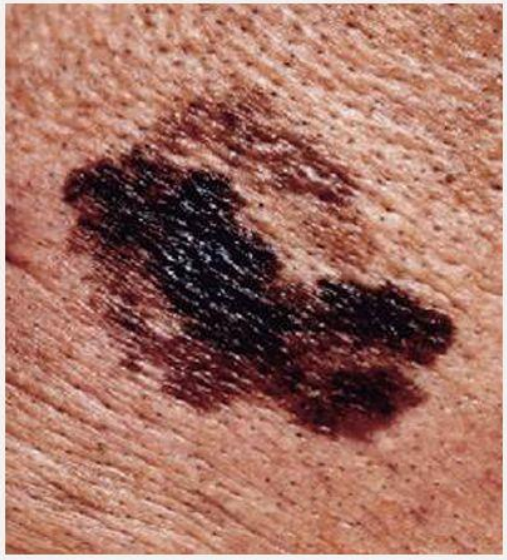
поверхностно-распр. в фазе вертикального роста (2)

Клиническая картина. Узловая форма.



- **Среднего возраста больные**
- **Одинаково подвержены все расы (чаще у японцев)**
- **15 % от всех видов меланомы**
- **Чаще возникает на «чистой коже»**
- **Обычно правильной формы, с четкими границами**
- **Развивается за несколько месяцев**
- **Нет радиального роста**

Клиническая картина. Меланома по типу злокачественного лентиго.



- **Белое население**
- **5% от всех случаев меланомы**
- **Пожилые люди**
- **Работа на открытом воздухе**
- **Развитие меланомы несколько лет**
- **Картина «географической карты»**

Клиническая картина. Акрально-лентигинозная меланома – 7 %. (подногтевая форма).



- **Чаще поражает 1 пальцы рук и ног**
- **Темп роста за 1-2 года**
- **Деформация ногтя на поздних стадиях**
- **80% 5-летняя выживаемость**

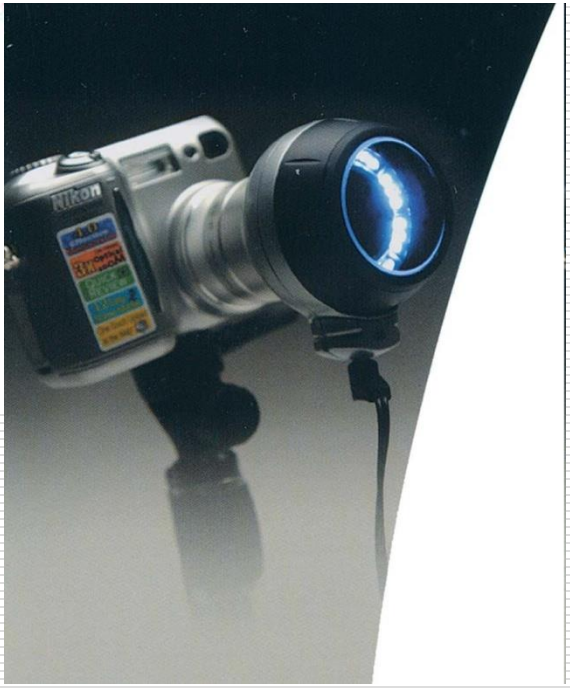
Клиническая картина. Акрально-лентигинозная меланома (ладонно-подошвенная форма).



- **Пожилые больные**
- **Мужчины болеют в 3 раза чаще**
- **Болеют чаще негры и азиаты**
- **Может быть до 8-12 см**
- **Темп роста 2.5 года**
- **50% 5 летняя выживаемость**

Дерматоскопия – неинвазивный метод диагностики меланоцитарных и немеланоцитарных образований кожи.







Атипичная пигментая сеть

Course
Interactive Atlas of Dermoscopy

Back Next

Home Page
Course Menu
Second Step Menu

Local Features

1. Pigment Network

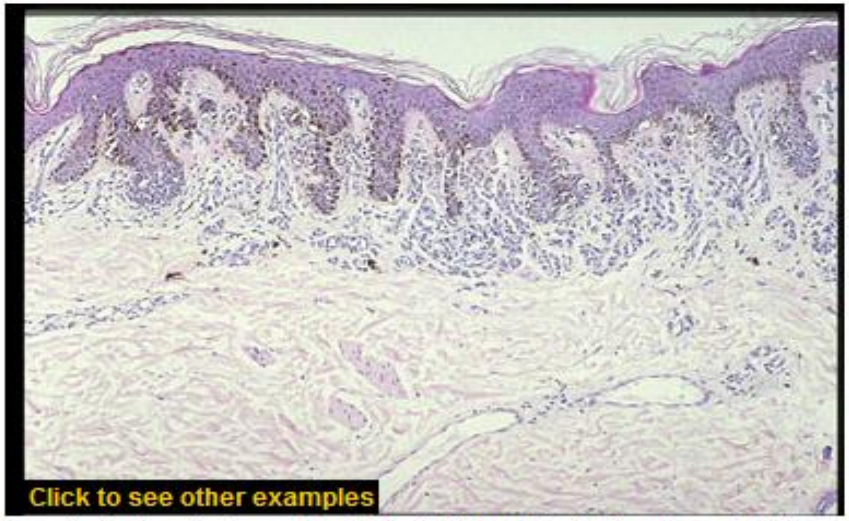


Definition

The pigment network appears as a delicate, **regular grid of brownish lines** over a diffuse light-brown background.

Histopathologic correlates

Histopathologically, the lines of the pigment network correspond to more or less **pigmented and elongated rete ridges** and the meshes of the network correlate to the dermal papillae. The appearance of the pigment network is thus determined by size and configuration of rete ridges.



Diagnostic significance

The pigment network represents the **dermoscopic hallmark of melanocytic lesions** independent of their biologic behavior. Remarkably, the assessment of the pigment network alterations is helpful for differentiating between benign and malignant melanocytic proliferations, especially when they are confined to the epidermis and superficial dermis.

Материалы интерактивного атласа дерматоскопии EDRA

Бело-голубая вуаль

Course
Interactive Atlas of Dermoscopy

Back Next

Home Page
Course Menu
Second Step Menu

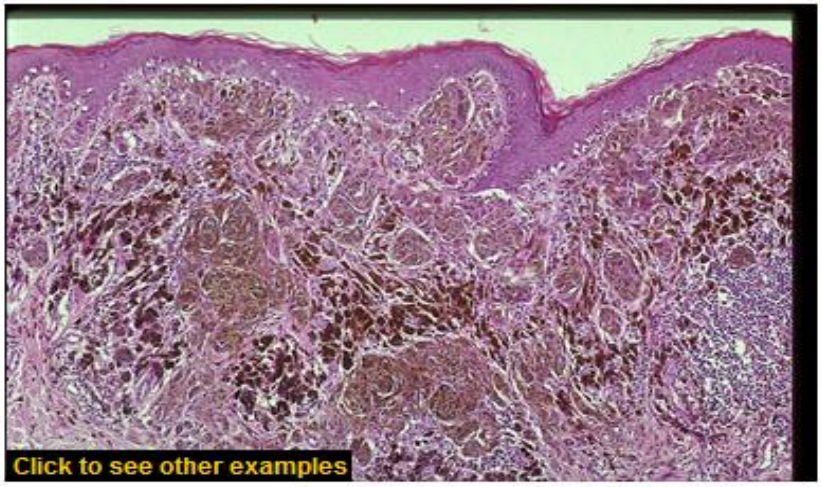
Local Features

4. Blue-whitish veil



Definition

Blue-whitish veil is a **confluent, gray-blue to whitish-blue, diffuse pigmentation associated with pigment network alterations, dots/globules and/or streaks**.



Histopathologic correlates

The histopathologic correlate of blue-whitish veil is an **acanthotic epidermis** with compact orthokeratosis and more or less pronounced hypergranulosis usually overlying a large melanin-containing area such as **confluent nests of heavily pigmented melanocytes in the upper dermis**. This particular constellation of histopathologic findings may be observed in malignant melanomas but also in Spitz/Reed nevi.

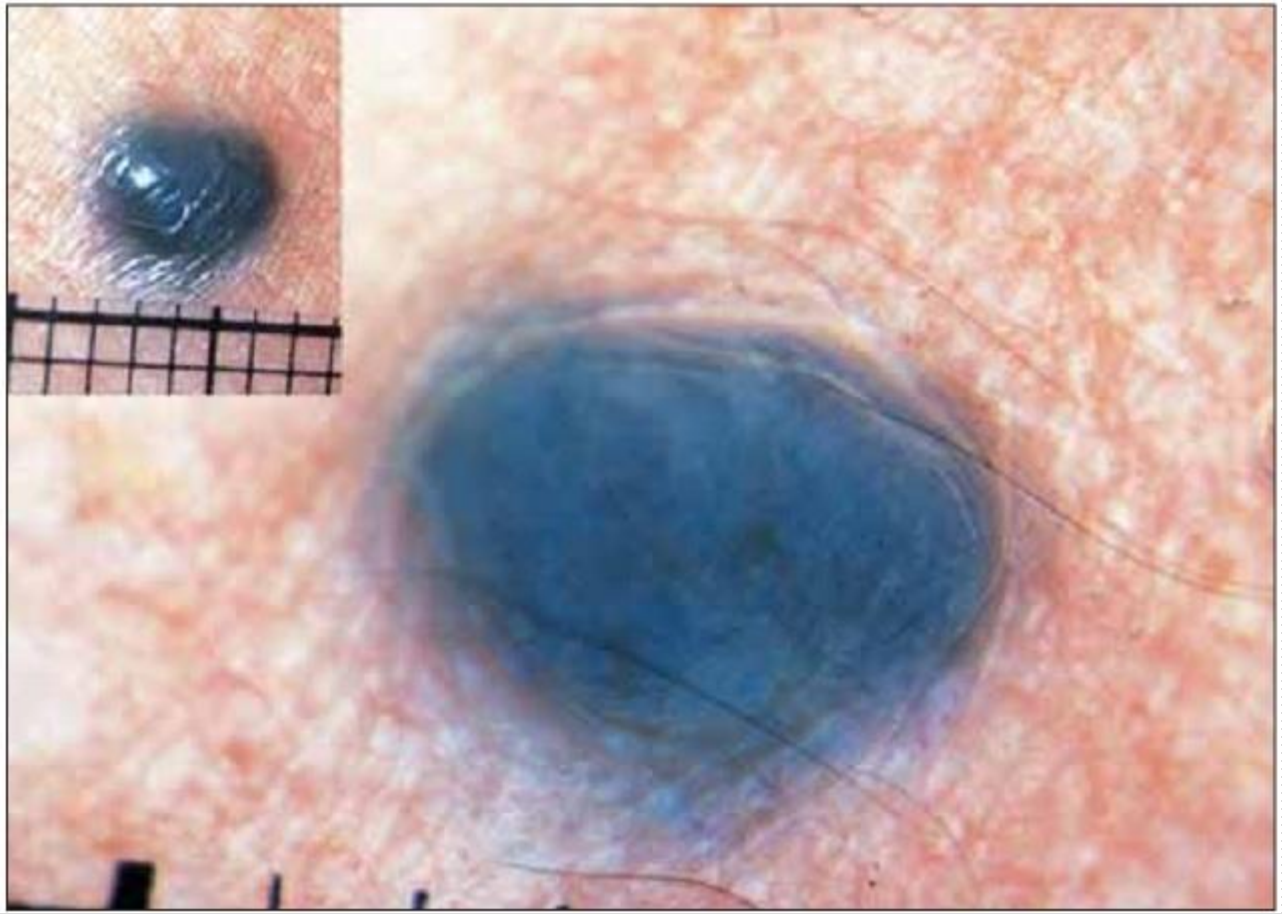
Diagnostic significance

Blue-whitish veil, as defined above, is almost exclusively found **in malignant melanomas and Spitz/Reed nevi**. At least in our judgement, based on its pure dermoscopic appearance, no differentiation between the veil in melanomas and Spitz/Reed nevi is feasible. However, the presence of a blue-whitish veil is a helpful clue for distinguishing melanoma from Clark nevus since, as a rule, no blue-whitish veil is present in the latter.

Материалы интерактивного атласа дерматоскопии EDRA

Дерматоскопические алгоритмы диагностики.

1. Трехбалльная система оценки для начинающих специалистов.



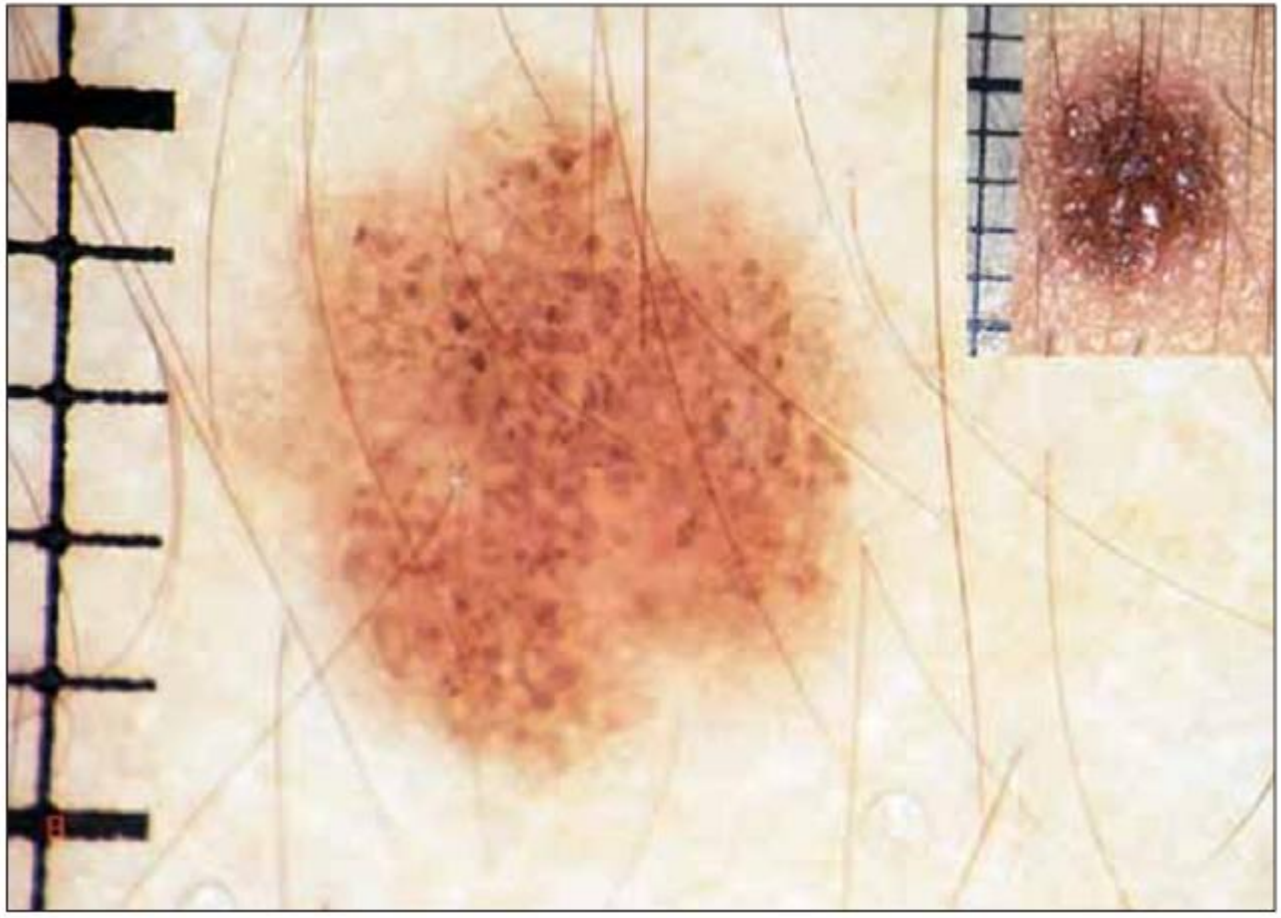
Невус

асимметрия	
атипичная сеть	
бело-голубые структуры	+

Dermoscopy the Essentials By Robert H. Johr, Peter Soyer, Giuseppe Argenziano, Rainer Hofman-Wellenhof, MD and Massimiliano Scalvenzi

Дерматоскопические алгоритмы диагностики.

1. Трехбалльная система оценки для начинающих специалистов.



Невус

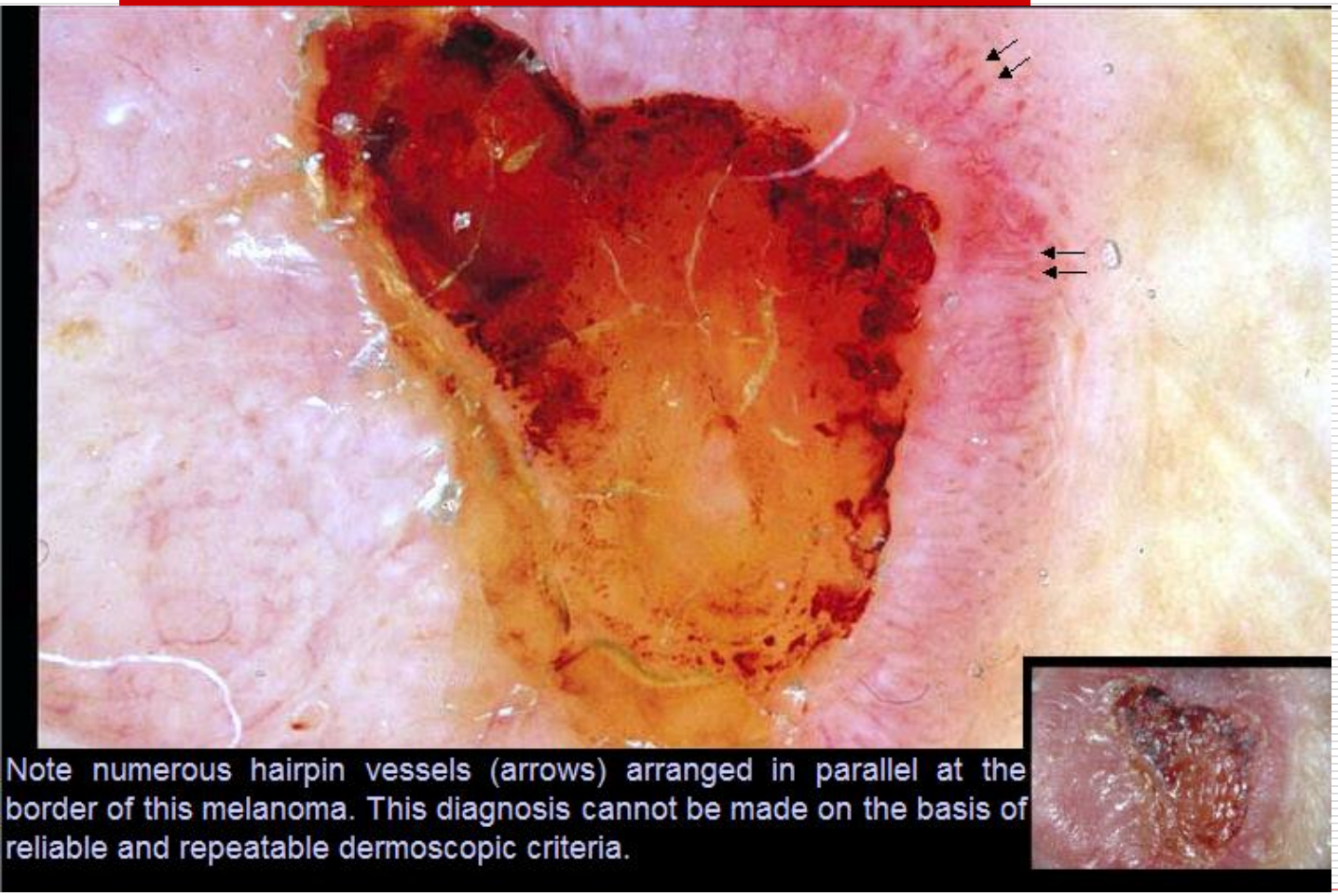
асимметрия	+
атипичная сеть	
бело-голубые структуры	

Dermoscopy the Essentials By Robert H. Johr, Peter Soyer, Giuseppe Argenziano, Rainer Hofman-Wellenhof, MD and Massimiliano Scalvenzi

Дерматоскопические алгоритмы диагностики.

3. Правило семи признаков Аргензиано

Атипичные сосудистые структуры



Меланома

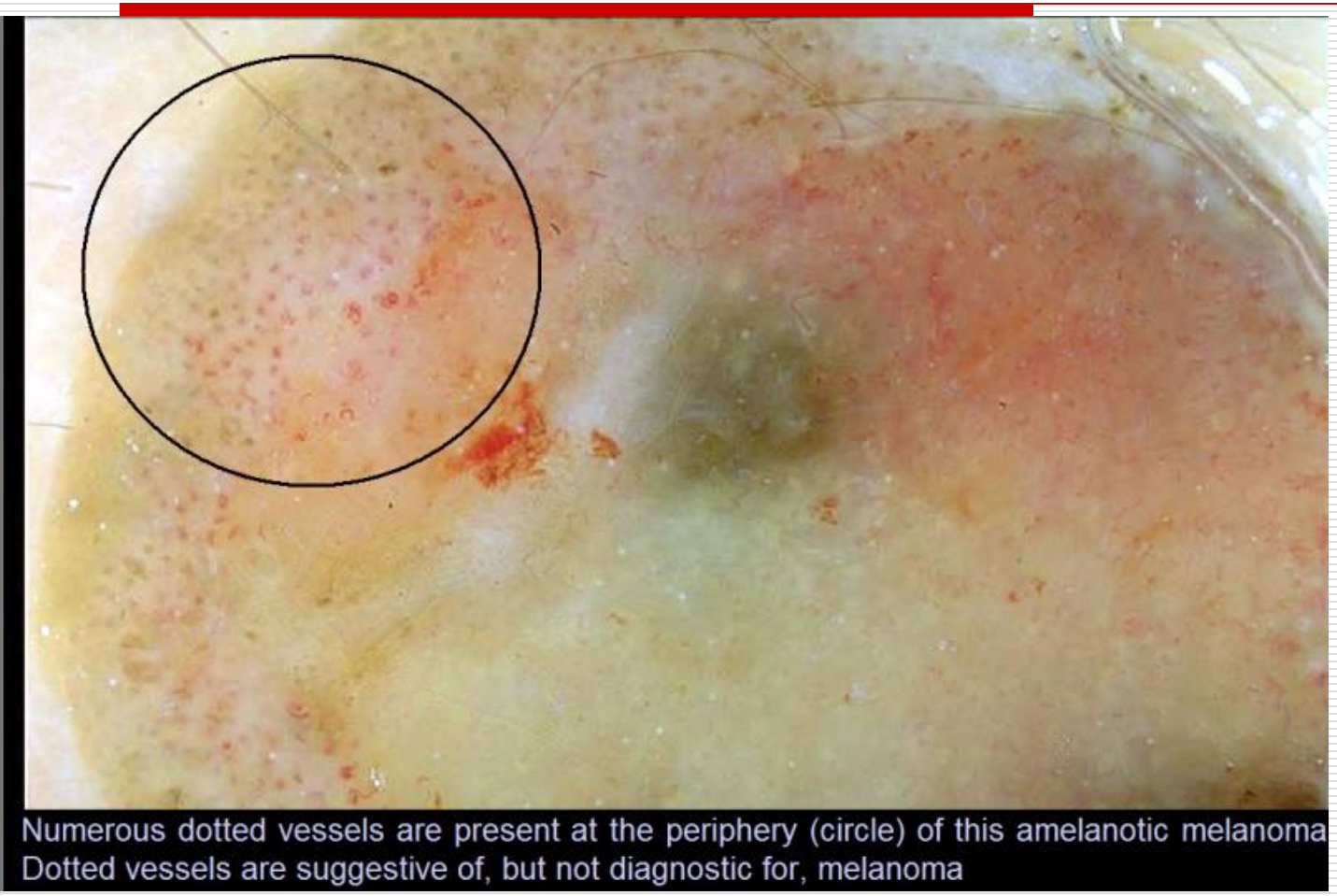
сосуды в виде шпилек, стрелок

Материалы интерактивного атласа дерматоскопии EDRA

Дерматоскопические алгоритмы диагностики.

3. Правило семи признаков Аргензиано

Атипичные сосудистые структуры



Numerous dotted vessels are present at the periphery (circle) of this amelanotic melanoma
Dotted vessels are suggestive of, but not diagnostic for, melanoma

Меланома

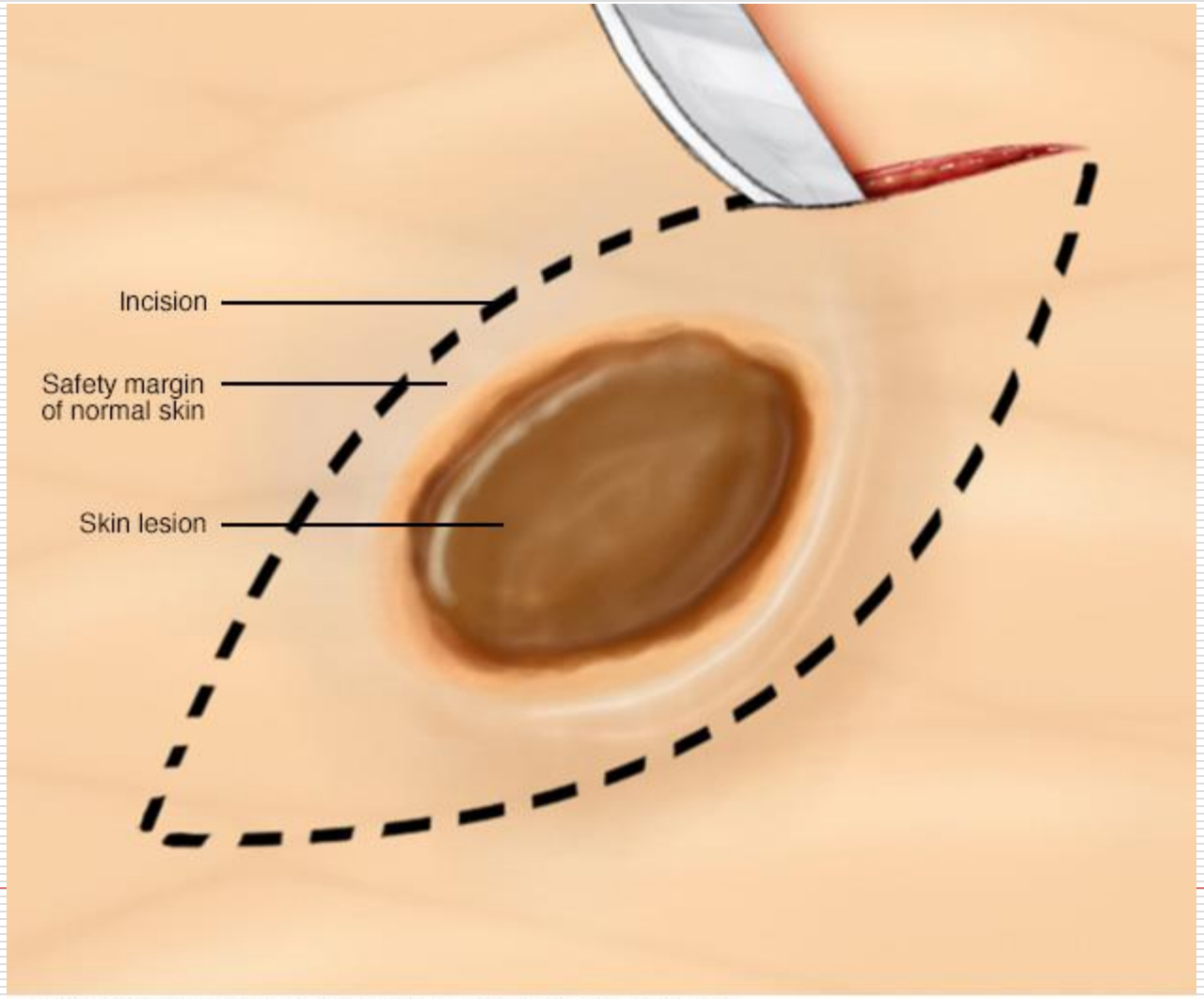
точечные сосуды

Материалы интерактивного атласа дерматоскопии EDRA

Диагностика.

- Клиническая и дерматоскопическая диагностика на первом этапе.
- Эталонный метод диагностики локальной меланомы кожи – эксцизионная (тотальная) биопсия на втором этапе.
- Для оценки распространенности процесса – дополнительные исследования: периферических лимфоузлов и органов брюшной полости (УЗИ, КТ), грудной клетки (рентгенография, КТ), костей скелета (радиоизотопное исследование),головного мозга (КТ, МРТ), ПЭТ.

Эксцизионная (тотальная) биопсия подозрительного пигментного образования.



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

1. ДИАГНОСТИКА

1.1. МИНИМАЛЬНОЕ ОБЯЗАТЕЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

- физикальный осмотр, тщательная оценка кожных покровов и периферических лимфатических узлов;
- рентгенография органов грудной клетки (флюорография недопустима);
- УЗИ органов брюшной полости и малого таза.

1.2 ОПТИМАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ПРИ НАЛИЧИИ ПОКАЗАНИЙ

- КТ органов грудной клетки;
- КТ/МРТ органов брюшной полости;
- КТ/МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием при наличии клинических симптомов;
- возможное использование ПЭТ или ПЭТ/КТ для выявления отдаленных метастазов.

1.3. СТАДИРОВАНИЕ

Определение стадии заболевания должно проводиться исключительно на основании гистологического исследования с применением Международной классификации злокачественных опухолей системы TNM (7-е издание 2010).

Стадирование и прогноз

AJCC	TNM	10-летняя выживаемость
IA	T1aN0M0	87,9%
IB	T1bN0M0	83,1%
	T2aN0M0	79,2%
IIA	T2b/T3aN0M0	64,4/63,8%
IIB	T3b/T4aN0M0	53,9/50,8%
IIC	T4bN0M0	32,3%
IIIA	Любая TaN1a/ N2a M0	63,0/56,9%
IIIB	Любая TbN1a/ N2aM0	47,7/35,9%
IIIC	Любая TbN1b/ N2bM0	24,4/15,0%
	Любая TN3M0	18,4%
IV	Любая T любая N M1a	15,7%
	Любая T любая NM1b	2,5%
	Любая T любая NM1c	6,0%

Стадии благоприятного прогноза:

1. Стадия 1a (опухоль в толщину до 1 мм) 83-87%.
2. Стадия 1b (опухоль 1-2 мм без изъязвления) – порядка 80%.
3. Стадия 2a (опухоль 1-2 мм с изъязвлением или 2-4 мм без изъязвления) порядка 64%.

Стадии промежуточного прогноза:

1. Стадия 2b (опухоль 2-4 мм без изъязвления или более 4 мм с изъязвлением) порядка 50%.
2. Стадия 2c (более 4 мм с изъязвлением) порядка 30%.

Стадии неблагоприятного прогноза:

1. Стадии III (метастазы в регионарные лимфоузлы) = от 18 до 60%.
2. Стадии IV (отдаленные метастазы) в среднем 5%.

Лечение.

Лечение зависит от стадии заболевания.

Локальные стадии: только хирургическое лечение для стадий с благоприятным прогнозом; хирургическое + адьюватная терапия для стадий с промежуточным прогнозом.

Стадии с регионарными метастазами: хирургическое лечение, рассматривается адьюватная терапия.

Стадии с отдаленными метастазами: лекарственная терапия (химиотерапия либо таргетная терапия)

2. ЛЕЧЕНИЕ ЛОКАЛЬНЫХ СТАДИЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ (I-II)

2.1. ОБЯЗАТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ:

адекватное иссечение первичной опухоли в пределах здоровой ткани с краями резекции от границы опухоли:

- 0,5 см для меланомы in situ;
- 1,0 см при толщине опухоли по Breslow 1-2 мм;
- 2,0 см при толщине опухоли >2 мм.

Модифицированные варианты резекции возможны для сохранения функции при меланоме кожи пальцев или кожи ушной раковины.

Не рекомендуется рутинное выполнение профилактической лимфаденэктомии или проведение лучевой терапии на регионарные лимфатические узлы.

Биопсия сторожевого лимфатического узла с последующей регионарной лимфаденэктомией при его поражении является необходимой процедурой при толщине опухоли > 1 мм, проводимой только в специализированных учреждениях.

В отсутствие возможности выполнения БСЛУ следует максимально тщательно исследовать регионарные лимфоузлы, используя УЗИ для навигации на подозрительный лимфатический узел с последующей тонкоигольной пункцией и цитологическим исследованием.

В настоящее время единственным научно обоснованным методом адъювантной иммунотерапии меланомы кожи неблагоприятного прогноза является использование препаратов рекомбинантного интерферона альфа 2. При проведении лечения следует руководствоваться рекомендациями, приведенными в Приложении 1 (при отсутствии противопоказаний). В рутинной практике не рекомендуется использовать с профилактической целью химиотерапию.

Не рекомендуется удаление с профилактической целью регионарных лимфоузлов.

