

ВЕСТНИК

Дагестанской государственной медицинской
АКАДЕМИИ



2019

№ 1(30)

**НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ**

Журнал «Вестник Дагестанской государственной медицинской академии» включен в Перечень российских рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук (<http://vak.ed.gov.ru/87>)

Издается с 2011 года
ежеквартально

Территория распространения:

Российская Федерация

Зарегистрирован в Федеральной

службе по надзору в сфере

связи, информтехнологий и

массовых коммуникаций

(РОСКОМНАДЗОР)

ПИ № ФС 77-67724

от 10.11.2016 г., в НЭБ (Научной

электронной библиотеке) на

сайте www.elibrary.ru, в базе

данных РИНЦ (Российского

индекса научного цитирования)

на основании лицензионного

договора № 50-02/2012

от 27.02.2012 г.

ISSN 2226-4396

Зав. редакцией: Н.Т.Рагимова

Научный редактор:

И.Г. Ахмедов, д.м.н., доцент

Ответственный редактор:

С.А. Магомедова, к.м.н., доцент

Ответственный за рекламу:

С.З. Османов

Перевод: С.Ш. Заирбекова

Технические редакторы:

З.И. Гусейнова, У.С. Алибекова,

З.У. Мусаева

Цена свободная

Тираж: 2000 экз.

Дата выхода в свет: 25.03.2019 г.

Подписной индекс

по каталогу российской прессы

«Почта России»: 51399

Адрес редакции и издательства:

367000, Россия, г. Махачкала,

пл. Ленина, 1, ДГМУ

Телефоны: 8(8722) 68-20-87;

8(8722) 67-49-03

Факс: 8(8722) 67-49-03

Отдел рекламы: 8(8722) 68-20-87

Редакция не несет

ответственности

за содержание рекламных

материалов, правильность

адресных данных.

Перепечатка текстов и

фотографий запрещена

без письменного разрешения

редакции.

E-mail: vestnikdigma@yandex.ru

Web-page: vestnikdigma.ru

ВЕСТНИК ДАГЕСТАНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ, № 1 (30), 2019

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР – д.м.н., проф. Д.Р. АХМЕДОВ

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА – д.м.н., проф. Н.У. ЧАМСУТДИНОВ

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ – д.м.н., проф. Д.А. ШИХНЕБИЕВ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

А.-Г.Д. АЛИЕВ, д.м.н., проф.

(Махачкала, Россия)

А.М. АЛИСКАНДИЕВ, д.м.н., проф.

(Махачкала, Россия)

Г.Р. АСКЕРХАНОВ, д.м.н., проф.

(Махачкала, Россия)

Н.И. БРИКО, д.м.н., проф., акад. РАН

(Москва, Россия)

С.А. БУЛГАКОВ, д.м.н., проф.

(Москва, Россия)

Р.М. ГАЗИЕВ, д.м.н., проф.

(Махачкала, Россия)

Х.М. ГАЛИМЗЯНОВ, д.м.н., проф.

(Астрахань, Россия)

В.Н. ГОРОДИН, д.м.н., доцент

(Краснодар, Россия)

К.Г. ГУРЕВИЧ, д.м.н., проф.

(Москва, Россия)

М.Д. ДИБИРОВ, д.м.н., проф.

(Москва, Россия)

О.М. ДРАПКИНА, д.м.н., проф.

(Москва, Россия)

З.М. ЗАЙНУДИНОВ, д.м.н., проф.

(Москва, Россия)

М.Р. ИВАНОВА, д.м.н., проф.

(Нальчик, Россия)

А.М. ИДАРМАЧЕВ, д.м.н., проф.

(Махачкала, Россия)

М.И. ИСМАИЛОВ, д.м.н., проф.

(Махачкала, Россия)

Н.А. КАСУМОВ, д.м.н., проф.

(Баку, Азербайджан)

В.И. КОЗЛОВСКИЙ, д.м.н., проф.

(Витебск, Беларусь)

И.В. МАЕВ, д.м.н., проф., акад. РАН

(Москва, Россия)

С.М. МАМАТОВ, д.м.н., проф.

(Бишкек, Кыргызстан)

С.Н. МАММАЕВ, д.м.н., проф.

(Махачкала, Россия)

А.Т. МАНШАРИПОВА, д.м.н., проф.

(Алматы, Казахстан)

К.А. МАСУЕВ, д.м.н., проф.

(Махачкала, Россия)

Н.Р. МОЛЛАЕВА, д.м.н., доцент

(Махачкала, Россия)

М.С. МУСУРАЛИЕВ, д.м.н., проф.

(Бишкек, Кыргызстан)

Н.С.-М. ОМАРОВ, д.м.н., проф.

(Махачкала, Россия)

Т.О. ОМУРБЕКОВ, д.м.н., проф.

(Бишкек, Кыргызстан)

А.О. ОСМАНОВ, д.м.н., проф.

(Махачкала, Россия)

Л.Я. ПЛАХТИЙ, д.м.н., проф.

(Владикавказ, Россия)

И.М.-К. РАСУЛОВ, д.м.н., доцент

(Махачкала, Россия)

М.З. САИДОВ, д.м.н., проф.

(Махачкала, Россия)

А.А. СПАССКИЙ, д.м.н., проф.

(Москва, Россия)

Ш.Х. СУЛТОНОВ, д.м.н., проф.

(Душанбе, Таджикистан)

А.А. ХАДАРЦЕВ, д.м.н., проф.

(Тула, Россия)

М.А. ХАМИДОВ, д.м.н., проф.

(Махачкала, Россия)

А.Э. ЭСЕДОВА, д.м.н., проф.

(Махачкала, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.А. АБАКАРОВ, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)

С.И. АБАКАРОВ, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

А.А. АБДУЛЛАЕВ, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)

З.А. АБУСУЕВА, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)

А.В. АВЕРЬЯНОВ, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Р.М. АГАЕВ, д.м.н., проф. (Баку, Азербайджан)

Б.Г. АЛЕКЯН, д.м.н., проф., акад. РАН (Москва, Россия)

П.М. АЛИЕВА, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)

Э.Ш. АЛЫМБАЕВ, д.м.н., проф. (Бишкек, Кыргызстан)

Ю.М. АМБАЛОВ, д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)

М.Г. АРБУЛИЕВ, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)

С.Д. АРУТЮНОВ, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Г.Д. АХМЕДОВ, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

С.Ш. АХМЕДХАНОВ, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)

С.М. БЕЗРОДНОВА, д.м.н., проф. (Ставрополь, Россия)

С.А. ВАРЗИН, д.м.н., проф. (С.-Петербург, Россия)

Р.С. ГАДЖИЕВ, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)

Г.А. ГАДЖИМИРЗАЕВ, д.м.н., проф.

(Махачкала, Россия)

Н.Ф. ГЕРАСИМЕНКО, д.м.н., проф., акад. РАН

(Москва, Россия)

Г.К. ГУСЕЙНОВ, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)

С.И. ЕМЕЛЬЯНОВ, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Я.З.ЗАЙДИЕВА, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Д.Г. ИОСЕЛИАНИ, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН

(Москва, Россия)

М.Т. КУДАЕВ, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)

М.М. МАГОМЕДОВ, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

А.Г. МАГОМЕДОВ, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)

М.Ю. МАРЖОХОВА, д.м.н., проф. (Нальчик, Россия)

О.А.-М. МАХАЧЕВ, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)

М.Н. МЕДЖИДОВ, д.м.н., доцент (Махачкала, Россия)

Р.Т. МЕДЖИДОВ, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)

С.-М.А. ОМАРОВ, д.м.н., проф.,

чл.-корр. РАН (Махачкала, Россия)

Д.Г. САИДБЕКОВ, д.м.н., проф. (Рим, Италия)

В.Н. ЦАРЕВ, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

А.М. ХАДЖИБАЕВ, д.м.н., проф. (Ташкент, Узбекистан)

М.Ф. ЧЕРКАСОВ, д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)

И.А. ШАМОВ, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)

М.Ш. ШАМХАЛОВА, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Э.М. ЭСЕДОВ, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)

А.А. ЭЮБОВА, д.м.н., проф. (Баку, Азербайджан)

Н.Д. ЮЩУК, д.м.н., проф., акад. РАН (Москва, Россия)

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

© Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Дагестанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Содержание

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ	
Применение торасемида со стандартным лечением в постинфарктном периоде для профилактики ремоделирования сердца и митральной регургитации И.Б. Ибрагимова, А.А. Абдуллаев, Р.М. Гафурова, У.А. Исламова, А.М. Абдуллаев.....	5
Клинико-иммунологические изменения у больных хроническим панкреатитом и их коррекция на фоне лечения З.С. Нурмагомаева, З.С. Магомедова.....	10
ФТИЗИАТРИЯ	
Влияние человеческого иммуноглобулина на течение раннего послеоперационного периода после пневмонэктомии и частоту осложнений у больных прогрессирующим деструктивным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя С.Н. Пенаги, М.А. Багиров, Г.Н. Можоккина, Е.В. Красникова, Р.Н. Пенаги.....	16
ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ	
Эпидемиологические аспекты эхинококкоза взрослых и детей Астраханской области за 2013–2017 гг. К.Г. Гасанов, Р.С. Аракельян, А.А. Жидовинов, Х.М. Галимзянов, Е.И. Окунская, Г.Л. Шендо.....	23
ХИРУРГИЯ	
Хирургические осложнения сальмонеллеза: анализ серии случаев В.В. Басина, Х.Д. Перадзе, А.К. Авдовская, О.А. Петрова.....	28
ОНКОЛОГИЯ	
Повышение эффективности паллиативного лечения местнораспространенного нерезектабельного рака гортани М. Г. Маджидов.....	34
СТОМАТОЛОГИЯ	
Клинико-функциональные и рентгенологические особенности течения обострения хронического пульпита М.Н. Меджидов.....	38
СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ	
Синдром Стивенса-Джонсона как проявление тяжелой формы лекарственной аллергии: варианты течения (клинические случаи) Д.А. Шихнебиев, В.Р. Мурадова, Э.Д. Шихнабиева.....	42
Нарушение сердечного ритма как фактор риска развития острой мезентериальной ишемии А.А. Атаян, А.Э. Кандауров, А.Н. Косенков, Э.О. Хачатрян, Е.Н. Белых, Е.В. Кирсанова, Т.К. Рудь.....	47
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
Дистанционное ишемическое прекондиционирование: основные механизмы и аспекты применения Б.С. Абдуллаева, С.Ш. Ахмедханов.....	53
Проблема диагностики и лечения семейной средиземноморской лихорадки в Дагестане (обзор литературы и анализ собственного материала) Э.М. Эседов, Р.А. Меджидова, Ф.Д. Ахмедова.....	61
ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ	
Минимальные требования к рукописям, представляемым к публикации в журнале «Вестник Дагестанской государственной медицинской академии» И.Г. Ахмедов.....	67
НОВОСТИ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА.....	
	73
ЮБИЛЕИ	
К 80-летию профессора Сафарова Сахрудина Юсуповича.....	74
К 80-летию профессора Ризаханова Магомеда Ахмедпашаевича.....	75
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ.....	
	77

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

The journal "Bulletin of the Dagestan State Medical Academy" included in the List of Russian peer-reviewed scientific journals recommended by Higher Attestation Commission (HAC) of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation for publication of basic scientific results of dissertations on competition of scientific degrees of doctor and candidate of sciences (<http://vak.ed.gov.ru/87>)

Published quarterly since 2011

Territory distribution:

Russian Federation

Registered with the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Communications

PI № FS 77-67724 from 10.11.2016, in SEL (Scientific Electronic Library) on site: www.elibrary.ru in our database RISC (Russian Index of Scientific Citation) № 50-02/2012, from 27.02.2012, ISSN 2226-4396

Head of Editorial: N.T. Ragimova

Scientific editor.: I.G. Akhmedov, assoc.

Executic editor: S.A. Magomedova, assoc.

Responsible for advertising:

S.Z. Osmanov

Translation: S.Sh. Zairbekova

Technical Editors:

Z.I. Guseinova, U.S. Alibekova,

Z.U. Musaeva

Price: free

Circulation: 2,000 cop.

Date of publication: 25.03.2019

Index Catalog of Russian press

"Mail of Russia": 51399

"The Russian Press": 70144

«Rosprint»: 70825

Editorial office and publisher address:

Lenin sq., 1

367000, Russia, Makhachkala, DSMU

Phone: 8(8722) 68-20-87;

8(8722) 67-49-03

Fax: 8(8722) 67-49-03

Advertising department: 8(8722) 68-20-87

We take no responsibility for the content of advertising material, correct address data.

Reprints of texts and images prohibited without written permission edition.

E-mail: vestnikdigma@yandex.ru

Web-page: vestnikdigma.ru

BULLETIN

OF DAGESTAN STATE MEDICAL ACADEMY,
№ 1 (30), 2019

EDITOR-IN-CHIEF – PROFESSOR D.R. Akhmedov

DEPUTY EDITOR –
PROFESSOR N.U. Chamsutdinov

EXECUTIVE SECRETARY – D.A. Chikhnebiew

EDITORIAL BOARD

A.-G. Aliyev, MD, Prof.

(Makhachkala, Russia)

A.M. Aliskandiev, MD, Prof.

(Makhachkala, Russia)

G.R. Askerkhanov, MD, Prof.

(Makhachkala, Russia)

N.I. Brico, MD, Prof.

(Moscow, Russia)

S.A. Bulgakov, MD, Prof.

(Moscow, Russia)

M.D. Dibirov, MD, Prof.

(Moscow, Russia)

O.M. Drapkina, MD, Prof.

(Moscow, Russia)

A.E. Esedova, MD, Prof.

(Makhachkala, Russia)

Kh.M. Galimzyanov, MD,

Prof. (Astrakhan, Russia)

R.M. Gaziyeu, MD, Prof.

(Makhachkala, Russia)

V.N. Gorodin, MD, ass. Prof.

(Krasnodar, Russia)

K.G. Gurevich, MD, Prof.

(Moscow, Russia)

A.M. Idarmachev, MD, Prof.

(Makhachkala, Russia)

M.I. Ismailov, MD Prof.

(Makhachkala, Russia)

M.R. Ivanova, MD, Prof.

(Nalchik, Russia)

N. A.-O. Kasumov, MD, Prof.

(Baku, Azerbaijan)

A.A. Khadartsev, MD, Prof.

(Tula, Russia)

M.A. Khamidov, MD, Prof.

(Makhachkala, Russia)

V.I. Kozlovsky, MD, Prof.

(Vitebsk, Belarus)

S.M. Mamatov, MD, Prof.

(Bishkek, Kyrgyzstan)

S.N. Mammaev, MD, Prof.

(Makhachkala, Russia)

A.T. Mansharipova MD, Prof.

(Almaty, Kazakhstan)

K.A. Masuev, MD, Prof.

(Makhachkala, Russia)

I.V. Mayev, MD, Prof.

(Moscow, Russia)

N.R. Mollayeva, MD, Prof.

(Makhachkala, Russia)

M.S. Musuraliev, MD, Prof.

(Kyrgyzstan, Bishkek)

N.S.-M. Omarov, MD, Prof.

(Makhachkala, Russia)

T.O. Omurbekov, MD, Prof.

(Bishkek, Kyrgyzstan)

A.O. Osmanov, MD, Prof.

(Makhachkala, Russia)

L.Ya. Plahty, MD, Prof.

(Vladikavkaz, Russia)

I.M. Rasulov, MD, ass. Prof.

(Makhachkala, Russia)

M.Z. Saidov, MD, Prof.

(Makhachkala, Russia)

A.A. Spassky, MD, ass. Prof.

(Moscow, Russia)

Sh.R. Sultonov, MD, Prof.

(Tajikistan, Dushanbe)

Z.M. Zainudinov, MD, Prof.

(Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

A.A. Abakarov, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)

S.I. Abakarov, MD, Prof. (Moscow, Russia)

A.A. Abdullayev, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)

Z.A. Abusuyeva, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)

R.M.-O. Agayev, MD, Prof. (Baku, Azerbaijan)

S.Sh. Akhmedkhanov, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)

G.D. Akhmedov, MD, Prof. (Moscow, Russia)

B.G. Alekhanov, MD, Prof. (Moscow, Russia)

P.M. Aliyeva, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)

E.Sh. Alymbaev, MD, Prof. (Bishkek, Kyrgyzstan)

Yu.M. Ambalov, MD, Prof. (Rostov-on-Don, Russia)

M.G. Arbuliev, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)

S.D. Arutyunov, MD, Prof. (Moscow, Russia)

A.V. Averyanov, MD, Prof. (Moscow, Russia)

S.M. Bezrodnova, MD, Prof. (Stavropol, Russia)

M.F. Cherkasov, MD, Prof. (Rostov-on-Don, Russia)

S.I. Emelyanov, MD, Prof. (Moscow, Russia)

E.M. Esedov, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)

A.A. Eyubova, MD, Prof. (Baku, Azerbaijan)

G.A. Gadzhimirzaev, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)

R.S. Gadzhiev, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)

N.F. Gerasimenko, MD, Prof. (Moscow, Russia)

G.K. Guseynov, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)

D.G. Ioseliani, MD, Prof. (Moscow, Russia)

A.M. Khadzibayev, MD, Prof. (Tashkent, Uzbekistan)

M.T. Kudaev, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)

M.M. Magomedov, MD, Prof. (Moscow, Russia)

A.G. Magomedov, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)

O.A. Makhachev, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)

M.Yu. Marzhokhova, MD, Prof. (Nalchik, Russia)

M.N. Medzhidov, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)

R.T. Medzhidov, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)

S.-M.A. Omarov, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)

D.G. Saidbegov, MD, Prof. (Rome, Italy)

M.Sh. Shamkhalova, MD, Prof. (Moscow, Russia)

I.A. Shamov, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)

V.N. Tsarev, MD, Prof. (Moscow, Russia)

S.A. Varzin, MD, Prof. (St. Petersburg, Russia)

N.D. Yushchuk, MD, Prof. (Moscow, Russia)

Ya.Z. Zaidieva, MD, Prof. (Moscow, Russia)

FOUNDER AND PUBLISHER

© Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Dagestan State Medical University"
Ministry of Health of the Russian Federation

Contents

INTERNAL MEDICINE

Use of torasemide with standard treatment after myocardial infarction for the prevention of cardiac remodeling and mitral regurgitation I.B. Ibragimova, A.A. Abdullaev, R.M. Gafurova, U.A. Islamova, A.M. Abdullaev	5
Clinico-immunological changes in patients with chronic pancreatitis and their correction in the course of therapy Z.S. Nurmagomaeva, Z.S. Magomedova.....	10

PHTHISIATRY

The effect of human immunoglobulin on the course of the early postoperative period after pneumonectomy and the incidence of complications in patients with progressive destructive pulmonary tuberculosis with multidrug-resistant pathogen S.N. Penagi, M.A. Bagirov, G.N. Mozhokina, E.V. Krasnikova, R.N. Penagi.....	16
---	----

INFECTIOUS DISEASES

Epidemiological aspects of echinococcosis of adults and children of Astrakhan region for 2013 – 2017 K.G. Gasanov, R.S. Arakelyan, A.A. Zhidovinov, Kh. M. Galimzyanov, E.I. Okunskaya, G.L. Shendo.....	23
---	----

SURGERY

Surgical complications of salmonella V.V. Basina, Kh.D. Peradze, A.K. Avdovskaya, O.A. Petrova.....	28
--	----

ONCOLOGY

Improving the effectiveness of palliative treatment of locally advanced unresectable laryngeal cancer M.G. Madzhidov.....	34
--	----

DENTISTRY

Clinical and functional and radiological features of the exacerbation of chronic pulpitis M.N. Medzhidov	38
---	----

CASE STUDY

Stephens-Johnson's syndrome as manifestation of a severe form of a medicinal allergy: current options (clinical cases) D.A. Shiknebieva, V.R. Muradova, E.D. Shiknabieva	42
Heart rhythm disorder as a risk factor for acute mesenteric ischemia A.A. Atayan, A.E. Kandaurov, A.N. Kosenkov, E.O. Khachatryan, E.N. Belykh, E.V. Kirsanova, T.K. Rud.....	47

LITERATURE REVIEW

Remote ischemic preconditioning main mechanisms and aspects of application B.S. Abdullaeva, S.Sh. Akhmedkhanov.....	53
The problem of diagnosis and treatment of Familial Mediterranean fever in Dagestan (literature review and analysis of own material) E.M. Esedov, R.A. Medzidova, F.D. Akhmedova.....	61

INFORMATION MATERIALS

Minimum requirements for manuscripts submitted for publication in the journal "Vestnik Dagestan State Medical Academy" I.G. Ahmedov.....	67
---	----

NEWS OF DISSERTATION COUNCIL OF DAGESTAN STATE MEDICAL

UNIVERSITY	73
-------------------------	----

JUBILEE

On the 80th anniversary of Professor Sakhrudin Yusupovich Safarov.....	74
On the 80th anniversary of Professor Magomed Akhmedpashaevich Rizakhanov.....	75

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS	77
---------------------------------------	----

УДК 616.127-005.8-084:615.228

Применение торасемида со стандартным лечением в постинфарктном периоде для профилактики ремоделирования сердца и митральной регургитации**И.Б. Ибрагимова¹, А.А. Абдуллаев¹, Р.М. Гафурова¹, У.А. Исламова¹, А.М. Абдуллаев²**¹ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Махачкала;²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» МЗ РФ, Москва**Резюме**

84 пациента с митральной регургитацией в постинфарктном периоде были рандомизированы в две группы. В первой группе из 39 пациентов применялось стандартное лечение (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, небиволол, периндоприл, розувастатин, по показаниям – нитраты и другие препараты) в течение 6 месяцев, во второй – 45 пациентов дополнительно получали петлевой диуретик торасемид. Эффективность лечения контролировали эхокардиографическим исследованием ремоделирования сердца до и после лечения. В первой группе показатели индексов сферичности (ИС) и относительной толщины стенки (ОТС) левого желудочка (ЛЖ), систолического миокардиального стресса (СМС) статистически не значительно улучшились. Во второй группе ИС уменьшился статистически значимо ($p < 0,001$), увеличился индекс ОТС ЛЖ на 16,3 % и уменьшился СМС на 7,8 % ($p > 0,05$).

Ключевые слова: митральная регургитация, постинфарктный период, ремоделирование сердца, торасемид, эхокардиография.

Use of torasemide with standard treatment after myocardial infarction for the prevention of cardiac remodeling and mitral regurgitation**I.B. Ibragimova, A.A. Abdullaev, R.M. Gafurova, U.A. Islamova, A.M. Abdullaev**

FSBEI HE «Dagestan State Medical University» MH RF, Makhachkala;

FSBI «National Medical Research Center for Preventive Medicine» MH RF, Moscow

Summary

84 patients with mitral regurgitation in the post-infarction period were randomized into two groups. In the first group of 39 patients, standard treatment was used (acetylsalicylic acid, clopidogrel, nebivolol, perindopril, rosuvastatin, according to indications - nitrates and other drugs) for 6 months, in the second - 45 patients additionally received a loop diuretic torasemide. The efficacy of the treatment was monitored by echocardiographic examination of cardiac remodeling before and after treatment. In the first group, the indices of sphericity (IS) and relative wall thickness (RWT) of the left ventricle (LV), systolic myocardial stress (SMS) statistically not significantly improved. In the second group, IS decreased statistically significantly ($p < 0.001$), the LV RWT index increased by 16.3%, and SMS decreased by 7.8% ($p > 0.05$).

Key words: mitral regurgitation, post-infarction period, cardiac remodeling, torasemide, echo-cardiography.

Введение

Постинфарктный период у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) относится к её стабильной форме, однако дестабилизации способствует гиперактивность гормональных систем сердца: симпато-адреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой и минералокортикоидной. Стандартное лечение (ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, бета-адреноблокаторы и антагонисты минералокортикоидных гормонов при хронической сердечной недостаточности – ХСН) в этом периоде направлено на уменьшение гиперактивности этих систем [8].

Немаловажное значение имеют структурные изменения в сердце с наличием поражённых атеросклерозом артерий, постинфарктного рубца с истончением стенки левого желудочка (ЛЖ) и расширением его полости, и в том числе – изменений клапанного аппарата сердца, часто приводящего к постинфарктной митральной регургитации (ПМР). Этому способствует изменение структуры миокарда и клапанная дисфункция без изменений створок самого клапана. Постинфарктный кардиосклероз вызывает выраженную перегрузку ЛЖ и расширение клапанного фиброзного кольца, что часто наблюдается при перегрузке артериальной гипертензией (АГ). При расширенном митральном кольце происходит недостаточное смыкание створок клапана и возникает относительная недостаточность митрального клапана [1, 2].

Асинхронизм и нарушение сократимости миокарда приводят к неполноте закрытия створок при отсутствии изменений структуры клапана и его хорд [13, 14]. Размер, локализация и глубина поражения миокарда определяют тяжесть регургитации и выраженность клинических проявлений. ПМР у

Для корреспонденции:

Ибрагимова Изумруд Бадиловна – ассистент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

E-mail: ibragimovaizumrud@gmail.com

Тел.: 89285102030

Статья поступила 11.01.2019 г., принята к печати 20.02.2019 г.

27% пациентов вызывает структурные изменения клапана и увеличение объема левого предсердия, что подчеркивает степень ее тяжести [3].

Добавление антагонистов минералокортикоидных гормонов к базисной терапии ХСН (бета-адреноблокаторы - БАБ, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента - ИАПФ и диуретики) снижает общую и сердечно-сосудистую смертность у пациентов с ХСН [7].

Медикаментозной профилактике и прогрессированию ПМР и обусловленного ею адаптивного и дезадаптивного постинфарктного ремоделирования сердца посвящено мало работ. Поиск новых возможностей для этого с использованием торасемида – петлевого диуретика у пациентов с ПМР является новым актуальным направлением в профилактике прогрессирования ПМР и развития ХСН.

Цель исследования: выявление эффективности торасемида в профилактике развития постинфарктной митральной регургитации и дезадаптивного ремоделирования сердца у пациентов, перенесших Q-инфаркт миокарда (Q-ИМ).

Материал и методы

При выполнении исследования соблюдены стандарты надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципы Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ. Перед началом исследования все участники подписали письменное информированное согласие.

В открытое проспективное рандомизированное исследование вошли результаты полугодового динамического наблюдения на базе муниципальной поликлиники №4 г. Махачкалы и кардиологического отделения ГБУ РД "Республиканская клиническая больница – Центр специализированной экс-

тренной медицинской помощи" (Махачкала) у 84 пациентов, перенесших Q-ИМ в 2014-2017гг. Его диагностировали на основании выявления маркера некроза миокарда тропонина I с использованием тест-планшетов фирмы ACON – США в сочетании с характерной для ишемического повреждения сердца клинической картиной, или с ЭКГ-данными (патологический зубец Q или комплекс QS; подъем сегмента RS-T $\geq 0,2$ mV в двух грудных или $\geq 0,1$ mV в стандартных отведениях), или с ЭхоКГ - признаком (локальный акинез миокарда ЛЖ).

Критерии включения пациентов в исследование: а) верифицированный Q-ИМ 15-18-дневной давности с ПМР (+ или ++); б) возраст <60 лет; в) добровольное информированное письменное согласие пациента на участие в исследовании. **Критерии невключения в исследование:** а) повторный и не-Q-ИМ; б) фракция выброса ЛЖ <40%; в) сопутствующие хронические обструктивные болезни легких и хронические болезни других систем; г) внутрижелудочковые блокады сердца; д) фибрилляция предсердий; е) клапанные пороки сердца; ж) частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое более 100 в 1 мин; з) невозможность проспективного наблюдения; и) участие в другом исследовании. **Критерии исключения из исследования:** а) отказ от продолжения исследования и лечения; б) появление побочных действий лекарственных препаратов; в) отсутствие приверженности к лечению.

В течение первых трёх дней постстационарного этапа (12-15-й дни болезни) пациенты методом случайных чисел были рандомизированы в две группы (табл. 1), в которых чаще имели место стенокардия, гиперхолестеринемия, курение, АГ, нарушения ритма сердца и сахарный диабет. По большинству признаков (пол, возраст, характер поражения миокарда, фоновые и сопутствующие заболевания) группы были адекватными для сравнения.

Таблица 1

Клиническая и лабораторная характеристика групп исследования

Показатель	1-я группа (n =39)	2-я группа (n=45)
Мужчины, %	82	89
Средний возраст, годы (M±m)	53,9±1,8	52,6±0,9
Продолжительность ИБС, лет (M±m)	5,4±1,9	5,3±2,1
Курение, %	57,3	54,8
АГ (всего), %	42,4	47,3
– 1-я ст	20,1	17,8
– 2-я ст	29,3	32,5
– 3-я ст	4,4	4,9
Сахарный диабет, %	19,1	16,7
ИМТ, % – 25-30 кг/м ²	35,9	39,8
Гиперхолестеринемия, %	59,8	64,5
Низкая физическая активность, %	39,2	41,3
Стенокардия, %: – I-II ФК	9,9	63,1
– III-IV ФК	8,8	7,1
Аритмии (всего), %	28,5	31,3
Экстрасистолия, %	23,5	26,6

В контрольной 1-й группе из 39 пациентов применяли стандартное лечение, включавшее ацетилсалициловую кислоту (Аспирин-кардио, Bayer,

Германия) – 100 мг/сут, клопидогрел (Клопидекс, Belupo, Хорватия) – 75 мг/сут, небиволол (Бинелол, Belupo, Хорватия) – 5 мг/сут, периндоприл (Преста-

риум А, Servier, Франция) – 5 мг/сут, розувастатин (Мертенил, Gedeon Richter, Венгрия) – 10-20 мг/сут и по показаниям – нитраты и другие препараты. Испытуемая 2-я группа из 45 пациентов отличалась от контрольной лечением торасемидом (Бритомар, Takeda, Япония) в дозе 5 мг/сут в дополнение к стандартному лечению. Суточные дозы препаратов в обеих группах при необходимости титровали до достижения ЧСС в покое 50-65 в 1 мин и артериального давления – 110/70-140/90 мм рт. ст.

Через 6 мес. лечения оценивали результаты общеврачебного и лабораторных методов, состояние систолической и диастолической функций сердца методом ЭхоКГ аппаратом «Vivid-7» по стандартной методике с использованием рекомендаций Американского ЭхоКГ-общества (Sahn) в динамике. Измеряли толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки (ТЗС) ЛЖ. Рассчитывали по методике Simpson следующие показатели: конечные систолический и диастолический размеры (КСР и КДР) и объемы (КСО и КДО) ЛЖ, ударный объем (УО) и фракцию выброса ЛЖ. Для оценки развития ремоделирования ЛЖ рассчитывались индекс сферичности (ИС) ЛЖ по методу G. Mitchel, et al. [11], систолический миокардиальный стресс (СМС) ЛЖ по формуле: $0,334 \times \text{САД} \times \text{КСР}_{\text{ЛЖ}} / \text{ТЗС} \times \text{ЛЖ} \times [1,0 + (\text{ТЗС} \times \text{ЛЖ} / \text{КСР}_{\text{ЛЖ}})]$ дин/см². По формуле $(\text{ТМЖП} + \text{ТЗС} \times \text{ЛЖ}) / \text{КДР} \times \text{ЛЖ}$ рассчитывалась относительная толщина стенок (ОТС) ЛЖ (2H/D), за повышение которой принимались значения 0,45 и более.

В повторном обследовании через 6 мес. приняли участие 36 пациентов 1-й и 43 – 2-й групп наблюдения. За весь период наблюдения посеще-

ние клиники прекратили пять пациентов (умер один, по другим причинам – четверо).

Полученные первичные данные подвергались математической обработке на компьютере с использованием электронных таблиц Excel фирмы Microsoft и пакета программ статистической обработки STATISTICA 6.0 for Windows фирмы StatSoft, Inc. (США). Выбор методов статистической обработки определялся характером распределения признаков, типом данных и дизайном исследования. Результаты представлены в виде средних значений и стандартной ошибки средней (M±m). Для сравнения двух независимых групп по одному признаку использовали U-критерий Манна-Уитни, для зависимых – t-критерий Вилкоксона. Статистическую значимость различий или эффект сдвига, обусловленный лечением, оценивали на уровне $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Через 6 мес. стандартного лечения (табл. 2) в 1-й группе ЭхоКГ-показатели, определяющие развитие ремоделирования сердца (ИС ЛЖ, СМС и индекс ОТС ЛЖ), статистически не значительно улучшились ($p > 0,05$). Во 2-й группе при 6-месячном лечении торасемидом ИС уменьшился статистически значимо ($p < 0,001$), увеличился индекс ОТС ЛЖ на 16,3 % и уменьшился СМС на 7,8 % ($p > 0,05$). Митральная регургитация прогрессировала у меньшего числа пациентов при применении в комплексном лечении торасемида (у 12 пациентов в контрольной и у 7 пациентов в испытываемой группе).

Таблица 2

Показатели ремоделирования сердца у пациентов с постинфарктной митральной регургитацией после лечения (M±m)

Показатель	1-я группа (n =39)			2-я группа (n =45)		
	Исходно	Через 6 мес.	% изменения	Исходно	Через 6 мес.	% изменения
Индекс сферичности ЛЖ	0,92±0,01	0,94±0,01	+2,2	0,75±0,02	0,70±0,02****	-6,7
Систолический миокардиальный стресс ЛЖ, дин/см ²	181,2±3,9	183,0±4,9	+1,0	179,9±9,8	168,4±11,1	-7,8
Индекс относительной толщины стенок ЛЖ	0,36±0,01	0,34±0,02	-5,6	0,36±0,03	0,42±0,04	+16,3

Примечание: **** P < 0,001 – достоверность изменений относительно контрольной группы, другие результаты статистически не значимы ($p > 0,05$)

В раннем постинфарктном периоде процесс ремоделирования сердца имеет адаптивно-компенсаторный характер и зависит не только от размеров и локализации очага некроза, но и от состояния перинфарктной зоны. Однако гиперактивность симпато-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем в последующем способствуют развитию дезадаптивного ремоделирования ЛЖ, что требует своевременного адекватного медикаментозного вмешательства для профилактики событий, определяющих качество жизни и прогноз больных. В нашем исследовании предпринята попытка предотвращения дезадаптивного ремоделирования сердца использованием торасемида в первые 6 мес. после выписки из стационара паци-

ентов с ПМР, перенесших Q-ИМ. Этот период считается наиболее опасным для пациентов с ИМ [8].

Предикторами развития ПМР являлись площадь между створками митрального клапана и площадь митрального кольца [9]. У мужчин к ПМР чаще приводит локальное постинфарктное ремоделирование, для женщин более характерно глобальное ремоделирование с дилатацией митрального кольца [5]. У пациентов с ХСН торасемид способен влиять на различные этапы синтеза коллагена, приводящие к уменьшению экспрессии лизилоксидазы и к замедлению прогрессирования фиброза миокарда [6,10].

Торасемид в сочетании с ИАПФ предупреждает симпатическое воздействие на сердце и его ре-

моделирование [4], чем можно объяснить выявленное нами при холтеровском мониторинге уменьшение числа эпизодов ишемии миокарда и регистрации нарушений ритма сердца при добавлении к стандартному лечению торасемида. В клиническом исследовании Rogers, et al. (2011) убедительно продемонстрировали, что добавление антагонистов альдостерона к стандартному лечению ХСН (бета-адреноблокаторы, ИАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина) снижает общую и сердечно-сосудистую смертность у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ и симптомами ХСН [12].

Данное сочетание медикаментозных средств нами выбрано также с учетом его доступности для длительного амбулаторного применения, что определяет приверженность пациентов лечению. В нашем исследовании у трех пациентов имела место артериальная гипотензия и у двоих – головокружения, которые прошли после уменьшения дозы торасемида до 2,5 мг/сут.

Полученные нами результаты исследования ЭхоКГ-параметров свидетельствуют о том, что использованная комбинация лекарств способна предупредить развитие дезадаптивного ремоделирования ЛЖ в большей степени, чем при стандартном лечении без торасемида. Изучение эффективности и безопасности применения торасемида у отдельных категорий пациентов, в частности у пациентов с перенесенным ИМ и развитием ПМР и ХСН, будет способствовать расширению области использования этого препарата и снижению заболеваемости и смертности пациентов.

Заключение

Использование торасемида в сочетании со стандартным лечением у пациентов с митральной регургитацией в постинфарктном периоде способствует предупреждению дезадаптивного ремоделирования сердца (уменьшение индекса сферичности и систолического миокардиального стресса, увеличение индекса относительной толщины стенок ЛЖ). Митральная регургитация прогрессирует у меньшего числа пациентов при применении в комплексном лечении торасемида (у 12 пациентов в контрольной и у 7 пациентов в испытываемой группе).

Литература

1. Абдуллаев А.А., Ибрагимова И.Б., Исламова У.А. и др. Торасемид в профилактике прогрессирования митральной регургитации и хронической сердечной недостаточности в постинфарктном периоде // Российский кардиологический журнал. 2018. № 5(23). С. 97-102.
2. Гуревич М.А., Кузьменко Н.А. Недостаточность митрального клапана неревматической этиологии: вопросы патогенеза, клинической и инструментальной диагностики // Русский медицинский журнал. 2017. № 4. С. 279-281.
3. Желнов В.В., Комарова И.С., Щеглова Ю.М. и др. Регургитационное ремоделирование левого предсердия у пациентов с инфарктом миокарда и ишемической митральной регургитацией // Сердце. 2012. № 4 (66). С. 204-207.

4. Жиров И.В., Горюнова Т.В., Осмоловская Ю.Ф. и др. Торасемид медленного высвобождения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Эффективная фармакотерапия. 2014. № 25. С. 18-23.
5. Кузнецов В.А., Ярославская Е.И., Пушкарев Г.С. и др. Хроническая митральная регургитация у женщин с ИБС и постинфарктным кардиосклерозом // Российский кардиологический журнал. 2013. № 2(100). С. 18-23.
6. Перепеч Н.Б. Патогенетическая терапия хронической сердечной недостаточности: позиция торасемида // Системные гипертензии 2015. № 3 (12). С. 56-62.
7. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) // Russ. J. Cardiol. 2017. V. 1(141). P. 7-81.
8. ESC S. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevate // Rus. J. of Cardiology. 2018. N 5. P. 103-158.
9. Kron I.L., Hung J., Overbey J.R. et al. Predicting recurrent mitral regurgitation after mitral valve repair for severe ischemic mitral regurgitation // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2015. V. 149, N 3. P. 752-762.
10. Messaoudi S., Gravez B., Tarjus A. et al. Aldosterone-specific activation of cardiomyocyte mineralocorticoid receptor in vivo // Hypertension. 2013. V. 61. P. 361-367.
11. Mitchell G.F., Pfeffer M.A. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: progression toward heart failure // Heart Failure. 1992. V. 8. P. 55-69.
12. Rogers J.K., McMurray J.J.V., Pocock S.J. et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms: analysis of repeat hospitalizations // Circulation. 2012. V. 126, N 9. P. 2317-2323.
13. Silbiger J.J. Mechanistic insights into ischemic mitral regurgitation: echocardiographic and surgical implications // J. Am. Soc. Echocardiogr. 2011. V. 24, N 7. P. 707-719.
14. Vahanian A., Alfieri O., Andreotti F. [et al.] // Guidelines for the management of valvular heart disease (version 2012) // Eur. Heart. J. 2012. V. 33. P. 2451-2496.

References

1. Abdullaev A.A., Ibragimova I.B., Islamova U.A. i dr. Torasemid v profilaktike progressirovaniya mitral'noy regurgitacii I hronicheskoy serdechnoi nedostatochnosti v postinfarktnom periode [Torasemide in the prevention of progression of mitral regurgitation and chronic heart failure in the post-infarction period] // Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal 2018. № 5(23). S. 97-102.
2. Gurevich M.A., Kuz'menko N.A. Nedostatochnost' mitral'nogo klapana nerevmaticheskoy etiologii [Lack of mitral valve of non-rheumatic etiology: issues of pathogenesis, clinical and instrumental diagnostics]: voprosi patogeneza, klinicheskoy I instrumentalnoy diagnostiki // RMZH 2017. № 4. S. 279-281.
3. Zhelnov V.V., Komarova I.S., Scheglova U.M. i dr. Regurgitacionnoe remodelirovanie levogo predserdiya u pacientov s infarktom miokarda I ischemicheskoy mitral'noy regurgitaciyey [Regurgitacional remodeling of the left atrium in patients with myocardial infarction and ischemic mitral regurgitation] // Serdce 2012. № 4 (66). S. 204-207.
4. Zhiron I.V., Goryunova T.V., Osmolovskaya U.F. i dr. Torasemid medlennogo visvobozhdeniya u pacientov s hronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu [Torase-

- ...mide slow release in patients with chronic heart failure] // *Effectivnaya farmakoterapiya* 2014. № 25, S. 18-23.
5. Kuznetsov V.A., Yaroslavskaya E.I., Pushkarev G.S. I dr. Khronicheskaya mitral'naya regurgitaciya u zhenshin s IBS I postinfarktym kardiosklerozom [Chronic mitral regurgitation in women with coronary artery disease and post-infarction] // *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2013. № 2(100). S. 18-23.
 6. Perepech N.B. Patogeneticheskaya terapiya hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti: poziciya torasemida [Pathogenetic therapy of chronic heart failure: the position of torasemide] // *Sistemnye gipertenzii* 2015. № 3 (12). S. 56–62
 7. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) // *Russ J. Cardiol.* 2017. V 1(141). P. 7–81.
 8. ESC S. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. // *Rus. J. of Cardiology* 2018. № 5. P. 103-158.
 9. Kron IL, Hung J, OverbeyJR, et al. Predicting recurrent mitral regurgitation after mitral valve repair for severe ischemic mitral regurgitation // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2015. V 149, N 3. P. 752-762.
 10. Messaoudi S., Gravez B, Tarjus A, et al. Aldosterone-specific activation of cardiomyocyte mineralocorticoid receptor in vivo // *Hypertension* 2013. V. 61. P. 361–367.
 11. Mitchell GF, Pfeffer MA. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: progression toward heart failure // *Heart Failure* 1992. V. 8. P. 55-69.
 12. Rogers J.K., McMurray J.J.V., Pocock S.J. et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms: analysis of repeat hospitalizations // *Circulation*. 2012. V. 126. № 19. P. 2317–2323.
 13. Silbiger J.J. Mechanistic insights into ischemic mitral regurgitation: echocardiographic and surgical implications // *J Am. Soc. Echocardiogr.* 2011. V. 24, N 7. P. 707-719.
 14. Vahanian A., Alfieri O., Andreotti F. et al. // Guidelines for the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J.* 2012. V. 33. P. 2451-2496.
-
- Сведения о соавторах:**
Абдуллаев Алигаджи Абдуллаевич – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии, кардиологии и общеврачебной практики ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.
 Адрес: 367 031, РД, г. Махачкала, ул. Зои Космодемьянской, 52, кв. 15.
 E-mail: aligadzha@yandex.ru
 Тел.: 89034997615
- Гафурова Разият Магомедтагировна** – доктор медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии, кардиологии и общеврачебной практики ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.
 E-mail: gafurova-1965@mail.ru
 Тел.: 89882920172
- Исламова Уммет Абдулхакимовна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии, кардиологии и общеврачебной практики ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.
 E-mail: islamova_y_a@yandex.ru
 Тел.: 89034999480
- Абдуллаев Аслан Мурадович** – клинический ординатор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» МЗ РФ.
 Тел.: 89034805300

УДК 616.37-002.2-07:612-017

Клинико-иммунологические изменения у больных хроническим панкреатитом и их коррекция на фоне лечения**З.С. Нурмагомаева, З.С. Магомедова**

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Махачкала

Резюме

С целью изучения изменений гуморального и клеточного иммунитета и проведения иммунокорректирующей терапии обследовано 200 пациентов с различными клиническими формами хронического панкреатита. Было показано, что различные клинические формы хронического панкреатита характеризуются различными типами иммунных сдвигов. Выявлена корреляционная связь между клиническими и иммунологическими показателями. Было показано иммуносупрессивное влияние ингибиторов протеаз при хроническом панкреатите. Включение иммуномодулятора левамизола в терапевтических дозах стало возможным продлить ремиссию и уменьшить частоту рецидивов заболевания.

Ключевые слова: иммунитет, панкреатит, левамизол

Clinico-immunological changes in patients with chronic pancreatitis and their correction in the course of therapy**Z.S. Nurmagomaeva, Z.S. Magomedova**

FSBEI HE "Dagestan State Medical University" MH RF, Makhachkala

Summary

In order to study the changes in humoral and cellular immunity and immunocorrecting therapy, 200 patients with various clinical forms of chronic pancreatitis were examined. It has been shown that different clinical forms of chronic pancreatitis are characterized by different types of immune shifts. The correlation between clinical and immunological parameters was revealed. Immunosuppressive effect of protease inhibitors in chronic pancreatitis has been shown. The inclusion of the immunomodulator levamisole in therapeutic doses made it possible to prolong remission and reduce the frequency of relapses.

Key words: immunity, pancreatitis, levamisole.

Введение

Согласно Международному консенсусу (Рекомендации рабочей группы Международной ассоциации панкреатологии, Американской панкреатической ассоциации, Японского панкреатологического общества 2018 г.) хронический панкреатит (ХП)- это приобретенное заболевание, которое возникает в результате воздействия множества факторов и имеет прогрессирующее течение.

Изменения внешней среды, технологий пищевой индустрии, стиля жизни и распространение «западного питания» являются причиной роста патологий поджелудочной железы (ПЖ). За последние 10 лет отмечена глобальная тенденция к увеличению заболеваемости острым и хроническим панкреатитом более чем в 2 раза [3, 4, 12, 13].

