

ВЕСТНИК

Дагестанской государственной медицинской АКАДЕМИИ



ДАГЕСТАНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ОСНОВАНА В 1932 ГОДУ.

2024 № 1(50)

**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
(<https://vak.minobrnauki.gov.ru>)

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

Ответственный секретарь:

Х.М. Омарова, д.м.н., доцент
Зав. редакцией: Н.Т. Рагимова

Научные редакторы:

И.Г. Ахмедов, д.м.н., доцент
Д.А. Шихнебиев, д.м.н., проф.

Ответственный редактор:

С.А. Магомедова, к.м.н., доцент

Перевод: С.Ш. Заирбекова

Технические редакторы:

Л.С. Багдугева, У.С. Алибекова,
З.У. Мусаева

Цена свободная

Тираж: 2000 экз.

Дата выхода в свет: 26.03.2024 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: vestnikdgm@yandex.ru

Web-page: vestnikdgm.ru

**ВЕСТНИК
ДАГЕСТАНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ
МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ, № 1 (50), 2024**

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР – д. м. н., проф. В.Ю. ХАНАЛИЕВ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

С.И. АБАКАРОВ, д.м.н., проф., чл.-корр.
РАН (Москва, Россия)

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

А.В. АВЕРЬЯНОВ, д.м.н., проф., чл.-корр.
РАН (Москва, Россия)

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

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

А.М. АЛИСКАНДИЕВ, 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)

Г.Р. АСКЕРХАНОВ, д.м.н., проф.
(Махачкала, Россия)

Д.Р. АХМЕДОВ, д.м.н., проф.
(Махачкала, Россия)

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

Н.И. БРИКО, д.м.н., проф., акад. РАН
(Москва, Россия)

С.А. БУЛГАКОВ, д.м.н., проф.
(Москва, Россия)

Н.Ф. ГЕРАСИМЕНКО, д.м.н., проф.,
акад. РАН (Москва, Россия)

В.Н. ГОРОДИН, д.м.н., проф.
(Краснодар, Россия)

М.Д. ДИБИРОВ, д.м.н., проф.
(Москва, Россия)

О.М. ДРАПКИНА, д.м.н., проф.,
акад. РАН (Москва, Россия)

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

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

З.М. ЗАЙНУДИНОВ, д.м.н., проф.
(Москва, Россия)

Д.Г. ИОСЕЛИАНИ, д.м.н., проф.,
акад. РАН (Москва, Россия)

С.М. КАРПОВ, д.м.н., проф.
(Ставрополь, 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)

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

К.А. МАСУЕВ, д.м.н., проф.
(Махачкала, Россия)

Н.Р. МОЛЛАЕВА, д.м.н., проф.
(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)

Д.Г. САИДБЕКОВ, доктор медицины,
проф. (Рим, Италия)

М.З. САИДОВ, д.м.н., проф.
(Махачкала, Россия)

Ш.Х. СУЛТОНОВ, д.м.н., проф.
(Душанбе, Таджикистан)

А.А. ХАДАРЦЕВ, д.м.н., проф.
(Тула, Россия)

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

М.А. ХАМИДОВ, д.м.н., проф.
(Махачкала, Россия)

В.Ю. ХАНАЛИЕВ, д.м.н., проф.
(Махачкала, Россия)

А.Э. ЭСЕДОВА, д.м.н., проф.
(Махачкала, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

А.-Г.Д. АЛИЕВ, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)

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

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

А.Р. АТАЕВ, д.м.н., доцент (Махачкала, Россия)

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

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

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

Р.М. ГАЗИЕВ, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)

Аб.Г.ГУСЕЙНОВ, д.м.н., доцент (Махачкала, Россия)

Ас.Г.ГУСЕЙНОВ, д.м.н., доцент (Махачкала, Россия)

М.Р. ИВАНОВА, д.м.н., проф. (Нальчик, Россия)

М.И. ИСМАИЛОВ, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)

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

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

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

И.М.-К. РАСУЛОВ, д.м.н., доцент (Махачкала, Россия)

А.А. СПАССКИЙ, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

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

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

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

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

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

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

Содержание

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Влияние функциональной активности пациентов пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью на приверженность к самоконтролю заболевания Н.В. Агранович, Г.Г. Бабашев, А.А. Абдуллаев, Н.У. Чамсутдинов, С.Н. Маммаев, А.С. Анопченко, О.А. Александрова, И.А. Знаменская.....	5
Серия клинических случаев развития артрита, ассоциированного с SARS-CoV-2 А.К. Карибова, Ф.С. Мамедов, М.Т. Кудаяев, Л.Х. Гаджиева.....	11
Лептиновый механизм метаболического действия питьевой бальнеотерапии А.Е. Шкляев, А.А. Шутова, О.А. Григорьева, Д.Д. Казарин.....	16

ХИРУРГИЯ

Медицинский озон в профилактике и лечении послеоперационных осложнений и рецидивов эхинококкоза печени. Экспериментально-клиническое исследование Р.А. Койчуев.....	21
---	----

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Саркоидоз тонкой кишки, осложненный острой кишечной непроходимостью М.К. Абдулжалилов, М.Р. Иманалиев, Б.Н. Буттаева.....	31
Клинический случай бронхолегочной дисплазии в практике врача-педиатра Н.А. Белых, Ю.С. Кучерявенкова, И.В. Пизнюр, И.Н. Лебедева.....	35
Трудная диагностика клинического случая юношеского артрита и ворсинчатого пигментного синовита в сочетании с мальформацией поверхностных вен нижней конечности у ребенка 8 лет А.В. Бурлуцкая, А.В. Статова, О.Ю. Зенкина, С.М. Богачева, Д.А. Иноземцева.....	42
Острая перемежающаяся порфирия (клинический случай) Д.А. Шихнебиев, А.А. Раджабова.....	47

ДИСКУССИИ

Мнение по некоторым изменениям и дополнениям в классификацию туберкулеза В.Ю. Ханалиев, М.А. Муталимов, Х.Ю. Пахиева, М.И. Кутиев.....	51
--	----

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Осложнения беременности и родов у пациенток с подтвержденным диагнозом «эндометриоз» С.Р. Ахмедова, Н.С.-М. Омаров, Т.Х. Хашаева, П.М. Тагирова.....	54
Окислительный стресс головного мозга на фоне механической желтухи А. А. Зенкевич, Е. П. Гарагашева, С. В. Каракозов, Е. М. Уманский.....	60
Эпидемиологическая характеристика неполиомиелитных энтеровирусных инфекций А.Ф. Шагина, Л.И. Жукова.....	64
Эндоваскулярное лечение рецидива варикоцеле А.М. Ураев, О.А. Махачев, Ф.Х. Абасов, Д.П. Гаджиев.....	75

ЮБИЛЕИ

К 85-летию профессора С.Ю. Сафарова.....	79
---	----

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	81
----------------------------------	----

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

(<https://vak.minobrnauki.gov.ru>)

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

Executive Secretary:

Kh.M. Omarova, MD, ass. prof.

Head of Editorial: N.T. Ragimova

Scientific editor.:

I.G. Akhmedov, MD, ass. prof

D. A. Chikhnebiev, MD, prof.

Executic editor: S.A. Magomedova, assoc.

Translation: S.Sh. Zairbekova

Technical Editors:

L.S. Bagdueva, U.S. Alibekova,

Z.U. Musaeva

Price: free

Circulation: 2,000 cop.

Date of publication: 26.03.2024

Index Catalog of Russian press

"Mail of Russia": 51399

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: vestnikdgm@yandex.ru

Web-page: vestnikdgm.ru

BULLETIN OF DAGESTAN STATE MEDICAL ACADEMY, № 1 (50), 2024

EDITOR-IN-CHIEF – PROFESSOR V.Yu. Khanaliev

DEPUTY EDITOR – PROFESSOR N.U. Chamsutdinov

EDITORIAL BOARD

S.I. Abakarov, MD, Prof.,
Corresponding Member, RAS
(Moscow, Russia)
Z.A. Abusuyeva, MD, Prof.
(Makhachkala, Russia)
R.M. Agayev, MD, Prof.
(Baku, Azerbaijan)
D.R. Akhmedov, MD, Prof.
(Makhachkala, Russia)
B.G. Alekyan, MD, Prof., Academician
RAS (Moscow, Russia)
A.M. Aliskandiev, MD, Prof.
(Makhachkala, Russia)
E.Sh. Alymbaev, MD, Prof.
(Bishkek, Kyrgyzstan)
Yu.M. Ambalov, MD, Prof.
(Rostov-on-Don, Russia)
G.R. Askerkhanov, MD, Prof.
(Makhachkala, Russia)
A.V. Averyanov, MD, Prof.,
Corresponding Member, RAS
(Moscow, Russia)
S.M. Bezrodnova, MD, Prof.
(Stavropol, Russia)
N.I. Brico, MD, Prof., Academician
RAS (Moscow, Russia)
S.A. Bulgakov, MD, Prof.
(Moscow, Russia)
M.D. Dibirov, MD, Prof.
(Moscow, Russia)
O.M. Drapkina, MD, Prof.,
Academician RAS
(Moscow, Russia)
S.I. Emelyanov, MD, Prof.
(Moscow, Russia)
A.E. Esedova, MD, Prof.
(Makhachkala, Russia)
N.F. Gerasimenko, MD, Prof.,
Academician RAS
(Moscow, Russia)
V.N. Gorodin, MD, Prof.
(Krasnodar, Russia)
D.G. Ioseliani, MD, Prof.
(Moscow, Russia)
S.M. Karpov, MD, Prof.
(Stavropol, Russia)
N. A. Kasumov, MD, Prof.
(Baku, Azerbaijan)
A.A. Khadartsev, MD, Prof.
(Tula, Russia)
A.M. Khadzibayev, MD, Prof.
(Tashkent, Uzbekistan)
M.A. Khamidov, MD, Prof.
(Makhachkala, Russia)
V.Yu. Khanaliev, 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)
M.Yu. Marzhokhova, MD, Prof.
(Nalchik, Russia)
K.A. Masuev, MD, Prof.
(Makhachkala, Russia)
I.V. Mayev, MD, Prof., Academician RAS
(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)
D.G. Saidbegov, MD, Prof.
(Rome, Italy)
M.Z. Saidov, MD, Prof.
(Makhachkala, Russia)
Sh.R. Sultonov, MD, Prof.
(Tajikistan, Dushanbe)
Ya.Z. Zaidieva, MD, Prof.
(Moscow, Russia)
Z.M. Zainudinov, MD, Prof.
(Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

A.A. Abdullayev, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)
G.D. Akhmedov, MD, Prof. (Moscow, Russia)
S.Sh. Akhmedkhanov, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)
A.-G.D. Aliyev, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)
P.M. Aliyeva, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)
S.D. Arutyunov, MD, Prof. (Moscow, Russia)
A.R. Ataev, MD, ass. Prof. (Makhachkala, Russia)
M.F. Cherkasov, MD, Prof. (Rostov-on-Don, Russia)
E.M. Esedov, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)
R.M. Gaziyev, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)
Ab.G. Guseynov, MD, ass. Prof. (Makhachkala, Russia)
As.G. Guseynov, MD, ass. Prof. (Makhachkala, Russia)
M.I. Ismailov, MD Prof. (Makhachkala, Russia)
M.R. Ivanova, MD, Prof. (Nalchik, Russia)
M.T. Kudaev, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)
A.G. Magomedov, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)
M.M. Magomedov, MD, Prof. (Moscow, Russia)
O.A. Makhachev, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)
M.N. Medzhidov, MD, ass. Prof. (Makhachkala, Russia)
R.T. Medzhidov, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)
I.M. Rasulov, MD, ass. Prof. (Makhachkala, Russia)
A.A. Spassky, MD, Prof. (Moscow, Russia)
M.Sh. Shamkhalova, MD, Prof. (Moscow, Russia)
V.N. Tsarev, MD, Prof. (Moscow, Russia)
S.A. Varzin, MD, Prof. (St. Petersburg, 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**The effect of functional activity of elderly and senile patients with chronic heart failure on adherence to self-control of the disease**

N.V. Agranovich, G.G. Babasheva, A.A. Abdullaev, N.U. Chasmutdinov, S.N. Mammaev,
A.S. Anopchenko, O.A. Aleksandrova, I.A. Znamenskaya..... 5

A series of clinical cases of arthritis development associated with SARS-CoV-2

A.K. Karibova, F.S. Mamedov, M.T. Kudaev, L.Kh. Gadzhieva 11

Leptinous mechanism of the metabolic action of drinking balneotherapy

A.E. Shklyayev, A.A. Shutova, O.A. Grigorieva, D.D. Kazarin..... 16

SURGERY**Medical ozone in the prevention and treatment of postoperative complications and recurrence of liver echinococcosis. Experimental and clinical research**

R. A. Koychuev..... 21

CASE STUDY**Sarcoidosis of the small intestine complicated by acute intestinal obstruction**

M.K. Abdulzhalilov, M.R. Imanaliev, B.N. Buttaeva 31

Clinical case of bronchopulmonary dysplasia in the practice of a pediatrician

N.A. Belykh, Y.S. Kucheryavenkova, I.V. Pisnyur, I N. Lebedeva..... 35

A clinical case of junior arthritis in combination with malformation of the superficial veins of the lower limb child 8 years

A.V. Burlutskaya, A.V. Statova, O.Yu. Zenkina, S.M. Bogacheva, D.A. Inozemtseva 42

Acute intermittent porphyria (clinical case)

D.A. Shikhnebiev, A.A. Radzhabova..... 47

DISCUSSIONS**Opinion on some changes and additions to the classification of tuberculosis**

V.Yu. Khanaliev, M.A. Mutalimov, Kh.Yu. Pakhieva, M.I. Kutiev..... 51

LITERATURE REVIEW**Complications of pregnancy and childbirth in patients with a confirmed diagnosis of endometriosis**