3. ЛЕЧЕНИЕ МЕЛАНОМЫ КОЖИ III СТАДИИ

3.1 ОБЯЗАТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ:

- адекватное иссечение первичной опухоли (если не было выполнено ранее);
- регионарная лимфаденэктомия (должна выполняться всем пациентам);
- адъювантную иммунотерапию следует проводить согласно рекомендациям, приведенным в Приложении I (при отсутствии противопоказаний). В рутинной практике не рекомендуется использовать с профилактической целью химиотерапию. Проведение химиотерапии в адъювантном режиме не рекомендовано.

3.2 ВОЗМОЖНАЯ ТЕРАПИЯ

Профилактическая лучевая терапия на зону удаленных регионарных лимфоузлов может проводиться при их массивном поражении, характеризующимся:

- вовлечением в опухолевый процесс 4-х и более лимфатических узлов;
- экстракапсулярным поражением;
- размерами пораженного лимфатического узла более 3 см.

5. ЛЕЧЕНИЕ МЕЛАНОМЫ КОЖИ IV СТАДИИ И НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОЙ МЕЛАНОМЫ КОЖИ III СТАДИИ

5.1 МИНИМАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

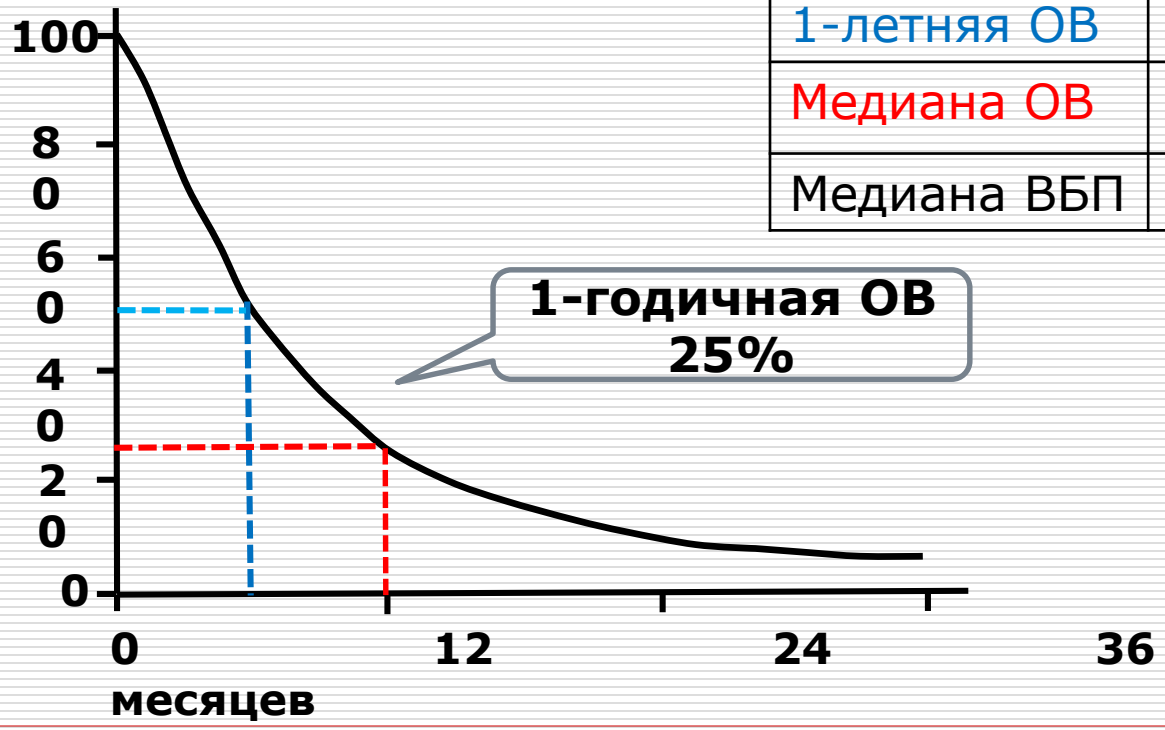
Для **первой линии терапии** диссеминированной меланомы кожи могут быть использованы следующие стандартные режимы терапии:

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни, режим
Монотерапия	Дакарбазин	1000 мг/м^2	в/в	1	21-28
Монотерапия	Дакарбазин	250 мг/м^2	в/в	1-5	21-28
Монотерапия	Темозоломид	200 мг/м^2	р.о.	1-5	21
Монотерапия	Фотемустин	100 мг/м^2	в/в	1, 8, 15	Далее интервал 5 недель и затем каждые 21 день

Общая выживаемость (ОВ) при метастатической меланоме кожи при стандартной химиотерапии

Мета анализ 42 исследований II фазы с участием 2100 больных IV стадией меланомы кожи (1975-2005)[1]:

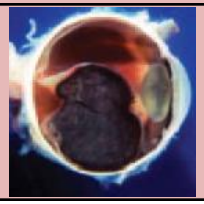
1-летняя ОВ	25,5 %
Медиана ОВ	6,2 мес
Медиана ВБП	1,7 мес



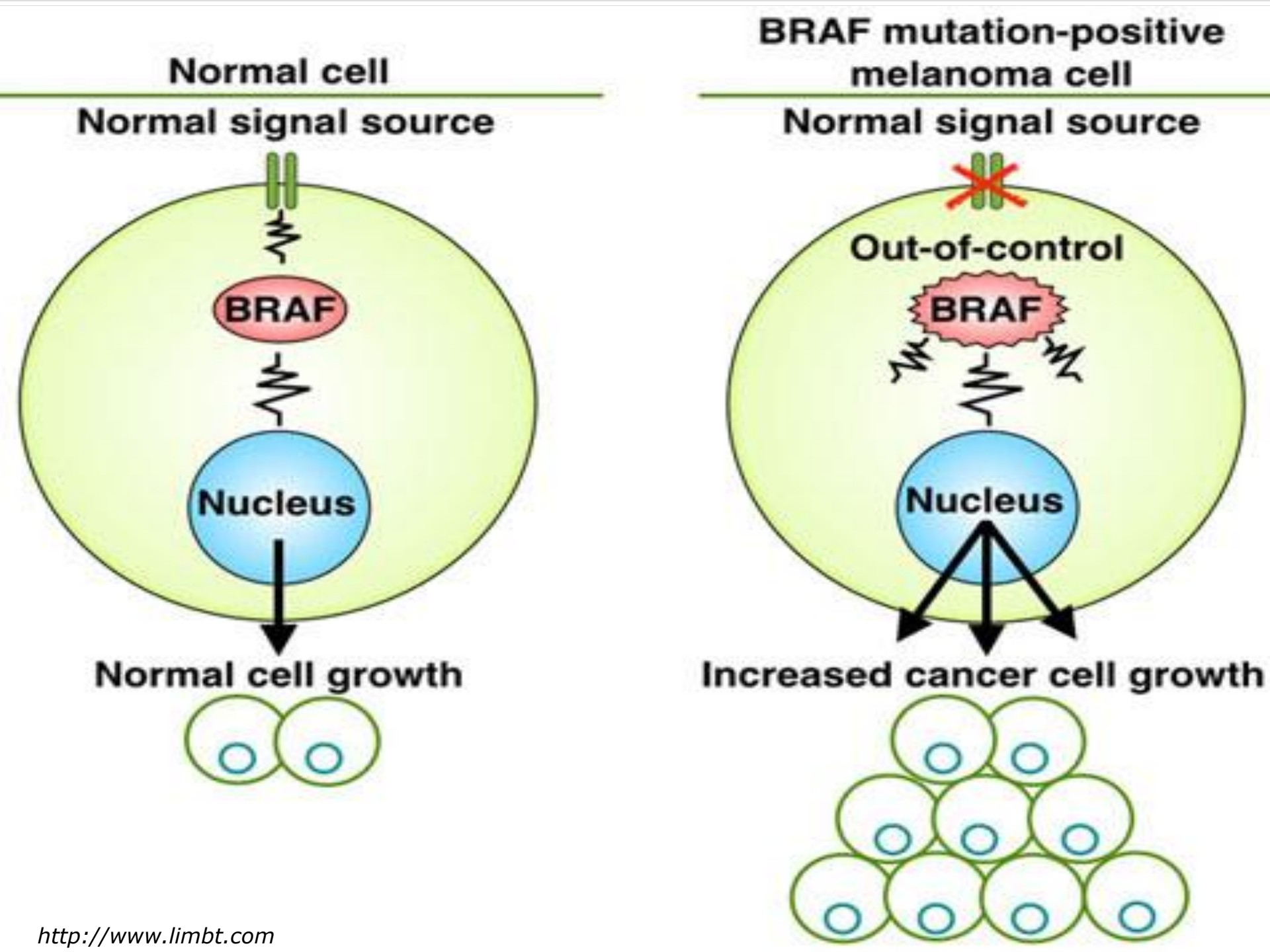
1.Garbe C, et al. *Oncologist* 2011;16:5–24
2.Korn EL, et al. *J Clin Oncol* 2008;26:527–34

Таргетная терапия

Возможности таргетной терапии строятся на генетическом разнообразии мутаций при различных формах меланомы

Кожа без хронического солнечного повреждения		*50% BRAF* *20% NRAS*	*0% KIT*
Кожа с хроническим солнечным повреждением		*10% BRAF* *10% NRAS*	*2% KIT*
Меланома слизистых		*5% BRAF* *15% NRAS*	*20% KIT*
Акральная меланома		*15% BRAF* *15% NRAS*	*15% KIT*
Увеальная меланома		*25% GNAQ*	*55% GNA11*

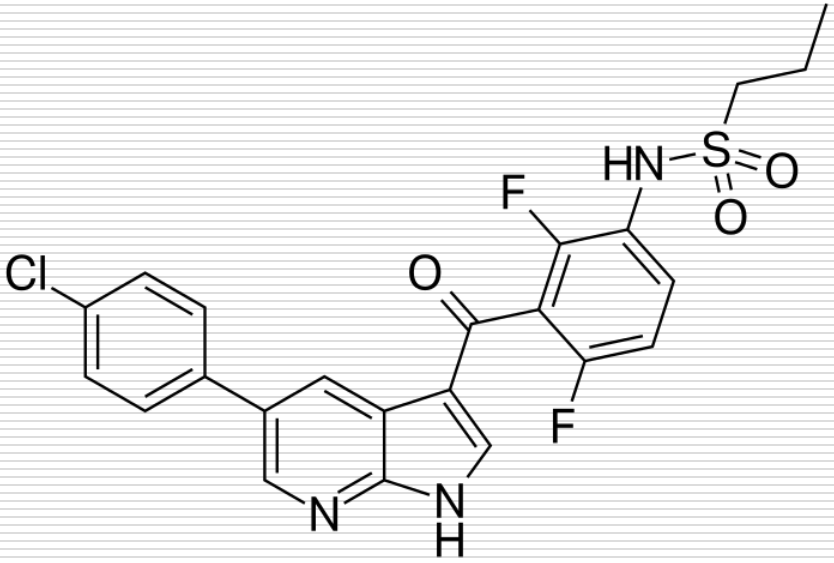
Sosman J. Educational book, ASCO 2011: 367-372



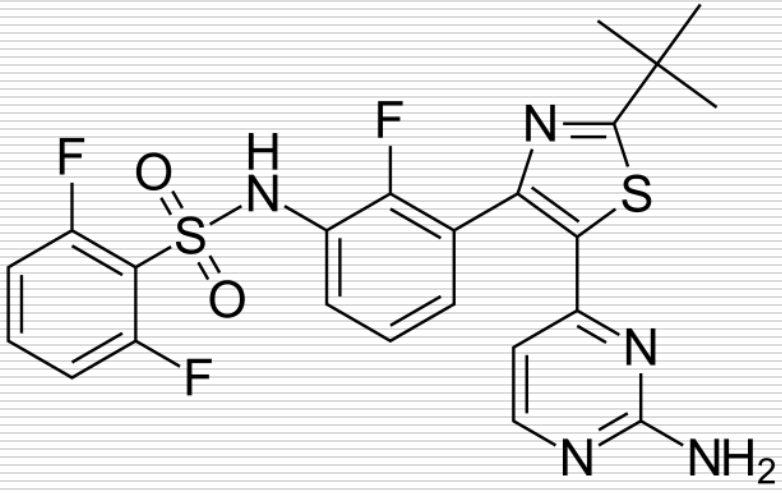
http://www.limbt.com

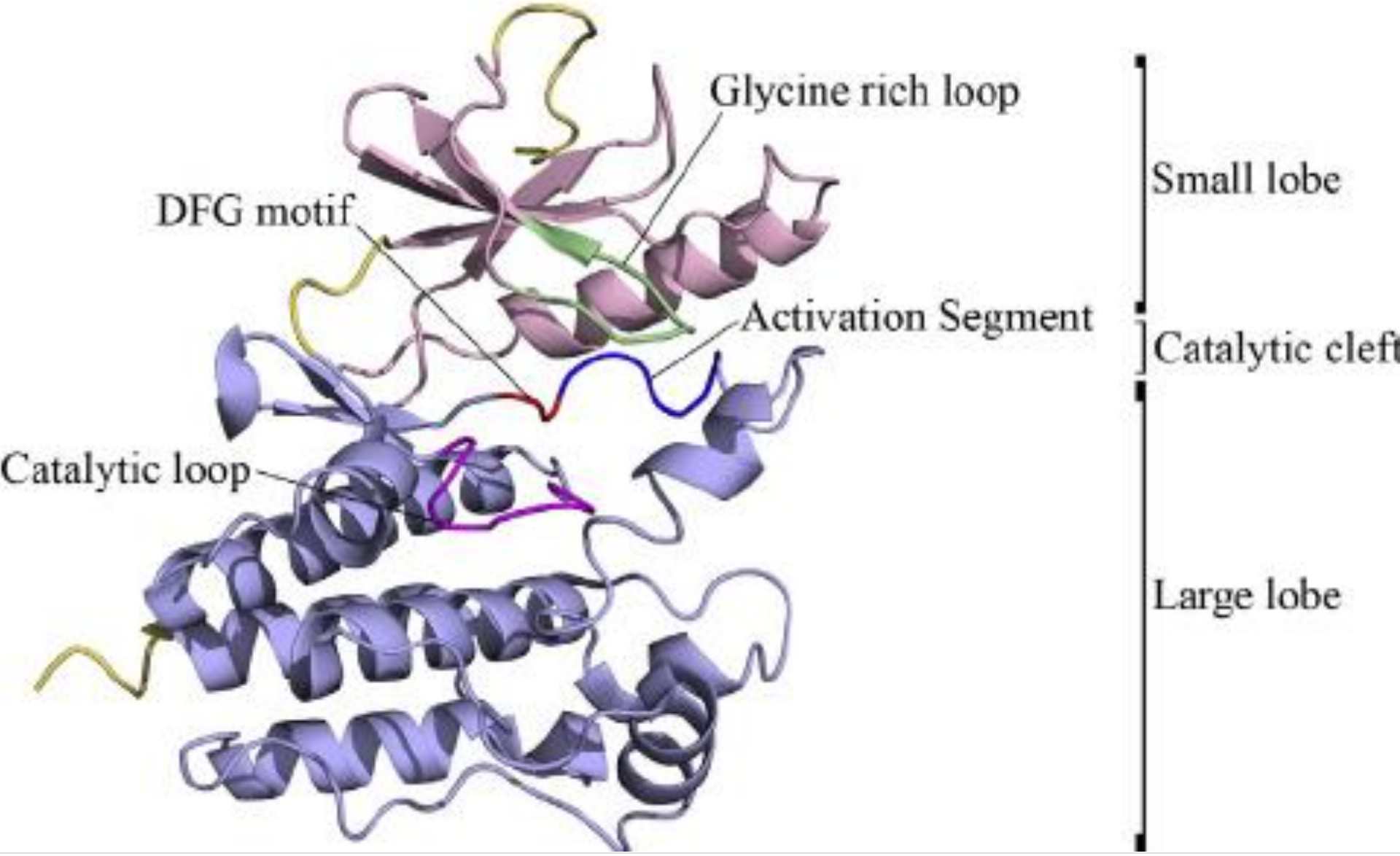
Ингибиторы мутантной BRAF (V600) тирозинкиназы

- Вемурафениб

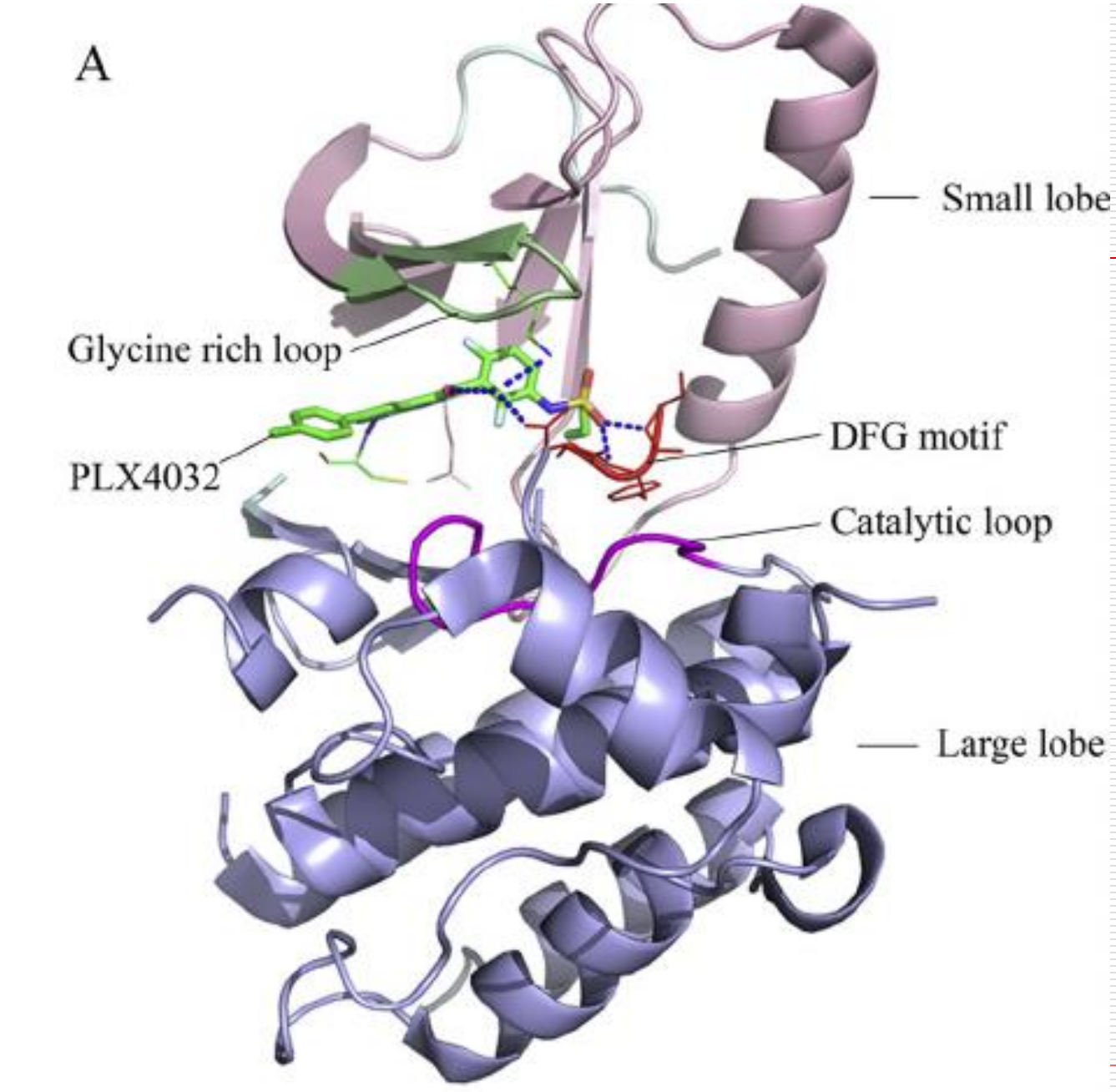


- Дабрафениб



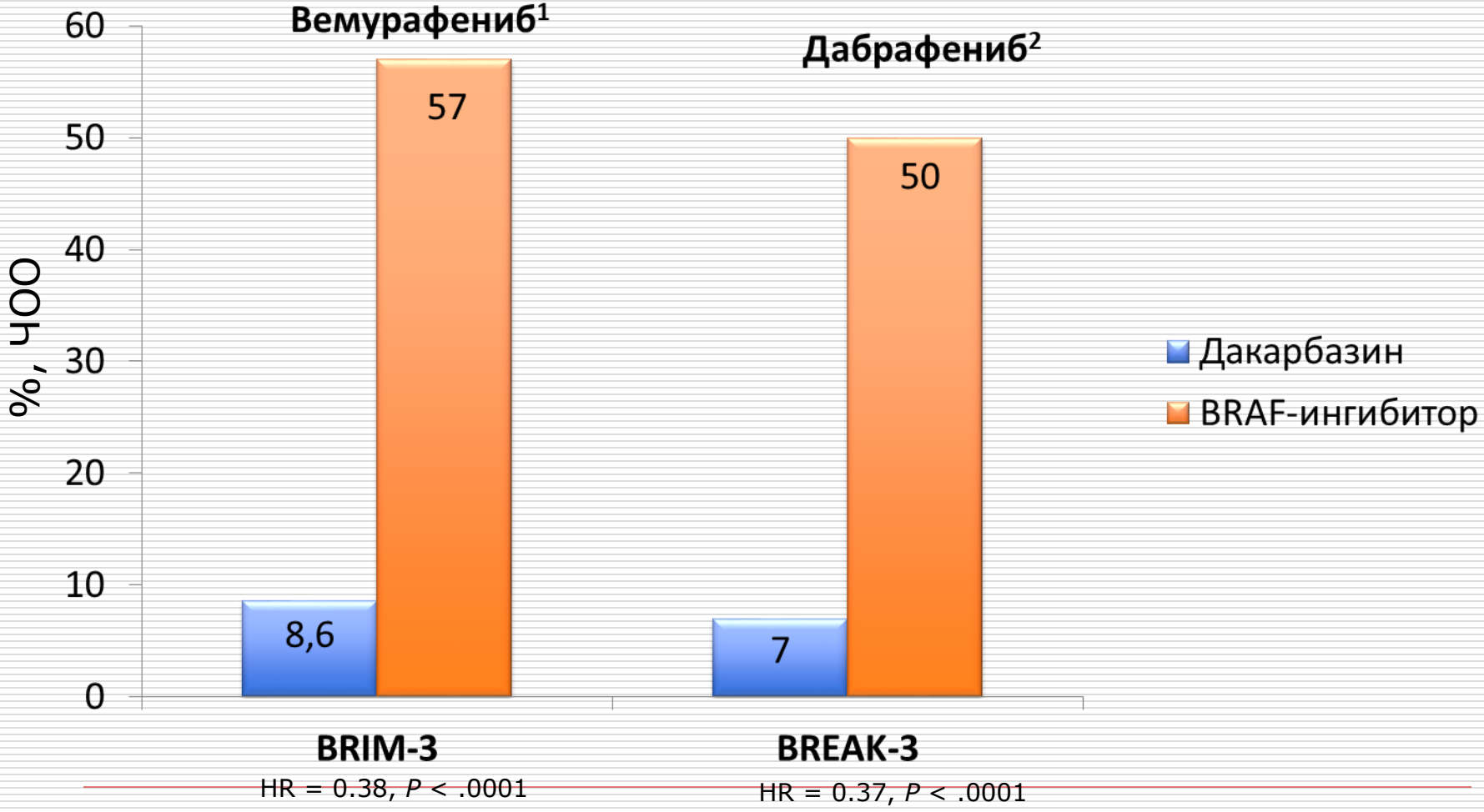


Atiqur Rahman at all.: «BRAF inhibitors: From the laboratory to clinical trials.» Critical reviews in oncology/hematology · December 2013



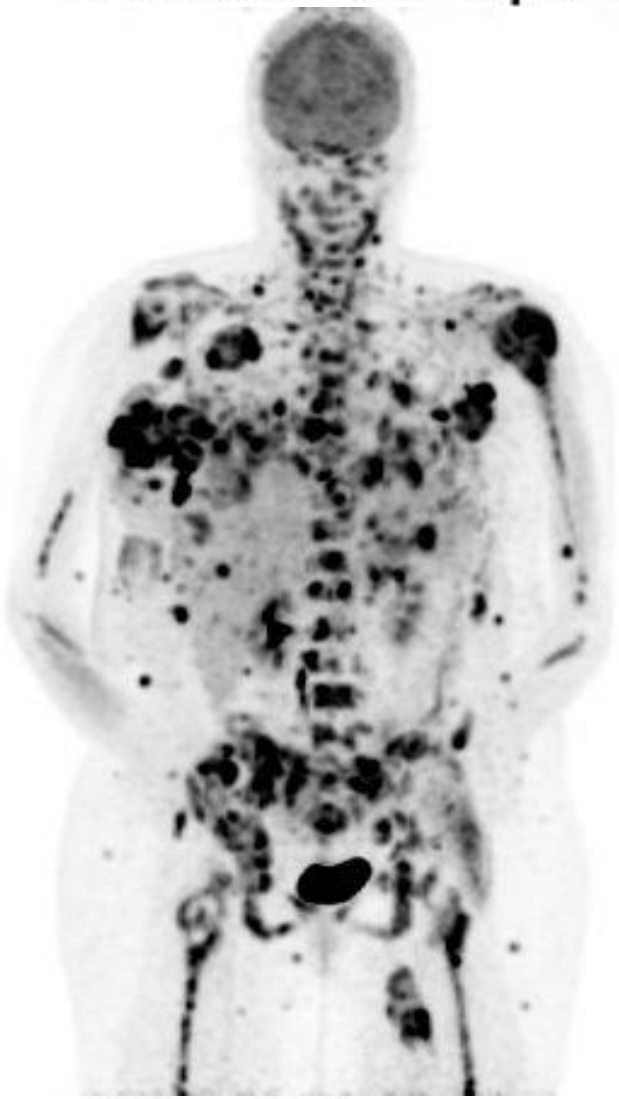
Atiqur Rahman at all.: «BRAF inhibitors: From the laboratory to clinical trials.» Critical reviews in oncology/hematology · December 2013

монотерапии ингибиторами BRAF в сравнении со стандартной химиотерапией дакарбазином.

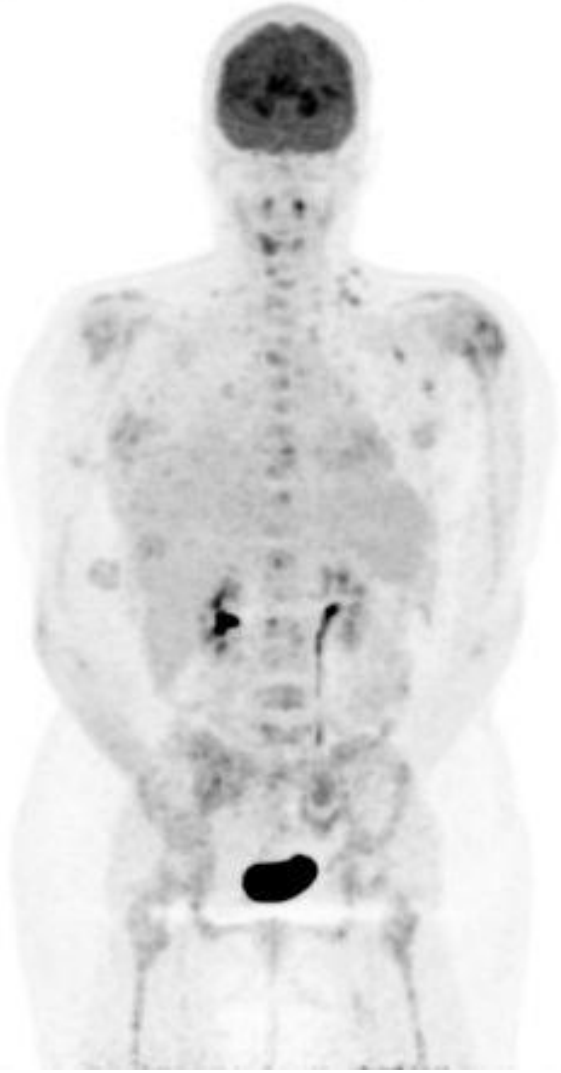


1. Chapman P.B. et al. . J Clin Oncol 30: 2012 (suppl; abstr 8502)
2. Hauschild A, *et al*. Poster presentation at ASCO 2013

Treatment with a BRAF inhibitor often results in rapid shrinkage of tumors

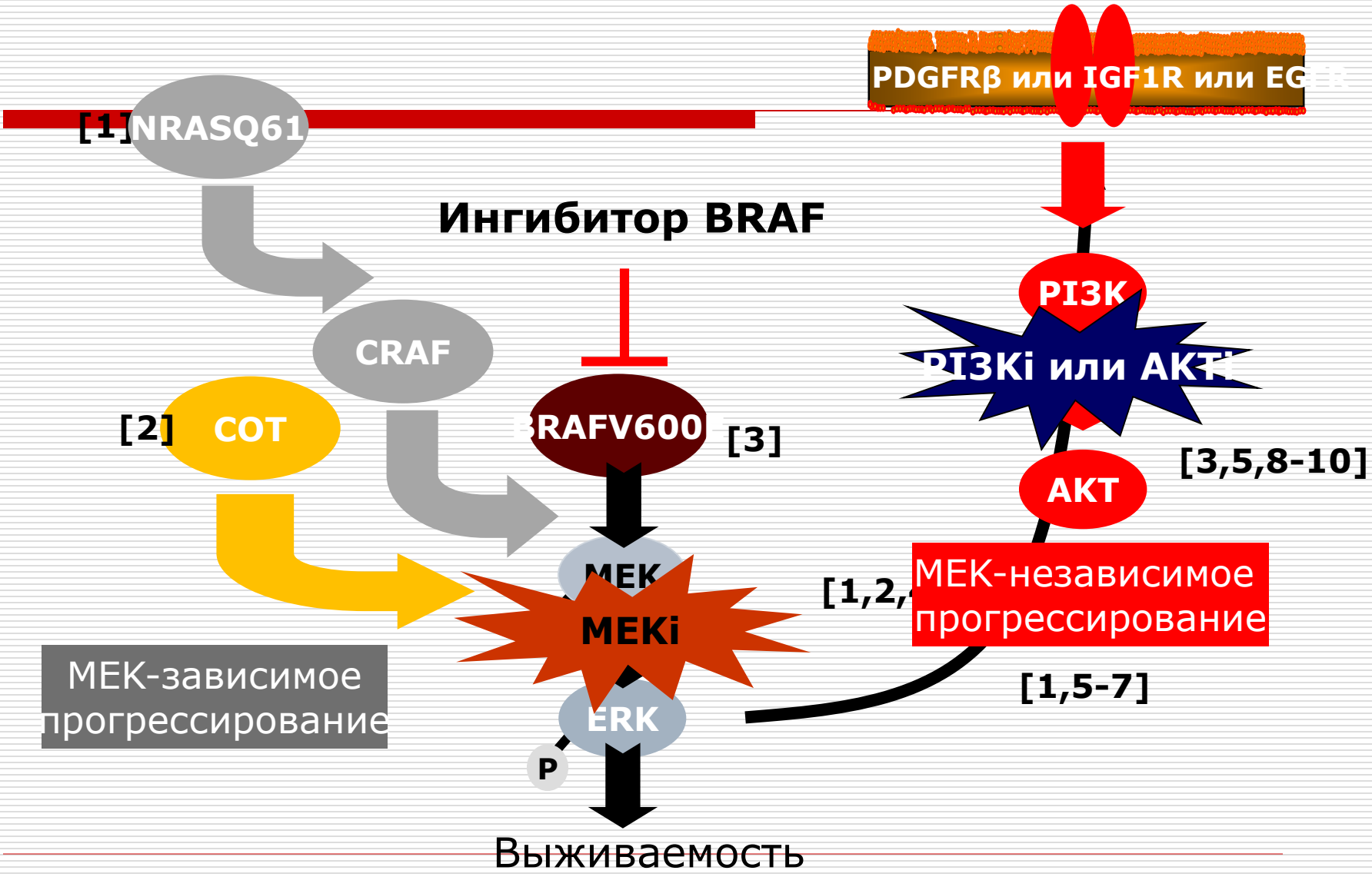


Before starting a BRAF inhibitor



2 weeks later

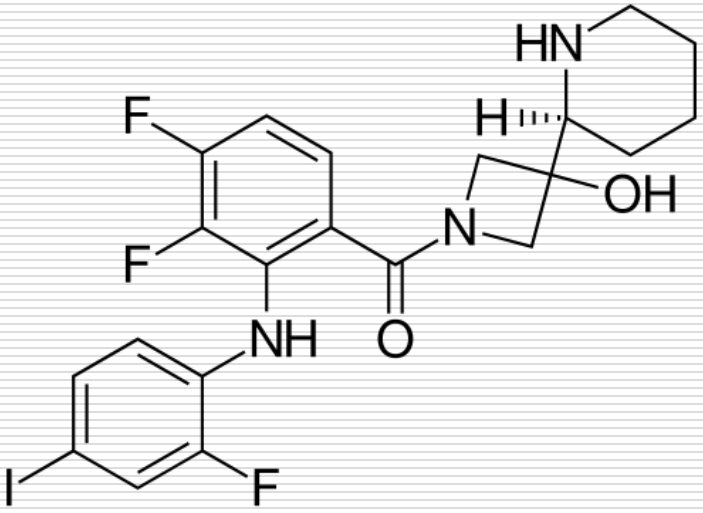
У значительной части больных быстро, в течение нескольких месяцев, развивается резистентность к ингибиторам BRAF.