ХП по распространенности, росту заболеваемости, временной нетрудоспособности и причине инвалидизации является важной социальной и экономической проблемой современной медицины. В структуре заболеваемости органов желудочно-кишечного тракта указанная патология составляет от 5,1 до 9 %, а в общей клинической практике - от 0,2 до 0,6 % [1, 8, 14, 15, 17, 19]. Чаще болеют лю-

ди среднего и пожилого возраста, женщины несколько чаще мужчин. В течение 5 лет умирают 6,3% больных ХП, 10 лет – 30%, 20 лет – около 50% больных ХП.

В связи с тем, что распознавание этого заболевания затруднено и клинические, и лабораторные данные часто не дают достаточной информации, появилась необходимость в более чувствительных методах диагностики хронического панкреатита.

В настоящее время хорошо изучены иммунологические аспекты многих заболеваний внутренних органов [2, 6, 16], в том числе и пищеварительного аппарата [1, 8]. Что же касается панкреатитов, то наши знания о них с иммунологической точки зрения явно недостаточны. Имеющиеся же данные крайне разноречивы. Дифференцированное использование иммуномодулирующих препаратов в лечении больных при хроническом панкреатите позволяет не только улучшить результаты традиционной терапии, значительно сократить число обострений и рецидивов, но и избежать осложнений, сократить сроки пребывания в стационаре [5, 7, 9-11, 18].

Цель исследования: комплексное изучение параметров иммунной системы при различных клинических формах хронического панкреатита и оптимизация лечения этой категории пациентов.

Для корреспонденции:

Нурмагомаева Заира Саидовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

E-mail: Ya.zara6914@yandex.ru

Тел.: 89882920355

Статья поступила 17.01.2019 г., принята к печати 27.02.2019 г.

Материал и методы

Обследовано 200 больных хроническим панкреатитом в фазе обострения, в возрасте 33-65 лет. У 98 (49%) больных был рецидивирующий, у 72 (36%) – болевой, у 30 (15%) – латентный панкреатит, у 40 (20%) - первичный, у 160 (80%) – вторичный хронический панкреатит

Исследовали влияние эффективности 3 терапевтических комплексов на динамику иммунологических показателей у обследованных больных. В 1-й комплекс включали антиферментные препараты (контрикал, гордокс, Σ -аминокапроновую кислоту) на фоне базисной терапии (спазмолитики, холинолитики, щелочи, анальгетики, желчегонные). Лечение этими средствами проводили 94 больным. Ко 2-му комплексу относили лишь препараты базисной терапии (48 больным). 3-й комплекс включал препараты 1-го комплекса + левамизол (58 больных) – по 50 мг 3 дня подряд с последующим 3-дневным перерывом (3-4 курса).

Исследовали следующие показатели реактивности организма: 1) реакцию бластной трансформации лимфоцитов (РБТЛ) радиометрическим методом [12], при этом учитывали 3 показателя – спонтанную РБТЛ, реакцию с фитогемагглютинином (ФГА) и с антигеном, приготовленным из ткани поджелудочной железы (АПЖ); 2) методом спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана (Е-РОК) определяли относительное содержание в крови Т- и В- лимфоцитов; 3) содержание иммуноглобулинов (Ig) классов G, A, M в сыворотке крови определяли по G. Mancini методом радиальной иммунодиффузии в геле; 4) реакцию специфического лизиса лейкоцитов – иммунолейколиза (ИЛ) с аллергенами стафилококка, стрептококка, кишечной палочки и АПЖ; 5) бактерицидную активность сыворотки в крови (БАС); 6) концентрацию иммунных комплексов (ИК) в сыворотке крови методом, основанным на селективной преципитации комплексов антиген-антитело в 3,75 % растворе полиэтиленгликоля с последующим фотометрическим исследованием, а значения выражали в единицах оптической плотности (ЦИК, ed.).

Эффективность иммунокорректирующей терапии оценивали по динамике иммунологических показателей в сравнении с теми же данными до лечения по формуле:

$K_i = (B-A)/A \cdot 100\%$, где K_i – индекс иммунокоррекции;

A – иммунологический параметр до лечения;

B – иммунологический параметр после лечения.

Имунокоррекцию считали эффективной при $K_i > 10\%$

Эти же исследования проведены у 30 доноров, которые составляли контрольную группу из практически здоровых лиц в возрасте 25- 55 лет.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием пакета прикладных программ «Statgraphics Plus v.5.1» и Biostat. Представлены средние значения со стандартным отклонением ($M \pm m$). Сравнение между группами проводилось по критерию Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для статистического анализа более чем двух групп использовались методы множественного сравнения и критерий Ньюмена-Кейлса.

Результаты исследования и их обсуждение

При определении концентрации иммунных комплексов (ИК) в сыворотке крови больных хроническим панкреатитом установлено, что они значительно были выше ($88,38 \pm 5,29$ ед), чем в контрольной группе ($33,38 \pm 4,40$ ед; $p < 0,01$). В процессе лечения уровень их несколько снижался – до $79,87 \pm 4,95$ ед ($p > 0,02$), но не достигал нормы. Наиболее высокая концентрация ИК была у больных первичным панкреатитом – $104,58 \pm 5,21$ ед. (табл.1). При хроническом латентном панкреатите уровень ИК был значительно выше, чем при других формах.

Концентрация ИК нарастала при назначении средств 1-го и 2-го комплексов и достоверно снижалась при добавлении к лечению левамизола, особенно при рецидивирующих и латентных формах (табл. 2).

Таблица 1

Состояние клеточного иммунитета у больных первичной и вторичной формы хронического панкреатита

Показатели	ПХП n=40	ВХП n=160	Контроль n=30	p 2,4	p 3,4	p 2,3
ЦИК, ed.	104,5±5,2	88,3±5,2	33,3±4,4	>0,02	<0,01	>0,02
Лф, %	44,5±2,0	37,8±1,8	30,1±1,0	<0,01	<0,01	>0,05
Т-Лф, %	55,6±4,2	54,6±3,3	60,9±1,1	>0,05	>0,05	>0,05
Т-Лф акт., %	23,6±1,9	19,6±1,5	25,8±0,5	>0,05	<0,01	<0,05
В-Лф, %	8,9±0,5	7,4±0,7	5,90±0,3	<0,001	<0,05	<0,05
CD3, %	59,8±3,3	54,5±2,9	66,3±1,8	>0,05	<0,01	>0,05
CD4, %	30,4±1,8	29,8±1,7	44,5±1,9	<0,001	<0,001	>0,05
CD8, %	27,3±2,4	26,1±2,8	25,3±1,8	>0,05	>0,05	>0,05
HLA-DR, %	43,5±3,5	45,7±3,4	25,4±2,0	<0,001	<0,001	>0,05

Примечание: ПХП – первичный хронический панкреатит, ВХП – вторичный хронический панкреатит

Таблица 2

Состояние иммунитета у больных с рецидивирующей и латентной формой хронического панкреатита после комплексного лечения с добавлением левамизола

Показатели	РХП n=98 До лечения	РХП n=98 После лечения	ЛХП n=30 До лечения	ЛХП n=30 После лечения	p 2,3	p 4,5
IgG, г/л	15,3±0,6	10,2±1,4	18,1±0,3	9,9±0,9	<0,01	<0,001
IgA, г/л	3,0±0,1	2,2±0,1	3,3±0,1	1,7±0,1	<0,05	<0,01
IgM, г/л	1,9±0,1	1,5±0,1	1,7±0,1	1,5±0,1	>0,05	>0,05
ЦИК, ed.	71,1±2,8	52,5±3,2	65,4±2,4	52,3±2,7	<0,001	<0,01
Лф, %	44,5±2,0	30,6±2,1	37,8±1,8	28,7±2,5	<0,001	<0,01
Т-Лф, %	55,6±4,2	67,1 ±2,8	54,6±3,3	63,6±2,7	<0,05	<0,05
Т-Лф акт., %	23,6±1,9	26,0±2,3	19,6±1,5	26,0±1,7	>0,05	<0,05
В-Лф, %	8,9±0,5	5,7±1,2	7,4±0,3	6,2±1,2	<0,05	>0,05
CD3, %	59,8±3,3	67,4±2,6	54,5±2,9	66,7±3,0	>0,05	<0,05
CD4, %	30,4±1,8	41,9±1,9	29,8±1,7	44,1±2,3	<0,001	<0,001
CD8, %	27,3±2,4	20,7±2,4	26,1±1,8	21,7±2,5	>0,05	>0,05
HLA-DR, %	43,5±3,5	32,1±2,5	45,7±3,4	30,8±1,7	<0,05	<0,001

Примечание: ПХП – первичный хронический панкреатит, ВХП – вторичный хронический панкреатит, РХП - рецидивирующий хронический панкреатит, ЛХП – латентный хронический панкреатит

Из таблицы 2 видно, что комплексная терапия с включением левамизола, как при рецидивирующей форме, так и при латентной форме хронического панкреатита обеспечивает нормализацию иммунного статуса больных, что сопровождается выраженным клиническим эффектом.

Содержание ИК повышалось при увеличении длительности хронического панкреатита и находилось в обратной корреляционной связи с дебит-часом ферментов поджелудочной железы.

У обследованных больных было выявлено достоверное значительное повышение спонтанной РБТЛ – до 734,14±85,27 имп/100 с по сравнению с контрольной группой (386,70±16,80 имп/100 с; $p < 0,01$), что свидетельствует о наличии антигенной стимуляции *in vivo* и об активном аутоиммунном процессе. Подтверждением этого являются данные о том, что лимфоциты давали положительную реакцию с АПЖ у 72 (58,5%) больных со средним значением индекса стимуляции (ИС) 2,17±0,13. Такая разница наблюдалась лишь у 2 (6,7%) доноров с ИС 1,004±0,045 ($p < 0,01$). К моменту выписки аутосенсibilизация определялась у 63 (57,8%) больных, но ИС снизился до 1,67±0,06 ($p < 0,01$). Эти изменения сочетались с угнетением ФГА-индуцированной РБТЛ до ИС 35,4±6,04 (у доноров ИС составил 60,6±4,31).

Наиболее выраженные изменения РБТЛ были обнаружены при рецидивирующем панкреатите – самые высокие показатели спонтанной РБТЛ, более выраженное, чем в других группах, угнетение ФГА – стимулированной реакции. Кроме того, у этих больных чаще выявлялась аутосенсibilизация к АПЖ. Так, аутосенсibilизация чаще обнаруживалась при первичных вариантах – у 79,31 % больных, тогда как при вторичном панкреатите – в 52,13 % случаев. Эти результаты подтверждают наше предположение об участии аутоиммунного компонента в развитии первичного панкреатита.

С увеличением длительности заболевания происходило усугубление изменений РБТЛ, причем они труднее поддавались коррекции. Важным яв-

ляется наличие корреляционной связи между ауто-сенсibilизацией и частотой рецидивов.

Рутинные средства (2-й комплекс) не оказывали достоверного действия на показатели РБТЛ. Препараты 1-го комплекса (ингибиторы протеаз) вызывали тенденцию к снижению спонтанной РБТЛ, значительно угнетали ФГА- и АПЖ-индуцированную реакцию, т.е. антиферментные средства подавляли аутоиммунный процесс, но в то же время снижали функциональную активность Т-лимфоцитов. При добавлении к лечению левамизола происходило достоверное подавление спонтанной РБТЛ, возникали тенденция к росту ФГА-индуцированной РБТЛ и существенное снижение реакции с АПЖ, особенно при рецидивирующем и латентном течении. Таким образом, левамизол нивелировал нежелательный эффект ингибиторов протеаз в отношении ФГА-стимулированной РБТЛ и, кроме того, при его назначении более значительно подавлялась спонтанная реакция. Эти эффекты левамизола еще раз свидетельствуют о целесообразности применения его при хроническом панкреатите.

При постановке реакции розеткообразования оказалось, что на высоте обострения хронического панкреатита количество Т-лимфоцитов значительно снижено по сравнению с контролем и составляет 32,76±1,19 % (норма 58,0±4,1 %). В процессе лечения оно практически не изменялось – показатель при втором исследовании 33,13±1,32 % ($p > 0,9$). В то же время уровень В-лимфоцитов при поступлении в стационар был повышен -19,67±0,30 % (норма 16,30±0,27 %; $p < 0,01$). К моменту выписки содержание В-лимфоцитов возрастало до 20,45±0,41 %, т.е. выявлялся дисбаланс между Т- и В-звеньями иммунитета, о чем свидетельствует уменьшение количества Т-лимфоцитов при повышенном уровне В-клеток.

Для выяснения причин возникшего несоответствия было проанализировано влияние различных видов лечения на показатели реакции розеткообразования. Оказалось, что при лечении средствами 1-го комплекса содержание Т-лимфоцитов умень-

шалось, а В-лимфоцитов возрастало; препараты 2-го комплекса были индифферентны в этом отношении; включение в лечение левамизола приводило к достоверному росту содержания Т-лимфоцитов при существенном снижении уровня В-лимфоцитов, особенно при рецидивирующих и латентных формах, что наряду с данными изучения концентрации ИК является основанием для рекомендации использования левамизола при хроническом панкреатите.

Количество лимфоцитов обеих популяций зависело от давности заболевания – уровень Т-лимфоцитов снижался, а В-лимфоцитов возрастал с увеличением длительности хронического панкреатита. Этот же процесс отмечался по мере роста частоты рецидивов.

При изучении зависимости результатов реакции розеткообразования от форм заболевания выяснилось, что самый низкий уровень Т-клеток отмечался у больных рецидивирующим панкреатитом, особенно первичным ($23,33 \pm 1,91\%$), что ещё раз подтверждает наше предположение о важной роли иммунологических нарушений в развитии этого варианта панкреатита. Что касается содержания В-лимфоцитов, то оно было повышено как при первичном, так и при вторичном панкреатите.

Выявлено значительное повышение аутоенсибилизации к АПЖ и по результатам ИЛ. Так, если у доноров процент лизиса лейкоцитов (ПЛЛ) был выше 10 в 10 % случаев, составляя в среднем $5,96 \pm 0,57$, то у больных ПЛЛ выше 10 был в $85,42\%$ случаев, в среднем составляя $36,22 \pm 2,29$ ($p < 0,01$). К моменту выписки показатель ИЛ оставался повышенным, что свидетельствует о необходимости длительного диспансерного наблюдения за больными. Причем самый высокий ПЛЛ обнаруживался при первичном панкреатите. Возможно, этот вариант панкреатита имеет в своём генезе аутоиммунный компонент. Кроме того, аутоенсибилизация была выражена при рецидивирующих и латентных формах.

Выявлена четкая зависимость гиперчувствительности к АПЖ от давности заболевания – нарастание ПЛЛ и меньшей эффект от терапии с увеличением длительности хронического панкреатита.

Терапия рутинными средствами не сдерживала процесса нарастания аутоенсибилизации к ткани поджелудочной железы, в то время как лечение препаратами 1-го и 3-го комплексов приводило к достоверному снижению ПЛЛ, и степень этого действия была выражена в разной мере при всех изучавшихся формах.

Проведенные исследования показали, что микробная сенсibilизация была более выраженной к кишечной палочке, несколько меньше – к стрептококку и стафилококку. Такое же соотношение сохранилось и при повторном исследовании. Более высокая микробная сенсibilизация была найдена при латентном течении заболевания, при вторичном панкреатите, причем она коррелировала с уровнем иммуноглобулинов.

При изучении влияния различных терапевтических комплексов на результаты ИЛ с микробными

аллергенами оказалось, что во 2-й группе (рутинная терапия) отмечалась тенденция к нарастанию ПЛЛ, в то же время в 1-й и 3-й группах динамики не было. По – видимому, при панкреатите происходило нарастание микробной сенсibilизации, которое не сдерживалось препаратами 2-го комплекса; средства же 1-го и 3-го комплексов приостанавливали этот процесс. Стабильность микробной сенсibilизации, сохранение ее на повышенном уровне перед выпиской свидетельствует о глубоких изменениях в чувствительности к инфекционным агентам у больных хроническим панкреатитом.

Концентрация IgG, IgA, IgM была повышена до $13,69 \pm 0,66$, $2,69 \pm 0,17$ и $1,74 \pm 0,07$ г/л соответственно (норма $8,42 \pm 0,58$, $1,58 \pm 0,14$ и $0,93 \pm 0,08$ г/л соответственно). По-видимому, это говорит о наличии стойкой антигенной стимуляции, ведущей к раздражению В-системы иммунитета. Самым высоким был уровень IgG, IgA, IgM при вторичном латентном панкреатите.

Лечение препаратами 1-го и 2-го комплексов не приводило к достоверным сдвигам содержания Ig в сыворотке крови и к его нормализации. При назначении левамизола достоверно снижался уровень IgG и IgA при рецидивирующих и латентных формах. Давность хронического панкреатита также существенно не влияла на концентрацию IgG, IgA, IgM. По-видимому, изменение уровня Ig не является патогномичным для хронического панкреатита и не может служить его диагностическим критерием.

Бактерицидность сыворотки крови была значительно ниже, чем у доноров, особенно у больных вторичным панкреатитом, при латентном течении заболевания.

На основании результатов проведенных исследований нами были определены своего рода типовые иммунограммы, характеризующие иммунный статус больных с различными клиническими формами хронического панкреатита.

Для хронического рецидивирующего панкреатита характерны значительная аутоенсибилизация лейкоцитов к ткани поджелудочной железы (РБТЛ с АПЖ и ИЛ с АПЖ), выраженный дисбаланс между Т- и В-звеньями иммунитета (снижение количества Т-лимфоцитов и их функции и увеличение содержания В-клеток), существенное повышение спонтанной РБТЛ при умеренном подавлении БАС, нарастании уровня ИК, микробной сенсibilизации и сывороточных Ig.

Для хронического латентного панкреатита типичными являются выраженное увеличение концентрации ИК, IgG, IgA, IgM в сыворотке крови и сенсibilизация к микробным аллергенам и АПЖ, снижение неспецифической резистентности организма при менее отчетливых изменениях РБТЛ (и спонтанной, и ФГА-, и АПЖ-индуцированной) и дискоординации между количеством Т- и В-лимфоцитов.

Хроническому болевому панкреатиту присущи все иммунные сдвиги вышеописанных форм, но выраженные в значительно меньшей степени.

Обращает на себя внимание то, что первичному панкреатиту более свойственны признаки ауто-

иммунной направленности процесса - высокая аутосенсibilизация по результатам РБТЛ с АПЖ и ИЛ с АПЖ, концентрация ИК. В то же время при вторичном хроническом панкреатите чаще изменялись остальные изученные показатели. Это позволяет предположить, что в патогенезе первичного панкреатита важную роль играет аутоиммунный компонент.

Таким образом, мы считаем сенсibilизацию лимфоцитов к ткани поджелудочной железы важным фактором в развитии, прогрессировании и возникновении рецидивов хронического, особенно первичного, панкреатита. В то же время в патогенезе латентных форм заболевания, видимо, следует учитывать высокий уровень ИК. Достоверных доказательств участия иммунных сдвигов в формировании болевого хронического панкреатита мы не нашли.

Включение в терапевтический комплекс левамизола дало возможность удлинить ремиссию на 2-3 месяца и сократить частоту рецидивов на 61-63%.

Заключение

Таким образом, основным клиническим формам хронического панкреатита – рецидивирующей, болевой и латентной – свойственны и различные типы клинико-иммунологических сдвигов. При хроническом панкреатите имеет место корреляционная связь между клиническими и иммунологическими показателями. С увеличением длительности заболевания происходит усугубление нарушений реактивности организма больных и повышение резистентности этих изменений к терапевтическим средствам.

Наиболее информативными тестами, характеризующими реактивность больных хроническим панкреатитом, вариант течения заболевания и прогноз, являются РБТЛ, ИЛ, реакция розеткообразования и определение концентрации ИК в сыворотке крови.

При рецидивирующей и латентной, а в меньшей мере и при болевой формах хронического панкреатита для достижения более стойкого терапевтического эффекта целесообразно включение в лечебный комплекс левамизола после предварительного определения иммунограммы. Лечение ингибиторами протеаз усугубляет имеющийся у больных с различными формами хронического панкреатита дисбаланс между Т- и В- звеньями иммунитета, в то время как базисная терапия не влияет на эти показатели. Сохранение к началу клинической ремиссии нарушений реактивности организма определяет рациональность диспансерного наблюдения за больными хроническим панкреатитом и при необходимости дальнейшей иммунокоррекции.

Литература

1. Баярма Н., Охлобыстин А.Б., Ивашкин В.Т. Новые возможности ферментной терапии хронического панкреатита // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. 2000. № 2. С. 54-57.
2. Безруков В.Г. Клинико-патогенетическая характеристика хронического панкреатита в аспекте аутоиммунных реакций: дис. ... канд. мед. наук. Омск, 1979. 176 с.
3. Буклис Э.Р. Современная классификация хронического панкреатита // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2003. № 3. С. 8-12.
4. Гастроэнтерология: национальное руководство. Изд. 2-е, перераб. и доп. / под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
5. Егоров В.И., Кучерявый Ю.А., Петров Р.В., Ванькович А.Н. Обзор международных рекомендаций по подходам к хирургическому лечению хронического панкреатита: взгляд терапевта и хирурга // Эксперим. клин. гастроэнтерол. 2013. № 4. С. 54-65.
6. Кучерявый Ю.А., Маев И.В. Тактика ведения больного хроническим панкреатитом через призму проекта рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации 2013 года // Доктор Ру. 2014. №2(90). С. 23-32.
7. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Казюлин А.Н., Самсонов А.А. Современные рекомендации по диагностике хронического панкреатита в общеклинической практике // Тер. архив. 2013. № 4. С. 84-89.
8. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Гуртовенко И.Ю., Баева Т.А. Хронический панкреатит: новые подходы к диагностике и терапии: учебно-методическое пособие для врачей. М., 2014.
9. Охлобыстин А.В. Боль при панкреатите: проблема и пути решения // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2012. № 22(1). С. 64-70.
10. Охлобыстин А.В. Аутоиммунный панкреатит: новые представления о патогенезе, диагностике и лечении // Доказат. гастроэнтерол. 2013. № 1. С. 22-27.
11. Охлобыстин А.В., Кучерявый Ю.А. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита (Проект) // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2013. № 23(1). С. 66-87.
12. Стенина М.А. Иммунодиагностика в эпидемиологии и клинике. Таллин, 1981. С.31-35.
13. Хатьков И.Е., Маев И.В., Абдулхаков С.Р. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита // Тер. архив. 2017. № 89(2). С.105-113.
14. Coté G.A., Yadav D., Slivka A. et al. Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2011. № 9 (3). P. 266-273.
15. Duggan S.N., Smyth N.D., Murphy A. et al. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2014. № 12(2). P. 219-228.
16. Iglesias-García J., Domínguez-Muñoz J.E., Castiñeira-Alvarino M. et al. Quantitative elastography associated with endoscopic ultrasound for the diagnosis of chronic pancreatitis // Endoscopy. 2013. № 45 (10). P. 781-788.
17. Lü W.P., Shi Q., Zhang W.Z. et al. A meta-analysis of the long-term effects of chronic pancreatitis surgical treatments: duodenum-preserving pancreatic head resection versus pancreatoduodenectomy // Chin. Med. J. 2013. № 126 (1). P. 147-153.
18. Ramesh H., Reddy N., Bhatia S. et al. A 51-week, open-label clinical trial in India to assess the efficacy and safety of pancreatin 40000 enteric-coated minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis // Pancreatol. 2013. № 13. P. 33-39.

1. Баярма Н., Охлобыстин А.Б., Ивашкин В.Т. Новые возможности ферментной терапии хронического пан-

19. Demir I.E., Friess H., Ceyhan G.O. Neural plasticity in pancreatitis and pancreatic cancer // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2015. № 12. P. 649-659.

References

1. Bajarma N., Ohlobystin A.B., Ivashkin V.T. Novye vozmozhnosti fermentnoj terapii hronicheskogo pankreatita [New possibilities of enzymatic therapy of chronic pancreatitis] // *Ros. zhurn. gastrojenterol., gepatol. i koloproktol.* 2000. № 2. S. 54-57.
2. Bezrukov V.G. Kliniko-patogeneticheskaja harakteristika hronicheskogo pankreatita v aspekte autoim-munnyh reakcij [Clinical and pathogenetic characteristics of chronic pancreatitis in the aspect of autoimmune reactions]: dis. ... kand. med. nauk. Omsk, 1979. 176 s.
3. Buklis Je.R. Sovremennaja klassifikacija hronicheskogo pankreatita [Modern classification of chronic pancreatitis] // *Klinicheskie perspektivy gastro-jenterologii, gepatologii.* 2003. № 3. S. 8-12.
4. Gastroenterology: national leadership [Gastroenterology: national leadership]. Ed. 2nd, Pererab. and add. / Ed. V.T. Ivashkina, T.L. Lapina. M.: GEOTAR-Media, 2014.
5. Egorov V.I., Kucherjavij Ju.A., Petrov R.V., Van'kovich A.N. Obzor mezhunarodnyh rekomendacij po podhodam k hirurgicheskomu lecheniju hronicheskogo pankreatita: vzgljad terapevta i hirurga [Review of international recommendations on approaches to the surgical treatment of chronic pancreatitis: a view of the therapist and surgeon] // *Jeksperim. klin. Gastrojenterol.* 2013. № 4. C. 54-65.
6. Kucherjavij Ju.A., Maev I.V. Taktika vedenija bol'nogo hronicheskim pankreatitom cherez prizmu proekta rekomendacij Rossijskoj gastrojenterologicheskoj asociacii 2013 goda [Tactics of patient management of chronic pancreatitis through the prism of the draft recommendations of the Russian Gastroenterological Association 2013] // *Doktor Ru.* 2014. № 2(90). C. 23-32.
7. Maev I.V., Kucherjavij Ju.A., Kazjuln A.N., Samsonov A.A. Sovremennye rekomendacii po diagnostike hronicheskogo pankreatita v obshheklinicheskoj praktike [Current guidelines for the diagnosis of chronic pancreatitis in clinical practice] // *Ter. arhiv.* 2013. № 4. C. 84-89.
8. Maev I.V., Kucherjavij Ju.A., Andreev D.N., Dicheva D.T., Gurtovenko I.Ju., Baeva T.A. Hronicheskij pankreatit: novye podhody k diagnostike i terapii [Chronic pancreatitis: new approaches to diagnosis and therapy]: Uchebno-metodicheskoe posobie dlja vrachej. M., 2014.
9. Ohlobystin A.V. Bol' pri pankreatite: problema i puti reshenija [Pancreatitis pain: a problem and solutions] // *Ros. zhurn. gastrojenterol. gepatol. koloproktol.* 2012. № 22(1). C. 64-70.
10. Ohlobystin A.V. Autoimmunnyj pankreatit: novye predstavlenija o patogeneze, diagnostike i lechenii [Autoimmune pancreatitis: new ideas about the pathogenesis, diagnosis and treatment] // *Dokazat. gastrojenterol.* 2013. № 1. S. 22-27.
11. Ohlobystin A.V., Kucherjavij Ju.A. Rekomendacii Rossijskoj gastrojenterologicheskoj asociacii po diagnostike i lecheniju hronicheskogo pankreatita (Proekt) [Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis (Project)] // *Ros. zhurn. gastrojenterol. gepatol. koloproktol.* 2013. № 23 (1). S. 66-87.
12. Stenina M.A. Immunodiagnostika v jepidemiologii i klinike [Immunodiagnosis in epidemiology and clinic]. Tallin, 1981. S. 31-35.
13. Hat'kov I.E., Maev I.V., Abdulhakov S.R. i dr. Rossijskij konsensus po diagnostike i lecheniju hronicheskogo pankreatita [Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis] // *Ter. arhiv.* 2017. № 89(2). S. 105-113.
14. Coté G.A., Yadav D., Slivka A., et al. Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011. №9 (3). P. 266-273.
15. Duggan S.N., Smyth N.D., Murphy A., et al. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. № 12(2). P. 219-228.
16. Iglesias-Garcia J., Domínguez-Muñoz J.E., Castiñeira-Alvaríño M. et al. Quantitative elastography associated with endoscopic ultrasound for the diagnosis of chronic pancreatitis // *Endoscopy.* 2013. №45 (10). P. 781-788.
17. Lü W.P., Shi Q., Zhang W.Z. et al. A meta-analysis of the long-term effects of chronic pancreatitis surgical treatments: duodenum-preserving pancreatic head resection versus pancreatoduodenectomy // *Chin. Med. J.* 2013. № 126 (1). P. 147-153.
18. Ramesh H., Reddy N., Bhatia S. et al. A 51-week, open-label clinical trial in India to assess the efficacy and safety of pancreatin 40000 enteric-coated minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis // *Pancreatol.* 2013. № 13. P. 33-39.
19. Demir I.E., Friess H., Ceyhan G.O. Neural plasticity in pancreatitis and pancreatic cancer // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2015. № 12. P. 649-659.

Сведения о соавторе:

Магомедова Зарема Саидовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.
E-mail: Ya.zara6914@yandex.ru
Тел.: 89896551754

УДК 616.24-002.5-089.5-06:615.373

Влияние человеческого иммуноглобулина на течение раннего послеоперационного периода после пневмонэктомии и частоту осложнений у больных прогрессирующим деструктивным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя**С.Н. Пенаги¹, М.А. Багиров¹, Г.Н. Можоккина², Е.В. Красникова¹, Р.Н. Пенаги¹**¹ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва;²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва**Резюме**

45 больным деструктивным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, после пульмонэктомии, в раннем послеоперационном периоде назначали человеческий иммуноглобулин (ЧИ). В группе сравнения (45 больных) ЧИ не вводили. Послеоперационный период у пациентов основной группы протекал гладко. Эмпиема плевральной полости без формирования свища в раннем послеоперационном периоде наблюдалась у 2 человек (4,4%), которым были выполнены этапные операции торакостомии и торакомиопластики. В группе сравнения осложнения возникали чаще (28,9%). Среди осложнений встречались несостоятельность культи главного бронха и эмпиема плевры (46,7%), для устранения которых требовались дополнительные операции. У 2 (13,3%) пациентов прогрессирование туберкулезного процесса в единственном легком привело к смерти. В течение первой недели после операции умерло 3 из 4 пациентов с послеоперационной пневмонией единственного легкого. В результате 33,3% пациента с наиболее тяжелыми осложнениями погибли в течение первого месяца после операции. Таким образом, применение ЧИ в раннем послеоперационном периоде после пульмонэктомии позволило в 6 раз снизить частоту осложнений и избежать летальных исходов.

Ключевые слова: лекарственно-устойчивый туберкулез, хирургическое лечение, пульмонэктомия, бронхолегочные осложнения, профилактика осложнений, человеческий иммуноглобулин.

The effect of human immunoglobulin on the course of the early postoperative period after pneumonectomy and the incidence of complications in patients with progressive destructive pulmonary tuberculosis with multidrug-resistant pathogen**S.N. Penagi, M.A. Bagirov, G.N. Mozhokina, E.V. Krasnikova, R.N. Penagi**¹FSBSI "Central Research Institute of Tuberculosis", Moscow;²FSBI "National Medical Research Center of Phthisiopneumology and Infectious Diseases" MH RF, Moscow**Summary**

In 45 patients with destructive pulmonary tuberculosis with multidrug resistance of the pathogen, after pneumonectomy, in the early postoperative period, human immunoglobulin (HI) was administered. In the comparison group (45 patients), HI was not administered. The postoperative period in patients of the main group proceeded smoothly. Empyema of the pleural cavity without fistula formation in the early postoperative period observed in 2 patients (4,4%), who underwent step-by-step operations of thoracostomy and thoracomyoplasty. In the comparison group, complications occurred more frequently (28,9%). Among the complications were the failure of the main bronchus stump and pleural empyema (46,7%), for which additional operations were required. In 2 (13,3%) patients, progression of the tuberculous process in a single lung resulted in death. During the first week after surgery, 3 out of 4 patients with postoperative single lung pneumonia died. As a result, 33,3% of patients with the most severe complications died within the first month after surgery. Thus, the use of chi in the early postoperative period after pneumonectomy allowed reducing the incidence of complications by 6 times and avoiding lethal outcomes.

Key words: drug-resistant tuberculosis, surgical treatment, pneumonectomy, bronchopulmonary complications, prevention of complications, human immunoglobulin.

Введение

Хирургическое лечение больных распространенными деструктивными формами туберкулеза

(ТБ) легких с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) микобактерий представляет сложную проблему фтизиатрии, учитывая высокие риски послеоперационных осложнений. Самая высокая вероятность осложнений в послеоперационном периоде характерна для самой операции пневмонэктомии [7]. Наиболее опасными осложнениями инфекционного характера являются послеоперационная пневмония в единственном легком, прогрессирование ТБ в единственном легком, воспаление культи главного бронха и развитие эмпиемы плевральной полости с бронхиальным свищом. Чаще всего бронхоплевральные осложнения и ле-

Для корреспонденции:

Пенаги Сурхаб Ниджат Алиевич – заведующий 3 хирургическим отделением ГБУ «Буйнакский противотуберкулезный диспансер МЗ РФ», аспирант ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза».

Адрес: 368222, г. Буйнакск, ул. Ломоносова, 77.

E-mail: penagi79@gmail.com

Тел.: +7 (87237) 2-21-30, 89282863495.

Статья поступила 4.11.2018 г., принята к печати 14.02.2019 г.

тальность наблюдаются после операций, выполненных по поводу казеозной пневмонии и фиброзно-кавернозного ТБ в фазе инфильтрации и обсеменения, а также после доудаления ранее резецированного легкого [4, 7]. Многие авторы считают, что при всех операциях, выполненных по поводу деструктивного ТБ с МЛУ (одновременная устойчивость к двум основным препаратам изониазид, рифампицин), причиной развития послеоперационных осложнений являются изменения системного и локального иммунитета [3]. Исходные нарушения иммунитета у таких больных могут усугубляться операционной травмой, кровопотерей, анестезией [1]. Поэтому включение в комплексное лечение больных ТБ средств, нормализующих иммунитет не только на стадии предоперационной подготовки, но и в послеоперационном периоде, позволит уменьшить число послеоперационных осложнений. Наиболее предпочтительными для использования в раннем послеоперационном периоде с целью профилактики ранних послеоперационных осложнений являются препараты человеческого иммуноглобулина (ЧИ), которые рассматриваются как дополнение к хирургическому лечению у этой тяжёлой группы больных ТБ.

Препараты ЧИ применяют для лечения распространённых тяжёлых бактериальных инфекций из-за специфических функций, которыми обладают иммуноглобулины, особенно классов А и М. Препарат ЧИ-пентаглобин содержит не только превалирующий иммуноглобулин IgG (76%), но и достаточно высокие концентрации IgM (12%) и IgA (12%). Пентаглобин содержит более высокие концентрации антител против основных бактериальных антигенов, таких как *Pseudomonas aeruginosa*, *E.coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, а также иерсений, легионелл. В составе пентаглобина, помимо антибактериальных антител, содержатся в высоких титрах нейтрализующие антитела к вирусам группы герпеса (1:42200), цитомегаловирусу (15–20 ЕД/мл) и другим. Биодоступность пентаглобина при внутривенном введении составляет 100%. Пентаглобин быстро распределяется между плазмой и интерстициальной жидкостью, равновесное состояние достигается через 3–5 дней. Препарат оказывает быстрый клинический эффект, связанный с элиминацией возбудителя. Установлена способность пентаглобина оказывать действие на полирезистентные штаммы, например, *St. aureus* (MRSA). По сравнению с другими препаратами иммуноглобулинов, пентаглобин превосходит их по способности активировать фагоцитоз бактериальных и вирусных антигенов, нейтрализовать токсины и аутоантитела. Пентаглобин способствует нейтрализации эндотоксина в кровотоке и предупреждает опасные осложнения, связанные с его липидным компонентом.

При применении пентаглобина значительно уменьшается образование комплексов (C5b-9) разрушающих мембраны, а также отложение активированного компонента на стенках сосудов и клетках. IgM зарекомендовал себя в качестве особенно эффективной ловушки для компонента. Благодаря пентамерной структуре молекула IgM по срав-

нению с IgG имеет значительно более сильную способность к агглютинации бактериальных антигенов. Образующиеся таким образом большие комплексы антиген-антитело легче распознаются фагоцитирующими клетками, поглощаются и элиминируются.

Согласно исследованию Б.С. Брискина [5], у больных разными формами гнойной инфекции брюшной полости ЧИ-пентаглобин в составе иммунотерапии снижает показатели летальности и частоты развития осложнений. В группе больных с тяжёлыми формами интраабдоминальной инфекции, не получавших иммуноактивных препаратов, летальность достигала 26,6%. Показана эффективность ЧИ при применении в раннем послеоперационном периоде у больных с раневой инфекцией и в комплексной терапии в сочетании с хирургическим лечением у больных с ожогами [6]. В исследованиях Д.Л. Кранина и соавт. [9] обоснована необходимость коррекции иммунного статуса у больных инфекционным эндокардитом в предоперационном и ближайшем послеоперационном периодах с применением ЧИ-пентаглобина. В группе больных, получавших ЧИ, отмечена меньшая частота местных гнойно-септических осложнений и инфекционных осложнений, но ни в одном случае не отмечено сепсиса.

Цель исследования: оценить влияние человеческого иммуноглобулина на частоту и характер ранних послеоперационных осложнений у больных, перенесших пневмонэктомию по поводу прогрессирующего деструктивного туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью.

Материал и методы

В исследование включено 90 больных ТБ легких, оперированных в хирургическом отделе ФГБНУ ЦНИИТ и Университетской клинической больницы фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Больные были разделены слепым методом на две группы по 45 человек. Пациентам основной группы, начиная со вторых суток после пневмонэктомии, в дополнение к стандартному лечению послеоперационного периода вводили внутривенно капельно ЧИ (Пентаглобин®). В группе сравнения ЧИ не назначали.

Отбор больных в группы проводился по следующим критериям:

- формы ТБ легких: фиброзно-кавернозный, цирротический, казеозная пневмония;
- распространенность процесса в легком, являющаяся показанием к пневмонэктомии;
- наличие в мокроте бактериовыделения с МЛУ и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) возбудителя;
- наличие туберкулезной интоксикации;
- наличие осложнений основного процесса (эмпиема, поражение бронхов);
- стойкое выделение из мокроты вторичной микрофлоры;
- наличие сопутствующей патологии, приводящей к снижению репаративных процессов (сахарный диабет, гепатиты);

h) осложнения после ранее выполненных оперативных вмешательств.

Критерии исключения пациентов из исследования.

1. Обострение, декомпенсация сопутствующей патологии.

2. ВИЧ-инфекция.

3. Наличие инфильтративного ТБ трахеи и главных бронхов.

Из 90 больных мужчин было 55 (61%); женщин – 35 (39%). Преобладали больные трудоспособного возраста (25-45 лет) – 63,3%. Почти четверть пациентов (24,4%) составляли лица в возрасте от 18 до 25 лет. Продолжительность предшествующей химиотерапии у 67% пациентов была более 3-х лет. По клиническим формам ТБ легких преобладали больные фиброзно-кавернозным ТБ (85,5%), причем у 12,5% процесс был двусторонний. Больных казеозной пневмонией было 8,9%, с цирротическим поражением легкого – 5,6%. Все пациенты были бактериовыделителями, из них у 82 (91%) микобактерии имели МЛУ или ШЛУ. У 8 (9%) больных (в основном с казеозной пневмонией) микобактерии сохраняли чувствительность к препаратам 1 ряда.

Все пациенты с наличием МЛУ или ШЛУ возбудителя получали противотуберкулезную химиотерапию по IV-V режимам в соответствии со спектром лекарственной чувствительности. Использовались все противотуберкулезные препараты согласно протоколам лечения больных туберкулезом (приказ МЗ РФ от 29. 12. 2014 г. №951). Наряду с химиотерапией проводилась симптоматическая и патогенетическая терапия. Всех больных после обследования осматривал терапевт, при наличии отклонений и сопутствующей патологии пациентам назначали соответствующую терапию.

Пациентам проводились стандартные клинико-диагностические, микробиологические, рентгенологические исследования и изучение иммунного статуса в динамике. Изучение клеточного иммунитета включало определение субпопуляционного состава лимфоцитов на проточном цитофлуориметре Facs Calibur с использованием моноклональных антител фирмы Becton Dickinson. Изучали содержание в крови иммуноглобулинов классов А, G, М методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Концентрация циркулирующих иммунных комплексов оценивалась методом преципитации с раствором полиэтиленгликоля. При поступлении в клинику для хирургического лечения нарушения иммунного статуса у пациентов обеих групп характеризовались высоким уровнем ЦИК, иммуноглобулинов А и G, нарушением иммунорегуляторного индекса за счет дисбаланса хелперной и цитотоксической субпопуляций Т-лимфоцитов, измененным содержанием естественных киллеров. В плане предоперационной подготовки пациентам индивидуально в соответствии с показателями иммунного статуса подбирали препараты для метаболической и иммунологической коррекции. Наиболее часто использовали глутоксим (3%, 2 мл) курсом в течение 21 дня.

Операция пневмонэктомии проводилась в соответствии с протоколами и стандартами хирургического лечения больных ТБ.

Послеоперационное ведение плевральной полости не различалось у всех оперированных больных. Нижний дренаж удаляли на 3-4 сутки, а верхний оставался до заполнения плевральной полости экссудатом. В плевральную полость вводили антибиотики и противотуберкулезные препараты с учетом лекарственной чувствительности возбудителя. В раннем послеоперационном периоде все больные получали дополнительно ингаляционную терапию (муколитики, противотуберкулезные препараты, антибиотики). Санационные и лечебные фибробронхоскопии выполняли по показаниям.

Пациентам основной группы дополнительно внутривенно капельно вводили 5% раствор ЧИ (Пентаглобина®) со скоростью 0,4 мл/кг массы тела/час из расчета 5 мл на кг/массы тела в среднем по 200-250 мл через день, начиная со 2-х суток послеоперационного периода. Суммарная доза препарата составляла от 500 до 1200 мл в зависимости от массы тела. Пациенты находились под непрерывным наблюдением во время и в течение 20 минут после окончания вливания.

Результаты исследований обрабатывали методом вариационной статистики. Для количественных показателей вычисляли среднее арифметическое значение (M) и стандартную ошибку (m). Различия между изучаемыми показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Межгрупповые различия определяли по критерию соответствия (χ^2 Пирсона), достоверность результатов исследования определялась, как минимум, с 95% вероятностью безошибочного прогноза (величина p).

Результаты исследования и их обсуждение

Пациенты основной группы по возрасту, полу, длительности заболевания, наличию сопутствующей патологии были сопоставимы с группой сравнения. Больные обеих групп были бактериовыделителями: у всех пациентов основной группы и 86,6% из группы сравнения выделялись МЛУ/ШЛУ микобактерии туберкулеза. По клиническим формам в обеих группах преобладали больные с фиброзно-кавернозным туберкулезом (89% и 82,2% соответственно). Больных казеозной пневмонией было поровну в обеих группах.

Из 45 пациентов основной группы только у 2 человек после операции пневмонэктомии на фоне применения ЧИ развилась эмпиема плевральной полости без формирования свища (таблица 1). Этим пациентам потребовались дополнительные этапные операции – торакастомия и торакомиопластика. У 43 пациентов послеоперационный период протекал гладко, отмечалась быстрая реабилитация. Таким образом, эффективность комплексного лечения в послеоперационном периоде с использованием ЧИ составила 95,6%. Частота осложнений в виде эмпиемы плевральной полости составила 4,4%.

В группе сравнения в раннем послеоперационном периоде осложнения возникли у 13 человек (28,9%). У 7 из 13 (53,8%) больных развилась эмпиема плевральной полости, причем у 6 из них – с бронхиальным свищом культи главного бронха

(46,2%). Этим пациентам проводили этапные операции торакастомии, торакомиопластики. В 15,5% случаев потребовались дополнительные этапные операции. У 2 (13,3%) пациентов прогрессирование туберкулезного процесса в единственном легком привело к смерти в течение первого месяца. Ле-

тальным исходом в течение первой недели после операции закончилась послеоперационная пневмония в единственном легком у 3 из 4 больных. В результате 33,3% пациентов с наиболее тяжелыми осложнениями погибли в течение первого месяца после операции.

Таблица 1

Структура послеоперационных осложнений у пациентов основной группы и группы сравнения

Характер послеоперационных осложнений	Группы больных			
	Основная группа		Группа сравнения	
	число	%	число	%
Пневмония единственного легкого	0	0	4	30,8*
Несостоятельность культи главного бронха	0	0	6	46,2**
Эмпиема плевральной полости	2	100	1	7,7
Прогрессирование туберкулеза в единственном легком	0	0	2	15,4
Всего	2	100	13	100

Примечание: * - $p < 0,05$; $\chi^2 = 4,186$; ** $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,429$

Таким образом, по эффективности хирургического лечения (72,1%), по частоте осложнений (28,9%) группа пациентов, не получавшая дополни-

тельного введения ЧИ, достоверно ($\chi^2 = 21,5$; $p < 0,01$) отличалась от основной группы пациентов.

