

На правах рукописи

Гурковская Евгения Петровна

**ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА БОЛЬНЫМИ
АУТОИММУННЫМИ БУЛЛЕЗНЫМИ ДЕРМАТОЗАМИ С УЧЕТОМ
ПОЛИМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ**

14.01.10 – кожные и венерические болезни

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Екатеринбург)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Уфимцева Марина Анатольевна

Научный консультант:

доктор медицинских наук, доцент

Изможерова Надежда Владимировна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Хамаганова Ирина Владимировна

(Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, профессор кафедры кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования, г. Москва)

доктор медицинских наук

Махнева Наталия Викторовна

(Московский областной клинический кожно-венерологический диспансер, главный врач, г. Москва)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Уфа)

Защита состоится «_____» _____ 2019 г. в ____ : ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.06 на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091 г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52; тел. 8 (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091 г. Новосибирск, Залесского, д. 4; тел. 8 (383) 229-10-83); <http://ngmu.ru/dissertation/451>)

Автореферат разослан «____» _____ 2019 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

Т. Б. Решетникова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность избранной темы. Аутоиммунные буллезные дерматозы (АБД) являются одними из самых тяжелых дерматологических заболеваний, характеризующиеся прогрессирующим течением, развитием urgentных осложнений (Кубанова А. А. и др., 2015; Baum S. et al., 2016). Среди них наиболее распространенными являются акантолитическая пузырчатка, буллезный пемфигоид Левера, герпетиформный дерматит Дюринга, приобретенный буллезный эпидермолиз (Махнева Н. В., 2009; Ghiasi M. et al., 2017; Patsatsi A. et al., 2017).

В настоящее время основными патогенетическими методами лечения АБД является базисная терапия глюкокортикостероидами (ГКС) и иммуносупрессантами (Кубанов А. А. и др., 2014; Khaled A. et al., 2011; Kubin M. E. et al., 2017). Длительное лечение, а в некоторых случаях пожизненный прием базисных препаратов, сопровождается развитием таких осложнений, как стероидный сахарный диабет, синдром Иценко – Кушинга, артериальная гипертензия, стероидные язвы желудочно-кишечного тракта, венозные тромбозы, стероидный остеопороз, значительно утяжеляющих как течение самого дерматоза, так и общее состояние больного, в том числе, приводящих к летальному исходу (Fardet L. et al., 2014; Ivy J. R. et al., 2016; Moraitis A. G. et al., 2017).

В то же время, прогноз заболевания ухудшает наличие имеющейся сопутствующей патологии у больных АБД, которые относятся к заболеваниям с высокой полиморбидностью, что обусловлено возрастом больных и назначением иммуносупрессивного лечения (Ширинский В. С. и др., 2014; Glynn L. G. et al., 2011; Sambamoorthi U. et al., 2015; Khosravani S. et al., 2017). Вместе с тем, по данным ряда авторов (Leshem Y. A. et al., 2011; Lai Y. C. et al., 2016; Sim B. et al., 2017), назначение высоких доз системных глюкокортикостероидов приводит к декомпенсированному течению сопутствующих заболеваний, повышению показателей инвалидизации и смертности больных и, как следствие, увеличением медицинских расходов на лечение и реабилитацию таких пациентов.

В связи с этим, возникает необходимость совершенствования диспансерного наблюдения, в том числе и междисциплинарного взаимодействия врача-дерматовенеролога и врачей смежных специальностей, включающих разработку медицинских и профилактических технологий, позволяющих своевременно и наиболее полно оказывать комплекс профилактических, лечебно-диагностических мероприятий больным аутоиммунными буллезными дерматозами.

Степень разработанности темы диссертации. В настоящее время проводятся многочисленные исследования, посвященные вопросам патогенеза,

клиники, диагностики, лечения аутоиммунных буллезных дерматозов как заболеваний, приводящих к инвалидизации и смертности больных, вследствие осложнений медикаментозной терапии. Иностранные исследователи изучают вопросы сопутствующей патологии внутренних органов у больных буллезными дерматозами. Однако данные работы немногочисленны и в основном сводятся к определению частоты встречаемости полиморбидной патологии у больных акантолитической пузырьчаткой и буллезным пемфигоидом. Отечественных работ о влиянии соматической патологии на клинику, лечение, прогноз и качество жизни больных аутоиммунными буллезными дерматозами нет.

Всё вышеперечисленное послужило причиной проведения настоящего исследования среди больных аутоиммунными буллезными дерматозами, проживающих в г. Екатеринбурге и Свердловской области.

Цель исследования. Разработать научно-обоснованные рекомендации, направленные на оптимизацию диспансерного наблюдения за больными аутоиммунными буллезными дерматозами, на основании определения распространенности, клинического и прогностического значения полиморбидной патологии и осложнений базисной терапии у больных буллезными дерматозами.

Задачи исследования

1. Оценить социально-эпидемиологические, клинические характеристики пациентов с аутоиммунными буллезными дерматозами.
2. Установить частоту и структуру полиморбидной патологии у больных буллезными дерматозами.
3. Определить частоту и характер осложнений медикаментозной терапии у больных буллезными дерматозами.
4. Оценить качество жизни больных аутоиммунными буллезными дерматозами.

Научная новизна. Получены новые данные о дебюте аутоиммунных буллезных дерматозов у больных молодого трудоспособного возраста.

Впервые была проведена комплексная оценка частоты выявления и структуры полиморбидной патологии, осложнений глюкокортикостероидной терапии у больных аутоиммунными буллезными дерматозами, проживающих на территории Свердловской области.

Установлено наличие у значительного числа лиц исследуемой группы сопутствующих заболеваний в компенсированной и декомпенсированной форме, а также осложнений базисной терапии, требующих консультации и дальнейшего диспансерного наблюдения у врача-дерматовенеролога, врача-кардиолога, врача-эндокринолога, врача-ревматолога, врача-гастроэнтеролога.

Впервые рассчитан индекс полиморбидности Чарлсон у больных буллезными дерматозами, позволяющий спрогнозировать риск летального исхода у данной группы больных. Впервые была проведена сравнительная характеристика показателя индекса Чарлсон у больных, принимающих системные глюкокортикостероиды и не принимающих гормональную терапию. Доказано повышение значения индекса Чарлсон и риска развития летального исхода у больных аутоиммунными буллезными дерматозами, получающих системные глюкокортикостероиды.