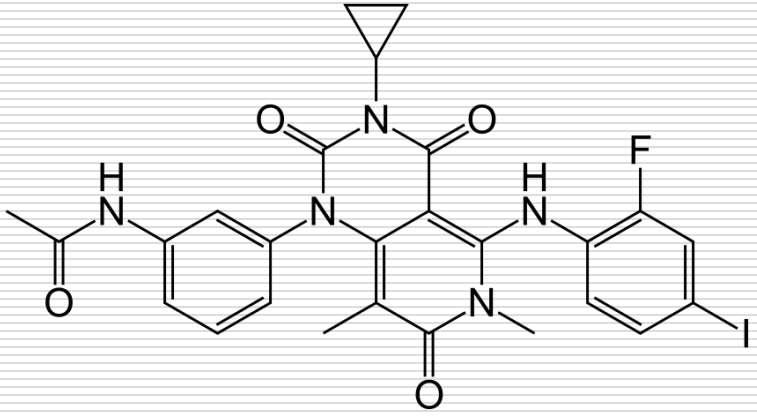
1, Nazarian R, et al. Nature 2010, 2, Johannessen CM, et al. Nature. 2010, 3, Shi H, et al. Cancer Discov. 2012, 4, Shi H, et al. Nat Commu. 2012, 5, Villanueva J, et al. Cancer Cell. 2010, 6, Prahallad A, et al. Nature. 2012, 7, Corcoran RB, et al. Cancer Discov. 2012, 8, Jiang CC, et al. Clin Cancer Res. 2011, 9, Atefi M, et al. PLoS One. 2011, 10, Su F, et al. Cancer Res. 2012.

Ингибиторы MEK-киназы

- Кобемитиниб

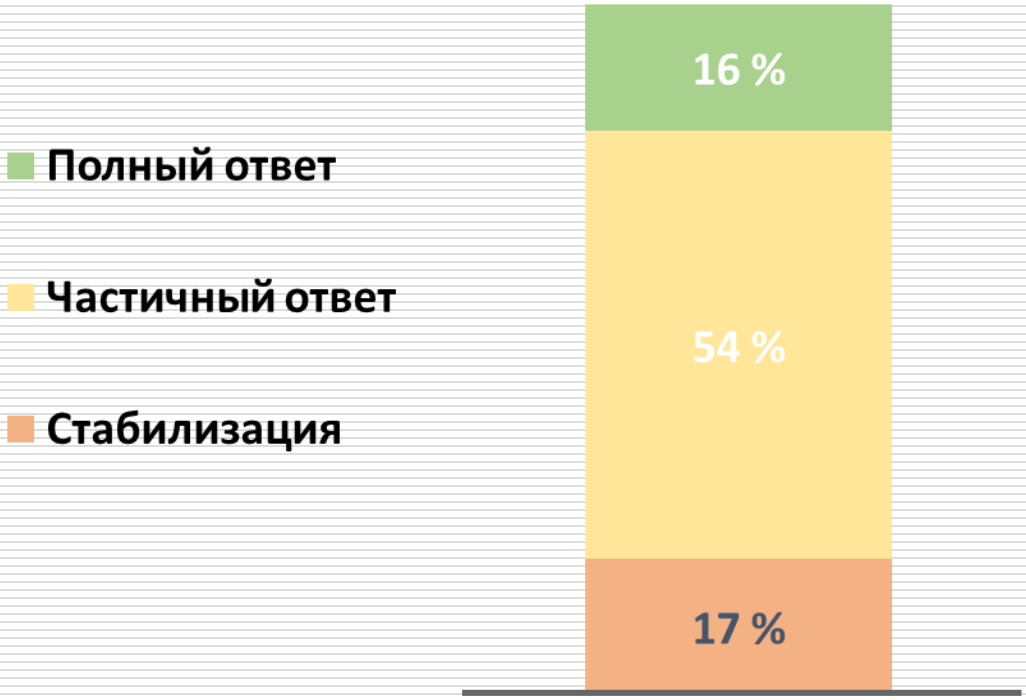


- Траметиниб



coBRIM: ответ на терапию

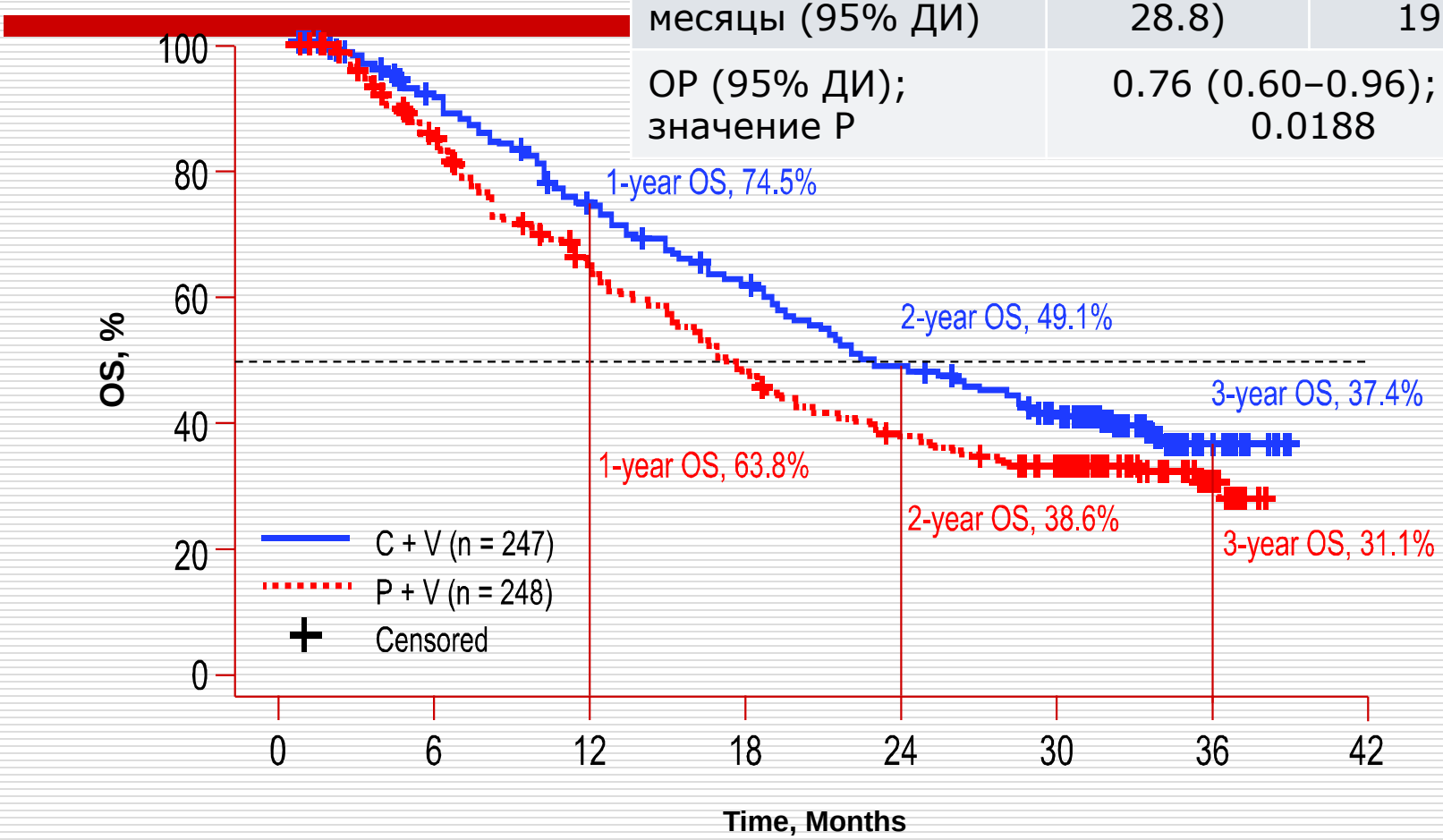
Использование комбинации Котеллик+Зелбораф в ~90% случаев позволяет достичь клинического ответа у больных BRAF+ Меланомой



Larkin J, et al. Oral presentation at 51st ASCO Annual Meeting May 29– June 2, 2015; Chicago, Illinois.
aAt the primary analysis ORR was 68% and 45%, respectively, and CR was 10% and 4%, respectively. Larkin J et al. N Engl J Med. 2014;371:1867-1876.
McArthur GA et al. Eur J Cancer. 2015;51:S720-S723.

coBRIM- отдаленные результаты

	C + V	P + V
Медиана ОВ, месяцы (95% ДИ)	22.5 (20.3, 28.8)	17.4 (15.0, 19.8)
ОР (95% ДИ); значение P	0.76 (0.60–0.96); P = 0.0188	



Patients at risk, n

C + V	247	210	210	192	169	152	139	123	109	99	83	50	16
P + V	248	230	194	165	142	126	107	93	84	76	65	37	15

C, кобиметиниб; ОВ, общая выживаемость; P, плацебо; V, вемурафениб. Data cutoff: 20 June 2016

coBRIM: у пациентов с нормальным уровнем ЛДГ и без мтс в печень медиана ОВ достигает трех лет!

	Кобиметиниб + вемурафениб	Вемурафениб	Дакарбазин
Прогностические подгруппы	**Медиана ОВ, мес**	**Медиана ОВ, мес**	**Медиана ОВ, мес**
ЛДГ в норме и без мтс в печень	**35,9**	**23,2**	**18,4**
ЛДГ в норме, мтс в печень, ECOG 0	**28,5**	**18,6**	**15,0**
ЛДГ в норме, мтс в печень, ECOG >0	**NE**	**10,8**	**7,9**
ЛДГ ≤2 ВГН, ECOG 0	**22,1**	**14,7**	**7,3**
ЛДГ ≤2 ВГН, ECOG >0	**14,9**	**10,1**	**6,0**
ЛДГ>2 ВГН	**10,2**	**6,1**	**2,9**

G. McArthur. EADO; 2016

Иммунотерапия

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа. CTLA-4 блокатор ипилимумаб (Ервой)

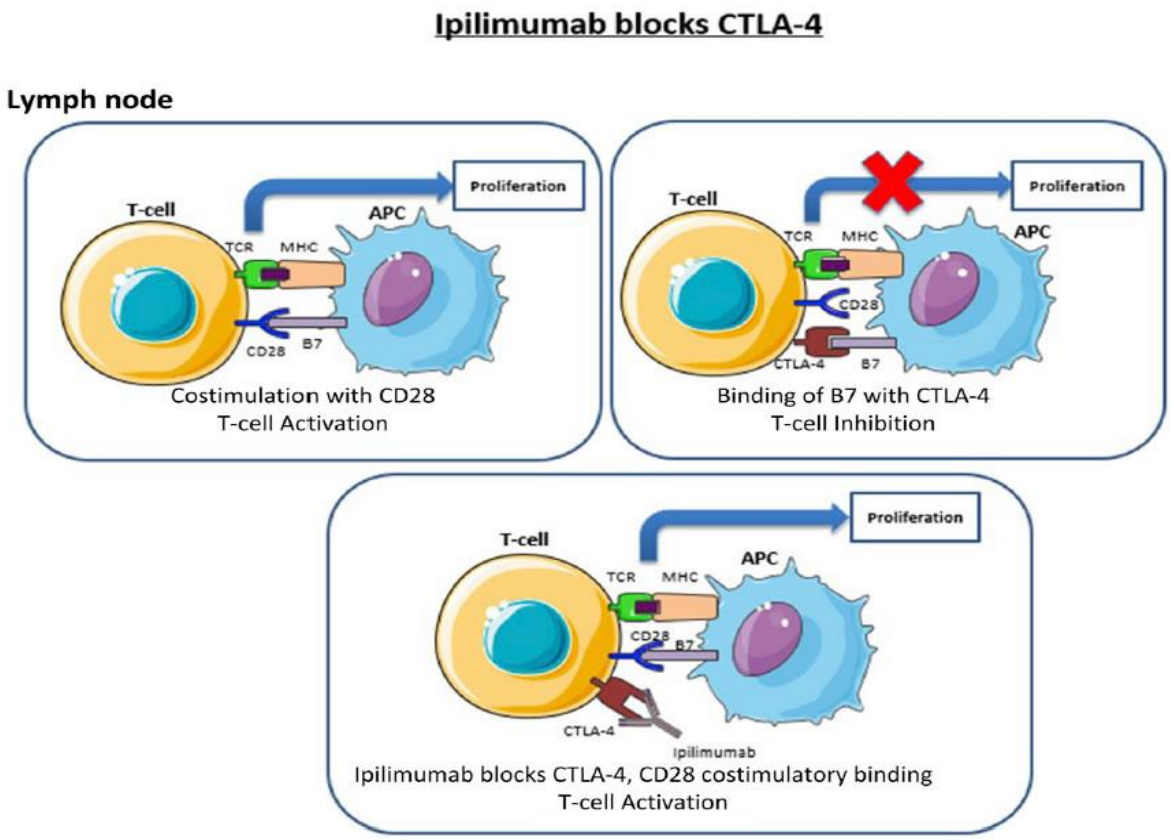
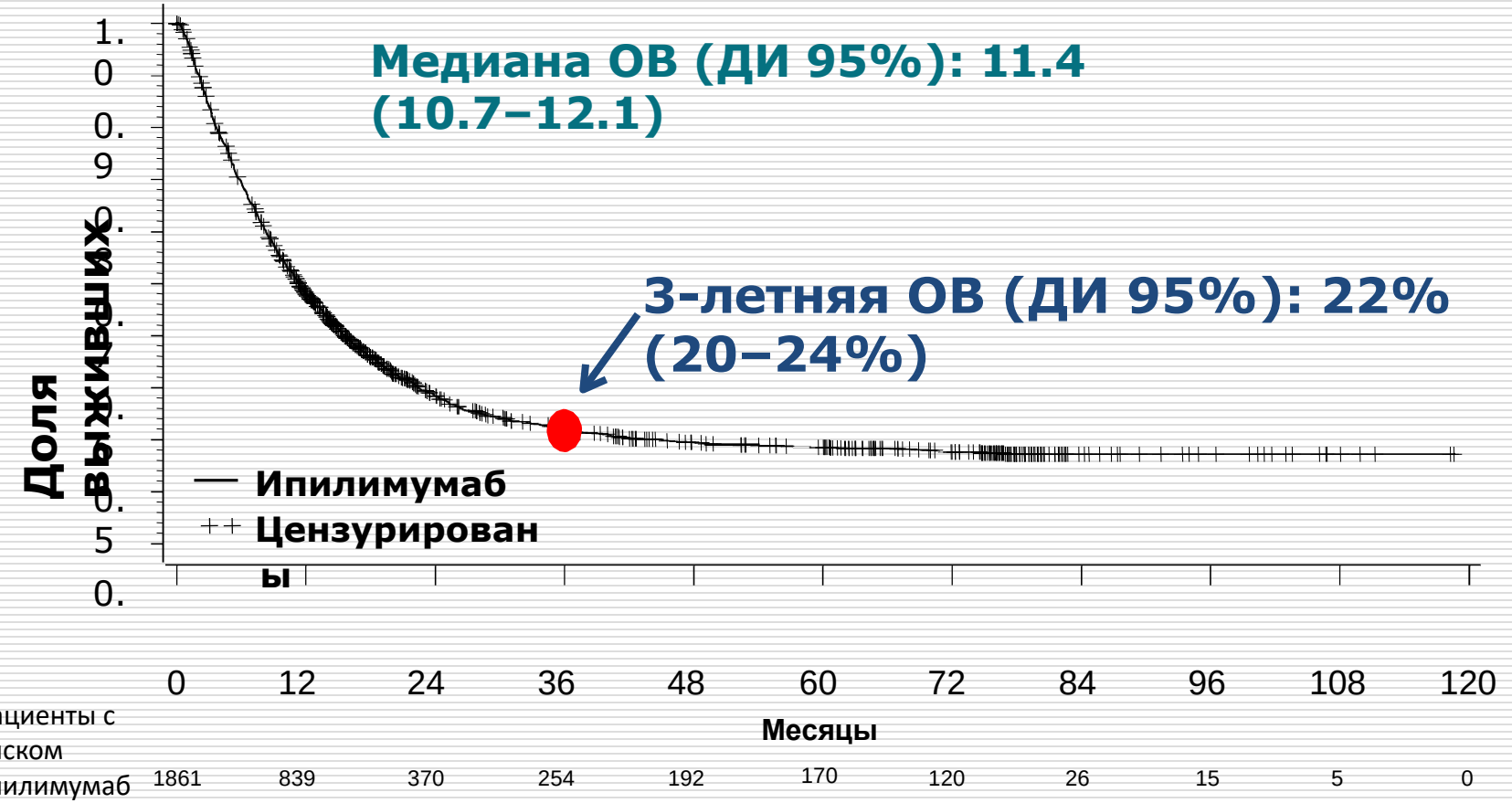


Fig 3. Mechanism of action of ipilimumab. *APC*, Antigen-presenting cell; *CTLA-4*, cytotoxic T-lymphocyte—associated antigen; *MHC*, major histocompatibility complex; *TCR*, T-cell receptor.

Совокупный анализ 12 рандомизированных исследований 2 и 3 фазы с ипилимумабом: общая выживаемость



Schadendorf D, et al. *J Clin Oncol.* 2015;33(17):1889-1894.

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа. PD-1 блокаторы: пембролизумаб и ниволумаб.

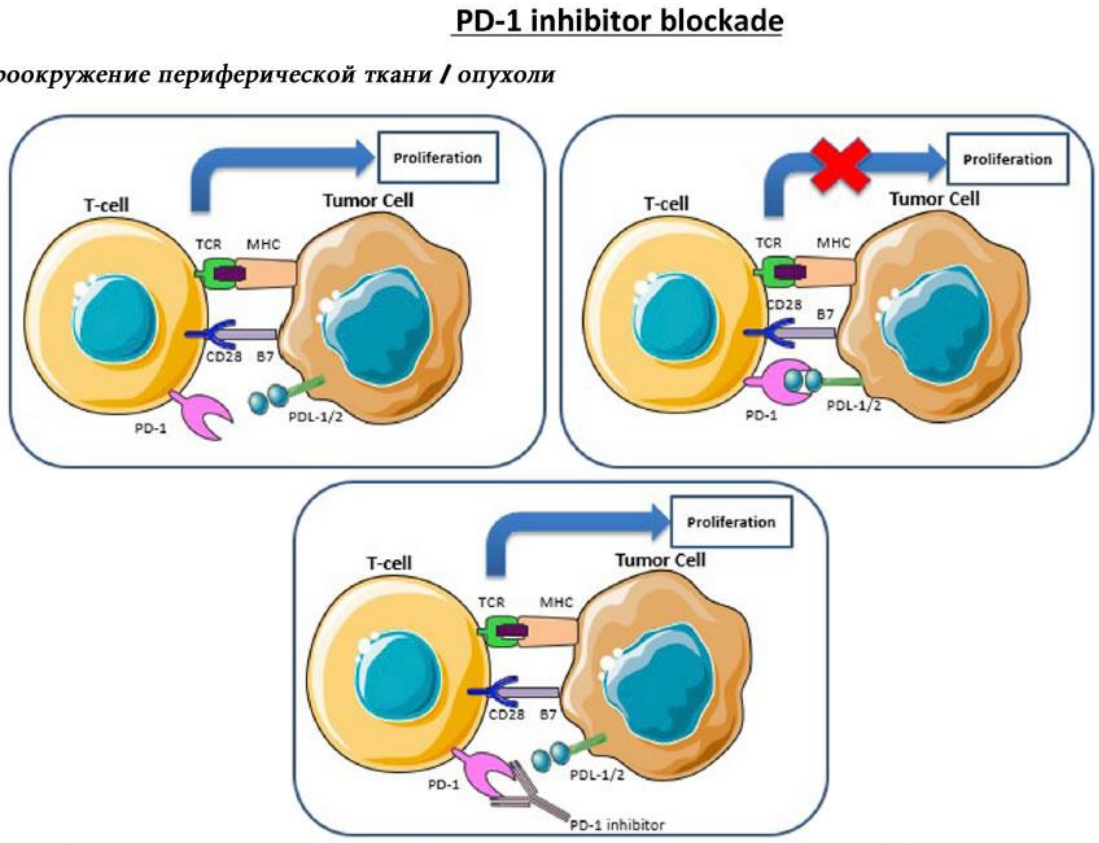
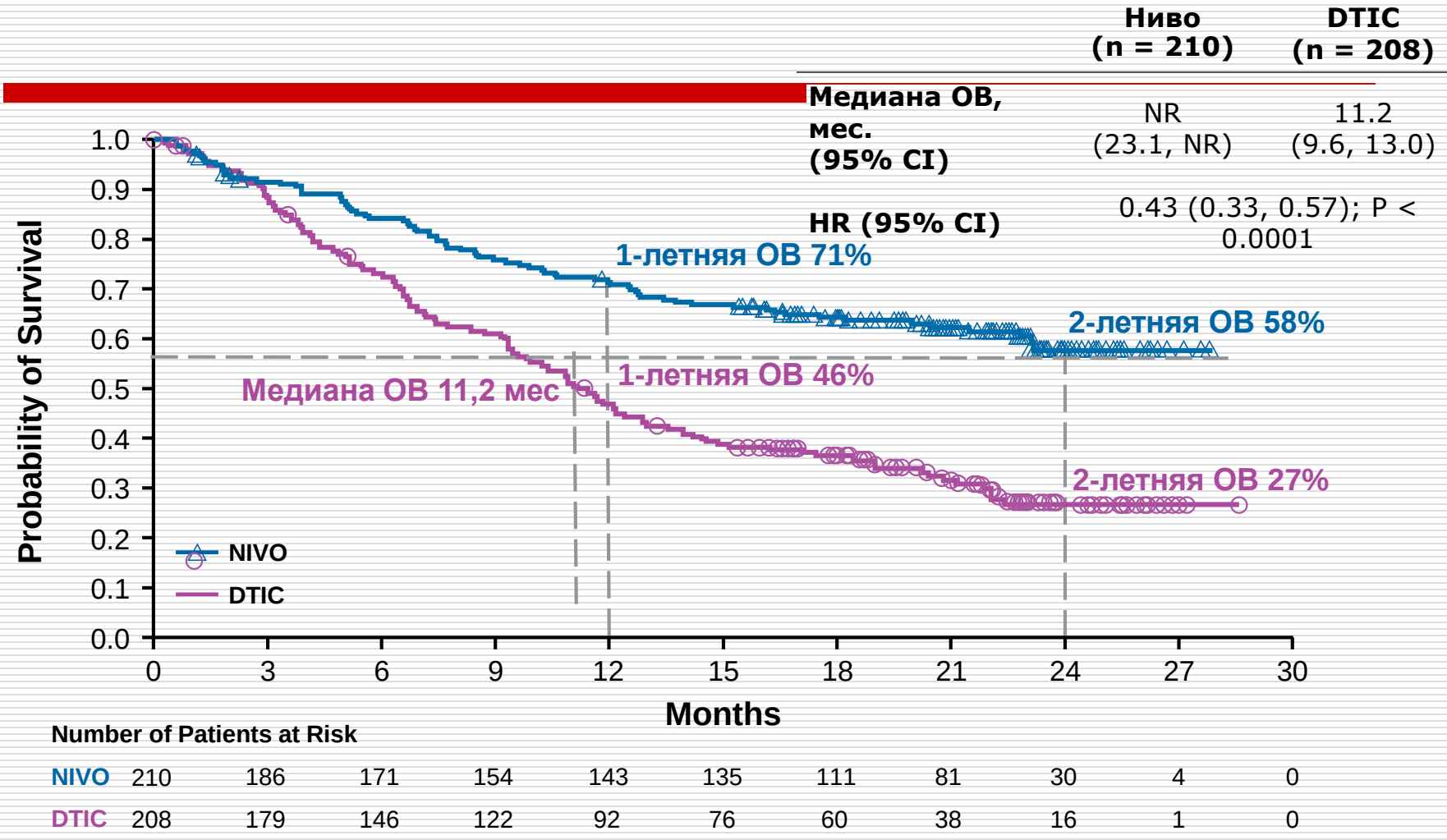


Fig 2. Mechanism of action of PD-1 and PD-1 inhibitors. *MHC*, Major histocompatibility complex; *PD-1*, programmed cell death 1; *PDL1*, programmed cell death 1 ligand; *TCR*, T-cell receptor.

CA209-066 (3 фаза): 2-летняя общая выживаемость



- Медиана наблюдения 18.5 мес для NIVO и 10.9 мес для DTIC (2-летняя ОВ оценочная)

Adapted from Atkinson V, et al. Presented at SMR 2015.

Другие опухоли кожи.

1. Базальноклеточный рак кожи.
2. Плоскоклеточный рак кожи.
3. Опухоли придатков кожи.
4. Болезнь Педжета
5. Кожные лимфопролиферативные опухоли.
6. Сосудистые опухоли.
7. Кожные фиброгистиоцитарные опухоли.
8. Карцинома Меркеля

Базальноклеточный рак.

- Развивается из кератиноцитов базального слоя эпидермиса, способного образовывать волосяные фолликулы
- Как и меланома, связан с УФ-поражением, возникает чаще на открытых участках кожи.
- Биологическая особенность – крайне редко метастазирует (менее 1% случаев), характеризуется местным инвазивным ростом.
- До 80% всех ЗНО кожи

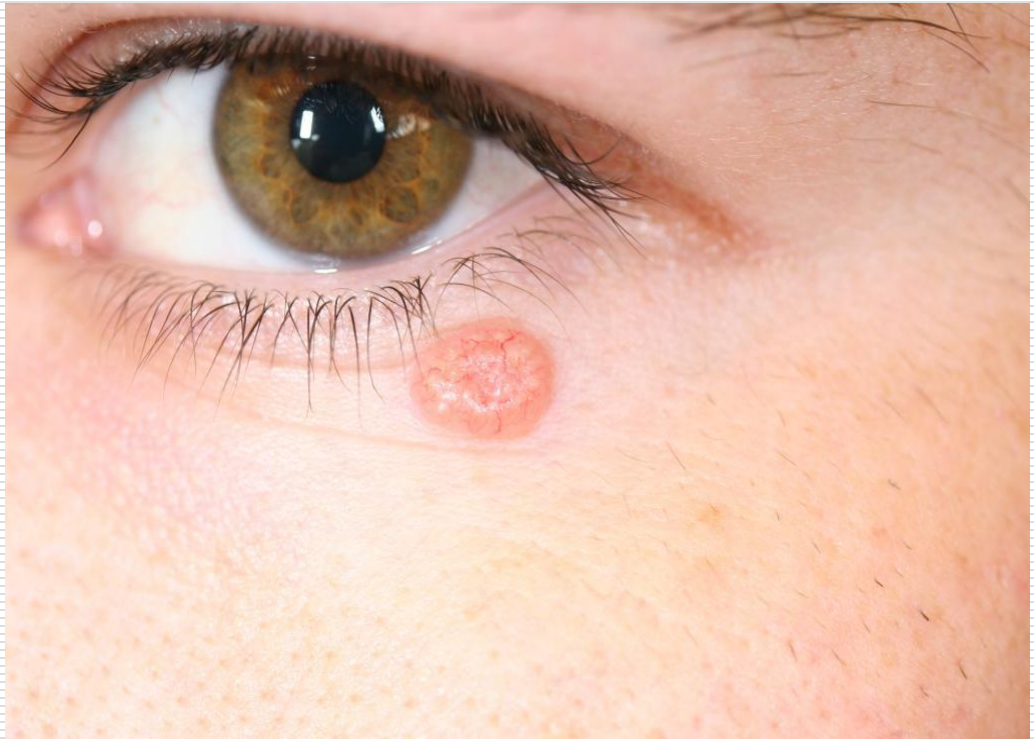
Базальноклеточный рак.