Таблица 2

Частота отклонений (%) показателей клеточного звена иммунитета у пациентов основной группы и группы сравнения перед операцией

Показатель	Градации показателя	Основная группа	Группа сравнения
Т-лимфоциты CD3+	норма	30 (66,7)	23 (51,1)
	ниже нормы	4 (8,9)	11(24,4)*
	выше нормы	11 (24,4)	11(24,4)
Т-лимфоциты CD3+CD4+	норма	26 (57,7)	11(24,4)*
	ниже нормы	4 (8,9)	11(24,4)*
	выше нормы	15 (33,3)	23 (51,1)
Т- лимфоциты CD3+CD8+	норма	26 (57,7)	11(24,4)*
	ниже нормы	11 (24,4)	11(24,4)
	выше нормы	8 (17,8)	23 (51,1)*
НК-клетки	норма	11 (24,4)	45(100)*
	ниже нормы	23 (51,1)	0*
	выше нормы	11 (24,4)	0*
В-лимфоциты	норма	26 (57,8)	100*
	ниже нормы	0	0
	выше нормы	19 (42,2)	0*

Примечание: * – достоверность различий признака по Хи-квадрат

Анализ результатов исследования иммунного статуса у пациентов основной группы перед операцией показал, что содержание Т-зрелых, Т-хелперов и Т-цитотоксических лимфоцитов было в пределах нормы у большинства больных (соответственно показателям, у 66,7%, 57,7% и 57,7%) (таблица 2). Низкое содержание зрелых Т-лимфоцитов и Т-хелперов было у 8,9% больных, у 24,4% снижено содержание Т-цитотоксических лимфоцитов. У трети больных было повышенное содержание Т-хелперов, у 15,5% – повышено содержание Т-цитотоксических лимфоцитов. В раннем послеоперационном периоде содержание Т-зрелых и Т-хелперных лимфоцитов оставалось в пределах нормы у большинства (62,2%) больных, а у 37,8% пациентов – сниженным. Низкое содержание этих показателей было у значительно большего

числа пациентов, чем до операции ($p < 0,01$; $\chi^2 = 23,3$).

У пациентов группы сравнения до операции содержание зрелых Т-лимфоцитов было нормальным у половины (51,1%) больных, у 24,4% больных – ниже нормы, у остальных – выше нормы. Содержание субпопуляций Т-лимфоцитов CD3⁺CD4⁺ и CD3⁺CD8⁺ до операции было нормальным только у 20% больных, у половины больных (51,2%) было повышенным, а у четверти пациентов (24,4%) – сниженным. Таким образом, в группе сравнения до операции было достоверно больше пациентов, имевших сниженное содержание Т-зрелых и Т-хелперов лимфоцитов ($\chi^2 = 8,66$, $p < 0,01$), чем в основной группе.

Частота отклонений показателей иммуноглобулинов крови и ЦИК у исследованных пациентов представлена в таблице 3.

Таблица 3

Частота отклонений (%) показателей содержания в сыворотке крови иммуноглобулинов и ЦИК у пациентов основной группы и группы сравнения перед операцией

Показатель	Градации показателя	Основная группа		Группа сравнения	
		число	%	число	%
IgM (мг/мл)	норма	17	(37,8)	11	(24,4)
	ниже нормы	0		0	
	выше нормы	28	(62,2)	34	(75,6)
IgG (мг/мл)	норма	17	(37,8)	22	(48,9)
	ниже нормы	0		0	
	выше нормы	28	(62,2)	23	(51,1)
IgA (мг/мл)	норма	28	(62,2)	11	(24,4)
	ниже нормы	0		0	
	выше нормы	17	(37,8)	34	(75,6)
ЦИК (ед.опт.пл.)	норма	0		4	(8,9)
	ниже нормы	0		0	
	выше нормы	45	(100)	41	(91,1)

Перед операцией содержание иммуноглобулинов всех классов в сыворотке крови было повышенным, либо в пределах нормы. В раннем послеоперационном периоде у 24,4% пациентов наблюдалось снижение IgM и IgA.

В послеоперационном периоде у большинства пациентов (66,6%) содержание Т-зрелых и Т-хелперов было в пределах нормы, а у 33,4% больных – ниже нормы, что практически не отличалось от показателей пациентов основной группы. Содержание Т-цитотоксических лимфоцитов у половины (51,2%) пациентов было нормальным, у другой половины (48,8%) – повышенным. Содержание в сыворотке крови иммуноглобулинов всех классов перед операцией было повышенным у большинства больных. В послеоперационном периоде снизилось ниже нормы содержание IgM у 16,7% больных и IgG у 33,3% больных.

Через месяц после операции у большинства пациентов, получавших ЧИ, наблюдалось более быстрое восстановление до нормы показателей клеточного иммунитета: содержание Т-цитотоксических лимфоцитов восстановилось до нормы у 91,1% пациентов, а Т-зрелых и Т-хелперных лимфоцитов – у 100 и 80% пациентов, соответственно. В этой группе не было случаев низкого содержания иммуноглобулинов IgM и IgG, а нормальный уровень IgA отмечался у большинства пациентов. У пациентов группы сравнения восстановление субпопуляций Т-лимфоцитов не превышало 65%, что было достоверно ниже, чем в основной группе. У трети пациентов этой группы оставался низким уровень IgG.

Частота отклонений иммунологических показателей через месяц после операции у обследованных пациентов представлена в таблице 4.

Таблица 4

Частота отклонений иммунологических показателей крови через месяц после операции у исследованных пациентов

Показатели	Пациенты основной группы		Пациенты группы сравнения		Достоверность различий
	число	%	число	%	
Т-лимфоциты CD3 ⁺ норма	45	100%	28	65,1%	P<0,01
Т-лимфоциты CD3 ⁺ CD4 ⁺ норма	36	80%	28	65,1%	P<0,05
Т-лимфоциты CD3 ⁺ CD8 ⁺ норма	41	91,1%	23	53,4%	P<0,01
Высокий уровень ЦИК	9	20%	23	53,4%	P<0,01
IgM-ниже нормы	0	0	7	16,7%	P<0,01
IgG-ниже нормы	0	0	15	34,8%	P<0,01
IgA-норма	35	77,7%	15	32,5%	P<0,01

Примечание: * – достоверность различий по критерию χ^2 Пирсона.

Несмотря на появление новых высокоэффективных антибактериальных и антисептических средств, проблема хирургической инфекции сохраняет свою актуальность, так как количество гнойных осложнений не имеет тенденции к снижению и составляет до 15–30% [1]. Как показали многочисленные исследования последних лет, профилактическое применение антибиотиков не может гарантировать предупреждение развития послеоперационных осложнений [1].

По данным различных источников [2, 7, 8, 10], развитие эмпиемы плевры с бронхиальным свищом после пневмонэктомии, выполненных по поводу прогрессирующего деструктивного ТБ легких, составляет от 13,3 до 23% случаев, а летальность от этого осложнения колеблется от 20 до 50%. Частота эмпиемы без свища составляет от 5,8 до 12% [10]. В нашем исследовании в основной группе больных развитие эмпиемы плевры с бронхиальным свищом не наблюдалось, а эмпиема плев-

ральной полости без свища составила 4,6%, что согласуется с данными литературы. Летальности от данного осложнения не наблюдалось. По данным литературы, летальность после пневмонэктомии у больных ТБ составляет от 8-12% до 5% [2, 8]. По результатам нашего исследования, показатель летальности после пневмонэктомии среди всех оперированных больных (90 человек) составил 5,5%, а среди больных из группы сравнения – 11%.

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что больные распространенным деструктивным ТБ легких с МЛУ возбудителя, которым показана операция пневмонэктомии, составляют группу риска по развитию в раннем послеоперационном периоде угрожающих жизни осложнений: прогрессирования ТБ, пневмонии в единственном легком, эмпиемы плевральной полости. Применение препарата ЧИ в раннем послеоперационном периоде позволило в 6 раз снизить частоту послеоперационных осложнений. На фоне применения ЧИ у пациентов после пневмонэктомии более полноценно восстанавливаются измененные иммунологические показатели. Применение ЧИ с целью профилактики послеоперационных осложнений после пневмонэктомии позволяет существенно снизить сроки пребывания больных в хирургическом отделении, уменьшить материальные затраты на последующее лечение, несмотря на высокую стоимость самого препарата. В итоге повышается эффективность хирургического лечения у тяжелой группы больных и появляется возможность избежать грозных осложнений, которые могут привести к смерти больного.

Литература

1. Брискин Б.С., Хачатрян Н.Н., Савченко З.И., Евстифеева О.В. и др. Иммуные нарушения и иммунокоррекция при интраабдоминальной инфекции // Хирургия. 2004. Т. 6, № 2. С.13-17.
2. Гиллер Д.Б., Шайхаев А.Я., Токаев К.В. и др. Непосредственные результаты хирургического лечения больных деструктивным туберкулезом легких, выделяющих МБТ с обширной лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни легких. 2009. № 10. С. 18-22.
3. Громов М.И. Иммуномодуляторы и активаторы репарации в хирургии // Поликлиника. 2009. № 3. С.7-9.
4. Елькин А.В., Титаренко О.Т., Эсмедляева Д.С. и др. Оценка риска послеоперационных инфекционных осложнений у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. 2009. № 5. С. 31-34.
5. Карлов В.А., Белоцкий С.М. Иммунокоррекция в интенсивной терапии хирургического сепсиса // Раны и раневая инфекция: материалы междунар. конф., ноябрь 1998 г. М.: Ин-т хир. им. А.А. Вишневецкого, 1998. С. 163.
6. Кранин Д.Л., Федоров А.Ю., Назаров Д.А., Ткачев Е.В. и др. Опыт применения человеческого иммуноглобулина для внутривенного введения (пентаглобин) при оперативном лечении инфекционного эндокардита // Вестник

- национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2011. Т.6, № 2. С. 21-24.
7. Мамедбеков Э.Н., Алиев К.А., Шукюрова Р.Р. Оценка специфичности и чувствительности предикторов послеоперационных осложнений у больных деструктивным туберкулезом легких // Туберкулез и болезни легких. 2010. № 12. С. 25-28.
 8. Отс О.Н., Сеницын М.В., Семёнов Г.И., Латышев А.Н. и др. Хирургия туберкулеза органов дыхания в НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И.М. Сеченова: история и современные тенденции // Туберкулез и болезни легких. 2009. № 12. С. 11-21.
 9. Сабиров Ш.Ю., Нематов О. Н., Маюсупов Ш.Э. и др. Новые подходы к обширным резекциям легких и пульмонэктомии при распространенном и лекарственно-устойчивом туберкулезе // Молодой учёный. 2017. № 5-2 (139). С. 49-51.
 10. Трусов В.Н., Некрасов Е.В., Файзуллин Д.Р., Семенов Г.И. Остеопластическая торакомиопластика, сохраняющая каркасность грудной стенки, как вариант хирургического лечения пациентов с эмпиемой остаточной плевральной полости после пневмонэктомии // Туберкулез и социальнозначимые заболевания. 2016. № 5. С.13-17.

References

1. Briskin B.S., Khachatryan N.N., Savchenko Z.I., Yevstifeyeva O.V. i dr. Immunnyye narusheniya i immunokorreksiya pri intraabdominal'noy infektsii [Immune disorders and immunocorrection in intra-abdominal infection] // Khirurgiya. 2004. T. 6, № 2. S.13-17.
2. Giller D.B., Shaykhayev A.Ya., Tokayev K.V. i dr. Neposredstvennyye rezul'taty khirurgicheskogo lecheniya bol'nykh destruktivnym tuberkulezom legkikh, vydelyayushchikh MBT s obshirnoy lekarstvennoy ustoychivost'yu [Immediate results of surgical treatment of patients with destructive lung tuberculosis, MBT eluting with extensively drug-resistant] // Tuberkulez i bolezni legkikh. 2009. № 10. S. 18-22.
3. Gromov M.I. Immunomodulyatory i aktivatory reparatsii v khirurgii [Immunomodulators and reparation activators in surgery] // Poliklinika. 2009. № 3. S.7-9.
4. Yel'kin A.V., Titarenko O.T., Esmedlyayeva D.S. i dr. Otsenka riska posleoperatsionnykh infektsionnykh oslozhneniy u bol'nykh fibrozno-kavernoznym tuberkulezom [Assessment of the risk of postoperative complications of infectious diseases in patients with fibrotic-cavernous tuberculosis] // Tuberkulez i bolezni legkikh. 2009. № 5. S. 31-34.
5. Karlov V.A., Belotskiy S.M. Immunokorreksiya v intensivnoy terapii khirurgicheskogo sepsisa [Immunocorrection in intensive care of surgical sepsis] // Rany i ranevaya infektsiya: materialy mezhdunar. konf., noyabr' 1998 g. M.: In-t khir. im. A.A. Vishnevskogo, 1998. S. 163.
6. Kranin D.L., Fedorov A.YU., Nazarov D.A., Tkachev Ye.V. i dr. Opyt primeneniya chelovecheskogo immunoglobulina dlya vnutrivennogo vvedeniya (pentaglobin) pri operativnom lechenii infektsionnogo endokardita [Experience with the use of human immunoglobulin for intravenous (Pentaglobin) in the surgical treatment of infective endocarditis] // Vestnik natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova. 2011. T.6, № 2. S. 21-24.
7. Mamedbekov E.N., Aliyev K.A., Shukyurova R.R. Otsenka spetsifichnosti i chuvstvitel'nosti prediktorov posleoperatsionnykh oslozhneniy u bol'nykh destruktivnym tuberkulezom legkikh [Evaluation of the

- specificity and sensitivity of predictors of postoperative complications in patients with destructive pulmonary tuberculosis] // *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2010. № 12. S. 25-28.
8. Ots O.N., Sinitsyn M.V., Semonov G.I., Latyshev A.N. i dr. *Khirurgiya tuberkuleza organov dykhaniya v NII ftziopul'monologii MMA im. I.M. Sechenova: istoriya i sovremennyye tendentsii* [Surgery of tuberculosis of the respiratory system in the research Institute of Phthisiopulmonology of them. I. M. Sechenova: history and modern trends] // *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2009. № 12. S. 11-21.
 9. Sabirov SH.YU., Nematov O. N., Mayusupov SH.E. i dr. *Novyye podkhody k obshirnym rezektsiyam legkikh i pul'monektomii pri rasprostranennom i lekarstvenno-ustoychivom tuberkuleze* [New approaches to extensive resections of the lung and pneumonectomy in advanced and drug-resistant tuberculosis] // *Molodoy uchonyy*. 2017. № 5-2 (139). S. 49-51.
 10. Trusov V.N., Nekrasov Ye.V., Fayzullin D.R., Semenov G.I. *Osteoplasticheskaya torakomioplastika, sokhranyayushchaya karkasnost' grudnoy stenki, kak variant khirurgicheskogo lecheniya patsiyentov s empiyemoy ostatochnoy plevral'noy polosti posle pnevmonektomii* [Osteoplastic thoracomyoplasty, preserving the framework of the chest wall, as a variant of surgical treatment of patients with empyema of the residual pleural cavity after pneumonectomy] // *Tuberkulez i sotsial'noznachimyye zabolevaniya*. 2016. № 5. S.13-17.

Сведения о соавторах:

Багиров Мамед Адирович – доктор медицинских наук, заведующий отделом хирургии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза». Адрес: 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2. E-mail: bagirov60@gmail.com. Тел.: 8 (499) 7859060

Можокина Галина Николаевна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории инфекционной иммунологии, патологии и биотехнологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ. Адрес: 127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2. E-mail: mojokina@mail.ru

Красникова Елена Владимовна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела хирургии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза». Адрес: 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2. E-mail: el.krasn@gmail.com Тел.: 89165732976

Пенаги Рамиль Ниджат Алиевич – младший научный сотрудник отдела хирургии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза». Адрес: 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2. E-mail: ramilpenagi@gmail.com

УДК 616.99:576.8-053.2/.9(470)

Эпидемиологические аспекты эхинококкоза взрослых и детей Астраханской области за 2013–2017 гг.**К.Г. Гасанов¹, Р.С. Аракельян¹, А.А. Жидовинов¹, Х.М. Галимзянов¹, Е.И. Окунская², Г.Л. Шендо³**¹ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» МЗ РФ;²ГБУЗ АО «Детская городская поликлиника №3»;³ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области»**Резюме**

Эхинококкоз – весьма актуальная проблема медицинской паразитологии. Это заболевание характеризуется длительным хроническим течением, тяжелой органной и системной патологией, обширностью поражения, приводящими к инвалидности и нередко – к гибели больного. Нами изучены эпидемиологические карты больных эхинококкозом, за период с 2013 по 2017 год – всего зарегистрирован 61 случай эхинококкоза человека. Эхинококкоз регистрировался как у взрослого, так и у детского населения Астраханского региона, преимущественно встречаясь у взрослых. Регистрировались случаи как печеночного, так и внепеченочного эхинококкоза, причем очень редких форм. У большинства больных отмечались признаки течения заболевания. Основной жалобой являлась боль в месте локализации паразита. Также отмечались жалобы на слабость, тяжесть в эпигастральной области, тошноту и кашель. Длительность течения заболевания у пациентов варьировала от нескольких дней до 6 лет. После установления предварительного диагноза все пациенты направлялись в лечебные учреждения Астраханской области, в хирургических отделениях которых были проведены оперативные вмешательства с целью удаления эхинококковой кисты или эхинококкового пузыря.

Ключевые слова: эхинококкоз, эпигастральная область, тошнота, иммуноферментный анализ, тошнота, ультразвуковое исследование.

Epidemiological aspects of echinococcosis of adults and children of Astrakhan region for 2013 – 2017**K.G. Gasanov¹, R.S. Arakelyan¹, A.A. Zhidovinov¹, Kh. M. Galimzyanov¹, E.I. Okunskaya², G.L. Shendo³**¹FSBEI HE “Astrakhan State Medical University” of the Ministry of Health of Russia;²SBHI AR “Children’s City Polyclinic № 3”;³FBHI “Center of Hygiene and Epidemiology in the Astrakhan region”**Summary**

Echinococcosis is a very urgent problem of medical parasitology. This disease is characterized by a prolonged chronic course, severe organ and systemic pathology, the vastness of the lesion, leading to disability and, often, to the death of the patient. We studied epidemiological maps of patients with echinococcosis, for the period from 2013 to 2017 - 61 cases of human echinococcosis were registered. Echinococcosis was registered in both adults and children of the Astrakhan region, mainly occurring in adults. Cases of both hepatic and extrahepatic echinococcosis, and very rare forms, were recorded. Most patients showed signs of the disease course. The main complaint was pain in the site of the localization of the parasite. There were also complaints of weakness, heaviness in the epigastric region, nausea and cough. The duration of the disease in patients varied from a few days to 6 years. After the preliminary diagnosis was established, all patients were sent to the medical institutions of the Astrakhan region, surgical units of which had surgery to remove the echinococcal cyst or / echinococcus bladder.

Key words: echinococcosis, epigastric region, nausea, enzyme immunoassay, nausea, ultrasound.

Введение

Социально опасные гельминтозы - зоонозы, возбудители которых передаются от животных человеку и обуславливают потерю его здоровья, трудоспособности, представляют важную проблему здравоохранения не только в России, но и во всем мире. Одним из таких широко распространенных зооантропонозов является эхинококкоз. Заражение человека онкосферами эхинококков происходит при контакте с инвазированными собаками, дикими

плотоядными семейства Canidae и при употреблении в пищу случайно контаминированных продуктов [11].

Эхинококкоз – весьма актуальная проблема медицинской паразитологии. Это заболевание характеризуется длительным хроническим течением, тяжелой органной и системной патологией, обширностью поражения, приводящими к инвалидности и нередко – к гибели больного. С момента заражения до времени установления диагноза отмечается латентный период продолжительностью от 5 до 20 лет. Возбудителем эхинококкоза является цепень *Echinococcus granulosus*, который паразитирует у плотоядных животных. Промежуточные хозяева паразита – человек и сельскохозяйственные животные. Таким образом, человек становится свое-

Для корреспонденции:

Гасанов Казим Гусейнович – аспирант кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Тел.: 89608562723

Статья поступила 9.12.2018 г., принята к печати 22.02.2019 г.

образным биологическим тупиком в развитии паразита [5].

Гиппократ в своих сочинениях писал о «*jesur aqua repletum*» – печени, наполненной водой, и для лечения этого заболевания (скорее всего имелся в виду эхинококкоз) предлагал каленым железом прожигать ткани брюшной стенки для удаления жидкости, переполняющей печень. Лишь в 1801 г., когда была изолирована половозрелая форма *Taenia echinococcus*, Rudolphi ввел термин «эхинококк» [8].

Цистный эхинококкоз печени – заболевание, широко распространенное во всем мире, но чаще всего встречается в овцеводческих регионах. Поэтому овечий штамм (G1) является одним из наиболее ассоциируемых с цистным эхинококкозом человека. У человека не установлена возможность имагинальной формы. Поэтому для человека не характерно заражение при употреблении в пищу мяса или внутренностей зараженных овец. Люди являются случайными промежуточными хозяевами *Echinococcus granulosus*, а заражение происходит при случайном проглатывании яиц паразита с продуктами питания, обсемененными ими, а также при прямом контакте с собакой, зараженной эхинококкозом [3].

По данным ВОЗ, из 50 млн человек, ежегодно умирающих в разных странах, более чем у 16 млн причиной смерти являются инфекционные и паразитарные заболевания. В последние десятилетия отмечается не только рост заболеваемости эхинококкозом среди сельского и городского населения, но и регистрируются случаи летального исхода в связи с поздней диагностикой [9].

В мировом масштабе наиболее высокие уровни заболеваемости отмечаются в Китае, России, Западной, Южной и Юго-Западной Европе, на Ближнем Востоке, в странах Северной Африки, в Центральной и Южной Америке [4, 7, 10].

Традиционно к наиболее восприимчивому контингенту по роду профессиональной деятельности относятся пастухи, чабаны, животноводы [7].

Клиническая картина цистного эхинококкоза скудна в большинстве случаев. Заболевание может остаться незамеченным в течение многих лет из-за медленного роста и развития кист, а также анатомо-физиологических особенностей органа-мишени и особенностей иммунной реакции организма человека. Диагноз при этом является результатом случайной находки при УЗИ. Имеющиеся клинические симптомы зависят от размера, количества и локализации кист, наличия и характера осложнений. Несомненно, при диагностике заболевания важны анамнестическая информация по истории развития заболевания, сведения о проживании в эндемичных регионах и результаты серологических тестов. Вместе с тем критерием диагноза являются лишь результаты УЗИ, КТ и других методов визуализации [3].

Для клинической картины эхинококкоза характерна полиморфность симптомов, которые определяются особенностями локализации, размерами и быстротой роста гидатиды эхинококка, множественностью инвазии, степенью травмирующего

действия паразита на окружающие органы и ткани. Латентный период от момента заражения до появления первых клинических симптомов может варьировать от нескольких месяцев до десятилетий. Иногда весь процесс протекает бессимптомно, и гидатиды эхинококка могут быть обнаружены случайно при инструментальном или лабораторном обследовании. Первые симптомы цистного эхинококкоза человека обычно носят неспецифический характер. Преобладают симптомы общей инфекционной интоксикации и аллергические реакции. В острой фазе цистного эхинококкоза, независимо от окончательной локализации паразита, у больных всегда отмечается увеличение печени. При локализации эхинококковых пузырей в печени чаще поражается ее правая доля, где кисты достигают наиболее крупных размеров [6].

В клинически выраженной стадии симптоматика малоспецифична и определяется объемом паразитарного поражения, его локализацией и характером осложнений. Диагностика эхинококкоза основывается на результатах тщательного изучения анамнеза, клинических признаках заболевания, данных лабораторных и инструментальных методов исследования. Высокой диагностической ценностью обладают неинвазивные методы лучевой диагностики: ультразвуковое исследование, рентгеновская и магнитно-резонансная компьютерная томография [10].

Ранняя диагностика заболевания нередко представляет трудную задачу, что связано с отсутствием четкой симптоматики, особенно в раннем периоде, при расположении кисты в глубине органа. Лабораторные методы исследования при эхинококкозе неспецифичны и дают лишь вспомогательную информацию для уточнения диагноза. Иммунологические методы в диагностике эхинококкоза имеют большое, едва ли не решающее значение. Распространенный до последнего времени один из первых иммунологических тестов, реакция Казони, потерял актуальность в связи с малой информативностью и побочными анафилактическими реакциями, порой достаточно тяжелыми. Наиболее информативными в последние годы считают реакции латекс-агглютинации (РЛА) и непрямой гемагглютинации (РНГА), иммуноферментный анализ (ИФА, ELISA). При одновременном использовании нескольких иммунологических тестов их диагностическая эффективность превышает 80% [8].

Высокие титры антител могут быть выявлены у больных с активным процессом, чаще локализованном в органах брюшной полости. В случае легочной локализации кисты эхинококка (даже при наличии кисты больших размеров) титры антител могут быть низкими. Низкие титры антител к эхинококку могут быть обнаружены в ранний период болезни (кисты диаметром до 2 см), а также при обильных оболочках ларвоцист; резкое снижение титров может наблюдаться при далеко зашедшем процессе, в поздней, неоперабельной стадии эхинококкоза [6].

После хирургического удаления кист определение антител к эхинококку в сыворотке крови используют как контроль эффективности лечения.

Исчезновение антител через 2-3 месяца после операции говорит о радикальности удаления кисты, снижение уровня антител и последующий рост их уровня в послеоперационном периоде – о рецидиве кисты. В ряде случаев после успешного хирургического лечения повышенные титры антител могут держаться годами. Высокий уровень выявляемости эхинококкозов серологическими методами (до 98%) наблюдается при локализации эхинококковых пузырей живого паразита в печени, брюшной полости и забрюшинном пространстве, а также при множественном и сочетанном поражении [6].

Цель исследования: определить клинико-эпидемиологические аспекты эхинококкоза человека в Астраханской области за 2013 – 2017 гг.

Материал и методы

Проведен эпидемический анализ заболеваемости эхинококкозом взрослого и детского населения Астраханской области по материалам собственных наблюдений, данных лечебно-профилактических учреждений г. Астрахани и Астраханской области и ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области».

Статистическая обработка результатов исследований проведена с помощью программы Microsoft Excel 2010 и Statistica 10,0 (USA), с применением методов вариационной статистики и оценки достоверности различий количественных показателей (по критерию t Стьюдента).

Результаты исследования

На территории Астраханской области с 2013 по 2017 год зарегистрирован 61 случай эхинококкоза человека [1, 2]. Наиболее часто заболевание регистрировалось в 2014 – 31,1% (n=19) и в 2015 гг. – 23,0% (n=14). В предыдущем 2013 – 18,0% (n=11) и последующих 2016 и 2017 гг. эхинококкоз регистрировался в 19,7% (n=12) и 8,2% (n=5) случаев соответственно.

При анализе половой принадлежности, заболевание чаще регистрировалось у женщин – 63,9% (n=39).

По возрастным параметрам случаи эхинококкового поражения органов отмечались как у взрослого, так и у детского населения Астраханского региона. Так, на долю детей приходилось 9,9% (n=6), в т.ч. на детей, посещавших детские дошкольные учреждения (детские сады), – 3,3% (n=2). Дети школьного возраста составили 6,6% (n=4).

Среди взрослого населения эхинококкоз регистрировался в 91,1% (n=55), в т.ч. лица, занятые на производстве, – 44,3% (n=27), безработные – 16,4% (n=10) и пенсионеры – 29,4% (n=18).

Случаи эхинококкоза регистрировались как в городской, так и в сельской местности. Наибольшее число зарегистрированных случаев эхинококкоза отмечалось у жителей Астраханской области – 55,7% (n=34). Наибольшее число случаев эхинококкоза у жителей сельских районов Астраханской области зарегистрировано в Лиманском – 11,5% (n=7), Наримановском – 9,9% (n=6), Красноярском

– 8,2% (n=5) и Володарском районах – 6,6% (n=4). В редких случаях эхинококкоз регистрировался у жителей, проживавших в Камызякском – 4,9% (n=3), Енотаевском, Приволжском и Черноярском районах – по 3,3% (по n=2). В единичных случаях заболевание регистрировалось у жителей Ахтубинского, Икрянинского и Харабалинского районов – по 1,6% (по n=1).

В городской черте 36,1% (n=22) случаев эхинококкоза регистрировалось у жителей, проживавших в Советском – 16,4% (n=10), Трусовском – 8,2% (n=5), Ленинском – 6,6% (n=4) и Кировском районах – 4,9% (n=3).

В некоторых случаях – 8,2% (n=5) эхинококкоз регистрировался у жителей, находившихся проездом через Астраханскую область, в т.ч. проездом из Республики Дагестан – 4,9% (n=4), Казахстана и Чеченскую республику – по 1,6% (по n=1).

Среди всех зарегистрированных случаев эхинококкоза наиболее часто регистрировались случаи обычного эхинококкоза с поражением печени и/или легкого – 96,7% (n=59). Так, эхинококкоз печени регистрировался в 78,7% (n=48), эхинококкоз легкого – в 11,5% (n=7), сочетанные эхинококкоз печени и легкого – в 4,9% (n=3) и эхинококкоз обоих легких – в 1,6% (n=1) случаев.

На эхинококкоз редкой локализации приходилось 3,3% (n=2), в т.ч. внепеченочный эхинококкоз (эхинококкоз брюшной полости) и сочетанный эхинококкоз печени и селезенки – по 1,6% (по n=1).

Клиническая картина заболевания отмечалась у 91,8% (n=56). Так, основной жалобой большинства пациентов была боль в месте локализации паразита – 69,6% (n=39). Также у пациентов отмечались жалобы на слабость – 16,1% (n=9), тяжесть в эпигастральной области – 12,5% (n=7), тошноту и кашель – по 8,9% (по n=5). В редких случаях пациенты отмечали жалобы на изжогу – 5,4% (n=3), одышку, недомогание и повышение температуры до субфебрильных цифр – по 3,6% (по n=2). В единичных случаях пациенты отмечали такие жалобы, как горечь во рту, различные аллергические высыпания на животе и зуд в эпигастральной области – по 1,8% (по n=1). У нескольких пациентов – 8,2% (n=5) – жалобы отсутствовали.

Длительность течения заболевания у пациентов варьировала от нескольких дней до 6 лет. Наиболее часто длительность течения заболевания (наличие клинической симптоматики от момента появления первых симптомов и жалоб до выставления окончательного диагноза) составляла 1 месяц – 24,6% (n=15). Длительность заболевания в 2 месяца отмечалась немного реже – у 16,4% (n=10), 1 год и меньше 1 месяца – по 13,1% (по n=8). В редких случаях длительность течения заболевания составляла 3 месяца – 9,9% (n=6), 4 месяца – 8,2% (n=5) и 5 месяцев – 4,9% (n=3). В единичных случаях 6, 8 и 12 месяцев – по 3,3% (по n=2) и 2 года и 6 лет – по 1,6% (по n=1).

При выяснении эпиданамнеза было выявлено, что все инвазированные эхинококком пациенты имели тесный контакт с недегельминтизированными собаками.

Всем пациентам для установления окончательного диагноза проводились лабораторные и инструментальные методы диагностики. Так, в большинстве случаев – 83,6% (n=51) применялся метод иммуноферментного анализа с иммуноглобулинами класса М или J с раститровкой (33,3%, n=17). Так, титр 1:100 отмечался у 3,9% (n=2), титр 1:200 – у 9,8% (n=5), титр 1:400 – у 7,8% (n=4), титр 1:800 – у 5,9% (n=3), титр 1:1600 – у 3,9% (n=2) и титр 1:3200 – у 2,0% (n=1).

У другой части пациентов проводили ИФА без подсчета титра – 60,8% (n=31). Отрицательные показатели ИФА отмечались у 5,9% (n=3).

Кроме серологической диагностики, пациентам проводилось гистологическое – 39,3% (n=24) и микроскопическое исследование удаленного материала – 8,2% (n=5).

Также проводилось инструментальное исследование: УЗИ – 63,9% (n=39), компьютерная томография – 37,7% (n=23), рентгенологическое исследование – 13,1% (n=8), МРТ – 6,6% (n=4), РКТ – 4,9% (n=3) и МСКТ – 1,6% (n=1).

После установления предварительного диагноза все пациенты направлялись в лечебные учреждения Астраханской области, в хирургических отделениях которых были проведены оперативные вмешательства с целью удаления эхинококковой кисты или эхинококкового пузыря. После хирургического вмешательства пациенты проходили курс химиотерапии альбендазолом. Препарат назначался из расчета 10 мг/кг 2 раза в день. При массе тела менее 60 кг суточная доза составляла 15 мг/кг (в два приема). Максимальная суточная доза – 800 мг. Все пациенты проходили 3 цикла по 28 дней с 14-дневным перерывом между ними. В течение всех курсов лечения каждые 7-10 дней проводился контроль лейкограммы, т.к. препарат может вызвать лейкоцитоз, нейтропению и тромбоцитопению.

Выводы

1. Случаи эхинококкоза регистрировались как у взрослых, так и у детей.
2. Наиболее часто эхинококкоз отмечался у лиц женского пола.
3. В клинической картине одной из основных жалоб является боль в предполагаемом месте локализации паразита.
4. Основной причиной развития заболевания послужил тесный контакт с недегельминтизированными собаками.
5. В диагностике эхинококкоза главную роль играют комплексные методы ИФА, КТ, УЗИ, рентгенологический и гистологический методы.

Литература

1. Аракелян Р.С., Галимзянов Х.М., Карпенко С.Ф., Бедлинская Н.Р., Миркина Е.В., Шендо Г.Л., Курбангалиева А.Р. Современная ситуация по эхинококкозу человека в Астраханской области (анализ работы 2008-2015 гг.) // Актуальные вопросы диагностики и профилактики инфекционных и паразитарных заболеваний на юге России: материалы межрегиональной

научно-практической конференции с международным участием. 2016. С. 29-32.

2. Аракелян Р.С., Галимзянов Х.М., Шендо Г.Л., Окунская Е.И., Алексашина Д.С., Лунина И.О. Клинико-эпидемиологические аспекты эхинококкоза человека в Астраханской области // Природно-очаговые инфекции в современной практике врача: сборник. 2016. С. 29-34.
3. Ахмедов И.Г., Койчурев Р.А. Эхинококкоз печени: современное состояние проблемы // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2017. № 2 (23). С. 71-77.
4. Быков В.П., Голованев Е.С., Леонтьев В.Я., Тетеревлев Ю.А. Эхинококкоз как природно-очаговая патология // Экология человека. 2006. № 4. С. 3-5.
5. Ветшев П.С., Мусаев Г.Х., Бруслик С.В. Эхинококкоз: современное состояние проблемы // Украинский журнал хирургии. 2013. № 3 (22). С. 196-201.
6. Иванова И.Б. Эхинококкоз на территории Хабаровского края. Вопросы лабораторной диагностики // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2012. № 20 (20). С. 92-97.
7. Корнеев А.Г., Тришин М.В., Соловых В.В., Кривуля Ю.С., Боженова И.В. Эхинококкоз в Оренбургской области: эпидемиологические, иммунологические и таксономические аспекты // Актуальная инфектология. 2014. № 4 (5). С. 46-49.
8. Лотов А.Н., Чжао А.В., Черная Н.Р. Эхинококкоз: диагностика и современные методы лечения // Трансплантология. 2010. № 2. С. 18-27.
9. Удовикова О.И., Иванишкина Е.В., Хибин Л.С., Подченко П.И., Степанова Н.С., Кметик Э.Г. Эхинококкоз в практике врача // Земский врач. 2015. № 2 (26). С. 51-54.
10. Черемисинов О.В. Эхинококкоз печени: компьютерно-томографические и морфологические параллели // Нижегородский медицинский журнал. 2005. № 4. С. 113-117.
11. Шодмонов И.Ш., Разинов Ш.Ш. Эпидемическое значение эхинококкоза // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 2. С. 532.

References

1. Arakel'yan R.S., Galimzyanov Kh.M., Karpenko S.F., Bedlinskaya N.R., Mirekina Ye.V., Shendo G.L., Kurbangaliyeva A.R. Sovremennaya situatsiya po ekhinokokkozu cheloveka v Astrakhanskoy oblasti (analiz raboty 2008-2015 gg.) [The current situation on human echinococcosis in the Astrakhan region (analysis of work 2008-2015)] // Aktual'nyye voprosy diagnostiki i profilaktiki infektsionnykh i parazitarnykh zabolevaniy na yuge Rossii: materialy mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem. 2016. S. 29-32.
2. Arakel'yan R.S., Galimzyanov Kh.M., Shendo G.L., Okunskaya Ye.I., Aleksashina D.S., Lunina I.O. Kliniko-epidemiologicheskiye aspekty ekhinokokkoza cheloveka v Astrakhanskoy oblasti [Clinical and epidemiological aspects of human echinococcosis in the Astrakhan region] // Prirодно-ochagovyye infektsii v sovremennoy praktike vracha: sbornik. 2016. S. 29-34.
3. Akhmedov I.G., Koychuyev R.A. Ekhinokokkoz pecheni: sovremennoye sostoyaniye problemy [Hepatic echinococcosis: the current state of the problem] // Vestnik Dagestanskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii. 2017. № 2 (23). S. 71-77.
4. Bykov V.P., Golovanev Ye.S., Leont'yev V.Ya., Teterlevlev Yu.A. Ekhinokokkoz kak prirodno-ochagovaya pa-tologiya // Ekologiya cheloveka. 2006. № 4. S. 3-5.

5. Vetshev P.S., Musayev G.KH., Bruslik S.V. Ekhinokokkoz: sovremennoye sostoyaniye problemy [Echinococcosis: current state of the problem] // Ukrainskiy zhurnal khirurgii. 2013. № 3 (22). S. 196-201.
6. Ivanova I.B. Ekhinokokkoz na territorii Khabarovskogo kraya. Voprosy laboratornoy diagnostiki [Echinococcosis in the Khabarovsk Territory. Laboratory diagnostics issues] // Dal'nevostochnyy zhurnal infektsionnoy patologii. 2012. № 20 (20). S. 92-97.
7. Korneyev A.G., Trishin M.V., Solovykh V.V., Krivulya YU.S., Bozhenova I.V. Ekhinokokkoz v Orenburgskoy oblasti: epidemiologicheskiye, immunologicheskiye i taksonomicheskiye aspekty [Echinococcosis in the Khabarovsk Territory. Laboratory diagnostics issues] // Aktual'naya infektologiya. 2014. № 4 (5). S. 46-49.
8. Lotov A.N., Chzhao A.V., Chernaya N.R. Ekhinokokkoz: diagnostika i sovremennyye metody lecheniya [Echinococcosis: diagnostics and modern methods of treatment] // Transplantologiya. 2010. № 2. S. 18-27.
9. Udovikova O.I., Ivanishkina Ye.V., Khibin L.S., Podcheko P.I., Stepanova N.S., Kmetik E.G. Ekhinokokkoz v praktike vracha [Echinococcosis in the practice of a doctor] // Zemskiy vrach. 2015. № 2 (26). S. 51-54.
10. Cheremisinov O.V. Ekhinokokkoz pečeni: komp'yuternotomograficheskiye i morfologicheskiye paralleli [Liver echinococcosis: computed tomography and morphological parallels] // Nizhegorodskiy meditsinskiy zhurnal. 2005. № 4. S. 113-117.
11. Shodmonov I.Sh., Razikov Sh.Sh. Epidemicheskoye znachenie ekhinokokkoza [Epidemic meaning of echinococcosis] // Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2015. № 2. S. 532.

Сведения о соавторах:

Аракельян Рудольф Сергеевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» МЗ РФ.
 Адрес: 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121
 E-mail: rudolf_astrakhan@rambler.ru
 Тел.: 89272812786

Жидовинов Алексей Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» МЗ РФ.
 Тел.: 89618122662.

Галимзянов Халил Мингалиевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии, ректор ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» МЗ РФ, академик РАЕН.
 Тел.: 88512524143.

Окунская Елена Ивановна – врач инфекционист-паразитолог, заведующая гельминтологическим центром ГБУЗ АО «Детская городская поликлиника №3».
 Тел.: 89275681617.

Шендо Геннадий Леонидович – главный врач ФБУЗ АО «Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области».
 Тел.: 88512341494.

УДК 616.9-06-089

Хирургические осложнения сальмонеллеза: анализ серии случаев**В.В. Басина¹, Х.Д. Перадзе¹, А.К. Авдовская¹, О.А. Петрова²**¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ;²ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека**Резюме**

Целью работы явилось изучение клинико-лабораторных особенностей течения сальмонеллезной инфекции, осложненной хирургической патологией, в серии из 32 клинических наблюдений среди взрослого населения Санкт-Петербурга. У всех пациентов регистрировался сальмонеллезный энтерит, гастроинтестинальная форма: у 18 пациентов – гастроэнтероколитический вариант, у 14 пациентов – энтероколитический вариант. С 2 по 4 дни болезни были выявлены хирургические осложнения сальмонеллеза: острый мезаденит – у 19 пациентов, острый вторичный аппендицит – у 6 пациентов, острый мезаденит и вторичный катаральный аппендицит – у 4 пациентов, токсическая дилатация кишечника – у 3. У 29 пациентов диагноз сальмонеллеза подтверждался бактериологическим методом, наиболее часто у пациентов с хирургическими осложнениями из фекалий были выделены *Salmonella* группы D. В большинстве случаев острого аппендицита, вызванного сальмонеллами группы D, определялось катаральное воспаление червеобразного отростка.

Ключевые слова: сальмонеллез, мезаденит, аппендицит, токсическая дилатация.

Surgical complications of salmonella**V.V. Basina¹, Kh.D. Peradze¹, A.K. Avdovskaya¹, O.A. Petrova²**¹ FSBEI HE "St. Petersburg State Pediatric Medical University", MH RF;² FBIS "St. Petersburg Research Institute of Epidemiology and Microbiology by Paster" of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare**Summary**

The aim of the work was to study the clinical and laboratory features of the course of *Salmonella* infection, complicated by surgical pathology, among the adult population of St. Petersburg. For the period from 2014 to 2017 in "S.P. Botkin Clinical Hospital of Infectious Diseases" 32 patients with salmonellosis, complicated by surgical pathology, were observed. *Salmonella* enteritis, gastrointestinal form was registered in all patients: in 18 patients there was a gastroenterocolitis variant, in 14 patients the enterocolitic variant. From 2 to 4 days of the disease, surgical complications of salmonellosis were identified: acute mesadenitis in 19 patients, acute secondary appendicitis in 6 patients, acute mesadenitis and secondary catarrhal appendicitis in 4 patients, toxic intestinal dilatation in 3 patients. In 29 patients diagnoses of salmonellosis was confirmed by a bacteriological method. *Salmonella* group D was most often isolated from patients with surgical complications from feces. In most cases of acute appendicitis caused by group D *salmonella*, catarrhal inflammation of the appendix was detected. Recovery was observed in 100% of cases.

Key words: salmonellosis, mesadenitis, appendicitis, toxic dilatation.

Введение

Диарейные болезни являются наиболее распространёнными заболеваниями на земном шаре. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) приводит данные о ежегодной регистрации диарейных заболеваний – до 550 миллионов случаев в мире [17]. Сальмонеллез является одной из ведущих острых бактериальных инфекций желудочно-кишечного тракта и остается актуальной проблемой для здравоохранения многих государств. Так, в Российской Федерации регистрируется 28,5 тысяч

случаев сальмонеллеза в год [9]. В Санкт-Петербурге заболеваемость сальмонеллезом в полтора раза больше, чем в среднем по стране, и составляет 42,3 случаев на 100 000 населения [9].

На сегодняшний день выявлено более 2500 различных серотипов *Salmonella* Bongori и *Salmonella enterica*. Остаётся актуальным вопросом внутрибольничный сальмонеллез, обусловленный *S. typhimurium*, чаще регистрируемый среди детского населения, особенно с отягощённым преморбидным фоном [5, 7, 8, 11].

Изучение этиологического агента сальмонеллеза началось в 1876 году Боллингером, который определил связь между септикопиемическими заболеваниями домашних животных и возникновением болезни у людей, в анамнезе употреблявших зараженное возбудителем мясо.

Наиболее актуальными остаются вспышки сальмонеллеза в стационарах хирургического профиля. Госпитальные штаммы значительно от-

Для корреспонденции:

Басина Валентина Владимировна – ассистент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.

E-mail: v.basina@mail.ru

Тел.: 89217776541

Статья поступила 15.01.2019 г., принята к печати 25.02.2019 г.

личаются от внегоспитальных [10,19]. Особое значение в эпидемиологическом звене имеет и медицинский персонал таких отделений, как реанимационные, урологические, гинекологические, хирургические, психиатрические и онкологические.

В большинстве случаев заболевание протекает преимущественно с поражением желудочно-кишечного тракта в виде гастроинтестинальных форм. Наиболее тяжёлыми считаются тифоподобная и септическая формы [1, 2, 15].

В некоторых случаях сальмонеллёз может осложняться мезаденитом и аппендицитом, что является актуальным как для общехирургических клиник, так и для детских хирургических стационаров [4, 9, 10, 16]. Сходство клинических проявлений при мезентериальном лимфадените и остром аппендиците нередко вызывает сложности постановки диагноза [5, 11, 14].

Цель исследования: изучение клинико-лабораторных особенностей течения сальмонеллезной инфекции, осложненной хирургической патологией, в серии клинических наблюдений среди взрослого населения Санкт-Петербурга.

Материал и методы

За период с 2014 по 2017 год в ГБУЗ СПб «КИБ им. С.П.Боткина» наблюдались 32 больных сальмонеллезом, осложненным хирургической патологией, диагноз у которых был подтвержден лабораторными методами. Возраст пациентов варьировал от 18 до 66 лет, средние значения составили 34±2,4 года. Соотношение мужчин и женщин было равным. Большинство из поступивших в стационар пациентов были жителями Санкт-Петербурга (68,8%), 2 (6,2%) – граждане РФ, пребывающие в городе временно, 1 (3,1%) – без прописки, 7 (21,9%) – иностранные граждане, имеющие вид на жительство в РФ (Узбекистан, Таджикистан, Эстония). Выяснилось, что накануне 7 пациентов (21,9%) употребляли в пищу яйца, 6 (18,8%) – рыбу, 6 (18,8%) – молочные продукты, 6 (18,8%) – мясные продукты.