Получены новые данные о показателях качества жизни у больных буллезными дерматозами. Установлено значительное влияние кожного процесса и сопутствующей патологии на снижение показателя физического здоровья у больных аутоиммунными буллезными дерматозами, что необходимо учитывать для коррекции лечебно-профилактических мероприятий при составлении плана диспансерного наблюдения.

Впервые предложены научно-обоснованные рекомендации оптимизации алгоритма диспансерного наблюдения за больными аутоиммунными буллезными дерматозами, позволяющие снизить риск развития декомпенсации соматической патологии, осложнений глюкокортикостероидной терапии у больных буллезными дерматозами.

Теоретическая и практическая значимость работы. Исследование имеющейся сопутствующей патологии, осложнений глюкокортикостероидной терапии, индекса Чарлсон у больных аутоиммунными буллезными дерматозами способствует пониманию возможных осложнений и причин летального исхода у больных данной группы, обосновывает консультацию смежных специалистов для проведения коррекции симптоматической терапии и своевременной профилактики развития осложнений.

Полученные данные об улучшении течения соматической патологии у больных аутоиммунными буллезными дерматозами, при использовании оптимизированного алгоритма диспансерного наблюдения за больными данной группы, доказывают целесообразность его использования в практике врача-дерматовенеролога.

Для практического здравоохранения разработано учебное пособие, направленное на повышение эффективности мероприятий диспансерного наблюдения за пациентами аутоиммунными буллезными дерматозами, за счет повышения междисциплинарной преемственности врача-дерматовенеролога со смежными специалистами при оказании медико-профилактической помощи больным данной группы.

Разработана и зарегистрирована в рамках непрерывного медицинского образования дополнительная профессиональная образовательная программа цикла повышения квалификации врачей-дерматовенерологов «Неинфекционные дерматозы. Медикаментозные и немедикаментозные методы лечения и реабилитации больных» с целью совершенствования у специалистов профессиональных компетенций по диагностике аутоиммунных буллезных дерматозов, выявлению полиморбидной патологии, осложнений базисной терапии, проведению лечебных, реабилитационных и профилактических мероприятий больным данной группы.

Методология и методы диссертационного исследования. Для достижения поставленной цели проведен поиск и анализ отечественных и зарубежных научных исследований по эпидемиологии, патогенезу, клинике, сопутствующей патологии, лечению, осложнениям базисной терапии и диспансерному наблюдению за больными аутоиммунными буллезными дерматозами.

В диссертационной работе проведено комплексное исследование, включающее в себя клинико-anamnestический, лабораторный, инструментальный и статистический методы исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Аутоиммунные буллезные дерматозы представляют как медицинскую, так и социальную проблему, о чем свидетельствуют высокий удельный вес лиц трудоспособного возраста, а также низкие показатели качества жизни пациентов, обусловленные дерматозом.

2. Высокий удельный вес полиморбидной патологии, имеющейся у больных, до дебюта аутоиммунного буллезного дерматоза, а также высокое значение индекса полиморбидности Чарлсон свидетельствуют о необходимости предварительного обследования при назначении глюкокортикостероидной терапии.

3. Высокий удельный вес осложнений базисной иммуносупрессивной терапии, в том числе декомпенсация имеющейся патологии внутренних органов, у больных аутоиммунными буллезными дерматозами свидетельствуют о необходимости диспансерного наблюдения как у врача-дерматовенеролога, так и врачей смежных специальностей, в том числе проведения коррекции симптоматической терапии.

Степень достоверности. Достоверность результатов диссертационной работы обеспечена обоснованностью исходных теоретических позиций, статистическим расчетом необходимой выборки пациентов, страдающих аутоиммунными буллезными дерматозами, распределением их в группы по

гендерным принципам, использованием сертифицированных лабораторных и инструментальных методов, применением компьютерных лицензионных программ и методов статистической обработки полученных данных.

Апробация работы. Основные положения исследования доложены и обсуждены на: межрегиональной научно-практической конференции «Дерматовенерология: вопросы повышения качества и доступности специализированной медицинской помощи» (Екатеринбург, 2013), на Евразийском конгрессе с международным участием «Медицина, фармация и общественное здоровье» (Екатеринбург, 2013), на 69-й научно-практической конференции молодых учёных и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (Екатеринбург, 2014), на 10-й юбилейной научно-практической конференции «Санкт-Петербургские дерматологические чтения» (Санкт-Петербург, 2016), на 2-й Международной (72-й Всероссийской) научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (Екатеринбург, 2017), на Евразийском конгрессе с международным участием «Инновационный медицинский университет: образование, наука, практика» (Екатеринбург, 2017), на 11-м Международном форуме дерматовенерологов и косметологов (Москва, 2018), на 3-й Международной (73-й Всероссийской) научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (Екатеринбург, 2018).

Диссертационная работа апробирована на заседании расширенной проблемной комиссии по специальности «кожные и венерические болезни» ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (Екатеринбург, 2018).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России в рамках темы «Диспансерное наблюдение за больными аутоиммунными буллезными дерматозами с учетом полиморбидной патологии», номер государственной регистрации АААА-А17-117100340002-5.

Внедрение результатов исследования. Теоретические положения и практические рекомендации диссертации используются в учебном процессе на кафедре дерматовенерологии и безопасности жизнедеятельности и кафедре госпитальной терапии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, при проведении практических занятий для студентов, при проведении образовательных семинаров для ординаторов кафедры

дерматовенерологии и безопасности жизнедеятельности, а также при оказании медико-профилактической помощи больным аутоиммунными буллезными дерматозами в ГБУЗ СО СОКВД, ЦГБ № 1 и ЦГБ № 3.

Результаты исследования использованы при подготовке учебных пособий для врачей: «Хронические аутоиммунные буллезные дерматозы» (Гриф УМО № 195/05.05-20 от 09.06.2014 г.); «Болезни кожи» (гриф УМО № 182/05.05-20 от 30.05.2014 г.).