- Больные старше 40 лет
- Мужчины болеют чаще
- Частота возникновения 500 на 100000
- Болеет белое население I и II фототипы, альбиносы
- **90 %** локализуется на лице, шее и волосистой части головы

Клинические формы БКР

- Поверхностная
- Опухолевая
- Язвенная
- Склеродермоподобная (рубцово-атрофическая)
- Пигментированная

Базальноклеточный рак Опухолевая (нодулярная) форма



Базальноклеточный рак Язвенная форма



Базальноклеточный рак Склеродермоподобная форма



Базальноклеточный рак Поверхностная форма



Базальноклеточный рак Пигментированная форма



Диагностика

- Анамнез и осмотр (всей поверхности тела)
- Дерматоскопия
- Биопсия (при подозрении на инфильтративный рост до сетчатого слоя дермы) с гистологическим исследованием
- Цитологическое исследование
- При агрессивном росте – методы визуализации

Новые неинвазивные методы

- Конфокальная микроскопия in vivo
- Мультифотонная микроскопия
- Оптическая когерентная томография

Лечебные принципы основаны на стратификации риска

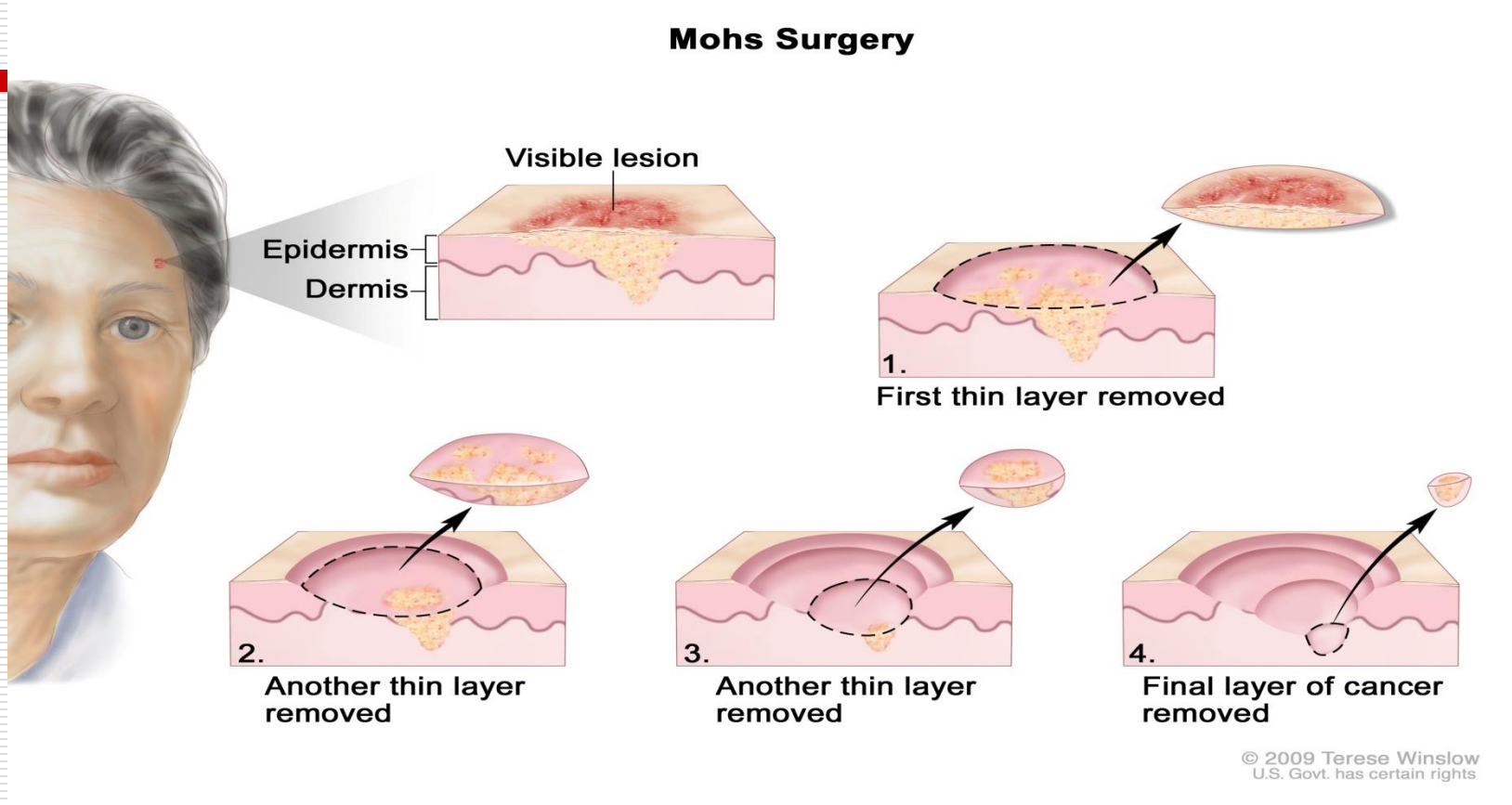
ЦЕЛЬ:

Излечение от первичного БКР с максимальным сохранением функции и минимальным косметическим дефектом

МЕТОДЫ:

Хирургическое
Лучевая терапия
Криодеструкция
Кюретаж с электрокоагуляцией
ФДТ
Лазеротерапия
Лекарственная терапия

Микрографическая операция по Мосу



Опухоль удаляется послойно, разрезается на квадранты, замораживается, исследуется морфологически

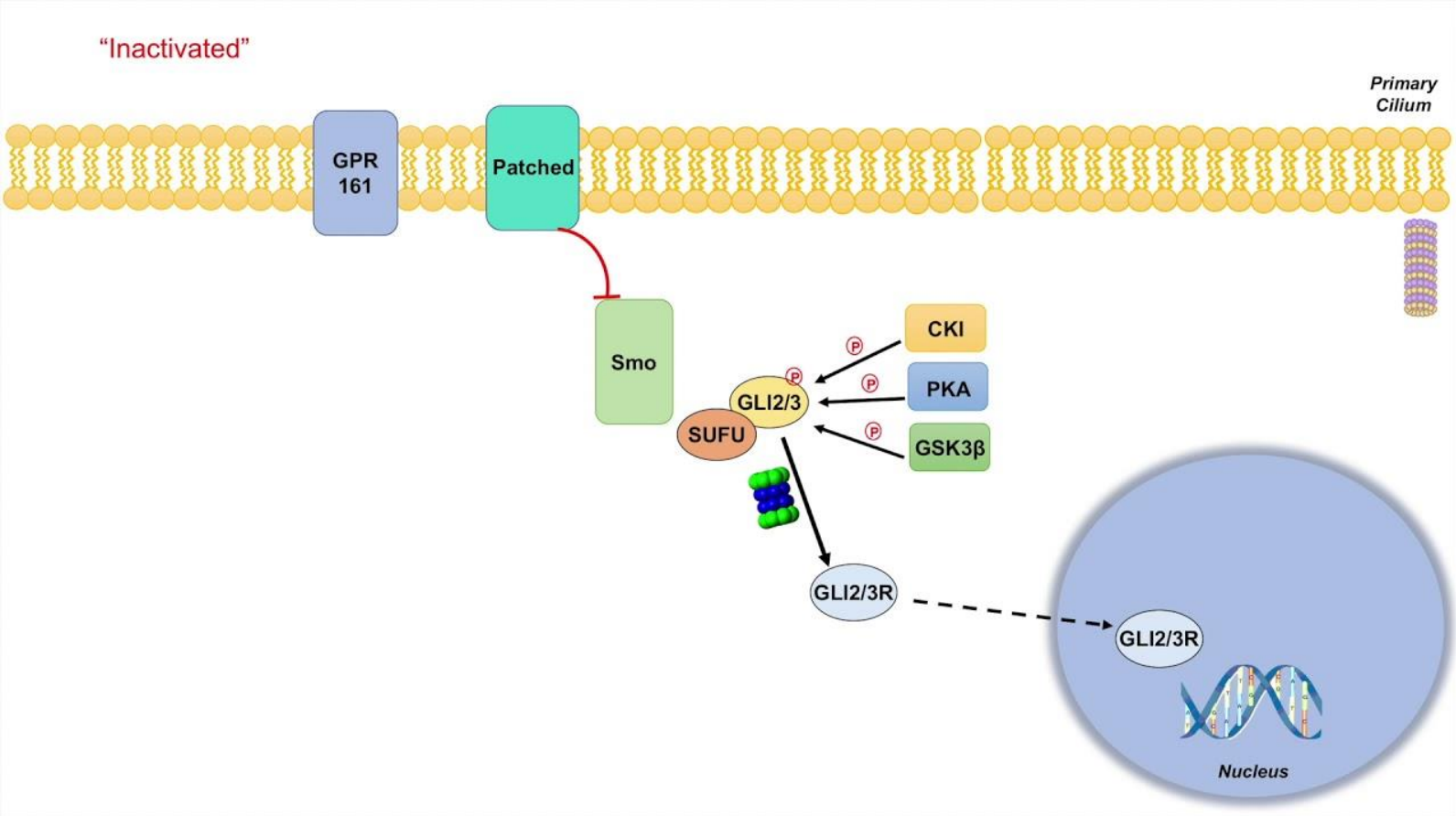
Составляется карта опухоли, удаляется оставшееся часть опухоли

Метастатический базальноклеточный рак

- **Встречается чрезвычайно редко:** от 0,0028 до 0,55%
- Описано всего несколько сотен случаев
- 85% метастазов возникают из первичных опухолей на коже головы и шеи
- **Локализация мтс:** л/у, легкие, кости, печень, мягкие ткани
- **Медиана общей выживаемости** 8-14 мес
- **5-летняя общая выживаемость** 10%
- Лечение паллиативное

Wadhera A, Fazio M, Bricca G, Stanton O. Dermatol Online J. 2006;12:7.

Клеточные сигнальные пути



H
h

© QIAGEN

Сигнальный путь Sonic Hedgehog

- Играет фундаментальную роль в эмбриональном развитии, формировании и развитие органов и тканей
- У детей и взрослых этот сигнальный путь **НЕАКТИВЕН**, его реактивация связана с развитием опухолей.

Висмодегиб

Первая в своем классе малая молекула, блокирующая сигнальный путь **Hedgehog**

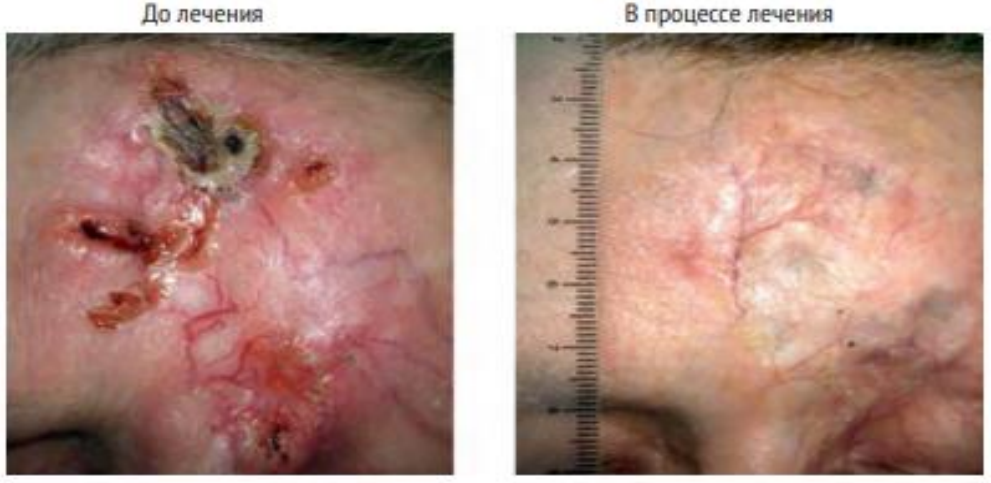
30.01.2012



По 150 мг внутрь ежедневно длительно.

Одобрение FDA дл о го БКР, не подлежащего хирургическому или лучевому лечению, а также метастатического БКР

Клинический пример терапии местно-распространенного БКР на коже лобной области у пациентки 72 лет, которая получала висмодегиб в течение 19 мес. с частичным ответом, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России



Синдром Горлина-Гольца

(герминальная мутация генов PTCH1 9q или SUFU 10q обуславливает патологическую активацию сигнального пути SHh)



- одонтогенные кисты
- пальмарные/ плантарные вдавления
- эктопическую кальцификация серпа мозга или намета мозжечка
- Гипертелоризм, косоглазие, глаукома, катаракта в молодом возрасте
- Фибромы, тератомы, саркомы (всего более 100 симптомов)
- 90% риск в течение жизни появления множественных очагов БКР на открытых участках кожи).

Плоскоклеточный рак

- Плоскоклеточный рак происходит из клеток шиповатого слоя эпидермиса, встречается гораздо реже, чем базалиома. В основном поражает людей пожилого и старческого возраста.
- Может локализоваться на любой части тела, но чаще возникает в местах перехода кожи в слизистую (на красной кайме губ, наружных половых органах, в перианальной области).
- Плоскоклеточный рак в отличии от базалиомы может активно метастазировать (преимущественно лимфогенно).

Плоскоклеточный рак

Формы плоскоклеточного рака:

- 1) ***Экзофитная*** - опухоль возвышается над уровнем кожи, имеет широкое основание, поверхность неровная бородавчатая. В последующем происходит изъявление.

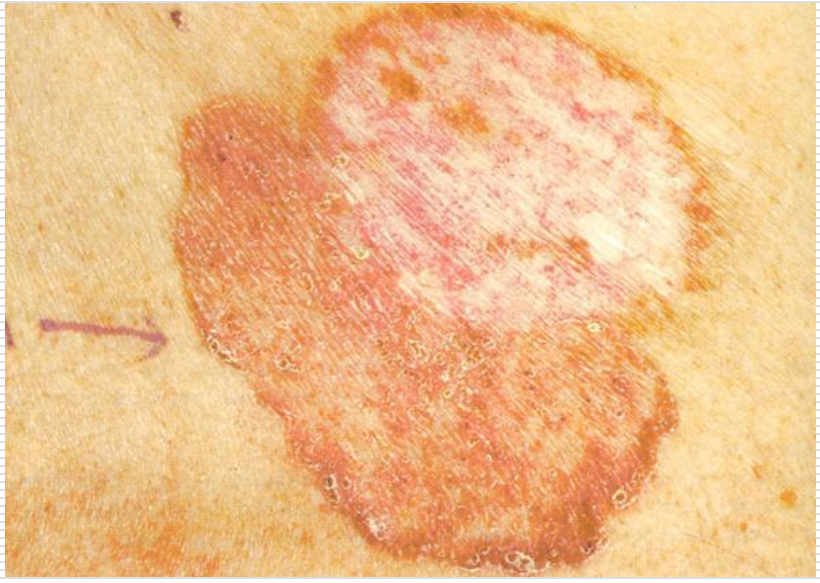
- 2) ***Эндофитная*** (язвенно-инфильтрирующая) - в толще кожи образуется плотный небольшой узел, который быстро изъязвляется. Образующаяся язва болезненна, имеет неправильную форму, изъеденные, возвышающие края.

Рост опухоли приводит к значительным разрушениям окружающих и подлежащих тканей. Происходит разрушение сосудов и даже костей, в процесс вовлекаются регионарные лимфатические узлы (метастазы). Состояния больных постепенно ухудшается. Смерть наступает через 2-3 года от кахексии или кровотечения, вызванного распадом опухоли и повреждением сосудов.

Плоскоклеточный рак

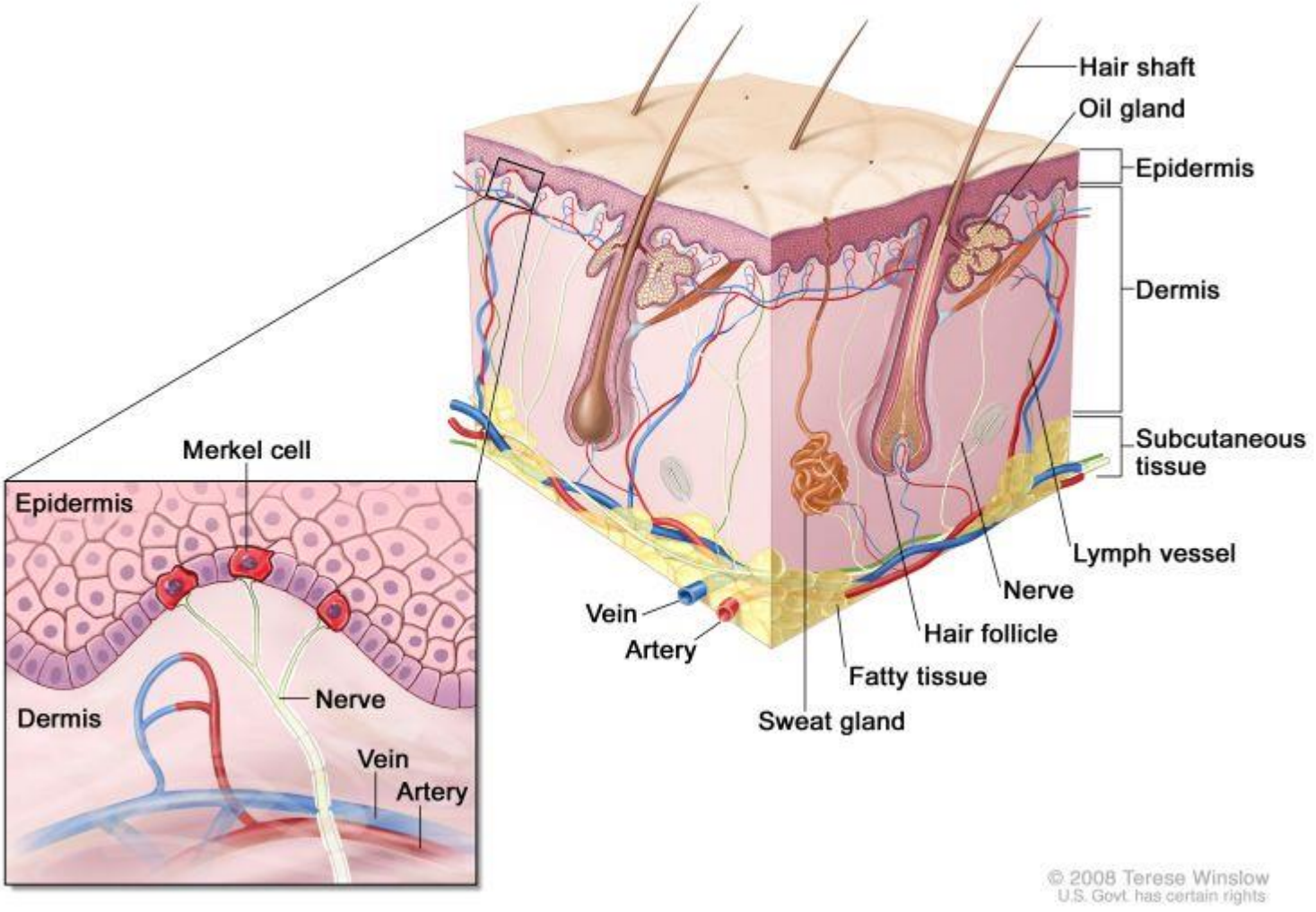


Экзофитная форма



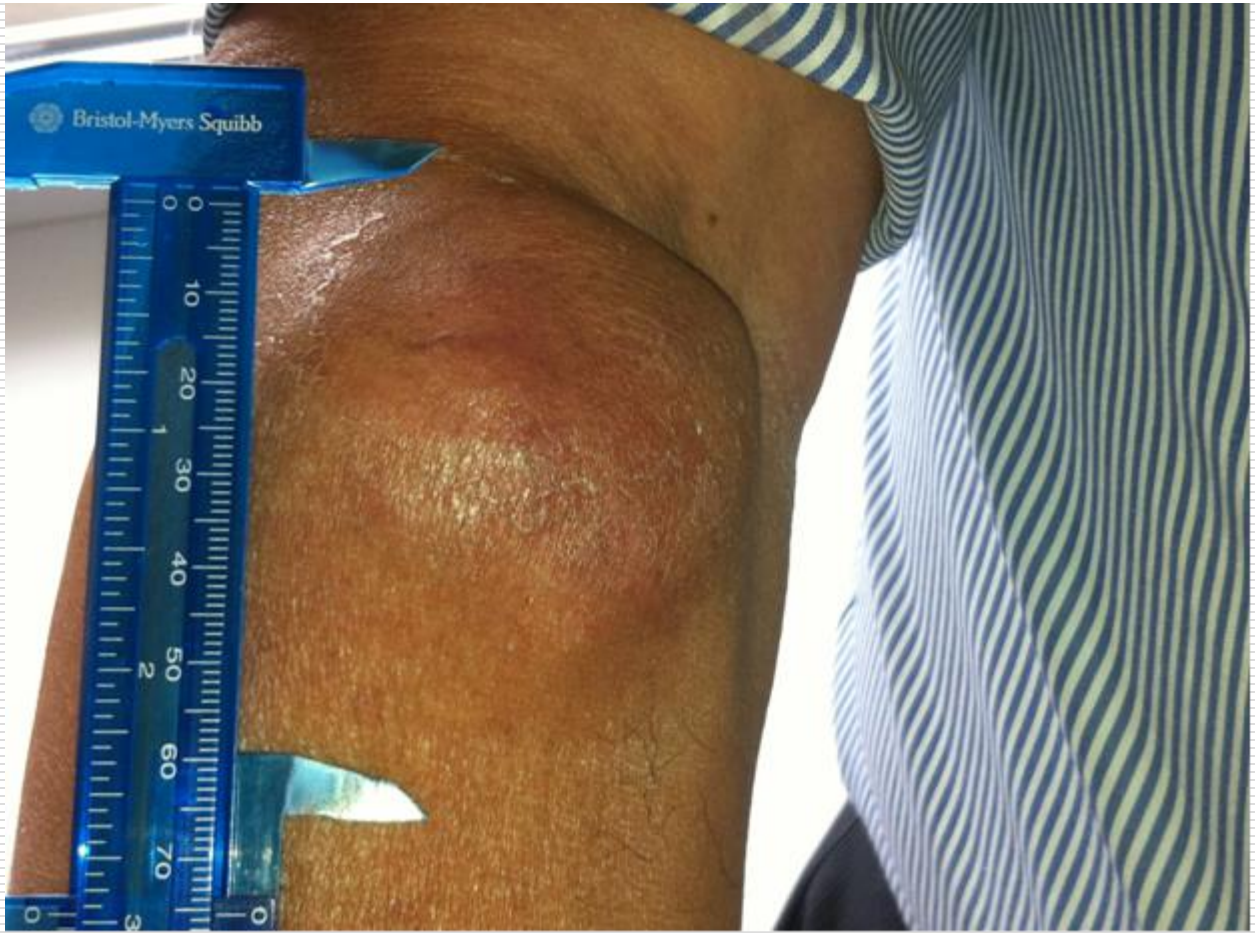
Эндофитная форма

Карцинома Меркеля (рак из клеток Меркеля)



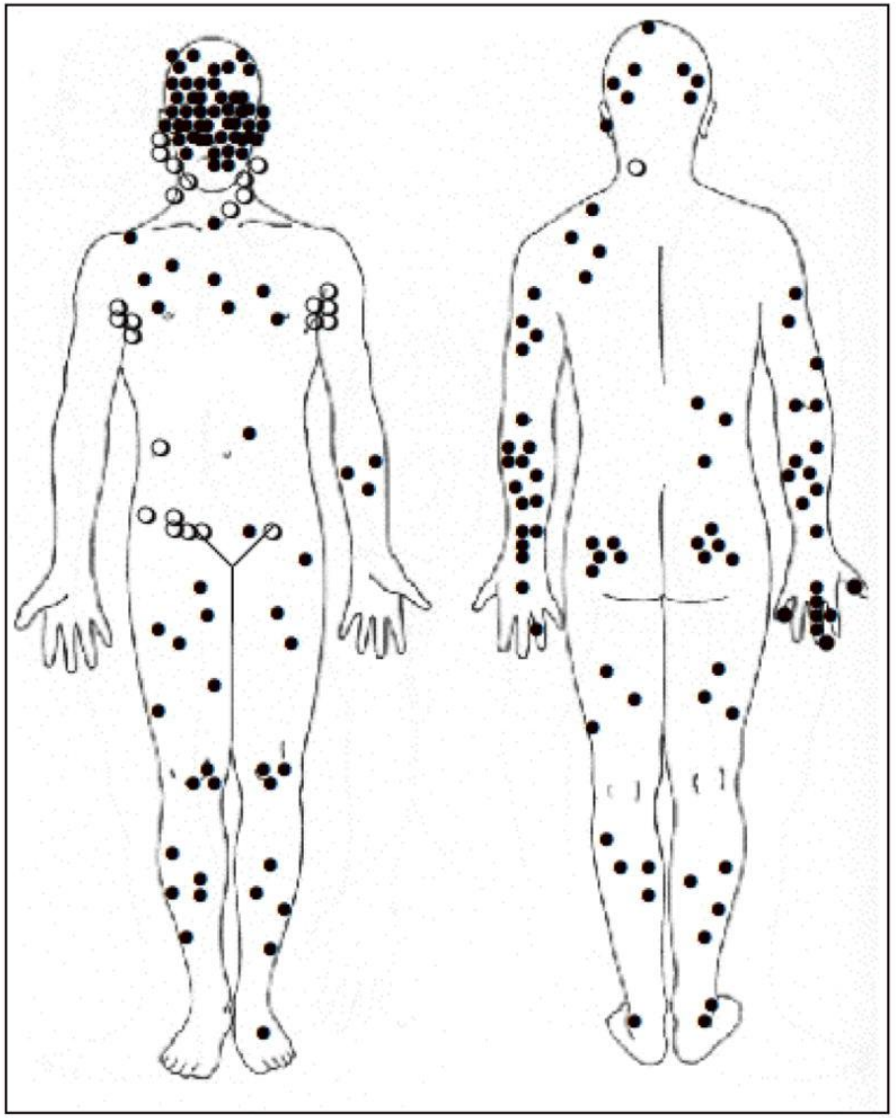
Карцинома Меркеля (рак из клеток Меркеля)

Заболевание чаще всего начинается с появления небольшого куполообразного узелка на коже, чаще всего красного, розового или синюшного цвета. Образование обычно ровное, симметричное, кожа на нем обычно гладкая, наощупь узелок плотный.



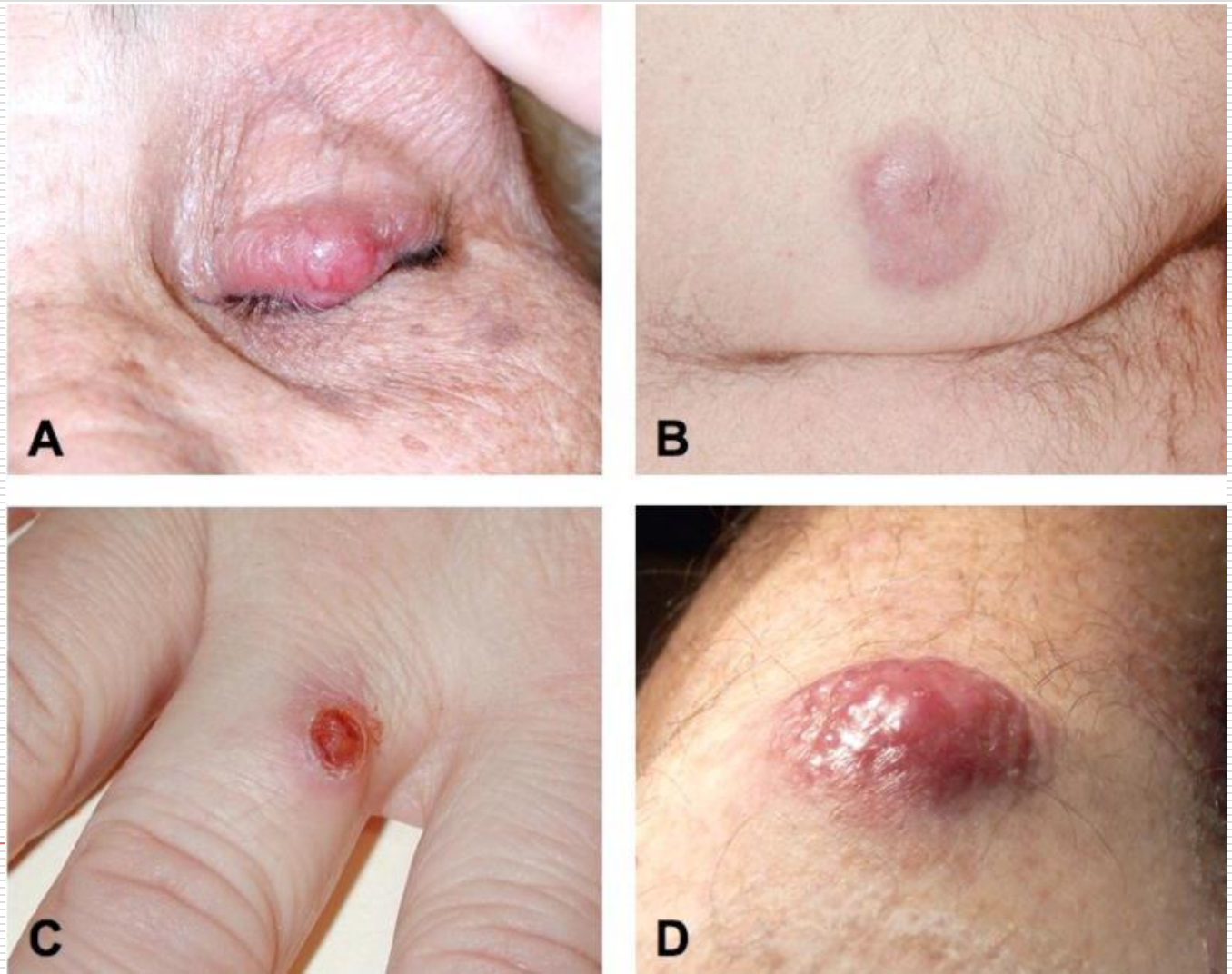
Карцинома Меркеля (рак из клеток Меркеля)

Локализована чаще всего на открытых участках тела, но не обязательно. На рисунке представлена локализация почти двухсот карцином Меркеля: как видно, локализация на открытых участках - не обязательное условие.



Карцинома Меркеля (рак из клеток Меркеля)

A - ошибочно диагностирован халязион,
B - ошибочно диагностирована эпидермоидная киста,
C - ошибочно диагностирована пиогенная гранулема.



Карцинома Меркеля (рак из клеток Меркеля)

A (asimptomatic) – бессимптомное течение болезни

E (expanding rapidly) – быстрый рост (появление и рост опухоли в течение 3 мес.)

I (immune supression) – иммуносупрессия

O (old) – возраст старше 50 лет

U (UV-exposed site) – открытые участки кожи

Дополнительными критериями служат красный или розовый цвет опухоли (у 56% больных), сопутствующий хронический лимфолейкоз (у 4%).

Карцинома Меркеля (рак из клеток Меркеля)

5-летняя выживаемость при локальных стадиях (N -) около 60-80%.

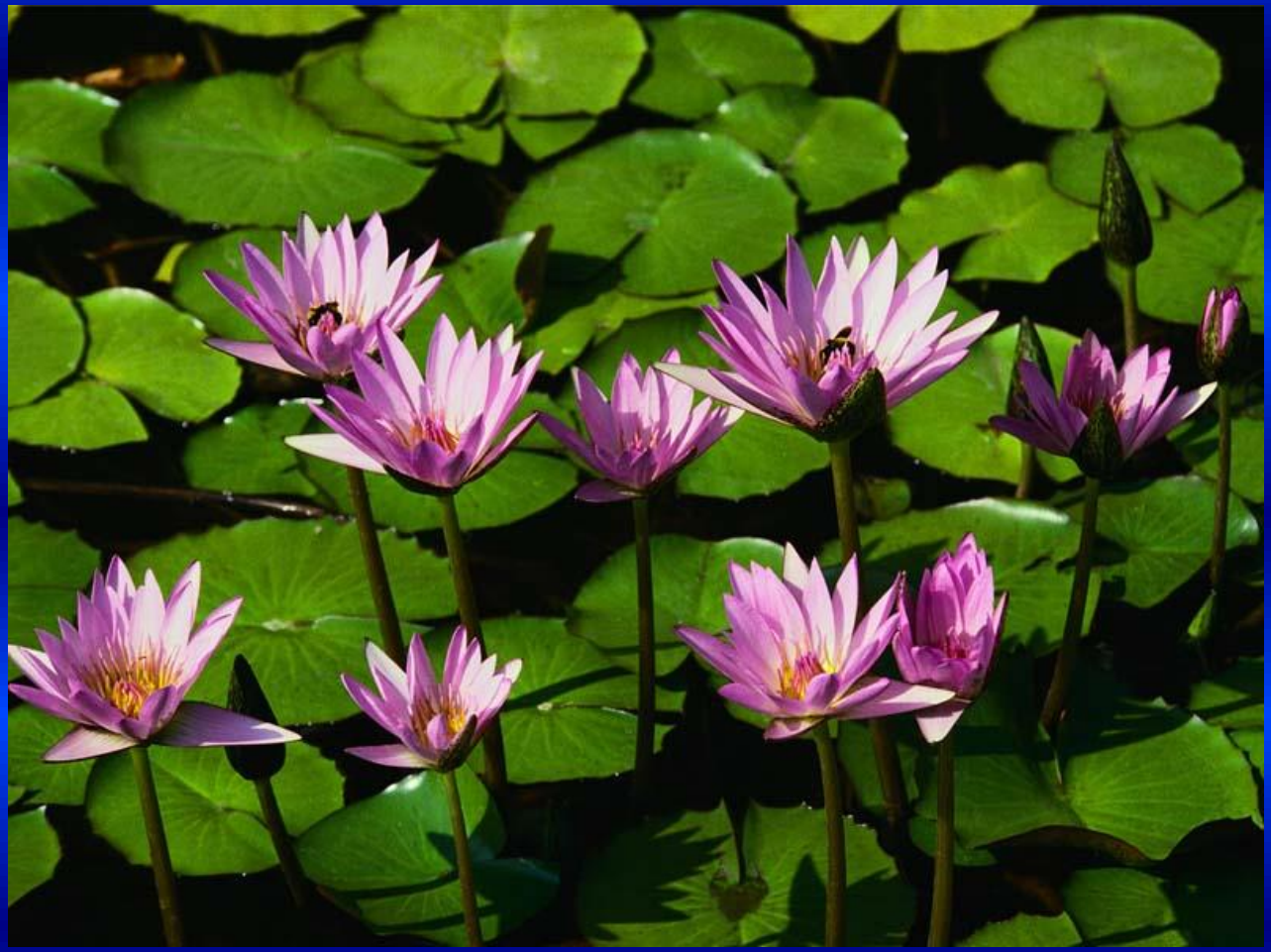
При наличии регионарных метастазов (N+) пятилетняя выживаемость 40%.

При наличии отдаленных метастазов (M1) – 5-летний период переживают лишь 18% пациентов, а продолжительность жизни большей части больных менее 7 месяцев.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Презентация доктора медицинских наук профессора С.Б. Шахсуваряна



- Органы и ткани головы и шеи представляются весьма сложными в анатомо-топографическом и функциональном отношении. Их анатомические структуры развиваются из всех трех зародышевых зачатков, поэтому и опухоли, возникающие в области головы и шеи, характеризуются крайним разнообразием гистогенеза, микроскопического строения и клинического течения.

- В области головы и шеи наблюдаются почти все разновидности известных истинных опухолей, развивающихся в человеческом организме.
- Клинико-морфологическая характеристика опухолей.
- По признаку злокачественности течения (клинический признак) новообразования области головы и шеи можно подразделить на следующие группы.
- 1. Доброкачественные новообразования.
- 2. Промежуточные (местно деструирующие)
- 3. Злокачественные новообразования.

- 1. Доброкачественные новообразования.
- - Эпителиальные опухоли – папиллома, аденома, аденолимфома, так называемая смешанная опухоль, одонтогенные опухоли-адамантинома, меланоамелобластома и др.
- - Соединительнотканные опухоли – липома, фиброма, ангиома, ангиофиброма, хондрома, остеома, одонтогенные опухоли-мягкая одонтома, цементома и др.

- - Неврогенные опухоли – невринома, неврофиброма, параганглиома, хемодектома и др.
- - Миогенные опухоли.

Характеризуются медленным ростом и отсутствием метастазирования.

- 2. Промежуточные (местно деструирующие) новообразования.
- - Эпителиальные опухоли – мягкая папиллома у детей, базалиома, мукоэпидермоидная опухоль, цилиндрома.
- -Соединительнотканные и другие опухоли – хондрома мягких тканей «энхондрома», юношеская фиброма носоглотки, экстрамедуллярная плазмоцитома.

- **<u>3. Злокачественные новообразования</u>.**
- - Эпителиальные опухоли – различные виды рака: аденокарцинома, плоскоклеточный ороговевающий и неороговевающий рак, солидный рак, низкодифференцированный рак, одонтогенный рак и др.
- - Соединительнотканные опухоли – саркомы, ретикулярные опухоли, одонтогенные саркомы и др.
- Неврогенные (невроэктодермальные) опухоли – нейросаркомы, обонятельная невроэпителиома (эстезионевробластома), меланома и др.

- - Миогенные опухоли.
- Клиническое течение этих опухолей во многом зависит от степени их дифференцировки, что обуславливает также различную степень их к облучению.

Рак щитовидной железы – этиология, распространенность, классификации, особенности клинического течения

Эпидемиология

Рак щитовидной железы относится к сравнительно редким злокачественным новообразованиям. С 2003 по 2008 годы прирост абсолютного числа заболевших составил 28,3% у мужчин и 10% у женщин.