Результаты исследования и их обсуждение

Первоначально диагноз «сальмонеллез» у наблюдавшихся больных был выставлен на основании клинико-эпидемиологических данных. Окончательный диагноз устанавливался с помощью бактериологического метода у 29 (90,6%) пациентов, у 3 (9,4%) пациентов – методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) из фекалий. Из копрокультуры были выделены следующие серогруппы сальмонелл: группа D (*S. enteritidis*) – у 24 пациентов (83%), группа B (*S. typhimurium*) – у 3 пациентов (10%), группа E (*S. london*) – у 1 пациента (3,5%), группа C1 (*S. montevideo*) – у 1 пациента (3,5%).

У всех пациентов, согласно МКБ-10, регистрировался сальмонеллезный энтерит, гастроинтестинальная форма. Чаще всего, в 56% случаев (у 18 пациентов), отмечался гастроэнтероколитический вариант, в 44% (14 пациентов) – энтероколитиче-

ский вариант. На 2-3 день болезни были госпитализированы в стационар 24 пациента (75%), которые сразу были направлены в хирургическое отделение. Восемь больных (25%) поступили в кишечное отделение на 3–4 дни болезни, с дальнейшим переводом в хирургическое отделение для оперативного лечения осложнений. Заболевание проявлялось лихорадкой – у 96,8% (31) пациентов, интоксикацией – у 87,5% (28), рвотой – у 56,3% (18), диареей – у 100%. С 2 по 4 день болезни были выявлены хирургические осложнения сальмонеллеза у 32 пациентов (таблица 1).

Таблица 1
Структура хирургических осложнений сальмонеллеза

Осложнения	Количество пациентов, чел.	Процент от общего числа пациентов, %
Острый мезаденит	19	59,3
Острый вторичный аппендицит	6	18,8
Острый мезаденит и вторичный катаральный аппендицит	4	12,5
Токсическая дилатация кишечника	3	9,4

Острый мезаденит наблюдался у 19 пациентов (59,3%). В клинической картине преобладали лихорадочный синдром – средней продолжительностью 5 дней, интоксикационный, гастроинтестинальный и болевой синдромы. Интоксикационный синдром наблюдался у 17 пациентов (89,5%) и проявлялся слабостью, апатией, головной болью. Гастроинтестинальный синдром характеризовался рвотой у 11 человек (57,9%) с частотой от 2 до 7 раз в сутки, диареей средней степени тяжести у всех пациентов, продолжительностью около 8 дней. Болевой синдром, который появлялся на 1-2 сутки заболевания, отмечался у 18 пациентов (94,7%), его средняя продолжительность составила 5 дней с преимущественной локализацией в околопупочной области и по ходу толстого кишечника. Также у 10 пациентов (52,6%) наблюдались боли в гипогастрии, из них у 7 (36,8%) – в правой подвздошной области. У 6 пациентов (31,6%) из последней группы наблюдались положительные аппендикулярные симптомы, а также у 3 пациентов (15,8%) положительные симптомы раздражения брюшины. В этой связи одному пациенту (5,3%) был поставлен предварительный диагноз острый аппендицит и проведено оперативное вмешательство в объеме диагностической лапароскопии, в ходе которой при осмотре брюшной полости был выявлен неизменный червеобразный отросток и множественные увеличенные до 2.0 см лимфоузлы брыжейки тонкой кишки без признаков абсцедирования. Всем остальным пациентам (94,7%) проводилось консервативное лечение. Чаще всего (84%) в ходе бактериологического исследования у пациентов этой группы из фекалий выделялись сальмонеллы группы D (*S. enteritidis*) (рис. 1).

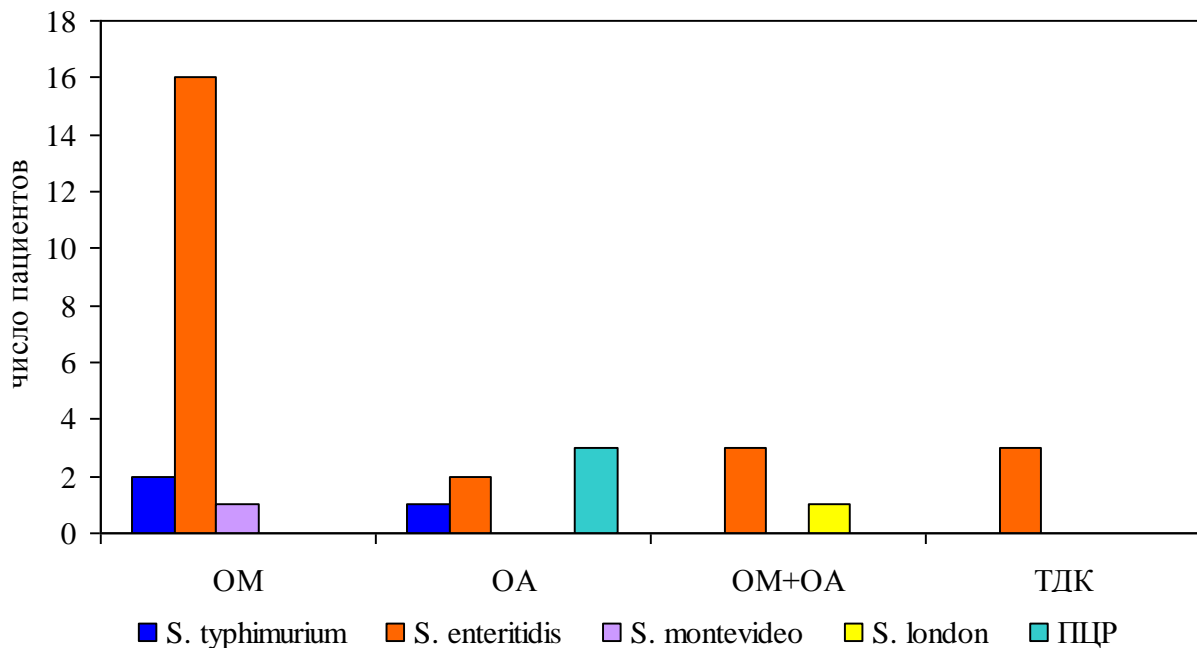


Рис. 1. Этиологическая структура хирургических осложнений сальмонеллезной инфекции

Примечание: ОМ - острый мезаденит, ОА – острый аппендицит, ТДК – токсическая дилатация толстой кишки

У 6 пациентов (18,8%) с острым вторичным аппендицитом лихорадочный синдром был менее выражен, с продолжительностью около 6 дней. Интоксикационный синдром наблюдался у всех пациентов и проявлялся аналогичными жалобами. Гастроинтестинальный синдром характеризовался двукратной рвотой у 4 пациентов (66,7%) и диареей у 6, средней продолжительностью около трех дней, затем на 2-3 суток отмечалось отсутствие стула. У всех обследуемых боли в животе локализовались сначала в области эпигастрия, мезогастрия, по ходу толстого кишечника, а затем на 2-4 сутки мигрировали в правую подвздошную область. У 5 пациентов (83,3%) наблюдались положительные аппендикулярные симптомы и симптомы раздражения брюшины. У одного из них (16,7%) также определялся положительный симптом Образцова, свидетельствующий о возможном атипичном (ретроцекальном, забрюшинном) расположении отростка, что позднее подтвердилось интраоперационно. Этим пациентам была проведена классическая аппендэктомия через доступ по Волковичу-Дьяконову, трем (50%) провели типичный вариант операции, двум другим (33,3%) – ретроградную аппендэктомию. С наибольшей частотой (50%) диагноз сальмонеллезной инфекции был подтвержден методом ПЦР из фекалий (рис. 2).

У шестого пациента (16,7%) клиника острого аппендицита была стертая, аппендикулярные симптомы отрицательные, симптомы раздражения брюшины сомнительны, была проведена диагностическая лапароскопия, в ходе которой определили серозный перитонит и воспаленный червеобразный отросток в ретроцекальном положении, интимно спаянный с сальником и париетальной брюшиной. Была выполнена конверсия доступа и типичная аппендэктомия. Интраоперационно 2 пациентам (33,3%) был поставлен диагноз катаральный

аппендицит, 4 (66,7%) – флегмонозный, что позднее подтвердилось гистологически.

Острый мезаденит в сочетании с вторичным катаральным аппендицитом наблюдался у 4 пациентов (12,5%). Лихорадочный и интоксикационный синдромы встречались у всех больных и не отличались от предыдущих групп осложнений. Гастроинтестинальный синдром характеризовался у 2 пациентов (50%) рвотой и у всех пациентов – диареей легкой степени тяжести средней продолжительностью 4 дня. Болевой синдром отмечался у всех больных с начальной локализацией в околопупочной, гипогастральная и эпигастральная областях, затем на 2-3 суток появлялись и становились преобладающими боли в правой подвздошной области. Аппендикулярные симптомы и симптомы раздражения брюшины были положительны у 3 пациентов (75%).

Двум больным (50%) выполнили первоначально диагностическую лапароскопию, в ходе которой были трудности с выведением воспаленного аппендикса из-за спаек с задней париетальной брюшиной. Была проведена конверсия доступа и выполнена классическая типичная аппендэктомия. Также одному пациенту (25%) интраоперационно диагностировали терминальный илеит, признаками которого служили умеренная гиперемия и отечность терминального отдела подвздошной кишки. У 3 пациентов (75%) течение заболевания осложнилось серозным перитонитом (у 2 пациентов – местным, у 1 – диффузным). В ходе бактериологического исследования фекалий в 75% случаев выделялись сальмонеллы гр. В (*S. typhimurium*) (рис. 2).

Токсическая дилатация наблюдалась у 3 пациентов (9,4%). В 100% случаев бактериологическим методом из фекалий выделялась сальмонелла группы D (рис. 2). У всех пациентов наблюдались значительно выраженные лихорадочный, интоксикационный и гастроинтестинальный синдромы.

мы, последний характеризовался рвотой до 15 раз в сутки, диареей тяжелой степени продолжительностью 7 дней. Боли спастического характера локализовались преимущественно в околопупочной области и по ходу толстого кишечника и продолжались 3-4 суток. Объективно определялось вздутие живота, ослабление перистальтики кишечника, аппендикулярные и перитонеальные симптомы не выявлялись. На обзорной рентгенограмме наблюдались уровни жидкости. Данным пациентам проводилась консервативная терапия.

Особый случай сальмонеллеза, осложненного острым вторичным аппендицитом и острым мезаденитом, наблюдался у женщины с беременностью сроком 24-26 недель. Она поступила в хирургический стационар на 4 день болезни. Отмечался субфебрилитет, жалобы на тянущие боли в низу живота, при пальпации его возникала локальная болезненность в правой подвздошной области, отмечалась болезненность при поколачивании по

правой поясничной области, аппендикулярных симптомов не было. В ходе активного наблюдения в течение 6 часов сохранялись боли, лихорадка, нейтрофильный лейкоцитоз и отмечалась задержка стула. В связи с этим было принято решение о выполнении оперативного вмешательства. Интраоперационно подтвердилось атипичное ретроперитонеальное расположение катарально измененного аппендикса и местный серозный перитонит. Была выполнена ретроградная аппендэктомия, большая выздоровела. В ходе бактериологического исследования фекалий были выделены сальмонеллы гр. E (S. London).

У всех больных в клиническом анализе крови определялся лейкоцитоз, нейтрофилез, сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Наиболее выражено лейкоцитоз и нейтрофилез наблюдались в группах пациентов с острым мезаденитом и острым аппендицитом (рис. 2 а, б).

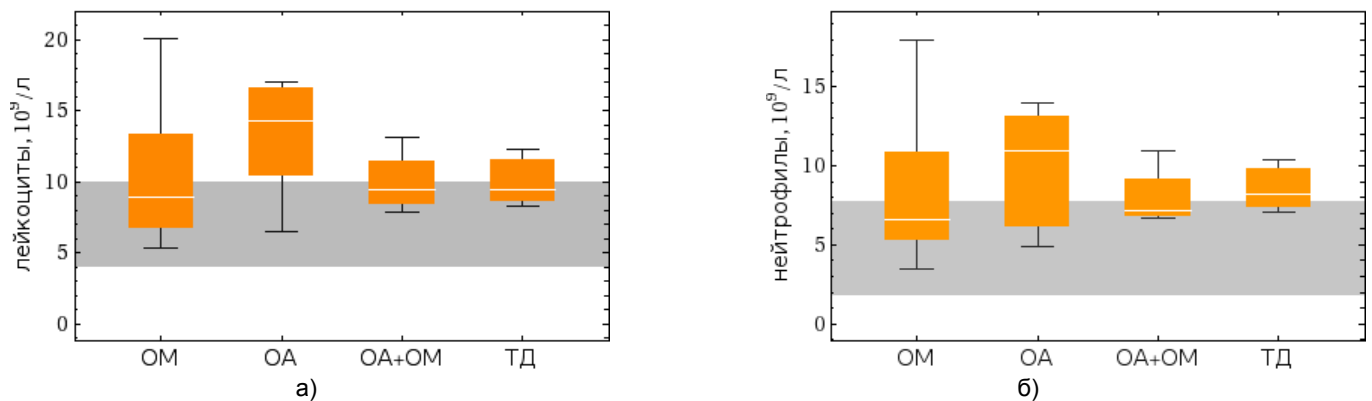


Рис. 2. Показатели крови пациентов с различными хирургическими осложнениями сальмонеллезной инфекции: а) содержание лейкоцитов, б) содержание нейтрофилов в крови пациентов

Всем пациентам, подвергшимся хирургическому вмешательству и консервативному лечению, проводилась этиотропная терапия комбинацией цефалоспоринов 3 поколения (цефтриаксон) и фторхинолонов (ципрофлоксацин) средней продолжительностью 7 дней.

Многие авторы в своих статьях сообщают о том, что наиболее часто катаральное воспаление червеобразного отростка возникает при поражении сальмонеллами группы D [3, 12]. В наших исследованиях катаральное изменение аппендикса также наблюдалось в большинстве случаев острого аппендицита и наиболее часто встречалось при сальмонеллезе, вызванном *Salmonella* группы D – *S. enteritidis*. Авторы также указывают, что флегмонозные и гангренозные формы встречаются чаще при сальмонеллезе группы B, причем во всех случаях отмечают позднее обращение к врачу (более 24 часов от начала заболевания) [3]. Наши данные не могут подтвердить данную точку зрения, так как при деструктивных формах в 75% случаев диагноз подтверждался методом ПЦР. Тем не менее высокая частота деструктивных форм воспаления может зависеть от специфических свойств возбудителя.

Заключение

Таким образом, наиболее часто встречающимися хирургическими осложнениями сальмонеллеза за исследуемый период времени были острый мезаденит и острый аппендицит. Диагноз сальмонеллеза подтверждался бактериологическим методом в 93,7% случаев. Наиболее часто у пациентов с хирургическими осложнениями из фекалий были выделены *Salmonella* группы D. В 67% при морфологическом исследовании червеобразных отростков определялось серозное воспаление. Этиотропная терапия была представлена комбинацией цефтриаксона и ципрофлоксацина средней продолжительностью 7 дней. Выздоровление наблюдалось в 100% случаев.

Литература

1. Богуцкий М.И. Сальмонеллезная инфекция // Журнал ГрГМУ. 2001. № 1. С. 7-11.
2. Богуцкий М.И., Васильев А.В., Цыркунов В.М. Сальмонеллезная инфекция в современный период // Медицинская панорама. 2009. № 7. С. 3-4.
3. Борисов А.Е., Котляр В.Л., Левин Л.А., Юхимик Ф.Е., Лабазанов В.М. Острый аппендицит у больных сальмонеллезом и дизентерией // Вестник хирургии им. Грекова. 1998. № 1. С. 74-77.

4. Бортулев П.И., Нескучаев В.В. Острый неспецифический мезаденит у детей // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2009. № 1. С. 83-84.
5. Галькевич Н.В. Выбор эмпирической терапии при сальмонеллезе // Актуальные вопросы этиотропной терапии при инфекционных заболеваниях у детей: тезисы Республиканского научного семинара с международным участием к 25-летию юбилею кафедры детских инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета (Минск, 28 мая 2010 г.) / ред. кол: И.Г.Германенко [и др.]. Минск: Доктор Дизайн, 2010. С. 28-30.
6. Горелов А.В., Милютин Л.Н., Воротнынцева Н.В. и др. Изучение острых кишечных инфекций у детей // Эпидемиология и инфекционные болезни. 1999. № 2. С. 41-45.
7. Горелов А.В., Милютин Л.Н., Усенко Д.В. Лечение острых кишечных инфекций у детей: пособие для врачей. М., 2003. 48 с.
8. Дмитраченко Т.И. Сальмонеллез, шигеллез: клинико-эпидемиологические и бактериологические критерии рациональной антибактериальной терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Мн., 2002. 40 с.
9. Иванова Э.Н. Клинико-патогенетическое значение наличия энтеропатогенных вирусов при коморбидном течении сальмонеллеза: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2017. 21 с.
10. Исаков Ю.Ф. Хирургические болезни детского возраста: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004. С. 6581-6584.
11. Ключарева А.А. Этиотропная терапия острых кишечных инфекций у детей // Здоровоохранение. 2004. №7. С. 45-53.
12. Кубачев К.Г. Хирургические осложнения острых кишечных инфекций (клиника, диагностика и лечебная тактика): дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2004. 321 с.
13. Куш Н.Л., Ткаченко Л.И. Неспецифический мезентериальный лимфаденит у детей. Киев: Здоровье, 1984. 80 с.
14. Любзин Ю.В., Казанцева А.П. Руководство по инфекционным болезням. СПб: ТИТ «Комета», 1996. 720 с.
15. Семенов Ю.В. Руководство по инфекционным болезням. М.: ООО «Медицинское инфекционное агентство», 2009. 752 с.
16. Сологуб Э.А., Карасаева О.В., Тимофеева А.Г. Неспецифический мезаденит у детей (Обзор литературы) // Педиатрическая фармакология. 2013. № 10(1). С. 618-625.
17. Сальмонелла (небрюшнотифозная) // Информационный бюллетень ВОЗ. 2017. № 10.
18. Большая медицинская энциклопедия: актуализированное и дополненное издание бестселлера. М.: Эксмо, 2015. С. 620.
19. Toorenvliet B., Vellekoop A., Bakker R., Wiersma F., Mertens B., Merkus J. et al. Clinical differentiation between acute appendicitis and acute mesenteric lymphadenitis in children // Abstract. Eur. J. Pediatr. Surg. 2011. T. 21(2). P. 6120-6123.
4. Bortulev P.I., Neskuchayev V.V. Ostryy nespetsificheskiy mezadenit u detey [Acute non-specific mesadenitis in children] // Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza. 2009. № 1. S. 83-84.
5. Gal'kevich N.V. Vybor empiricheskoy terapii pri sal'monelleze [Selection of empirical therapy for salmonellosis] // Aktual'nyye voprosy etiotropnoy terapii pri infektsionnykh zabolevaniyakh u detey: tezisy Respublikanskogo nauchnogo seminar s mezhdunarodnym uchastiyem k 25-letnemu yubileyu kafedry detskikh infektsionnykh bolezney Belorusskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta (Minsk, 28 maya 2010 g.) / red. kol: I.G.Germanenko [i dr.]. Minsk: Doktor Dizayn, 2010. S. 28-30.
6. Gorelov A.V., Milyutina L.N., Vorotnyntseva N.V. i dr. Izucheniye ostrykh kishhechnykh infektsiy u detey [Study of acute intestinal infections in children] // Epidemiologiya i infektsionnyye bolezni. 1999. № 2. S. 41-45.
7. Gorelov A.V., Milyutina L.N., Usenko D.V. Treatment of acute intestinal infections in children: a guide for doctors]. M., 2003. 48 s.
8. Dmitrachenko T.I. Sal'monellez, shigellez: kliniko-epidemiologicheskiye i bakteriologicheskiye kriterii ratsional'noy antibakterial'noy terapii [Salmonellosis, shigellosis: clinical, epidemiological and bacteriological criteria for rational antibacterial therapy]: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Mn., 2002. 40 s.
9. Ivanova E.N. Kliniko-patogeneticheskoye znacheniy nali-chiya enteropatogennykh virusov pri komorbidnom teh-enii sal'monelleza [Clinical and pathogenetic significance of the presence of enteropathogenic viruses in comorbid salmonellosis]: avtoref. dis. ... kand. med. Nauk. SPb., 2017. 21 s.
10. Isakov Yu.F. Khirurgicheskiye bolezni detskogo vozrasta: uchebnik [Surgical diseases of childhood: textbook]. M.: GEOTAR-Media, 2004. S. 6581-6584.
11. Klyuchareva A.A. Etiotropnaya terapiya ostrykh kishhechnykh infektsiy u detey [Etiotropic therapy of acute intestinal infections in children] // Zdravookhraneniye. 2004. № 7. S. 45-53.
12. Kubachev K.G. Khirurgicheskiye oslozhneniya ostrykh kishhechnykh infektsiy (klinika, diagnostika i lechebnaya taktika) [Etiotropic therapy of acute intestinal infections in children]: dis. ... d-ra med. nauk. SPb., 2004. 321 s.
13. Kushch N.L., Tkachenko L.I. Nespetsificheskiy mezen-terial'nyy limfadenit u detey [Non-specific mesenteric lymphadenitis in children]. Kiyev: Zdrov'ye, 1984. 80 s.
14. Lyubzin YU.V., Kazantseva A.P. Rukovodstvo po infektsionnym boleznyam [Guide to infectious diseases]. SPb: TIT «Kometa», 1996. 720 s.
15. Semenov YU.V. Rukovodstvo po infektsionnym boleznyam [Guide to infectious diseases]. M.: ООО «Meditsinskoye infektsionnoye agentstvo», 2009. 752 s.
16. Sologub E.A., Karasayeva O.V., Timofeyeva A.G. Nespetsificheskiy mezadenit u detey [Non-specific mesadenitis in children (Literature review)] // Peditricheskaya farmakologiya. 2013. № 10(1). S. 618-625.
17. Sal'monella (nebryushnotifoznaya) [Salmonella (nontyphoid)] // Informatsionnyi byulleten' VOZ. 2017. № 10.
18. Bol'shaya meditsinskaya entsiklopediya: aktualizirovannoye i dopolnennoye izdaniye bestsellera [Big medical encyclopedia: updated and updated edition of the bestseller]. M.: Eksmo, 2015. S. 620.
19. Toorenvliet B., Vellekoop A., Bakker R., Wiersma F., Mertens B., Merkus J. et al. Clinical differentiation between acute appendicitis and acute mesenteric lymphadenitis in children // Abstract. Eur. J. Pediatr. Surg. 2011. T. 1(2). P. 6120-6123.

References

1. Bogutskiy M.I. Sal'monelleznaya infektsiya [Salmonella infection] // Zhurnal GrGMU. 2001. № 1. S. 7-11.
2. Bogutskiy M.I., Vasil'yev A.V., Tsyrukunov V.M. Sal'monelleznaya infektsiya v sovremennyy period [Salmonellosis infection in the modern period] // Meditsinskaya panorama. 2009. № 7. S. 3-4.
3. Borisov A.Ye., Kotlyar V.L., Levin L.A., Yukhimik F.Ye., Labazanov V.M. Ostryy appenditsit u bol'nykh sal'monellezom i dizenteriyey [Acute appendicitis in patients with sal monellosis and dysentery] // Vestnik khirurgii im. Grekova. 1998. № 1. S. 74-77.

Сведения о соавторах:

Перадзе Хатуна Джемалиевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.

E-mail: doct.peradze@mail.ru

Тел.: 89219490717

Авдовская Алина Константиновна – студентка 6 курса ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.

E-mail: avdovskaya.alina@gmail.com

Тел.: 89111668957

Петрова Ольга Александровна – врач клинко-диагностической лаборатории ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», ассистент кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» МЗ РФ.

Адрес: 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14.

E-mail: belka-mbf1988@mail.ru

Тел.: 89218819932

НАУЧНАЯ ЖИЗНЬ

29 марта 2019 года в 9:00 в конференц-зале Национальной библиотеки Республики Дагестан им. Р. Гамзатова по адресу: г. Махачкала, пр. Гамзатова, 43 состоится IX Межрегиональная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы диагностики и лечения травматологических и ортопедических больных».

Приглашаются профессора, доценты и ассистенты кафедр, аспиранты, клинические ординаторы, врачи травматологи, ортопеды, хирурги и студенты старших курсов медицинских вузов

Оргкомитет

УДК 616.22-006.089.5

Повышение эффективности паллиативного лечения местнораспространенного нерезектабельного рака гортани**М. Г. Маджидов**

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Махачкала

Резюме

В связи с ростом удельного веса больных с нерезектабельным (в 4 стадии) раком гортани, актуальным становится поиск повышения эффективности паллиативного лечения. Перспективным направлением является сочетание традиционной дистанционной гамма-терапии с химиотерапией. В группе из 105 пациентов выявлено улучшение непосредственных результатов, а также отдаленных показателей до 3 лет при применении неoadъювантной (предлучевой) химиотерапии по схеме: 5-фторурацил + цисплатин.

Ключевые слова: местнораспространенный нерезектабельный рак гортани, паллиативная дистанционная гамма-терапия, паллиативная химиолучевая терапия, результаты паллиативного лечения больных.

Improving the effectiveness of palliative treatment of locally advanced unresectable laryngeal cancer**M.G. Madzhidov**

FSBEI HE "Dagestan State Medical University" MH RF, Makhachkala

Summary

In connection with the increase in the proportion of patients with unresectable (in 4 stages) laryngeal cancer, the search for increasing the effectiveness of palliative treatment becomes urgent. A promising direction is the combination of traditional remote gamma therapy with chemotherapy. In the group of 105 patients, there was an improvement in immediate results, as well as remote indicators up to 3 years with the use of neoadjuvant (pre-radiation) chemotherapy according to the 5-fluorouracil + cisplatin scheme.

Key words: locally advanced unresectable laryngeal cancer, palliative remote gamma therapy, palliative chemoradiotherapy, palliative patient outcomes.

Введение

Наряду с исследованиями по профилактике злокачественных новообразований, важным и перспективным научным направлением в онкологии можно считать исследования по оптимизации лечения больных с запущенными формами опухолевого процесса, что является одним из трудных и не до конца разработанных разделов клинической онкологии [3].

По данным А.Д. Каприна и соавт. [4, 5], в Российской Федерации растет удельный вес пациентов с 4 стадией рака гортани среди впервые выявленных больных раком данной локализации: в 2007 г. он составил 16,0%, а в 2017 г. – 20,2%. В Республике Дагестан данный показатель равен 11,4%, а одногодичная летальность – 16,1%.

Местнораспространенный рак гортани, соответствующий опухолевому поражению T4N0-3M0 (4 стадия), как правило, не подлежит радикальному

хирургическому лечению, и подобные больные получают, в основном, паллиативную химиотерапию. В то же время отдаленные результаты данного метода не удовлетворяют врачей [2, 6]. Поэтому продолжается изучение эффективности дистанционной гамма-терапии и ее комбинаций с химиотерапией [1, 7].

Цель исследования: оценка возможности неoadъювантной химиотерапии для повышения эффективности паллиативной дистанционной гамма-терапии местнораспространенного нерезектабельного рака гортани.

Материал и методы

Проведен анализ серии из 105 случаев паллиативного лучевого и химиолучевого лечения больных раком гортани, соответствующим характеристике опухолевого поражения T4N0-3M0 (4 стадия), которые получили лечение с 2010 по 2015 годы в Республиканском онкологическом диспансере – клинической базе кафедры онкологии Дагестанского государственного медицинского университета.

Первую группу составили 43 пациента, которым проводили лучевую терапию в виде дистанционной гамма-терапии (ДГТ) разовой очаговой дозой (РОД) 2 Грея по расщепленной схеме до суммар-

Для корреспонденции:

Маджидов Магомед Гаджиевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Тел.: 89285322256

Статья поступила 14.01.2019 г., принята к печати 27.02.2019 г.

ной очаговой дозы 60 Грей. Вторую группу составили 62 пациента, которым проводили химиотерапию перед дистанционной гамма-терапией. Пациенты этой группы получали 2 курса химиотерапии с перерывом 21 день по схеме PF: 5-фторурацил по 1000 мг внутривенно 1, 2, 3 дни, цисплатин 100 мг внутривенно на 4-й день. ДГТ пациентам этой группы проводили аналогично пациентам первой группы. Всем больным перед проведением ДГТ и химиолучевой терапии проводилась трахеостомия в целях профилактики стеноза гортани в ходе паллиативного лечения.

Непосредственно эффективность лечения оценивали согласно рекомендациям Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина: частичная регрессия – уменьшение размеров опухоли более чем на 50% от исходных размеров; стабилизация – уменьшение размеров опухоли более чем на 25%, но менее чем на 50% от исходных размеров; прогрессирование – увеличение опухоли на 25% и более.

Показатели заболеваемости и одногодичной летальности впервые взятых на учет в отчетном году изучали на основании данных «Состояние онкологической помощи населению России» под ред. А.Д.Каприна и соавт. (2017; 2018) и отчета Республиканского онкологического диспансера. Продол-

жительность жизни рассчитывали на основании таблиц дожития по Д.П. Березкину.

Статистическая обработка материала. Результаты исследования подвергнуты статистическому анализу с применением пакета прикладных программ Statistica-6,0 фирмы Stat Soft. Inc. 1984-2001. Межгрупповые различия оценивались по критерию Хи-квадрат (χ^2). Критическим считался уровень статистической значимости различия $p=0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Местнораспространенный нерезектабельный рак гортани диагностирован у мужчин в 7 раз чаще, чем у женщин. Средний возраст заболевших независимо от пола составил 62,3 года, умерших – 64,6 лет. Морфологическую верификацию проводили всем больным, в 98% случаев диагностирован плоскоклеточный рак.

Проведен анализ эффективности паллиативного лучевого и химиолучевого лечения в зависимости от распространенности рака гортани согласно международной классификации символов TNM. Непосредственные результаты дистанционной гамма-терапии приведены в таблице 1.

Таблица 1

Непосредственный эффект ДГТ у больных местнораспространенным нерезектабельным раком гортани в зависимости от характеристики опухоли по системе TNM (первая группа пациентов) ($\chi^2=4,4$)

Непосредственный эффект	Число больных				Всего
	T4N0M0	T4N1M0	T4N2M0	T4N3M0	
Частичная регрессия	5	4	2	2	13
	41,7%	36,4%	20,0%	20,0%	30,2%
Стабилизация	7	6	4	3	20
	58,3%	54,5%	40,0%	30,0%	46,5%
Прогрессирование	0,0	1	4	5	10
	0,0	9,1%	40,0%	50,0%	23,3%
Итого	12	11	10	10	43
	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Согласно показателям таблицы 1, после дистанционной гамма-терапии чаще всего зарегистрирован эффект в виде стабилизации опухолевого процесса. Наибольший эффект в виде частичной регрессии отмечен при отсутствии регионарных метастазов – у 5 больных из 12 (41,7%). При одинаковой распространенности первичной опухоли по мере увеличения размеров регионарных метастазов эффект ДГТ снижался, а увеличивалось число больных с прогрессированием рака гортани: при N1

– 9,1%; при N2 – 40,0%; при N3 – 50,0%. Следовательно, чувствительность регионарных метастазов к лучевой терапии уменьшается по мере нарастания их размеров. Частичная регрессия после ДГТ отмечена у 13 больных (30,2%), стабилизация опухолевого процесса наблюдалась в 20 случаях (46,5%), прогрессирование имело место в 10 наблюдениях (23,3%).

Непосредственный эффект паллиативной химиолучевой терапии приведен в таблице 2.

Таблица 2

Непосредственный эффект химиолучевой терапии местнораспространенного нерезектабельного рака гортани в зависимости от характеристики опухоли по системе TNM (вторая группа пациентов) ($\chi^2=4,8$)

Непосредственный эффект	Число больных				Всего
	T4N0M0	T4N1M0	T4N2M0	T4N3M0	
Частичная регрессия	11	11	4	3	29
	62,8%	55,8%	36,4%	27,4%	46,8%
Стабилизация	7	8	4	4	23
	37,2%	34,7%	36,4,2%	36,4%	37,1%
Прогрессирование	0,0	3	3	4	10
	0,0%	9,5%	27,2%	36,4%	16,1%
Итого	18	22	11	11	62
	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Из таблицы 2 видно, что частичная регрессия отмечена у 29 больных (46,8%), стабилизация зарегистрирована у 23 пациентов (37,1%), прогрессирование имело место в 10 случаях (16,1%). По сравнению с традиционной ДГТ частичная регрессия при раке гортани, соответствующем символам T4N0M0, после химиолучевой терапии зарегистрирована на 21,1% больше; при T4N1M0 – на 19,4%; при T4N2M0 – на 16,4% и при T4N3M0 – на 7,4% больше. Следовательно, химиотерапия способствовала более выраженной регрессии регионарных метастазов. Основным эффектом традиционной дистанционной гамма-терапии можно считать стабилизацию опухолевого процесса, которая наиболее выражена при символах T4N0M0 и T4N1M0. В то же время прогрессирование после ДГТ достоверно выше у больных раком гортани, соответствующим символам T4N2M0 – T4N3M0: 40,0% и 50,0% против 27,2% и 36,4% после химиолучевой терапии.

Сравнительный анализ отдаленных результатов паллиативного лучевого и химиолучевого лечения приведен в таблице 3.

Таблица 3

Отдаленные результаты (выживаемость) паллиативного лечения местнораспространенного нерезектабельного рака гортани в зависимости от вида лечения ($\chi^2 = 4,3$)

Группы пациентов	Время наблюдения (годы)		
	1	3	5
Первая	24,2%	8,5%	0,0
Вторая	46,6%	27,8%	0,0

Данные таблицы 3 свидетельствуют о том, что после традиционной дистанционной гамма-терапии

одногодичная общая выживаемость составила 24,2%, а после химиолучевого лечения – 46,6%, то есть на 22,4% больше. 3-летняя выживаемость после ДГТ равна 8,5%, после химиолучевой терапии – 27,8%, что превышает результаты традиционной гамма-терапии на 19,8%. Однако до 5-лет не дожили больные после обоих методов лечения. Таким образом, химиотерапия способствовала повышению показателей общей выживаемости до трех лет.

Заключение

Таким образом, непосредственный эффект паллиативной химиолучевой терапии местнораспространенного нерезектабельного рака гортани был заметно выше, чем при традиционной гамма-терапии, что выражалось частичной регрессией не только первичного очага, но и регионарных метастазов. Отдаленные результаты после химиолучевой терапии по сравнению с дистанционной гамма-терапией местнораспространенного нерезектабельного рака гортани стабильно лучше до 3-х лет. Однако 5-летней выживаемости не зарегистрировано после обоих методов лечения.

Литература

1. Алиева С.Б., Алымов Ю.Б., Кропотов М.А. и др. Рак гортани. Онкология // Клинические рекомендации под редакцией акад. М.И. Давыдова. М.: Издательская группа РОНЦ РАМН им.Н.Н. Блохина, 2015. С. 209-212.
2. Гордон К.Б., Гулидов И.А., Рожнов В.А. и др. Лучевая терапия нерезектабельного рака гортани // Сибирский онкологический журнал. 2016. Т.15, № 3. С.72-77.
3. Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х. Онкология. М., 2010. 912 с.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А.Герцена, 2017. С.18-19.

5. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В.Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2018. 236 с.
6. Denaro N., Russi E.G., Merlano M.C. Strategies for non-resectable head and neck cancer // Curr. Treat. Options Oncol. 2013. V. 14(4). P. 492-504.
7. Cohen E.W., Karrison T., Kochergin S.M. et al. A faze 111 randomized trial of docetaxel, cisplatin, 5-fluouracil induction chemotherapy in patient with N2-N3 local advanced squamous cell carcinoma of the head and neck // J. Clin. Oncol. 2012. V. 30. P.15.

References

1. Aliyeva S.B., Alymov YU.B., Kropotov M.A. i dr. Rak gortani [Cancer of the larynx] // Onkologiya. Klinicheskiye rekomendatsii pod. redaktsiyey akad. M.I.Davydova. M.: Izdatel'skaya gruppa RONTs RAMN im.N.N.Blokhina, 2015. S. 209-212.
2. Gordon K.B., Gulidov I.A., Rozhnov V.A. i dr. Luchevaya terapiya nerezektabel'nogo raka gortani [Radiotherapy of unresectable laryngeal cancer] // Sibirskiy onkologicheskij zhurnal. 2016, T. 15, № 3. S. 72-77.
3. Davydov M.I., Gantsev Sh.Kh. Onkologiya [Oncology]. M., 2010. 912 s.
4. Kaprin A.D., Starinskiy V.V. Zlokachestvennyye novooobrazovaniya v Rossii v 2015 g. (zabolevayemost' i smertnost') [Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality)]. M.: MNIОI im. P.A. Gertsena, 2017. S. 18-19.
5. Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2017 godu [The state of cancer care for the population of Russia in 2017] / pod redaktsiyey A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoy. M.: MNIОI im. P.A. Gertsena, 2018. 236 s.
6. Denaro N., Russi E.G., Merlano M.C. Strategies for non-resectable head and neck cancer // Curr. Treat. Options Oncol. 2013. V.14(4). P. 492-504.
7. Cohen E.W., Karrison T., Kochergin S.M. et al. A faze 111 randomized trial of docetaxel, cisplatin, 5-fluouracil induction chemotherapy in patient with N2-N3 local advanced squamous cell carcinoma of the head and neck // J. Clin. Oncol. 2012. V. 30. P. 15.

НАУЧНАЯ ЖИЗНЬ

24 мая 2019 г. в лекционном зале биологического корпуса ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России (3-й этаж) состоится 67-я Всероссийская научная конференция молодых учёных и студентов с международным участием.

Приглашаются профессора, доценты и ассистенты кафедр, аспиранты, клинические ординаторы, студенты медицинских вузов.

Оргкомитет

УДК 616.314.18.-002-07-08

Клинико-функциональные и рентгенологические особенности течения обострения хронического пульпита**М.Н. Меджидов**

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Махачкала

Резюме

Проанализированы клинико-электрометрические, одонтотермометрические и рентгенологические особенности течения наиболее часто встречающегося в клинической практике и протекающего с тяжелой симптоматикой формы воспаления пульпы зуба – обострения хронического пульпита у 58 больных. При этом были установлены некоторые отличительные особенности клинического течения, функционального состояния пульпы и рентгенографической картины верхушечного периодонта зубов у больных с обострением хронического пульпита, что имеет важное значение в плане правильной диагностики и выбора метода лечения таких больных.

Ключевые слова: хронический пульпит, особенности течения, электроодонтометрия, одонтотермометрия, чувствительность, температура пульпы зуба, верхушечный периодонт.

Clinical and functional and radiological features of the exacerbation of chronic pulpitis**M.N. Medzhidov**

FSBEI HE "Dagestan State Medical University" MH RF, Makhachkala

Summary

Kliniko-electrometric, odontotermometric and radiological features of a course of the inflammation of a pulp of tooth which is the most often meeting in clinical practice and proceeding with heavy symptomatology of a form - exacerbation of a chronic pulpitis at 58 patients are analysed. At the same time some distinctive features of a clinical current, functional condition of a pulp and radiographic picture of a top periodontium of teeth painful with exacerbation of a chronic pulpitis were established that is important in respect of the correct diagnostics and the choice of a method of treatment of such patients.

Key words: chronic pulpitis, features of a current, electroodontometry, odontotermometriya, sensitivity, tooth pulp temperature, apical periodontium.

Введение

В структуре всех стоматологических заболеваний значительное место отводится воспалению пульпы зуба. По данным разных авторов, в структуре стоматологической помощи по обращаемости больные пульпитом составляют 14-30% и более в зависимости от региона страны [1-3, 7, 9, 11, 12, 14]. Частота обращений больных с обострением хронического пульпита, по данным, полученным при анализе работы дежурных врачей кабинетов скорой стоматологической помощи, составляет 27% от всех форм пульпита [4].

Течение хронического пульпита нередко характеризуется более или менее тяжелыми обострениями, которые ошибочно трактуются как острые формы пульпита.

При установлении диагноза важную роль играет анамнез. Обычно больные жалуются на резкие болевые приступы (пароксизм боли), появившиеся

после того, как длительное время в зубе ощущались чувства тяжести, покалывания во время еды.

Диагностика обострившегося хронического пульпита при открытой полости зуба не сложна, значительно сложнее все формы пульпита диагностируются в случаях закрытой полости зуба [5]. Большое значение в диагностике имеют показатели перкуторной реакции, термо- и электрометрии, а также рентгенологического обследования зуба и верхушечного периодонта.

Данных о клинико-функциональном и рентгенологическом течении обострения хронического пульпита в литературе имеется немного, чем, по-видимому, объясняется недостаточная осведомленность стоматологов в вопросах клиники и функциональных особенностей этой формы пульпита [8, 10].

Цель исследования: уточнение клинико-электрометрических, одонтотермометрических и рентгенологических проявлений хронического пульпита.

Материал и методы

Обследовано 58 больных (32 мужчин и 26 женщин) в возрасте от 15 до 65 лет, у которых было диагностировано обострение хронического пульпита (25 моляров, 19 премоляров, 8 резцов и 6 клыков) в клинике кафедры терапевтической сто-

Для корреспонденции:

Меджидов Меджид Нисреддинович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 367003, г. Махачкала, ул. Ушакова, д. 9.

E-mail: medzhidov_mn@mail.ru

Тел.: 8(928)8659301

Статья поступила 16.01.2019 г., принята к печати 28.02.2019 г.

матологии на базе ГБУ РД «Республиканская стоматологическая поликлиника им. М. Максудова» МЗ РД.

При обследовании особое внимание уделяли подробному расспросу больных, при котором выясняли характер боли, ее продолжительность, длительность интермиссии, время возникновения, связь боли с различного рода раздражителями. Подробно выясняли анамнез заболевания, сколько раз было обострение и с чем оно связано.

При объективном исследовании обращали внимание на состояние регионарных лимфатических узлов, окружающей зуб десны, данные зондирования и перкуссии. Функциональное состояние пульпы у всех больных исследовали с помощью электроодонтометрического и одонтотермометрического методов.

Для проведения электроодонтометрии использовали аппарат PulpEst (ПульпЭст), разработанный и изготовленный компанией Geosoft-Dent. Этот аппарат генерирует импульсный диагностический ток, имеющий следующие характеристики: частота – 3 имп./с; амплитуда – от 0 до 180 В. Электровозбудимость пульпы определяли на 52 зубах (24 моляра, 19 премоляров, 6 клыков и 3 резца) 52 больных.

Что касается одонтотермометрического метода, то его проводили с помощью предложенного нами способа (рационализаторское предложение №95847 от 30.10.1995 г.) и устройства (рационализаторское предложение № 95846 от 30.10.1995 г.) с разрешением в 0,01°C. Данное устройство состоит из двух дифференциальных медь-константовых термодпар, соединенных в один конструктивный элемент. Термодпары укреплены в пластиковые канговые держатели, длина которых равна 25 см. Рабочая часть термодпар согнута под углом 120° по отношению к держателям, что обеспечивает хороший доступ к различным поверхностям зубов и пародонта. Из четырех ответвлений два внутренних соединены между собою, а два наружных – к высокочувствительному микровольтноамперметру марки Ф-136. Горячий спай термодпары при работе контактирует с больным зубом, а холодный – с интактным (здоровым) зубом на другой стороне челюсти.

Известно другое устройство для определения температуры интактных зубов, применяемый в ортопедической стоматологии для установления характера зависимости абсолютной температуры зуба от степени реактивных изменений в пульпе, возникающих при одонтопрепарировании (обтачивании зуба) при изготовлении искусственной коронки. Оно состоит из одной термодпары, один спай которой помещен в лед, а второй контактирует с обследуемым зубом. Недостатком этого устройства является то, что для получения достоверных данных температуры необходимо создавать множество условий, к примеру: 1) отсутствие сквозняка в помещении, 2) остановку дыхания на длительное время, 3) необходимость использования льда для холодного спаия термодпары и т.д.

Преимуществами предлагаемого нами устройства являются исключение необходимости учета воздействия климатических и физических факто-

ров, измерение градиента температуры между больным и здоровыми зубами, высокая чувствительность (порядка 0,01°C) и простота методики измерения.

Измерение градиента температуры проводили одновременно со дна кариозной полости пораженного зуба и с жевательной поверхности или режущего края идентичного интактного зуба противоположной стороны. При отсутствии такового измерения производили с рядом стоящего интактного зуба из той же группы. Всего одонтотермометрических обследований с определением градиента температуры было проведено на 58 пораженных (25 моляров, 19 премоляров, 6 клыков и 8 резцов) и 58 интактных идентичных зубах.

В качестве контроля для одонтотермометрического исследования измерение градиента температуры проводили одновременно с жевательных поверхностей или режущих краев идентичных интактных зубов с обеих сторон челюсти у всех пациентов, участвовавших в исследовании.

Рентгенографическое исследование состояния верхушечного периодонта провели на 44 зубах (21 моляр, 16 премоляров, 4 клыка и 3 резца) у 44 больных.

Статистическую обработку полученных цифровых данных проводили с помощью статистического пакета программы «Биостат», разработанной S.Glantz, непараметрическим (критерий Вилкоксона-Манна-Уитни) методом [6, 13]. Различия оценивали как достоверные при $P < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Давность заболевания с момента появления обострения составляла от 2 мес. до 3 лет. Впервые обострение наблюдалось у 25 больных, 2 раза обострения возникали у 21 больного, 3 раза – у 3 больных, 4 раза – у 3 больных, 5 раз и более – у 5 больных; у 1 больного обострения возникали более 10 раз.