Дополнительная профессиональная образовательная программа цикла повышения квалификации «Неинфекционные дерматозы. Медикаментозные и немедикаментозные методы лечения и реабилитации больных» для врачей-дерматовенерологов реализуется на кафедре дерматовенерологии и безопасности жизнедеятельности ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России в рамках программы непрерывного медицинского образования (обсуждена и одобрена на Учёном совете факультета повышения квалификации и профессиональной подготовки ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, 27.01.2017 г., протокол № 5).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 3 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 2 статьи в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus, Web of Science).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 140 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстрированного материала и приложений. Список литературы представлен 271 источником, из которых 221 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 30 таблиц и 22 рисунков.

Личный вклад автора. Все материалы, представленные в диссертации, получены, обработаны и проанализированы автором лично.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на базе кафедры дерматовенерологии и безопасности жизнедеятельности (зав. кафедрой – д-р мед. наук, доцент М. А. Уфимцева) федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – д-р мед. наук,

профессор, член-корр. РАН О. П. Ковтун), г. Екатеринбург.

Проведенное исследование включало обследование пациентов с целью выявления патологии внутренних органов, осложнений и дальнейшего проведения медико-профилактических мероприятий. Данный раздел исследования выполнялся при научном консультировании заведующего кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, врача-терапевта, врача-кардиолога, д-ра мед. наук, доцента Н. В. Изможеровой.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета. В исследование на основе добровольного информированного согласия были включены лица, соответствующие критериям включения, при отсутствии критериев исключения, обратившиеся за первичной медико-санитарной специализированной и специализированной медицинской помощью в государственное бюджетное учреждение здравоохранения Свердловской области «Свердловский областной кожно-венерологический диспансер».

Критерии включения: мужчины и женщины старше 18 лет, установленный диагноз аутоиммунного буллезного дерматоза, добровольное информированное согласие пациента.

Критерии исключения: деменция, другие тяжелые психические заболевания, ВИЧ-инфекция.

Для реализации *задачи 1* проведено проспективное когортное исследование, включающее обследование 70 больных аутоиммунными буллезными дерматозами, у 31 (44,3 %) – мужчины и у 39 (55,7 %) – женщин в возрасте от 19 до 85 лет; медиана среднего возраста больных АБД составила 60 лет (межквартильный интервал (МКИ): 51,0 ÷ 73,0 года).

Диагноз АБД устанавливали в соответствии со стандартом оказания специализированной медицинской помощи больным пузырчаткой, утвержденным приказом МЗСР РФ № 856 от 15.12.2006 г., больным герпетиформным дерматитом, утвержденным приказом МЗ РФ № 1608н от 28.12.2012 г., больным буллезным пемфигоидом, утвержденным МЗ РФ № 1600н от 28.12.2012 г. и федеральными клиническими рекомендациями Российского общества дерматовенерологов и косметологов (2015 г.) на основании клинической картины заболевания, типичных патоморфологических признаков, а также методом непрямой иммунофлюоресценции. Доброкачественная пузырчатка Гужеро-Хейли-Хейли, приобретенный буллезный эпидермолиз диагностировались на основании анамнестических, клинических, лабораторных данных. Для подтверждения диагноза проводилось патоморфологическое исследование.

Для оценки степени тяжести акантолитической пузырьчатки с поражением кожных покровов использовалась оценка тяжести пузырьчатки по V. K. Mahajan (2005). Для оценки степени тяжести акантолитической пузырьчатки с поражением слизистой оболочки полости рта использовалась система градации для пузырьчатки слизистой полости рта по A. A. Saraswat (2003). Оценка степени тяжести герпетиформного дерматита Дюринга, буллезного пемфигоида, приобретенного буллезного эпидермолиза проводилась по классификации M. Pfutze et al. (2007) – оценка тяжести аутоиммунных буллезных заболеваний кожи (ABSIS).

Далее проведено ретроспективное исследование (решение задачи 2) 47 амбулаторных карт и 23 историй болезни у данной группы больных, до дебюта аутоиммунного буллезного дерматоза, из них 31 (44,3 %) мужчина и 39 (55,7 %) женщин в возрасте от 18 до 83 лет; медиана среднего возраста больных АБД составила 54 года (межквартильный интервал (МКИ): 41,5 ÷ 67,0 года).

Для решения задачи 3 проведено физикальное, лабораторное и инструментальное обследование данной группы больных (70 пациентов с АБД). Физикальное исследование включало осмотр пациентов, измерение роста и массы тела. Общеклинические лабораторные исследования включали общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с определением липидного спектра.

Инструментальное обследование включало измерение артериального давления (АД) тонометром фирмы OMRON M6 Comfort (Китай), проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) аппаратом фирмы Olympus Q-30 (Япония), двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с определением минеральной плотности костной ткани и мышечной массы аппаратом фирмы Hologic Discovery (США), электрокардиографическое исследование аппаратом фирмы CardiMax FX-7102 (Китай), ультразвуковое исследование сердца и брахиоцефальных сосудов ультразвуковым сканером фирмы Sono Scape S6 (Китай).

Для оценки полиморбидной патологии определен индекс Чарлсон, представляющий собой сумму баллов за наличие определенных сопутствующих заболеваний и баллов, начисляемых за каждое десятилетие жизни при превышении пациентом 40-летнего возраста.

При проведении сравнительного анализа больные АБД (n = 70) были разделены на группы. В первую группу вошли больные акантолитической пузырьчаткой, буллезным пемфигоидом, приобретенным буллезным эпидермолизом, получавшие ГКС-терапию (n = 46), во вторую – пациенты с герпетиформным дерматитом Дюринга, семейной пузырьчаткой Хейли-Хейли, не

получавшие системных ГКС ($n = 24$). Далее больные 1 группы были разделены на 2 подгруппы, в зависимости от суточной дозы кортикостероидной терапии. В 1 подгруппе больные АБД получали среднюю суточную дозу ГКС ($n = 13$), пациенты 2 подгруппы – высокую и очень высокую суточную дозу ГКС ($n = 29$). Распределение пациентов на группы в зависимости от принимаемой суточной дозы системных ГКС проводилось на основании стандартизированной номенклатуры доз глюкокортикоидов и схем лечения ГКС, принятой многодисциплинарной целевой группой EULAR (2013 г.) для лечения больных в ревматологии.