S.R. Akhmedova, N.S.-M. Omarov, T.Kh. Khashaeva, P.M. Tagirova..... 54

Oxidative stress of the brain on the background of mechanical jaundice

A.A. Zenkevich, E.P. Garagasheva, S.V. Karakozov, E.M. Umansky..... 60

Epidemiological characteristics of non-polio enterovirus infections

A.F. Shagina, L.I. Zhukova..... 64

The endovascular treatment of varicocele recurrence

A.M. Uraev, O.A. Makhachev, F.Kh. Abasov, D.P. Gadzhiev..... 75

JUBILEE

To the 85th anniversary of Safarov S.Yu...... 79

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS..... 81

УДК 616.12-008.46-053.9-07

Влияние функциональной активности пациентов пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью на приверженность к самоконтролю заболевания**Н.В. Агранович¹, Г.Г. Бабашева¹, А.А. Абдуллаев¹, Н.У. Чамсутдинов², С.Н. Маммаев², А.С. Анопченко^{1,3}, О.А. Александрова¹, И.А. Знаменская^{1,4}**¹ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь;²ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Махачкала;³ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический многопрофильный центр», Ставрополь;⁴ГБУЗ СК «Краевой клинический кардиологический диспансер», Ставрополь, Россия**Резюме**

Анализ причин декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов пожилого и старческого возраста показал, что значимая часть из них связана с низкой приверженностью к немедикаментозным рекомендациям и самоконтролю ХСН. Поиск причин низкой приверженности поможет повысить результативность лечения. В исследование вошли 47 пациентов пожилого и старческого возраста (18 мужчин и 29 женщин) с ХСН с низкой фракцией выброса, средний возраст которых составил $75 \pm 1,7$ лет. С помощью корреляционного анализа была выявлена достоверная взаимосвязь между приверженностью больных пожилого и старческого возраста с ХСН с низкой фракцией выброса к самоконтролю и индексом Бартела ($r=0,301$, $p<0,05$), а также приверженностью к самоконтролю и функциональной активностью пациентов ($r=0,281$, $p<0,05$), которая показала, что, чем выше показатели активности, тем лучше приверженность к самоконтролю.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, немедикаментозное лечение, самоконтроль, функциональная активность.

The effect of functional activity of elderly and senile patients with chronic heart failure on adherence to self-control of the disease**N.V. Agranovich¹, G.G. Babasheva¹, A.A. Abdullaev², N.U. Chasmutdinov², S.N. Mammaev², A.S. Anopchenko^{1,3}, O.A. Aleksandrova¹, I.A. Znamenskaya^{1,4}**¹FSBEI HE "Stavropol State Medical University" MH RF, Stavropol;²FSBEI HE "Dagestan State Medical University" MH RF, Makhachkala;³SBIH SR "Stavropol Regional Clinical Multi-profile Center", Stavropol;⁴State Budgetary Healthcare Institution of the Stavropol Territory "Regional Clinical Cardiology Dispensary" MH RF, Stavropol**Summary**

An analysis of the causes of decompensation of chronic heart failure (CHF) in elderly and senile patients showed that a significant part of them is associated with low adherence to non-drug recommendations and self-control of CHF. Finding the reasons for low adherence will help improve the effectiveness of treatment. The study included 47 elderly and senile patients (18 men and 29 women) with CHF with low ejection fraction, whose average age was 75 ± 1.7 years. Using correlation analysis, a significant relationship was identified between the adherence of elderly and senile patients with CHF with low ejection fraction to self-control and the Barthel index ($r=0.301$, $p<0.05$), as well as adherence to self-control and functional activity of patients ($r=0.281$, $p<0.05$), which showed that the higher the activity scores, the better the adherence to self-control.

Keywords: chronic heart failure, non-drug treatment, self-control, functional activity.

Введение

Сложность ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) обусловлена тем, что данный синдром является мультидисциплинарной проблемой. В развитых странах ХСН – одна из основных причин госпитализаций пожилых

пациентов. В возрастной группе старше 65 лет наблюдается наибольшая частота повторных госпитализаций среди пациентов с ХСН [12]. И хотя, за последние десятилетия в медикаментозной терапии ХСН сделан колоссальный прорыв, в руках лечащих врачей есть ряд немедикаментозных способов управления этим непрерывно прогрессирующим процессом, которые, к сожалению, используются не в полную силу [1, 7, 8, 13].

Анализ причин декомпенсации ХСН у пациентов пожилого и старческого возраста показал, что значимая часть из них связана с низкой приверженностью к немедикаментозным рекомендациям и самоконтролю ХСН [2, 4, 5]. Немедикаментозное лечение требует активного вовлечения пациента в про-

Для корреспонденции:

Агранович Надежда Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ. Адрес: 355017, Ставропольский край, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. E-mail: nagranovich@mail.ru. Тел.: +7 988 6319625.

Статья поступила 16.01.2024 г., принята в печать 29.02.2024 г.

цесс, затрат его сил и энергии, что особенно сложно для пациентов пожилого и старческого возраста, имеющих ряд ограничений в своей функциональной активности. Вместе с тем, забота о себе, самоконтроль, улучшение знаний о своем состоянии помогают достичь лучших результатов лечения [14].

Цель исследования: определить влияние функциональной активности пациентов пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью на приверженность к самоконтролю заболевания.

Материал и методы

В исследование были включены 47 пациентов пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (ХСННФВ) пожилого и старческого возраста, которые находились на амбулаторном наблюдении в городской поликлинике у врача-терапевта и кардиолога. Средний возраст пациентов составил

75±1,7 лет. Из них мужчин – 18 человек (38%), женщин – 29 человек (62%). Средняя фракция выброса к пациентов составила 36±1,4%.

Было установлено, что ранее все пациенты в процессе лечения получали письменные и устные рекомендации по самоконтролю ХСН. После получения добровольного информированного согласия на участие в исследовании все пациенты прошли анкетирование. Было предложено два блока анкет. Первый блок состоял из двух вопросников, их целью было выявление уровня знаний пациентов о ХСН и приверженности к самоконтролю. Для этого были использованы вопросники Ni H [11]. Они просты для понимания, что важно для пациентов пожилого и старческого возраста. Также они уже успешно использовались в различных российских исследованиях, посвященных ХСН.

В первом из них предлагался ряд утверждений (табл. 1). Пациент должен был определить истинно или ложно утверждение.

Таблица 1

Вопросник для оценки уровня знаний больных об основных элементах самолечения при хронической сердечной недостаточности

№	Истинное или ложное утверждение	Ответ респондентов (Истинно /Ложно)
1	Ежедневное взвешивание не важно для больных с ХСН	
2	Вы должны взвешиваться перед отходом ко сну	
3	Необходимо обращаться к медицинскому работнику при увеличении массы тела на 3-5 фунтов (примерно 1,4-2,3 кг) в течение 2 или более дней	
4	Вы должны не допускать наличия солонки на обеденном столе	
5	Вы должны употреблять поваренную соль менее 2 чайных ложек в день	
6	Алкоголь не вредит вашему сердцу	
7	Вы должны прекратить половую жизнь из-за развития ХСН	
8	Вы должны выпивать большое количество воды	

Второй вопросник служит для оценки приверженности больных с ХСН основным элементам самолечения и самоконтроля. Основой оценки результата тестирования является шкала Ликерта. После прохождения теста происходит подсчет набранных баллов пациентами. Чем выше количество

баллов, тем лучше приверженность (от 5 до 30 баллов). Пациенты, имевшие 10 баллов и менее, не привержены самоконтролю, 11-20 баллов – недостаточно привержены, более 20 баллов – высоко привержены (табл. 2).

Таблица 2

Вопросник для оценки приверженности больных с ХСН основным элементам самолечения и самоконтроля

№	Вопросы	Типы ответа
1	Пропускаете ли вы прием препаратов при хорошем самочувствии?	Да (1). Нет (0)
2	Принимаете ли вы лекарства в точном соответствии с предписаниями врача?	Постоянно (7). Почти постоянно (6). В большинстве случаев (5). Иногда (4). Редко (3). Очень редко (2). Никогда (1)
3	В течение последнего месяца вы избегали употребления соленой пищи?	Постоянно (5). В большинстве случаев (4). Иногда (3). Редко (2). Никогда (1)
4	Перед тем как купить пищевые продукты или съесть их, вы читаете этикетку с указанием содержания соли?	Постоянно (5). В большинстве случаев (4). Иногда (3). Редко (2). Никогда (1)
5	Избегаете ли вы употребления в пищу продуктов или закусок, посыпанных солью, – картофельные чипсы, претцель (сухой кренделек, посыпанный солью)?	Постоянно (5). В большинстве случаев (4). Иногда (3). Редко (2). Никогда (1)
6	Как часто вы определяли массу своего тела за последний месяц?	Ежедневно (7). Через день (6). Два раза в неделю (5). Один раз в неделю (4). Два раза в месяц (3). Один раз в месяц (2). Реже 1 раза в месяц или никогда

Во второй блок вошли две шкалы, определяющие различные стороны функциональной активности пациентов [6]. Они просты и применимы у людей пожилого и старческого возраста [3, 8, 10].

С помощью первой был определен индекс Бартела (Barthel Activities of daily living Index) – это индекс активности в повседневной жизни. Шкала содержит 10 вопросов, основанных на оценке 10 функций, относящихся к сфере самообслуживания и мобильности. Определяется их выполнение больным: от полностью независимо выполняемых до полностью зависимых от посторонней помощи. Индекс отражает реальные действия больного, а не предполагаемые. Обычно оценивается функционирование больного в период предшествовавших 24-48 часов. Оценка уровня повседневной активности производится по сумме баллов, определенных у больного по каждому из разделов теста. Интерпретация результатов теста: 0 – 20 баллов – полная зависимость; 25 – 60 баллов – выраженная зависимость; 65 – 90 баллов – умеренная зависимость; 95 баллов – легкая зависимость; 100 баллов – полная независимость.

С помощью второй, шкалы функциональной активности (Functional Activities Questionnaire), был определен функциональный статус каждого пациента. В ней предложено 10 вопросов, определяющих самостоятельность человека в различных сферах жизни (финансовые дела, поездки, приготовление пищи, заполнение документов и т.д.). Каждый пункт оценивается по 4-балльной шкале. Оценка 9 баллов и более говорит о наличии нарушений функционального статуса.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программ SPSS Statistics 21.0. Для описания признаков с нормальным распределением использовались средняя арифметическая величина и стандартная ошибка среднего ($M \pm m$). Нормальность распределения определялась по критерию Колмогорова-Смирнова. Достоверность различий определялась по t-критерию Манна-Уитни для независимых выборок. Для определения корреляционных взаимосвязей использовался критерий корреляции рангов Спирмена. Результаты считались достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Проверка знаний по вопроснику для оценки уровня знаний больных об основных элементах самолечения при хронической сердечной недостаточности (табл. 1) показала, что лишь 11 человек из 47 ответили верно на все вопросы.

Менее всего правильных ответов респонденты дали на вопросы по контролю веса, более 60% опрошенных не считают ежедневное взвешивание важным для себя. Более 70% не считают необходимым обращаться к медицинскому работнику при увеличении массы тела на 1,4-2,3 кг в течение двух или более дней. Чаще всего правильные ответы пациенты давали на вопрос, связанный с количеством ежедневно употребляемой соли, более 70% респондентов считают необходимым ограничение поваренной соли (рис. 1).

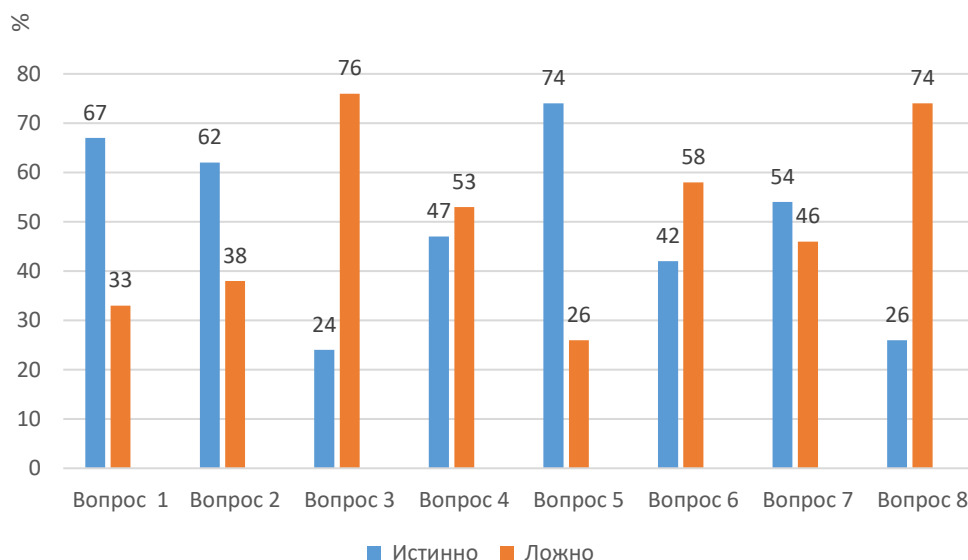


Рисунок. Результаты ответов по «Вопроснику для оценки уровня знаний больных об основных элементах самолечения при хронической сердечной недостаточности» (%)

В результате анализа ответов на второй «Вопросник для оценки приверженности больных с ХСН основным элементам самолечения и самоконтроля» было установлено, что 27% пациентов были высоко привержены к самоконтролю, 34% недостаточно привержены и 39% не привержены.

Результаты, полученные в ходе определения индекса Бартела, показали, что лишь 38% пациентов имели уровень активности в повседневной жизни в виде полной независимости. В ходе анализа результатов опросника функциональной активности было определено, что отсутствие нарушений функционального статуса было лишь у 40% (табл. 3).