У 36 больных обострение совпало с переохлаждением и перенесенными острыми респираторными заболеваниями, у 3 – с перенесенной ангиной, у 5 – вследствие выпадения пломбы. У 14 больных установить какую-либо причинную зависимость обострения не удалось. У всех обследованных больных были самопроизвольные приступообразные боли, но в отличие от болей при острых формах пульпита они носили ноющий характер у 46 больных и дергающий у 3. Кроме того, у 41 больного наблюдались ночные боли, у большинства они сопровождалась иррадиацией по ходу ветвей тройничного нерва. На постоянные, непрерывные боли жаловались 6 больных.

При исследовании регионарных лимфатических узлов у 24 больных определялось умеренное увеличение лимфатических узлов, пальпация которых была несколько болезненной. При исследовании окружающей зуб десны у 34 больных никаких изменений не отмечено, у 24 больных выявлялась ее гиперемия. Перкуссия зуба была безболезненной только у 5 больных. У 53 больных отмечалась различная степень болезненности при перкуссии, у

52 больных полость зуба была вскрыта. У всех больных при зондировании определялась болезненность разной интенсивности.

При исследовании чувствительности пораженных зубов к холодной воде болевая реакция отсутствовала у 4 больных, была кратковременной у 6 больных, длительная боль возникала у 24 пациентов, у 13 больных реакция на холодное раздражение наступала не сразу и сохранялась еще некоторое время после снятия тампона с холодной водой. При исследовании реакции зубов на горячую воду отмечалось отсутствие болезненности у 18 больных, она была кратковременной у 5, длительной у 16, возникала не сразу и держалась еще некоторое время после удаления тампона с горячей водой у 3, медленно нарастала и постепенно проходила у 17 больных.

Электровозбудимость пульпы определялась у 52 больных. У 1 больного она была 35 мкА (норма 2 – 6 мкА), у 42 – колебалась от 40 до 50 мкА. У 15 больных с обострением хронического гангренозного пульпита электровозбудимость колебалась от 50 до 80-90 мкА.

Одонтотермометрическое исследование показало стойкое достоверное повышение температуры пульпы зубов по сравнению с температурой пульпы интактных зубов противоположной стороны у всех 58 обследованных больных. В то же время аналогичное исследование между интактными идентичными зубами обеих сторон челюсти установило достоверное отсутствие градиента температуры между ними (таблица).

Таблица

Результаты измерения градиента температур между зубами, пораженными обострившимся хроническим пульпитом, и идентичными интактными зубами противоположной стороны

Сравниваемые группы зубов и критерии оценок	Виды исследованных зубов			
	Моляры	Премоляры	Клыки	Резцы
Количество обследованных пораженных зубов (n=58) (группа А)	25	19	6	8
Количество обследованных интактных зубов (n=58) противоположной стороны по отношению к пораженным зубам (группа Б)	25	19	6	8
Количество обследованных интактных зубов (n=58), находящихся по соседству с пораженными зубами (группа В)	25	19	6	8
Средняя цифра градиента температуры (°С) между пораженными (группа А) и интактными зубами противоположной стороны по отношению к пораженным зубам (группа Б)	1,8 ± 0,04	1,4 ± 0,05	1,3 ± 0,07	1,3 ± 0,05
Средняя цифра градиента температуры (°С) между интактными зубами обеих сторон челюсти (группы Б и В)	0, 00	0, 00	0, 00	0, 00
P	0,001	0,001	0,001	0,001

Примечание: P – достоверность различий градиента температуры между группами зубов А и Б по отношению к градиенту температуры между группами зубов Б и В

Рентгенографическое исследование состояния верхушечного периодонта провели у 51 больного. При этом изменения отсутствовали у 10, равномерное расширение периодонтальной щели у верхушки корня по типу фиброзного периодонтита наблюдалось у 39, очаги деструктивных изменений с нечеткими контурами – у 6, округлой формы с четкими контурами – у 3 больных.

Заключение

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что клиника хронического обострившегося пульпита имеет свои особенности. Так, в жалобах больных и в клинике заболевания обращают на себя внимание симптомы, присущие как острым формам пульпита (самопроизвольные боли приступообразного характера с иррадиацией по ходу ветвей тройничного нерва, стойкое повышение температуры пульпы зубов и т.д.), так и хроническому пульпиту (боли ноющего характера, сообщение кариозной полости с полостью зуба и т.д.), а также симптомы острого или обострившегося вер-

хушечного периодонтита (почти постоянные боли, боли при надкусывании, чувство «выросшего» зуба и т.д.).

Разная степень увеличения регионарных лимфатических узлов у большинства больных, воспалительная реакция окружающих зуб тканей в виде гиперемии и отека, болезненная перкуссия, значительная вариабельность показателей электровозбудимости и, наконец, появление патологических изменений в области верхушечного периодонта, выявляемых рентгенологически, еще раз подтверждают, что при обострении хронического пульпита в воспалительный процесс закономерно вовлекается верхушечный периодонт.

Полученные результаты могут быть использованы стоматологами в повседневной их клинической практике для правильной диагностики обострения хронического пульпита.

Литература

1. Адашкина Н.Ю. Возрастные особенности эпидемиологии и клиники пульпита и эффективность его лечения с помощью импульсных лазеров: автореф. дис....

- канд. мед. наук. СПб., 2005. 24 с.
2. Александрова Л.Л., Латышева С.В., Бudevская Т.В. Причины развития и патогенез заболеваний пульпы: учебно-методическое пособие. Минск, 2010. 44 с.
 3. Беер Р., Бауман М., Киельбаса А. М. Иллюстрированный справочник по эндодонтологии. М.: МЕДпресс-информ, 2006. 697 с.
 4. Боровский Е.В. Клиническая эндодонтия. М.: Стоматология, 2003. 176 с.
 5. Боровский Е.В. Терапевтическая стоматология: учебник. М.: Медицинское информационное агентство, 2011. 840 с.
 6. Гланц С. Медико-биологическая статистика / пер. с англ. М.: Практика, 1998. 459 с.
 7. Данилевский Н.Ф., Сидельникова Л.Ф., Рахний Ж.И. Пульпит. Киев: Здоровья, 2003. 168 с.
 8. Иванов В.С., Иванова Е.В., Винниченко Ю.Л. Воспаление пульпы зуба. М.: Мед. информ. агентство, 2003. 264 с.
 9. Коэн С., Бернс Р. Эндодонтия. СПб.: Интерлайн, 2000. 679 с.
 10. Николаев А.И., Цепов Л. М. Практическая терапевтическая стоматология. 6-е изд., перераб. М.: МЕД-пресс-информ, 2007. 928 с.
 11. Скрипникова Т.П. Клиническая эндодонтия. Воспаление пульпы и периодонта. Ростов н/Д, 2002. 179 с.
 12. Фэлэйс Д. Экстренная помощь в стоматологии / пер. с англ.; под ред. А. С. Артюшкевича, Е. К. Трофимовой. М.: Медицинская литература, 2001. 448 с.
 13. Харьковская Ю.А., Гржибовский А.М. Сравнение двух несвязанных выборок с использованием пакета статистических программ stata: непараметрические критерии // Экология человека. 2014. № 4. С. 60-64.
 14. Хельвиг Э. Терапевтическая стоматология / под ред. А. М. Политун, Н. И. Смоляр; пер. с нем. Львов: Гал-Дент, 1999. 409 с.
 15. treatment with pulsed lasers]: avtoref. dis.... kand. med. nauk. SPb, 2005. 24 s.
 2. Aleksandrova L.L., Latysheva S.V., Budevskaya T.V. Prichiny razvitiya i patogenez zabolevaniy pul'py: uchebno-metodicheskoye posobiye [Causes of the development and pathogenesis of diseases of the pulp: a teaching aid]. Minsk, 2010. 44 s.
 3. Beyer R., Bauman M., Kiyel'basa A. M. Illyustrirovannyi spravochnik po endodontologii [Illustrated Handbook of Endodontology]. M.: MEDpress-inform, 2006. 697 s.
 4. Borovskiy Ye.V. Klinicheskaya endodontiya. M.: Stomatologiya, 2003. 176 s.
 5. Borovskiy Ye.V. Terapevticheskaya stomatologiya: uchebnik [Therapeutic dentistry: textbook]. M.: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo, 2011. 840 s.
 6. Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika [Biomedical statistics] / per. s angl. M.: Praktika, 1998. 459 s.
 7. Danilevskiy N.F., Sidel'nikova L.F., Rakhniy Zh.I. Pul'pit [Pulpitis]. Kiyev: Zdorov'ya, 2003. 168 s.
 8. Ivanov V.S., Ivanova Ye.V., Vinnichenko Yu.L. Vospaleniye pul'py zuba [Inflammation of the tooth pulp]. M.: Med. inform. agentstvo, 2003. 264 s.
 9. Koen S., Berns R. Endodontiya [Endodontics]. SPb: Interlayn, 2000. 679 s.
 10. Nikolayev A.I., Tsepov L. M. Prakticheskaya terapevticheskaya stomatologiya [Practical therapeutic dentistry]. 6-ye izd., pererab. M.: MED-press-inform, 2007. 928 s.
 11. Skripnikova T.P. Klinicheskaya endodontiya [Clinical endodontics]. Vospaleniye pul'py i periodonta. Rostov n/D, 2002. 179 s.
 12. Feleys D. Ekstrennaya pomoshch' v stomatologii [Emergency dental care] / per. s angl.; pod red. A.S. Artyushkevicha, Ye.K. Trofimovoy. M.: Meditsinskaya literatura, 2001. 448 s.
 13. Khar'kova Yu.A., Grzhibovskiy A.M. Srvneniye dvukh nesvyazannykh vyborok s ispol'zovaniyem paketa statisticheskikh programm stata: neparametricheskiye kriterii [Comparison of two unrelated samples using the stata statistical software package: non-parametric criteria] // Ekologiya cheloveka. 2014. № 4. S. 60-64.
 14. Khel'vig E. Terapevticheskaya stomatologiya [Therapeutic Dentistry] / pod red. A. M. Politun, N. I. Smolyar; per. s nem. L'vov: Gal-Dent, 1999. 409 s.

References

1. Adashkina N.Yu. Vozrastnyye osobennosti epidemiologii i kliniki pul'pita i effektivnost' yego lecheniya s pomoshch'yu impul'snykh lazerov [Age features of epidemiology and clinic pulpitis and the effectiveness of its

УДК 616.511.4-008.6: 615.065-022.8

Синдром Стивенса-Джонсона как проявление тяжелой формы лекарственной аллергии: варианты течения (клинические случаи)**Д.А. Шихнебиев, В.Р. Мурадова, Э.Д. Шихнабиева**

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Махачкала

Резюме

В статье приводится описание 2-х клинических случаев одного из вариантов многоформной экссудативной эритемы – синдрома Стивенса-Джонсона – тяжелой системной аллергической реакции замедленного типа, при которой имело место сочетанное поражение кожи и слизистых оболочек конъюнктивы глаз, полости рта и других органов. Своевременная диагностика и рациональная терапия заболевания в первом случае привели к благоприятному исходу, во втором случае – исход болезни был неблагоприятным.

Ключевые слова: многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, лекарственная аллергия, аллергическая реакция замедленного типа.

Stephens-Johnson's syndrome as manifestation of a severe form of a medicinal allergy: current options (clinical cases)**D.A. Shiknebieva, V.R. Muradova, E.D. Shiknabieva**

FSBEI HE "Dagestan State Medical University" MH RF, Makhachkala

Summary

The article describes 2 clinical cases of one of the variants of multiform exudative erythema – Stevens-Johnson Syndrome – severe systemic allergic reaction of delayed type, in which there was a combined lesion of the skin and mucous membranes of the conjunctiva of the eyes, oral cavity and other organs. Timely diagnosis and rational therapy of the disease in the first case led to a favorable outcome, in the second case – the outcome of the disease was unfavorable.

Key words: erythema multiforme exudative, Stevens-Johnson syndrome, a medicinal allergy, delayed allergic reaction.

В последние десятилетия значительно увеличилось количество и перечень лекарственных препаратов для лечения больных. Одновременно с этим увеличивается вероятность развития аллергических реакций от их применения. У больных, находящихся в российских стационарах, лекарственная аллергия в настоящее время отмечается от 6 до 70% случаев [1].

К проявлениям лекарственной аллергии относится группа многоформной экссудативной эритемы (воспалительных заболеваний кожи и слизистых оболочек различных органов, характеризующихся появлением полиморфных элементов – пятен, волдырей, пузырей) и, в частности, синдром Стивенса-Джонсона (ССД) (второе название заболевания – “злокачественная экссудативная эритема”) [2, 5-7]. При этом синдроме, отличающемся тяжестью течения, наряду с поражением кожи и слизистых оболочек (полости рта, глаз, гениталий), могут поражаться и внутренние органы [3]. Частота встречаемости синдрома составляет 1-6 случаев на 1 млн населения, однако в последние десятилетия частота встречаемости возрастает. Развивается, главным образом, у мужчин в возрасте 20-40

лет в холодное время года (осень, зима, ранняя весна) [4].

Этиопатогенез ССД полностью не выяснен. Основными провоцирующими факторами являются лекарственные средства (более 50% случаев) и инфекции (герпетическая, стафилококковая, стрептококковая, микоплазменная и др.) [2]. Среди лекарственных препаратов, при приеме которых чаще развивается синдром, выделяют антибиотики (большой частью пенициллины), сульфаниламиды, жаропонижающие, нестероидные противовоспалительные препараты, анальгетики, витамины и др. В развитии синдрома предполагают участие иммунокомпетентных реакций гиперчувствительности замедленного типа с отложением иммунных комплексов в коже и слизистых оболочках. Состояние напоминает гиперчувствительность, проявляющуюся отсроченной реакцией в ответ на начальное воздействие антигена и более выраженной реакцией при его повторном воздействии.

Синдром, как правило (в 85% случаев), начинается остро, с повышения температуры по типу гриппа (головная и суставная боль, боли в горле, кашель, озноб), возникновения лихорадки. Поражения кожи и слизистых оболочек возникают внезапно и через 4-6 дней могут локализоваться где угодно. Преимущественно поражается кожа туловища, также могут поражаться разгибательные поверхности конечностей, ладони, подошвы ног. На коже появляются обильные высыпания, которые имеют полиморфный характер – эритематозные,

Для корреспонденции:

Шихнебиев Даир Абдулкеримович – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Махачкала.

E-mail: dair1954@mail.ru

Тел.: 89034278383

Статья поступила 10.01.2019 г., принята к печати 22.02.2019 г.

папулезные и везикулобуллезные (заполненные серозным или геморрагическим содержимым) элементы. Пузыри, вскрываясь, оставляют дерму обнаженной. Площадь отслойки эпидермиса составляет 10-30% поверхности тела. Обнаженная кожа часто подвергается инфицированию.

Почти в 100% случаев отмечается поражение слизистой оболочки полости рта в виде пузырей и эрозий, из-за их тяжести больные не могут пить и есть. На нёбе, внутренней поверхности щек, губах выявляют разлитую эритему, отек, пузыри. Последние быстро вскрываются, образуя обширные эрозированные поверхности, покрытые желтовато-серым налетом. Десны и губы становятся болезненными, опухшими, кровоточащими. Они покрываются геморрагическими корками и отторгающимися некротическими массами.

Около 90% случаев составляют поражения глаз, они характеризуются тяжелым катаральным и гнойным конъюнктивитом с развитием пузырьков и эрозий, изъязвлений и рубцовых изменений роговицы, увеитом, панофтальмитом, иридоциклитом тяжелого течения, зачастую приводящими к потере зрения (у 3-10% больных). У большей части больных поражаются половые органы, у 5% – слизистая оболочка заднего прохода.

Следует признать, что специфичных лабораторных данных для ССД не существует. Нередко в общем анализе крови выявляются лейкоцитоз, хотя он может быть и проявлением вторичного инфицирования, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), уровня С-реактивного белка, эозинопении, лимфопения, тромбоцитопения. Результаты гистологического исследования биопсийного материала свидетельствуют о субэпидермальном расположении пузырей. Кроме того, выявляются некроз клеток эпидермиса и периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация.

Возможны различного рода осложнения со стороны внутренних органов, наиболее частые из них: пневмония, плеврит, менингит, миокардит, перикардит, гломерулонефрит, поражение печени. При поражении слизистых оболочек внутренних органов могут формироваться сужение мочевыводящих путей и стеноз пищевода.

Длительность течения заболевания составляет около 2-х месяцев. При этом часто могут возникать рецидивы. Летальность, по данным разных авторов, составляет от 3% до 30% [1, 4, 5].

Лечение синдрома проводится аналогично таковому при тяжелой форме лекарственной аллергии. Обязательно назначение системных глюкокортикоидов в больших дозах: 60-90 мг преднизолона внутривенно (в/в) через каждые 4-6 ч. Для уменьшения обезвоживания и с целью дезинтоксикации вводят в/в капельно физиологический раствор до 1 л/сут, 5% раствор глюкозы, плазму 100-150 мл. Назначают антигистаминные препараты. Остальные лекарства имеют вспомогательное значение. Большое внимание следует уделять и местной об-

работке слизистых оболочек и кожи. С этой целью используют растворы красителей (метиленового синего, бриллиантового зеленого), растворы календулы, перекиси водорода, 10% раствор буры в глицерине. Для уменьшения болевого синдрома делают ванночки ротовой полости с 1-2% раствором тримекаина, 5-10% раствором анестезина.

Необходимо отметить, что аллергические реакции, протекающие с поражением кожи и слизистых оболочек, могут встречаться в практике врача любой специальности (аллерголога, ревматолога, терапевта, дерматолога, инфекциониста, стоматолога и др.), однако диагностикой и лечением этого заболевания в основном занимаются аллергологи и дерматологи.

Приводим два клинических случая ССД из нашей практики. В обоих случаях синдром возник как аллергическая реакция на лекарственные препараты, больные лечились в аллергологическом и реанимационном отделениях Республиканской клинической больницы (РКБ) Минздрава Республики Дагестан.

Клинический случай №1. Больной М., 20 лет. Из анамнеза: заболел остро, когда повысилась температура тела до 38,7°C, появились сухой кашель, дискомфорт в полости рта, ломота в теле, общая слабость. Принимал колдрекс, терафлю. На 4-й день болезни госпитализирован в инфекционное отделение с диагнозом ОРВИ, где получал цефазолин по 1,0 в/м 2 раза в день. На этом фоне на коже туловища появились высыпания эритематозно-экзематозно-папулезного характера, которые в последующем быстро распространились по всему телу. Спустя 4 суток с учетом тяжести состояния больной переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии РКБ.

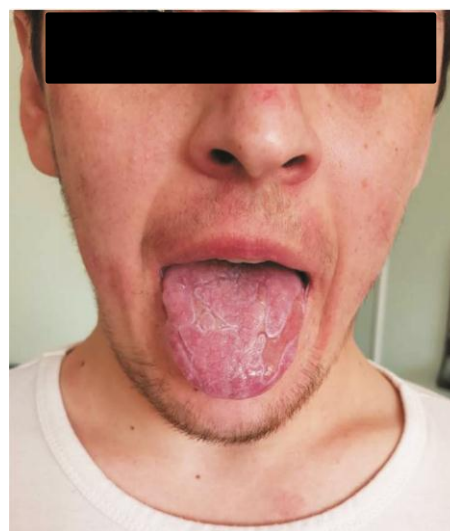
При осмотре: состояние тяжелое. На коже всего тела – высыпания эритематозно-экзематозно-папулезного характера с отслойкой эпидермиса, лихенизацией, мокнутием и мацерацией (рис. 1); отек лица; на слизистых ротовой полости – эрозии и язвы, местами кровоточащие, со слизистогнойным налетом, язык густо обложен творожистым налетом; на слизистых глаз – гиперемия и изъязвления, при осмотре глаз – признаки конъюнктивита с участками дезэпителизации конъюнктивы, на веках – язвы; выраженное слезотечение. Дыхание везикулярное, хрипы не выслушивались. Тоны сердца ритмичные, частота сердечных сокращений 88 в 1 мин, артериальное давление 120/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Общий анализ крови: Нв – 131 г/л, лейкоциты – $8,9 \times 10^9$ /л, сегм. – 72%, мон. – 6%, лимф. – 22%, СОЭ – 46 мм/ч. Общий анализ мочи: уд. вес – 1021 г/л, белка – нет, лейкоц. – 0-1-2 в п/зр., эритроц. – 3-5 в п/зр. БАК: сахар – 5,3 ммоль/л, общий белок – 63 г/л, креатинин – 58 мкмоль/л, АЛТ – 14 Ед, АСТ – 17 Ед. ЭКГ – синусовая тахикардия. Кровь на RW, ВИЧ, HBsAg – отриц. КТ органов грудной клетки – признаки хронического бронхита.



Рис. 1а. Проявления ССД на фоне проводимого лечения



Рис. 1б. Проявления ССД после проведенного лечения



Выставлен клинический диагноз: ССД, тяжелое течение.

Проведена терапия: в/в кап. физ.раствор 400,0 + дексаметазон 8 мг, реополиглюкин, дисоль, ацесоль, реамберин, в/м тавегил, в/в циплокс, аскорбиновая кислота, лазикс, п/к фраксипарин, инсулин, в табл. гептор, хофитол, метипред, цетрин, нистатин; обработка слизистой полости рта (метиленовый синий, перекись водорода), на губы – аппликации с гидрокортизоновой эмульсией, на корки – 0,1% гентамициновая мазь.

На фоне проведенного лечения проявления тяжелой аллергической реакции медленно регрессировали, на 10-е сутки на месте кожных высыпаний осталась только бурая пигментация, эрозии и язвы в ротовой полости стали рубцеваться, появились фибриновые наслоения (рис. 1б). На 13-й день переведен в аллергологическое отделение, где продолжил лечение еще в течение 10 дней. На 23-е сутки отмечалась полная регрессия кожных высыпаний и поражения слизистой полости рта, губ.

Больной выписан в удовлетворительном состоянии. После выписки рекомендовано соблюдать гипоаллергенную диету, постепенное медленное снижение дозы метипреда – по 1/2 таблетки в неделю до полной отмены.

Клинический случай №2. Больной А., 36 лет. Заболел остро: повысилась температура до 38,5°, появились боли в горле, умеренный кашель. Эти симптомы были расценены как вирусная инфекция, по поводу чего больной самостоятельно принял «Терафлю». Через 2 суток, ввиду отсутствия эффекта, принял «Флюколдекс-Н». В этот же день вечером появились папулезные высыпания на ногах, преимущественно на голенях и стопах, в связи с чем больной был доставлен в инфекционное от-

деление, где на следующий день были назначены цефтриаксон по 1,0 2 раза в день в/м, преднизолон 60 мг и супрастин 2,0 в/м. ОАК: Нв – 156 г/л; эритроциты – $4,9 \times 10^{12}$ /л; лейкоциты – $2,0 \times 10^9$ /л; СОЭ – 12 мм/ч; ОАМ – в пределах нормы. На фоне проводимой терапии состояние больного ухудшилось – увеличилось количество высыпаний, и они приняли сливной характер, появились пузыри больших размеров с гнойным содержимым. На следующий день больной переведен в аллергологическое отделение РКБ, откуда из-за тяжести состояния переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии. При осмотре состояние крайне тяжелое: температура – 38° С; сознание резко заторможено; отмечается тотальное поражение всей кожи, слизистой глаз и ротовой полости; на всем теле багрово-синюшная сыпь, на туловище кожа оголена за счет полной отслойки эпидермиса, на конечностях так же имеются пузыри с участками отслойки эпидермиса (рис. 2 а,б); тоны сердца приглушены, ЧСС – 120 ударов в мин., АД – 140/80 мм рт. ст., ЧДД – 24 в мин; живот мягкий, безболезненный. ОАК: Нв – 154 г/л, Нт – 42%, эритроциты – $5,1 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $4,2 \times 10^9$ /л, СОЭ – 20 мм/ч, тромбоциты – 128×10^9 /л, сегм. – 77%, мон. – 2%, лимф. – 18%. БАК: общий белок – 73 г/л, мочевины – 9,6 ммоль/л, креатинин – 160 мкмоль/л, глюкоза – 5,2 ммоль/л, билирубин – 10 мкмоль/л, билирубин прямой – 0, АСТ – 110 Ед/л, АЛТ – 189 Ед/л, На – 136 ммоль/л, К – 4,0 ммоль/л, фибриноген «А» – 4,4 г/л, ПТИ – 100, АЧТВ – 31, МНО – 1,0. ОАМ: уд.вес – 1021 г/л, белок – 0,08 г/л, эритроциты – 3-4 в п/зр., лейкоциты – 10-12 в п/зр., бактерии – ++. Консультирован офтальмологом, заключение: аллергический кератоконъюнктивит.



Рис. 2. Больной А. Диагноз: синдром Стивенса-Джонсона – а) поражение кожи лица, верхних конечностей, груди; б) поражение нижних конечностей

Больному выставлен диагноз: ССД, токсико-эпидермальный некролиз, лекарственно-обусловленный, генерализованный вариант, тяжелое (молниеносное) течение, с поражением кожи, слизистых и внутренних органов. Полиорганная недостаточность.

Назначена терапия: метипред – 1000 мг, NaCl 0,9%-200 мл, глюкоза 10% – 400 мл, инсулин – 8 ед, KCl 4% – 10 мл, аскорбиновая кислота – 5 мл, глюконат кальция – 10 мл, циплокс – 100,0 мг, метрогил – 100,0 мг, зуфиллин 2,4% – 5,0 мл, гептрал – 400 мг, гордокс – 200 тыс. ед, р-р Рингера – 800,0, эноксапарин – 0,4 п/к, супрастин – 1,0 мг, квамател – 20 мг, сульфацил натрия – по 2 капли, санация ротовой полости. На 2-й день к проводимому лечению добавлены: дексаметазон – 16 мг, дифлюкан – 100 мл, трамадол – 2,0 мл на физ.растворе, перелита свежеприготовленная плазма АВ IV+ – 300 мл.

На фоне проводимого лечения состояние больного ухудшилось: при сохранении высокой температуры ($38,5^{\circ}\text{C}$) развилось тотальное поражение кожи и слизистых ротовой полости и глаз, местами с отхождением эпидермиса пластами с участками гиперемии, появились болезненность по всей поверхности кожи, боль при глотании, обильная мокрота слизисто-гнойного характера. В легких на фоне жесткого дыхания – рассеянные сухие и влажные хрипы. ЧДД – 26, АД – 140/90 мм рт. ст., ЧСС – 116, развилась лейкопения ($2,6 \times 10^{12}/\text{л}$). На следующий день больной впал в кому, АД – 70/30 мм рт. ст., ЧСС – 52, пульс на периферии не определяется. Проводимые реанимационные мероприятия (в/в мезатон 2,0, допамин 200,0 мг, преднизолон 90 мг на 400 мл полиглюкина, ИВЛ) эффекта не оказали, и больной на 3-й день от начала заболевания умер.

Таким образом, в первом случае своевременная диагностика ССД и рациональная комплексная медикаментозная терапия с применением глюкокортикостероидов и антигистаминных препаратов и соответствующее местное лечение с тщательным

уходом за больным способствовали скорейшему разрешению высыпаний, значительному улучшению общего состояния и быстрой реабилитации пациента без развития осложнений, а во втором случае, несмотря на аналогичное лечение, заболевание протекало молниеносно и завершилось неблагоприятным исходом.

Литература

1. Васильчикова И.И. Лекарственная аллергия (Клинический случай синдрома Стивенса-Джонсона) // Астма и аллергия. 2015. С. 35-39.
2. Казанкова Е.М. Синдром Стивенса-Джонсона в практике врача-стоматолога // Стоматология. 2016. № 5. С. 51-52.
3. Карпов А.В., Кондратенко В.А., Шишкин М.К. Герпетическая инфекция как маска синдрома Стивенса-Джонсона // Журнал инфектологии. 2009. Т.4, № 4. С.76-77.
4. Карташова М.Г., Сухова Т.Е., Кряжева С.С., Макарова Е.В., Меркулова Н.А. Синдром Стивенса-Джонсона // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2012. № 6. С.13-17.
5. Султанов Я.И., Овчинникова Л.В., Густова А.В., Павлович А.И., Павлюк Т.В. Синдром Стивенса-Джонсона // Вестник РУДН. Серия «Медицина», 2010. №1. С. 137-140.
6. Федеральные клинические рекомендации Российского общества дерматологов и косметологов по ведению больных многоформной экссудативной эритемой [Электронный ресурс]. М., 2013. URL: <http://www.cnikvi.ru>.
7. Цветкова Л.А., Арутюнов С.Д., Петрова Л.В., Перламутров Ю.Н.. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ: учебное пособие. 2-е изд., испр. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2006. 208 с.

References

1. Vasil'chikova I.I. Lekarstvennaya allergiya (Klinicheskiy sluchay sindroma Stivensa-Dzhonsona) [Drug allergies] // Astma i allergiya. 2015. S. 35-39.

2. Kazankova Ye.M. Sindrom Stivensa-Dzhonsona v praktike vracha-stomatologa [Stevens-Johnson syndrome in the practice of a dentist] // Stomatologiya. 2016. № 5. S. 51-52.
3. Karpov A.V., Kondratenok V.A., Shishkin M.K. Gerpeticheskaya infektsiya kak maska sindroma Stivensa-Dzhonsona [Herpes infection as a mask of Stevens-Johnson syndrome] // Zhurnal infektologii. 2009. T. 4, № 4. S. 76-77.
4. Kartashova M.G., Sukhova T.Ye., Kryazheva S.S., Makarova Ye.V., Merkulova N.A. Sindrom Stivensa-Dzhonsona [Stevens-Johnson Syndrome] // Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney. 2012. № 6. S.13-17.
5. Sultanov YA.I., Ovchinnikova L.V., Gustova A.V., Pavlovich A.I., Pavlyuk T.V. Sindrom Stivensa-Dzhonsona [Stevens-Johnson syndrome /] // Vestnik RUDN. Seriya «Meditsina», 2010. № 1. S. 137-140.
6. Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii Rossiyskogo obshchestva dermatologov i kosmetologov po vedeniyu bol'nykh mnogoformnoy ekssudativnoy eritemoy [Federal clinical guidelines of the Russian Society of Dermatologists and Cosmetologists for the management of patients with exudative erythema multiforme] [Elektronnyy resurs]. M., 2013. URL: <http://www.cnikvi.ru>.
7. Tsvetkova L.A., Arutyunov S.D., Petrova L.V., Perlamutrov Yu.N. Zabolevaniya slizistoy obolochki polosti rta i gub: uchebnoye posobiye [Diseases of the mucous membrane of the mouth and lips: a textbook]. 2-ye izd., ispr. i dop. M.: MEDpress-inform, 2006. 208 s.

Сведения о соавторах:

Мурадова Валида Рахматулаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Шихнабиева Эльмира Даировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.
Тел.: 8 9034272700

УДК 617-089.844

Нарушение сердечного ритма как фактор риска развития острой мезентериальной ишемии**А.А. Атаян^{1,3}, А.Э. Кандауров², А.Н. Косенков¹, Э.О. Хачатрян¹, Е.Н. Белых^{1,3}, Е.В. Кирсанова³, Т.К. Рудь³**¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский университет), Москва²Городская клиническая больница им. С.С. Юдина, Москва³ГБУЗ «Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана», Москва**Резюме**

Острое нарушение мезентериального кровообращения (ОНМЗК) является одной из наиболее тяжелых патологий современной хирургии, характеризующейся высокой летальностью (показатель ее варьирует, по данным разных авторов, в пределах 50-97%) отсутствием патогномичных симптомов, а также специфических признаков при рутинных инструментальных методах исследования, разнородностью лабораторных показателей и неприемлемостью выжидательной тактики. ОНМЗК считается редким заболеванием, хотя летальность от этой патологии у пациентов пожилого возраста выше, чем при разрыве аневризмы брюшной аорты. В работе представлен клинический случай острой мезентериальной ишемии у пациентки с синхронной эмболией двух ветвей верхней брыжеечной артерии, интересный не только редкостью патологии, но и необычным сочетанием эмболии двух ветвей артерии.

Ключевые слова: острая мезентериальная ишемия, эмболия, верхняя брыжеечная артерия.

Heart rhythm disorder as a risk factor for acute mesenteric ischemia**A.A. Atayan^{1,3}, A.E. Kandaurov², A.N. Kosenkov¹, E.O. Khachatryan¹, E.N. Belykh^{1,3}, E.V. Kirsanova³, T.K. Rud³**¹FSAEI HE "First Moscow State Medical University by I.M. Sechenov" MH RF (Sechenov University), Moscow;²City Clinical Hospital by S.S. Yudin, Moscow;³GBHI "City Clinical Hospital № 29 by N.E. Bauman", Moscow**Summary**

Acute violation of mesenteric blood circulation (AVMBC) is one of the most severe pathologies of modern surgery, characterized by high mortality, the rate of which varies according to different authors within 50-97%, the absence of pathognomonic symptoms, as well as specific signs in routine instrumental methods of research, the heterogeneity of laboratory indicators and unacceptability of waiting tactics. AVMBC is considered a rare disease, although the mortality from this pathology in elderly patients is higher than in case of rupture of the abdominal aortic aneurysm. The paper presents a clinical case of acute mesenteric ischemia in a patient with a synchronous embolism of two branches of the superior mesenteric artery, which is interesting not only for the rarity of the pathology, but also for the unusual combination of embolism of the two branches of the artery.

Key words: acute mesenteric ischemia, embolism, superior mesenteric artery.

История изучения острой мезентериальной ишемии (ОМИ) восходит к опубликованной в 1507 году книге итальянского патологоанатома А. Вивенини, в которой затронуты проблемы сосудистой патологии органов пищеварения. Однако начало подробного клинко-патологоанатомического изучения нарушения мезентериального кровообращения относится к середине XIX века. Его исходной точкой можно считать сообщение Desprez 1834 года, в котором говорилось о наблюдении кишечной гангрены, развившейся вследствие облитерации верхней брыжеечной артерии (ВБА). Первое же патологоанатомическое описание инфаркта кишки осуществил выдающийся немецкий учёный R. Virchow в 1847 году.

Также им были подробно описаны три случая эмболии ВБА, наблюдаемые в период с 1845 по 1852 год, и показана причинно-следственная связь между внезапной окклюзией брыжеечной артерии и гангреной кишечника [5].

Глубокое изучение эпидемиологии и причин возникновения острого нарушения мезентериального кровообращения (ОНМЗК) началось в середине XX века. В период между 1970 и 1982 годами в городе Мальмё (Швеция) с населением около 250 000 человек проводились вскрытия 87% умершего населения. Согласно этим данным, ежегодная заболеваемость ОМИ, диагностированной при вскрытии или операции, составляла 12 на 100 000 жителей. Структура этиологии была примерно следующей: 2/3 случаев – тромбоемболическая окклюзионная брыжеечная ишемия, 1/6 – неокклюзионная брыжеечная ишемия и 1/6 – венозный тромбоз [16].

Согласно анализу национальных реестров в период между 1995 и 2010 годами в Соединенных Штатах заболеваемость ОМИ снижалась с 8,4 до 6,7/100000/год. Аналогичная ситуация была прослежена в двух современных шведских исследованиях, в которых сообщалось, что частота случаев острой окклюзии ВБА была ниже, чем во время ис-

Для корреспонденции:

Атаян Андрей Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский университет), врач ГБУЗ «Городская клиническая больница №29 имени Н.Э. Баумана».

Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2.

E-mail: andreyatayan@gmail.com

Тел.: 89263877599

Статья поступила 11.01.2019 г., принята к печати 27.02.2019 г.

следования аутопсии в Мальмё, – 5,3 - 5,4/100000/год. С 2009 по 2013 год в городе Куопио (Финляндия) практически все пациенты с острым животом лечились в одном учреждении (Университетская больница Куопио). В этот период уровень заболеваемости ОМИ составлял 7,3/100000/год, из них 4,5/100000/год приходилось на окклюзионную форму ОМИ. Заболеваемость возрастала экспоненциально с возрастом. У пациентов старше 75 лет ОМИ была более распространенной причиной острого живота, чем аппендицит [16, 17].

В половине случаев острой мезентериальной ишемии причиной является эмболия, в 15-25% — артериальный тромбоз и в оставшихся случаях — венозный тромбоз. Тромбообразованию предшествует огромное количество факторов, начиная с генетических и заканчивая преходящими факторами, типа ответа острой фазы или временной гемоконцентрации [1, 4].

Эмболия может возникать при фибрилляции предсердий (ФП), аневризме левого желудочка с тромбозом, при эндокардите створок митрального и аортального клапанов. Как показали исследования, особенно уязвима в отношении эмболии ВБА. Большая частота эмболии ВБА по сравнению с поражением нижней брыжеечной артерии (НБА) (в 20–40 раз) объясняется её относительно большим диаметром, высоким расположением сосуда, острым углом отхождения от аорты [2, 11, 23].

Исследование аутопсий 122 пациентов с тромбозом эмболической формой острой кишечной ишемии показало: ступок крови располагался вблизи аортального устья ВБА – в 16%, в корне – в 39% и в периферических отделах – в 16% случаев (в 29% место положения тромба было неклассифицируемым) [16].

Обычно данное заболевание возникает у пациентов старше 50 лет, имеющих в анамнезе тяжелую кардиальную патологию. В исследовании А.И. Коровина и др. (2015) были проанализированы 118 случаев острой окклюзионной мезентериальной ишемии, среди которых различные нарушения ритма встречались в 91 случае (77,1%). В ходе чрезбрыжеечной ревизии ВБА обнаружили, что эмболия явилась основным этиологическим фактором у 92 больных (66,1%), а у 14 больных (11,9%), исходя из операционных данных, невозможно было разграничить атеротромботическое и эмболическое поражение артерии [3, 22].

Острая тромбоз эмболическая ишемия кишки, связанная с мерцательной аритмией, имеет низкую частоту, но связана с высокой смертностью пациентов. Инфаркт миокарда, митральный стеноз и инфекционные эндокардиты также являются важными факторами риска развития тромбоз эмболии ВБА. Кроме этого, предикторами окклюзионной формы ишемии кишки могут быть артериальный тромбоз вследствие атеросклероза или гиперкоагуляции (20-30%), диссекция сосудов, осложнения после ангиографии или хирургических процедур. Таким образом, сердечно-сосудистые сопутствующие заболевания значительно ухудшают прогнозы выживаемости у этой группы пациентов [12, 17, 22].

Стоит отметить, что увеличение использования пероральных антикоагулянтов, как незаменимой части комплексной терапии при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, способствует снижению частоты острой мезентериальной ишемии эмболического генеза. Между 1970-1982 годами в Мальмё было проведено исследование, в ходе которого наиболее распространенной причиной ОМИ, с соотношением эмболии к тромбозу 1,4: 1, была эмболия ВБА. С 1993 по 2000 год Эндеан и соавт. в ходе исследований выявили соотношение эмболии к тромбозу 1: 1 у 58 американских пациентов с тромбоз эмболической ОМИ (17), а, по сообщениям Райер и др., у 78 пациентов в период между 1990 и 2010 годами подобное соотношение составило 0,6: 1 [16].

По данным исследования S. Acosta, в котором было выполнено 213 аутопсий, причиной нарушения мезентериального кровообращения была эмболия у 122 (57,3%), тромбоз у 88 (41,3%). Тромботические окклюзии часто располагались проксимальнее, чем эмболические. Тромб в сердце был обнаружен у 58 пациентов с эмболической окклюзией (48%) и у 10 пациентов с тромботической окклюзией (11%). Фибрилляция предсердий (ФП) была зарегистрирована у 49 пациентов с эмболией (40%) и у 14 пациентов с тромбозом (16%) [10].

У пожилых пациентов такие диагнозы, как ФП, недавно перенесенный инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность или предшествующие эмболические поражения в анамнезе, должны быть поводом к подозрению на эмболическую окклюзию мезентериальных сосудов. В ретроспективном многоцентровом исследовании, включавшем 780 случаев ОМИ, доля пациентов с ФП составляла 25% [8, 9, 12, 18, 22].

Трудности диагностики ОНМЗК в клинической практике обусловлены отсутствием специфических симптомов. Проявление эмболии ВБА характеризуется возникновением боли в животе, несопоставимой с клиническими признаками других заболеваний желудочно-кишечного тракта. Однако тяжесть данного симптома сильно варьирует в зависимости от индивидуальной анатомии и уровня поражения ВБА. Также могут наблюдаться диспептические расстройства. Летальность при эмболии ВБА высока и обратно зависит от скорости диагностики и немедленного начала лечения [4, 21, 24].

При эмболии устья ВБА от тяжелой ишемии страдает большая часть тонкой кишки и правая часть поперечно-ободочной кишки. В таком случае пациенту показана экстренная реваскуляризация, включающая в себя эндоваскулярный тромболитизис и чрескожную аспирационную тромбэктомия. Примерно в 30% случаев эмбол локализуется дистальнее а. colica media, и в этом случае реваскуляризация может не понадобиться, однако пациент будет нуждаться в объемной резекции кишки. При эмболической окклюзии небольшой ветви ВБА удаление эмбола обычно не представляется возможным или необходимым. Лечение является простой резекцией ишемизированного сегмента кишки [6, 10, 14, 15, 19, 20].

Для оценки риска кардиоэмболии при мерцательной аритмии применяется модифицированная шкала CHA2DS2-Vasc. Эта шкала обобщает вклад основных факторов по их удельному весу, формулируя в итоге вероятность развития системной эмболии. В некоторых же ситуациях течение заболевания недостаточно подчинить вероятностной оценке, поскольку особенности больных оказываются на периферии статистического распределения [4, 13].

Ниже представлен один из редких случаев острой мезентериальной ишемии, обусловленной синхронной эмболией двух ветвей ВБА, интересный не только редкостью патологии, но и необычным сочетанием эмболии двух ветвей артерии.

Пациентка, 82 года, поступила с жалобами на боли в эпигастрии и мезогастрии, тошноту, рвоту, жидкий стул. Пальпаторно живот мягкий, незначительно болезненный в эпи- и мезогастрии справа, перистальтика не усилена. Симптом раздражения брюшины слабopоложительный. На обзорной рентгенограмме брюшной полости свободный газ и тонкокишечные уровни жидкости не определяются. Из анамнеза известно, что пациентка страдает мерцательной аритмией, случаются эпизоды фибрилляции предсердий, также больная перенесла ишемический инсульт и инфаркт миокарда. Учитывая постоянные боли в животе, данные анамнеза и подозрение на ОНМЗК, была выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), при которой выявлена субокклюзия *a. colica media*, 1-го и 2-го сегмента ВБА (рис. 1 А, В, С).

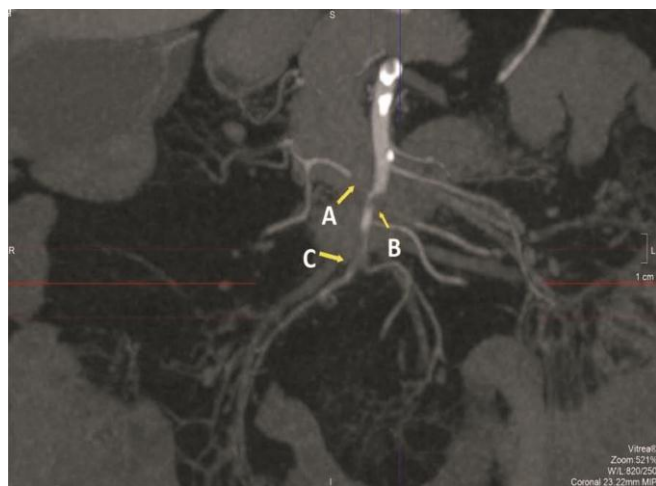


Рис. 1. МСКТ ангиография брюшной полости: А – субокклюзия *a. colica media*, В – субокклюзия 1-го сегмента ВБА, С – субокклюзия 2-го сегмента ВБА

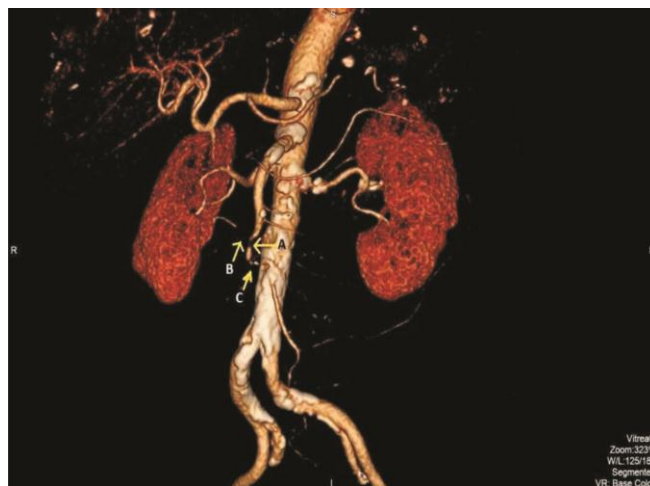


Рис. 2. МСКТ ангиография. 3 D реконструкция: А – субокклюзия 1-го сегмента ВБА, В – субокклюзия *a. colica media*, С – субокклюзия 2-го сегмента ВБА

Учитывая клиническую картину, отсутствие перитонеальной симптоматики, а также данные проведенной МСКТ с контрастированием, характерные для инфаркта кишки (утолщение и слоистость кишечной стенки, газ в стенке кишки и жидкость в брюшной полости) и перитонита, больная переведена в рентгеноперационную.

В ходе выполнения мезентерикографии были выявлены два участка поражения ВБА (предположительно тромбозомы). Тромботические массы на бифуркации 1-го сегмента и *a.colica media* (из ВБА с переходом на *a.colica media*) и второй участок – 2-ой сегмент ВБА (бифуркация с *a. iliocolica*) (рис. 3, 4 А, В, С).