Для решения задачи 4, с целью оценки качества жизни больных буллезными дерматозами, в исследуемой группе определен показатель качества жизни больных с помощью валидизированного опросника SF-36, а также определен дерматологический индекс качества жизни больных АБД.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакетов «Exeel 2000» и «STATISTICA-13». Для расчета размера выборки использовались методы Kelsey, Fleiss и Fleiss с коррекцией непрерывности. Распределение не подчиняется нормальному закону распределения. В группе были рассчитаны медиана, 25 и 75 квартили, использовались непараметрические статистические методы, дисперсионный и корреляционный анализ с поправкой на непрерывность (критерии Манна – Уитни, Краскела – Уоллиса, точный метод Фишера). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Социально-эпидемиологические и клинические характеристики пациентов с аутоиммунными буллезными дерматозами. В исследовании диагноз акантолитическая пузырчатка (АП) установлен 32 (45,7 %) больным, герпетиформный дерматит Дюринга диагностирован у 22 (31,4 %) пациентов, хроническая доброкачественная семейная пузырчатка Гужеро-Хейли-Хейли зарегистрирована у 6 (8,6 %) больных АБД, у 6 (8,6 %) больных установлен буллезный пемфигоид Левера, приобретенный буллезный эпидермолиз диагностирован у 4 (5,7 %) пациентов.

Медиана среднего возраста для мужчин, больных АБД, составила 57 лет ($46,5 \div 72,5$), для женщин – 66 лет ($53,5 \div 73,0$). Следует отметить, что каждый второй больной АБД (30 чел., 42,8 %) был трудоспособного возраста: каждый второй мужчина с АБД был молодого и среднего возраста, каждая четвертая женщина была трудоспособного возраста ($p < 0,05$) (таблица 1).

Таблица 1 – Гендерные показатели больных исследуемой группы (n = 70)

Возраст больных исследуемой группы	Пол больных исследуемой группы						р
	муж.		жен.		всего		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
25–44 лет (молодой возраст)	7	10,0	4	5,7	11	15,7	> 0,05
44–60 лет (средний возраст)	11	15,7	11	15,7	22	31,4	> 0,05
60–74 лет (пожилой возраст)	8	11,4	14	20,0	22	31,4	> 0,05
75–90 лет (старческий возраст)	5	7,1	10	14,3	15	21,4	> 0,05
Всего	31	44,3	39	55,7	70	100,0	—

Каждый третий пациент был работающим (21 чел., 30,0 %), девять (12,8 %) больных АБД трудоспособного возраста не работали в связи с заболеванием, что могло быть обусловлено тяжестью АБД, при этом инвалидность у данных пациентов установлена не была. Лишь у 12 (17,1 %) пациентов с АБД установлена стойкая утрата трудоспособности, из них у семи (10,0 %) – инвалидность II группы, у четырех (5,7 %) – III, и у одного больного – I группа инвалидности, при этом АП как причина инвалидности наблюдались лишь у двух больных из 12.

Нуждались в назначении системных ГКС 42 (60,0 %) больных АБД, среди них стероидная терапия была назначена всем больным АП (32 чел., 76,2 %), всем больным буллезным пемфигоидом Левера (6 чел., 14,3 %) и всем пациентам с приобретенным буллезным эпидермолизом (4 чел., 9,5 %).

Среди клинических форм АП как у женщин, так и у мужчин преобладала вульгарная форма (23 чел., 71,9 %). Степень вовлеченности кожных покровов и слизистых оболочек у больных вульгарной формой АП была различной. При дебюте заболевания у каждого третьего мужчины встречалось поражение только лишь кожных покровов (кожа туловища и конечностей, область крупных складок). В группе женщин у каждой второй пациентки наблюдалось поражение только слизистых оболочек ($p < 0,03$) (рисунок 1).

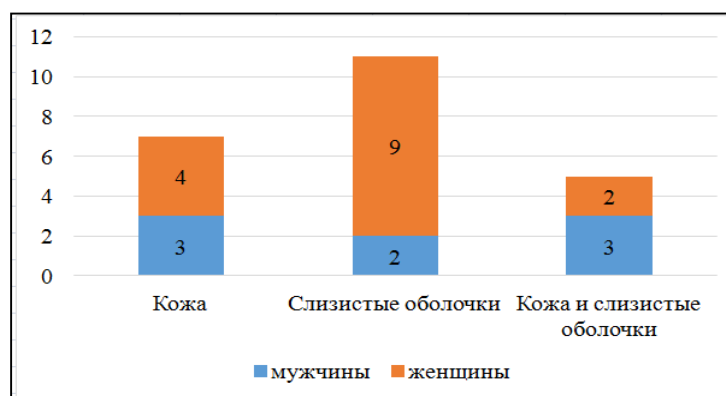


Рисунок 1 – Локализация высыпаний при дебюте заболевания у больных вульгарной формой АП (n = 23), $p < 0,03$

В большинстве случаев как у мужчин, так и у женщин наблюдалось поражение слизистой ротовой полости: у восьми из 15 мужчин и у 12 из 17 женщин соответственно. У двух больных при проведении ЭГДС установлено поражение слизистой оболочки пищевода. Обращает внимание, что у каждого третьего пациента (40,6 %) высыпания на слизистой носа, глаз, пищевода и гениталий не были расценены как проявления АП.

При оценке степени тяжести АП преобладали пациенты со средней и тяжелой степенью тяжести. В группе женщин, согласно индексу V. K. Mahajan, преимущественно встречалась средняя степень тяжести АП, наблюдаемая в семи (21,9 %) случаях, в группе мужчин преобладали пациенты с тяжелой степенью тяжести (7 чел., 21,9 %). При оценке поражения слизистой полости рта, по системе градации АП для слизистой оболочки по A. A. Saraswat, среди женщин преимущественно встречались пациентки с тяжелой степенью тяжести (5 чел., 15,6 %), среди мужчин преобладали больные со средней степенью тяжести поражения слизистых оболочек ($p < 0,05$).

Среди 22 больных герпетиформным дерматитом Дюринга как у мужчин, так и у женщин преобладали пациенты со средней степенью тяжести – 16 (72,7 %) больных. При оценке степени тяжести буллезного пемфигоида, согласно индексу ABSIS, у женщин наблюдалась средняя степень тяжести, у мужчин как средняя, так и тяжелая степени тяжести. У женщин с приобретенным буллезным эпидермолизом встречались легкая, средняя и тяжелая степени тяжести одинаково часто. Среди пациентов с семейной доброкачественной пузырчаткой Хейли-Хейли наблюдались только легкая и средняя степени тяжести дерматоза.