Показатели индекса Бартела и функциональной активности у респондентов

Показатель	Результаты, абс/%
Индекс Бартела	
Полная зависимость	0/0
Выраженная зависимость	5/11
Умеренная зависимость	11/23
Легкая зависимость	13/28
Полная независимость	18/38
Опросник функциональной активности	
Наличие нарушений функционального статуса	28/60
Отсутствие нарушений функционального статуса	19/40

С помощью корреляционного анализа была выявлена достоверная взаимосвязь между приверженностью больных пожилого и старческого возраста с ХСНнФВ к самоконтролю и индексом Бартела ($r = 0,301$, $p < 0,05$), а также приверженностью к самоконтролю и функциональной активности пациентов ($r = 0,281$, $p < 0,05$), которая показала, что, чем выше показатели активности, тем лучше приверженность к самоконтролю.

Заключение

Таким образом, диагностика функционального статуса и уровня зависимости у пациента с ХСНнФВ пожилого и старческого возраста позволит выявить пациентов с потенциально возможной низкой приверженностью к самоконтролю и акцентировать на них внимание медперсонала. Для обучения самоконтролю ХСН у таких групп пациентов необходимо использовать не обычные ознакомительные беседы или письменные рекомендации, а применять более персонализированные методы обучения, например, «спроси-расскажи-спроси», мотивационное интервьюирование, а также подкреплять данную информацию через определенные промежутки времени, например, с помощью телефонных звонков. Также для данных пациентов требуется более активное и раннее вовлечение лиц, осуществляющих уход за ними, в обучение самоконтролю ХСН и мотивации приверженности к данному процессу. Обучение ухаживающего лица за больным с ХСН пожилого и старческого возраста и нарушением функциональной активности или функциональной зависимостью становится приоритетным у данной категории пациентов. Задача врача поощрять стремление пациента или лица, осуществляющего уход, к пониманию и управлению его состоянием, осуществлять раннее распознавание барьеров на пути приверженности к немедикаментозному лечению и самоконтролю.

Литература

- Абдуллаев А. А., Анатова А. А., Исламова У. А., Ибрагимова И. Б., Махачева А. М., Гафурова Р. М., Абдуллаева А. А. Ивабрадин в профилактике эндотелиальной дисфункции и электрической нестабильности сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в постинфарктном периоде // Вестник ДГМА. 2018. № 3 (28). С. 52-58.
- Агдамова З. М. Изменение размеров и геометрии камер сердца и электрической активности миокарда у больных с различными формами нестабильной стенокардии // Вестник ДГМА. 2019. №3 (32). С.11-16.
- Агранович Н. В., Анопоченко А. С., Агранович О. В. Оценка эффективности III этапа реабилитации пожилых пациентов с артериальной гипертензией с включением немедикаментозных методов лечения // International Journal of Medicine and Psychology. 2019. Т. 2, № 3. С. 30-35.
- Аксенов А. И., Полунина О. С. Особенности ремоделирования миокарда у больных с постинфарктным кардиосклерозом и дилатационной кардиомиопатией ишемического генеза // Вестник ДГМА. 2018. № 1 (26). С. 12-16.
- Ибрагимова И. Б., Абдуллаев А. А., Гафурова Р. М., Исламова У. А., Абдуллаев А. М. Применение торацемида со стандартным лечением в постинфарктном периоде для профилактики ремоделирования сердца и митральной регургитации // Вестник ДГМА. 2019. № 1 (30). С.5-9
- Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста: клинические рекомендации / Российская ассоциация геронтологов и гериатров; Российское общество психиатров. Москва, 2020. 317 с.
- Billingsley H. E., Hummel S. L., Carbone S. The role of diet and nutrition in heart failure: A state-of-the-art narrative review // Prog. Cardiovasc. Dis. 2020. V. 63 (5). P. 538–551.
- Dodson J. A., Arnold S. V., Reid K. J. et al. Physical function and independence 1 year after myocardial infarction: observations from the Translational Research Investigating Underlying disparities in recovery from acute Myocardial infarction: Patients' Health status registry // Am. Heart. J. 2012. V. 63 (5). P. 790-796.
- Douky R., Avery E., Mangla A. et al. Impact of Dietary Sodium Restriction on Heart Failure Outcomes // JACC Hear Fail. 2016. N 4 (1). P. 24–35.
- Hajdik A. M., Dodson J. A., Murphy T. E. et al. Risk Model for Decline in Activities of Daily Living Among Older Adults Hospitalized with Acute Myocardial Infarction: The SILVER-AMI Study // J. Am. Heart Assoc. 2020. V. 9 (19). e 015555.
- Ni H., Toy W., Burgess D., Wise K., Nauman D. J., Crispell K., Hershberger R. E. Comparative responsiveness of Short-Form 12 and Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire in patients with heart failure // J. Card. Fail. 2000. N 6 (2). P. 83-911.
- Pongiglione B., Torbica A., Gale C. P. et al. Patient, hospital and country-level risk factors of all-cause mortality among patients with chronic heart failure: Prospective international cohort study // PLoS One. 2021. V. 16 (5). E 0250931.

13. Riegel B., Lee S., Hill J., et al. Patterns of adherence to diuretics, dietary sodium and fluid intake recommendations in adults with heart failure // *Heart Lung*. 2019. V. 48. P. 179–185.
14. Van der Wal M. H. L., van Veldhuisen D. J., Veeger N. J. G. M., Rutten F. H., Jaarsma T. Compliance with non-pharmacological recommendations and outcome in heart failure patients // *European Heart Journal*. 2010. V. 31 (12). P. 1486–1493.

References

1. Abdullaev A. A., Anatova A. A., Islamova U. A., Ibragimova I. B., Maxacheva A. M., Gafurova R. M., Abdullaeva A. A. Ivabradin v profilaktike e'ndotelial'noj disfunkcii i e'lektricheskoy nestabil'nosti serdca u pacientov s xronicheskoy serdechnoj nedostatochnost'yu v postinfarktnom periode [Ivabradine in the prevention of endothelial dysfunction and electrical instability of the heart in patients with chronic heart failure in the post-infarction period] // *Vestnik DGMA*. 2018. № 3 (28). S. 52–58
2. Agmadova Z. M. Izmenenie razmerov i geometrii kamer serdca i e'lektricheskoy aktivnosti miokarda u bol'ny'x s razlichny'mi formami nestabil'noj stenokardii [Changes in the size and geometry of the heart chambers and the electrical activity of the myocardium in patients with various forms of unstable angina] // *Vestnik DGMA*. 2019. №3 (32). S.11-16.
3. Agranovich N. V., Anopchenko A. S., Agranovich O. V. Ocenka e'ffektivnosti III e'tapa rehabilitacii pozhily'x pacientov s arterial'noj gipertenziej s vlyucheniem nemedikamentozny'x metodov lecheniya [Evaluation of the effectiveness of the third stage of rehabilitation of elderly patients with arterial hypertension with the inclusion of non-drug treatment methods] // *International Journal of Medicine and Psychology*. 2019. T. 2, № 3. S. 30-35.
4. Aksenov A. I., Polunina O. S. Osobennosti remodelirovaniya miokarda u bol'ny'x s postinfarktny'm kardiosklerozom i dilatacionnoj kardiomiopatiej ishemicheskogo geneza [Features of myocardial remodeling in patients with post-infarction atherosclerosis and dilated cardiomyopathy of ischemic origin] // *Vestnik DGMA*. 2018. № 1 (26). S. 12-16.
5. Ibragimova I. B., Abdullaev A. A., Gafurova R. M., Islamova U. A., Abdullaev A. M. Primenenie torasemida so standartny'm lecheniem v postinfarktnom periode dlya profilaktiki remodelirovaniya serdca i mitral'noj regurgitacii [The use of torasemide with standard treatment in the post-infarction period for the prevention of cardiac remodeling and mitral regurgitation] // *Vestnik DGMA*. 2019. № 1 (30). S.5-9.
6. Kognitivny'e rasstrojstva u licz pozhilogo i starcheskogo vozrasta: klinicheskie rekomendacii [Cognitive disorders in elderly and senile people: clinical recommendations] / *Rossijskaya asociaciya gerontologov i geriatrov; Rossijskoe obshchestvo psixiatrov*. Moskva, 2020. 317 s.
7. Billingsley H. E., Hummel S. L., Carbone S. The role of diet and nutrition in heart failure: A state-of-the-art narrative review // *Prog. Cardiovasc. Dis*. 2020. V. 63 (5). P. 538–551.
8. Dodson J. A., Arnold S. V., Reid K. J. et al. Physical function and independence 1 year after myocardial infarction: observations from the Translational Research Investigating Underlying disparities in recovery from acute Myocardial infarction: Patients' Health status registry // *Am. Heart. J*. 2012. V. 63 (5). P. 790-796.
9. Doukky R., Avery E., Mangla A. et al. Impact of Dietary Sodium Restriction on Heart Failure Outcomes // *JACC Hear Fail*. 2016. N 4 (1). P. 24–35.

10. Hajdik A. M., Dodson J. A., Murphy T. E. et al. Risk Model for Decline in Activities of Daily Living Among Older Adults Hospitalized with Acute Myocardial Infarction: The SILVER-AMI Study // *J. Am. Heart Assoc*. 2020. V. 9 (19). e 015555.
11. Ni H., Toy W., Burgess D., Wise K., Nauman D. J., Crispell K., Hershberger R. E. Comparative responsiveness of Short-Form 12 and Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire in patients with heart failure // *J. Card. Fail*. 2000. N 6 (2). P. 83-911.
12. Pongiglione B., Torbica A., Gale C. P. et al. Patient, hospital and country- level risk factors of all-cause mortality among patients with chronic heart failure: Prospective international cohort study // *PLoS One*. 2021. V. 16 (5). E 0250931.
13. Riegel B., Lee S., Hill J., et al. Patterns of adherence to diuretics, dietary sodium and fluid intake recommendations in adults with heart failure // *Heart Lung*. 2019. V. 48. P. 179–185.
14. Van der Wal M. H. L., van Veldhuisen D. J., Veeger N. J. G. M., Rutten F. H., Jaarsma T. Compliance with non-pharmacological recommendations and outcome in heart failure patients // *European Heart Journal*. 2010. V. 31 (12). P. 1486–1493.

Сведения о соавторах:

Бабашева Гаянэ Гамлетовна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»

Адрес: 355017, Ставропольский край, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310.

E-mail: babasheva.gayana@yandex.ru.

Тел.: 890546540001.

Абдуллаев Алигаджи Абдуллаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии, кардиологии и общеврачебной практики ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 367000, Республика Дагестан, г. Махачкала, пл. Ленина, 1.

E-mail: aligadzhia@yandex.ru.

Тел.: +7 903 4997614.

Чамсутдинов Наби Умматович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 367000, Республика Дагестан, г. Махачкала, пл. Ленина, 1

E-mail: nauchdoc60@mail.ru

Тел.: +7 960 4094661.

Маммаев Сулейман Нурагатович – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 367000, Республика Дагестан, г. Махачкала, пл. Ленина, 1.

E-mail: hepar-sul-dag@mail.ru.

Тел.: +7 989 8829618.

Анопченко Алёна Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 355017, Ставропольский край, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310.

E-mail: a.anopchenko@mail.ru.
Тел.: +7 918 7449505.

Александрова Ольга Алексеевна – ассистент кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 355017, Ставропольский край, г. Ставрополь, ул. Мира, д.310.

E-mail: aleksandrovaolga26@mail.ru.
Тел.: +7 988 7603941.

Знаменская Илона Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский уни-

верситет»; заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ СК «Краевой клинический кардиологический диспансер».

Адрес: 355017, Ставропольский край, г. Ставрополь, ул. Мира, д.310.

E-mail: stoyana2010@yandex.ru.
Тел.: +7 890 34190143.

УДК 616.72-007.248-06:616.98:578.834.1

Серия клинических случаев развития артрита, ассоциированного с SARS-CoV-2**А.К. Карибова, Ф.С. Мамедов, М.Т. Кудаяев, Л.Х. Гаджиева**

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

Резюме

В литературе описано большое количество случаев дебюта аутоиммунных заболеваний, ассоциированных с COVID-19. Однако истинная распространённость последних до конца неизвестна. В данной статье представлены три клинических случая развития ревматологических заболеваний после перенесенной коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: постковидный артрит, исходы COVID-19, аутоантитела при COVID-19, Long-ковид.

A series of clinical cases of arthritis development associated with SARS-CoV-2**A.K. Karibova, F.S. Mamedov, M.T. Kudaev, L.Kh. Gadzhieva**

FSBEI HE "Dagestan State Medical University", Makhachkala

Summary

The literature describes a large number of cases of the debut of autoimmune diseases associated with COVID-19. However, the true prevalence of the latter not fully known. This article presents three clinical cases of the development of rheumatological diseases after coronavirus infection.

Keywords: post-Covid arthritis, COVID-19 outcomes, autoantibodies in COVID-19, Long-Covid.

В настоящее время достоверных данных о распространенности развития аутоиммунных (АИЗ) и аутовоспалительных (АВЗ) заболеваний на фоне перенесенной инфекции SARS-CoV-2 нет [1]. Множество научных трудов основаны на описании серии случаев развития АИЗ и АВЗ, ассоциированных с COVID-19, при этом также нет данных о предикторах развития данных заболеваний [2, 3]. Известно, что в течение 3-15 мес. после перенесенной коронавирусной инфекции риск развития АИЗ на 43% выше, чем в популяции в целом, при этом у пациентов с ранее существовавшим АИЗ данный риск выше на 23% [8]. В связи с этим представляет большой интерес изучение вопроса распространенности ассоциированных с COVID-19 аутоиммунных заболеваний.