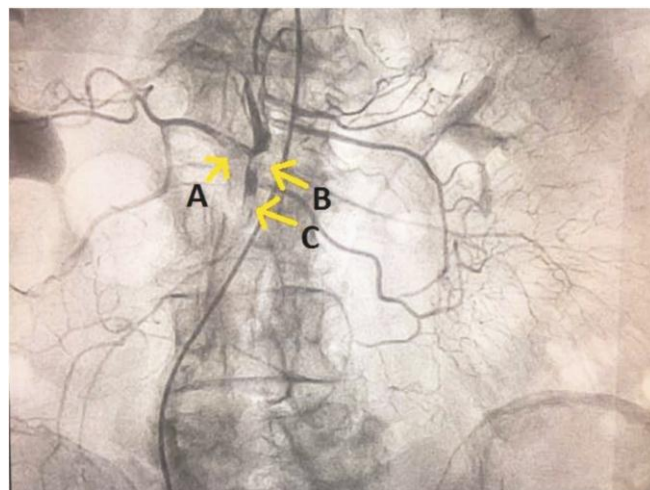


Рис. 3. Мезентерикография. Прямая проекция: А – субокклюзия *a. colica media*, В – субокклюзия 1-го сегмента ВБА, С – субокклюзия 2-го сегмента ВБА

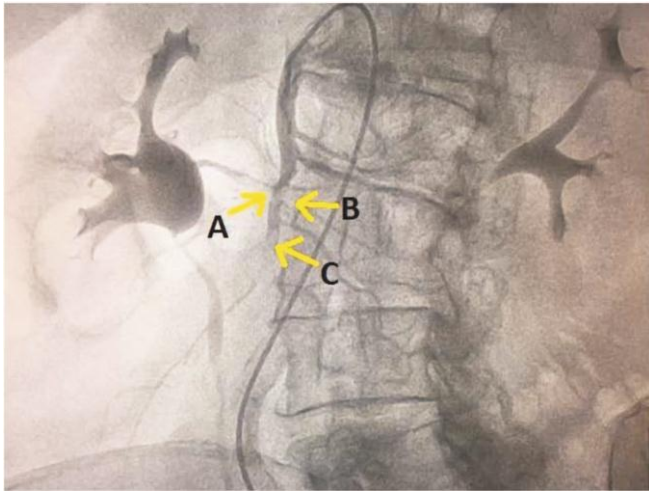


Рис. 4. Мезентерикография. Левая косая проекция: А – субокклюзия а. colica media, В – субокклюзия 1-го сегмента ВБА, С – субокклюзия 2-го сегмента

После селективной ангиографии ВБА успешно была выполнена тромбэкстракция с восстановлением кровотока.

Острое нарушение мезентериального кровообращения по мнению большинства специалистов считается довольно редким, трудно диагностируемым (на ранних стадиях) и неподдающимся лечению заболеванием.

Несмотря на то, что истоки изучения сосудистой патологии органов пищеварения берут свое начало в 16 веке, до сих пор одним из основным клинических «маркеров» ОНМЗК является боль в животе. По словам Моше Шайн: «Сильная боль в животе, не соответствующая находкам при обследовании, – повод подумать об остром нарушении мезентериального кровообращения» [7].

Однако при подозрении на ОНМЗК следует уделять должное внимание и анамнестическим данным. Пациентов с неясными болями в животе, имеющих в анамнезе эпизоды нарушения ритма сердца, следует исследовать на эмболию ВБА, которая, согласно ряду авторов, является причиной более половины случаев ОНМЗК. У примерно 40% больных причиной эмболии является фибрилляция предсердий [10]. Важное значение имеют анатомические особенности ВБА и ее «восприимчивость» к эмболам: большой диаметр, высокое расположение, острый угол отхождения от аорты. Причиной высокой смертности при эмболии является ненадежное кровообращение стенки кишки (одна апикальная артериола) в сочетании с низкой скоростью артериального кровотока и склонностью к спазму брыжеечных сосудов. В данном клиническом примере мы видим практически нативное артериальное русло и «массивную эмболию» ВБА, что при неадекватном сборе анамнеза, несвоевременной диагностике и лечении могло привести к тотальному поражению кишки.

Литература

1. Багдасарова Е.А., Багдасаров В.В., Атаян А.А. Программные реоперации при острой интестинальной ишемии в условиях перитонита // Инфекции в хирургии. 2012. №10 (4). С. 25-32.
2. Белов Д.В., Гарбузенко Д.В. Факторы риска развития острой мезентериальной ишемии после кардиохирургических вмешательств // Современные проблемы науки и образования. 2018. №3. С. 64.
3. Коровин А.Я., Андреева М.Б., Трифанов Н.А. Особенности лечения больных острой окклюзионной артериальной мезентериальной ишемией с инфарктом кишечника и перитонитом // Вестник хирургической гастроэнтерологии. 2015. №3-4. С. 29-34.
4. Кудинова М. А., Клыков Л. Л., Сайкин А. А. Риск кардиоэмболий и проблема индивидуализации подхода: клинический пример // Российский кардиологический журнал. 2018. №1 (153). С. 63-65.
5. Ойноктинова О.Ш., Есипов А.В., Паценко М.Б. и др. Из истории острых мезентериальных окклюзий // Архивъ внутренней медицины. 2015. №6 (26).
6. Смелкин Д.А., Корымасов Е.А., Бабаев А.П. Пути улучшения результатов лечения больных с острым нарушением мезентериального кровообращения // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2016. № 9. С.19-23.
7. Шулуто А.М., Шиповский В.Н., Агаджанов В.Г. Случай ранней диагностики острого тромбоза верхней брыжеечной артерии // Московский хирургический журнал. 2014. № 1. С. 35-39.
8. Acosta S., Bjorck M. Acute Thrombo-Emboloc Occlusion of the Superior Mesenteric Artery: a Prospective Study in a Well Defined Population // Eur J Vasc Endovasc Surg. 2003. № 26. С.179-183.
9. Acosta S., Ogren M., Sternby N-H. Fatal nonocclusive mesenteric ischaemia: population-based incidence and risk factors // J. Intern. Med. 2006. № 259. С. 305–313.
10. Acosta S., Ogren M., Sternby NH. Clinical implications for the management of acute thromboembolic occlusion of the superior mesenteric artery: autopsy findings in 213 patients // Ann. Surg 2005. № 241 (3). С. 516–22.
11. Björck M. Editor's Choice e Management of the Diseases of Mesenteric Arteries and Veins Clinical Practice Guidelines of the European Society of Vascular Surgery (ESVS) // Eur. J. Vasc Endovasc Surg. 2017. № 53. P. 460-510.
12. Budzyński J., Wasielewski M., Wiśniewska J. Acute mesenteric ischaemia – Is this the time for 24-h angiographic service? The role for endovascular therapy // Acta Angiologica. 2011. №17. P. 237–250.
13. Cheng-LiLin. CHA₂DS₂-VASc score in the prediction of ischemic bowel disease among patients with atrial fibrillation: Insights from a nationwide cohort // International Journal of Cardiology. 2017. V. 235. P. 56-60.
14. Frost L., Engholm G., Johnsen S. Incident thromboembolism in the aorta and the renal, mesenteric, pelvic, and extremity arteries after discharge from the hospital with a diagnosis of atrial fibrillation // Arch Intern Med 2001. №161. P. 272–276.
15. Kammerer S., Köhler M., Schülke C. Nichtokklusive mesenteriale Ischämie (NOMI). Moderne diagnostische und therapeutisch interventionelle Strategien aus radiologischer Sicht // Med Klin Intensivmed Notfmed. 2015. V. 110 P. 545–550.
16. Karkkainen J.M., Acosta S. Acute mesenteric ischemia (Part I) – Vascular and endovascular surgical approaches // Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 2017. №31. P. 15-25.
17. Karkkainen J.M., Lehtimäki T.T., Manninen H. Acute mesenteric ischemia is a more common cause than expected of acute abdomen in the elderly // Journal of Gastrointestinal Surgery. 2015. №19(8). P. 1407-14.
18. Leone M., Bechis C., Baumstarck K. Outcome of acute mesenteric ischemia in the intensive care unit: a retrospective, multicenter study of 780 cases // Intensive Care

- Med Intensive Care Medicine April 2015. V. 41(4). P. 667–676.
19. Melgaard L., Gorst-Rasmussen A., Lane D.A. Assessment of the CHA2DS2-VASc Score in Predicting Ischemic Stroke, Thromboembolism, and Death in Patients With Heart Failure With and Without Atrial Fibrillation // *JAMA*. 2015. N 8(10). P. 1030-8.
 20. Ohm J. Successful Percutaneous Aspiration Thrombectomy for Acute Mesenteric Ischemia in a Patient With Atrial Fibrillation Despite Optimal Anticoagulation Therapy // *Canadian Journal of Cardiology*. 2013 V. 29, I. 10, P. 1329-1329.
 21. Park W, Glovicki P, Cherry K, et al. / Contemporary management of acute mesenteric ischemia: factors associated with survival. // *J Vasc Surg*. 2002. №35. P.445– 452.
 22. Ravipati M., Katragadda S., Go B. Acute Mesenteric Ischemia: A Diagnostic Challenge in Clinical Practice // *Pract Gastroenterol*. 2011. N 1. P. 35–43.
 23. Stephen J. Hunt, Fergus V. Coakley. Computed Tomography of the Acute Abdomen in Patients With Atrial Fibrillation // *J. Comput Assist Tomogr*. 2009. V. 33(2).
 24. Wyers M.C. Acute mesenteric ischemia: Diagnostic approach and surgical treatment // *Semin Vascular Surgery*. 2010. 23(1). P. 9–20.
- References**
1. Bagdasarova Ye.A., Bagdasarov V.V., Atayan A.A. Programmnyye reoperatsii pri ostroy intestinal'noy ishemii v usloviyakh peritonita [Programmed reoperations in acute intestinal ischemia in peritonitis] // *Infektsii v khirurgii*. 2012. №10 (4). S. 25-32.
 2. Belov D.V., Garbuzenko D.V. Faktory riska razvitiya ostroy mezenterial'noy ishemii posle kardiokhirurgicheskikh vmeshatel'stv [Risk factors for the development of acute mesenteric ischemia after cardiac surgery interventions] // *Covremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018. №3. S. 64.
 3. Korovin A.YA., Andreyeva M.B, Trifanov N.A. Osobennosti lecheniya bol'nykh ostroy okklyuzionnoy arterial'noy mezenterial'noy ishemiyey s infarktom kishechnika i peritonitom [The features of treatment of patients with acute occlusive arterial mesenteric ischemia with intestinal infarction and peritonitis] // *Vestnik khirurgicheskoy gastroenterologii*. 2015. №3-4. S. 29-34.
 4. Kudinova M. A., Klykov L. L., Saykin A. A. Podkhod k klinicheskomu primeru [The risk of cardioemboly and the problem of individualization of the approach: a clinical example] // *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2018. №1 (153). S. 63-65.
 5. Oynotkinova O.SH., Yesipov A.V., Patsenko M.B. i dr. Iz istorii ostrykh mezenterial'nykh okklyuziy [From the history of acute mesenteric occlusions] // *Arkhiv" vnutrenney meditsiny*. 2015. №6 (26).
 6. Smelkin D.A., Korymasov Ye.A., Babayev A.P. Puti uluchsheniya rezul'tatov lecheniya bol'nykh s ostrym narusheniym mezenterial'nogo krovoobrashcheniya [Ways to improve the results of treatment of patients with acute impaired mesenteric circulation] // *Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii*. 2016. № 9. S.19-23.
 7. Shulutko A.M., Shipovskiy V.N., Agadzhanov V.G. Sluchay ranney diagnostiki ostrogo tromboza verkhney bryzhechnoy arterii [The case of early diagnosis of acute thrombosis of the superior mesenteric artery] // *Moskovskiy khirurgicheskii zhurnal*. 2014. № 1. S. 35-39.
 8. Acosta S., Bjorck M. Acute Thrombo-Embolic Occlusion of the Superior Mesenteric Artery: a Prospective Study in a Well Defined Population // *Eur. J Vasc. Endovasc. Surg*. 2003. № 26. P.179-183.
 9. Acosta S., Ogren M., Sternby N-H. Fatal nonocclusive mesenteric ischaemia: population-based incidence and risk factors // *J. Intern. Med*. 2006. № 259. P. 305–313.
 10. Acosta S., Ogren M., Sternby N.H. Clinical implications for the management of acute thromboembolic occlusion of the superior mesenteric artery: autopsy findings in 213 patients // *Ann. Surg* 2005. № 241(3). P. 516–22.
 11. Björck M. Editor's Choice e Management of the Diseases of Mesenteric Arteries and Veins Clinical Practice Guidelines of the European Society of Vascular Surgery (ESVS) // *Eur. J. Vasc Endovasc Surg*. 2017. № 53. P. 460-510.
 12. Budzyński J., Wasielewski M., Wiśniewska J. Acute mesenteric ischaemia – Is this the time for 24-h angiographic service? The role for endovascular therapy // *Acta Angiologica*. 2011. №17. P. 237–250.
 13. Cheng-LiLin. CHA2DS2-VASc score in the prediction of ischemic bowel disease among patients with atrial fibrillation: Insights from a nationwide cohort // *International Journal of Cardiology*. 2017. V. 235. P. 56-60.
 14. Frost L., Engholm G., Johnsen S. Incident thromboembolism in the aorta and the renal, mesenteric, pelvic, and extremity arteries after discharge from the hospital with a diagnosis of atrial fibrillation // *Arch Intern Med* 2001. № 161. P. 272–276.
 15. Kammerer S., Köhler M., Schülke C. Nichtokklusive mesenteriale Ischämie (NOMI). Moderne diagnostische und therapeutisch interventionelle Strategien aus radiologischer Sicht // *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2015. V. 110 P. 545–550.
 16. Karkkainen J.M., Acosta S. Acute mesenteric ischemia (Part I) – Vascular and endovascular surgical approaches // *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2017. № 31. P.15-25.
 17. Karkkainen J.M., Lehtimäki T.T., Manninen H. Acute mesenteric ischemia is a more common cause than expected of acute abdomen in the elderly // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2015. №19 (8). P. 1407-14.
 18. Leone M., Bechis C., Baumstarck K. Outcome of acute mesenteric ischemia in the intensive care unit: a retrospective, multicenter study of 780 cases // *Intensive Care Med Intensive Care Medicine April 2015. V. 41(4). P. 667- 676*.
 19. Melgaard L., Gorst-Rasmussen A., Lane D.A. Assessment of the CHA2DS2-VASc Score in Predicting Ischemic Stroke, Thromboembolism, and Death in Patients With Heart Failure With and Without Atrial Fibrillation // *JAMA*. 2015. N 8(10). P. 1030-8.
 20. Ohm J. Successful Percutaneous Aspiration Thrombectomy for Acute Mesenteric Ischemia in a Patient With Atrial Fibrillation Despite Optimal Anticoagulation Therapy // *Canadian Journal of Cardiology*. 2013 V. 29, I. 10, P. 1329-1329.
 21. Park W, Glovicki P, Cherry K, et al. / Contemporary management of acute mesenteric ischemia: factors associated with survival. // *J Vasc Surg*. 2002. № 35. P. 445– 452.
 22. Ravipati M., Katragadda S., Go B. Acute Mesenteric Ischemia: A Diagnostic Challenge in Clinical Practice // *Pract Gastroenterol*. 2011. N 1. P. 35–43.
 23. Stephen J. Hunt, Fergus V. Coakley. Computed Tomography of the Acute Abdomen in Patients With Atrial Fibrillation // *J. Comput Assist Tomogr*. 2009. V. 33(2).
 24. Wyers M.C. Acute mesenteric ischemia: Diagnostic approach and surgical treatment // *Semin Vascular Surgery*. 2010. 23(1). P. 9–20.

Сведения о соавторах:

Кандауров Арсланхан Эльдарханович – кандидат медицинских наук, врач ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С.Юдина».

E-mail: 55ars@mail.ru
Тел.: 89260019955

Косенков Александр Николаевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский университет).

E-mail: Alenkos@rambler.ru
Тел.: 89161730394

Хачатрян Эдита Олеговна – студентка 6-го курса ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский университет).

E-mail: edita95@list.ru
Тел.: 89154544213

Белых Елена Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский университет).

E-mail: elenabelyh66@mail.ru
Тел.: 89647013169

Рудь Татьяна Константиновна – врач ГБУЗ «Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана».

E-mail: rudtk@mail.ru
Тел.: 89651505581

Кирсанова Елена Валерьевна – врач ГБУЗ «Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана».

E-mail: elenakirs@mail.ru
Тел.: 89102157276.

УДК 616.127-005.8-084

Дистанционное ишемическое прекондиционирование: основные механизмы и аспекты применения**Б.С. Абдуллаева, С.Ш. Ахмедханов**

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Махачкала

Резюме

В обзоре рассмотрен метод дистанционного ишемического прекондиционирования (ДИП). Продemonстрировано, что ДИП – это новый, эффективный, неинвазивный, безопасный и простой в использовании метод, который способствует увеличению устойчивости компонентов клеток органа к компрессии, появляющейся вслед за несколькими кратковременными периодами компрессии/декомпрессии. Очевидно, при углубленном понимании механизма действия этого метода путем оценки основных гемодинамических параметров работы сердца уменьшается количество и длительность приступов стенокардии. Феномен ДИП способствует повышению переносимости силовых нагрузок, уменьшению количества принимаемых медикаментов, достоверно улучшает качество жизни пациентов, что позволит использовать ДИП в комплексной терапии инфаркта миокарда (ИМ).

Ключевые слова: дистанционное ишемическое прекондиционирование, образ жизни, ишемия, реперфузия.

Remote ischemic preconditioning main mechanisms and aspects of application**B.S. Abdullaeva, S.Sh. Akhmedkhanov**

FSBEI HE "Dagestan State Medical University" MH RF, Makhachkala

Summary

In the review the method of remote ischemic preconditioning. Demonstrated that remote ischemic preconditioning is a new effective non-invasive safe and easy- to use method. Contributes to the increase in the components of the cells of the organ of compression appearing after several short-term periods of decompression compression. It is obvious with an in-depth understanding of the mechanism of action of this method by evaluating the main aerodynamic parameters' heart performance, decreases in the number duration of angina attacks. And also contributes to the increase of the load-carrying capacity, decrease in the number of medications taken, accurate improvement of patients lifestyle will allow the use of remote ischemic preconditioning in the complex therapy of myocardial infarction.

Key words: remote ischemic preconditioning, lifestyle, ischemia, reperfusion.

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), от ишемической болезни сердца (ИБС) ежегодно умирают 2,5 млн человек. В первый же месяц после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), включая период до госпитализации, умирает 40-50% пациентов. Следующий год не менее опасен осложнениями и высоким риском смерти: летальность отмечается у 6-10% пациентов, а повторный ИМ развивается у 4-12% [33]. Вместе с тем до 80% трудоспособных пациентов могут вернуться к работе при соблюдении мер реабилитации. Одной из задач терапии ИМ является стимуляция кардиопротекции. Изучение основных механизмов этого явления дает повод для разработок новых методов, одним из которых является метод дистанционного ишемического прекондиционирования (ДИП).

Для корреспонденции:

Абдуллаева Барият Сайпулаевна – ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

E-mail: bariyat0227@mail.ru

Тел.: 89280462326

Статья поступила 2.12.2018 г., принята к печати 26.02.2019 г.

Феномен ДИП или метаболическая адаптация к ишемии — это увеличение устойчивости компонентов клеток органа к компрессии, появляющейся вслед за несколькими кратковременными периодами компрессии/декомпрессии. При развитии острой ишемии феномен ДИП способствует предупреждению ИМ, при развитии же приступа обеспечивает минимизацию очагов инфаркта, понижает риск возникновения аритмии, предупреждает ухудшение состояния левых отделов сердца, снижает риск травмирования мышечного среднего слоя сердца, обусловленный реперфузией. «Главным стандартом» ДИП является изменение ишемии в виде уменьшения ее зоны. Огромное значение имеют дополнительные эффекты: улучшение сокращения кардиомиоцитов, уменьшение количества реперфузионно-индуцированных аритмий и апоптоза кардиомиоцита, восстановление эндотелия коронарных сосудов.

Впервые феномен ДИП был описан в 1986 году С.Е. Murry, R.B. Jennings, K.A. Reimer. По результатам наблюдения, четыре небольших момента закупорки венечной артерии собаки, перемежающихся пятиминутными промежутками реперфузии

перед долгой 40-минутной закупоркой, сильно укорачивали зону ИМ – до 7,3% площади участка риска в отличие от 29,4% у собак, не получавших ДИП. Последующие наблюдения показали, что ДИП сердца также приводит к уменьшению участка оглушения миокарда, понижению продолжительности аритмий, меньшему расходу энергетических запасов и скорейшему восстановлению функции миокарда после ишемии. Похожий протективный результат ДИП использован у человека в одном из субанализов клинического наблюдения ТИМІ-4 [29]. Установлено, что у больных, имевших приступы стенокардии до возникновения ИМ, зона ИМ была меньшей по размерам и имела хорошие прогностические результаты. К примеру, продолжительность возникновения тяжелой сердечной недостаточности (СН) или кардиогенного шока (КШ) в группе пациентов с предшествующими приступами стенокардии составляла 1%, в отличие от группы контроля (без клинических проявлений стенокардии до возникновения ИМ) – 7% ($p = 0,006$). Это доказано и в наблюдении ТИМІ-9В [30], в котором у пациентов с предшествующей стенокардией (за 24 ч до первых проявлений ИМ) наблюдалось мало сердечно-сосудистых событий в первые 30 дней после перенесенного ИМ.

Хорошие (кардиопротективные) данные ДИП проявляются в уменьшении участка ИМ, повышении сократительной функции сердца, уменьшении продолжительности желудочковой аритмии при ишемии. ДИП укорачивает зону повреждения ткани миокарда в результате реперфузии. Положительные эффекты на течение ИМ (зону инфаркта, присоединение осложнений, клинические исходы) у больных, испытывавших стенокардию до развития ИМ, доказаны в статье S.H. Rezkalla и R.A. Kloner [31].

Пионером применения ДИП в Республике Дагестан является проф. Рамазанов М.Р., который предложил аппарат для тренировки коллатералей кровообращения (авторское свидетельство на изобретение №4214269 Рамазанов М.Р., 08.08.1988 г.) [11] и описал оригинальную методику ЛНК для повышения коронарного и паракоронарного кровообращения у больных ИБС. В дальнейшем его методика ДИП и сам аппарат получили развитие и использовались в работах проф. Кудяева М.Т. и его учеников [5,13] при лечении больных стабильной и нестабильной стенокардией.

Механизм феномена ДИП таков: во время ишемизации миокарда происходит дисбаланс при проникновении и использовании кислорода миокардом, способствующий некротизации приблизительно третьей части кардиомиоцитов. Сохранность функции отмечают почти у 45% кардиомиоцитов, находящихся в положении компенсаторного гиперкинеза, что в результате способствует и их местной компенсаторной гиперплазии и электриче-

скому непостоянству. Четвертая часть кардиомиоцитов имеет огромное значение, она сильно не изменяется, но может поглощать кислород в меньшем количестве и главные составляющие метаболизма клеток. Различают варианты обратимого нарушения свойств миокарда, среди них основными являются феномены «станнинга», «гибернации» и механизмы защиты сердца путем ишемии-реперфузии, «ишемическое пре- и посткондиционирование» [38]. «Станнинг», или «оглушение», миокарда – постишемическое местное нарушение функции, остающейся сохранной в течение 10-20 минут продолжительностью 24-48 часа после возникновения реперфузии, хотя нет в миокарде повреждений, не подлежащих обратимости и возобновлению движения крови в венечных сосудах [9,34]. «Гибернация», или «спящий» миокард – это период постоянного снижения функции левого желудочка, который находится в состоянии покоя из-за понижения кровотока в коронарных сосудах. Она может восстановиться до нормы при условии улучшения кровотока или снижения необходимости в кислороде.

Об отношениях между ишемическим прекондиционированием и состояниями оглушенности или гибернации миокарда достаточно сведений в литературе [21]. Исследователи излагают свою версию запуска кардиопротективных механизмов при наличии ишемизации как острой, так и хронической. В одних случаях это результат подавления апоптоза, в других – активации ДИП. До сих пор эти проявления подтверждали стимулированием кровообращения коллатералей, но несколько наблюдений за последние годы выявили, что такое благоприятное действие происходит вне зависимости от улучшения перфузии миокарда. Различают два периода ДИП [36]: 1 – ранний, предохраняет мышечный средний слой сердца от ишемизации от пары минут до 2 часов; 2 – поздний, возникает спустя 24 часа после воздействия первичного агента, продолжается почти 48 часов [24].

Главный способ возникновения ДИП – это открытие АТФ-зависимых K^+ -каналов (K_{ATP} -каналов) в миокарде. Учитывая современные данные [23], механизм ДИП подразделяется на 3 ступени: 1) восприятие стимула (триггерный); 2) его распространение ферментами-медиаторами (сигнальный); 3) влияние на клеточные мишени, ответственные за защиту миокарда (эффektorный). Основным на 1 ступени является скопление в мышечном среднем слое сердца под влиянием небольших последовательных периодов ишемии определенных веществ-триггеров [26]. Эти вещества подразделяются на 2 вида: рецептор-зависимые и рецептор-независимые [3]. К 1-му виду относятся триггеры, инициирующие процесс путем активации специфических рецепторов на мембране кардиомиоцитов (опиоиды, норадреналин, аденозин, брадикинин и др.), ко 2-му – влияющие на эндотелий,

ионные каналы мембран клеток сердца и сосудов (активные формы кислорода-АФК, ионы кальция, оксид азота и др.).

Более углубленно рассмотрены механизмы ДИП, регулируемые рецептор-зависимыми триггерами. Импульс поступает от рецепторов к клеточным мишеням кардиопротекции, выполняемой системой медиаторов ферментативной природы. К ним относятся протеинкиназа С, тирозинкиназа, митоген-активирующая протеинкиназа, киназа, контролируемая внеклеточными сигналами, фосфатидилинозитол-3-киназа и другие [8, 20, 35]. Две последние, так называемые RISK-киназы, учитывая данные источников, сыграли огромную роль в понижении реперфузионного нарушения мышечного

среднего слоя сердца. При коротком приступе ишемии кардиомиоциты способны выделять аденозин и брадикинин, что способствует реализации протеинкиназы С. В результате открываются АТФ-зависимые калиевые каналы гладкомышечных клеток сосудов и кардиомиоцитов, находящиеся в норме в состоянии закрытия. На фоне этого наблюдается защитное уменьшение по продолжительности сердечных потенциалов действия. Такое действие имеет энергосберегающую функцию, а в результате повторной ишемизации за короткое время наблюдаются уменьшение метаболической активности, понижение скорости распада АТФ, укорочение по времени гликогенолиза и уменьшение скорости нарастания внутриклеточного ацидоза.

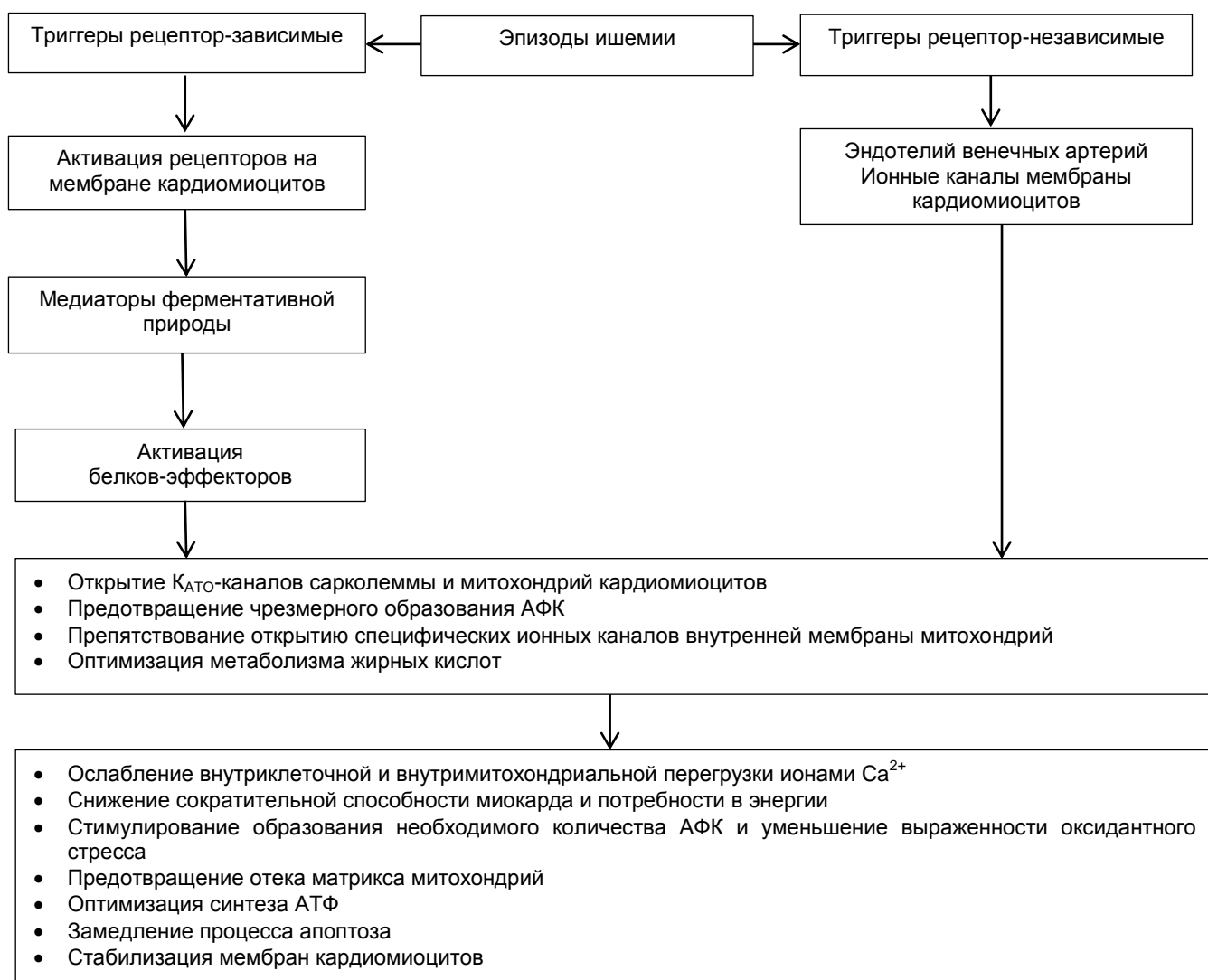


Рис. Механизмы прекардионирования

Следующим звеном механизма прекардионирования выступает активность белков-эффекторов, а именно митохондриальных и сарколеммальных K_{ATP} -каналов, NO-синтазы [20]. Результатом этого являются открытие K_{ATP} -каналов сарколеммы и митохондрий клеток мышечного среднего слоя сердца; предупреждение избыточного образования АФК, препятствуя открытию специ-

фических ионных каналов внутренней мембраны митохондрий; оптимизация метаболизма жирных кислот. Углубленно обсуждаются особенности реализации ДИП с помощью аденозина, брадикинина и опиоидов [20]. Ведущую роль играет аденозин, являющийся наиболее коротким, легким звеном для реализации ДИП.

Применение ДИП в кардиологической практике распространено широко. Феномен ДИП особенно актуален для клинических случаев, когда произошла острая ишемия мышечного среднего слоя сердца. Показана возможность использования серийных нагрузочных проб в качестве модели [10, 12] ИП при проведении парных тредмилтестов (ТТ) у больных со стенокардией напряжения и безболевым ишемией миокарда. Авторы пришли к следующим выводам: 1. Серийная нагрузочная проба может служить моделью ДИП; 2. У лиц с БИМ «прерывистая» ишемия обладает более выраженным прекодиционирующим эффектом. ДИП изучалось у пациентов, подвергающихся коронарному шунтированию [37]. 329 пациентов были рандомизированы в две группы: без проведения вмешательства (контрольная группа) и с проведением ДИП, заключающегося в 3-х циклах 5-минутной ишемии и 5-минутной реперфузии в области левого предплечья после индукции анестезии. В качестве первичных конечных точек выступали смертность и повреждение миокарда, которое оценивалось с помощью средних геометрических значений площади под кривой показателей концентраций тропонина I в сыворотке крови в течение первых 72 ч после коронарного шунтирования (с Tn I AUC). Общая смертность оценивалась в течение 1,54 года и была ниже в группе вмешательства по сравнению с группой контроля (0,27, 95% ДИ 0,08-0,98, $p=0,046$). В настоящее время продолжается исследование ERICCA, где оценивается влияние ДИП на пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование (АКШ) [4]. В исследовании участвуют 1600 пациентов из 28 центров Великобритании. Основной целью исследования является оценка влияния ИП на выживаемость пациентов в течение 4-х лет, количество сердечных приступов и инсультов, сроки пребывания в стационаре, вероятность развития сердечной недостаточности (СН), улучшение переносимости силовых нагрузок и качества жизни (Clinical Trials. gov, 2013). Интересными представляются клинические данные, указывающие на противоритмический эффект ДИП. В исследовании Z.K. Wu et al. [16] участвовало 86 пациентов, которым проводилось аортокоронарное шунтирование. У тех больных, которым за 3 мин до вмешательства ненадолго пережимали аорту, частота развития желудочковых тахикардий во время вмешательства и на протяжении первых суток после него была меньшей, чем в контрольной группе. Похожие результаты были получены при использовании модели проведения ангиопластики коронарных сосудов у человека [16]. Кроме того, по данным P.J. Gheeraert et al. [27], пациенты, испытывавшие ранее приступы стенокардии, лучше выживали после сердечного приступа, приведшего к остановке сердца, что также указывает на защиту от фатальных аритмий. Протективный эффект ДИП в клинической практике диагностируется и при проведении

двухсуточного холтеровского мониторирования. Так, у больных ИБС было продемонстрировано позитивное действие поздней фазы ИП. Отмечены как уменьшение среднего уровня снижения сегмента ST, так и частота спровоцированных ишемией одиночных и парных желудочковых экстрасистол [35]. По результатам маленького ($n=36$) исследования L. Argaud et al. [6] предварительное на короткое время раздувание баллона перед проведением коронарной баллонной ангиопластики не приводило к увеличению уровня коллатеральной перфузии (оцениваемой с помощью фотонно-эмиссионной компьютерной томографии), однако способствовало менее выраженной ишемии, связанной с вмешательством (оцениваемой по результатам ЭКГ). Это было первое подобное исследование, после которого началось более глубокое изучение феномена ДИП при чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ).

Ишемическим посткондиционированием (ИПК) принято называть повышение устойчивости органов и тканей к повреждающему действию постишемической реоксигенации, достигаемое с помощью нескольких сеансов кратковременной ишемии на фоне реперфузии [2,8]. Примечательным является тот факт, что для прекодиционирования с использованием физических нагрузок характерен феномен временного потенцирования. Так, было установлено [15], что при повторении комплекса упражнений в момент снижения эффекта прекодиционирования от предыдущей нагрузки (24 ч после воздействия) продолжительность кардиопротекции увеличивалась до 72 ч. Возросшие потребности восполняются за счет коронарной дилатации и интенсификации обменных процессов. Ишемия, в свою очередь, индуцирует высвобождение брадикинина, аденозина, монооксида азота, эндогенных опиоидов. Эти вещества, активируя специфические сигнальные пути, готовят миокард к последующим, более длительным эпизодам ишемии, что, по сути, и представляет собой ИП [17]. При оценке влияния дислипидемии/атеросклероза на феномен ДИП были получены противоречивые данные. Показано, что применение статинов приводит к повышению защитного потенциала миокарда [18]. Известно [22], что регулярная физическая активность является методом профилактики ишемического поражения сердца, снижает общий сердечно-сосудистый риск и выступает активатором метаболических процессов в миокарде. В эксперименте [25] на животных увеличение физической нагрузки приводило к открытию K_{ATP} -каналов митохондрий, повышению выработки антиоксидантного фермента — супероксиддисмутазы, Ca^{2+} -связывающих белков и других субстанций, препятствующих перегрузке Ca^{2+} ишемизированных кардиомиоцитов и повреждению сердечной мышцы. В качестве модели ДИП у больных с ИБС использовались серийные нагрузочные пробы. Полученные результаты

показали, что на фоне приема лекарственных препаратов время продолжительности депрессии и время восстановительного периода нагрузочной пробы сокращается, соответственно уменьшалось и значение двойного произведения [12]. Чрезвычайно важно отметить, что ФТ сопряжены с существенным улучшением качества жизни, и, по данным многочисленных исследований и мета-анализов, снижением риска развития ИМ, повторными госпитализациями по поводу прогрессирования ИБС [1]. Результаты научных исследований [32] доказали конкретную зависимость между возрастом и возможностью миокарда реагировать на ДИП. Нет единого мнения о продолжительности кардиопротективного эффекта ДИП. Ранее полагали, что кардиопротективный эффект ДИП проявляется немедленно после очередного эпизода ишемии и затем через 1-2 ч ослабевает. Однако позже было показано, что через 12-24 ч он возобновляется и продолжается до 72 часов (хотя и в менее выраженной форме) [25]. В этой связи пациентам с ИБС, особенно пожилому контингенту, должны быть рекомендованы систематические, каждодневные, физические нагрузки для профилактики «возрастного угасания» феномена ДИП. В эксперименте на кроликах десфлюран инициировал процесс прекодиционирования и уменьшал масштаб ишемической гибели сердечной мышцы. Считается [7], что толерантность кардиомиоцитов к гипоксии, обусловлена сохранением энергетических субстратов, предупреждением развития апоптоза и торможением оксидантного стресса. В эксперименте на крысах [14] исследовали влияние на миокард коротких (2 мин) периодов ишемии с последующим более длительным ограничением кровотока. Было доказано, что предшествующая ишемия способствовала более быстрому восстановлению функции левого желудочка после ИМ. В клинических наблюдениях у пациентов старшей возрастной группы, независимо от частоты и продолжительности эпизодов индуцируемой ишемии, кардиомиоциты также сохраняли уязвимость к острой нехватке кислорода [33].

Таким образом, с клинической точки зрения, использование феномена ДИП является перспективным немедикаментозным направлением лечения пациентов с наличием доказанной ишемии, обладающим эндогенным кардиопротективным потенциалом, пути использования которого в клинике не до конца изучены. Недостаточно изучено течение ИБС на отдаленных сроках у больных с предварительной оценкой результатов ДИП как в остром периоде ИМ, так и в периоде реабилитации. Исследований, посвященных разработке новых реабилитационных программ на основе эффекта ДИП у больных ИБС, в настоящее время немного. Дальнейшее изучение кардиопротекторного эффекта ДИП в различных клинических ситуациях может способствовать разработке новых способов

предупреждения ишемических и реперфузионных повреждений сердца. В этой связи вопрос практического использования феномена ИП сегодня остается открытым и требует дальнейшего клинического изучения.

Литература

1. Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Реальный путь снижения в России смертности от ишемической болезни сердца // Кардиосоматика. 2010. № 1. С. 11-7.
2. Горбунов А.С., Маслов Л.Н., Ласукова Т.В. и др. Кардиопротекторный инотропный и хронотропный эффекты ишемического посткондиционирования на модели изолированного сердца крысы // Сибирский медицинский журнал. 2011. № 3. С. 125-129.
3. Гринь В.К., Калинкина Н.В., Колесников В.С., Ватутин Н.Т. Феномен прекодиционирования // Украинский кардиологический журнал. 2011. № 6. С. 79-87.
4. Карпова Э. С., Котельникова Е. В., Лямина Н. П. Ишемическое прекодиционирование и его кардиопротективный эффект в программах кардиореабилитации у больных ишемической болезнью сердца после чрескожных коронарных вмешательств // Российский кардиологический журнал. 2012. № 4 (96). С.105-108.
5. Кудяев М.Т., Османова А.В., Махмудова Э.Р. Применение лечебного метода локальной наружной контрпульсации у больных стенокардией напряжения // Терапевт. 2012. № 1. С. 41-45.
6. Курапеев Д.И., Галагудза М.М., Кабанов В.О. [и др.] Новый метод индукции ишемического прекодиционирования миокарда во время операции в условиях искусственного кровообращения: обоснование и дизайн одноцентрового рандомизированного исследования // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2013. № 1. С. 29-35.
7. Князькова Л.Г., Постнов В.Г., Ломиворотов В.В. и др. Феномен прекодиционирования в кардиохирургии // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2010. № 3. С. 11-13.
8. Маслов Л.Н., Барзах Е.И., Крылатов А.В. и др. Опиоидный пептид дельторфин II имитирует кардиопротекторный эффект ишемического прекодиционирования: роль d2-опиоидных рецепторов, протеинкиназы С, КАТФ-каналов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2010. № 5. С. 524.
9. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б. Ишемическое посткондиционирование // Сибирский медицинский журнал. 2013. № 1. С. 7-10.
10. Пшеничников И., Шипилова Т., Лане П. и др. Динамика дисперсии интервала QT при проведении велоэргометрии в оценке тяжести функционального состояния и прогноза у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. 2004. № 12. С. 27-30.
11. Рамазанов М. Р. Щадящие способы восстановления кровообращения при ишемии органов и тканей. Махачкала, 1999. С. 5-72.
12. Тодосийчук В.В., Кузнецов В.А., Нохрина О.Ю. и др. Феномен ишемического прекодиционирования миокарда, желудочковая экстрасистолия и дисперсия интервала QT: оценка методом парных тредмил-тестов // Вестник аритмологии. 2005. № 39. Р. 28-30.

13. Шапилова С.Г. Локальная наружная контрпульсация в комплексном лечении больных нестабильной стенокардией. Махачкала, 2017. 21 с.
14. Abete P., Rengo F. Clinical application of ischemic preconditioning in the elderly // *Dose Response*. 2010. V. 8. P. 34-40.
15. Abete P. Ischemic preconditioning in the aging heart: from bench to bedside // *Ageing. Res. Rev.* 2010. V. 9. P. 153-162.
16. Airaksinen K.E., Huikuri H.V. Antiarrhythmic effect of repeated coronary occlusion during balloon angioplasty // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997. V. 29(5). P.1035-1038.
17. Barua A., Standen N.B., Galifianes M. Dual role of nNOS in ischemic injury and preconditioning // *BMC Physiol.* 2010. V. 13. P. 10-15.
18. Chacko S.M., Ahmed S., Selvendiran K. et al. Hypoxic preconditioning induces the expression of pro-survival and proangiogenic markers in mesenchymal stem cells // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2010. V. 299 (6). P. 1562-1570.
19. Cokkinos D.V., Pantos C. Myocardial protection in man - from research concept to clinical practice // *Heart Fail Rev* 2007. V. 12(3-4). P. 345-362.
20. Dai W., Simkhovich B.Z., Kloner R.A. Ischemic preconditioning maintains cardioprotection in aging normotensive and spontaneously hypertensive rats // *Exp. Gerontol.* 2009. V. 44. P. 344-349.
21. Diaz R.J., Diaz A., Hinek, G.J. Wilson Direct evidence of chloride ion efflux in ischaemic and pharmacological preconditioning of cultured cardiomyocytes // *Cardiovasc. Res.* 2010. V. 87 (3). P. 545-551.
22. Fan W.J., Vuuren van D., Genade S. et al. Kinases and phosphatases in ischaemic preconditioning: a re-evaluation // *Basic Res Cardiol.* 2010. V. 105. P. 495-511.
23. Frassdorf J., Huhn R., Niersmann C., Weber N.C. Morphine induces preconditioning via activation of mitochondrial K (Ca) channels // *Can. J. Anaesth.* 2010. V. 57. P. 767-773.
24. Hausenloy D.J., Yellon D.M. The Second Window of Preconditioning (SWOP) where are we now? // *Cardiovascular Drugs and Therapy.* 2010. V. 24. P. 235-254.
25. Herrmann J.L., Abarbanell A.M., Weil B.R. Optimizing Stem Cell Function for the Treatment of Ischemic Heart Disease // *J. Surg. Res.* 2010. V. 161. P. 173.
26. Kim H.S. Remifentanyl protects myocardium through activation of anti-apoptotic pathways. 2010. V. 59. P. 347-356.
27. Kitakaze M., Asakura M., Kim J. et al. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials // *Lancet.* 2007. V. 370(9597). P. 1483-1493.
29. Kloner R.A., Shook T., Przyklenk K. et al. Previous angina alters in-hospital outcome in TIMI 4. A clinical correlate to preconditioning? // *Circulation.* 1995. V. 91. P. 37-45.
30. Kremastinos D.Th. The phenomenon of preconditioning today // *Hell. J. Cardiol.* 2005. V. 46. P. 1-4.
31. Rezkalla S.H., Kloner R.A. Preconditioning in humans // *Heart Fail Rev.* 2007. V. 12. P. 201206.
32. Munk K., Andersen N.H., Schmidt M.R. et al Remote ischemic conditioning in patients with myocardial infarction treated primary angioplasty impact on left ventricular function assessed by comprehensive echocardiography and gated single-photon emission CT // *Circulation.* 2010. V. 3. P. 656-662.
33. Rengo F.P. Ischemic preconditioning in the aging heart: Abete from bench to bedside // *Ageing Res Rev.* 2010. V. 9. P. 153-162.
34. Sadigh B., Quintana M., Sylvén C., Berglund M. The ischemic preconditioning effect of adenosine in patients with ischemic heart disease // *Cardiovasc Ultrasound.* 2010. V. 7. P. 52.
35. Sepac A., Sedlic F. Isoflurane preconditioning elicits competent endogenous mechanisms of protection from oxidative stress in cardiomyocytes derived from human embryonic stem cells // *Anesthesiology.* 2010. V. 113. P. 906-916.
36. Todosijchuk V. V., Kuznecov V. A., Nohrina O. Ju. et al. Evaluation of late phase of myocardial ischemic preconditioning in patients with coronary heart disease // *Journal of arrhythmology.* 2010. V. 61. P.30-31.
37. Thielmann M. E., Kottenberg, Kleinbongard P. Cardioprotective and prognostic effects of remote ischaemic preconditioning in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a single-centre randomised, double-blind, controlled trial // *The Lancet.* 2013. V. 382. P. 597-604.
38. Wu G., Rana S.J., Wykrzykowska J. et al. Exercise-induced expression of VEGF and salvation of myocardium in the early stage of myocardial infarction // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2009. V. 296 (2). P. 389-395.