Особенности полиморбидной патологии у больных аутоиммунными буллезными дерматозами. На основании ретроспективного исследования амбулаторных карт и историй болезни 70 больных АБД исследуемой группы, у 57 (81,4 %) из них установлена полиморбидная патология, диагностированная до дебюта буллезного дерматоза. Медиана среднего возраста в группе мужчин, больных АБД, составила 49 лет ($41,5 \div 63,0$), в группе женщин – 56 лет ($45,0 \div 67,5$). У 34 (48,6 %) пациентов исследуемой группы выявлено два и более сопутствующих заболевания.

В структуре патологии внутренних органов заболевания сердечно-сосудистой системы диагностированы у 37 (52,8 %) пациентов, патология желудочно-кишечного тракта зарегистрирована у 29 (41,4 %) больных, эндокринопатии наблюдались у 14 (20,0 %) больных, заболевания костно-мышечной системы встречались у 11 (15,7 %) больных АБД.

Среди 37 пациентов с сердечно-сосудистой патологией у всех больных АБД

выявлена артериальная гипертензия (АГ). В структуре заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у 19 (65,5 %) из 29 больных АБД с патологией ЖКТ диагностированы эндоскопические признаки гастрита. Только у двух больных АБД с жалобами со стороны ЖКТ в анамнезе проведено ЭГДС. У восьми (72,7 %) из 11 больных АБД наблюдался впервые выявленный или ранее установленный остеопороз и остеопения. Лекарственная терапия у этих пациентов, до включения в исследование, состояла из приема НПВС и препаратов кальция. Среди эндокринопатий у восьми (57,1 %) из 14 больных АБД диагностирован сахарный диабет 2 типа, данная патология выявлена до приема системных ГКС. У четырех (28,6 %) пациентов диагностирован аутоиммунный тиреоидит. Заболевания других органов и систем встречались в единичных случаях.

Всем больным АБД рассчитан индекс полиморбидности Чарлсон. Медиана индекса Чарлсон у больных АБД составила 2,5 ($1 \div 3$), риск летального исхода за 10-летний период равен 16,5 %, при этом гендерных различий при сравнении индекса Чарлсон не наблюдалось.

Осложнения базисной медикаментозной терапии у больных аутоиммунными буллезными дерматозами. Все больные АБД получали лечение в соответствии со стандартами оказания специализированной медицинской помощи и федеральными клиническими рекомендациями (РОДВК, 2015). Наибольший удельный вес составили больные, получавшие системные ГКС как в монотерапии (33 чел., 47,2 %), так и в комбинации с другими препаратами базисной терапии АБД (13 чел., 18,6 %). Получали лечение дапсоном 22 (29,9 %) пациента с герпетиформным дерматитом Дюринга, шесть (8,6 %) пациентов с пузырчаткой Гужеро-Хейли-Хейли получали в качестве базовой терапии только топические ГКС.

Все больные АБД ($n = 70$) были поделены на две группы, в первую группу вошли пациенты с акантолитической пузырчаткой, буллезным пемфигоидом, приобретенным буллезным эпидермолизом, принимающие системные ГКС (42 чел., 60,0 %), во вторую группу больные герпетиформным дерматитом Дюринга, семейной пузырчаткой Хейли-Хейли, не принимающие стероидную терапию (28 чел., 40,0 %) (таблица 2).

У каждого второго пациента продолжительность лечения системными ГКС не превышала 3 месяцев, 12 (26,1 %) больных АБД принимали базисную стероидную терапию более года.

После назначения системных ГКС осложнения базисной терапии зафиксированы у 29 (69,0 %) больных АБД. Следует отметить, что достоверно чаще осложнения наблюдались у женщин, получающих высокие дозы системных

ГКС, по сравнению с мужчинами, получающими такую же суточную дозу ГКС ($p < 0,03$).

Таблица 2 – Показатели суточной дозы ГКС у больных исследуемой группы ($n = 70$)

Доза ГКС	Пол больных исследуемой группы						Р
	муж.		жен.		всего		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Больные, не принимающие ГКС	10	14,3	18	25,7	28	40,0	> 0,05
Больные, принимающие ГКС	21	30,0	21	30,0	42	60,0	> 0,05
Низкие дозы (< 7,5 мг/сут.)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	> 0,05
Средние дозы (7,5–30 мг/сут.)	8	19,0	5	11,9	13	31,0	> 0,05
Высокие дозы (30–100 мг/сут.)	11	26,2	14	33,3	25	59,5	> 0,05
Очень высокие дозы (> 100 мг/сут.)	2	4,8	2	4,8	4	9,5	> 0,05
Всего	31	44,3	39	55,7	70	100,0	> 0,05

Среди наиболее часто диагностируемых осложнений ГКС-терапии, первое место занимает синдром Иценко – Кушинга, выявленный у 18 (62,0 %) пациентов АБД. На втором месте среди осложнений находится повышение артериального давления, так вновь выявленной АГ не наблюдалось, однако у 11 (37,9 %) больных наблюдалось отсутствие коррекции АГ разной степени. Среди выявленных осложнений наблюдался высокий удельный вес пациентов (9 чел., 31,0 %) с эндоскопическими признаками эрозивного гастрита. Обращает внимание, что в семи (24,1 %) случаях изменения ЭГДС наблюдались у больных, получающих высокие и очень высокие суточные дозы пероральных ГКС через 3–4 месяца с момента назначения стероидной терапии. Декомпенсация сахарного диабета 2 типа диагностирована у семи (24,1 %) пациентов, в связи, с чем всем больным потребовалась консультация врача-эндокринолога, с целью коррекции дозы сахароснижающих лекарственных средств. Стероидный остеопороз как осложнение терапии ГКС наблюдался у шести (20,7 %) больных АБД, при этом встречался в период от трех до шести месяцев с момента начала приема стероидной терапии.