Впервые с аутоиммунными заболеваниями у больных с COVID-19 столкнулись педиатры, когда начали диагностировать у детей Синдром Кавасаки и синдром активации макрофагов [3]. Проведены разные ретроспективные исследования с большой когортой больных для оценки риска развития COVID-19-ассоциированных заболеваний. Так, Chang R. с соавторами было проведено исследование с включением 887 455 человек с подтвержденной COVID-19 и без нее, причем в группы не включались привитые от коронавирусной инфекции пациенты. Уже через 6 мес. было уста-

новлено, что заболеваемость АИЗ в группе с COVID-19 была значимо выше по сравнению с контрольной группой. У пациентов, перенесших COVID-19, верифицировались: ревматоидный артрит, системная красная волчанка, васкулиты, воспалительные заболевания кишечника, сахарный диабет 1 типа [4]. В других исследованиях также доказан риск увеличения АИЗ в группе пациентов с лабораторно-подтвержденной коронавирусной инфекцией, при этом четкой связи с возрастом или полом не выявлено [5, 8, 10]. Интерес к коронавирусной инфекции, несмотря на отмену статуса пандемии, только растет. Особый интерес представляют осложнения, связанные с коронавирусной инфекцией, выявление аутоантител, истинное значение которых так же, как и длительность персистенции, в настоящее время неизвестно. У пациентов ранее описывались случаи развития тромбоэмболических осложнений, положительные титры антифосфолипидных антител. Возникновение аутоантител, вероятнее всего, связано не только с теорией молекулярной мимикрии, но также и перемещением эпитопов. Так у больных, у которых были выявлены антифосфолипидные антитела, положительный результат четко ассоциировался с тяжестью течения заболевания [7]. В 19% случаев у пациентов с тяжелым течением COVID-19 выявлялись антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA), в то время как распространенность данных антител в группе с легким течением коронавирусной инфекции, по сравнению с группой здоровых, значимо не отличалась. Данные ANCA имели атипичное цитоплазматическое свечение, не характерное для антител, выявляемых при васкулитах [9].

Для корреспонденции:

Карибова Аида Калимулаховна – аспирант кафедры терапии ФПК И ППС, заведующая отделением ревматологии ГБУ РД ГКБ, ГВС-ревматолог МЗ РД.

Адрес: 367000, Республика Дагестан, г. Махачкала, ул. Лаптиева, 89.

E-mail: solomon687@gmail.com.

Тел: +7 963 4000937.

Статья поступила 25.12.2023 г., принята в печать 29.02.2024 г.

В постковидном периоде сообщалось об увеличении заболеваемости артритом. По данным ретроспективного исследования, проведенного в Колумбии с большой выборкой пациентов для оценки увеличения заболеваемости артритами, было установлено, что в популяции 51-60 лет значимо увеличивался риск развития артрита. Также отмечались различия по гендерному признаку, ревматоидный артрит чаще выявлялся у лиц женского пола [6].

За период с 2022 года по 2023 год под нашим наблюдением в Государственном бюджетном учреждении Республики Дагестан «Городская клиническая больница» (ГБУ РД ГКБ) оказались 3 пациента, перенесших коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2. В трех случаях из них имело место развитие аутоиммунных заболеваний. Ниже представлены клинические данные этих наблюдений.

Наблюдение 1. Пациентка Н., 1961 г.р. (61 год), в сентябре 2022 г. перенесла коронавирусную инфекцию с двусторонней пневмонией – КТ-2. Инфекция SARS-CoV-2 подтверждена ПЦР. Состояние оценивалось как средней степени тяжести, таргетная терапия в ковидном стационаре не применялась. В ноябре 2022 г. начала отмечать боли в местах крепления сухожилий, в области плечевых, локтевых суставов. Боли воспалительного ритма в области лучезапястных суставов. Пациентка обратилась к ревматологу по месту прикрепления, проведены лабораторные тесты, обращали на себя внимание нормальные показатели СОЭ и СРБ, однако у пациентки антитела к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП) при норме менее 20 МЕ/мл достигали 43 МЕ/мл.

Ввиду клинических проявлений и положительного АЦЦП, пациентке *установлен диагноз:* Ревматоидный артрит, серопозитивный по АЦЦП, очень ранняя клиническая фаза, DAS 28-4,2 (умеренная активность). Назначена базисная терапия: метотрексат 10 мг/нед. В феврале 2023 г. пациентка повторно госпитализирована в отделение ревматологии, на момент осмотра – те же жалобы, однако начала отмечать периодические боли в нижней части спины смешанного ритма. Проведены повторные иммунологические тесты, АЦЦП и ревматоидный фактор (РФ) - отрицательный, СОЭ – 15 мм/час, СРБ – 3 мг/л. Пациентке, ввиду появления болевого суставного синдрома, de-novo выполнена рентгенография крестцово-подвздошного сустава (КПС), где описан двусторонний сакроилиит I-II степени. Направлена на МРТ КПС, в режиме T2 с жироподавлением выявлен отек костного мозга слева и субхондральный склероз (рис. 1). Пациентка направ-

лена на дообследование, выявлена серопозитивность по HLA-B27 антигену, также пациентка самостоятельно пересдала АЦЦП, где вновь выявлены высокие титры, на момент проведения исследования АЦЦП – 98 МЕ/мл. По результатам проведенных исследований скорректирован диагноз, установлен: Аксиальный спондилоартрит (АСпА). Пациентке была отменена терапия метотрексатом, ввиду развития побочных эффектов (язвы в ротовой полости, тошнота), назначена базисная терапия с применением таблетированного сульфасалазина с доведением до терапевтической дозы 2 г/сутки. На фоне регулярного приема в течение 2 месяцев данной терапии у пациентки сохранялся болевой синдром. Пациентка периодически принимала коротким курсом метипред в таблетках до 12 мг/сутки. На фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (кеторол, нимесил, целебрекс) отмечала кризовое повышение артериального давления.

Ввиду сохранения болевого суставного синдрома, неэффективности проводимой терапии, пациентка направлена на госпитализацию в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва). При проведении лабораторных исследований также отмечались нормальные показатели СОЭ и СРБ. Пациентке проведен МРТ-контроль КПС, где выявлен хронический двусторонний сакроилиит (рис. 2-3). Пациентке проведен консилиум, в ходе которого было принято решение о переводе пациентку на генно-инженерную биологическую терапию (ГИБТ). *Выписана с диагнозом:* АСпА, развернутая стадия, HLA-B27, подтвержденный двусторонний сакроилиит, рентгенологическая стадия по Келлгрэну I-II, с внеаксиальными проявлениями (энтезиты, плантарный фасциит).

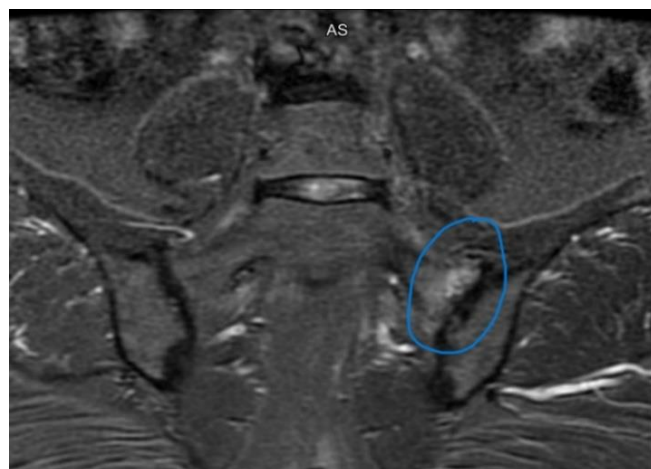


Рис 1. Пациентка Н, 61 год. Магнитно-резонансная томография крестцово-подвздошного сустава. Отек костного мозга, слева. Субхондральный склероз

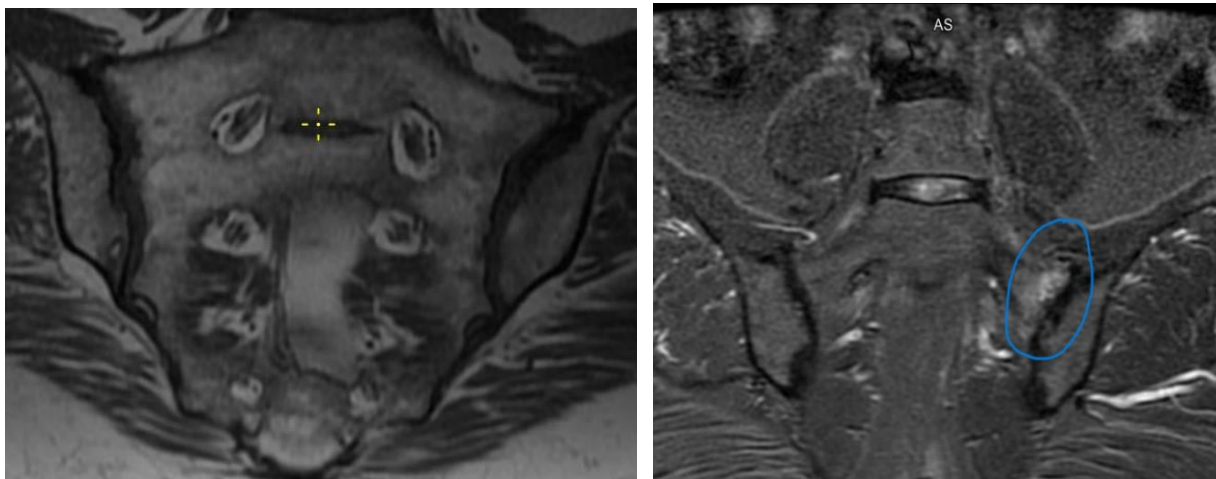


Рис. 2-3. Пациентка Н, 61 год. Магнитно-резонансная томография крестцово-подвздошного сустава. Признаки хронического сакроиита. Сохраняется активное воспаление в левом крестцово-подвздошном суставе

Наблюдение 2. Пациентка Я., 2003 г.р. (19 лет). Обратилась на консультативный прием к ревматологу с жалобами на боли воспалительного ритма в области локтевых, коленных и голеностопных суставов. Ограничения объема движений в них нет. Утренняя скованность до 2-х часов. Из анамнеза известно, что в январе 2022 г. перенесла коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, ПЦР подтвержденной, легкой степени тяжести. Через месяц начала отмечать боли и отечность локтевых и голеностопных суставов. На фоне приема НПВП отмечала положительную динамику. В марте появилась макуло-папулезная сыпь по всему телу, пациентка проконсультирована аллергологом, назначены антигистаминные препараты, со слов больной – без эффекта. Через 2 недели кожные высыпания самостоятельно регрессировали. С середины марта 2022 г. начала отмечать деформацию межфаланговых суставов, ограничение объема движений в них, умеренный болевой синдром в лучезапястных суставах. Ввиду усиления суставного синдрома, обратилась к ревматологу по месту жительства в г. Екатеринбург, где, учитывая анамнез заболевания, пациентке назначены следующие лабораторные исследования: антинуклеарный фактор (АНФ), АЦЦП, РФ, иммуноблот АНА. Данных острофазовых тестов в амбулаторной карте пациента нет. Результат в указанных выше исследованиях в пределах референсных значений.

Пациентке установлен диагноз: Реактивный артрит, ассоциированный с SARS-CoV-2. Назначена терапия таблетированным метипредом 8 мг/сутки на три месяца, после чего препарат был отменен. На фоне терапии отмечала выраженное улучшение состояния, с полным купированием суставного синдрома. В июле 2022 г. начала отмечать ухудшение по суставному синдрому, с утренней скованностью до обеда, повышением температуры до субфебрильных цифр. Пациентка на момент

обострения находилась в Республике Дагестан. Обратилась к ревматологу в коммерческий медицинский центр. Коррекция диагноза не проведена. Назначена терапия глюкокортикостероидами (ГКС) с применением дексаметазона по следующей схеме: 28 мг – 3 дня, 12 мг – 3 дня, 8 мг – 3 дня, 4 мг – 3 дня, с последующей отменой препарата. На 10-й день после отмены ГКС вновь начала отмечать усиление болевого суставного синдрома, повышение температуры до фебрильных цифр. Пациентка была госпитализирована в отделение ревматологии ГБУ РД ГKB (Махачкала) для уточнения диагноза и подбора терапии. Отмечались следующие изменения в лабораторных тестах: СОЭ – 45 мм/час, СРБ – 63 мг/л, РФ и АЦЦП – в пределах референсных значений, АНФ – 1:320 (ядерный тип свечения АС-2,4). Рентгенография кистей – околосуставной остеопороз (рис. 4а). Рентгенография крестцово-подвздошного сустава – без особенностей (4б).

Учитывая клинические проявления в дебюте заболевания, а именно такие проявления, как: сыпной элемент, суставной синдром и фебрильная лихорадка, пациентке проведен консилиум с ГБУЗ ГKB N52 ДЗМ (Москва). **Установлен диагноз:** Ревматоидный артрит, серонегативный по РФ и АЦЦП, ранняя клиническая фаза, Das 28- 6,2 (высокая активность). Назначена базисная терапия: метотрексат тб/15 мг/неделю. Коррекция дозы проводилась каждые 2 недели, с доведением до 20 мг/неделю. В течение 5 недель, на фоне регулярного приема метотрексата, у пациентки отмечалась положительная динамика, с уменьшением острофазовых тестов, на момент повторной консультации: СОЭ – 30 мм/час, СРБ – 25 мг/л. Утренняя скованность до 2-х часов. В настоящее время пациентка продолжает назначенную терапию.