References

1. Aronov D.M., Bubnova M.G. Real'nyy put' snizheniya v Rossii smertnosti ot ishemicheskoy bolezni serdtsa [The real way to reduce mortality from coronary heart disease in Russia] // *Kardiosomatika.* 2010. № 1. S. 11-7.
2. Gorbunov A.S., Maslov L.N., Lasukova T.V. i dr. Kardioprotekorny inotropnyy i khronotropnyy efekty ishemicheskogo postkonditsionirovaniya na modeli izolirovannogo serdtsa krysy [Cardioprotective inotropic and chronotropic effects of ischemic postconditioning on an isolated rat heart model] // *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal.* 2011. № 3. S. 125-129.
3. Grin' V.K., Kalinkina N.V., Kolesnikov V.S., Vatutin N.T. Fenomen pre konditsionirovaniya [Preconditioning phenomenon] // *Ukrainskiy kardiologicheskij zhurnal.* 2011. № 6. S. 79-87.
4. Karpova E. S., Kotelnikova Ye. V., Lyamina N. P. Ishemicheskoye pre konditsionirovaniye i yego kardioprotektivnyy effekt v programmakh kardioreabilitatsii u bol'nykh ishemicheskoy bolezniyu serdtsa posle chreskoznykh koronarnykh vmeshatel'stv [Ischemic preconditioning and its cardioprotective effect in cardiac rehabilitation programs in patients with ischemic heart disease after percutaneous coronary interventions] // *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal.* 2012. № 4 (96). S.105-108.
5. Kudayev M.T., Osmanova A.V., Makhmudova E.R. Primeneniye lechebnogo metoda lokal'noy naruzhnoy kontripul'satsii u bol'nykh stenokardiyey napryazheniya [The use of a therapeutic method of local external counterpulsations in patients with angina pectoris] // *Terapevt.* 2012. № 1. S. 41-45.
6. Kurapeyev D.I., Galagudza M.M., Kabanov V.O. [i dr.] Novyy metod induksii ishemicheskogo pre konditsionirovaniya miokarda vo vremya operatsii v usloviyakh iskusstvennogo krovoobrashcheniya: obosnovaniye i dizayn odnotsentrovogo randomizirovannogo issledovaniya [A new method for the induction of ischemic myo-

- cardial preconditioning during an operation under conditions of artificial blood circulation: the rationale and design of a single-site randomized study] // *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2013. № 1. S. 29-35.
7. Knyaz'kova L.G., Postnov V.G., Lomivorotov V.V. i dr. Fenomen pre konditsionirovaniya v kardiokhirurgii [The phenomenon of preconditioning in cardiac surgery] // *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*. 2010. № 3. S. 11-13.
 8. Maslov L.N., Barzakh Ye.I., Krylatov A.V. i dr. Opioidnyy peptid del'torfin II imitiruyet kardioprotekturnyy effekt ishemicheskogo pre konditsionirovaniya: rol' d2-opioidnykh retseptorov, proteinkinazy S, KATF-kanalov [The opioid peptide deltorphin II mimics the cardioprotective effect of ischemic preconditioning: the role of d2-opioid receptors, protein kinase C, KATF channels] // *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2010. № 5. S. 524.
 9. Maslov L.N., Lishmanov YU.B. Ishemicheskoye postkonditsionirovaniye [Ischemic postconditioning] // *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013. № 1. S. 7-10.
 10. Pshenichnikov I., Shipilova T., Lane P. i dr. Dinamika dispersii intervala QT pri provedenii veloergometrii v otsenke tyazhesti funktsional'nogo sostoyaniya i prognoza u bol'nykh ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa [Dynamics of the dispersion of the QT interval when conducting bicycle ergometry in assessing the severity of the functional state and prognosis in patients with coronary heart disease] // *Kardiologiya*. 2004. № 12. S. 27-30.
 11. Ramazanov M. R. Shchadyashchiye sposoby vostanovleniya krovoobrashcheniya pri ishemii organov i tkaney [Gentle ways to restore blood circulation during ischemia of organs and tissues]. *Makhachkala*, 1999. S. 5-72.
 12. Todosiychuk V.V., Kuznetsov V.A., Nokhrina O.YU. i dr. Fenomen ishemicheskogo pre konditsionirovaniya miokarda, zheludochkovaya ekstrasistoliya i dispersiya intervala QT: otsenka metodom parnykh tredmil-testov [The phenomenon of ischemic preconditioning of myocardium, ventricular premature beats, and dispersion of the QT interval: assessment by the method of paired treadmill tests] // *Vestnik aritmologii*. 2005. № 39. R. 28-30.
 13. Shamilova S.G. Lokal'naya naruzhnaya kontrpul'satsiya v kompleksnom lechenii bol'nykh nestabil'noy stenokardiyey [Local external counterpulsation in the complex treatment of patients with unstable angina]. *Makhachkala*, 2017. 21 s. 14. Abete P., Rengo F. Clinical application of ischemic pre-conditioning in the elderly // *Dose Response*. 2010. V. 8. P. 34-40.
 15. Abete P. Ischemic preconditioning in the aging heart: from bench to bedside // *Ageing. Res. Rev.* 2010. V. 9. P. 153-162.
 16. Airaksinen K.E., Huikuri H.V. Antiarrhythmic effect of repeated coronary occlusion during balloon angioplasty // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997. V. 29(5). P.1035-1038.
 17. Barua A., Standen N.B., Galiñanes M. Dual role of nNOS in ischemic injury and preconditioning // *BMC Physiol.* 2010. V. 13. P. 10-15.
 18. Chacko S.M., Ahmed S., Selvendiran K. et al. Hypoxic preconditioning induces the expression of pro-survival and proangiogenic markers in mesenchymal stem cells // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2010. V. 299 (6). P. 1562-1570.
 19. Cokkinos D.V., Pantos C. Myocardial protection in man - from research concept to clinical practice // *Heart Fail Rev* 2007. V. 12(3-4). P. 345-362.
 20. Dai W., Simkhovich B.Z., Kloner R.A. Ischemic preconditioning maintains cardioprotection in aging normotensive and spontaneously hypertensive rats // *Exp. Gerontol.* 2009. V. 44. P. 344-349.
 21. Diaz R.J., Diaz A., Hinek, G.J. Wilson Direct evidence of chloride ion efflux in ischaemic and pharmacological preconditioning of cultured cardiomyocytes // *Cardiovasc. Res.* 2010. V. 87 (3). P. 545-551.
 22. Fan W.J., Vuuren van D., Genade S. et al. Kinases and phosphatases in ischaemic preconditioning: a re-evaluation // *Basic Res Cardiol.* 2010. V. 105. P. 495-511.
 23. Frassdorf J., Huhn R., Niersmann C., Weber N.C. Morphine induces preconditioning via activation of mitochondrial K (Ca) channels // *Can. J. Anaesth.* 2010. V. 57. P. 767-773.
 24. Hausenloy D.J., Yellon D.M. The Second Window of Preconditioning (SWOP) where are we now? // *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2010. V. 24. P. 235-254.
 25. Herrmann J.L., Abarbanell A.M., Weil B.R. Optimizing Stem Cell Function for the Treatment of Ischemic Heart Disease // *J. Surg. Res.* 2010. V. 161. P. 173.
 26. Kim H.S. Remifentanil protects myocardium through activation of anti-apoptotic pathways. 2010. V. 59. P. 347-356.
 27. Kitakaze M., Asakura M., Kim J. et al. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials // *Lancet*. 2007. V. 370(9597). P. 1483-1493.
 29. Kloner R.A., Shook T., Przyklen K. et al. Previous angina alters in-hospital outcome in TIMI 4. A clinical correlate to preconditioning? // *Circulation*. 1995. V. 91. P. 37-45.
 30. Kremastinos D.Th. The phenomenon of preconditioning today // *Hell. J. Cardiol.* 2005. V. 46. P. 1-4.
 31. Rezkalla S.H., Kloner R.A. Preconditioning in humans // *Heart Fail Rev*. 2007. V. 12. P. 201206.
 32. Munk K., Andersen N.H., Schmidt M.R. et al Remote ischemic conditioning in patients with myocardial infarction treated primary angioplasty impact on left ventricular function assessed by comprehensive echocardiography and gated single-photon emission CT // *Circulation*. 2010. V. 3. P. 656-662.
 33. Rengo F.P. Ischemic preconditioning in the aging heart: Abete from bench to bedside // *Ageing Res Rev.* 2010. V. 9. P. 153-162.
 34. Sadigh B., Quintana M., Sylvén C., Berglund M. The ischemic preconditioning effect of adenosine in patients with ischemic heart disease // *Cardiovasc Ultrasound*. 2010. V. 7. P. 52.
 35. Sepac A., Sedlic F. Isoflurane preconditioning elicits competent endogenous mechanisms of protection from oxidative stress in cardiomyocytes derived from human embryonic stem cells // *Anesthesiology*. 2010. V. 113. P. 906-916.
 36. Todosijchuk V. V., Kuznecov V. A., Nohrina O. Ju. et al. Evaluation of late phase of myocardial ischemic preconditioning in patients with coronary heart disease // *Journal of arrhythmology*. 2010. V. 61. P.30-31.
 37. Thielmann M. E., Kottenberg, Kleinbongard P. Cardioprotective and prognostic effects of remote ischaemic preconditioning in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a single-centre randomised, double-blind, controlled trial // *The Lancet*. 2013. V. 382. P. 597-604.

38. Wu G., Rana S.J., Wykrzykowska J. et al. Exercise-induced expression of VEGF and salvation of myocardium in the early stage of myocardial infarction // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2009. V. 296 (2). P. 389-395.

Сведения о соавторе:

Ахмедханов Сейпула Шапиевич – доктор медицинских наук, профессор зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.
E-mail: saip.@mail ru
Тел.: 89282249155

НАУЧНАЯ ЖИЗНЬ

5 марта 2019г. в 9.00ч. в лекционном зале биологического корпуса ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России (3-й этаж) состоится научно-практическая конференция «Гордиев узел» современной онкологии: инновационные алгоритмы и технологии химио- и иммунотерапии рака».

Приглашаются профессора, доценты и ассистенты кафедр, аспиранты, клинические ординаторы, врачи онкологии, хирурги и студенты старших курсов медицинских вузов.

Оргкомитет

УДК 6 16.928.8-056.7-07(470.67)

Проблема диагностики и лечения семейной средиземноморской лихорадки в Дагестане (обзор литературы и анализ собственного материала)**Э.М. Эседов, Р.А. Меджидова, Ф.Д. Ахмедова**

ФГБОУ «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Махачкала

Резюме

В статье дан краткий обзор современных представлений о семейной средиземноморской лихорадке, свидетельствующий о значительном распространении болезни. Изложены результаты собственных наблюдений пациентов. Приведены рекомендации по раннему выявлению и своевременному назначению лечения колхицином, что позволяет контролировать течение болезни и предотвратить риск развития вторичного амилоидоза.

Ключевые слова: семейная средиземноморская лихорадка, пирин, колхицин, мутация гена MEFV (Mediterranean Fever).

The problem of diagnosis and treatment of Familial Mediterranean fever in Dagestan (literature review and analysis of own material)**E.M. Esedov, R.A. Medzidova, F.D. Akhmedova**

FSBEI HE "Dagestan State Medical University" MH RF, Makhachkala

Summary

A brief analysis of modern ideas on Familial Mediterranean fever (FMF), testifying significant spread of diseases. Outlined the results of their own observations of patients. Recommendations are given for the early detection and timely administration of colchicines, which helps to prevent the risk of secondary amyloidosis.

Key words: Familial Mediterranean fever, pyrine, colchicines, mutation of gene MEFV (Mediterranean Fever).

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ), или периодическая болезнь (ПБ), – наследственное аутовоспалительное заболевание, известное со времен античности, которое характеризуется повторяющимися и самостоятельно купирующимися эпизодами фебрильной лихорадки (приступами), серозитом (перитонитом, реже плевритом), синовитом и иногда кожной сыпью [1-3]. Эти синдромы могут появляться отдельно или в комбинации. Основное и наиболее тяжелое осложнение – системный амилоидоз, в частности, амилоидная нефропатия, с прогрессирующей хронической почечной недостаточностью при отсутствии лечения. Второе осложнение ССЛ – спаечная болезнь, нередко с развитием тонкокишечной непроходимости или бесплодия.

ССЛ – наиболее распространенный аутовоспалительный синдром гетерогенной группы редких наследственных периодических лихорадок, для которых общим является развитие спонтанного воспалительного процесса при отсутствии какого-либо явного аутоиммунного или инфекционного причинного фактора. ССЛ, по существу, считается одним из вариантов этих болезней. [7].

ССЛ распространена среди этнических групп, относящихся к средиземноморскому бассейну, особенно среди армян, арабов, евреев, турок, североафриканцев, потомков этих народов, а также среди

других значимых по ССЛ этнических групп, включая греков, киприотов, итальянцев, испанцев, вследствие их многовековых контактов [5].

ССЛ – наследственное заболевание, связанное с мутацией гена Mediterranean Fever (MEFV) и синтезом белка пирина/маренострина (П/М) аномальной структуры. Ген расположен на коротком плече хромосомы 16p13.3. Ген содержит 10 экзонов, кодирующих последовательность из 781 аминокислоты в составе белка пирина. К настоящему времени известно более 300 вариантов поврежденных гена MEFV, которые могут привести к развитию разнообразия клинической картины ССЛ. Наиболее частые 5 мутаций гена MEFV (M694V, V726A, M6801, M6941) сосредоточены в 10 экзоне и составляют свыше 77% всех мутантных аллелей. Другие, более редкие, но значимые мутации MEFV сосредоточены в последовательностях 2,3,5,9 экзон [4]. От выраженности полиморфизма генотипа зависят клинические особенности болезни.

Белок П/М экспрессируется в основном в лейкоцитах и регулирует воспалительный ответ посредством активации каспазы-1 и синтеза высокопотентного медиатора воспаления – интерлейкина 1 β (IL-1 β). Как известно, за активацию каспазы-1 ответственна инфламасома – многобелковый цитоплазматический комплекс, контролирующей также активность цитокинов IL-1 β и IL-18 [12-15]. Инфламасома участвует в патогенезе аутовоспалительных и ревматических болезней. Конечные продукты ее активации являются в настоящее время терапевтической мишенью для лечения этих заболеваний [8-10]. Вероятно, ключевой функцией П/М является торможение интенсивности воспалительного ответа, опосредованного гранулоцитами, а

Для корреспонденции:

Эседов Эсед Мутагирович – профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ. Тел.: 89285916234

Статья поступила 12.11.2018 г., принята к печати 26.02.2019 г.

мутантный белок теряет способность контроля за воспалительным процессом, что приводит к усиленной и неконтролируемой миграции лейкоцитов в серозные мембраны, чрезмерной продукции провоспалительных цитокинов (IL-1 β), развитию серозного воспаления в виде асептических серозитов и синовитов [11].

Клинические проявления заболевания заключаются во внезапных эпизодах фебрильной лихорадки и тяжелых болевых синдромов в связи с развитием серозитов (перитонитом, плевритом), а также синовитов. Рано начавшееся заболевание и его тяжелое течение часто сопровождаются миалгиями и кожной сыпью по типу «рожеподобной» эритемы. У 1/3 пациентов встречается односторонний плеврит, сопровождающийся болями в грудной клетке. Перикардит отмечается у менее, чем 1% пациентов. Другое частое проявление ССЛ – артрит, преимущественно представленный моноартритом крупных суставов нижних конечностей, реже встречаются артралгии. Во время приступа у пациентов отмечается повышение острофазовых показателей, таких как СОЭ, СРБ, сывороточного амилоида А (SAA), гаптоглобина. Также характерен лейкоцитоз с нейтрофилезом. Могут быть выявлены транзиторная микрогематурия и протеинурия в приступный период. На рентгенограмме легких и на Эхо-КГ констатируют серозиты: утолщение плевры (возможен незначительный выпот в плевральной полости) и/или утолщение перикарда

(редко – незначительный перикардиальный выпот) [7].

Самым тяжелым проявлением ССЛ является амилоидоз с поражением почек, что может привести к фатальному исходу. Особенно сложна диагностика ССЛ в странах, не относящихся к региону средиземноморского бассейна. В дебюте ССЛ начинается с лихорадки и болей в животе, что нередко распознается как острая хирургическая абдоминальная патология, которая приводит к выполнению аппендэктомии и диагностических лапаротомий.

В межприступном периоде самочувствие пациентов обычно удовлетворительное. Длительность межприступных интервалов различна как у разных больных, так и у одного и того же больного.

Клинико-диагностические критерии включают: типичные повторные приступы ССЛ, семейный анамнез, национальность, положительный ответ на колхицинотерапию, развитие амилоидоза. Важное условие диагностики ССЛ – спонтанное и полное исчезновение клинических симптомов и признаков воспаления без лечения, с последующей ремиссией в несколько недель или месяцев.

Окончательный диагноз ССЛ основан на общепринятых международных критериях клинической диагностики и оценки степени тяжести по системе Tel-Hashomer (табл. 1), а также результатах молекулярно-генетического тестирования.

Таблица 1

Критерии диагностики ССЛ Тел-Хашомера (1997)

Большие критерии	Малые критерии
Эпизоды периодической лихорадки с серозитом Амилоидоз без предрасполагающего заболевания Хороший ответ на лечение колхицином	Эпизоды периодической лихорадки Рожеподобная эритема ССЛ у родственников I степени родства
Генетическое обследование	
2 больших или 1 большой+ 2 малых	1 большой + 1 малый
Определенный диагноз	Вероятный диагноз
Лечение	Дальнейшее обследование

Генетическое тестирование – наиболее чувствительный и точный метод как ранней и окончательной диагностики ССЛ, так и коррекции колхицинотерапии, проведения медико-генетического консультирования при планировании семьи. Оно позволяет также выявлять случаи с атипичным и резистентным к терапии течением и гетерозиготных (бессимптомных) носителей в отягощенных по ССЛ популяциях, что в настоящее время становится особенно актуальным.

В лечении ССЛ с 1972 г. используется колхицин, который позволяет уменьшить выраженность приступов и предотвратить риск развития вторичного амилоидоза. В настоящее время колхицин остается единственным официальным препаратом для лечения ССЛ и профилактики амилоидоза. Лечение колхицином необходимо начинать как можно раньше, сразу после подтверждения клинического диагноза.

Согласно консенсусу по ведению и лечению ССЛ у детей [5], на протяжении более 30 лет колхицин признан безопасным и эффективным препа-

ратом для длительной, пожизненной терапии, а также для профилактики приступов как у взрослых, так и у детей и подростков, больных ССЛ. Использование адекватных доз препарата может способствовать также как улучшению репродуктивной функции у взрослого контингента, так и прибавке массы тела у детей.

Колхицин – жирорастворимый, альбуминсвязывающий нейтральный алколоид, абсорбируемый в основном в тощей и подвздошной кишке. Впервые он был выделен из двух растений семейства лилиецветных: *Colchicum autumnale* (безвременник, или осенний крокус) *Gloria lily*. Точный механизм действия препарата при ССЛ до конца не установлен. Однако доказано, что он нарушает митоз, предупреждает активацию нейтрофилов и тормозит хемотаксис лейкоцитов, снижая их способность к продукции цитокинов и простаноидов. Кроме того, колхицин обладает антиоксидантными свойствами, а также ингибирует транспорт коллагена во внеклеточное пространство и, таким образом, оказывает лечебный эффект при амилоидозе

и способствует уменьшению перитонеальных спаек, предотвращая механические причины интестинальной непроходимости и бесплодия у женщин [4]

Постоянная колхициноterapia, регулярный врачебный контроль (диспансерное наблюдение) и поддержка семьи обеспечивают больным ССЛ удовлетворительное качество жизни, позволяя быть активными, заниматься спортом с умеренными нагрузками, стать полноценными и полезными членами общества.

Хотя колхицин – пока единственный официальный препарат для лечения ССЛ и профилактики амилоидоза, однако, с учетом данных о переносимости и/или частичной (8-10%) или полной (0,4-1%) резистентности к нему, отсутствии полной ремиссии у почти 30% больных, потенциальной токсичности препарата (низкий терапевтический порог) и необходимости его постоянного, пожизненного приема и контроля дозы, поиск альтернативных средств лечения ССЛ по-прежнему остается актуальным.

Основная современная тенденция в поисках терапии для резистентных к колхицинотерапии больных ССЛ – использование биологических препаратов с учетом патогенетической роли иммунного воспаления. В настоящее время широко исследуется, в том числе у детей, эффективность антагонистов IL-1 β рецепторов – Анакинры, Канакинумаба и др., а также их биосимиляров. Нет подтверждающих данных об эффективности кратковременного применения антагонистов IL-1 β рецепторов. Продолжаются активные исследования по длительности их эффекта и отдаленных последствий, а также разработка новых подходов к лечению ССЛ. Есть сообщения об успешном сочетании

при ССЛ Инфликсимаба с низкими дозами Метотрексата [4]

Прогноз периодической болезни в значительной степени зависит от наличия или отсутствия амилоидоза. Если его нет, несмотря на тяжелые приступы заболевания, прогноз благоприятный, поскольку в межприступный период больные чувствуют себя удовлетворительно, продолжительность жизни практически не сокращается. В случае развития амилоидоза на фоне периодической болезни выживаемость пациентов резко снижается из-за поражения почек. Риск возникновения амилоидоза уменьшается при ранней диагностике заболевания и своевременно начатом лечении колхицином [4]. Профилактика периодической болезни возможна только в рамках пренатальной диагностики, которая рекомендуется в тех случаях, когда у обоих родителей имеется подозрение на носительство дефектной формы гена MEFV.

Распространенность ССЛ в Дагестане фактически не изучена, заболевание диагностируют редко, что связано со слабой осведомленностью практикующих врачей об этой болезни. По нашему мнению, Дагестан не может быть исключением по частоте заболеваемости ССЛ.

Как правило, большинство пациентов с периодической болезнью лечат по поводу ошибочных диагнозов и проводимая терапия оказывается неэффективной.

За 8-летний период наблюдения нами обследован 21 пациент из коренных национальностей Дагестана в возрасте от 18 до 40 лет (средний возраст $29,8 \pm 10,3$), из них 11 мужчин и 10 женщин (табл. 2).

Таблица 2

Возраст к началу заболевания и распределение больных по половому составу (собственные наблюдения)

Возраст к началу заболевания (г)	Число больных	%	Мужчины	Женщины
0-1	3	14,3	3	-
1-5	6	28,6	2	4
6-10	4	19	2	1
11-20	5	23,8	3	2
21-30	2	9,5	-	2
31-40	1	4,8	-	1
Всего:	21	100	10 (47%)	11 (52%)

У 2 больных диагноз ПБ был установлен ранее, однако регулярного лечения колхицином они не получали, остальные пациенты являлись первично выявленными. При анализе особенностей клинической картины установлено, что у 18 больных отмечался абдоминальный вариант ПБ, у 3-х – смешанный (сочетание абдоминального синдрома с поражением суставов). Длительность болевого приступа составляла в среднем 2-3 суток. Частота приступов колебалась от 1 раза в 3-4 месяца до 3-4 раз в месяц (в среднем 1 раз в 1 месяц). В период приступа клиническая картина проявлялась лихорадкой различной степени выраженности, дискинестическими явлениями различной степени выраженности (нарушением стула, рвотой желчью), лейко-

цитозом от 16×10^9 /л до 80×10^9 /л, повышением СОЭ до 47 – 55 мм/час. Принимаемые в момент приступа анальгетики и спазмолитики существенного эффекта не оказывали. При лабораторно-инструментальном исследовании по органам – какой-либо органической патологии не было выявлено. У 17 больных отсутствовали проявления поражения почек, а у 4 диагностирована протеинурическая стадия амилоидоза. Молекулярно-генетическое исследование стало доступно в последние 2-3 года, проведено у 4 больных, диагноз подтвержден во всех 4 случаях.

По национальному составу больные распределялись следующим образом: аварцы – 6 (3 женщины, 3 мужчин), азербайджанцы (этнический турок)

– 1, армяне – 1, евреи – 2, иранцы – 1, лакцы – 4, лезгины – 3, даргинцы – 2 (братья), родители которых являются двоюродными братом и сестрой, кумыки – 1.

Наследственность отмечена у 6 пациентов (в семье болели брат или сестра); у четверых пациентов родители были близкими родственниками.

Начало заболевания отмечалось в возрасте от 1 до 27 лет (в среднем возраст на момент начала составлял $15,8 \pm 12$ лет), длительность болезни к моменту установки диагноза от 2 до 37 лет (в среднем $13,4 \pm 10$ лет), т.е. имела место поздняя диагностика.

Среди обследованных пациентов 11 больных подвергались оперативному вмешательству: шестеро – однократно, одна пациентка – дважды, у четверых были многократные оперативные вмешательства. Поводом для операции служили подозрение на аппендицит (у 7), спаечную болезнь (у 2) и острую гинекологическую патологию (у 2), причем во время операции выставленный диагноз не подтверждался, отмечалось лишь наличие жидкости в брюшной полости (от незначительного количества до 2 л). У одной больной отмечалось прекращение приступов абдоминальных болей во время беременности и более благоприятное течение ПБ в дальнейшем, с урежением частоты приступов в 2 раза. В то же время у всех оперированных больных наблюдались учащение приступов болезни после операции.

Для иллюстрации и исключения подобных эпизодов приведем одно из наших клинических наблюдений.

В клинику госпитальной терапии 2 Даггосмедуниверситета обратился пациент И., 1985 года рождения, с жалобами на периодические постепенно усиливающиеся боли в области живота, сопровождающиеся подъемом температуры тела до $38-39^\circ$, продолжительностью до 3-4 дней. Из анамнеза: впервые болевой синдром отмечает с 12 лет, по поводу которого был госпитализирован в Чародинскую районную больницу, где был выставлен диагноз «аппендицит». Но в связи с отказом родителей, аппендэктомия больному не проведена. В дальнейшем в течение 15 лет слабо выраженный кратковременный болевой синдром иногда повторялся. 6 сентября 2012 г. очередной приступ начался с более интенсивных болей в верхних отделах живота, в связи с чем в экстренном порядке госпитализирован в Московскую городскую больницу №70. При обследовании в общем анализе крови выявлен нейтрофильный лейкоцитоз до 30 тыс. УЗИ органов брюшной полости: свободная жидкость. Произведена диагностическая лапароскопия, в ходе которой визуализирована картина перитонита в правых отделах живота. Выполнена срединная лапаротомия, при ревизии в подпеченочном пространстве выявлено 80 мл гнойного выпота. При тщательной ревизии явного источника перитонита не обнаружено. Установлен криптогенный характер перитонита, произведены санация и дренирование брюшной полости. При посеве выпота роста микрофлоры не обнаружено. Выписан 17 сентября 2012 г. в удовлетворительном состоянии.

Через 4 дня после выписки приступы возобновились. С этого периода отмечает определенную закономерность в возникновении приступов: боли имели различную локализацию в области живота, длились 3-4 дня, после чего полностью исчезали. Светлый промежуток между приступами составлял от 1 недели до 1 месяца. Перед приступом отмечал продромальные симптомы в виде сонливости и выраженной слабости. С 2012 года больной неоднократно госпитализировался в хирургические и терапевтические стационары города Махачкалы, Буйнакска и Москвы. У пациента более 20-ти выписок из историй болезней. Выставлялись различные диагнозы: острый панкреатит, спаечная болезнь брюшины без нарушения моторно-эвакуаторной функции кишечника, язва желудка и 12 п/к, левосторонняя паховая грыжа, по поводу которой проведено грыжесечение, пластика по Лихтенштейну слева (в г. Москве, апрель 2017). Больной во время приступов принимает анальгетики и спазмолитики (спазган, но-шпа), отмечает снижение интенсивности болевого синдрома. При очередном болевом приступе больной обратился к хирургу г. Буйнакска, который отверг хирургическую патологию и рекомендовал обратиться к проф. Эседову Э.М. В связи с чем больной госпитализирован в отделение гастроэнтерологии. На 3-й день госпитализации у больного отмечался очередной приступ болей в животе с высокой лихорадкой до 39° , который сопровождался лейкоцитозом до 12 тыс. (п-2, с-79, л-15, м-4). В анамнезе жизни у сестры отмечает такого рода приступы болей, которые проходили во время беременности. В детстве ей была проведена аппендэктомия, но при исследовании удаленного аппендикса признаков воспаления не обнаружено.

Объективно: при поступлении состояние больного относительно удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски, периферических отеков нет, лимфоузлы не увеличены. ИМТ 23 кг/м^2 . Температура тела $36,8$ градусов. Выявлены маркеры дисгенезии соединительной ткани: одинаковая длина указательного и безымянного пальцев, перегиб у шейки желчного пузыря. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 18 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 80 в мин. АД 120/80 мм рт. ст. Язык чистый, влажный. При осмотре живота определяются множественные послеоперационные рубцы по поводу лапароскопий, лапаротомий и грыжесечения. При пальпации живот мягкий, болезненный в области сигмовидного отдела кишечника. Печень и селезенка не пальпируются. Стул регулярный, оформленный. Мочеиспускание свободное, безболезненное. При обследовании в общем анализе крови и мочи патологии не выявлено. При молекулярно-генетическом исследовании выявлена мутация гена MEFV-V 726 A в гомозиготном состоянии (что делает диагноз 100% достоверным). УЗИ внутренних органов: правая доля печени – 15,8 см, левая – 8,7 см. Структура однородная с диффузными изменениями. VP - 1 см, VL - 0,7 см. Желчный пузырь деформирован, перегиб у шейки. Селезенка: 12x4,9 см, структура однородная. ЭКГ: без патологии. Выставлен диагноз: семейная средиземноморская лихорадка (пароксиз-

мальный абдоминальный болевой синдромы, асептический перитонит), рецидивирующее течение. Грыжесечение, пластика по Лихтенштейну слева (19.04.2017). Синдром наследственных нарушений соединительной ткани, недифференцируемый вариант. Назначена терапия колхицином 2 мг в сутки до достижения клинического эффекта, с последующим снижением дозы до 0,6 мг в сутки пожизненно. Большой после выписки из стационара принимает колхицин 2 мг в сут 1.5 месяца, на фоне приема препарата отмечает положительный эффект (приступы стали реже, не более 1 раза в месяц и меньшей продолжительности).

Учитывая, что ССЛ не является редким заболеванием, хотя и не всегда своевременно диагностируется, врачам следует помнить об этой патологии и в первую очередь обращать внимание на больных с повторяющимися и самостоятельно купирующимися эпизодами фебрильной лихорадки (приступами), которые сопровождаются серозитом (перикардитом, реже плевритом), синовитом, чтобы назначить адекватное лечение, предупредить прогрессирование болезни и появление серьезных осложнений. При уточненном диагнозе и вовремя начатом лечении удается добиться хороших результатов и предотвратить развитие такого грозного осложнения, как амилоидоз почек.

Таким образом, по нашим данным, ССЛ не является редким заболеванием в Республике Дагестан. Однако диагностика зачастую является запоздалой, о чем свидетельствует значительная длительность периода от начала первых клинических проявлений до постановки диагноза (до 37 лет). Это объясняется недостаточной осведомленностью практических врачей о возможностях диагностики и лечения данной патологии.

Несвоевременная диагностика может приводить к неоправданным лапаротомиям, неправильной тактике терапии. Повторяющиеся и самостоятельно купирующиеся эпизоды фебрильной лихорадки (приступы), которые сопровождаются серозитом (перикардитом, реже плевритом), синовитом, являются основанием для определения носительства дефектной формы гена MEFV.

Правильная диагностика и адекватная терапия ССЛ позволяют улучшить качество жизни пациента.

Литература

1. Джндоян З.Т., Баблумян А.Ю., Гиносян К.В., Щекоян С.В. Корреляционные связи между показателями интерлейкина -10 и интерлейкина-6 у больных периодической болезнью // *Терапевтический архив*. 2018. № 3. С. 36-41.
2. Жолобова Е. С., Сейминова Н. Г., Крутихина С. Б. Семейная средиземноморская лихорадка: новый взгляд на терапию древнего заболевания // *Педиатрия*. 2017. Т. 96, № 6. С. 165-172.
3. Рамеев В.В., Козловская Л. В., Чегаева Т.В., Богданова М. В., Моисеев С.В. Современные представления о периодической болезни и клинические рекомендации по диагностике и лечению // *Клиническая фармакология и терапия*. 2018. №. 2. С.18-26.
4. Рамеев В.В., Богданова М. В., Федоров Е.С., Салугина С.О., Симонян А. Х., Моисеев С.В. Козловская Л. В., Мухин Н.А. Современные подходы к лечению колхициноустойчивой периодической болезни // *Клиническая фармакология и терапия*. 2017. Т. 3, № 26(3). С. 59-68.
5. Салугина С. О., Федоров Е. С. Опыт диагностики, лечения и курации пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами в ревматологической практике // *Педиатрия*. 2018. Т. 97, № 3. С. 103-109.
6. Федоров Е.С., Салугина С.О., Желябина О.В., Елисеев М.С., Ивановский С.В. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): течение заболевания у представителей двух поколений одной крымско-татарской семьи // *Педиатрия*. 2018. Т. 97, № 3. С. 83-91.
7. Федоров Е.С., Салугина С. О., Кузьмина Н.Н. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): современный взгляд на проблему // *Современная ревматология*. 2013. № 1. С. 24-29.
8. Ilan Ben-Zvi, Corinne Herskovizh, Olga Kukuy, Kassey, Grossman C., Livnev A. Familial Mediterranean fever with out MEFV mutations : a case – control study // *Orphanet. Journal of Rare Disiases*. 2015. Т. 10 (34). С. 2-6.
9. Davide Martorana, Francesco Bonatti, Paola Mozzoni, Augusto Vaglio, Antonio Percesepe. Monogenic Autoinflammatory Disiases with Mendelian inheritance Genes, Mutations, and Genotyp. Phenotype Correlations. *Front. Immunol.* 2017. N 8. С. 344.
10. Marwan H. Adwan. A brief history of familial Mediterranean fever // *Saudi Med. J.* 2015. V. 36 (9). P. 1126-1127.
11. Mansour Alghamdi familial Mediterranean fever, review of the literature // *Clin.Rheumatol.* 2017. V. 36. P. 1707 - 1713.
12. Portincasa P. Scaccianoce G, Palasciano G. familial Mediterranean fever. a fascinating model of inherited autoinflammatory disorder // *Eur. J. Clin. Invest.* 2013. V. 43. P. 1314-1327.
13. Cattani D., Notarnicola C., Molinari N., Touitou I. Inflammatory bowel diseases in non-Ashkenazi Jews with familial Mediterranean fever // *Lancet*. 2000. V. 355. P. 378-379.
14. Gershoni Baruch R., Brik R., Shinawi M., Livneh A. The differential contribution of MEFV mutant alleles to the clinical profile of with familial Mediterranean fever // *Eur. J. Hum. Genet.* 2002. N 10. P. 145-149.
15. Ben-Chetrit E., Hayrapetyan H., Yegiazaryan A., Shamsuvarian G., Sarkisian T. Familial Mediterranean fever in Armenia in 2015: some interesting lessons // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2015. V. 33 (Suppl. 94). P. 15-18.

References

1. Dzhndoyan Z.T., Bablumyan A.YU., Ginosyan K.V., Shchekoyan S.V. Korrelyatsionnyye svyazi mezhdu pokazatelyami interleykina -10 i interleykina-6 u bol'nykh periodicheskoy bolezn'yu [Correlations between the indicators of interleukin-10 and interleukin-6 in patients with a periodic disease] // *Terapevticheskiy arkhiv*. 2018. № 3. S. 36-41.
2. Zholobova Ye. S., Seyminova N. G., Krutikhina S. B. Semeynaya sredizemnomorskaya likhoradka: novyy vzglyad na terapiyu drevnego zabolevaniya [Mediterranean fever: a new look at the therapy of an ancient disease] // *Pediatriya*. 2017. T. 96, № 6. S. 165-172.
3. Rameyev V.V., Kozlovskaya L. V., Chegayeva T.V., Bogdanova M. V., Moiseyev S.V. Sovremennyye predstavleniya o periodicheskoy bolezn'i i klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu [Modern ideas about recurrent disease and clinical recommendations for diagnosis and treatment] // *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2018. №. 2. S.18-26.

4. Rameyev V.V., Bogdanova M. V., Fedorov Ye.S., Salugina S.O., Simonyan A. KH., Moiseyev S.V. Kozlovskaya L. V., Mukhin N.A. Sovremennyye podkhody k lecheniyu kolkhi-tsinrezistentnoy periodicheskoy bolezni [Current approaches to the treatment of colchia-resistant periodic disease] // Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2017. T. 3, № 26(3). S. 59-68.
5. Salugina S. O., Fedorov Ye. S. Opyt diagnostiki, lecheniya i kuratsii patsiyentov s kriopirin-assotsirovannymi periodicheskimi sindromami v revmatologicheskoy praktike [The experience of diagnosis, treatment and supervision of patients with cryopyrin-associated recurrent syndromes in rheumatological practice] // Pediatriya. 2018. T. 97, № 3.S. 103-109.
6. Fedorov Ye.S., Salugina S.O., Zhelyabina O.V., Yeliseyev M.S., Ivanovskiy S.V. Semeynaya sredizemnomorskaya likhoradka (periodicheskaya bolezni): techeniye zabolevaniya u predstaviteley dvukh pokoleniy odnoy krymsko-tatarskoy sem'i [Familial Mediterranean fever (recurrent disease): the course of the disease in representatives of two generations of a single Crimean Tatar family] // Pediatriya. 2018. T. 97, № 3. S. 83-91.
7. Fedorov Ye.S., Salugina S. O., Kuz'mina N.N. Semeynaya sredizemnomorskaya likhoradka (periodicheskaya bolezni): sovremennyy vzglyad na problem [Familial Mediterranean fever (periodic disease): a modern view of the problem] // Sovremennaya revmatologiya. 2013. № 1. S. 24-29.
8. Ilan Ben-Zvi, Corinne Herskovizh, Olga Kukuy, Kasely, Grossman C., Livnev A. Familial Mediterranean fever with out MEFV mutations: a case – control study // Orphanet // Journal of Rare Disiases. 2015. T. 10, N 34. S. 2-6.
9. Davide Martorana, Francesco Bonatti, Paola Mozzoni, Augusto Vaglio, Antonio Percesepe. Monogenic Autoinflammatory Disiases with Mendelian inheritance Genes, Mutations, and Genotyp. Phenotype Correlations. Front. Immunol. 2017. N 8. C. 344.
10. Marwan H. Adwan. A brief history of familial Mediterranean fever // Saudi Med. J. 2015. V. 36 (9). P. 1126-1127.
11. Mansour Alghamdi familial Mediterranean fever, review of the literature // Clin.Rheumatol. 2017. V. 36. P. 1707 - 1713.
12. Portincasa P. Scaccianoce G, Palasciano G. familial Mediterranean fever. a fascinating model of inherited autoinflammatory disorder // Eur. J. Clin. Invest. 2013. V. 43. P. 1314-1327.
13. Sattan D., Notarnicola C., Molinari N., Touitou I. Inflammatory bowel diseases in non-Ashkenazi Jews with familial Mediterranean fever // Lancet. 2000. V. 355. P. 378-379.
14. Gershoni Baruch R., Brik R., Shinawi M., Livneh A. The differential contribution of MEFV mutant alleles to the clinical profile of with familial Mediterranean fever // Eur. J. Hum. Genet. 2002. N 10. P. 145-149.
15. Ben-Chetrit E., Hayrapetyan H., Yegiazaryan A., Shahsuarian G., Sarkisian T. Familial Mediterranean fever in Armenia in 2015: some interesting lessons // Clin. Exp. Rheumatol. 2015. V. 33 (Suppl. 94). P. 15-18.

Сведения о соавторах:

Меджидова Рабият Абдулмеджидовна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ
Тел.: 89894459803

Ахмедова Фариза Джонридовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.
Тел.: 89882913478

Минимальные требования к рукописям, представляемым к публикации в журнале «Вестник Дагестанской государственной медицинской академии»

И.Г.Ахмедов

Публикация результатов является важнейшим и завершающим этапом любого научного исследования. Публикация в виде журнальной статьи в авторитетном издании является наиболее желанным и эффективным способом доведения научной информации до целевой аудитории. При этом важнейшая задача публикации – привлечение внимания читателя – всецело зависит от того, как автором будет оформлена журнальная статья и какие сведения в ней будут отражены.

При современном развитии информационного пространства читателю из любой точки планеты ежегодно становятся доступны более двух миллионов новых научных статей медико-биологической направленности. Очевидно, что шансы быть замеченным в этой массе опубликованного материала выше, если статья соответствует требованиям, принятым в научном сообществе. Эти требования ежегодно «шлифуются» Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE). С едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы, подготовке и редактированию биомедицинских публикаций можно ознакомиться на сайте www.ICMJE.org.

В своей редакционной политике журнал «Вестник Дагестанской государственной медицинской академии» следует принципам целостности публикаций в научных журналах, соответствующим положениям авторитетных международных ассоциаций, таких как Committee on Publication Ethics (COPE), Council of Science Editors (CSE), International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), European Medical Writers Association (EMWA) и World Association of Medical Editors (WAME), устанавливающих стандарты этического поведения всех вовлеченных в публикацию сторон (авторов, редакторов журнала, рецензентов, издательства и научного общества). Журнал с помощью всестороннего, объективного и честного рецензирования стремится отбирать для публикации лишь материалы, касающиеся научных исследований наивысшего качества.

В этой статье мы сочли необходимым остановиться на наиболее важных аспектах публикаций результатов исследований, наиболее доступных

То, что человек печатает, обыкновенно составляет лучшее из того, что он думал.

Л. Толстой

для выполнения практикующими врачами и молодыми учеными.

Название статьи, резюме и ключевые слова

Готовя рукопись к научной публикации, следует помнить, что невозможно прочесть все статьи по интересующей читателя проблеме. Лишь отдельные из них будут прочитаны им, причем только те, которые не оказались выброшенными “в мусорную корзину” на этапах ознакомления с ними.

Название статьи – это первое, на чем останавливается взгляд читателя. Название статьи должно быть продумано тщательно, чтобы оно, во-первых, привлекло внимание именно тех читателей, кому статья предназначена. Во-вторых, название статьи должно точно отражать ее содержание, чтобы на следующих этапах ознакомления с публикацией читатель не почувствовал себя обманутым и не отправил статью “в мусорную корзину”.

Необходимо приложить максимум усилий при подготовке авторского резюме. Это наиболее доступная для читателя часть публикации. Резюме является основным источником информации в электронных реферативных базах данных. Текст резюме должен быть лаконичен и четок, без второстепенной информации, лишних вводных фраз, общих и незначащих формулировок. При правильно составленном резюме читатель должен получить достаточно полное представление о публикации и при необходимости принять решение, стоит углубиться в анализ полнотекстовой версии, или нет.

Соавторы статьи не должны быть дискредитированы в глазах читателей лженаучными и некачественными публикациями. Напротив, авторитетные соавторы привлекают внимание специалистов.

Тщательно подобранные ключевые слова – залог успеха в продвижении вашей публикации среди специалистов, ведущих поиск необходимой информации через телекоммуникационную сеть Internet.

Соответствие статьи одному из принятых типов научного исследования

Проведение и описание всех клинических исследований должно быть в полном соответствии со стандартами CONSORT – <http://www.consort-statement.org/>

Исходя из сути научной проблемы, различают следующие типы научных исследований, различающиеся по научной ценности (выдвигающие или проверяющие научную гипотезу), временным параметрам (одномоментные или динамические), по наличию вмешательства в естественный ход меди-

Ахмедов Ильяс Гаджимурадович – доктор медицинских наук, научный редактор журнала «Вестник Дагестанской государственной медицинской академии».

ко-биологических процессов (пассивные или активные), по последовательности формирования выборки и сбора материала (ретроспективные или проспективные). С учетом комбинации этих характеристик выполненного научного исследования и должна оформляться статья для представления в редакцию научного журнала. Рассмотрим наиболее типичные из них.

Описание клинического случая.

Публикации этого типа наиболее доступны для практикующих врачей, но не менее интересны. В статье подобного типа публикуется материал, демонстрирующий редкие и малоизученные заболевания, нестандартные клинические ситуации, при которых оригинальная лечебно-диагностическая тактика оказалась эффективной и поучительной. Подобные публикации должны быть хорошо иллюстрированы и снабжены достаточно кратким литературным обзором, демонстрирующим тщательность и глубину поиска, а также актуальность момента, на который сделан акцент в продемонстрированном случае.

Рубрикация в статье этого типа отсутствует, после небольшого и информативного вступления в виде сконцентрированного на проблеме литобзора следует подробное описание клинического случая. Выводы и заключение приводить не следует, поскольку исследования подобного типа не выдвигают и не проверяют научные гипотезы.