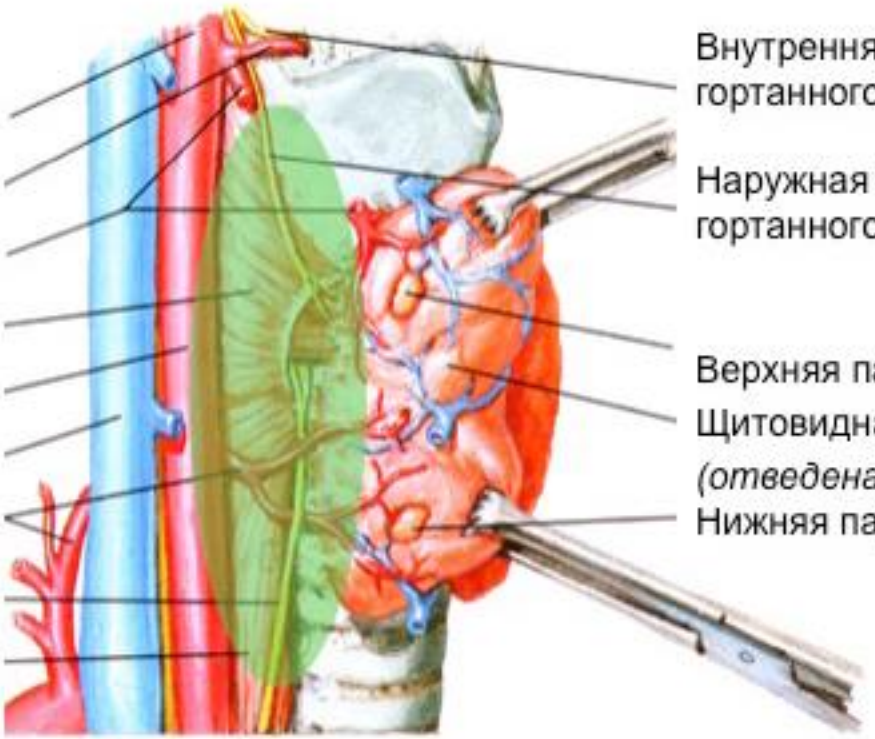
Показатель заболеванмости злокачественными новообразованиями в Российской Федерации в 2008 году для рака щитовидной железы составил 6,3 на 100 000 человек, у мужского населения данный вид патологии встречался значительно реже и составил 2, 1, тогда как у женщин он был значительно выше – 9,9 на 100 000 человек, то есть, примерно в 5 раз чаще, чем у мужчин.

- Доля рака щитовидной железы в структуре онкологической заболеваемости мужского населения стран бывшего СНГ достигла 0,5-1,%; женского – 1-4,6% (Давыдов М.И., Аксель Е.М., 2010 годы).
- Своеобразие клинического течения данного заболевания заключается в том, что некоторые формы его протекают более благоприятно и длительно, поражая, в основном, лиц молодого возраста, другие формы, наоборот, обладают более бурным ростом и быстро приводят к гибели, поражая преимущественно лиц пожилого возраста.

- Несмотря на доступность для визуального осмотра и инструментального исследования, рак щитовидной железы продолжает оставаться трудным для диагностики, что обусловлено многими факторами и, прежде всего, морфологической трактовкой опухоли, а также анатомо-топографическими особенностями щитовидной железы.

- Анатомо-топографические особенности щитовидной железы.

Вид справа сбоку



Наружная сонная артерия

Верхняя гортанная артерия

Верхн. щитовидная арт. *(перес.)*

Нижний констриктор глотки

Общая сонная артерия

Внутренняя яремная вена

Нижняя щитовидная артерия

Возвратный гортанный нерв

Пищевод

Внутренняя ветвь верхнего гортанного нерва

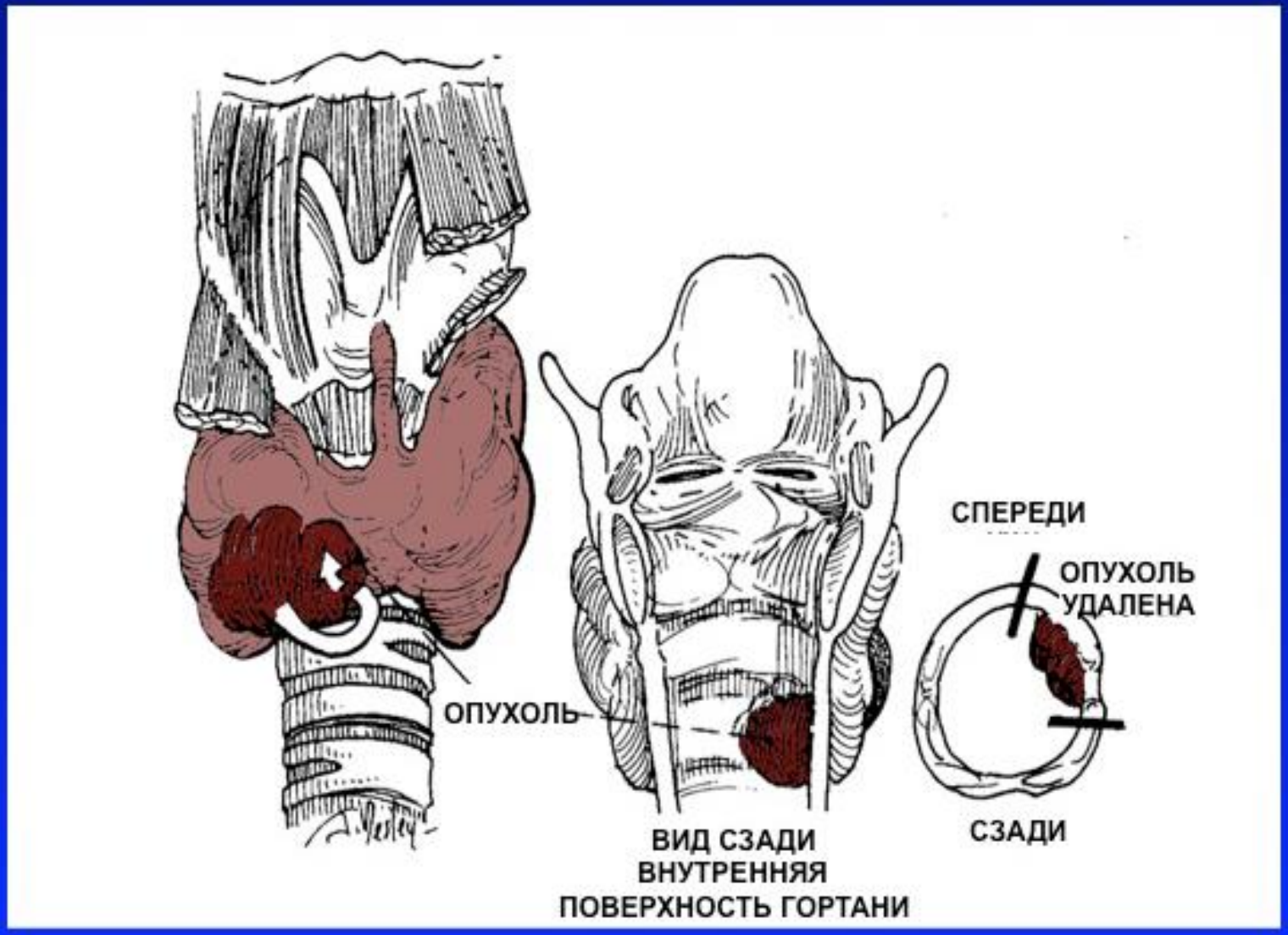
Наружная ветвь верхнего гортанного нерва

Верхняя паращитовидная железа

Щитовидная железа (правая доля) *(отведена)*

Нижняя паращитовидная железа

Инвазия трахеи



2008

McCaffrey T V et al. Head & Neck 1994;16:165-172

Заболеваемость и факторы риска, способствующие развитию опухолей щитовидной железы.

Патология щитовидной железы встречается у 8-18 % взрослого населения земного шара, примерно у 1,5 миллиарда человек. Рак щитовидной железы (РЩЖ) составляет от 0,4 % до 6 % всех раков и является наиболее распространенной формой злокачественных новообразований эндокринной системы. Ежегодно на 1 миллион человек регистрируется от 25 до 55 новых случаев дифференцированного рака щитовидной железы, из них около 10 % - пациенты младше 21 года, что составляет 1,5-2 % злокачественных образований у детей. Известно более 40 теорий и гипотез развития рака щитовидной железы, множество факторов влияющих на развитие заболевания. К экзогенным причинам относятся – ионизирующая радиация (наружное и внутреннее облучение), лечение тиреостатическими средствами (мерказолил и другие), недостаток алиментарного йода (эндемия по зобу), дисгормональные нарушения, наследственная предрасположенность.

- В группу повышенного риска развития рака щитовидной железы относятся:
- 1. Лица, имеющие узловой зоб, аденому щитовидной железы или тиреоидит Хашимото. Частота реализации рака в узловых образованиях в среднем составляет 25-30%.
- 2. Лица, подвергшиеся воздействию ионизирующего излучения. Это воздействие особенно опасно в детском возрасте, а рак щитовидной железы диагностируется после облучения в сроки от 9 до 40 лет и более.
- 3. Лица, проживающие в эндемичных по зобу зонах и страдающие диффузным зобом (имеет значение пролиферация эпителия щитовидной железы, стимулируемая тиреотропным гормоном гипофиза). Повышение содержания ТТГ в крови является важнейшим этиопатогенетическим фактором развития опухолей щитовидной железы.

- 4.Женщины, у которых диагностирован рак молочной железы (общие гормональные нарушения, возникновение первично-множественных раков молочной и щитовидной желез).
- Таким образом, можно отметить, что заболевания щитовидной железы (в том числе рак) в 80-90% случаев наблюдаются у женщин, длительное время страдающих воспалительными или опухолевыми заболеваниями гениталий, молочных желез, имеющих наследственное предрасположение к опухолям и дисфункции желез внутренней секреции. Значение этого вопроса важно с точки зрения своевременной диагностики рака щитовидной железы, а лица, у которых диагностированы узловые образования щитовидной железы, требуют своевременного хирургического лечения, которое следует расценивать как мероприятие, направленное на профилактику.

Детальное изучение больных с заболеваниями щитовидной железы позволяет высказать определенные суждения о причинах и патогенезе рака щитовидной железы.

1. Гормональное воздействие. В эксперименте убедительно доказано, что повышение содержания ТТГ в крови является важнейшим этиопатогенетическим фактором развития опухолей щитовидной железы.

2. Ионизирующее излучение. Как показывают наблюдения, имеется связь между рентгеновским облучением в области головы и шеи в детстве и раком щитовидной железы. Интервал между облучением и раком щитовидной железы колеблется от 9 до 40 лет.

3. Неопластические заболевания: аденома щитовидной железы, зоб Хашимото, рецидивирующий аутиреоидный зоб в эпидемичных районах.

4. Гиперпластические заболевания: хронический тиреоидит, тиреотоксикоз, длительно лечившийся тиреостатическими препаратами.

Клинико-морфологические особенности рака щитовидной железы

Клиническое течение рака щитовидной железы зависит от биологических особенностей его клеточного состава. В связи с чем следует говорить о клинике на основании морфологических форм рака щитовидной железы.

ОПУХОЛИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ИСТОЧНИК РАЗВИТИЯ	ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА	
	ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ	**ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ**
А-клетки (фолликулярные)	Папиллярная аденома, фолликулярная аденома, трабекулярная аденома	Папиллярная аденокарцинома, фолликулярная аденокарцинома, недифференцированный рак
В-клетки (клетка Ашкинази)	Папиллярная аденома, фолликулярная аденома, трабекуллярная аденома	Папиллярная аденокарцинома, фолликулярная аденокарцинома, дифференцированный рак
С-клетки (парафолликулярные)	Солидная аденома	Солидный рак с амилоидозом стромы (медуллярный рак)
Метаплазированный эпителий	-	Плоскоклеточный рак
Неэпителиальные клетки	Фиброма, лейомиома, гемангиома, тератома	Лимфосаркома, ретикулосаркома, фибросаркома, гемангиоэндотелиома, гемангиоперицитома и др.
Эпителиальные или неэпителиальные клетки	Неклассифицируемые опухоли	

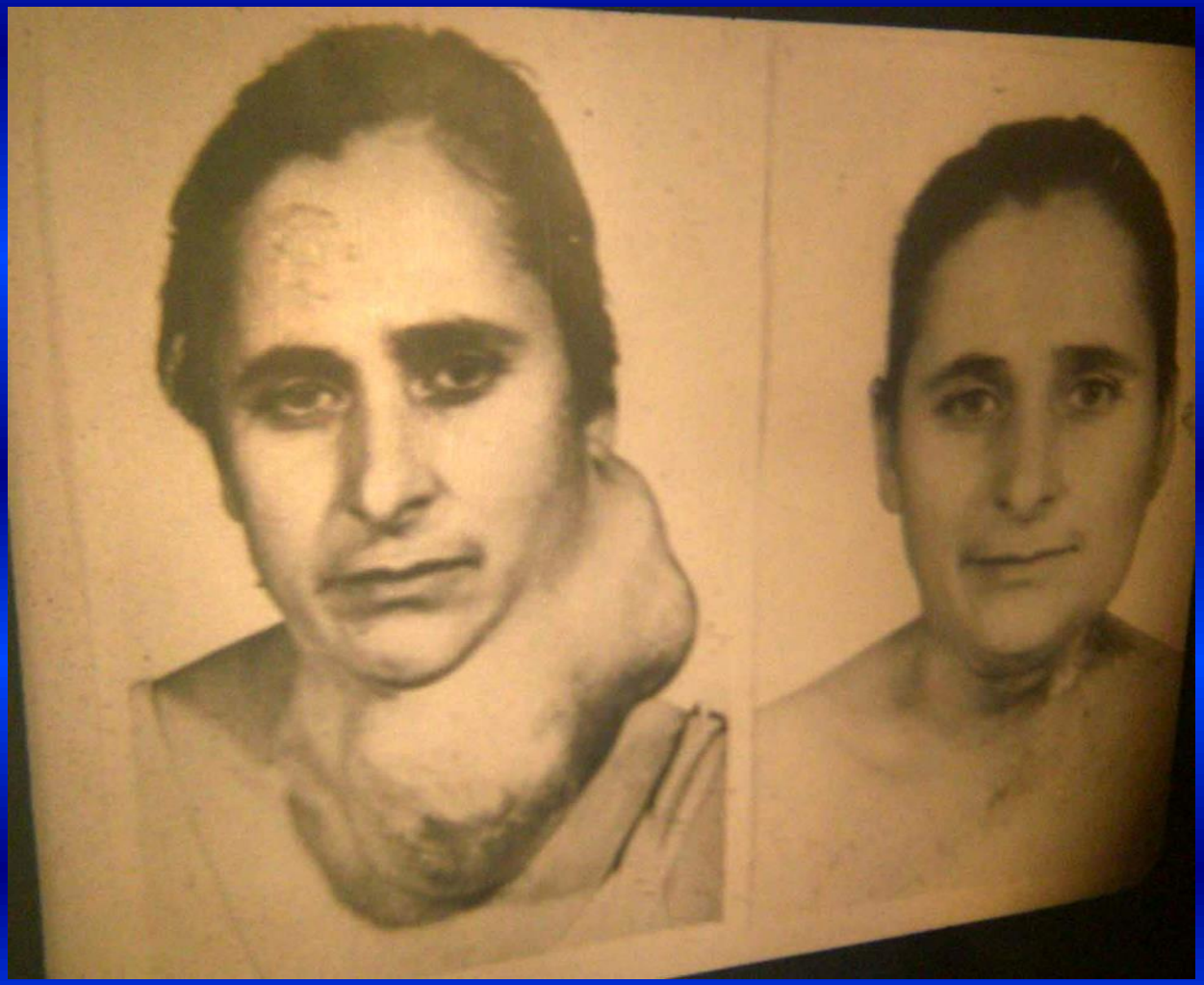
- Папиллярный рак щитовидной железы с множественными метастазами в лимфатические узлы шеи с обеих сторон



Папиллярный рак щитовидной железы.



- Подобная клиническая форма рака щитовидной железы получила в литературе название «Скрытого» рака

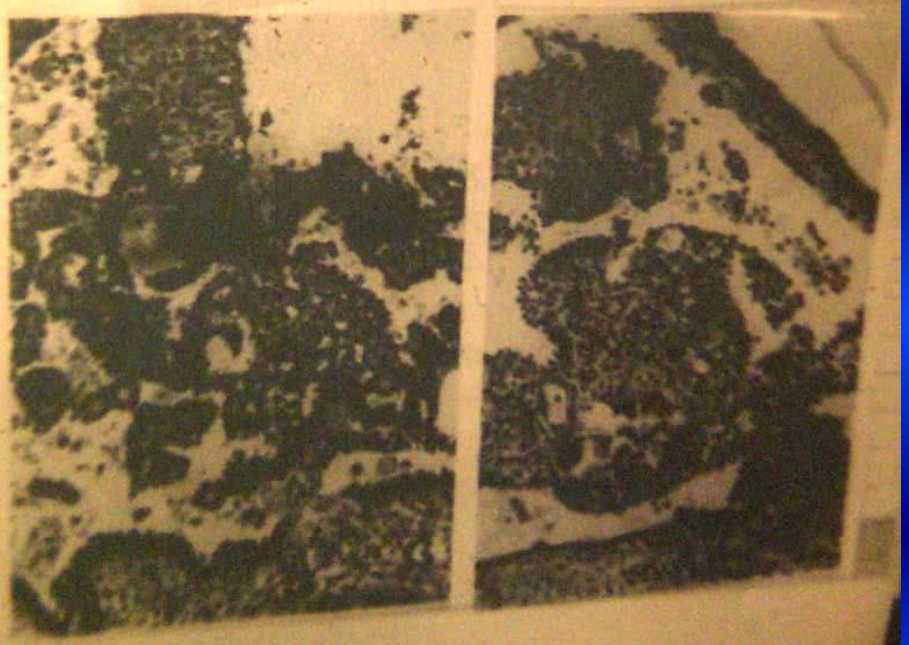




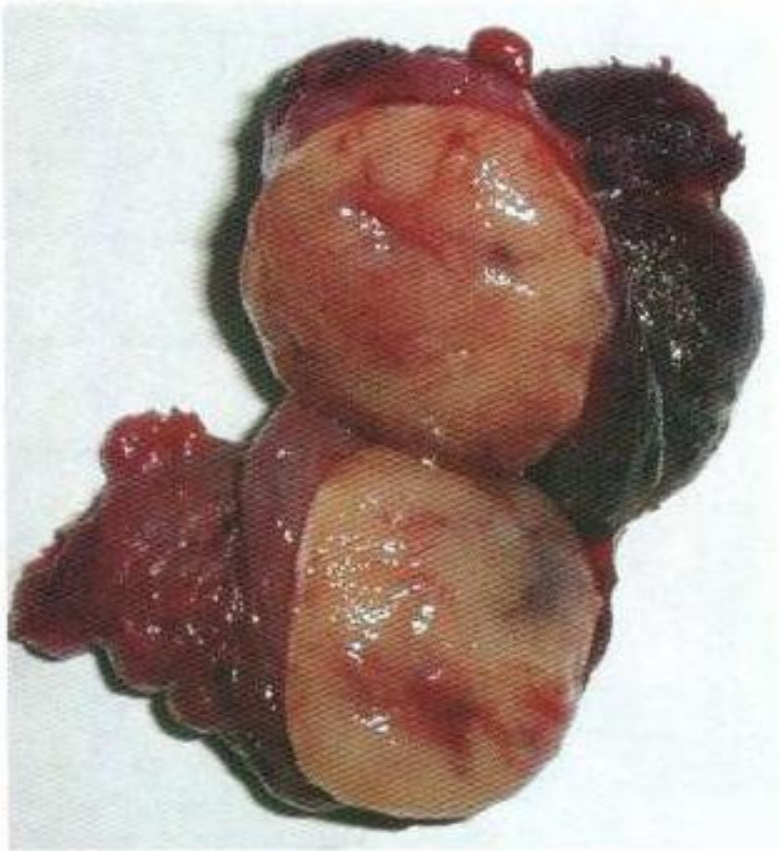
б



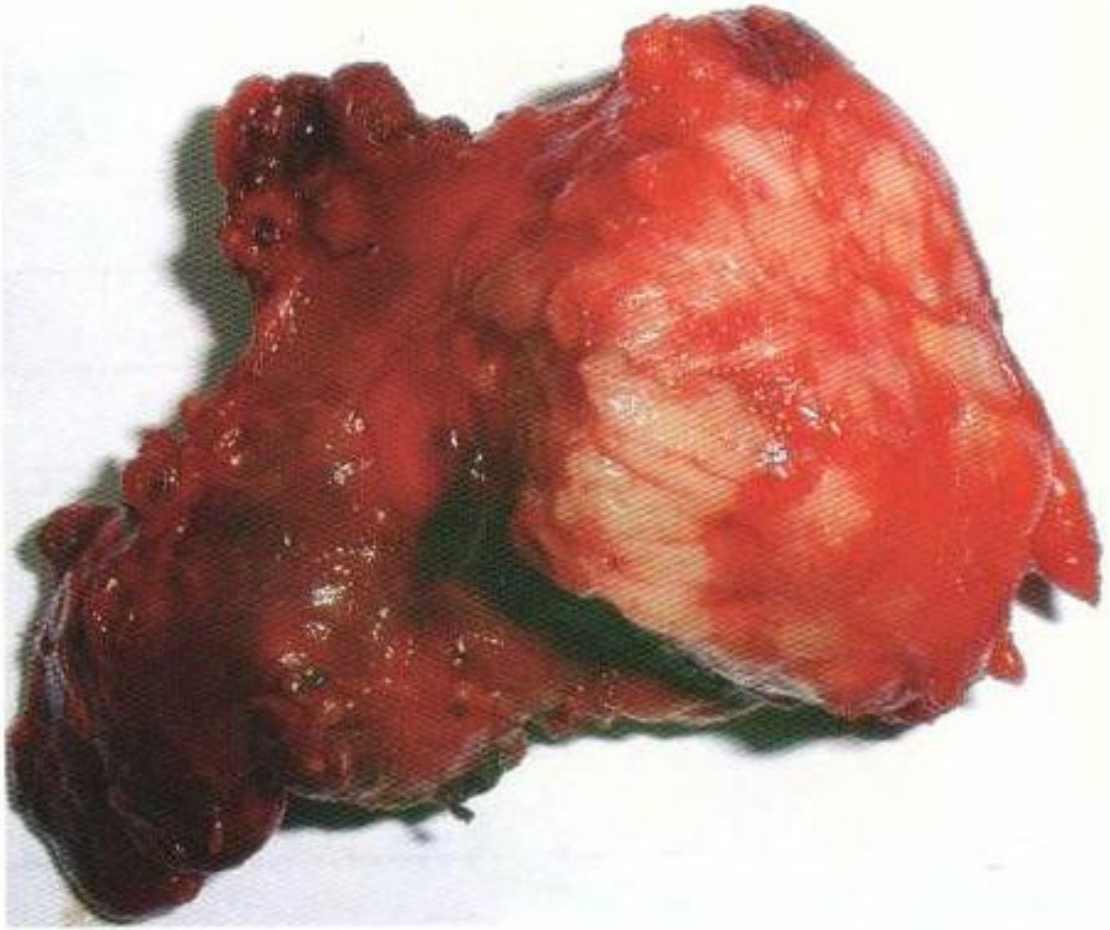
а



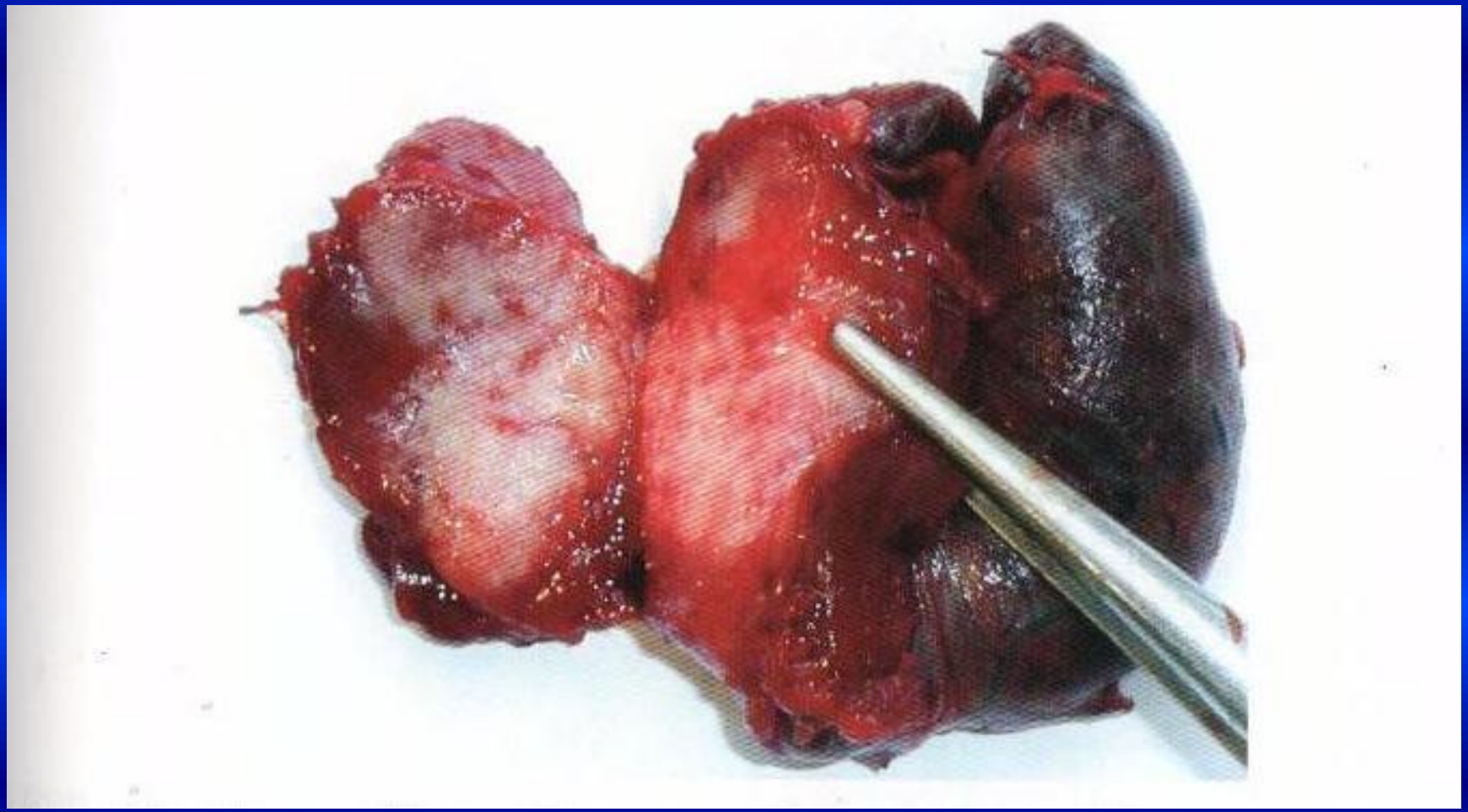
Фолликулярный рак щитовидной железы с минимальной инвазией в собственную капсулу. Опухоль желто-коричневого цвета, окружена несколько утолщенной капсулой.



Недифференцированный рак щитовидной железы. Опухоль полностью замещает долю щитовидной железы, прорастает за пределы капсулы железы



Медуллярный рак щитовидной железы, спорадическая форма. Опухоль солидного характера, занимает большую часть доли щитовидной железы. Карцинома не инкапсулирована.



Семейная форма медуллярного рака щитовидной железы. Очаги опухоли определяются в обеих долях железы. Карциномы локализуются в средней части долей.

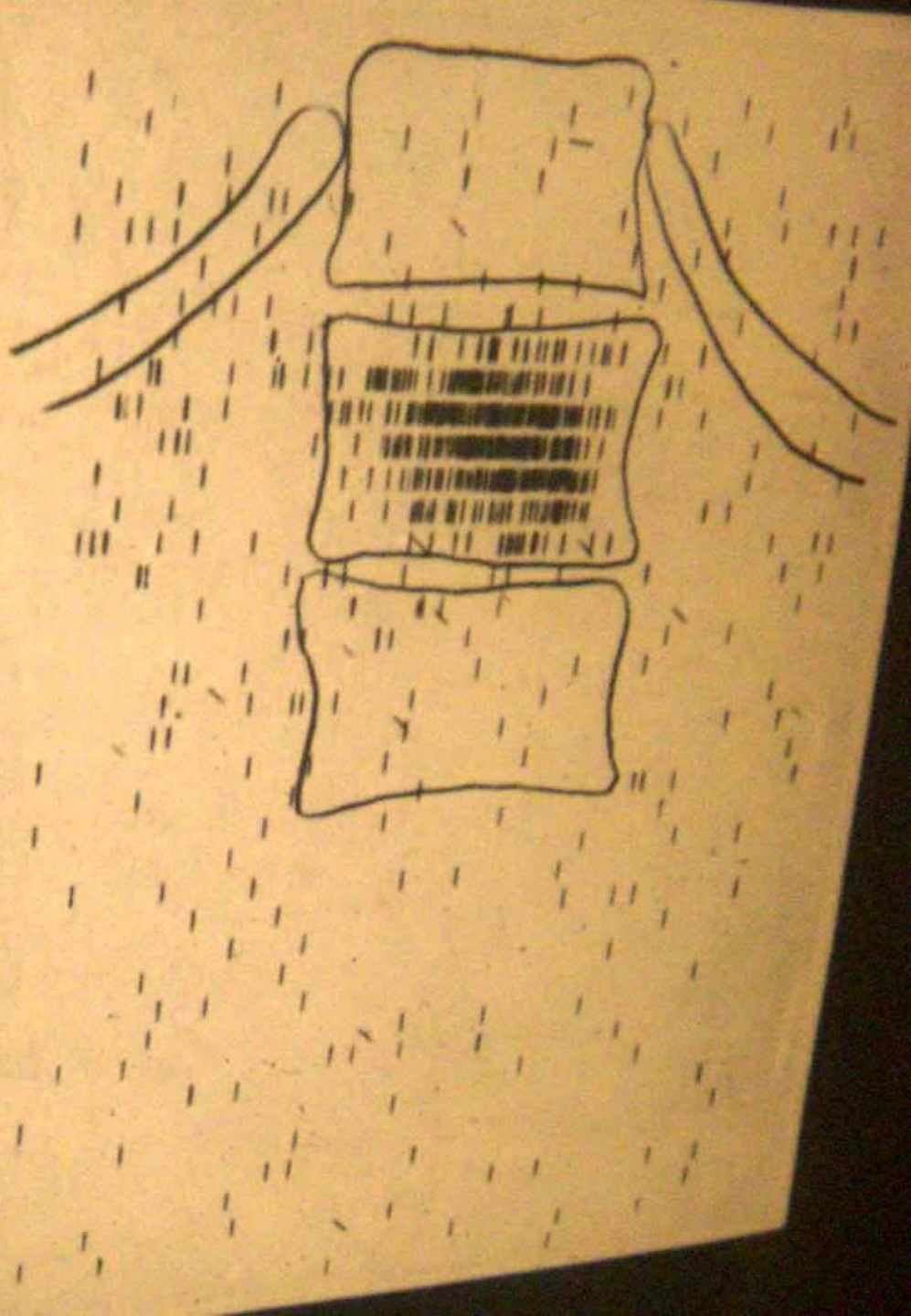


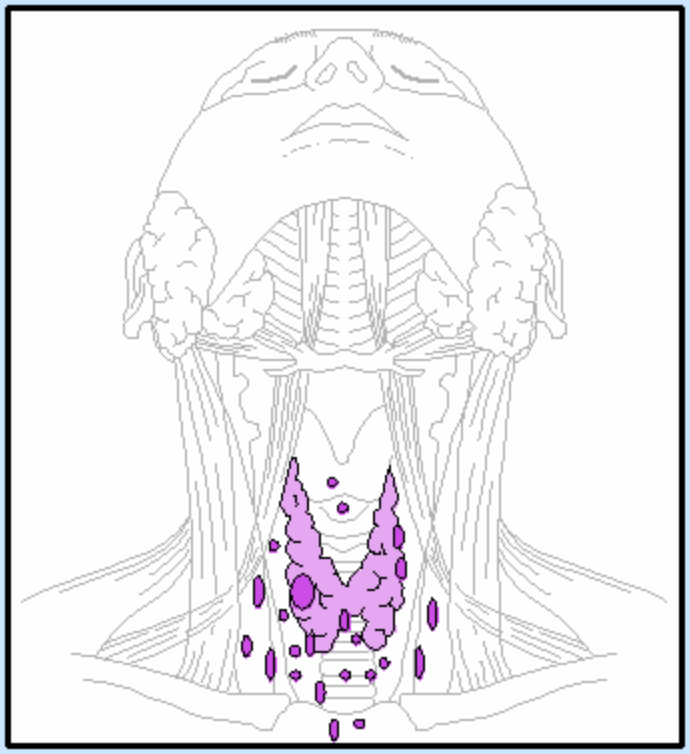
Метастазирование рака щитовидной железы

Рак щитовидной железы обладает выраженной способностью к метастазированию. Регионарные метастазы выявляются у 66% больных, двусторонняя локализация метастазов отмечена в 20% случаев. Отдаленные метастазы рака щитовидной железы наблюдаются в 7-11% случаев. Наиболее часто областями метастазирования являются легкие и кости.