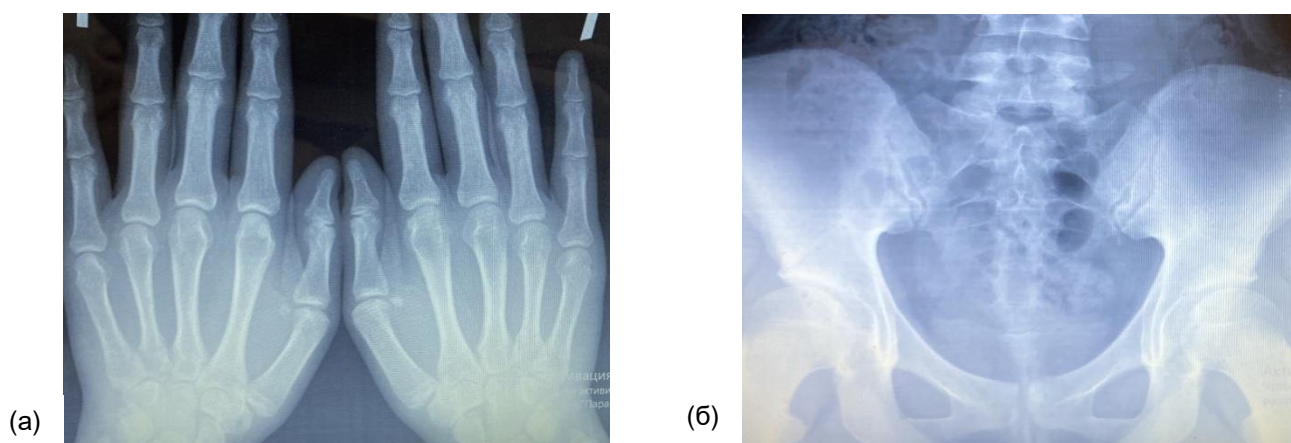


Рис. 4. Пациентка Я., 19 лет. Рентгенография кистей (а) – околоуставной остеопороз и крестцово-подвздошного сустава (б) – без особенностей.

Наблюдение 3. Пациент И., 1956 г.р. (67 лет), в январе 2022 г. находился на стационарном лечении с подтвержденной ПЦР COVID-19, двусторонней пневмонией, КТ-3. Состояние оценивалось как тяжелое. В лабораторных тестах отмечались нарастание СОЭ до 49 мм/час, СРБ – 65 мг/л, SpO₂ – 92%. Также обращало на себя внимание развитие полисерозита. Пациенту во время стационарного лечения по поводу коронавирусной инфекции была также проведена терапия с использованием ингибиторов интерлейкина 6 (иИЛ6)- Илсира 162 мг N2. Через 2 недели после выписки из стационара начал отмечать боли в области лучезапястных и голеностопных суставов с ограничением объема движений в них. Утренняя скованность до обеда. Пациент был направлен на госпитализацию в ГБУ РД РКБ им. А.В.Вишневого, пациенту был установлен диагноз: Постковидный синдром. Назначены НПВП: аэртал 100 мг 2 раза в сутки, 2 недели. На фоне данной терапии эффекта не отмечал. Со слов, начал отмечать ухудшение состояния, ввиду нарастания болевого суставного синдрома, утренней скованности до вечера, полного ограничения объема движений в лучезапястных суставах (невозможность согнуть и разогнуть пальцы кистей). Пациент повторно обратился к ревматологу по месту жительства. Выполнены лабораторные исследования на РФ и АЦЦП, а также общеклинические методы исследования (ОАК, БхАК). Ввиду нарастания титра СОЭ – 45 мм/час, СРБ – 89 мг/л пациент направлен на госпитализацию в ГБУ РД ГКБ. На момент госпитализации: СОЭ – 35 мм/час, СРБ – 85 мг/л, РФ – 8 МЕ/мл (N 0-15 МЕ/мл), АЦЦП – 0 МЕ/мл (N 0-5 МЕ/мл); выполнены также рентгенография КПС и кистей, по данным исследованиям объективных данных за артрит не выявлено. АНФ – 1:600 (ядерный тип свечения АС-2,4). Пациенту была проведена телемедицинская консультация с ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой, установлен диагноз: Рев-

матоидный артрит, серонегативный по РФ и АЦЦП, ранняя клиническая фаза, DAS – 28-6,0 (высокая активность) Назначена базисная терапия препаратом метотрексат 15 мг/нед. В настоящее время пациент продолжает принимать базисную терапию.

Таким образом, в приведенных трех клинических случаях отмечается четкая связь между развитием суставного синдрома и перенесенной коронавирусной инфекции. Все три случая являются разнородными по течению коронавирусной инфекции, у пациентов была разная тяжесть течения COVID-19 от легкой до тяжелой, с применением ингибиторов ИЛ-6. Также имеются гендерные и возрастные различия. При описывании клинических случаев у всех пациентов выполнялся анализ амбулаторной карты с целью исключения ранее существовавшего артрита, однако в первом и в третьем случае пациенты амбулаторно наблюдались у ревматолога с диагнозами: остеоартроз. Жалоб, характерных для РА и АСпА, не выявлено. Пациентка Я. проходила исключительно профилактические осмотры в университете, на учете у специалистов не состояла. Пациенты в дебюте заболевания наблюдались преимущественно с постковидным синдромом. Однако назначение НПВП коротким курсом и ГКС не имело результата. Более того, отмечалось прогрессирование по суставному синдрому и по лабораторным показателям, в том числе по острофазовым тестам. В первом клиническом случае мы видим четкие структурные изменения в КПС, в последующих случаях структурных изменений не выявлено, вероятнее всего, это связано с тем, что от дебюта заболевания до проведенной рентгенографии прошло менее 1 года. У всех пациентов отмечается длительное персистирование суставных жалоб с эффективностью от проводимой базисной терапии, что выходит за рамки постковидного синдрома.

Литература

1. Чамсутдинов Н. У., Абдулманапова Д. Н. Диагностика и лечение COVID-19 и атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2 // Вестник ДГМА. 2020. № 2 (35). С. 40-61.
2. Чамсутдинов Н. У., Абдулманапова Д. Н. Поражение органов пищеварения у пациентов с COVID-19 // Вестник ДГМА. 2020. № 4 (37). С.63-73
3. Чамсутдинов Н. У., Абдулманапова Д. Н. Мульти-системный воспалительный синдром у пациентки с COVID-19: случай из практики терапевта // Вестник ДГМА. 2021. № 1 (38). С.47-54.
4. Chang R., Chen T., Wang S. I. et al. Risk of autoimmune diseases in patients with COVID-19: A retrospective cohort study // EClinical Medicine. 2023. V. 56. P. 1-13.
5. Gracia-Ramos A.E., Martin-Nares E., Hernández-Molina G. New onset of autoimmune diseases following COVID-19 diagnosis // Cells. 2021. V. 10. P. 1-19.
6. Juan S. M., Enrique A. M., Juan C. S. et al. Increased incidence of rheumatoid arthritis after COVID-19 // Autoimmunity Reviews. 2023. V. 22. P. 1568-9972.
7. Lee S. J., Yoo T., Ha J. W. et al. Prevalence, clinical significance, and persistence of autoantibodies in COVID-19 // Virol J. 2023. V. 20. P. 1-8.
8. Sharma C., Ganigara M., Galeotti C. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison // Nat. Rev. Rheumatol. 2021. V. 17. P. 731–748.
9. Taeschler P., Cervia C., Zurbuchen Y. et al. Autoantibodies in COVID-19 correlate with antiviral humoral responses and distinct immune signatures // Allergy. 2022. V. 77. P. 2415–2430.
10. Tesch F., Ehm F., Vivirito A. et al. Incident autoimmune diseases in association with SARS-CoV-2 infection: a matched cohort study // Clin. Rheumatol. 2023. V. 42 (10). P. 2905-2914.
- from the practice of a therapist] // Vestnik DGMA. 2021. № 1 (38). S.47-54.
4. Chang R., Chen T., Wang S. I. et al. Risk of autoimmune diseases in patients with COVID-19: A retrospective cohort study // EClinical Medicine. 2023. V. 56. P. 1-13.
5. Gracia-Ramos A. E., Martin-Nares E., Hernández-Molina G. New onset of autoimmune diseases following COVID-19 diagnosis // Cells. 2021. V. 10. P. 1-19.
6. Juan S. M., Enrique A. M., Juan C. S. et al. Increased incidence of rheumatoid arthritis after COVID-19 // Autoimmunity Reviews. 2023. V. 22. P. 1568-9972.
7. Lee S. J., Yoo T., Ha J. W. et al. Prevalence, clinical significance, and persistence of autoantibodies in COVID-19 // Virol J. 2023. V. 20. P. 1-8.
8. Sharma C., Ganigara M., Galeotti C. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison // Nat. Rev. Rheumatol. 2021. V. 17. P. 731–748.
9. Taeschler P., Cervia C., Zurbuchen Y. et al. Autoantibodies in COVID-19 correlate with antiviral humoral responses and distinct immune signatures // Allergy. 2022. V. 77. P. 2415–2430.
10. Tesch F., Ehm F., Vivirito A. et al. Incident autoimmune diseases in association with SARS-CoV-2 infection: a matched cohort study // Clin. Rheumatol. 2023. V. 42 (10). P. 2905-2914.

References

1. Chamsutdinov N. U., Abdulmanapova D. N. Porazhenie organov pishhevareniya u pacientov s COVID-19 [Diagnosis and treatment of COVID-19 and atypical pneumonia caused by SARS-CoV-2] // Vestnik DGMA. 2020. № 4 (37). S.63-73
2. Chamsutdinov N. U., Abdulmanapova D. N. Diagnostika i lechenie COVID-19 i atipichnoj pnevmonii, vy`zvannoj SARS-CoV-2 [Damage to the digestive organs in patients with COVID-19] // Vestnik DGMA. 2020. № 2 (35). S. 40-61.
3. Chamsutdinov N. U., Abdulmanapova D. N. Mul'tisistemny`j vospalitel'ny`j sindrom u pacientki s COVID-19: sluchaj iz praktiki terapevta [Multisystem inflammatory syndrome in a patient with COVID-19: a case

Сведения о соавторах:

Мамедов Ферзи Султанович – студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 367012, Республика Дагестан, г. Махачкала, ул. Гагарина, 5-й тупик, д. 20.

Е-mail: zaynal.zaynalov@mail.ru.

Тел: +7 928 5110561.

Кудаев Магомед Тагирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 367000, Республика Дагестан, г. Махачкала, ул. Пирогова, 3.

Е-mail: kudaev54@mail.ru.

Тел.: +7 892 89376169.

Гаджиева Лайла Хидириевна – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по лечебной части ГБУ РД «Городская клиническая больница».

Адрес: 367000, Республика Дагестан, г. Махачкала, ул. Лаптиева, 89.

Е-mail: lailagadjieva@yandex.ru.

Тел.: +7 896 04094362.

УДК 616.3:612.018:612.3:615.327

Лептиновый механизм метаболического действия питьевой бальнеотерапии**А.Е. Шкляев, А.А. Шутова, О.А. Григорьева, Д.Д. Казарин**

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Ижевск

Резюме

Обследовано 57 пациентов с постпрандиальным дистресс-синдромом (ПДС), 57 – с синдромом боли в эпигастрии (СБЭ) и 56 – здоровых, исходно не отличавшихся по концентрации лептина в крови. После питьевого теста уровень лептина у здоровых достоверно не изменился, при ПДС увеличился с 0,10 [0,00; 0,50] нг/мл до 0,10 [0,10; 0,70] нг/мл, при СБЭ – с 0,10 [0,10; 0,30] нг/мл до 0,20 [0,10; 1,00] нг/мл. Прием 200 мл среднеминерализованной минеральной воды (МВ) уменьшил уровень лептина у здоровых до 0,10 [0,10; 0,20] нг/мл, при СБЭ – увеличил до 0,20 [0,20; 0,60] нг/мл, при ПДС – не изменил. Прием 200 мл маломинерализованной МВ увеличил концентрацию лептина при СБЭ до 0,20 0,18 [0,18; 0,30] нг/мл, при ПДС и у здоровых – не изменил. Выявленные особенности лептинового механизма действия минеральных вод необходимо учитывать при разработке схем питьевой бальнеотерапии.

Ключевые слова: лептин, минеральная вода, метаболическое действие, постпрандиальный дистресс-синдром, синдром боли в эпигастрии.

Leptinous mechanism of the metabolic action of drinking balneotherapy**A.E. Shklyayev, A.A. Shutova, O.A. Grigorieva, D.D. Kazarin**

FSBEI HE "Izhevsk State Medical Academy" MH RF, Izhevsk

Summary

We examined 57 patients with postprandial distress syndrome (PDS), 57 with epigastric pain syndrome (EPS) and 56 healthy ones, who initially did not differ in blood leptin concentrations. After the drinking test the leptin level in healthy people did not change significantly; at PDS it increased from 0.10 [0.00; 0.50] ng/ml to 0.10 [0.10; 0.70] ng/ml, with EPS - from 0.10 [0.10; 0.30] ng/ml to 0.20 [0.10; 1.00] ng/ml. Taking 200 ml of medium-mineralized mineral water (MW) reduced leptin levels in healthy people to 0.10 [0.10; 0.20] ng/ml, with EPS – increased to 0.20 [0.20; 0.60] ng/ml, with PDS – did not change. Taking 200 ml of low-mineralized MW increased the leptin concentration in EPS to 0.20 0.18 [0.18; 0.30] ng/ml, with PDS and in healthy people – did not change. The identified features of the leptin mechanism of action of mineral waters must be taken into account when developing drinking balneotherapy regimens.

Keywords: leptin, mineral water, metabolic effect, postprandial distress syndrome, epigastric pain syndrome.

Введение

Питьевая бальнеотерапия широко используется при патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и нарушениях обмена веществ [4, 9, 12]. Проведенные курортологами исследования позволили установить, что питьевые минеральные воды (МВ) оказывают не только непосредственное действие на организм (контактно и быстро, прежде всего, на пищеварительную систему), но и опосредованное, за счет изменения секреции гормонов [1, 2]. Прием МВ воздействует на секрецию гормонов, регулирующих гастроинтестинальную моторику и метаболические процессы [13]. Благодаря курсовой бальнеотерапии формируются долговременные адаптационные реакции, приближающие организм к физиологическому уровню функционирования [6].