При сравнении показателей биохимического анализа крови у больных АБД, значение уровня глюкозы, холестерина, липопротеидов низкой и высокой плотности, креатинина было достоверно выше в группе пациентов, получавших стероидную терапию, а также у пациентов данной группы наблюдалось достоверно значимое снижение уровня клубочковой фильтрации.

Всем больным АБД повторно рассчитан индекс полиморбидности Чарлсон.

Медиана индекса Чарлсон в группе больных АБД, не получающих системную ГКС терапию, составила 3 ($1 \div 4$); у пациентов, получающих системные ГКС, медиана была выше и составила 3,5 ($2 \div 5$), что соответствует повышению риска летального исхода до 34,5 % ($p < 0,05$). Следует отметить, что в группе пациентов, получающих системные ГКС, индекс Чарлсон увеличился на единицу, по сравнению с тем, каким он был у пациентов до дебюта АБД и назначения ГКС-терапии, при этом возраст больных в группе, в среднем, увеличился на 6–8 лет.

Качество жизни больных аутоиммунными буллезными дерматозами. У каждого второго пациента исследуемой группы показатель физического здоровья был ниже среднего (38 чел, 54,3 %), а показатель психического здоровья был ниже среднего у каждого третьего пациента (27 чел., 38,5 %).

Установлено, что у неработающих пациентов трудоспособного возраста и пациентов, имеющих стойкую утрату трудоспособности, у больных, получающих системные ГКС, у больных с индексом Чарлсон более 4, показатель физического здоровья регистрировался достоверно ниже, чем у больных соответствующих групп сравнения. Также установлено достоверно значимое снижение значения показателя физического здоровья в зависимости от длительности приема гормональной терапии. Показатель психического здоровья у больных сравниваемых групп практически не отличался и находился в пределах среднего значения (рисунок 2).

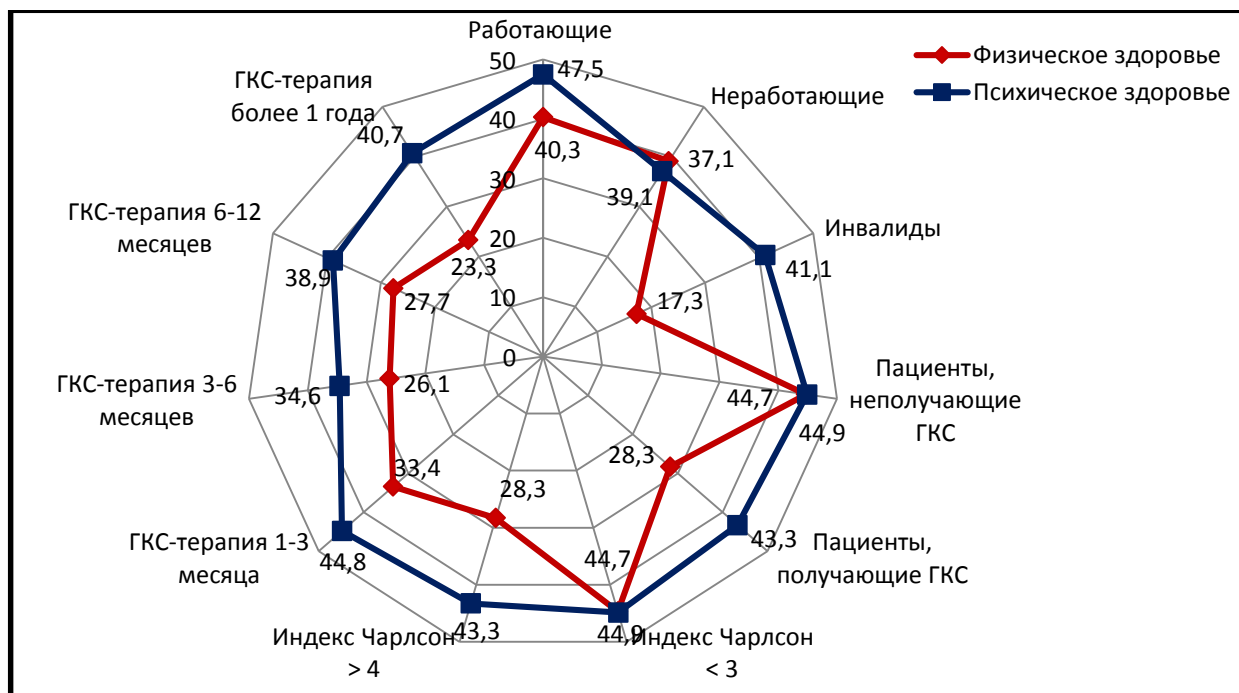


Рисунок 2 – Показатели физического и психического здоровья у больных АБД

Выявлено значительное влияние кожного процесса на снижение качества жизни больных АБД: 65 (92,9 %) пациентов отметили, что наличие высыпаний на коже, болезненность эрозий, зуд и другие симптомы заболевания существенно влияют на физическую и психическую составляющую их качества жизни.

В проведенном исследовании у 72,5 % пациентов с аутоиммунными буллезными дерматозами, после консультации смежных специалистов, наблюдалось улучшение течения соматической патологии. Так, среди 11 больных с осложнением глюкокортикостероидной терапии в виде отсутствия коррекции артериального давления после наблюдения у врача-кардиолога течение АГ удалось стабилизировать, при этом 54,5 % пациентов нуждались в смене антигипертензивных препаратов. Среди больных АБД с осложнениями базисной терапии, в виде декомпенсации сахарного диабета 2 типа и гипергликемии, в 48,2 % случаев потребовалась консультация врача-эндокринолога с целью коррекции симптоматической терапии. При дальнейшем диспансерном наблюдении данных больных повторная консультация врача-эндокринолога проводилась 1 раз в год, при этом декомпенсации сахарного диабета, повышения уровня гликозилированного гемоглобина у больных не наблюдалось.

Среди больных, получающих глюкокортикостероидную терапию, с осложнениями со стороны костно-мышечной системы, в виде стероидного остеопороза и остеопении, 54,5 % пациентам, после консультации врача-ревматолога, проведено лечение бисфосфонатами, 45,5 % – получали препараты кальция и витамин Д3.

По результатам исследования, взяты под диспансерное наблюдение 64 (91,4 %) больных АБД, из них 9 (12,8 %) направлены на медико-социальную экспертизу, при этом трём из них установлена стойкая утрата трудоспособности.