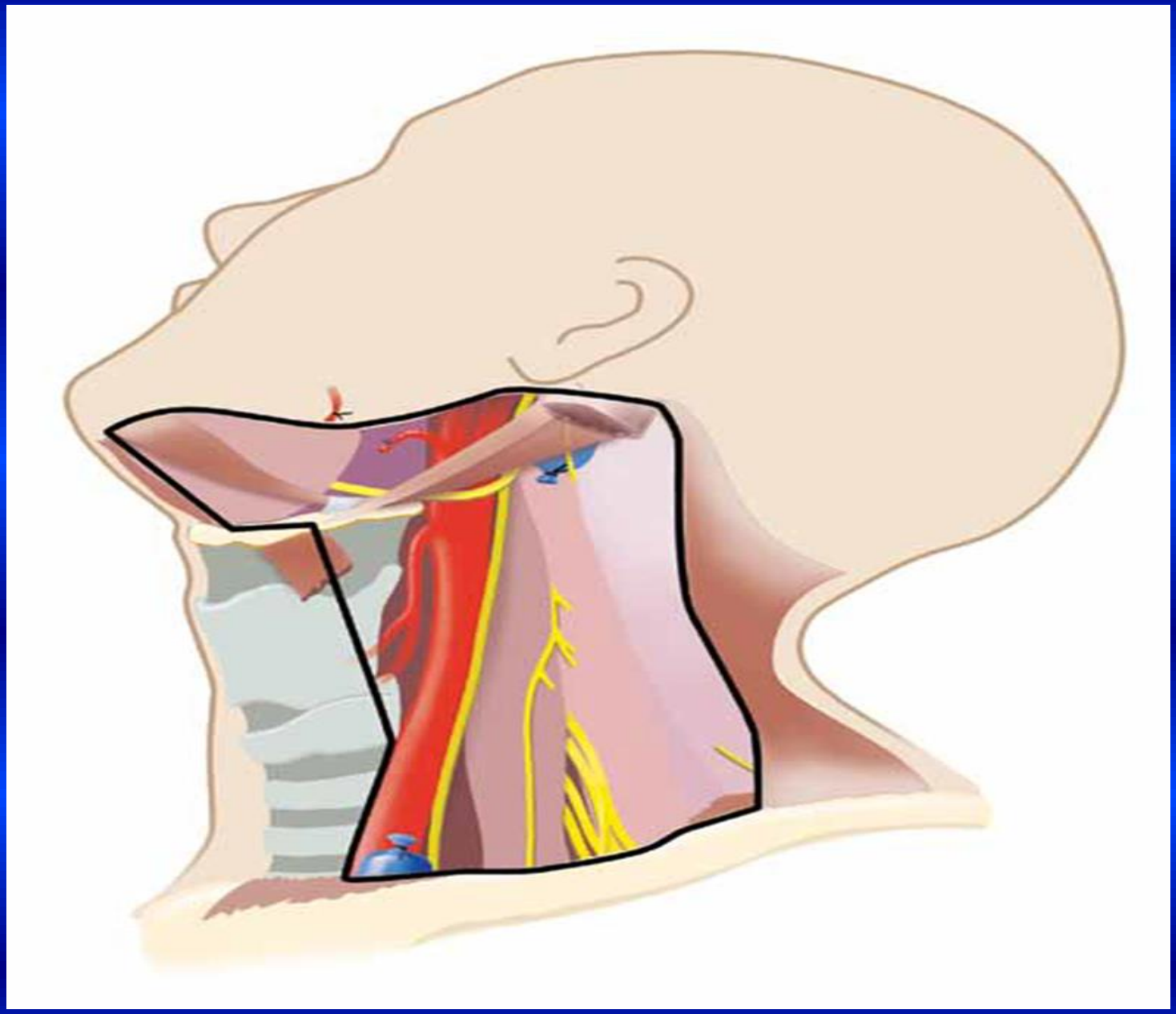


Primary site

Thyroid

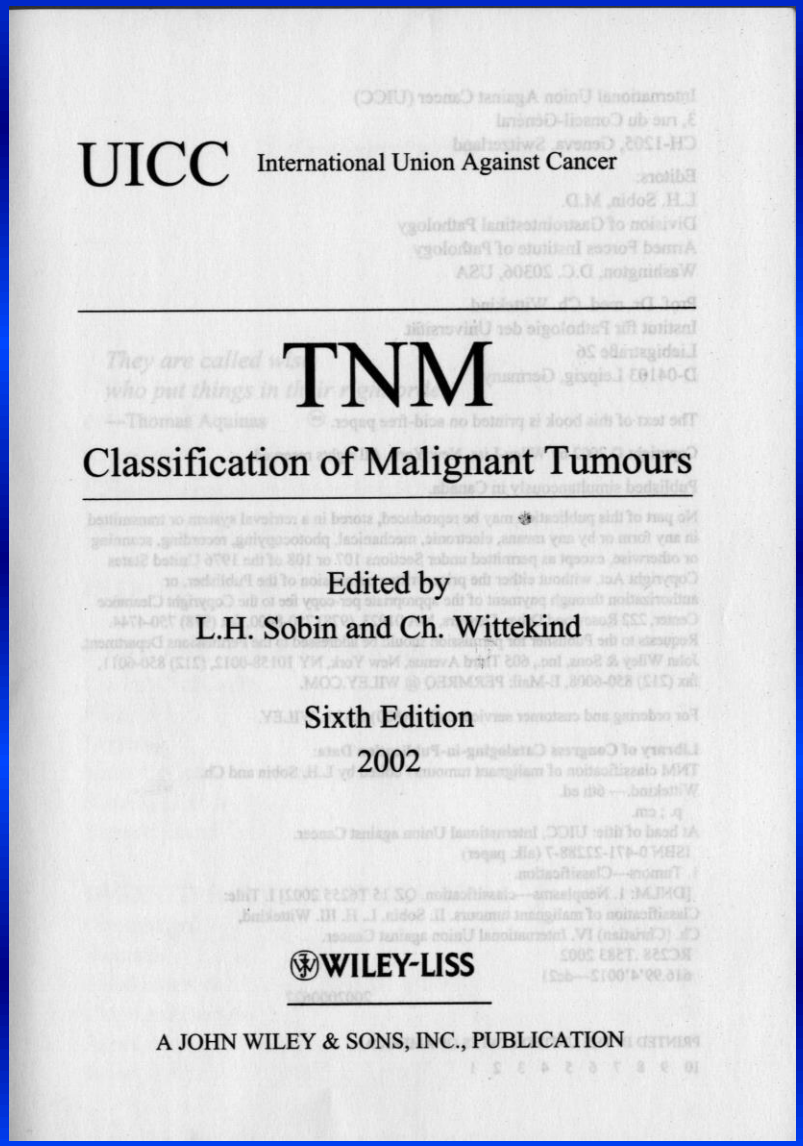
First echelon lymph nodes

- Tracheoesophageal groove
- Superior mediastinal
- Level IV



Уровень	Подуровень	Анатомические границы и ориентиры	Локализация наиболее часто метастазирующей первичной опухоли
I Подбородочные и подчелюстные лимфоузлы	IA Подборочные	Лимфоузлы подборочной области между передним брюшком двубрюшной мышцы и подъязычной костью	Рак дна полости рта, переднего отдела языка, нижней челюсти, нижней губы
	IB Подчелюстные	Лимфоузлы под нижней челюстью за передним брюшком подъязычной мышцы, над шило-подъязычной мышцей. Подчелюстная слюнная железа включается в блок удаляемых тканей при лимфодессекции этой зоны	Рак полости рта, передней носовой полости, мягких тканей лица, подчелюстной слюнной железы
II Верхние яремные лимфоузлы	IIA Передневерхние яремные	Лимфоузлы вдоль верхней трети внутренней яремной вены, сверху ограничены шило-подъязычной мышцей, сзади добавочным нервом и сверху основанием черепа	Рак полости рта, полости носа, носоглотки, ротоглотки, глотки , гортани, околоушной слюнной железы
	IIB Задневерхние яремные	Лимфоузлы в верхней трети шеи кзади от добавочного нерва и кверху до сосцевидного отростка и основания черепа	
III Средние яремные лимфоузлы	-	Лимфоузлы вдоль средней трети внутренней яремной вены от нижнего края подъязычной кости до нижнего щитовидного хряща	Рака полости рта, носоглотки, ротоглотки, гортаноглотки, гортани
IV Нижние яремные лимфоузлы	-	Лимфоузлы вдоль нижней трети внутренней яремной вены от нижнего края щитовидного хряща до ключицы. Спереди ограничены латеральным краем грудино-подъязычной мышцы, а сзади латеральным краем кивательной мышцы. Здесь же внизу локализуется т.н. вирховский лимфоузел	Подглоточное пространство, рак щитовидной желез, глотки, шейного отдела пищевода, гортани
V Лимфоузлы заднего треугольника шеи	VA Заднешейные лимфоузлы	Лимфоузлы, снизу ограниченные лопаточно-подъязычной мышцей, сверху углом, который образуют кивательная и трапецевидная мышцы, спереди – латеральным краем кивательной мышцы, сзади – трапецевидной мышцей.	Рак носоглотки, ротоглаотки, кожи шеи и задней части головы
	VB Надключичные лимфоузлы	Лимфоузлы, снизу ограниченные ключицей, спереди латеральным краем кивательной мышцы, сзади трапецевидной мышцей. В этой зоне локализуются надключичные лимфоузлы.	
VI Лимфоузлы центральной клетчатки шеи	-	Непарный уровень. Лимфоузлы переднего центрального отдела шеи пространства начиная сверху от подъязычной кости и до яремной вырезки, латерально-общие сонные артерии. Включает лимфоузлы преларенгеальные (Дельфиана), претраеальные, паратрахеальные с обеих сторон, расположенные вдоль возвратного гортанного нерва	Рак щитовидной железы, подсвязачное пространство, гортань, верхушка грушевидного синуса, шейный отдел пещивода.

Основные принципы классификации злокачественных опухолей



T0 нет данных за наличие первичной опухоли

Tis преинвазивный рак

T1, T2, T3, T4 Увеличивающийся размер и/или распространенность опухоли

Nx состояние лимфоузлов оценить невозможно

N0 отсутствие метастазирования в регионарные лимфатические узлы

N1, N2, N3 Увеличивающийся уровень распространенности на регионарные л/у

Mx наличие отдаленных метастазов оценить невозможно

M0 отсутствие отдаленных метастазов

M1 наличие отдаленных метастазов

Клинические стадии согласно классификации UICC/AJCC 2002 год (6-ая ред.) выглядят следующим образом:

Стадия	ПРЩЖ и ФРЩЖ Возраст <45 лет	ПРЩЖ и ФРЩЖ Возраст <45 лет Все случаи МРЩЖ	АРЩЖ*
I	(любая T, любая N) MO	T1 N0 M0	-
II	(любая T, любая N) M1	T2 N0 M0	-
III	-	T3 N0 M0 T1-3 N1a M0	-
IVA	-	T4a N0-1a M0 T1-4a N1b M0	T4a N0-1 M0
IVB	-	T4b N0-1b M0	T4b N0-1 M0
IVC	-	(любая T, любая N) M1	(любая T,любая N) M1

Анапластический (недифференцированный) рак щитовидной железы всегда стадируется как T4; T4A – опухоль резектабельна; T4B – опухоль нерезектабельна.

Диагностика рака щитовидной железы

Клинические проявления рака щитовидной железы очень разнообразны и вариабельны. Диагностика рака щитовидной железы основана на изучении анамнеза, клинической картины, данных осмотра и пальпации.

Всем больным обязательно проводится:

1. УЗИ щитовидной железы и шейных лимфатических узлов.
2. Радиоизотопное исследование щитовидной железы.
3. ТАБ узла в железе и узлов на шее.
4. Изучение гормонов щитовидной железы радиоиммунным методом.

Сравнительная оценка ультразвуковой семиотики РЩЖ, АЩЖ, диффузно-узловой формы ХАТ

По данным исследований, при первичном ультразвуковом скрининге заболеваний щитовидной железы 93,7 % выявляемой диффузной, узловой патологии органа является доброкачественной и только в 2-3 наблюдениях на 100000 больных диагностируется рак щитовидной железы. Поэтому остро встает вопрос о поиске вероятностных дифференциальных критериев доброкачественных и злокачественных признаков в зоне поражения, отбор больных на ТАПБ.

Хронический аутоимунный тиреоидит

Хронический аутоимунный тиреоидит – наиболее часто встречаемое заболевание щитовидной железы (20-30 % всей патологии), чаще заболевают женщины старше 40 лет. ХАТ - типичный пример аутоимунного заболевания. Под воздействием антител происходит разрушение тиреоидных А и В – клеток, нарушение синтеза гормонов железы. Ткань железы подвергается лимфоцитарной инфильтрации. Развиваются воспалительные, дистрофические процессы, что ведет к многообразию морфологических макроструктурных изменений. Различают диффузную, диффузно-узловую и узловую формы поражения.

Аденомы щитовидной железы

Аденомы щитовидной железы (10-15 % очаговой патологии ЩЖ) – доброкачественные опухоли щитовидной железы, развиваются вследствие локальной гиперплазии тиреоицитов. Среди объемных образований щитовидной железы аденомы составляют от 16 до 25 %. Обычно они представлены в виде одиночного узла, но могут быть и множественными. Различают макро и микрофолликулярные аденомы, папиллярно-фолликулярные аденомы, аденомы из клеток Ашкинази-Гюртля и аденомы из С-клеток.

Типичные признаки аденомы щитовидной железы:

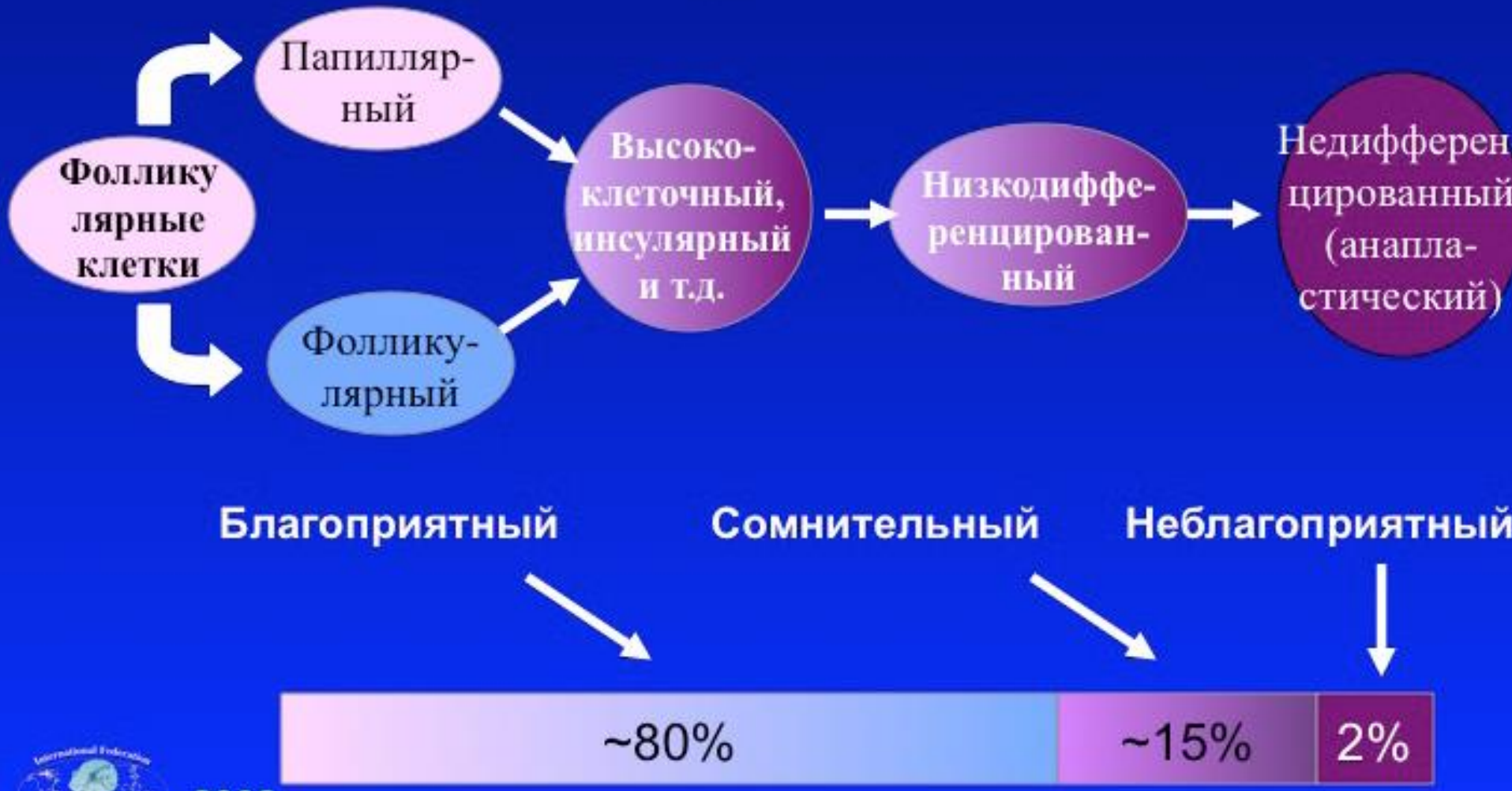
- овальная или округлая форма:
- четкие, ровные контуры:
- гипоэхогенный ободок (Hallo) 1-3 мм:
- неоднородная структура (реже изоэхогенная, повышенной эхогенности):
- сохраненная капсула: перинодулярная, краевая, капсулярная

васкуляризация (80-90 %)

Патоморфология рака щитовидной железы

Папиллярный ~65%	**Медуллярный ~10%**
Фолликулярный (клетки Гюртле) ~20%	**Недифференци-рованный (анапластический) ~5%**

Патоморфология рака щитовидной железы



2008

Виды специального лечения

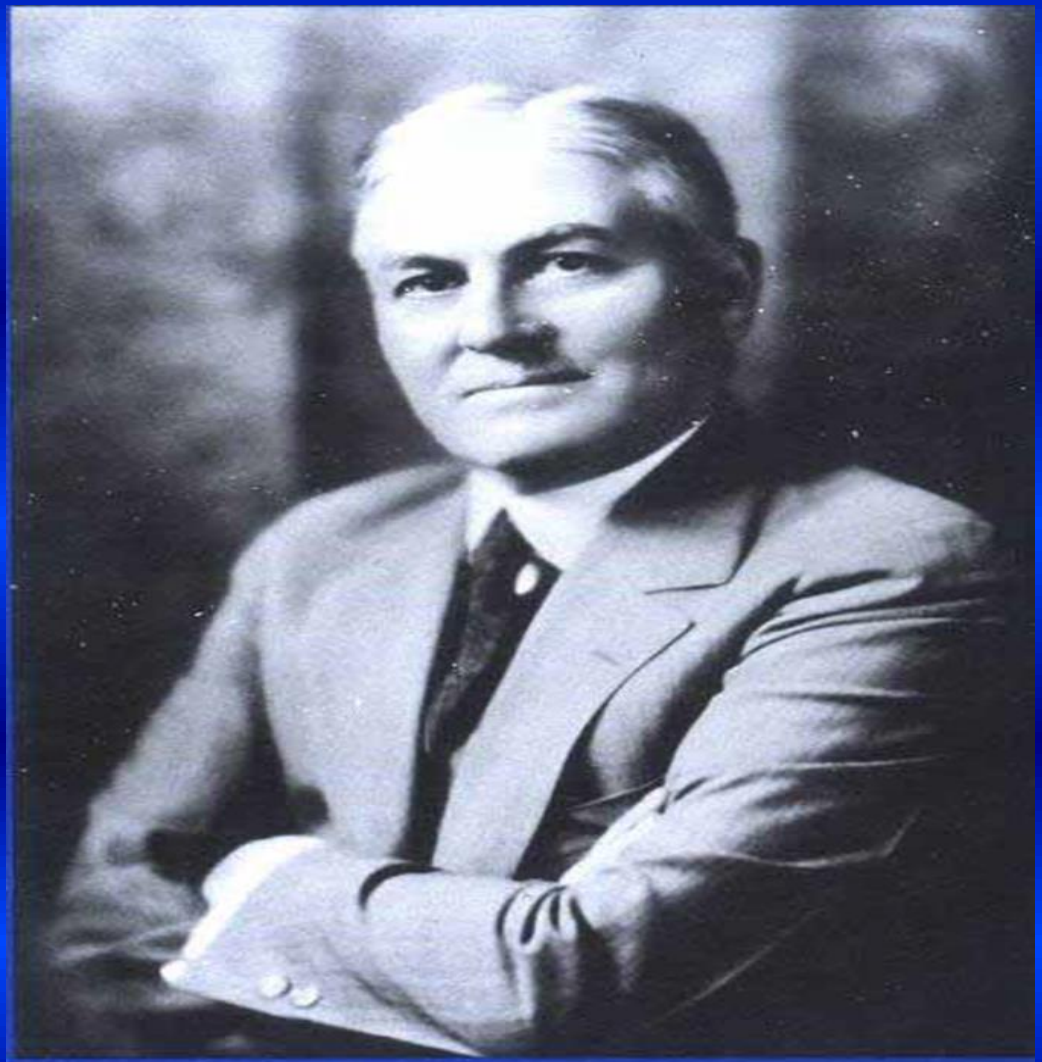
Основным радикальным методом лечения остается своевременное хирургическое вмешательство.
Все узловые новообразования в щитовидной железе надо оперировать.

1. **Гемитиреоидэктомия с резекцией перешейка** – выполняется при дифференцированных формах рака щитовидной железы (папиллярном, фолликулярном, при 1-2 стадиях процесса, особенно у женщин в молодом возрасте.
2. **Субтотальная резекция щитовидной железы** – (удаление пораженной доли, перешейка и части противоположной доли) – выполняется при 1-2 стадии медуллярного рака щитовидной железы, 3 стадии дифференцированных форм рака щитовидной железы. Если опухоль локализуется в перешейке щитовидной железы, удаляют близлежащую к опухоли долю, перешеек и часть противоположной доли.
3. **Тиреоидэктомия** – выполняется при мультицентрическом раке щитовидной железы с поражением долей 4 стадией процесса, при менее дифференцированных формах рака щитовидной железы. После неадекватной операции на щитовидной железе.

Основным методом лечения метастазов рака щитовидной железы в лимфатические узлы шеи следует считать их хирургическое удаление, которое выполняется с учетом особенностей фасциально-футлярных структур шеи.

Знание зон регионарного метастазирования и четкие представления об анатомических футлярах служат основой радикальности операций, предпринимаемых для удаления метастазов в лимфатические узлы шеи (Г.В.Фалилеев).

В числе этих операций следующие: операция Крайля и фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи.



George Crile 1864-1943

Характер хирургических вмешательств зависит от величины и подвижности метастазов.

Операция Крайля была описана автором в 1906 году. Показанием для ее выполнения является наличие множества смещаемых метастазов или одиночно ограниченно смещаемого метастаза, связанного с внутренней яремной веной (А.И. Пачес с соавт. 1976 год).

Операция Крайля заключается в одномоментном иссечении клетчатки шеи в следующих границах: средняя линия шеи, ключица, передний край трапециевидной мышцы, нижний край нижней челюсти, нижний полюс околоушной слюнной железы. В едином блоке удаляются клетчатка и лимфатические узлы шеи, грудино-ключично-сосцевидная мышца, внутренняя яремная вена, добавочный нерв с окружающей клетчаткой, подчелюстная слюнная железа с клетчаткой подчелюстной и подбородочной областей, нижний полюс околоушной слюнной железы. Переднюю стенку удаляемого блока тканей составляет поверхностная фасция, заднюю – пятая фасция, покрывающая лестничные мышцы.

Показанием к фасциально-футлярному иссечению клетчатки шеи являются:

1.Клинически отделяемые одиночные смещаемые метастазы

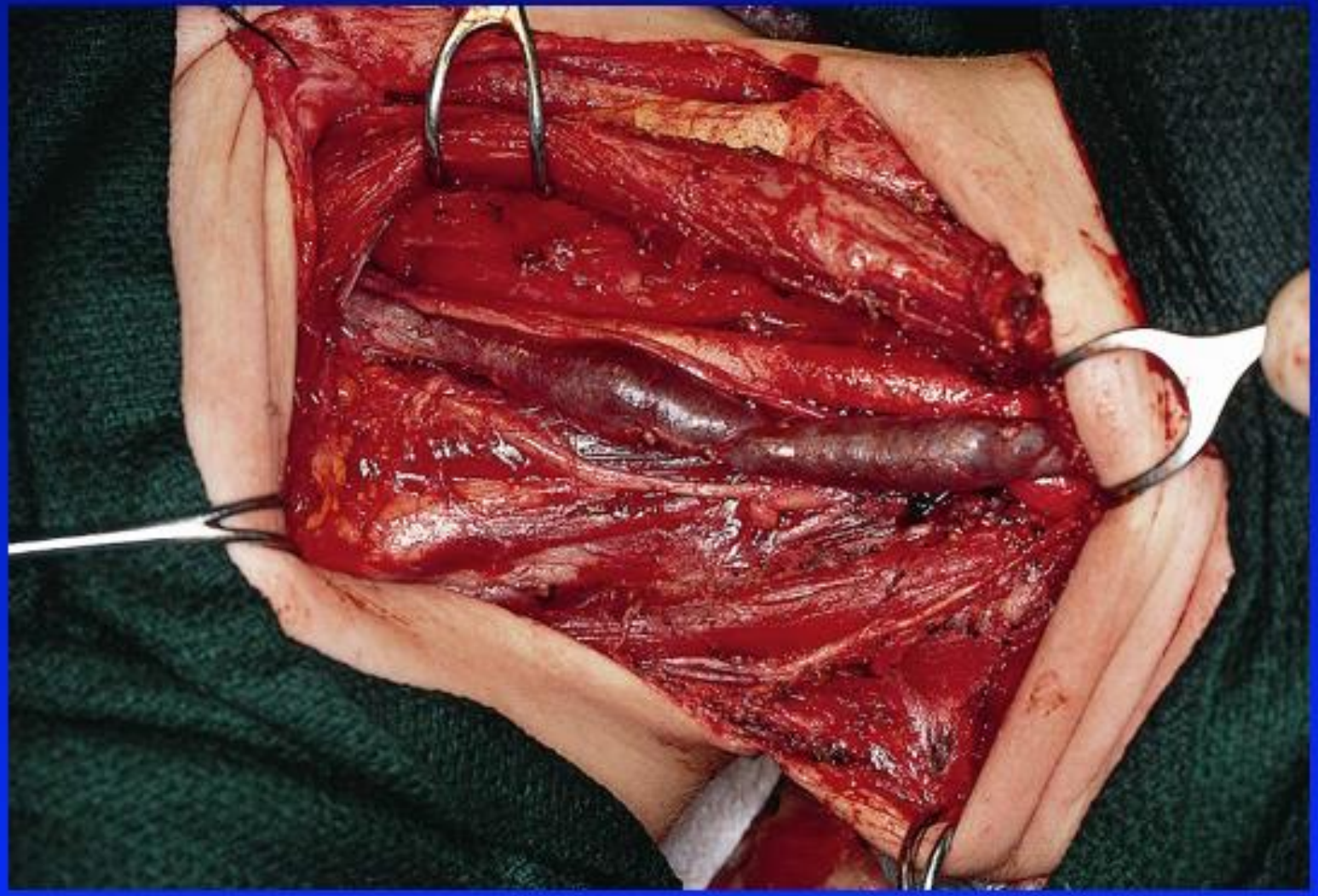
2.Увеличенные лимфатические узлы, подозрительные на метастазы

3.Профилактическое иссечение клетчатки шеи.

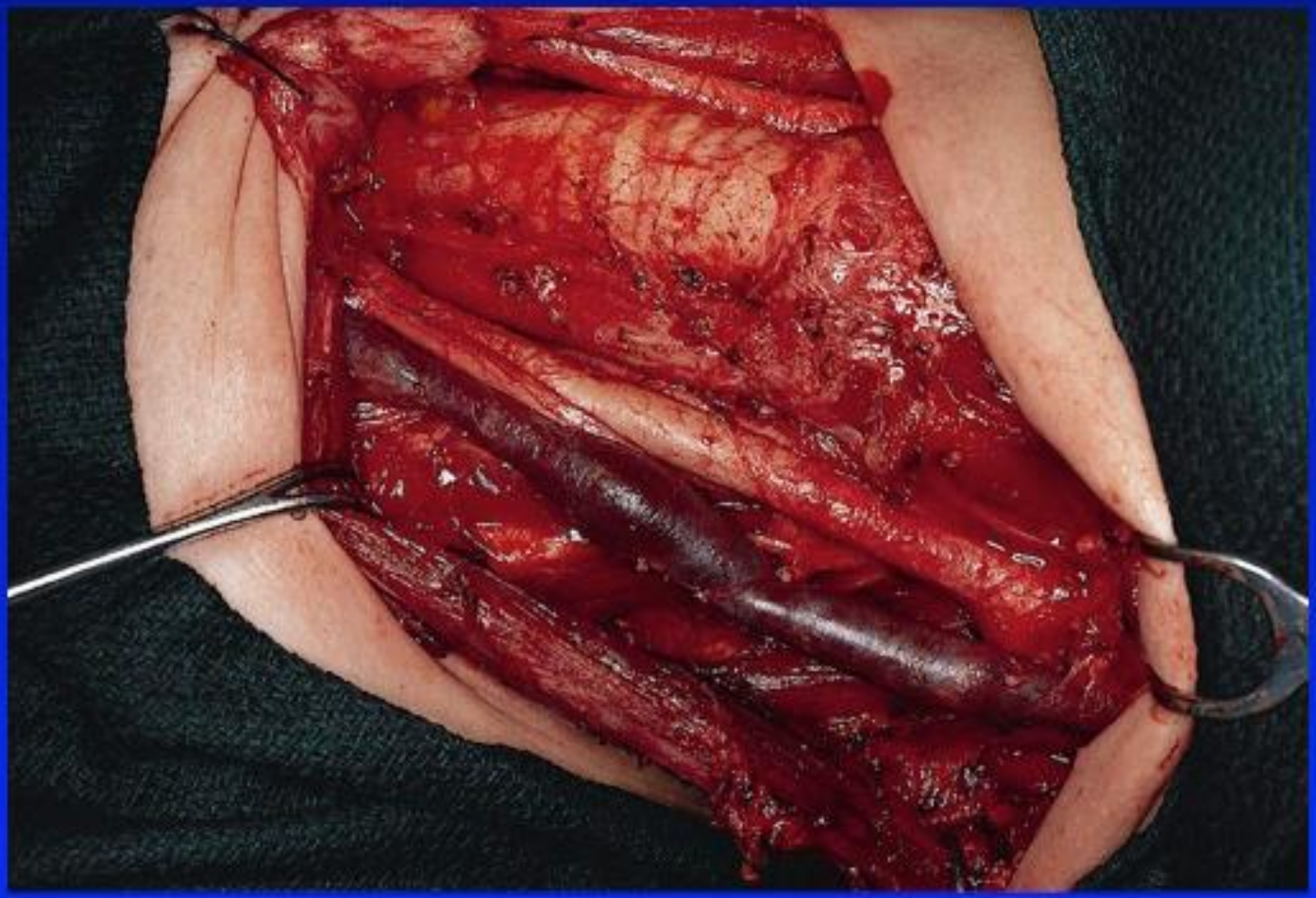
Существо принципа операции заключается в том, что при иссечении шейной клетчатки не удаляют внутреннюю яремную вену, грудино-ключично-сосцевидную мышцу и добавочный нерв. В отличие от типичного фасциально-футлярного иссечения клетчатки шеи, принимая во внимание особенности регионального метастазирования рака щитовидной железы, выполнение данного вида операции имеет свои особенности: метастазы рака щитовидной железы в лимфатических узлах подчелюстной и подбородочной областей почти никогда не встречаются.

В связи с этим чаще всего выполняют так называемый «щитовидный вариант» при раке щитовидной железы, при котором не удаляется подчелюстная слюнная железа и клетчатка подчелюстной области (А.П. Пачес с соавт. 1976 год).

Модифицированная радикальная шейная диссекция — тип III



Модифицированная радикальная шейная диссекция — тип III



2008

Послеоперационные осложнения

Наиболее типичными осложнениями при операциях на щитовидной железе являются:

-повреждения возвратных нервов (парез или паралич),

-гипотиреоз различной степени (легкий, средней тяжести и тяжелый),

-повреждение добавочного нерва и паращитовидных желез.

Сохранение голоса не всегда указывает на целостность возвратного нерва, истинное повреждение которого обнаруживается только при непрямой ларингоскопии.