Исследования последних лет убедительно свидетельствуют о перспективности применения питьевых МВ для лечения и профилактики метаболических нарушений [1].

Нейрогуморальная регуляция определяет эффективность процессов обеспечения пластическими и энергетическими ресурсами всех органов и систем организма [8]. Благодаря метаболическим и нервным сигналам, генерируемым желудочно-кишечным трактом (ЖКТ) и жировой тканью, с последующей их интеграцией в головном мозге возникают чувства сытости и голода [5]. Основными регуляторами аппетита являются гормональные пептиды грелин и лептин [7, 19]. Важная роль грелина в возникновении гастроэнтерологической симптоматики подтверждена ранее проведенными исследованиями [14], также имеются данные, уточняющие его значение в реализации орекси-генного действия МВ [13].

Лептин регулирует потребление пищи, массу тела, репродуктивную функцию, провоспалительные иммунные реакции, ангиогенез и липолиз [17, 20]. Уровень циркулирующего лептина зависит от массы жира в организме [15], при этом его секреция в подкожной жировой ткани выше, чем в вис-

Для корреспонденции:

Шкляев Алексей Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии, ректор ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России.

Адрес: 426034, Удмуртская Республика, город Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281.

E-mail: shklyaevalaksey@gmail.com.

Тел.: +7 912 4618767.

Статья поступила 05.01.2024 г., принята в печать 29.02.2024 г.

цераальной [16]. Его концентрация в крови снижается при голодании [18] и повышается после приема пищи, обеспечивая анорексигенное действие, предотвращающее развитие ожирения [16]. Нарушение пищевого поведения, сопряженное с увеличением концентрации лептина в крови, ведет к нарастанию гастроэнтерологической симптоматики у пациентов с функциональными расстройствами ЖКТ [10, 14].

Многофакторный механизм действия МВ создает определенные трудности в детализации его компонентов [11]. Важная роль в раскрытии саногенетических механизмов питьевой бальнеотерапии принадлежит сравнительным исследованиям, позволяющим уточнить влияние различных по составу и минерализации МВ на организм [13].

Цель исследования: уточнить роль лептина в реализации метаболического действия питьевых минеральных вод у здоровых и при функциональной диспепсии.

Материал и методы

В исследовании приняло участие 170 человек обоего пола (мужчин – 22 (12,9%), женщин – 148 (87,1%)) в возрасте $21,29 \pm 0,14$ года, разделенных на 3 группы: пациенты с постпрандиальным дистресс-синдромом (ПДС) (57 человек, женщин – 50

(87,7%), мужчин – 7 (12,3%)), пациенты с синдромом боли в эпигастрии (СБЭ) (57 человек, женщин – 47 (82,5%), мужчин – 10 (17,5%)), практически здоровые (56 человек, женщин – 51 (91,1%), мужчин – 5 (8,9%)). Исследование проведено на базе ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России в 2023 году. У всех обследованных была исключена органическая патология ЖКТ. Верификация вариантов функциональной диспепсии осуществлялась согласно Римским критериям IV. Индекс массы тела находился в пределах нормы и составил в группе пациентов с ПДС – $22,76$ [19,20; 23,88] $\text{кг}/\text{м}^2$, с СБЭ – $23,23$ [19,33; 26,64] $\text{кг}/\text{м}^2$, здоровых – $21,91$ [20,58; 23,42] $\text{кг}/\text{м}^2$.

Концентрацию лептина в сыворотке крови в первый день исследования определяли натощак (после восьмичасового голодания) и после водной нагрузки в питьевом тесте (прием негазированной питьевой воды комнатной температуры до чувства полного насыщения), а также после приема внутрь 200 мл негазированной питьевой МВ санаториев «Ува» (во второй день) и «Металлург» (в третий день). Температура МВ составляла $20\text{-}25^\circ\text{C}$, бальнеологические формулы представлены ниже. Уровень лептина в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. Все обследованные дали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Бальнеологическая формула минеральной воды «Увинская»:

SO492
M 7,3 ----- pH 7,8
Na + K/78 Ca 14

Бальнеологическая формула минеральной воды санатория «Металлург»:

Cl 49 (HCO₃+CO₃) 28 SO₄ 23
M 1,6 ----- pH 8,9
(Na+K) 98 Ca 1 Mg 1

Статистический анализ осуществлялся с помощью пакета Statistika v 13. Поскольку совокупность количественных результатов не подчинялась закону нормального распределения, что определялось по критерию Колмогорова-Смирнова, достоверность различий определялась по U-критерию Манна-Уитни для независимых выборок и T-критерию Вилкоксона для связанных выборок. Количественные данные представлены в виде медианы первого и третьего квартилей (Me [Q1;Q3]). Различия считались статистически значимыми при величине $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

По данным проведенного питьевого теста, средний объем водной нагрузки до достижения чувства полного насыщения в группе здоровых составил $600,0$ [400,0; 800,0] мл, пациентов с ПДС – $600,0$ [600,0; 1200,0] мл, пациентов с СБЭ – $800,0$ [600,0; 1800,0] мл. Значительную дисперсию объемов можно связать с широким диапазоном анатомо-физиологической нормы, характерной для верхних отделов ЖКТ. С целью уточнения метаболического действия питьевой и минеральных вод проведена оценка уровня лептина в сыворотке крови участников исследования исходно, после выполнения питьевого теста и после однократного приема оцениваемых МВ (таблица).

Концентрация лептина в сыворотке крови, нг/мл (Ме [Q1;Q3])

	Исходно	После питьевого теста	После приема МВ «Увинская»	После приема МВ санатория «Металлург»
Здоровые	0,15 [0,10; 0,30]	0,10 [0,10; 0,20]	0,10 [0,10; 0,20]	0,10 [0,10; 0,30]
p (в сравнении с исходным уровнем)		0,091	0,007	0,180
Пациенты с ПДС	0,10 [0,00; 0,50]	0,10 [0,10; 0,70]	0,20 [0,20; 0,20]	0,18 [0,10; 0,20]
p (в сравнении с исходным уровнем)		0,000	0,491	0,491
Пациенты с СБЭ	0,10 [0,10; 0,30]	0,20 [0,10; 1,00]	0,20 [0,20; 0,60]	0,18 [0,18; 0,30]
p (в сравнении с исходным уровнем)		0,000	0,000	0,000
p (между пациентами с ПДС и здоровыми)	0,113	0,301	0,000	0,650
p (между пациентами с СБЭ и здоровыми)	0,468	0,000	0,007	0,000
p (между пациентами с ПДС и СБЭ)	0,270	0,001	0,001	0,000

Примечание: p – достоверность разницы

Концентрация лептина в крови натощак у обследованных всех трех групп не имела статистически значимых отличий с учетом сопоставимых значений индекса массы тела, подтверждая определяющую для уровня лептинемии роль массы жировой ткани в организме [14]. Динамика содержания гормонов в крови служит интегральным показателем физиологической стресс-реакции питьевого воздействия в условиях однократного приема минеральных вод различного состава, давая возможность определения степени их лечебно-профилактического действия [6]. Известно, что прием пищи сопровождается повышением секреции лептина, а при голодании его уровень в сыворотке крови и экспрессия кодирующего его гена в адипоцитах снижаются [3]. Водная нагрузка до появления чувства полного насыщения в группе здоровых привела к статистически не значимой тенденции к уменьшению уровня лептина в крови, очевидно, связанному с возникающей гемодилюцией и, как следствие, снижением гликемии, что модулирует состояние голодания. У пациентов с функциональной диспепсией после питьевого теста концентрация лептина в крови статистически значимо увеличилась, более выражено в группе страдающих СБЭ. Возможно, такая реакция связана с наличием у них висцеральной гиперчувствительности (основной патогенетический механизм при СБЭ) в ответ на нагрузку объемом, что ведет к преобладанию эффектов механического воздействия на желудок над метаболическими стимулами.

Направленность изменений концентрации лептина в крови (уменьшение) после приема 200 мл среднеминерализованной МВ «Увинская» в группе здоровых была аналогична таковой в питьевом тесте, при этом достигнув уровня статистической значимости. У пациентов с СБЭ уровень лептинемии увеличился не менее значимо, чем при существенно большей водной нагрузке в питьевом тесте, что свидетельствует о значимости минерального состава воды на фоне имеющейся у них висцеральной

гиперчувствительности. У пациентов с ПДС достоверных изменений концентрации лептина в крови не произошло, очевидно, в связи с небольшой нагрузкой объемом (200 мл), которая не привела к существенному растяжению желудка даже на фоне имеющегося у них нарушения релаксационной аккомодации как основного патогенетического механизма.

После приема 200 мл маломинерализованной МВ санатория «Металлург» в группе здоровых наблюдалась аналогичная питьевому тесту тенденция к уменьшению лептинемии, однако не достигающая уровня статистической значимости. При этом пациенты с СБЭ продемонстрировали достоверное увеличение концентрации лептина в крови, очевидно, подтверждая наличие у них висцеральной гиперчувствительности как к нагрузке объемом, так и к ионному составу воды. У пациентов с ПДС достоверных изменений уровня лептина в крови не произошло.

Учитывая разную выраженность динамики лептинемии при употреблении одинакового объема разных МВ, следует признать, что она зависит от их химического состава. Более минерализованная МВ «Увинская» обеспечила более существенную реакцию продуцирующих лептин адипоцитов жировой ткани у здоровых и пациентов с СБЭ, что подтверждается большей степенью статистической значимости возникших различий уровня лептинемии после ее приема между исходно сопоставимыми группами. При этом роль отдельных химических элементов в модуляции секреции лептина требует дальнейших исследований с использованием МВ различного состава и минерализации, а также оценки динамики его концентрации при курсовой бальнеотерапии. Для уточнения механизмов изменения секреции лептина необходимо учитывать динамику и других гормонов, поскольку его образование стимулируется инсулином и глюкокортикоидами [3], уровень которых меняется при приеме питьевых МВ [2].

Полученные результаты о влиянии водной нагрузки и приема питьевых МВ на уровень лептина подтверждают данные о физиологическом стрессогенном воздействии МВ при внутреннем приеме [6], уточняя механизм их метаболического действия, который важно учитывать при разработке схем питьевой бальнеотерапии. При этом динамика лептинемии под влиянием питьевых МВ зависит как от их минерализации, так и от функционального состояния гастродуоденальной зоны пациента.

Выводы

1. Лептиновый механизм играет важную роль в реализации метаболического действия питьевых минеральных вод.
2. Выраженность динамики лептинемии при приеме минеральной воды зависит от ее состава и минерализации.
3. При разработке схем питьевой бальнеотерапии с целью коррекции метаболического статуса пациента необходимо учитывать функциональное состояние его гастродуоденальной зоны

Литература

1. Бариева Ю. Б., Ботвинева Л. А., Кайсинова А. С. и др. Роль физических нагрузок и питьевых минеральных вод в профилактике и лечении абдоминального ожирения – основы метаболического синдрома // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2017. № 5. С. 228-233.
2. Ботвинева Л. А., Кайсинова А. С., Федорова Т. Е. и др. Питьевые минеральные воды в восстановительном лечении пациентов с метаболическим синдромом // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2018. № 1. С. 15-18.
3. Григорьева И. Н., Ямлиханова А. Ю. Роль гормонов пищевого поведения в развитии желчнокаменной болезни // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012. № 4. С. 43-48.
4. Ефименко Н. В., Кайсинова А. С., Чалая Е. Н. Бальнеотерапия в санаторно-курортном лечении и медицинской реабилитации кислотозависимых заболеваний // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2022. № 99 (3-2). С. 75-76.
5. Ефимцева Э. А., Челпанова Т. И. Пищевые волокна как модуляторы секреции гастроинтестинальных гормональных пептидов // Вопросы питания. 2021. № 90 (4). С. 20-35.
6. Иванчук М. Ю., Чалая Е. Н., Мухина С. Ю. и др. Метаболические эффекты минеральных вод // Медицинский вестник Юга России. 2012. № 3. С. 74-76.
7. Марьянович А. Т., Андреевская М. В. Единый механизм пептидной регуляции мозга и кишки // Российские биомедицинские исследования. 2020. №5 (1). С. 3-11.
8. Мусихина Е. А., Смелышева Л. Н., Сидоров Р. В., Кузнецов Г. А. Фактическое питание и компонентный состав тела у девушек с различными уровнями лептина и грелина // Вопросы питания. 2021. № 90 (6). С. 59-66.
9. Скворцов В. В., Луньков М. В., Кулинич А. В. и др. Минеральная вода как немедикаментозный способ в лечении синдрома раздраженного кишечника // Медицинский Совет. 2018. № 3. С. 70-77.
10. Федорин М. М., Ливзан М. А., Гаус О. В. Ассоциации лептина и адипонектина у больных синдромом раздраженного кишечника с избыточной массой тела и ожирением // Эффективная фармакотерапия. 2023. № 19 (8). С. 34-41.
11. Филимонов Р. М., Герасименко М.Ю. Минеральная вода как важный фактор нутритивной поддержки гомеостаза организма // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015. №8(120). С. 21-24.
12. Шкляев А. Е., Казарин Д. Д., Горбунов Ю. В. и др. Нефрологические аспекты бальнеотерапии минеральной водой «Увинская» при сахарном диабете 2-го типа // Кубанский научный медицинский вестник. 2019. № 26 (5). С. 87-95.
13. Шкляев А. Е., Казарин Д. Д., Григорьева О. А., Горбунов Ю. В. Грелиновый механизм орексигенного действия питьевых минеральных вод // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2023. № 2. С. 31-34.
14. Шкляев А. Е., Шутова А. А., Казарин Д. Д. и др. Характеристика пищевого поведения при функциональной диспепсии // Вопросы питания. 2022. № 91 (4). С. 74-82.
15. Crujeiras A. B., Carreira M. C., Cabia B. et al. Leptin resistance in obesity: an epigenetic landscape // Life Sciences. 2015. Vol. 140. P. 57-63.
16. Fain J. N., Madan A. K., Hiler M. L. et al. Comparison of the Release of Adipokines by Adipose Tissue, Adipose Tissue Matrix, and Adipocytes From Visceral and Subcutaneous Abdominal Adipose Tissues of Obese Humans // Endocrinology. 2004. Vol. 145, N 5. P. 2273-2282.
17. Farr O. M., Gavrieli A., Mantzoros C. S. Leptin Applications in 2015: What Have We Learned About Leptin and Obesity? // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes, Obes. 2015. Vol. 22, N 5. P. 353-359.
18. Fried S. K., Ricci M. R., Russell C. D., Laferrère B. Regulation of Leptin Production in Humans // J. Nutr. 2000. Vol. 130, N 12. P. 3127S-3131S.
19. Gribble F. M., Reiman F. Function and mechanisms of enteroendocrine cells and gut hormones in metabolism // Nat. Rev. Endocrinol. 2019. N 15 (4). P. 226-237.
20. Obradovic M., Sudar-Milovanovic E., Soskic S. et al. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication // Front Endocrinol. Lausanne. 2021. Vol. 12, N. 585887.