Описание серии случаев (case series).

В описании серии клинических случаев анализируется группа пациентов, объединенных по изучаемым параметрам. Например, описывается клиническая практика хирургического лечения механической желтухи по внедренному в клиническую практику лечебного учреждения новому методу. Эти исследования по сути – ретроспективные, пассивные, не предполагающие формирования адекватной группы контроля. Они так же, как и исследования предыдущего типа, имеют низкую научную ценность, потому что не выдвигают и не проверяют научные гипотезы. Статьи подобного типа мало привлекательны для научных журналов. Вместе с тем, при должном усердии автора при оформлении такой статьи, она достаточно информативна и может быть опубликована в авторитетном издании.

Правильное оформление статьи с описанием серии случаев предполагает следующие характеристики:

- проблема обозначена и обоснована ясно, цель исследования не предполагает выдвижение и проверку какой-либо закономерности;

- исследуемая группа пациентов определена четко, указано число наблюдений, из какого учреждения и в каком временном интервале набрана выборка пациентов, каковы были критерии включения и исключения (если таковое было предусмотрено);

- критерии включения однозначно характеризуют детали изучаемой патологии (указаны критерии диагноза, используется терминология на основе современной классификации, критерии основаны на современных методах диагностики);

- четко описан анализируемый метод диагностики или лечения, или имеется ссылка на опубликованный источник, где с ним можно ознакомиться (все методики должны быть описаны в той степени подробности, необходимой и достаточной для возможности повторения их другими исследователями);

- вместе с анализируемым методом достаточно подробно описаны и другие (вспомогательные) воздействия, тем самым имеется возможность оценки читателем всего комплекса лечебного или диагностического воздействия на пациента;

- имеется четкая характеристика оценочных показателей, оценки достоверны и «проверены временем» (например, однозначно характеризуется неудовлетворительный результат лечения, причем, критерии этой оценки бесспорны для экспертного мнения, либо используются испытанные в других исследованиях шкалы оценок);

- корректно использован аппарат статистической обработки материала (допускается использование лишь описательной статистики; как правило, не используются методы сравнительной статистики; в отдельных случаях допустимо использование отдельных методов статистического анализа с «осторожной» интерпретацией результатов, например, при проведении анализа серии случаев с историческим контролем, а также при повторной оценке эффекта у одних и тех же больных в разные периоды времени);

- подробно описаны все результаты исследования оцениваемого воздействия, с детализацией причин исходов, в том числе, приведены и «неудобные» для исследователя данные (в работе не должны быть описаны результаты, получение которых не описано в разделе «материал и методы», и, наоборот, все заявленные в разделе «материал и методы» данные должны быть представлены в результатах);

- рассуждения в тексте опираются только на фактический материал исследования и на опубликованные ранее данные с указанием источника, заключение логически вытекает из предшествующего содержания статьи;

- в конце статьи указан источник финансирования исследования (как правило, когда дается характеристика результатов применения коммерческого продукта).

Главное отличие описания серии случаев от других ретроспективных исследований, выдвигающих гипотезы, – это формирование выборки по принципу «включил всех, кто попал в поле зрения» и отсутствие адекватной группы контроля.

Рукописные статьи такого типа исследования чаще попадают в поле зрения редакции научного журнала, поскольку такие исследования чаще выполняются клиницистами. Однако лишь единичные из них удостоиваются публикации, так как, повторяюсь, они имеют низкую научную ценность, а также, к сожалению, написаны без должного следования указанным выше требованиям.

Одномоментное ретроспективное исследование «случай-контроль» (case-control study).

Исследования такого типа выдвигают гипотезы, т.е. заключение и выводы оформляются в стиле гипотезы о причинно-следственной связи заболевания и фактора риска.

Эти исследования позволяют оценить распространенность тех или иных факторов среди групп лиц с конкретным заболеванием (исходом, развитием осложнения и т.п.) и отсутствием этого заболевания, тем самым дается оценка этому фактору как фактору риска развития этого заболевания (исхода, развития осложнения и т.п.).

Объектом исследования является медицинский документ или группа медицинских документов, принадлежащих одному пациенту. Организация исследования этого типа и соответственно оформление результатов в виде научной статьи предполагает:

- определение генеральной совокупности или популяции, где изучается этот фактор (та группа людей, на кого будут экстраполироваться сформулированные выводы);

- описание методики формирования репрезентативной выборки из генеральной совокупности, которая должна обеспечить равную возможность всем членам генеральной совокупности попасть в

выборку, причем контрольная и основная группа выбираются из одной генеральной совокупности и по одним и тем же критериям;

- группы сравнения формируются по принципу “есть болезнь – основная группа, нет болезни – контрольная группа”, таким образом причинно-следственная связь осуществляется в направлении от следствия (болезнь, осложнение) к причине (фактор риска);

- описание критериев наличия заболевания (для основной группы), с риском развития чего анализируется конкретный изучаемый фактор, и критериев отсутствия заболевания (для контрольной группы). Эти критерии должны быть современными, соответствовать современным методам диагностики;

- описание методики выявления воздействия изучаемого фактора риска (до включения пациента в выборку и группу факт воздействия фактора риска не должен быть известен исследователю);

- наличие в разделе “Результаты” четырехпольной таблицы, где представляются частоты встречаемости фактора риска в основной и контрольной группах (шаблон - табл. 1). Для каждого фактора риска должна быть отдельная таблица.

Таблица 1

Шаблон для заполнения при исследовании фактора риска развития болезни в ретроспективных исследованиях типа «случай-контроль»

	Фактор риска есть	Фактора риска нет	Всего
Основная группа	a	b	a+b
Контрольная группа	c	d	c+d
Итого	a+c	b+d	объем выборки a+b+c+d

Для статистически значимого фактора риска, как правило, рассчитываются стандартные показатели: абсолютные риски для каждой группы, атрибутивный риск, относительный риск, шансы заболеть в каждой группе, отношение шансов, этиологическая доля или снижение относительного риска, число пациентов с воздействием фактора для получения одного случая и др.

Исследования типа “случай – контроль” не используются для оценки эффективности диагностики и лечения.

Когортное (популяционное) исследование (cohort study, follow-up) (проверяет гипотезы).

Этот тип исследования близок к исследованию типа “случай – контроль”, но проверяет гипотезу о причинно-следственной связи болезни и фактора риска. Когортное исследование может быть оформлено как ретроспективное, так и проспективное. Когортой называется группа объектов исследования с назначенными исследователем признаками. В нашем случае – это здоровые лица с определенными признаками, в отношении которых будет изучаться причинно-следственная связь между воздействием фактора риска и болезнью.

Если когорта сформирована в настоящее время и предполагается наблюдать ее в будущем, такой вариант называют проспективным когортным исследованием (concurrent cohort study). Если когорта сформирована по архивным медицинским документам и прослежена их “судьба” к настоящему моменту также по медицинским документам, то такое когортное исследование является ретроспективным. В любом из этих случаев поиск причинно-следственной связи осуществляется в направлении от причины (фактор риска) к следствию (болезни, осложнению), а не наоборот, как в исследовании типа “случай – контроль”.

Объектом исследования уже является исходно здоровый человек (или лабораторное животное), который не имел воздействия исследуемого фактора риска, или медицинский документ (документы), подтверждающий такое исходное состояние. Фактор риска экспонируется (воздействуется) на пациентов из основной группы и не воздействуется на пациентов в контрольной группе. При этом необходимо испытываемых (лабораторных животных) рандомизировать в группы сравнения. Если рандомизация невозможна, то исходная характеристика объектов исследования в группах сравнения долж-

на быть сопоставимой. Факт развития заболевания устанавливается уже в результате исследования в будущем.

Требования к оформлению разделов статьи и тщательности в характеристике проблемы, критериев диагноза, оценок и т.п. аналогичны тем, что обозначены выше для исследований типа “описание серии наблюдений” и “случай – контроль”. Эти требования универсальны и относятся к другим типам статей также.

Рандомизированное исследование (randomised study)

Рандомизированное исследование – это динамическое проспективное исследование с целью оценки эффективности какого-либо профилактического, диагностического или лечебного воздействия, в котором отбор пациентов в группы сравнения производится только после их включения в исследование, обеспечивается равная и независимая ни от кого возможность каждому пациенту попасть в любую из формируемых групп, а при оценке эффекта воздействия используются приемы «ослепления» для исключения тенденциозности.

Рандомизированные исследования проверяют гипотезы, т.е. исследования строятся для подтверждения уже имеющейся гипотезы.

Наиболее известный вариант рандомизированного исследования – рандомизированное клиническое испытание (РКИ) (clinical trial). Требования к планированию и проведению РКИ описаны в стандартах «качественной клинической практики» (Good Clinical Practice – GCP) и регламентируются нормативными актами Российской Федерации.

Проведение рандомизированных клинических испытаний запрещено без общественного контроля над соблюдением прав участников исследования, реализуемого через деятельность локальных независимых этических комитетов.

К организации исследования данного типа и оформлению ее результатов в виде научной статьи предъявляются жесткие требования, в особенности к разделу “Материал и методы”. Этот раздел должен быть изложен в публикации так, чтобы другой исследователь мог в точности повторить исследование и получить схожие результаты.

Так, полноценно описывается испытуемый метод лечения. Однозначно должны быть определены критерии заболевания при формировании выборки. Методика обследования, лечения и наблюдения в группах сравнения должна отличаться только испытуемой частью. Записи типа “в контрольной группе применялась традиционная методика лечения” в статье недопустимы, необходимо подробно описывать методику лечения (профилактики, диагностики) и в контрольной группе.

Необходимо, чтобы дизайн исследования не позволял пациенту догадаться, что ему применяется испытуемая методика (слепой метод). Лучше, если оценка результатов испытания проводится не автором исследования (двойной слепой метод), или даже статистик не догадывался, какая группа является контрольной, а какая основной (тройной слепой метод).

Так же, как в статьях другого типа, тщательно характеризуется объект исследования, описываются методики формирования выборки и групп сравнения. Необходимый объем выборки должен быть рассчитан. Должно быть подробно отражено изменение состава испытуемых пациентов от момента включения до момента оценки их конечного обследования. На каком этапе и по каким мотивам исключены из исследования пациенты, также важны для полноценного получения представления об эффективности метода.

Клиническая эффективность изучаемого в РКИ метода полагается оценивать по конечным результатам, таким как выздоровление, развитие осложнения, возникновение рецидива, летальность и т.п., причем эти исходы (за исключением летального) должны быть четко и однозначно сформулированы (без этого они не очевидны!). Промежуточные результаты (динамика результатов анализов и показателей инструментальных исследований) могут обсуждаться с точки зрения необходимости объяснения развития того или иного конечного (главного) результата. Статистическая значимость различия показателей этих главных критериев оценки эффекта и является основой выводов об эффективности метода. В РКИ считается обязательным отслеживание и оценка устойчивости эффекта в динамике (изучение отдаленных результатов) и изучение динамики показателей качества жизни.

В РКИ эффективность испытуемого метода после подтверждения статистической значимости должна быть обсуждена и с точки зрения клинической значимости достигнутого эффекта. Например, статистически значимое снижение артериального давления на 3 мм рт. ст. применением испытуемой комбинации гипотензивных препаратов вряд ли можно назвать клинически значимым.

К разновидности рандомизированного исследования относится испытание диагностического теста.

Диагностический тест по цели его применения бывает скрининговым, поисковым, диагностическим и мониторинговым. Из существующих диагностических тестов самый надежный по верификации конкретной болезни называют “золотым стандартом” или референтным методом диагностики этого заболевания. Новые методы разрабатываются потому, что не всегда “золотой стандарт” применим в реальной клинической практике, либо мало доступен для широкого применения, сложен в организации, требует больших материальных затрат, не удобен в применении в каких-либо ситуациях и т.п.

Испытание диагностического теста – это научное исследование по сравнению эффективности испытуемого теста и уже испытанного референтного метода диагностики. Очевидно, что испытуемый новый диагностический тест должен обладать более приемлемыми для его использования качественными критериями, выгодно отличающимися от “золотого стандарта”. Этот аспект должен быть “стержнем” обсуждения в кратком литературном обзоре во вступительной части научной статьи такого типа.

При современном уровне развития медицины редко диагностическая информативность испытуемого теста оказывается выше референтного. Поэтому главная задача публикации результатов подобного научного исследования – продемонстрировать, насколько близки результаты диагностики болезни испытуемым тестом к результатам «золотого стандарта» и насколько оправдано «принесение в жертву» доли диагностических качеств ради привлекательности испытуемого теста.

Дизайн исследования и формирование раздела «материал и методы» для данного типа исследования аналогичны другим рандомизированным исследованиям. Так, тщательно и подробно должны быть описаны новый испытуемый метод диагностики, определен референтный метод («золотой стандарт»), методика формирования выборки (критерии включения и исключения, при необходимости и критерии выхода), период времени от начала и до завершения исследования, рассчитан объем выборки. Следует привести литературные данные о распространенности заболевания в генеральной совокупности, из чего сформирована выборка.

Если оба метода исследования не применимы у одного и того же пациента, должны быть сфор-

мированы рандомизированные группы из выборки и описана методика рандомизации. В противном случае оба метода исследования проверяются на одном и том же пациенте. При этом крайне важным является описание методики «ослепления» обоих специалистов, производящих диагностику заболевания как испытуемым, так и референтным методом.

Выборка пациентов должна быть достаточно большой, чтобы она охватывала широкий спектр по тяжести и стадиям развития заболевания – от начальной до разгара и терминальной (или осложнений).

В разделе «материал и методы» четко должны быть обозначены критерии отсутствия заболевания как при референтном, так и при испытуемом методе диагностики. Кроме того, должны быть четко описаны детали применения испытуемого теста, показания и противопоказания, подготовка к исследованию и другие практические аспекты клинического использования диагностического теста.

Результаты испытания диагностического теста должны быть отражены в виде четырехпольной таблицы, шаблон которой приведен в таблице 2.

Таблица 2

Шаблон для заполнения при испытании диагностического теста

Результаты применения испытуемого диагностического теста	Результаты применения референтного метода		
	Болезни нет	Болезнь есть	Всего
Нет болезни	A (TN-истинно негативный результат диагностики новым методом)	B (FN-ложно негативный результат диагностики новым методом)	A+B
Есть болезнь	C (FP-ложно позитивный результат диагностики новым методом)	D (TP-истинно позитивный результат диагностики новым методом)	C+D
Всего	A+C	B+D	A+B+C+D

По данным этого шаблона должны быть вычислены и описаны так называемые операционные характеристики теста:

- чувствительность [$Se=D/(B+D)$];
- специфичность [$Sp=A/(A+C)$];
- прогностичность положительного результата [$PVP=D/(C+D)$];
- прогностичность отрицательного результата [$PVN=A/(A+B)$];
- шанс верификации болезни [$Odds=Se/(1-Se)=D/B$];
- шанс установления отсутствия болезни [$Odds=Sp/(1-Sp)=A/C$];
- отношение правдоподобия (likelihood ratio) для положительного результата [$LR=Se/(1-Sp)$];
- отношение правдоподобия (likelihood ratio) для отрицательного результата [$LR=Sp/(1-Se)$].

Для каждого относительного значения полагается рассчитать доверительные интервалы. В це-

лом статистическая значимость различия результатов применения испытуемого теста и референтного метода оценивается одним из статистических критериев, например, критерием Мак-Немара.

В результатах исследования данного типа приводятся данные о проверке на надежность испытуемого теста, т.е. показатели сходимости и воспроизводимости результатов диагностического теста.

Одной из важных характеристик диагностического теста, которая должна быть отражена в публикации, является его характеристическая кривая (ROC, Receiver Operating Characteristic) – кривая зависимости чувствительности (в %-ах) от величины 100% минус специфичность.

В публикации подобного типа немаловажное значение имеет обсуждение автором в соответствующем разделе клинического значения ранней (своевременной) диагностики заболевания испыту-

емым методом, поскольку стремление к точности диагноза, существующее в медицине, не является оправданным само по себе, а должно влиять положительно на результат лечения.

Литературные обзоры.

Обзор литературы публикуется в виде самостоятельного научного продукта, либо является частью (обоснованием актуальности) оригинального исследования. Предмет изучения в литературном обзоре должен быть ясно определен, – как правило, он формулируется в названии статьи.

Обзор медицинской литературы не должен быть построен на анализе пусть и большого числа, но случайно подобранных статей по проблеме. Научную ценность имеют обзоры, охватывающие все доступные источники по проблеме. Разумеется, должен быть определен порядок включения опубликованных источников в литературный обзор.

Так, в медицинском обзоре должно быть обозначено, какой период публикаций охвачен, в каких базах данных и каким образом проводился поиск литературы. Естественно, невозможно включить в литературный обзор все найденные источники. Поэтому в обзоре литературы должно быть сформулировано правило, по которому автор включал найденные публикации в обзор, указано, сколько источников и по каким критериям отсеяны, а также имел ли значение язык публикации. Обязательна оценка раздела “материал и методы” каждой включаемой статьи, так как результаты методически несовершенных исследований не должны быть учтены в литературном обзоре.

Более детальная характеристика требований к различным типам публикаций, а также другие более сложные типы медицинских публикаций освещены в специальных источниках и доступны на различных ресурсах сети Internet.

**Новости диссертационного совета Д.208.025.01
Дагестанского государственного медицинского университета**

Приказом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации от 15 февраля 2019 года № 129 /НК выданы дипломы кандидата медицинских наук:

1. Ассистенту кафедры госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО «Дагестанский госмедуниверситет» МЗ РФ **Акбиевой Дине Саликовне**, защитившей 30 октября 2018 года на заседании диссертационного совета Д 208.025.01 в ФГБОУ ВО «Дагестанский госмедуниверситет» МЗ РФ диссертацию на тему: «Цитокиновый профиль в активной фазе хронического гастрита, язвенной болезни и после курсовой медикаментозной терапии» на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 - «Внутренние болезни».

Научный руководитель: заведующий кафедрой госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО «Дагестанский госмедуниверситет» МЗ РФ, доктор медицинских наук, профессор Эседов Эсед Мутагирович.

2. Врачу-хирургу Республиканской клинической больницы – Центра специализированной экстренной медицинской помощи **Бацикову Хайруле Абдулганиевичу**, защитившему 30 октября 2018 года на заседании диссертационного совета Д 208.025.01 в ФГБОУ ВО «Дагестанский госмедуниверситет» МЗ РФ диссертацию на тему: «Роль реперфузионного синдрома и его коррекция при острой кишечной непроходимости» (экспериментально-клиническое исследование) на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – «Хирургия».

Научный руководитель: профессор кафедры хирургии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Дагестанский госмедуниверситет» МЗ РФ, доктор медицинских наук Магомедов Мухума Магомедович.

Поздравляем уважаемых Дину Саликовну, Хайрулу Абдулганиевича, их научных руководителей профессоров Э.М. Эседова, М.М. Магомедова с этим радостным событием, желаем крепкого здоровья и дальнейших творческих успехов.

* * *

Приказом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации от 29 декабря 2018 года № 454/НК выданы дипломы кандидата медицинских наук:

1. **Арапхановой Танзиле Беслановне**, защитившей 26 июня 2018 года на заседании диссертационного совета Д 208.025.01 в ФГБОУ ВО «Дагестанский госмедуниверситет» МЗ РФ диссертацию на тему: «Генетические полиморфизмы у больных эссенциальной артериальной гипертензией» на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – «Внутренние болезни».

Научный руководитель: заведующий кафедрой поликлинической терапии, кардиологии и общей врачебной практики ИПДО ФГБОУ ВО «Дагестанский госмедуниверситет» МЗ РФ, доктор медицинских наук, профессор Абдуллаев Алигаджи Абдуллаевич.

Научный консультант: заведующий кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО «Дагестанский госмедуниверситет» МЗ РФ, доктор меди-

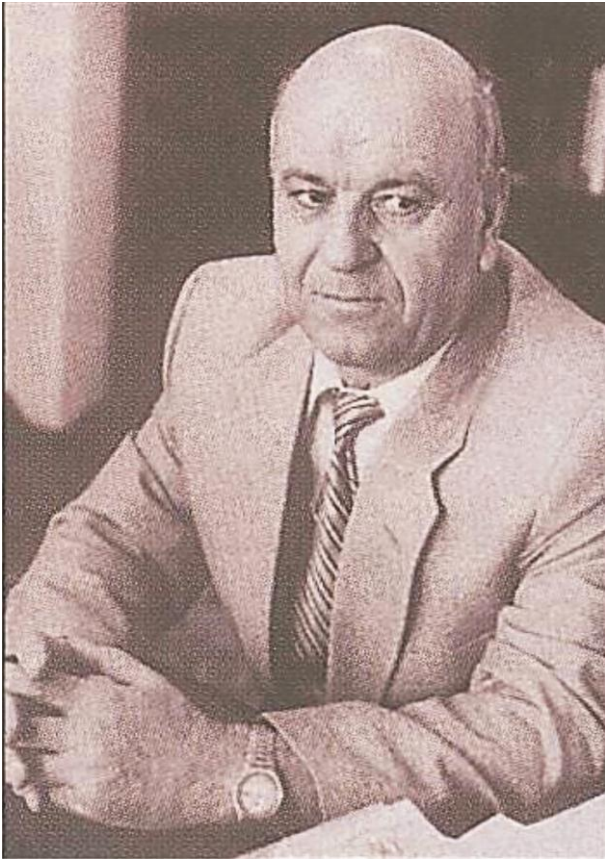
цинских наук, профессор Саидов Марат Зиявдинович.

2. **Османовой Хадиджат Абдурахмановне**, защитившей 26 июня 2018 года на заседании диссертационного совета Д 208.025.01 в ФГБОУ ВО «Дагестанский госмедуниверситет» МЗ РФ диссертацию на тему: «Особенности смертности от сердечно-сосудистых болезней населения приморского города (на примере Махачкалы)» на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 - «Внутренние болезни».

Научный руководитель: профессор кафедры госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО «Дагестанский госмедуниверситет» МЗ РФ, доктор медицинских наук Хасаев Ахмед Шейхович.

Поздравляем уважаемых Танзилу Беслановну, Хадиджат Абдурахмановну, их научных руководителей профессоров А.А.Абдуллаева, М.З. Саидова, А.Ш.Хасаева с этим радостным событием, желаем крепкого здоровья и дальнейших творческих успехов.

Профессор М.Р. Абдуллаев

К 80-летию профессора Сафарова Сахрудина Юсуповича

Сахрудин Юсупович родился в селении Миатли Казбековского района ДАССР 23 января 1939 года. В 1957 году он окончил Дылымскую среднюю школу-интернат, в 1965 году – Дагестанский государственный медицинский институт. С 1965 г. по 1966 г. работал врачом Кизилюртовской ЦРБ. С 1966г. по 1968г. проходил клиническую ординатуру на кафедре факультетской хирургии ДГМИ под руководством члена-корреспондента АМН СССР, профессора Р.П. Аскерханова. С 1968 г. по 1973 г. С.Ю. Сафаров работал заведующим хирургическим отделением Кизилюртовской ЦРБ. Параллельно с практической хирургической работой Сахрудин Юсупович занимался в районе научной работой, проводил экспериментальные исследования, собирал и анализировал полученные результаты. В 1971 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Материалы к изучению свёртываемости крови при спленопатиях и спленэктомиях». В 1974 году Сахрудин Юсупович был избран ассистентом кафедры хирургических болезней стоматологического факультета ДГМИ. Преподавательскую и лечебную работу на кафедре он сочетал с научной деятельностью, посвящённой изучению бактериосорбирующей функции селезёнки. По рекомендации научного консультанта проф. Р.П. Аскерханова Сахрудин Юсупович поехал в Москву в НИИ трансплантологии, где под руководством академика В.И.Шумакова продолжил экспериментально-клинические исследования по экстракорпоральному подключению донорской селезёнки больным с

хирургическим сепсисом. Ученый Совет Минздрава СССР дал высокую оценку этим исследованиям: «...Результаты экспериментов обнадеживающие, аналогов подключения целой донорской селезенки септическому больному в мире не имеется, и потому данная новация претендует стать пионерской». Это было новое слово и эффективное направление в лечении тяжелых септических больных. В 1986 году С.Ю. Сафаров в Ростовском госмедуниверситете успешно защищает докторскую диссертацию на тему: «Экстракорпоральное подключение донорской селезёнки при лечении хирургической инфекции». Его осязаемые результаты опровергли веками устоявшие мифы о селезенке, как о «лишнем органе», «ошибке природы», «органе смеха». Свой метод, названный «спленосорбцией», автор внедрил в Москве, Ленинграде и еще в 12 крупных городах: Тбилиси, Ростове-на-Дону, Алма-Ате и т.д. Совершенствуя метод, Сафаров сконструировал универсальный портативный аппарат, пригодный для подключения не только селезенки. Собранный им термостат предотвращал высыхание перфузируемого органа в течение 1,5 часа. Предложил он и метод оценки антибактериальной сопротивляемости организма, а также эффективный способ консервации селезенки на 24 часа. Далее были разработаны методы приготовления из ксеноселезенки тонких срезов, клеточного гомогената, перфузата и экстракта для покрытия и промывания гнойных полостей. Эти и другие новации защищены патентами и рацпредложениями.

В 1986 году С.Ю. Сафаров был переведён ассистентом объединённой кафедры хирургических болезней стоматологического, педиатрического и медико-профилактического факультетов ДГМИ, руководимой проф. С.Д. Атаевым. На этой кафедре в 1988 г. С.Ю.Сафаров был избран профессором, в этой должности он продолжает успешно работать и в настоящее время. Проф.С.Ю.Сафаров руководит научной работой молодых хирургов, он является ответственным за научно-исследовательскую работу на кафедре, руководит также студенческим научным кружком. Под его руководством защищены 1 докторская и 2 кандидатские диссертации. Им получены 10 патентов на изобретения и 40 удостоверений на рацпредложения. Основным направлением научных исследований С.Ю.Сафарова и его учеников является «Хирургическая инфекция и методы её лечения». Он является куратором Республиканского отделения хирургической инфекции, входящего в состав Городской клинической больницы № 1, членом Президиума Дагестанского общества хирургов имени Р.П. Аскерханова и председателем секции «Хирургическая инфекция».

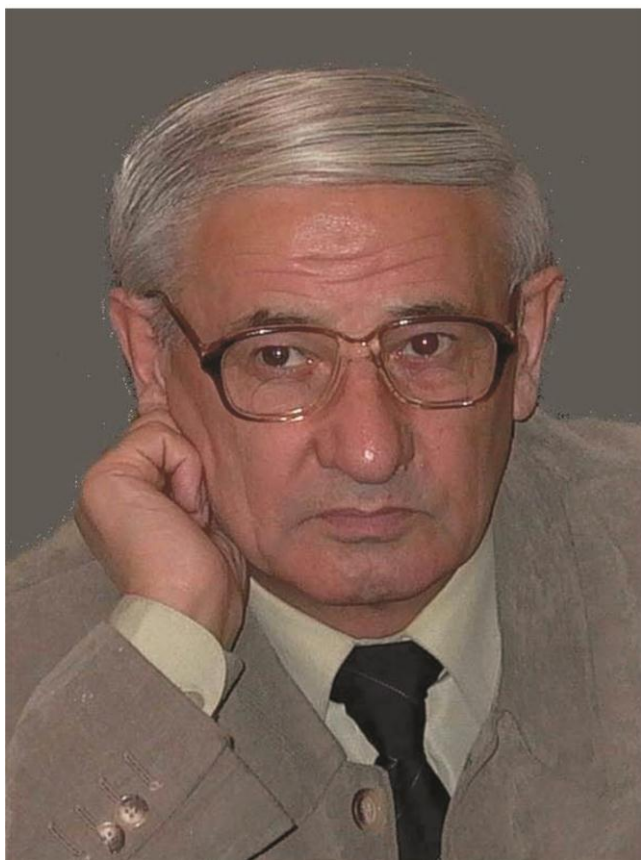
Профессор С.Ю. Сафаров является активным пропагандистом медицинских знаний среди населения, много лет он ведёт специальную рубрику «Познай и береги себя» в Республиканской газете «Дагестанская правда». Сахрудин Юсупович обладает литературным даром. Кроме чисто научных статей и

хирургических монографий («Биогемосорбция путём экстракорпорального подключения донорской селезенки», «Хирургия селезенки», «Детоксикация организма донорской селезенкой»), он издаёт научно-популярные солидные издания: «Чудо природы – человек», «Занимательная энциклопедия человека», «С головы до пят». Профессором С.Ю.Сафаровым опубликовано более 400 научных работ. За свою многолетнюю плодотворную хирургическую, научную, педагогическую и общественную работу Сахрудин Юсупович награждён почётными званиями: «Заслуженный деятель науки РД»(1997), «Заслуженный врач РД»(2000), «Заслуженный ра-

ционализатор РД»(2011), Почётной грамотой Министра здравоохранения РФ (2007), медалью «За заслуги перед Дагестанским госмедуниверситетом» (2018). Профессор С.Ю.Сафаров избран академиком Нью-Йоркской АН (1996), Международной академии наук (1998), «Почётным гражданином Кизилюртовского района» (2010).

Ректорат, редакция журнала «Вестник ДГМА», коллеги поздравляют Сафарова Сахрудина Юсуповича с юбилеем, желают здоровья, творческих успехов, научных достижений и профессионально-го долголетия.

К 80-летию профессора Ризаханова Магомеда Ахмедпашаевича



Ризаханов Магомед Ахмедпашаевич родился 27 марта 1939 г. в с. Межгюль Хивского района Дагестанской АССР. В 1956 г. окончил Канцильскую СШ Хивского района, поступил на физический факультет Даггосуниверситета. В студенческие годы участвовал в реализации общегосударственной программы освоения целинных и залежных земель. После завершения учебы в вузе служил в Советской Армии (1961-63 гг.), работал учителем физики и математики в школах Хивского района, а в конце 1966 г. стал ассистентом кафедры физики твердого тела Даггосуниверситета. Закончив аспирантуру при кафедре физики полупроводников и диэлектриков Горьковского (Нижегородского) госуниверситета, с 1970 г. по 1985 г. работает ассистентом, старшим преподавателем, доцентом кафедры физики твердого тела, и.о. зав. кафедрой, профессором

кафедры общей физики Даггосуниверситета. В 1985 г. на Ученом совете Даггосмедакадемии прошел по конкурсу на вакантную должность зав. кафедрой физики (ныне кафедра биофизики, информатики и медаппаратуры). Возглавляет ее по настоящее время. Работу в академии сочетал с научной деятельностью в Институте физики Дагестанского научного центра РАН. В последние пять лет занимал должность ведущего специалиста, входил в состав Ученого совета и Совета по защите диссертаций при этом институте.

В 1971 г. защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук в Горьковском госуниверситете. Тема кандидатской диссертации: «Исследование электронных ловушек в пленках селенида кадмия». В 1983 г. защитил докторскую диссертацию в Вильнюсском госуниверситете (г. Вильнюс). Тема докторской диссертации: «Структура и параметры глубоких центров прилипания и рекомбинации в полупроводниках». Ученое звание профессора присвоено в 1988 г.

Приоритетное научное направление – исследование электронных и дипольных центров в полупроводниках, диэлектриках и биоорганических структурах. Основные научные результаты в форме нескольких десятков статей опубликованы в переводе на английский язык в периодических высоко рейтинговых журналах АН СССР (РАН), Министерства образования и науки России: «Известия АН СССР (сер. физическая)», «Письма в журнал экспериментальной теоретической физики», «Письма в журнал технической физики», «Физика твердого тела», «Физика и техника полупроводников», «Неорганические материалы», «Поверхность: физика и химия», «Российский химический журнал (серия: новые идеи и гипотезы)», «Прикладная спектроскопия» и др.

Научный вклад: обнаружены и исследованы новые физические явления, предложены универсальные диаграммы и методы оценки, контроля характеристических параметров электронных центров, дипольных структур в полупроводниках, диэлектриках, в том числе и в биологических структурах (листья растений, кости, белки) и т.д. Разработана технология

принципиально нового неохлаждаемого детектора инфракрасного света среднего диапазона.

Труды: научная монография «Электронно-кислородные квазичастицы в белках» (1998); 6 учебно-методических пособий, из них «Руководству к практическим занятиям по высшей математике и информатике» (2008), «Сборнику тестов к дисциплинарному экзамену по медицинской и биологической физике» (2005) присвоен гриф учебно-методического отдела по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России, и они рекомендованы в качестве учебных пособий для студентов медицинских вузов.

Под его руководством защищены 2 докторские и 5 кандидатских диссертаций. Кроме того, по тематике его научных исследований и при его научно-консультативной помощи защищены 4 докторские и 11 кандидатских диссертаций. Система подготовки ученых под его научным руководством на физическом факультете Даггосуниверситета под названием «Школа Ризаханова» получила известность в республике и за ее пределами.

Получено 6 авторских свидетельств Государственного комитета по изобретениям и открытиям при Правительстве России, в том числе

1 авторское свидетельство по медицинской технике: «Пункционная игла». Результаты его научных исследований цитируются в периодических публикациях, включены в ряд монографий, изданных учеными различных стран.

Одновременно профессор Ризаханов известен и как активный общественно-политический деятель Дагестана. В 90-е годы он был членом государственной комиссии по подготовке первой конституции Дагестана от демократических партий и национальных движений, руководил обществом «Табасаран», являлся членом совета «Конгресс народов Дагестана». В последнее десятилетие – член Государственной комиссии республики по правам человека, член Общественной палаты Дагестана первого созыва, делегат III съезда народов Дагестана.

Награжден медалью Правительства СССР «За освоение целинных и залежных земель» (1958 г.), присвоено звание «Изобретатель СССР» (1998 г.).

Ректорат, редакция журнала «Вестник ДГМА», коллеги поздравляют Ризаханова Магомеда Ахмедпашаевича с юбилеем, желают здоровья, дальнейших творческих успехов и научных достижений.

ПЕРЕЧЕНЬ ТРЕБОВАНИЙ К МАТЕРИАЛАМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В ЖУРНАЛЕ «ВЕСТНИК ДГМА»

1. Правила публикации материалов в журнале

1.1. В журнале публикуются статьи научно-практического содержания, обзоры, лекции, клинические наблюдения, информационные материалы, рецензии, дискуссии, письма в редакцию, краткие сообщения, информация о научной, учебной и общественной жизни вуза, поздравления юбиляров. Материал, предлагаемый для публикации, должен являться оригинальным, не опубликованным ранее в других печатных изданиях. Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, по следующим научным специальностям: 14.01.01 – Акушерство и гинекология (медицинские науки), 14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки), 14.01.08 – Педиатрия (медицинские науки), 14.01.09 – Инфекционные болезни (медицинские науки), 14.01.17 – Хирургия (медицинские науки)

1.2. Рекомендуемый объем статьи – 17000-34000 печатных знаков с пробелами (6-12 страниц). Авторы присылают материалы, оформленные в соответствии с правилами журнала, по электронной либо обычной почте или передают лично ответственному секретарю журнала. Решение о публикации (или отклонении) статьи принимается редакционной коллегией журнала после ее рецензирования и обсуждения. Решение редколлегии фиксируется в протоколе заседания.

1.3. Все статьи, поступающие в редакцию журнала, проходят рецензирование в соответствии с требованиями ВАК МОН РФ к изданию научной литературы. Статьи рецензируются в порядке, определенном в Положении о рецензировании.

2. Форма представления авторских материалов

2.1. Обязательными элементами публикации являются:

- индекс Универсальной десятичной классификации (УДК) (печатать над названием статьи слева), достаточно подробно отражающий тематику статьи (основные правила индексирования по УДК описаны в сайте <http://www.naukapro.ru/metod.htm>);
- название статьи (заглавными буквами);
- инициалы и фамилия автора (соавторов);
- наименования города, учреждения, кафедры или отдела, где выполнена работа;

- основная часть (структура оригинальной статьи: введение, цель, материал и методы, результаты, заключение или обсуждение с выводами, литература);
- затекстовые библиографические ссылки;
- резюме на русском и английском языках (с переводом фамилии автора, соавторов, названия статьи и ключевых слов) объемом 8-10 строк с включением цели, методов, результатов и выводов исследования;
- сведения об авторе (фамилия, имя, отчество, должность, ученая степень, ученое звание, адрес учреждения с почтовым индексом) и контактная информация (телефоны, e-mail).

2.2. Общие правила оформления текста

Авторские материалы должны быть подготовлены с установками размера бумаги А4 (210x297 мм), с полуторным межстрочным интервалом. Цвет шрифта – черный, стандартный размер шрифта – 12 кегль. Размеры полей со всех сторон 25 мм. Для акцентирования элементов текста разрешается использовать курсив, полужирный курсив, полужирный прямой. Подчеркивание текста нежелательно.

Все текстовые авторские материалы принимаются в формате RTF (Reach Text Format) или doc. Файл статьи должен быть полностью идентичен напечатанному оригиналу, представленному редакции журнала, или содержать внесенную редакцией правку. Страницы публикации нумеруются, колонтитулы не создаются.

2.3. Иллюстрации

Все иллюстрации должны иметь наименование и, в случае необходимости, пояснительные данные (подрисуночный текст); на все иллюстрации должны быть даны ссылки в тексте статьи. Слово "Рис.", его порядковый номер, наименование и пояснительные данные располагают непосредственно под рисунком. Иллюстрации следует нумеровать арабскими цифрами сквозной нумерацией. Если рисунок один, он не нумеруется.

Чертежи, графики, диаграммы, схемы, иллюстрации, помещаемые в публикации, должны соответствовать требованиям государственных стандартов Единой системы конструкторской документации (ЕСКД) (www.propro.ru/graphbook/eskd/eskd/gost/2_105.htm)

Электронные полутонные иллюстрации (фотоснимки, репродукции) должны быть представлены в формате JPG или TIF, минимальный размер 100x100 мм, разрешение 300 dpi.

Штриховые иллюстрации (чертежи, графики, схемы, диаграммы) должны быть представлены в формате AI, EPS или CDR, в черно-белом исполнении. Текстовое оформление иллюстраций в электронных документах: шрифт Times New Roman или Symbol, 9 кегль, греческие символы – прямое начертание, латинские – курсивное.

2.4. Таблицы

Все таблицы должны иметь наименование и ссылки в тексте. Наименование должно отражать их содержание, быть точным, кратким, размещенным над таблицей.

Таблицу следует располагать непосредственно после абзаца, в котором она упоминается впервые. Таблицу с большим количеством строк допускается переносить на другую страницу.

Заголовки граф, как правило, записывают параллельно строкам таблицы; при необходимости допускается перпендикулярное расположение заголовков граф.

Текстовое оформление таблиц в электронных документах: шрифт Times New Roman или Symbol, 9 кегль, греческие символы – прямое начертание, латинские – курсивное.

2.5. Библиографическое описание

2.5.1. **Основной список литературы** (Литература) оформляется как перечень библиографических записей согласно ГОСТ Р 7.0.5-2008 (<http://dis.finansy.ru/ofr/gostr7-05-2008.htm>) и помещается после текста статьи. Нумерация литературы сквозная по всему тексту в алфавитном порядке (вначале русскоязычные, затем иностранные). Количество литературных источников не должно превышать 20 для оригинальной статьи, 50 – для обзора. Допускается (за исключением особых случаев) цитирование литературы последних 10 лет выпуска, рекомендуется цитировать авторефераты вместо диссертаций. Для связи с текстом документа порядковый номер библиографической записи в затекстовой ссылке набирают в квадратных скобках в строке с текстом документа.

2.5.2. **Второй список литературы** (References) является полным аналогом списка литературы с источниками на русском языке, в котором библиография на русском языке должна быть представлена латинскими буквами (транслитерация). Транслитерация имен авторов и названий журнала или книжного издания приводится на сайте <http://www.fotosav.ru/services/transliteration.aspx>.

2.6. Форма представления авторских материалов

2.6.1. Текст статьи, резюме (на русском и английском языках), сведения об авторах, распечатанные на принтере в 2 экземплярах, сопроводительное письмо с гербовой печатью учреждения.

2.6.2. Текст статьи, резюме и сведения об ав-

торах в электронном виде на CD или DVD в отдельном файле в формате RTF или doc.

2.6.3. Сведения о каждом авторе: уровень научной подготовки (соискатель, аспирант, докторант, ученое звание, степень), должность, основное место работы, контактные реквизиты (телефон с указанием кода города, адрес электронной почты). Статьи, представляемые для опубликования, следует направлять по **адресу**: 367000, Россия, Республика Дагестан, г. Махачкала, пл. Ленина, 1, в редакцию журнала «Вестник Дагестанской государственной медицинской академии», 4 этаж, кабинет 53, ответственному секретарю.

Тел.: 8(8722)68-20-87.

E-mail: vestnikdigma@yandex.ru.

Статьи, подготовленные без соблюдения вышеизложенных правил, возвращаются авторам без предварительного рассмотрения.

ПРАВИЛА СОСТАВЛЕНИЯ РЕЗЮМЕ К СТАТЬЯМ

Резюме (summary) – один из видов сокращенной формы представления научного текста. Назначение резюме – привлечь внимание читателя, пробудить читательский интерес минимальными языковыми средствами: сообщением сути исследования и его новизны. И то и другое должно быть указано в резюме, а не подразумеваться. Все научные статьи в журнале должны иметь авторские резюме.

Резюме – особый жанр научного изложения текста, определяющий структуру его содержания. Жанровое отличие резюме от статьи подразумевает отличие в форме изложения. Если в статье должна быть логика рассуждения и доказательства некоего тезиса, то в резюме – констатация итогов анализа и доказательства. Таким образом, формулировки в тексте резюме должны быть обобщенными, но информативными, т.е. построены по предикатам («что сказано»), а не по тематическим понятиям («о чем сказано»).

Существуют требования к объему резюме и структуре содержания. Для статей, публикуемых в журнале «Вестник ДГМА», оптимальный объем авторского резюме на русском и английском языках – 500-900 знаков с пробелами.

В мире принята практика отражать в авторских резюме краткое содержание статьи. Иногда в резюме сохраняется структура статьи – введение, цели и задачи, методы исследования, результаты, заключение (выводы).

Некачественные авторские резюме в статьях повторяют по содержанию название статьи, насыщены общими словами, не излагают сути исследования, недопустимо короткие.

Резюме всегда сопровождается ключевыми словами. Ключевое слово – это слово в тексте, способное в совокупности с другими ключевыми словами представлять текст. Ключевые слова используются главным образом для поиска. Набор ключевых слов публикации (поисковый образ статьи) близок к резюме. Тексты резюме с ключевыми словами должны быть представлены на русском и английском языках.

Качественное авторское резюме на английском языке позволяет:

- ознакомиться зарубежному ученому с содержанием статьи и определить интерес к ней, независимо от языка статьи и наличия возможности прочитать ее полный текст;

- преодолеть языковой барьер ученому, не знающему русский язык;

- повысить вероятность цитирования статьи зарубежными коллегами.

Авторское резюме на русском языке составляется для ученых, читающих на русском языке. Качественные авторские резюме – необходимость в условиях информационно перенасыщенной среды.

ПРАВИЛА И ПОРЯДОК РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ РУКОПИСЕЙ НАУЧНЫХ СТАТЕЙ

Все научные статьи, поступившие в редакцию журнала «Вестник ДГМА», подлежат обязательному рецензированию.

Главный редактор, заместитель главного редактора и ответственный секретарь журнала определяют соответствие статьи профилю журнала, требованиям к оформлению и направляют ее на рецензирование специалисту, доктору наук, имеющему наиболее близкую к теме статьи научную специализацию.

Рецензенты уведомляются о том, что присланные им рукописи являются частной собственностью авторов и содержат сведения, не подлежащие разглашению. Рецензентам не разрешается

делать копии статей, рецензирование проводится конфиденциально.

Сроки рецензирования определяются ответственным секретарем журнала.

В рецензии должно быть указано: а) соответствует ли содержание статьи ее названию; б) в какой мере статья соответствует современным достижениям в рассматриваемой области науки; в) какова форма подачи материала, соответствует ли она содержанию; г) целесообразно ли опубликование рецензируемой работы; д) каковы главные достоинства и недостатки статьи.

Рецензирование проводится анонимно. Автору статьи предоставляется возможность ознакомиться с текстом рецензии. Нарушение анонимности возможно лишь в случае заявления рецензента о плагиате или фальсификации материала, изложенного в статье.

Если рецензия содержит рекомендации по исправлению и доработке статьи, ответственный секретарь журнала направляет автору текст рецензии с предложением учесть рекомендации при подготовке нового варианта статьи или аргументированно их опровергнуть. Переработанная автором статья повторно направляется на рецензирование.

В случае, когда рецензент не рекомендует статью к публикации, редколлегия может направить статью на переработку с учетом сделанных замечаний, а также направить ее другому рецензенту. Текст отрицательной рецензии направляется автору. Окончательное решение о публикации статьи принимается редколлегией журнала и фиксируется в протоколе заседания редколлегии.

После принятия редколлегией журнала решения о допуске статьи к публикации ответственный секретарь журнала информирует об этом автора и указывает сроки публикации. Текст рецензии направляется автору.

Оригиналы рецензий хранятся в редакции журнала в течение 5 лет.

Подписано в печать 21.03.2019 г. Формат 60x84^{1/8}
Усл.п.л. 10. Тираж 2000 экз. Гарнитура "Arial".
Печать офсетная. Бумага мелованная. Заказ №356

Отпечатано в типографии ООО «Издательство «Лотос»,
367018, Республика Дагестан, г. Махачкала, пр-т Петра I, 61
Тел.: 65-16-50, 65-18-58. E-mail: lotos-f1@yandex.ru