У определенных категорий больных, у которых в силу анатомических особенностей (нависание надгортанника, короткий и широкий язык, низко расположенная гортань и т.д.) или высокого глоточного рефлекса, невозможно в деталях осмотреть гортань и оценить ее подвижность, пользуясь непрямой ларингоскопией, в этих случаях незаменима фиброларингоскопия.

- Обнаруженные в процессе обследования больных осложнения и последствия лечения классифицируются следующим образом:

1. Гормональные нарушения:

- - гипотиреоз
- -тиреотоксикоз
- -дистиреоз
- -гипопаратиреоз.

2. Повреждения нервов:

- возвратных- двустороннее
- одностороннее
- добавочных нервов
- шейного симпатического сплетения
- нижней ветви лицевого нерва
- надключичных нервов.

3. Грубые деформирующие рубцы шеи.

4. Реакции со стороны других органов и систем.

- нарушение функции яичников
- изменения со стороны сердечно-сосудистой системы
- вегетативно-сосудистая дисфункция
- астеноневротический синдром.

- Повреждение возвратного нерва
- Повреждение паращитовидных желез

Отмечаются в 5,2 % случаев.

Дополнительные методы лечения

1. Лучевая терапия.

Предоперационная гамма-терапия показана:

- Больным с распространенным раком щитовидной железы
- Больным с менее дифференцированными формами рака щитовидной железы

Суммарная доза облучения составляет 30-40 Гр.

Послеоперационная гамма-терапия показана:

- При распространенных первичных и рецидивных опухолях
- При распространенных опухолях
- При нарушении абластики во время операции

Дополнительные методы лечения

2. Гормонотерапия

При таком виде лечения тиреоидные гормоны вводят в терапевтических целях при генерализации рака щитовидной железы, в основном, дифференцированного строения, а также после радикальных операций (тиреоидэктомия) в заместительных целях.

Дополнительные методы лечения

3. Лечение радиоактивным йодом 131j

Основано на свойстве опухолевой ткани щитовидной железы поглощать изотоп.

Назначается при лечении отдаленных метастазов. Установлено, что со снижением дифференцировки клеток снижается способность опухоли к поглощению 131j

При метастазах в лимфатических узлах 131j малодейственен, при метастазах в легких – значительно, при метастазах в кости целесообразно наружное облучение.

Выключение функции ткани щитовидной железы стимулирует поглощение 131j метастазами.

Дополнительные методы лечения

4. Химиотерапия.

Возможности химиотерапии рака щитовидной железы ограничены. Показания:

- Неоперабельный медуллярный или недифференцированные формы рака щитовидной железы.

2. Быстро растущие рецидивные опухоли.
3. Метастазы в отдаленные органы.
4. Недифференцированный рак после операции.

Результаты лечения рака щитовидной железы

Факторами прогноза при раке щитовидной железы являются:

- **Распространенность процесса**
- **Морфология опухоли**

3. **Пол больного**
4. **Возраст больного**

5 – 10 летнее выздоровление

-При папиллярной аденокарциноме составляет 95,3% и 94,2%.
-При фолликулярной аденокарциноме – 90,1% и 85,7%.
-При медулярном раке – 87,2% и 80% соответственно.
-При недифференцированном раке больные не доживают до 5 лет.
-Наилучшие результаты выживаемости - в группе больных до 29 лет (96-100%), наихудшие – в группе от 60 лет и старше (9-38%).

Реабилитация больных раком щитовидной железы

Длительное сохранение работоспособности после радикального лечения по поводу рака щитовидной железы дает основание считать большинство больных трудоспособными и не подлежащими переводу на инвалидность.

77% пациентов через 1-4 месяца после операции возвращались к профессиональной деятельности.

Опухоли слюнных желез

Опухоли слюнных желез представляют собой разнообразную группу новообразований с различным биологическим поведением.

Эти новообразования редки и составляют от 1 % до 3 % всех онкологических заболеваний человека и около 4% опухолей головы и шеи. Заболеваемость злокачественными заболеваниями опухолями слюнных желез равна 0,5-1,5 на 100 000 человек в год. Средний возраст пациентов со злокачественными опухолями околоушной слюнной железы составляет 55-60 лет(4,5), несколько чаще эти опухоли встречаются у мужчин (6,7).

- Опухоли слюнных желез бывают доброкачественными (около 60%).
- Злокачественные новообразования наблюдаются в 10-46%.
- Обычно новообразования наблюдаются в возрасте 30-60 лет, иногда длительность развития опухоли установить трудно, так как нередко процесс протекает десятилетиями.

Международная гистологическая классификация ВОЗ № 7 опухолей слюнных желез.

- 1. Доброкачественные опухоли:
- - эпителиальные опухоли (полиморфная аденома, мономорфные аденомы- аденолимфома, оксифильная аденома и другие типы).
- - неэпителиальные опухоли (гемангиома, фиброма, невринома и др.)
- 2. Местнодеструирующие опухоли: промежуточная группа:
- - ацинозноклеточная опухоль

- 3. Злокачественные опухоли:

- - эпителиальные опухоли (мукоэпидермоидная опухоль, аденокистозная карцинома, аденокарцинома, эпидермоидная карцинома, недифференцированная карцинома)
- - злокачественные опухоли, развившиеся в полиморфной аденоме (смешанной опухоли)
- - неэпителиальные опухоли (саркома и др.)
- - вторичные (метастатические) опухоли

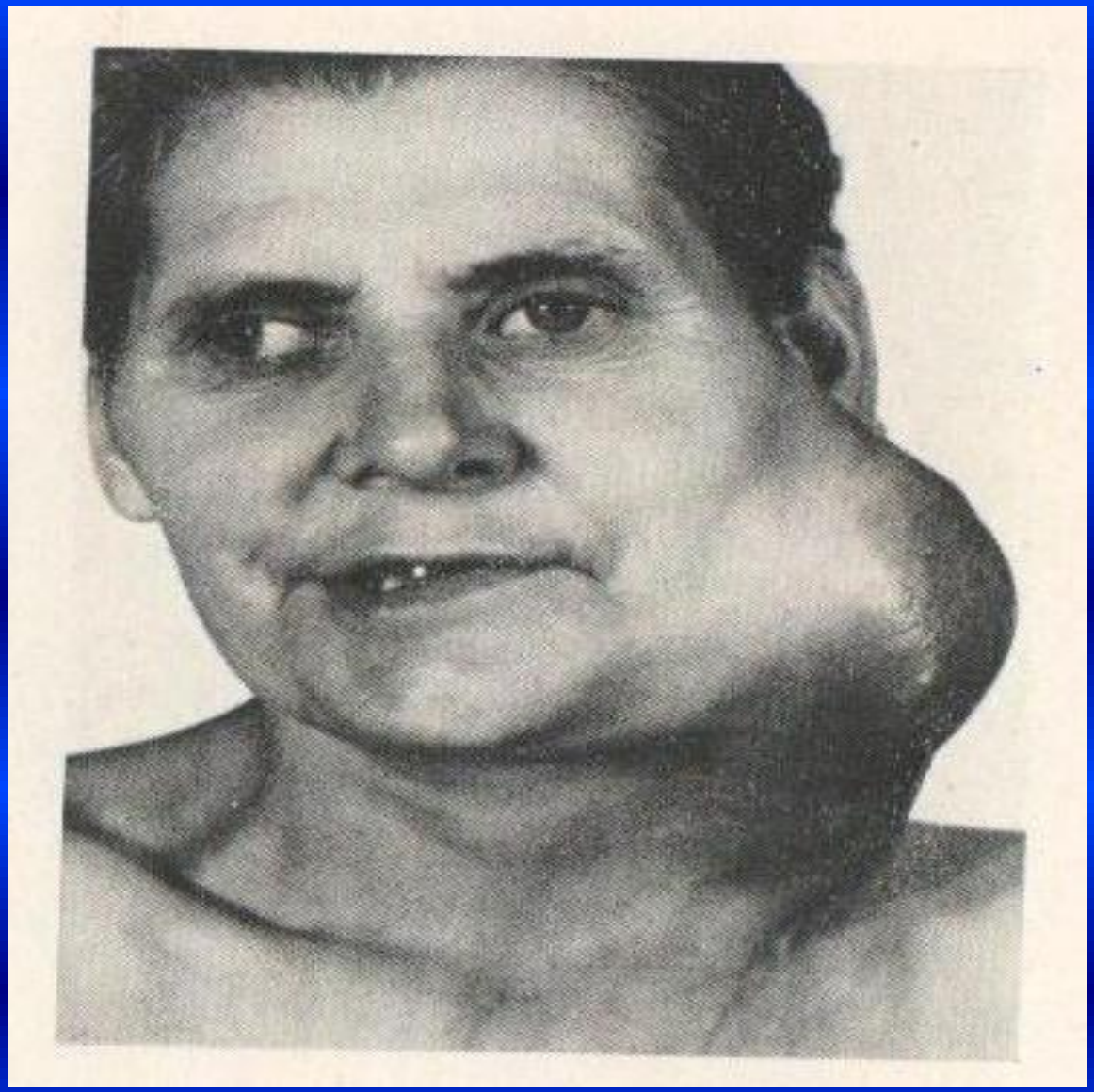
КЛИНИКА

- Клиническое течение опухолей околоушных слюнных желез зависит от вида новообразования, локализации, распространенности процесса.

- Доброкачественные опухоли слюнных желез (эпителиальные и неэпителиальные) обычно обнаруживаются больными, когда они достигают размеров в 1,5-2,0 см. Чаще всего встречаются полиморфные аденомы (смешанные опухоли): среди всех опухолей слюнных желез на их долю приходится 47,3%, среди эпителиальных – 50,2%, среди доброкачественных эпителиальных новообразований – 87,3%.

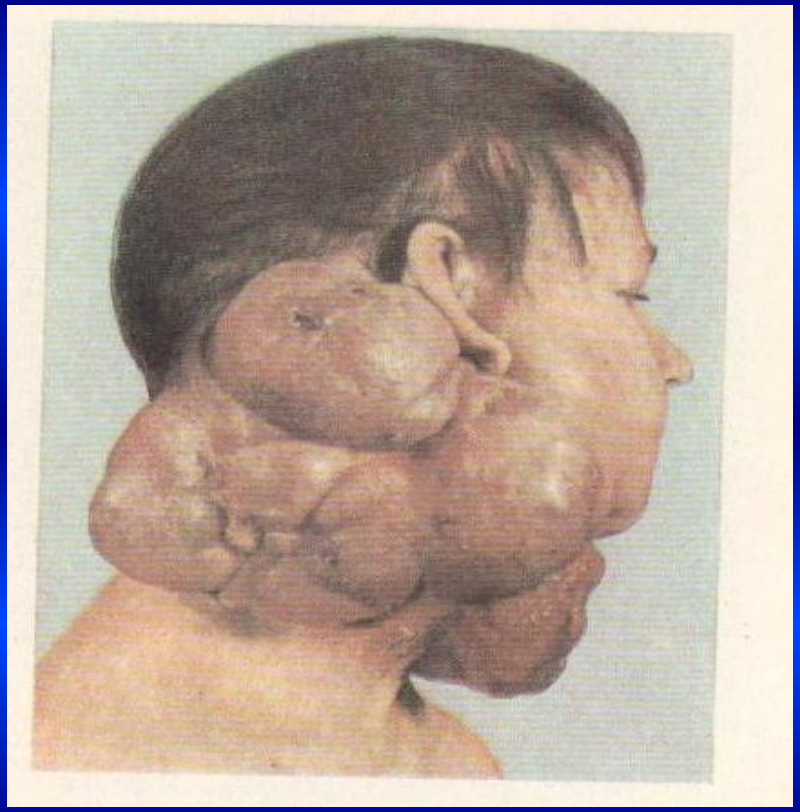
- Такие опухоли подвижны или их подвижность несколько ограничена, поверхность гладкая или крупнобугристая, кожа над опухолью не изменена и свободно смещается. Поражение лицевого нерва, как правило, не наблюдается.

- Полиморфная аденома околоушной слюнной железы (17х13см). Опухоль существовала 40 лет.



- Мукоэпидермоидные опухоли чаще наблюдаются у женщин 3:1 в возрасте 40-60 лет. Клиническое течение мукоэпидермоидной опухоли обычно мало отличается от течения «смешанной», особенно при доброкачественном варианте. Злокачественные формы мукоэпидермоидной опухоли протекают с болями. Эти опухоли неподвижны, инфильтрируют кожу, как правило, плотные, болезненные при ощупывании.

Мукоэпидермоидный рак у больной 47 лет (новообразование появилось в 10-летнем возрасте, увеличивалось очень медленно).



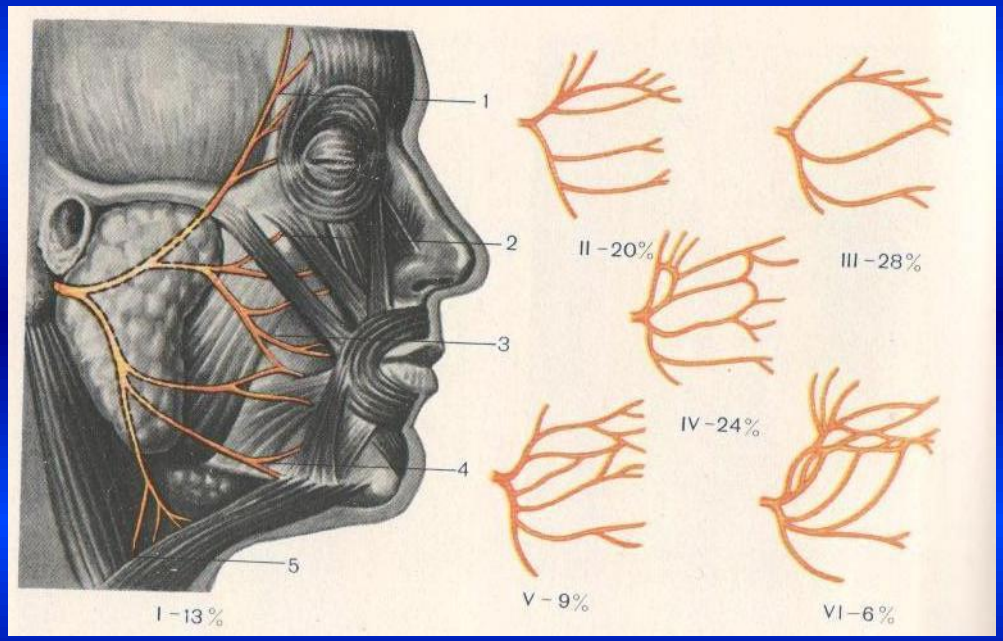
ДИАГНОСТИКА

- Основная проблема - это решение вопроса о злокачественности новообразования и, следовательно, о соответствующем лечении. В диагностике опухоли слюнных желез основное значение имеет клиническое течение.
- **Осмотр** и **пальпация** дают представление о консистенции и болезненности опухоли, ее размерах и смещаемости, четкости границ, характере поверхности, отношении к окружающим тканям.

- При осмотре ротовой полости и глотки определяется степень открытия рта, состояние лицевого нерва и мимической мускулатуры.
- Пальпацию регионарных лимфатических узлов на шее следует производить с различных сторон. Спереди лучше определять состояние подчелюстных лимфатических узлов, применяя бимануальный способ.

Варианты (I-VI) строения лицевого нерва.

1 – височная ветвь, 2 – скуловая ветвь, 3- щечная ветвь, 4- краевая нижнечелюстная ветвь. 5 – шейная ветвь



- Для ощупывания лимфатических узлов, расположенных над ключицей, у нижнего полюса околоушной железы, вдоль внутренней яремной вены, у наружного края трапециевидной мышцы, лучше встать со спины больного.

- В основе диагностики опухоли слюнных желез, кроме изучения клинических данных, нужно использовать вспомогательные и специальные методы диагностики (цитологические, рентгенологические и другие).

- Дифференциальную диагностику обычно приходится проводить между различными опухолями слюнных желез и другими заболеваниями, протекающими непосредственно в железе и рядом с нею.

- Диагностические ошибки при новообразованиях слюнных желез обусловлены рядом причин:
- Недостаточной, а порой и неправильной трактовкой анамнеза,
- Сходным клиническим течением различных опухолей,
- Игнорированием современных методов диагностики.

Лечение опухолей слюнных желез.

- Хирургический метод является ведущим, так как все доброкачественные и большинство злокачественных опухолей устойчивы к облучению.

У большинства пациентов (65-80%) опухоли представлены бессимптомным опухолевым образованием в ткани околоушной слюнной железы. По данным Mc.Kenna от 20 до 33% случаев опухолей околоушной слюнной железы являются злокачественными. Среди злокачественных опухолей слюнных желез преобладают новообразования эпителиального генеза и составляют 90-95% от всех опухолей данной локализации. Среди злокачественных опухолей слюнных желез преобладают новообразования эпителиального генеза и составляют 90-95% от всех опухолей данной локализации. Наиболее частыми эпителиальными опухолями околоушной слюнной железы являются мукоэпидермоидный рак, аденокарцинома и цистаденоидная карцинома (цилиндрома).

Значительная часть злокачественных опухолей трудно отличима от доброкачественных образований. Продолжительность симптомов перед постановкой диагноза составляет от 4 до 8 месяцев. Однако примерно у 10 % пациентов отмечаются длительно существующие образования. Некоторые авторы указывают на возможность злокачественной трансформации доброкачественной опухоли, например, плеоморфная аденома околоушной слюнной железы примерно в 5% случаев трансформируются в рак.

Быстрое увлечение в размерах хронического образования в околоушной слюнной железе и развитие новых симптомов у пациента с прежде бессимптомной опухолью должно навести на мысль о злокачественной трансформации. Однако быстрый рост доброкачественной опухоли также возможен.

Примерно у 10-15% больных злокачественной опухолью околоушной слюнной железы встречается болевой синдром. Боль не является обязательным признаком злокачественности, т.к. может в 5 % случаев встречаться у пациентов с доброкачественными новообразованиями. Наличие болевого синдрома у пациентов со злокачественными опухолями связана с худшим прогнозом по сравнению с бессимптомной опухолью.

Примерно в 90% случаев рак околоушной слюнной железы в поверхностной доле. Так же злокачественные опухоли могут располагаться в парафарингеальном пространстве. Около 5 % злокачественных опухолей околоушной слюнной железы на момент постановки диагноза распространяются в парафарингеальное пространство.

Частичный или полный паралич лицевого нерва встречается у 10%-20% больных со злокачественными опухолями околоушной слюнной железы. Чаще всего парез или паралич лицевого нерва наблюдается у больных с недифференцированным раком, плоскоклеточным раком, аденокарциномой и цистаденоидной карциномой. Другие неврологические симптомы могут включать в себя потерю чувствительности (10%) и тризм (4%).

Метастазы в лимфатические узлы шеи встречаются у 10%-15% больных при первичном обращении.

Прогноз заболевания во многом зависит от локализации опухоли, гистогенеза и стадии заболевания, наличия и отсутствия региональных метастазов.

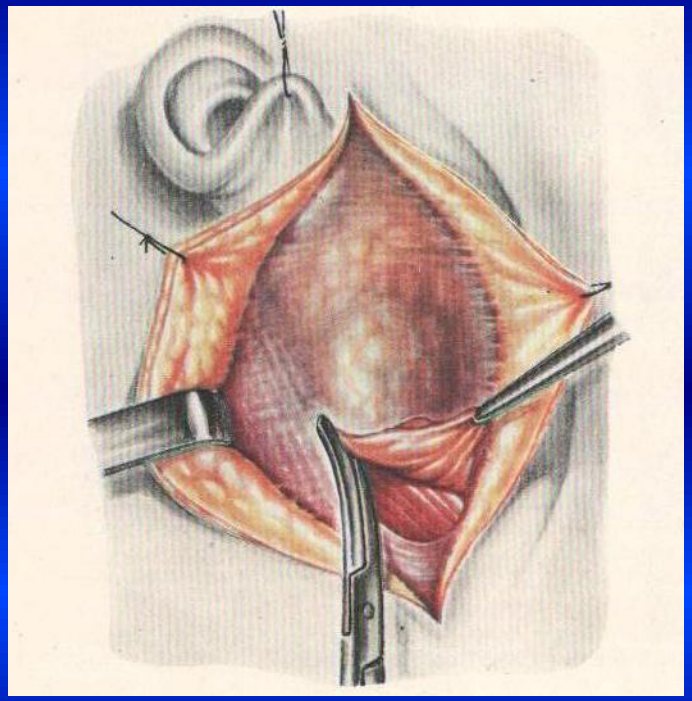
Лечение злокачественных опухолей слюнных желез представляет сложную проблему клинической онкологии.

Объем операции варьирует от иссечения опухоли, резекции или полного удаления органа до комбинированных и расширенно-комбинированных операций.

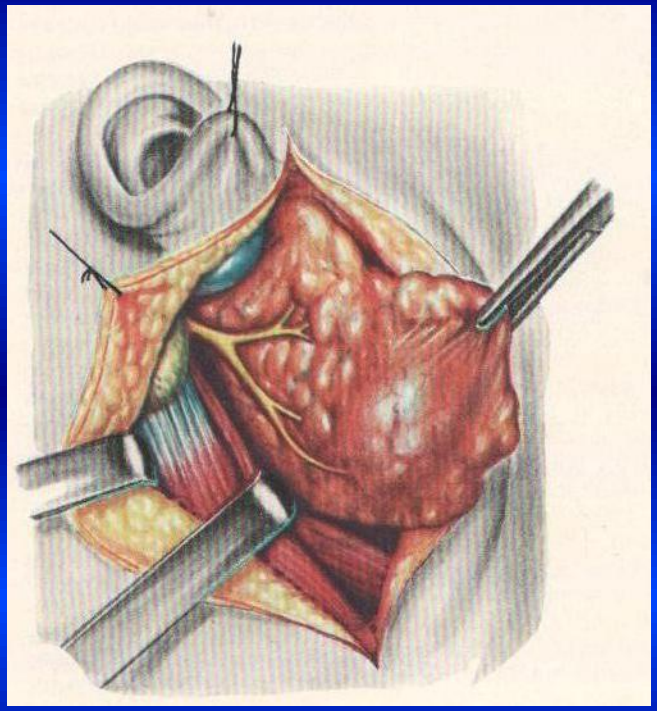
При удалении опухоли хирург должен стремиться к радикальности, т.к. многочисленные исследования показали, что риск рецидива многократно возрастает при наличии опухоли в краях резекции.

Расширение объема операции должно быть четко определенно с учетом гистогенеза, распространенности опухоли и возможных интерпретационных находок.

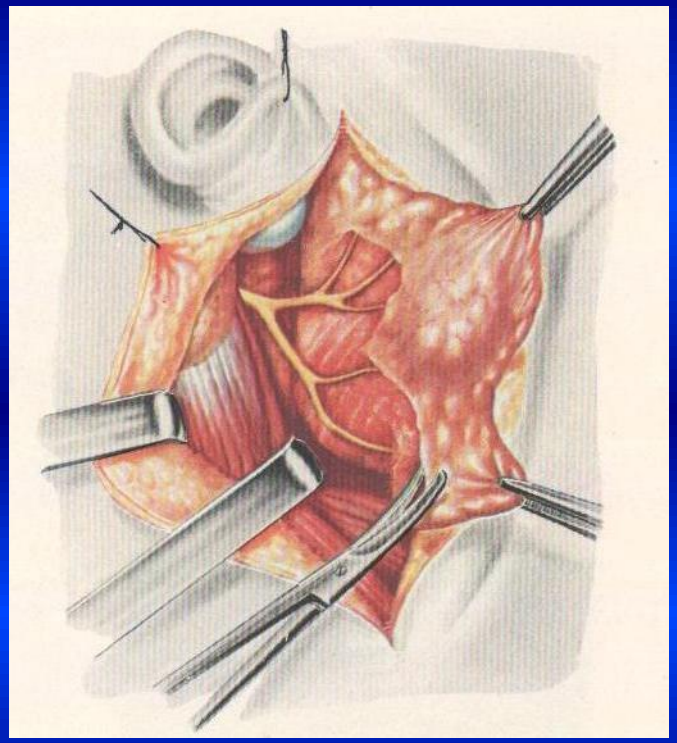
Рассечение околоушной фасции у заднего края и нижнего полюса железы



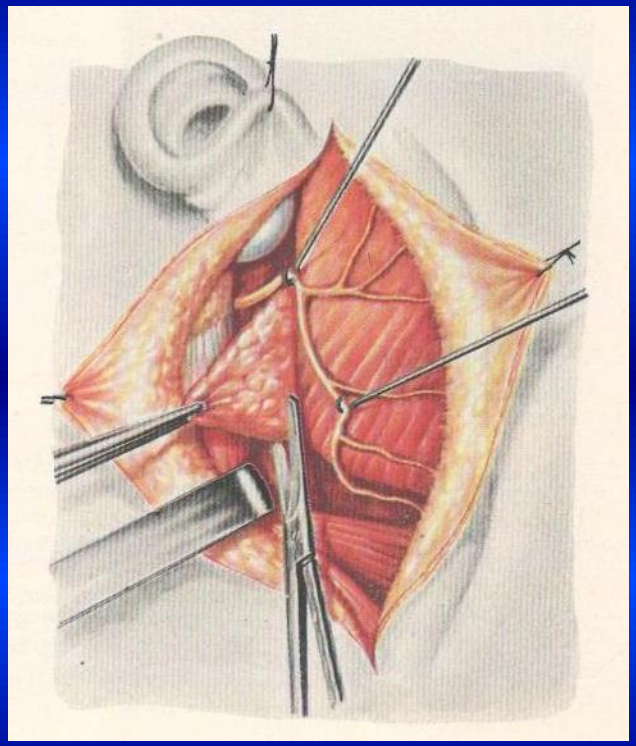
Резекция околоушной слюнной железы



Субтотальная резекция околоушной слюнной железы в плоскости расположения ветвей лицевого нерва



- Паротидэктомия с сохранением ветвей лицевого нерва. После иссечения поверхностной части околоушной железы поднимают ветви лицевого нерва и удаляют глубокую часть железы.



По данным различных авторов, 5-летняя выживаемость колеблется от 52 до 78%, а 10-летняя - от 47 до 72% (3).

Как указывает Risaliti A., 1983 и соавторы, при злокачественных опухолях околоушной слюнной железы рецидивы возникли после щадящих операций с сохранением лицевого нерва у 47%, при удалении нерва – 30%, после простой туморэктомии-у 50% больных. Большинство операций, проводимых в настоящее время по поводу злокачественных опухолей околоушной слюнной железы, сводится к основным трем типам: резекции околоушной железы в плоскости ветвей лицевого нерва (субтотальная резекция), паротидэктомии с сохранением основного ствола лицевого нерва и паротидэктомии без сохранения лицевого нерва.

Резекция железы проводится при размерах первичной опухоли не более 2-3 см и при отсутствии регионарных метастазов.

В остальных случаях минимальным объемом операции следует считать паротидэктомию.

Вопрос о резекции лицевого нерва определяется, прежде всего, вовлеченностью его в опухоль, что клинически выражается в парезе или его полном параличе. Если до операции у больного имеется парез или паралич лицевого нерва или его ветвей , то производится его полная или частичная резекции.

До настоящего времени не решен окончательно вопрос рациональной лечебной тактике.

Различная оценка радиочувствительности опухолей способствовала утверждению двух основных принципов лечения – комбинированного и хирургического.

Наиболее распространенным подходом к лечению злокачественных опухолей околоушной слюнной железы является комбинированная терапия, включающая в себя операцию и лучевую терапию.

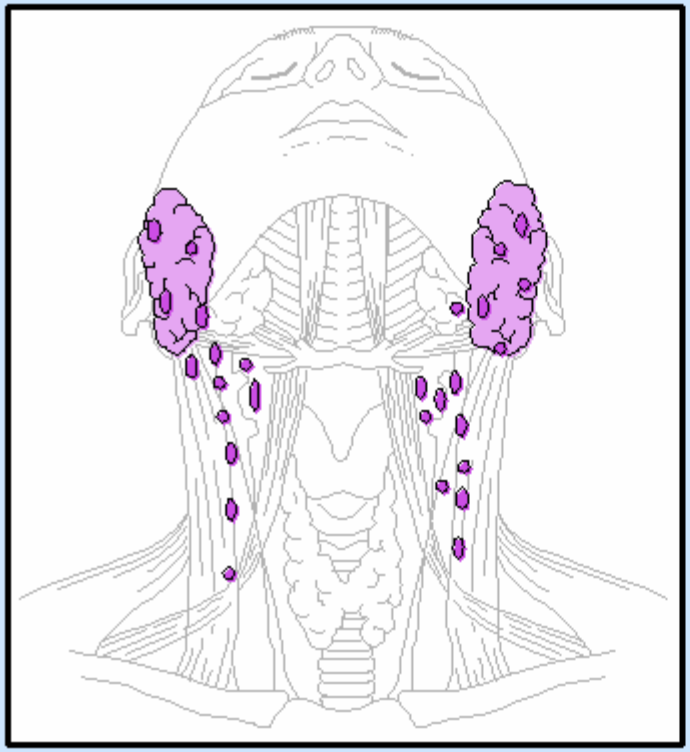
Наиболее оптимальной тактикой лечения рака околоушной слюнной железы является комбинированный метод с проведением до- или послеоперационной лучевой терапии.

Проведение лучевой террарии является обязательным условием успешного лечения рака околоушной слюнной железы, кроме высокодифференцированных опухолей с размерами до 2 см.

Так же в лечении рака околоушной слюнной железы эффективна терморадиотерапия. Проведение предоперационной терморадиотерапии позволяет уменьшить размеры опухоли, объем оперативного вмешательства, в некоторых случаях сохранить лицевой нерв, который, безусловно, играет важную роль в качестве жизни больных.

Шейная лимфодиссекция выполняется при клинически диагностированных метастазах в лимфатических узлах, при всех видах злокачественных опухолях околоушной слюнной железы. Так же необходимость лимфодиссекции возникает при обнаружении метастатических лимфатических узлов на шее во время операции.

Объем фасциально-футлярного иссечения лимфатических узлов определяется распространенностью опухоли. Чаще всего хирурги выполняют обычную лимфодиссекцию с сохранением добавочного нерва, яремной вены и грудино-ключично-сосцевидной мышцы. Подобная техника оправдана при отсутствии экстракапсулярного распространения метастазов в лимфатических узлах и позволяет получить лучшие косметические результаты и уменьшить травматичность хирургического вмешательства.



Primary site

Parotid

First echelon lymph nodes

- Preauricular
- Periparotid & intraparotid
- Level II
- Level III
- Upper accessory chain

При экстракапсулярном распространении метастазов на шее и инфильтрации окружающих органов и структур, для достижения радикальности операции выполняется их резекция. Многие авторы рекомендуют при отсутствии клинически диагностированных метастазов проводить срочное гистологическое исследование лимфатических узлов первого уровня. При обнаружении в них метастазов выполнять шейную лимфодиссекцию.

Исследования показали наличие определенных факторов, которые связаны в повышенным риском развития метастазов в лимфатических узлах шеи. Так, по данным Armstrong и др. при размерах первичной опухоли больше 4 см риск развития метастазов составляет 20%, а при наличии низкодифференцированных опухолей риск развития метастазов увеличивается до 49%.

При низкодифференцированных раках риск метастазов в лимфоузлах шеи составляет 49%, при высоко- и умеренно дифференцированных – 7% случаев, при Т3 в 16 % и при Т4 в 24 % случаев. По данным Armstrong и др. риск появления метастазов при опухолях больше 3 см. составляет 20%. По данным Regis de Brito Santos и др., при аденокарциноме, недифференцированных карциномах, низкодифференцированном мукоэпидермоидном раке, плоскоклеточном раке и протоковой карциноме риск возникновения метастазов в лимфатических узлах шеи составляет более 50%. Таким образом, у больных с Т3, Т4, с поражением лицевого нерва, опухолях «риска», которые упомянуты выше, должен ставиться вопрос о фасциально-футлярном иссечении клетчатки шеи.

Прогноз

- Отдаленные результаты лечения при доброкачественных опухолях слюнных желез, в том числе смешанных, в общем, благоприятные.
- Отдаленные результаты лечения злокачественных опухолей слюнных желез в общем неблагоприятны.
- Прогноз при мукоэпидермоидных опухолях и цилиндромах значительно хуже; обусловлено это тем обстоятельством, что названные новообразования часто диагностируются как смешанные опухоли и лечатся, естественно, не радикально. Поэтому среди мукоэпидермоидных опухолей и цилиндром наблюдаются часто рецидивы (30-60%).

- При использовании современных методов терапии излечение составляет для мукоэпидермоидных опухолей 80-90%, для цилиндром – 30-35%.

Рак губы.

Этиология, распространенность, классификации, особенности клинического течения

Заболеваемость

В 2008 году в России было зарегистрировано 3538 новых больных раком губы. Прирост абсолютного числа заболевших раком губы снизился на 20% у мужчин и 13,8% - у женщин.

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского и женского населения на долю рака губы приходилось 1,2 и 0,3% соответственно.