References

1. Barieva Yu.B., Botvineva L.A., Kajsinova A.S. et al. Rol' fizicheskikh nagruzok i pit'evykh mineral'nykh vod v profilaktike i lechenii abdominal'nogo ozhireniya - osnovy metabolicheskogo sindroma [The role of physical activity and drinking mineral waters in the prevention and treatment of abdominal obesity - the basis of metabolic syndrome] // Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitaciya. 2017. № 5. S. 228-233.
2. Botvineva L.A., Kajsinova A.S., Fedorova T.E. et al. Pit'evye mineral'nye vody v vosstanovitel'nom lechenii pacientov s metabolicheskim sindromom [Drinking mineral waters in the rehabilitation treatment of patients with metabolic syndrome] // Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitaciya. 2018. №1. S. 15-18.
3. Grigor'eva I.N., Yamlihanova A.Yu. Rol' gormonov pishchevogo povedeniya v razvitii zhelchnokamennoj bolezni [The role of nutritional hormones in the development of gallstone disease] // Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2012. № 4. S. 43-48.
4. Efimenko N.V., Kajsinova A.S., Chalaya E.N. Bal'neoterapiya v sanatorno-kurortnom lechenii i medicinskoj reabilitacii kislotozavisimyh zabolovanij [Balneotherapy in sanatorium-resort treatment and medical rehabilitation of acid-related diseases] // Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoy kul'tury. 2022. № 99(3-2). S. 75-76.

5. Efimceva E.A., Chelpanova T.I. Pishchevye volokna kak modulyatory sekrecii gastrointestinal'nyh gormonal'nyh peptidov [Dietary fiber as a modulator of the secretion of gastrointestinal hormonal peptides] // Voprosy pitaniya. 2021. № 90(4). S. 20-35.
6. Ivanchuk M.Yu., Chalaya E.N., Muhina S.Yu. et al. Metabolicheskie efekty mineral'nyh vod [Metabolic effects of mineral waters] // Medicinskij vestnik Yuga Rossii. 2012. №3. S. 74-76.
7. Mar'yanovich A.T., Andreevskaya M. V. Edinyj mekhanizm peptidnoj regulyacii mozga i kishki [A unified mechanism of peptide regulation of the brain and gut] // Rossijskie biomedicinskie issledovaniya. 2020. № 5(1). S. 3-11.
8. Musihina E. A., Smelysheva L. N., Sidorov R. V., Kuznetsov G. A. Fakticheskoe pitanie i komponentnyj sostav tela u devushek s razlichnymi urovnjami leptina i grelina [Actual nutrition and body composition in girls with different levels of leptin and ghrelin] // Voprosy pitaniya. 2021. №90(6). S. 59-66.
9. Skvorcov V.V., Lun'kov M.V., Kulinich A.V. et al. Mineral'naya voda kak nemedikamentoznyj sposob v lechenii sindroma razdrzhenogo kishhechnika [Mineral water as a non-drug method in the treatment of irritable bowel syndrome] // Medicinskij Sovet. 2018. №3. S. 70-77.
10. Fedorin M.M., Livzan M.A., Gaus O.V. Associacii leptina i adiponektina u bol'nyh sindromom razdrzhenogo kishhechnika s izbytochnoj massoj tela i ozhireniem [Associations of leptin and adiponectin in patients with irritable bowel syndrome with overweight and obesity] // Effektivnaya farmakoterapiya. 2023. № 19(8). S. 34–41.
11. Filimonov R.M., Gerasimenko M.Yu. Mineral'naya voda kak vazhnyj faktor nutritivnoj podderzhki gomeostaza organizma [Mineral water as an important factor in nutritional support of body homeostasis] // Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2015. №8(120). S. 21-24.
12. Shklyayev A.E., Kazarin D.D., Gorbunov Yu.V. et al. Nefrologicheskie aspekty bal'neoterapii mineral'noj vodoj «Uvinskaya» pri saharanom diabete 2-go tipa [Nephrological Aspects of Balneotherapy with Uvinskaya Mineral Water in Patients with Type 2 Diabetes] // Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik. 2019. № 26(5). S. 87-95.
13. Shklyayev A.E., Kazarin D.D., Grigor'eva O.A., Gorbunov Yu.V. Ghrelinovyj mekhanizm oreksigenogo dejstviya pit'evyh mineral'nyh vod [Ghrelin mechanism of orexigenic effect of drinking mineral waters] // Zdorov'e, demografiya, ekologiya finno-ugorskih narodov. 2023. №2. S. 31-34.
14. Shklyayev A.E., Shutova A.A., Kazarin D.D. et al. Harakteristika pishchevogo povedeniya pri funkcional'noj dispepsii [Characteristics of eating behavior in functional dyspepsia] // Voprosy pitaniya. 2022. №91(4). S. 74-82.
15. Crujeiras A.B., Carreira M.C., Cobia B. et al. Leptin resistance in obesity: an epigenetic landscape // Life Sciences. 2015. Vol. 140. P. 57-63.
16. Fain J.N., Madan A.K., Hiler M.L. et al. Comparison of the Release of Adipokines by Adipose Tissue, Adipose Tissue Matrix, and Adipocytes From Visceral and Subcutaneous Abdominal Adipose Tissues of Obese Humans // Endocrinology. 2004. Vol. 145, №5. P. 2273-2282.
17. Farr O.M., Gavrieli A., Mantzoros C.S. Leptin Applications in 2015: What Have We Learned About Leptin and Obesity? // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes, Obes. 2015. Vol. 22, N 5. P. 353-359.
18. Fried S.K., Ricci M.R., Russell C.D., Laferrère B. Regulation of Leptin Production in Humans // J. Nutr. 2000. Vol. 130, №12. P. 3127S-3131S.
19. Gribble F.M., Reiman F. Function and mechanisms of enteroendocrine cells and gut hormones in metabolism // Nat. Rev. Endocrinol. 2019. № 15(4). P. 226-237.
20. Obradovic M., Sudar-Milovanovic E., Soskic S. et al. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication // Front Endocrinol. Lausanne. 2021. Vol. 12, № 585887.

Сведения о соавторах:

Шутова Анна Александровна – аспирант кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ.
 Адрес: 426034, Удмуртская Республика, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281.
 E-mail: annafirst3@mail.ru.
 Тел.: +7 950 1726179.

Григорьева Ольга Андреевна – аспирант кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ.
 Адрес: 426034, Удмуртская Республика, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281.
 E-mail: grigoreva_oa@sanmet.ru.
 Тел.: +7 909 0587784.

Казарин Даниил Дмитриевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ.
 Адрес: 426034, Удмуртская Республика, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281.
 E-mail: ddkazarin@mail.ru.
 Тел.: +7 912 4507971.

УДК 616-002.951.21

Медицинский озон в профилактике и лечении послеоперационных осложнений и рецидивов эхинококкоза печени. Экспериментально-клиническое исследование**Р.А. Койчужев**

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

Резюме

В работе представлен анализ результатов применения медицинского озона с целью профилактики и лечения послеоперационных осложнений цистного эхинококкоза печени. Целью настоящего исследования явилось улучшение результатов органосохраняющих методов оперативного лечения пациентов с эхинококкозом печени путем использования медицинского озона для обработки остаточных полостей после эхинококкэктомии. Исследование основано на экспериментальном обосновании методики местной озонотерапии при эхинококкозе печени, выполненном на 20 беспородных крысах и 27 лабораторных мышах и, результатах лечения 147 пациентов с неосложненным эхинококкозом печени, которым были выполнены операции с сохранением фиброзной капсулы в печени. В результате исследования установлено, что медицинский озон при многократной экспозиции не оказывает необратимого отрицательного воздействия на фиброзную капсулу, перикистозную ткань печени, желчные протоки. Озонированный физиологический раствор в мелкодисперсной взвеси с концентрацией озона 10 мг/л с экспозицией не менее 10 минут обладает приемлемым антипаразитарным и антисептическим эффектом, доказанном как в эксперименте, так и при клинических условиях.

Ключевые слова: цистный эхинококкоз, озонотерапия, антипаразитарная обработка, профилактика рецидива, рецидив эхинококкоза.

Medical ozone in the prevention and treatment of postoperative complications and recurrence of liver echinococcosis. Experimental and clinical research**R.A. Koychuev**

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

Summary

The paper presents an analysis of the results of the use of medical ozone for the prevention and treatment of postoperative complications of cystic echinococcosis of the liver. The aim of this study was to improve the results of organ-preserving methods of surgical treatment of patients with liver echinococcosis by using medical ozone to treat residual cavities after echinococcectomy. The study is based on the experimental substantiation of the technique of local ozone therapy for liver echinococcosis performed on 20 mongrel rats and 27 laboratory mice and the results of treatment of 147 patients with uncomplicated liver echinococcosis who underwent surgery to preserve the fibrous capsule in the liver. As a result of the study, it was found that medical ozone with repeated exposure does not have an irreversible negative effect on the fibrous capsule, pericystic liver tissue, and bile ducts. Ozonated saline solution in fine suspension with concentration.

Keywords: cystic echinococcosis, ozone therapy, antiparasitic treatment, prevention of suppuration, recurrence of echinococcosis.

Введение

Цистный эхинококкоз - распространенное паразитарное заболевание в ряде эндемичных регионов России [2, 6, 7, 18, 19]. Длительное латентное течение болезни и высокая миграция населения способствует тому, что лечение спорадических случаев эхинококкоза может стать серьезной проблемой [4, 5, 12, 13, 20]. В настоящее время ведущее место

среди проблем лечения цистного эхинококкоза печени занимает совершенствование оперативных методов и способов ликвидации остаточных полостей, профилактика инфекционно-воспалительных осложнений и рецидивов заболевания [3, 8, 9, 15]. Наиболее сложная проблема - рецидив заболевания. Патогенез рецидива эхинококкоза многогранен и существенное значение в его профилактике играют способы интраоперационного воздействия на зародышевые элементы, сохраняющиеся как правило, в перикисте [1]. Отдельные клинические наблюдения демонстрируют, что комплексное применение современных противорецидивных мероприятий могут приводить не столько к гибели зародышевых элементов - источников рецидивных кист, сколько к торможению их развития и отдалению рецидива заболевания [2, 15].

Для корреспонденции:

Койчужев Расул Абакарович – руководитель федерального аккредитационного центра ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, ассистент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России.

Адрес: 367000, г. Махачкала, площадь им. Ленина, 1.

E-mail: rasul_k78@mail.ru.

Тел.: +7 928 6700027.

Статья поступила 29.01.2024 г., принята в печать 29.02.2024 г.

Наряду с известными и клинически апробированными способами некоторые авторы при лечении пациентов с эхинококкозом печени предлагают обрабатывать резидуальную полость медицинским озоном, основываясь на данных высокого противомикробного и противопаразитарного эффекта и преимуществах удобства его применения [10, 11, 17].

Однако в литературе нет должного освещения вопросов применения медицинского озона для лечения пациентов с эхинококкозом печени. Методика находится в стадии разработки и не нашла еще широкого практического применения, недостаточно изучено патологическое влияние медицинского озона на паренхиму печени.

Цель исследования: улучшение результатов органосохраняющего оперативного лечения пациентов с эхинококкозом печени путем обработки остаточных полостей после эхинококкэктомии медицинским озоном.

Материал и методы

Исследование проведено в два этапа.

I этап – экспериментальная часть. Для оценки характера и степени воздействия озона на неповрежденные желчные протоки в эксперименте проведены исследования на 20 беспородных крысах обоего пола массой 200–250 г в двух группах. Методика эксперимента заключалась в следующем.

В основной группе животных ($n=10$) в желчный пузырь пункционно вводился озонированный физиологический раствор, подготовленный барбатируванием 200 мл флакона со стерильным физиологическим раствором при температуре 200° С в течение 15 мин озонкислородной смесью в концентрации 10 мг озона в 1 литре кислорода. В контрольной группе животных ($n=10$) в желчный пузырь вводился аналогичный объем физиологического раствора. Раствор вводился дважды с интервалом в 5 мин.

Для оценки острых микроморфологических изменений в стенках желчных путей при экспозиции на них озонированного физиологического раствора через 10 мин после повторного введения резецировали желчный пузырь, холедох и одну из долей печени (по 5 животных из каждой группы). Материал фиксировали в 8% формалине и после проводки заливали в парафино-восковые блоки, с последующей резкой на микротоме, окраской препаратов, после чего проводили гистологическое исследование и оценку изменений.