ВЫВОДЫ

1. Среди обследованных пациентов аутоиммунный буллезный дерматоз диагностирован у 42,8 % больных трудоспособного возраста, из них у 60,0 % – мужчин; при этом 12,8 % больных трудоспособного возраста, с неустановленной стойкой утратой трудоспособности, не работали в связи с имеющимся кожным заболеванием; у 40,6 % больных акантолитической пузырьчаткой наблюдалось поражение слизистых оболочек, не расцененное как симптом кожного заболевания.

2. При анализе первичной медицинской документации пациентов с аутоиммунными буллезными дерматозами до возникновения кожного заболевания полиморбидная патология зарегистрирована у 81,4 % больных, при этом у 48,6 % пациентов выявлено два и более сопутствующих заболевания; среди

полиморбидной патологии у больных аутоиммунными буллезными дерматозами наиболее часто наблюдались артериальная гипертензия (52,8 % больных), заболевания желудочно-кишечного тракта (41,4 % пациентов), сахарный диабет 2 типа и остеопороз (11,4 % больных), также у больных установлено высокое значение индекса полиморбидности Чарлсон (2,5), что соответствует 16,5 % риску летального исхода за 10-летний период.

3. У 69,0 % пациентов с аутоиммунными буллезными дерматозами, получающих системные глюкокортикостероиды, диагностированы осложнения стероидной терапии, при этом синдром Иценко – Кушинга наблюдался у 30,4 % пациентов, отсутствие коррекции артериальной гипертензии – у 37,9 % больных, декомпенсация сахарного диабета 2 типа – у 24,1 % лиц, стероидный остеопороз – у 20,7 % больных; у пациентов, получающих системные глюкокортикостероиды, установлено повышение индекса полиморбидности Чарлсон до 3,5 баллов, а также зафиксировано повышение уровня глюкозы, показателей липидного обмена, креатинина; летальный исход зафиксирован у 9,5% больных, получающих стероидную терапию.

4. Влияние симптомов аутоиммунного буллезного дерматоза на снижение качества жизни выявлено у 92,9 % больных, при этом у 54,3 % пациентов показатель физического здоровья был ниже среднего значения, среди них преобладали неработающие больные, инвалиды, пациенты с индексом Чарлсон более 4 баллов, больные, получающие стероидную терапию; также наблюдалось снижение показателя физического здоровья в зависимости от длительности приема стероидной терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Врачу-дерматовенерологу при назначении системной глюкокортикостероидной терапии пациентам с аутоиммунными буллезными дерматозами рекомендуется направлять больных на предварительное лабораторное и инструментальное обследование, консультации смежных специалистов (терапевта, кардиолога, гастроэнтеролога, эндокринолога, ревматолога и других специалистов), в соответствии с имеющейся у них полиморбидной патологией, а также с целью профилактики возможных осложнений базисной терапии у больных аутоиммунными буллезными дерматозами.

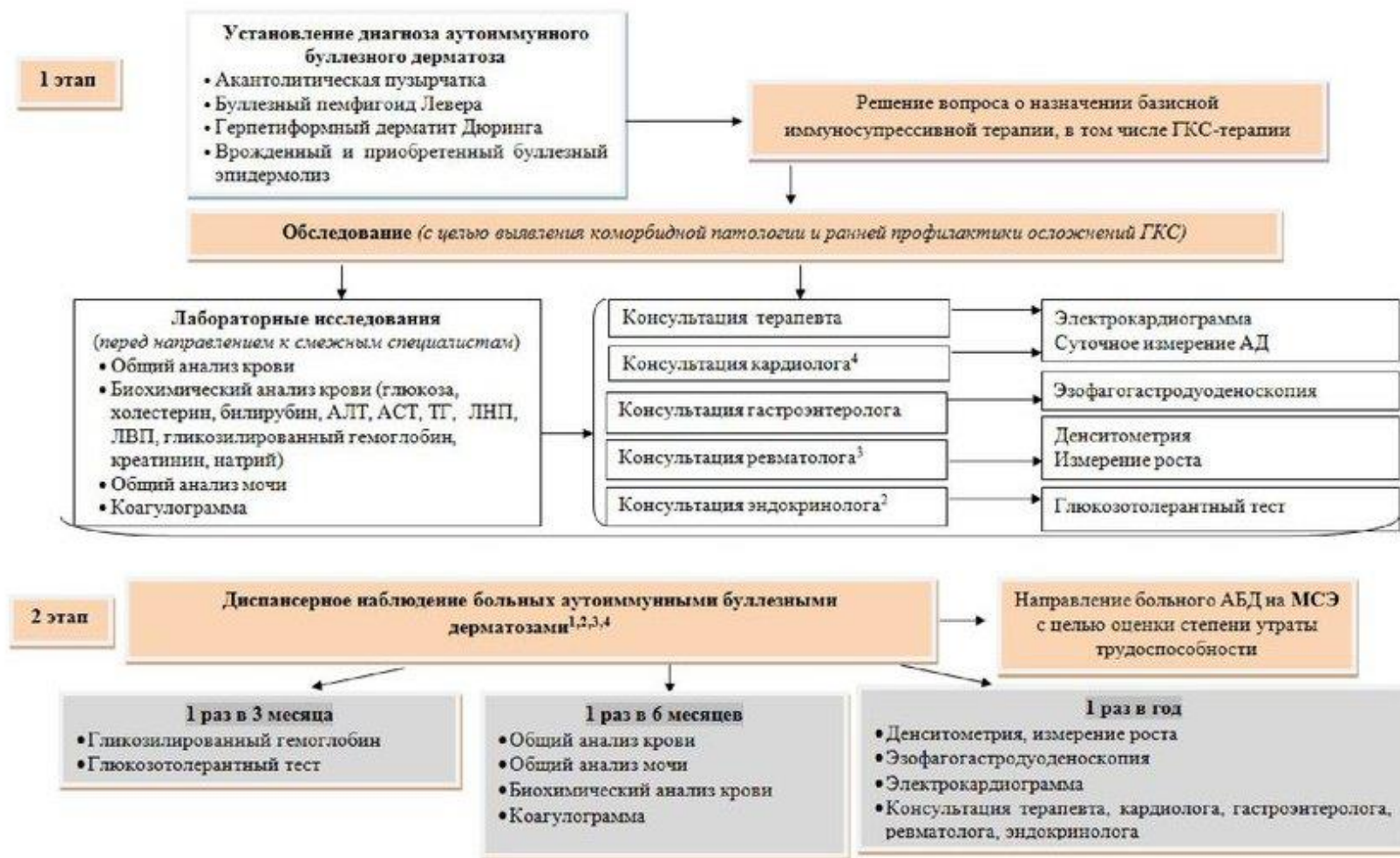
2. При назначении базисной терапии больным аутоиммунными буллезными дерматозами, в связи с наличием полиморбидной патологии и возможным развитием осложнений медикаментозного лечения, в комплекс лабораторного обследования рекомендуется включить оценку общего анализа