- С 2003 по 2008 годы заболеваемость этим злокачественным новообразованием снизилась на 22,5% у мужчин и на 16,7% у женщин. Средний возраст больных составил 68 лет. Мужчины заболевали раком губы в 6 раз чаще, чем женщины. С 1998 года стандартизованный показатель заболеваемости раком губы в России снизился с 5,4 до 3,1 на 100 000 мужчин, и с 0,9 до 0,5 – на 100 000 женщин.

Фоновые и предраковые заболевания губы

- Особенностью рака губы является то, что в 90% наблюдений удается выявить предшествующие фоновые и предраковые заболевания.
- Предшествующими поражениями и раком нижней губы чаще всего страдают лица, подвергающиеся в течение длительного времени резким атмосферным влияниям – воздействию яркого солнечного света, ветров, резких колебаний температуры воздуха.

- Под названием «Рак губы» обычно имеют в виду новообразования, которые возникают в области слизистой оболочки красной каймы. По отношению ко всем злокачественным новообразованиям рак губы составил почти 3% и по частоте занимает 8-9 место. Раком чаще поражается нижняя губа. Рак верхней губы наблюдается редко и по отношению к раку нижней губы составляет 2-5%.

- Факторами, способствующими возникновению рака нижней губы, являются:
- Многократная механическая, термическая, химическая травма (курение, алкоголь, горячая пища, острые края кариозных зубов и корней, неправильно сделанные зубные протезы, соединения мышьяка, висмута, ртути)

- Неблагоприятные метеорологические условия (ветер, низкая температура воздуха, длительная инсоляция)
- Вирусная инфекция
- Профессиональные вредности

Предопухолевые заболевания

- Клинический опыт показывает, что любое злокачественное новообразование развивается на фоне предшествующих изменений
- «Предрак – это микроскопическое мультицентрически возникающие, частью множественные очаги невоспалительного атипического разрастания незрелого эпителия с наклонностью к инфильтративному росту, но еще без разрушения ткани».

- Дисплазия и предрак: часто используются как синонимы, хотя предрак – биологическое понятие, а дисплазия – морфологические изменения, при этом наблюдаемые.
- Дисплазия заменяет такие термины как: лейкоплакия шейки матки, дискератоз, пролиферативная мастопатия и т.д.

- Изменения клеток и формирующихся из них структур связаны с нарушением характера и направления дифференцировки клеток-предшественников, а не зрелых элементов.
- Дисплазией следует обозначать контролируемые и обратимые нарушения дифференцировки эпителия

- Выделяют три степени дисплазии:
  - Слабая
  - Умеренная
  - Выраженная
- Преинвазивный рак
- Рак

- **А. Процессы с высокой частотой озлокачествления (облигатные)**
- - бородавчатый предрак
- - ограниченный гиперкератоз
- - хейлит Манганотти
- **Б. Процессы с малой частотой озлокачествления (факультативные)**
- - лейкоплакия веррукозная
- - кератоакантома
- - кожный рог
- - папиллома с озлокачествлением
- - эрозивно-язвенная и гиперкератотическая формы красной волчанки и красного плоского лишая
- - постлучевой хейлит

Болезнь Боуэна. Очаг гиперкератоза га слабо гиперемированном основании на слизистой оболочке дна полости рта.



Бородавчатый или узелковый, предрак красной каймы губ

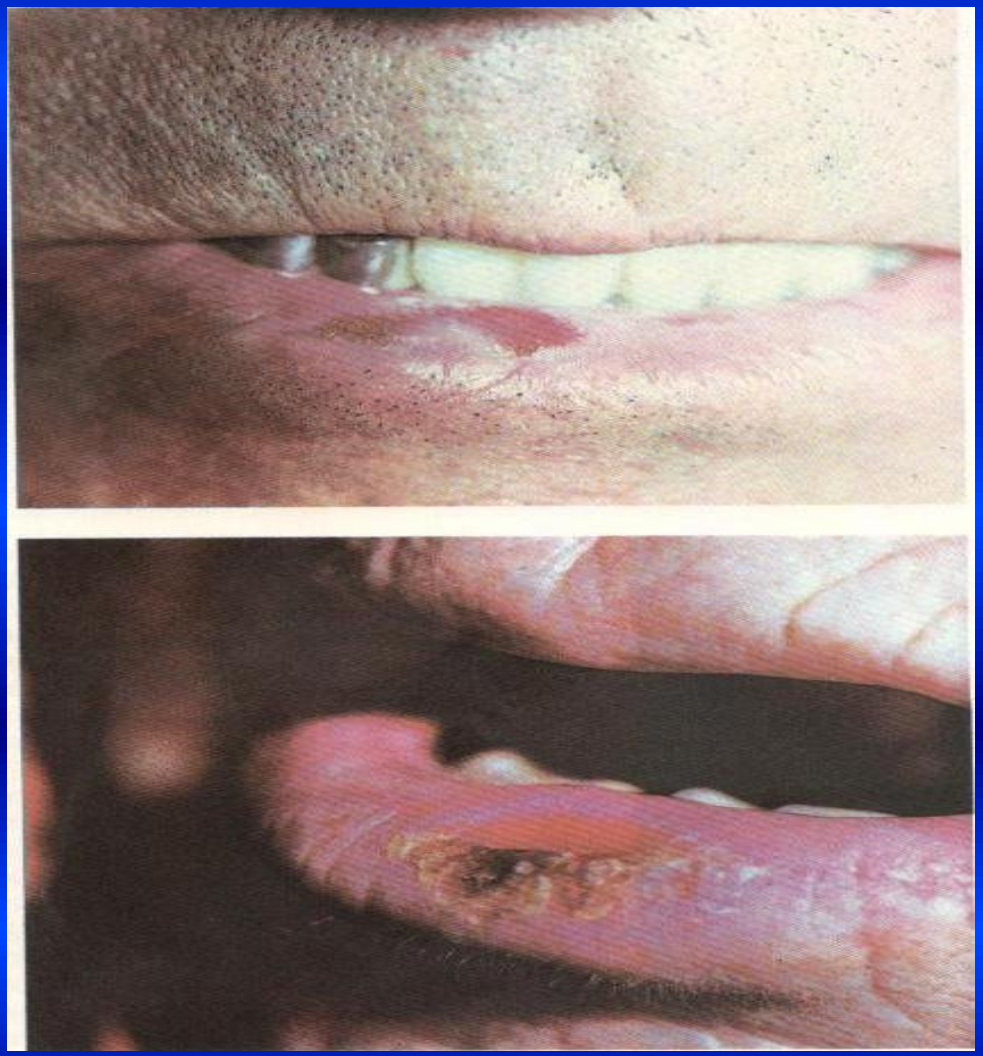


Ограниченный гиперкератоз красной каймы губ

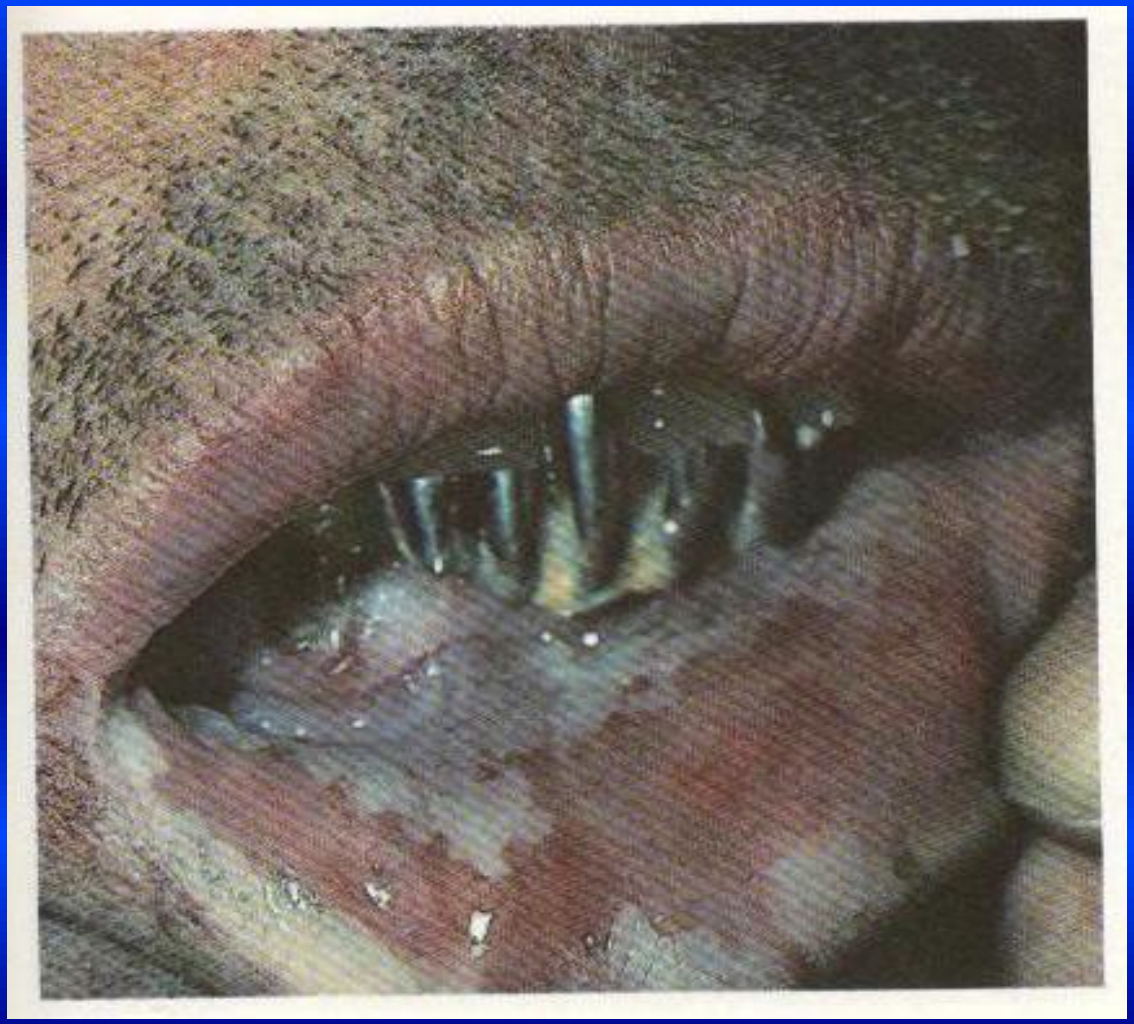


Хейлит Манганотти (абразивный преканцерозный хейлит)

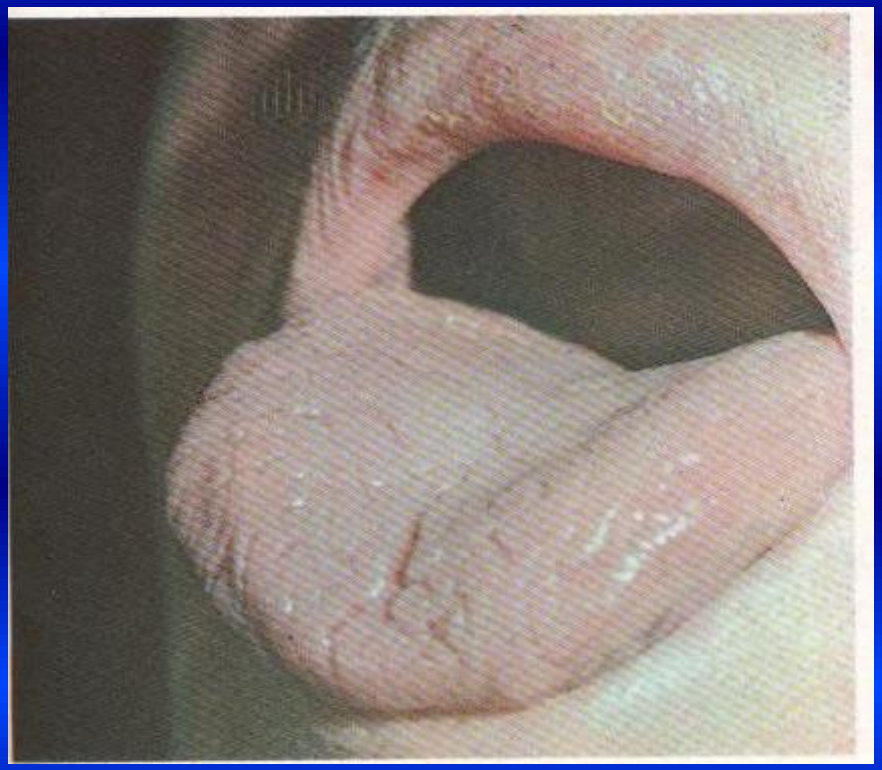




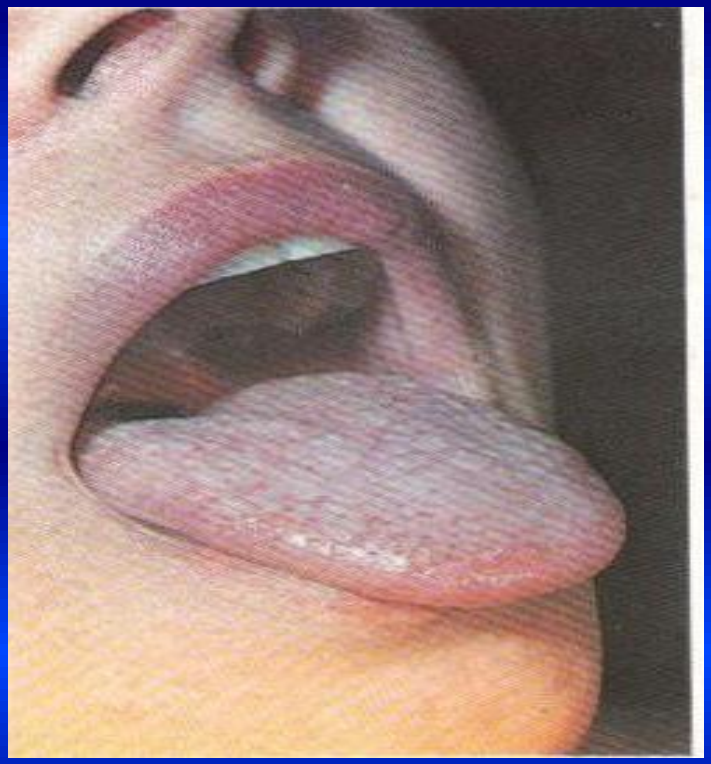
Веррукозная лейкоплакия



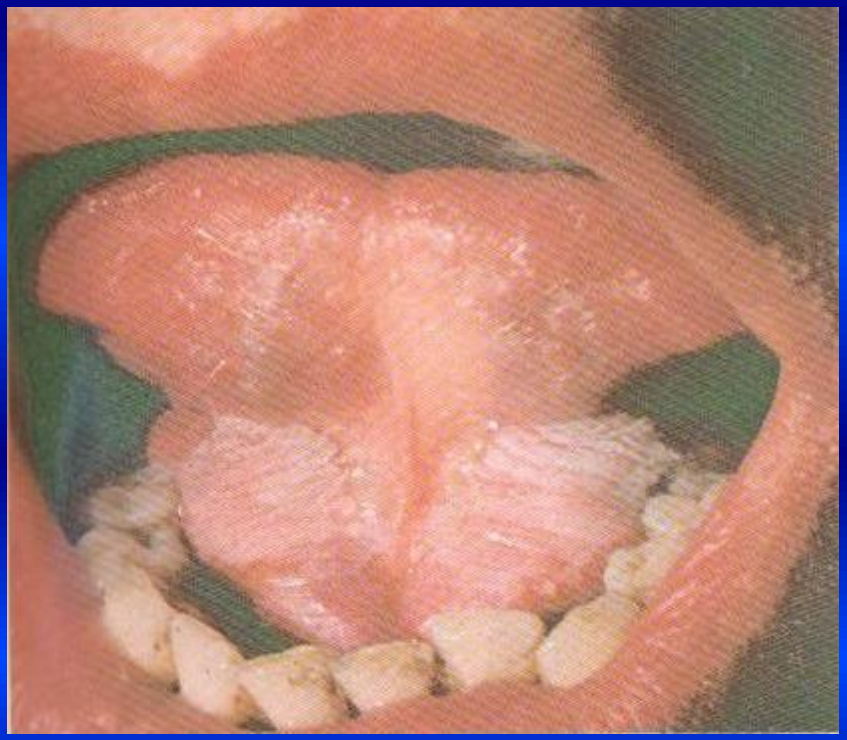
Плоская лейкоплакия языка. Ороговение слизистой оболочки на фоне атрофии сосочков.



Плоская лейкоплакия языка. Ороговение слизистой оболочки на фоне сохранившихся сосочков.



Плоская лейкоплакия дна полости рта. Ороговение слизистой оболочки.



Кожный рог



Кератоакантома

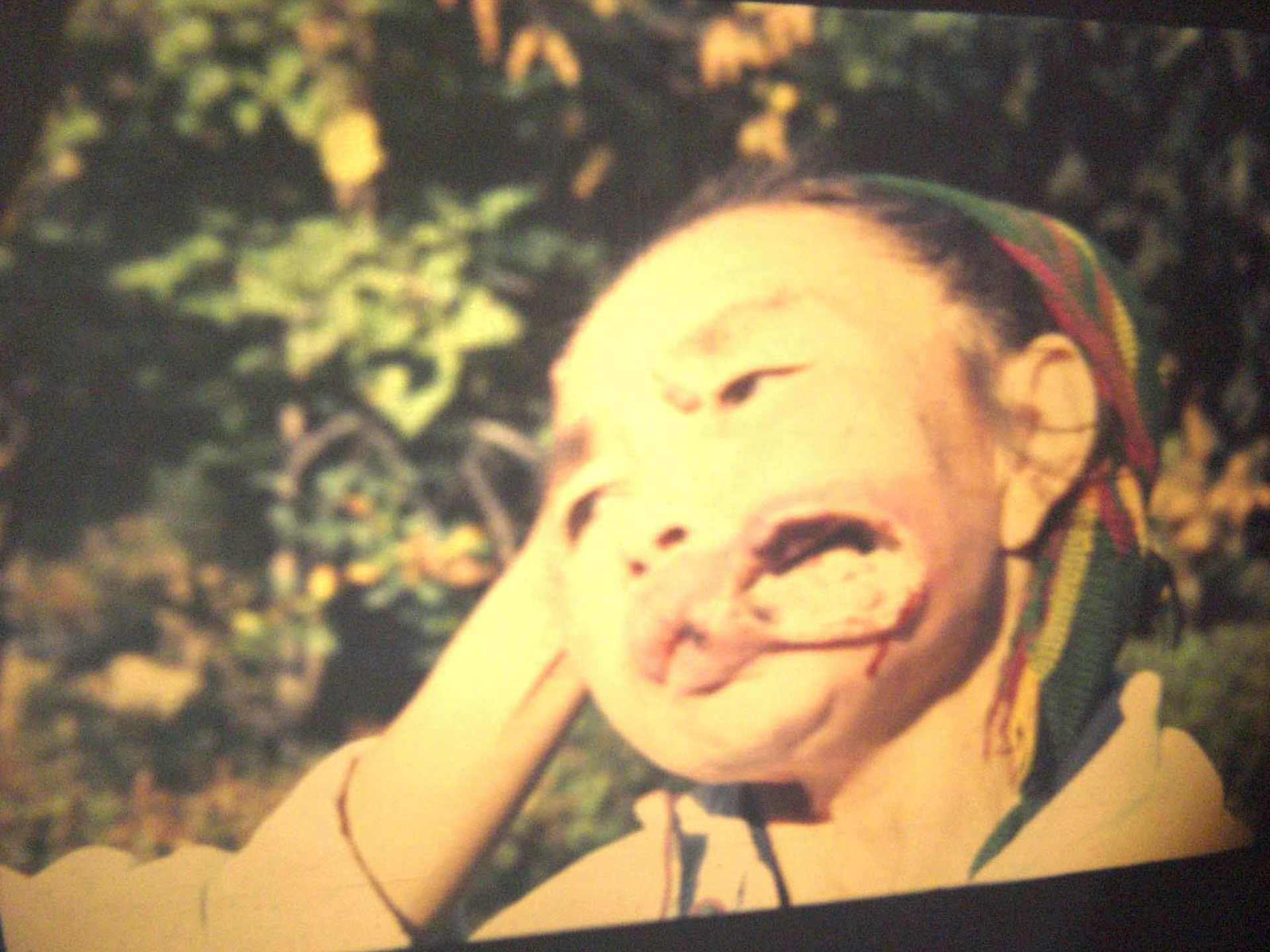


Папиллома на слизистой оболочке нижней губы с явлением ороговения



Малигнизация лейкоплакии





- **К фоновым заболеваниям** с низкой вероятностью возникновения рака относятся плоские лейкоплакии, хронические язвы и трещины губы, атмосферный (метеорологический) и актинический (грибковый) хейлиты.

- **В группу повышенного риска развития предрака и рака красной каймы губ относятся:**
- 1. Лица, длительно курящие и использующие трубку или мундштук, у которых красная кайма губ подвергается постоянной травме, термическим и канцерогенным воздействиям.
- 2. Лица, работающие на открытом воздухе (рыбаки, моряки, сельскохозяйственные рабочие) и подвергающиеся длительному воздействию неблагоприятных метеорологических факторов (солнечная радиация, ветер, температура).
- 3. Мужчины старше 40 лет с патологическими изменениями желудочно-кишечного тракта и печени.
- 4. Лица, чья работа связана с профессиональными вредностями (контакт с ртутью, висмутом, антрацитом, жидкими смолами и их парами).

Патоморфология рака губы.

Гистологическая картина опухоли имеет немаловажное значение не только для определения степени злокачественности, но и для выбора метода лечения и прогноза. Плоскоклеточный рак губы бывает ороговевающим в 80,5-95%. Ороговевающий плоскоклеточный рак растет сравнительно медленно, иногда распространяясь больше по поверхности и мало инфильтрируя подлежащие ткани.

- Метастазы чаще всего развиваются поздно. Неороговевающий плоскоклеточный рак характеризуется быстрым изъязвлением, инфильтративным ростом и ранним развитием метастазов в регионарных лимфатических узлах.

Клиническое течение рака губы

- Рак нижней губы является визуальной формой заболевания, поэтому его ранняя и своевременная диагностика не представляет особых трудностей. Тем не менее, практика показывает. Что встречаются еще запущенные формы рака, свидетельствующие о диагностических ошибках и поздней обращаемости больных.

- Клиническое течение рака губы разнообразно и обусловлено клинической формой . Рак губы не имеет тенденции к генерализации и больше проявляется местными и регионарными изменениями. Раковая опухоль нижней губы обычно локализуется несколько в стороне от средней линии, в углах рта возникает редко.

- Рак губы условно подразделяется на несколько клинических форм.
- Папиллярная форма развивается чаще всего из папилломы, постепенно папиллома размягчается и отпадает, инфильтрация губы увеличивается и образуется язвенная поверхность.
- Бородавчатая (фунгозная форма) развивается на почве диффузного продуктивного дискератоза, когда возникают множественные мелкие выросты на губе. В дальнейшем они сливаются между собой, поражая всю губу, напоминают цветную капусту. Две описанные формы рака губы выделяются в группу экзофитных опухолей.

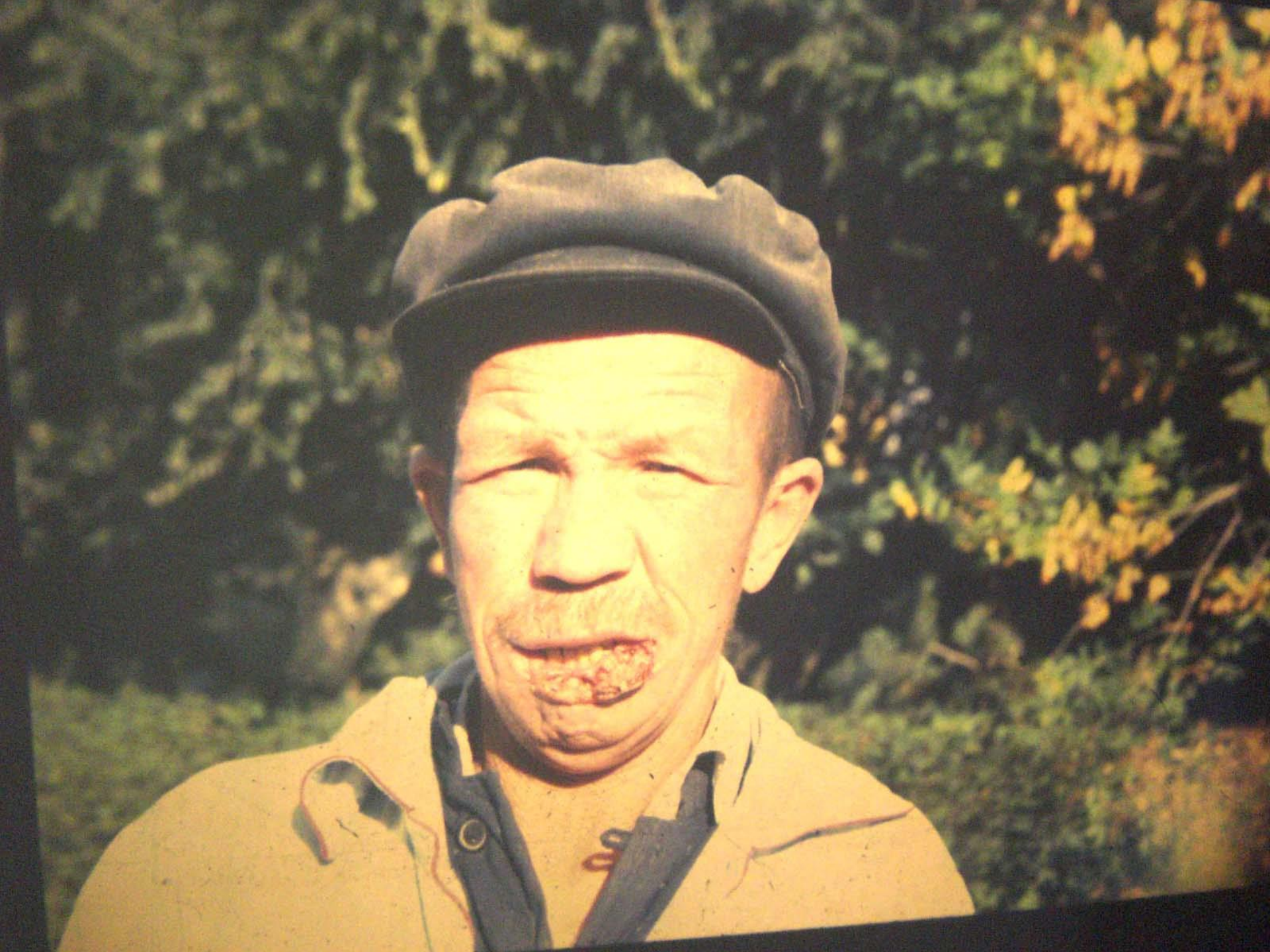
Рак красной каймы и слизистой оболочки нижней губы





- К эндофитным опухолям рака губы, протекающим более злокачественно, следует отнести язвенную и язвенно-инфильтративную форму.
- Рак губы в поздних стадиях при экзофитной и эндофитной формах имеет много общих черт. При раке губы, оставленном без лечения, язва своим дном достигает мышечного слоя, распространяется на кожу и слизистую оболочку полости рта, разрушая их.

Язвенно-инфильтративная форма рака нижней губы. Опухоль инфильтрирует всю нижнюю губу.



- Наиболее агрессивным течением обладают плоскоклеточный неороговевающий и недифференцированный раки при инфильтративном типе роста.
- Метастазирование в основном лимфогенное, регионарное. Необходимо помнить о возможности метастазирования рака губы в лимфатические узлы нижнего полюса околоушной слюнной железы. Наиболее часто метастазами поражаются подчелюстные (до 52%), подбородочные и верхние яремные лимфатические узлы (до 22%).

- В 15-25% бывают двусторонние метастазы. При эндофитном росте опухоли метастазы наблюдаются в 2-3 раза чаще, чем при экзофитных формах. При опухолях более 1,5-2,0 см в диаметре вероятность регионарных метастазов возрастает в 6-7 раз. Отдаленные метастазы рака нижней губы наблюдаются редко – 2%, и, в основном, в легкие.

Метастазы, появляющиеся в подбородочной и подчелюстных областях, прорастают в нижнюю челюсть, кожу, образуются большие инфильтраты, распадающиеся и кровоточащие.



Принципы диагностики

- Рак нижней губы относится к визуальным опухолям и диагностика его в первой-второй стадии должна составлять 95-100%. Диагностика рака в поздних стадиях связана с врачебными ошибками (отсутствие должной онкологической настороженности) или поздним обращением больных за врачебной помощью.

- Распознование рака нижней губы представляет трудности лишь в начальных стадиях развития, при возникновении его на фоне предраковых заболеваний. Поэтому для диагностики или исключения рака должно быть применено комплексное обследование.

- 1. Изучение жалоб и анамнеза заболевания.
- 2. Пальпаторное (бимануальное) изучение первичного очага (наличие изъязвлений с уплотнением дна и краев язвы, утолщение губы, наличие корочек с подлежащим уплотнением).
- 3. Обследование зон регионарного метастазирования (наличие плотных увеличенных лимфатических узлов подбородочной, подчелюстной областей и по ходу сосудисто-нервного пучка шеи, околоушной области).

- Ошибочная диагностика регионарных метастазов по пальпаторным данным достигает 30%, поэтому необходима визуализация шейных лимфоузлов с помощью УЗИ, а также прицельная пункция подозрительных лимфоузлов под контролем УЗИ с последующим цитологическим исследованием.
- 4. Рентгенологическое обследование органов грудной клетки (для исключения метастазов в легкие) и другие обследования по показаниям для исключения отдаленных метастазов.

- 5. Морфологическое подтверждение диагноза. Материалом для цитологического исследования служат отпечатки, мазки, соскобы с поверхности изъязвления, трещины на губе, пунктаты при наличии инфильтрата нижней губы без изъязвления или увеличенных шейных лимфатических узлов. При неясности цитологического диагноза необходимо биопсия для гистологического исследования.

- Заключительным этапом диагностики является установление стадии заболевания.

TNM – клиническая классификация.

TX-Недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0-Первичная опухоль не определяется

TiS-Преинвазивная карцинома (carcinoma in situ)

T1-Опухоль до 2 см в наибольшем измерении

T2-Опухоль до 4 см в наибольшем измерении

T3-Опухоль более 4 см в наибольшем измерении

T4-Опухоль распространяется на соседние структуры (кость, язык, кожу шеи)

Группировка по стадиям

• Стадия О	Tis	N0	M0
• Стадия I	T1	N0	M0
• Стадия II	T2	N0	M0
• Стадия III	T1-2	N1	M0
•	T3	N0-1	M0
• Стадия IVA	T4	N0-1	M0
•	T любая	N2	M0
• Стадия IVB	T любая	N3	M0
• Стадия IVC	T любая	N любая	M1

Принципы лечения

- Выбор метода лечения рака нижней губы зависит от стадии заболевания, типа роста опухоли и состоит из лечения первичного очага и зон метастазирования.
- При I и II стадиях рака нижней губы излечение первичного очага может быть достигнуто несколькими методами.
- 1. Лучевой терапией – близкофокусная рентгенотерапия (50-65 Гр.), внутритканевая радиевая терапия (50-70 Гр.), электронная терапия (50-70 Гр.).

- 2. Криогенным методом (контактный способ воздействия).
- 3. Лазерным воздействием. Применение импульсных лазеров возможно лишь при небольших поверхностных ограниченных поражениях.
- 4. Хирургическим лечением – прямоугольное или трапециевидное иссечение нижней губы с первичной пластикой (применяется при противопоказаниях или невозможности лучевого и криогенного воздействия).

- В отношении зон регионарного метастазирования при I и II стадиях (экзофитный тип роста опухоли) возможно оставление больных под динамическим наблюдением квалифицированного специалиста. При отсутствии этого условия следует выполнять верхнее фасциально-футлярное иссечение шейной клетчатки с двух сторон.

- При III стадии показано комбинированное лечение (предоперационная гамматерапия + широкое иссечение нижней губы. Или сочетанное лучевое лечение первичного очага и фасциально-футлярное иссечение шейной клетчатки с двух сторон. При ограниченно смещаемых или несмещаемых метастазах необходимо предоперационная лучевая терапия на регионарные зоны.

- **При местно-распространенном раке** нижней губы с поражением нижней челюсти (IV стадия) возможно выполнение комбинированных оперативных вмешательств с первичной комбинированной кожной пластикой. **При ограниченных рецидивах** рака нижней губы может быть использован хирургический метод или криогенное воздействие. **При обширных рецидивах**, учитывая биологические особенности рака губы, оправданно выполнение обширных оперативных вмешательств с одномоментной комбинированной пластикой с использованием кожно-мышечных лоскутов на питающей сосудистой ножке или филатовским стеблем.

Прогноз при раке губы

Прогноз при раке губы благоприятный. Стойкое излечение при раке I – II стадии достигает 97-100%, III стадии и ограниченных рецидивах 67-80%, IV стадии и распространенных рецидивах 40-55%.

Спасибо за внимание!