крови с лейкоцитарной формулой, определением СОЭ, общего анализа мочи, биохимического анализа крови, с определением уровня глюкозы и гликозилированного гемоглобина, липидного спектра, печеночных трансаминаз, креатинина, а также коагулограмму.

3. Для профилактики декомпенсации соматической патологии и осложнений медикаментозного лечения у больных аутоиммунными буллезными дерматозами к дополнительному инструментальному обследованию, при назначении базисной терапии, целесообразно включить проведение электрокардиограммы, эзофагогастродуоденоскопии, двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, которые назначаются и интерпретируются на консультативном приеме смежных специалистов (терапевта, кардиолога, гастроэнтеролога, эндокринолога, ревматолога, по показаниям и других специалистов).

4. В период диспансерного наблюдения врачу-дерматовенерологу рекомендуется своевременно направлять больного аутоиммунным буллезным дерматозом на медико-социальную экспертизу, с целью определения степени утраты трудоспособности, в связи с наличием полиморбидной патологии и осложнениями медикаментозного лечения, приводящими к значительному снижению качества жизни больных.

5. С целью повышения качества диспансерного наблюдения врачам-дерматовенерологам рекомендуется использовать алгоритм диспансерного наблюдения за больными аутоиммунными буллезными дерматозами, определяющий этапы и преемственность в работе врачей-дерматовенерологов и смежных специалистов (рисунок 3).



1 Федеральные клинические рекомендации по ведению больных пузырчаткой, герпетиформным дерматитом Дюринга, буллезным пемфигоидом, 2015 г. 2 Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», 2017 г. 3 Клинические рекомендации «Диагностика, профилактика и лечение ГКС остеопороза», 2013 г. 4 Клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых», 2016 г.

Рисунок 3 – Алгоритм диспансерного наблюдения за больными аутоиммунными буллезными дерматозами

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Проблемы междисциплинарного взаимодействия при ведении пациентов с аутоиммунными буллезными дерматозами / М. А. Уфимцева [и др., в том числе **Е. П. Гурковская**] // **Проблемы стоматологии.** – 2017. – Т. 13, № 4. – С. 38–43.
2. Паранеопластическая пузырчатка / М. А. Уфимцева [и др., в том числе **Е. П. Гурковская**] // **Клиническая медицина.** – 2017. – Т. 95. – № 3. – С. 278–280.
3. Остеопороз, вызванный длительным приемом глюкокортикостероидов, у больных акантолитической пузырчаткой / М. А. Уфимцева [и др., в том числе **Е. П. Гурковская**] // **Вестник дерматологии и венерологии.** – 2016. – № 3. – С. 56–61.
4. Уфимцева, М. А. К вопросу о современных особенностях течения акантолитической пузырчатки / М. А. Уфимцева, **Е. П. Гурковская** // Санкт-Петербургские дерматологические чтения : тезисы 6-й Российской научно-практической конференции. – Санкт-Петербург, 2012. – С. 43–44.
5. Ютяева, Е. В. Исследование качества жизни больных хроническими дерматозами / Е. В. Ютяева, **Е. П. Гурковская** // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : сборник тезисов 66-й Всероссийской научно-практической конференции. – 2011. – Часть 2. – С. 432–434.
6. **Гурковская, Е. П.** Вторичный стероидный остеопороз у больных акантолитической пузырчаткой / **Е. П. Гурковская**, О. Д. Лесная // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : сборник тезисов 69-ой Всероссийской научно-практической конференции. – Екатеринбург, 2014. – С. 375–377.
7. Глюкокортикостероидный остеопороз у больных акантолитической пузырчаткой / М. А. Уфимцева [и др., в том числе **Е. П. Гурковская**] // Санкт-Петербургские дерматологические чтения : тезисы 10-й юбилейной научно-практической конференции. – Санкт-Петербург, 2016. – С. 131–133.
8. Лесная, О. Д. Паранеопластическая пузырчатка / О. Д. Лесная, М. А. Уфимцева, **Е. П. Гурковская** // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : сборник тезисов 1-й Международной (71-й Всероссийской) научно-практической конференции. – Екатеринбург, 2016. – Т. 2. – С. 1338–1342.
9. Белоногова, А. Р. Акантолитическая пузырчатка с поражением слизистой полости рта / А. Р. Белоногова, **Е. П. Гурковская** // Актуальные

вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : сборник тезисов 2-й Международной (72-й Всероссийской) научно-практической конференции. – Екатеринбург, 2017. – С. 218–223.

10. Акулова, С. А. Коморбидная патология у больных хроническими аутоиммунными буллезными дерматозами / С. А. Акулова, **Е. П. Гурковская** // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения :сборник тезисов 3-й Международной (73-й Всероссийской) научно-практической конференции. – Екатеринбург, 2018. – Т. 1. – С. 249–252.

11. Болезни кожи: атлас / Н. В. Кунгуров [и др., в том числе **Е. П. Гурковская**]; под ред. Н. В. Кунгурова. – Екатеринбург : УрНИИДВиИ, 2014. – 176 с. ISBN 978-5-7525-2935-1

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБД	аутоиммунные буллезные дерматозы
АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АП	акантолитическая пузырьчатка
ГКС	глюкокортикостероиды
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
НПВС	нестероидные противовоспалительные средства
РОДВК	Российское общество дерматовенерологов и косметологов
ЭГДС	эзофагогастродуоденоскопия
ABSI	оценка тяжести аутоиммунных буллезных заболеваний кожи