Для оценки поздних изменений в желчных протоках после воздействия на них озонированного физиологического раствора по 5 животных из каждой группы после двукратного введения раствора в желчные пути (как указано выше) животные выводились из наркоза и содержались в условиях вивария в течение 1 месяца. После этого, животные забивались и у них изымались те же органы для гистологического исследования.

Вторую экспериментальную модель воспроизводили на 27 белых нелинейных мышах обоего пола

массой до 30 г и возрастом не более 1 года. 15 мышей использовали для получения микроацефалоцист (зародышевых элементов цистного эхинококкоза, считающихся наиболее устойчивыми к сколецидным препаратам контактного действия). 12 мышей использовали для воспроизведения модели обсемененного эхинококкоза брюшной полости (постановки биологической пробы на способность обработанных зародышевых элементов вызывать гидатидный эхинококкоз).

Устойчивость зародышевых элементов к воздействию медицинского озона и обратимость развивающихся в них изменений изучена нами в эксперименте. Эксперименты ставили *in vitro* и *in vivo*. Для тестирования губительного действия озона на протосколексы эхинококка и микроацефалоцисты использовали осажденную взвесь зародышевых элементов из кисты, взятую во время операции у больных с солитарным эхинококкозом легкого. Микроацефалоцисты для экспериментов получали путем предварительного внутрибрюшного заражения белых мышей свежевзятым материалом (осадком) из эхинококковой кисты. Через 15 недель после заражения животное умерщвлялось, и из брюшной полости извлекались конгломераты микрокист и переносились в чашки Петри со стерильным физиологическим раствором. Препарируя конгломераты и удаляя фрагменты фиброзной и хитиновой оболочки, в осадке оставались мелкие кисты - микроацефалоцисты. При постановке биологической пробы микроацефалоцистами положительной пробой считалось наличие кист, определенно больших по размеру, чем были введены для заражения.

Использовали трехуровневую оценку антипаразитарной эффективности тестируемого агента:

- безупречный результат – когда не обнаруживаются протосколексы и микроацефалоцисты без микроморфологических признаков гибели, отсутствует двигательная активность протосколексов, а также не обнаруживаются признаки индукции трансформации протосколексов в микроацефалоцисты;

- отрицательный результат – когда большинство зародышевых элементов демонстрируют отсутствие признаков гибели, а также обнаруживается индукция трансформации протосколексов в микроацефалоцисты *in vitro* в любом количестве;

- сомнительный результат – когда отдельные экземпляры протосколексов сохраняют признаки жизнеспособности, но не обнаруживается трансформация протосколексов в микроацефалоцисты *in vitro*.

II этап – клиническая часть. Проводилось проспективное нерандомизированное сравнительное исследование в параллельных группах. В исследование вошли 147 пациентов (60 мужчин, средний возраст - $33,4 \pm 16,9$ лет и 87 женщин, средний возраст - $39,5 \pm 18,3$ лет), которым были выполнены органосохраняющие операции по поводу неосложненного эхинококкоза печени. Больные были оперированы в Республиканской клинической больнице г. Махачкала за период с 2013 года по 2023 год. Выборка сформирована из пациентов, госпитализиро-

ванных и оперированных по поводу эхинококкоза печени вне зависимости от размеров удаленных кист, их локализации в печени.

Критерии включения: возраст 18–70 лет; пациенты с верифицированным интраоперационно эхинококкозом печени (код по МКБ-10: В 67.0), которым были выполнены оперативные вмешательства с сохранением фиброзной капсулы (перицисты); наличие информированного добровольного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: беременные женщины; пациенты младше 18 лет; пациенты которым были выполнены радикальные оперативные вмешательства.

Пациенты были разделены на две группы:

1 группа – 52 пациента, остаточная полость которых, наглухо зашита без установления дренажа;

2 группа – 95 пациентов, которым выполнялась открытая эхинококкэктомия печени с наружным дренированием остаточных полостей печени. Необходимость дренирования остаточной полости печени определялась интраоперационно при оценке эффективности выбранного метода ликвидации остаточной полости.

Авторская методика лечения остаточных полостей печени заключалась в следующем.

При гнойных осложнениях печени после эхинококкэктомии производили санацию дренированной остаточной полости по оригинальной методике путем введения озонированного физиологического раствора и одновременного всасывания продуктов смыва [16]. Далее производилась обработка оста-

точной полости озонированным 0,9% NaCl раствором барботированием 200,0 мл 0,9% раствора NaCl озонкислородной смесью в концентрации 10000 мкг/л в течение 15 мин на аппарате Медозонс ВМ «АОТ-Н-01-Арз-01/1», (производитель ОАО «Арзамасский приборостроительный завод», Арзамас, Россия). При этом концентрация озона в растворе сразу же после барботирования достигала 10 мг/л которую определяли на измерителе концентрации озона «Неселективный фотометр НФ-254/1» (производитель ЗАО «НПП «Циклон-Прибор», Н.Новгород, Россия). Для усиления клинического эффекта после промывания остаточной полости озонированным физиологическим раствором, производили дополнительную обработку фиброзной капсулы мелкодисперсной взвесью озонированного 0,9% NaCl раствора с размерами частиц до 0,5–10 мкм. Мелкодисперсную взвесь озонированного 0,9% NaCl раствора получали при помощи специальной установки (ультразвуковой ингалятор ИУП-01.М, НПП "Салют" Н.Новгород, Россия) [14].

При обследовании пациентов использовались ультразвуковые диагностические системы высокого и экспертного классов (Logiq S8 от GE (General Electric), линейный датчик). Динамика ультразвуковой картины области локализации остаточной фиброзной капсулы изучена в следующие периоды времени: перед выпиской из стационара; через 1 мес после удаления дренажа из остаточной полости; через 2, и 12 месяцев после операции. (рис. 1, 2).



Рис. 1. Вариант ультразвуковой картины остаточной полости через 2 мес. после операции

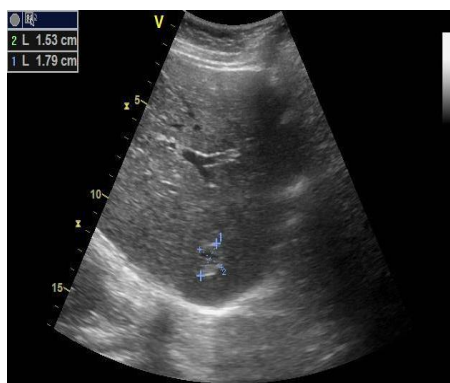


Рис. 2. Вариант ультразвуковой картины фиброзирования остаточной полости через 12 мес. после операции

Оценку эффективности антисептической обработки остаточной полости проводили бактериологическим исследованием путем посева отделяемого или смывов из остаточной полости на твердые питательные среды на основе агар-агара. Мониторинг высеваемой флоры отделяемого из остаточных полостей проводился до и после лечения.

Статистическая обработка материала исследования проводилась с помощью статистической программы Statistica-6.0 (StatSoft, Inc 1984-2001). Количественные непрерывные данные предварительно оценивались на распределение, после чего к ним применялись параметрические статистические методы. Для представления центральной тенденции этих данных использовались среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD). Форма представления описываемого признака – M (SD). В остальных случаях использовалась непараметрическая сравнительная статистика, а центральная тенденция численных данных представлялась через медиану (Me) и интерквартильный размах. Форма представления центральной тенденции при описании таких данных Me (25%;75%). Критическим считался уро-

вень статистической значимости $p=0,05$, ниже которого различия считались статистически значимыми.

Результаты исследования и их обсуждение

Экспериментальная часть. Результаты гистологического исследования материала крыс продемонстрировали отсутствие существенных необратимых изменений в структурах желчевыводящих путей при воздействии озонированного физиологического раствора, подготовленного барбатированием озонкислородной смесью в концентрации 10 мг озона в 1 литре кислорода. Исходя из этого, следует полагать, что возможностью патологического воздействия озонированного физиологического раствора на желчные пути при промывании им остаточных полостей, в особенности при наличии функционирующих желчных свищей, можно пренебречь.

Результаты тестирования обеззараживающей активности озонированного физиологического раствора в различных концентрациях представлены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты тестирования озонированного физиологического раствора: отсутствие двигательной активности протосколексов (серия из 10 экспериментов)

Тестируемый раствор		отрицательный	сомнительный	безупречный
Физиологический раствор (контроль)		10	-	-
После барботаж озонокислородной смесью в концентрации озона в 1 л кислорода	5 мг	-	2	8
	10 мг	-	-	10
	15 мг	-	-	10

Как видно из табл.1 концентрация 10 мг и 15 мг озона в 1 л кислорода в озонкислородной смеси при барботаже физиологического раствора в течение 15 минут обеспечивает безупречные результаты подготовленного раствора. Во всех случаях протосколексы демонстрировали признаки гибели, а в эксперименте *in vitro* – и признаки отсутствия способности трансформироваться в микроацефалоцисты.

Таким образом, результаты проведенного эксперимента *in vitro* подтверждают высокую обеззараживающую активность озонированного физиологического раствора, подготовленного барбатированием в течение 15 минут физиологического раствора озонкислородной смесью в концентрации озона 10-15 мг в 1 литре кислорода, в отношении зародышевых элементов цистного эхинококка (рис. 3, 4).

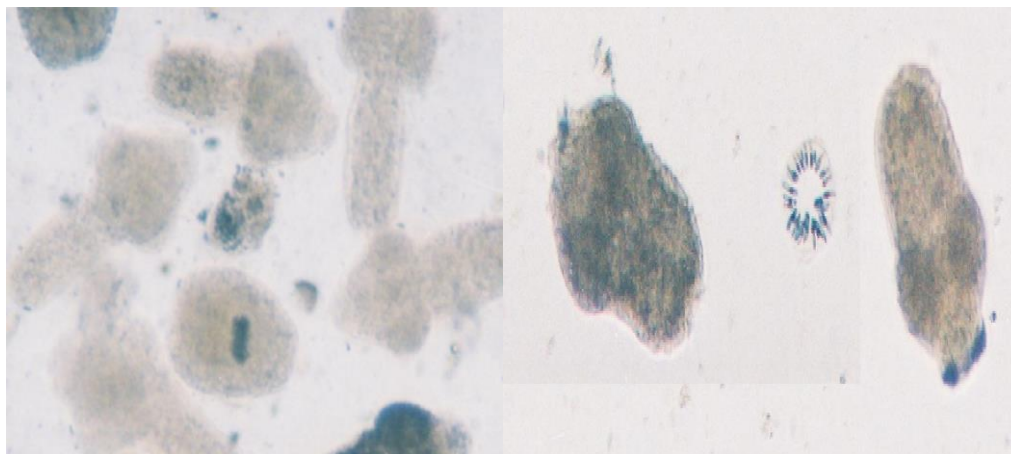


Рис. 3. Структурные изменения протосколекса, подтверждающие его гибель: исчезновение известковых телец, разрушение короны крючьев

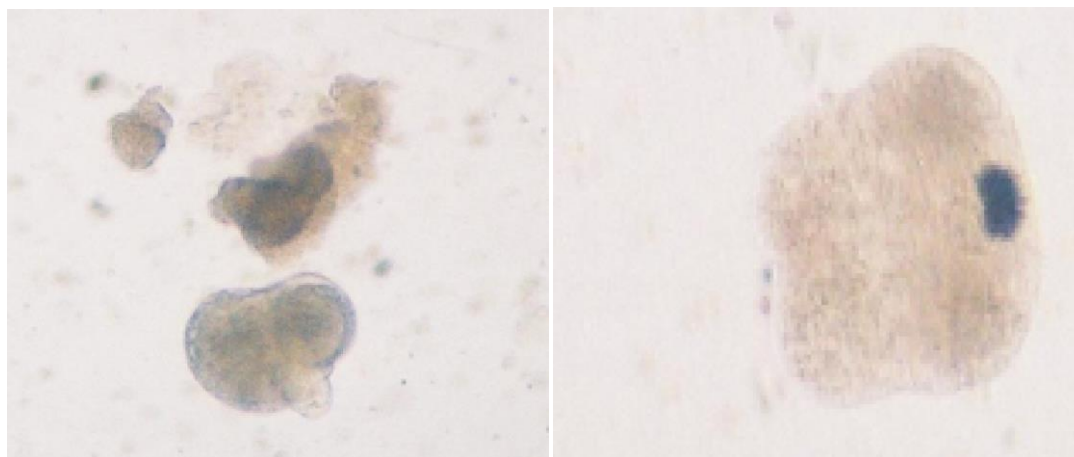


Рис. 4. Структурные изменения протосколекса, подтверждающие его гибель: сморщенность и нарушение целостности тегумента

Клиническая часть. Пациенты, путем проведения рандомизации, были разделены на две группы: первая (44 пациентов), где санационное лечение остаточной полости проводилось по оригинальной методике с использованием озонированного физиологического раствора в мелкодисперсной фазе; вторая (контрольная) группа (51 пациентов), где для санации использовались растворы традиционных антисептиков (фурациллин, диоксидин, хлоргексидин). Размеры кист у пациентов, включенных в исследование, были различными и преимущественно большими. Максимальные из кист у больных варьировали в пределах от 6 до 20 см (в среднем – $12,6 \pm 3,2$ см, медиана – 12 см, интерквартильный размах – 10-15 см).

До выписки из стационара были удалены дренажи у 63 (66,3%) из 95 пациентов, у которых на фоне удовлетворительного состояния и отсутствия каких-либо признаков гнойно-септических осложнений объем отделяемого был незначительным (до 3-5 мл в сутки), а также не имелись ультразвуковые признаки задержки жидкости в остаточной полости. Выписывались пациенты при отсутствии ухудшения клинической картины через 2-3 дня после удаления дренажа.

После удаления дренажа у 7 пациентов в связи с возобновлением гнойно-септической картины в остаточной полости потребовалось ее редренирование. Все эти пациенты были из контрольной группы (с поправкой Йейтс $\chi^2=4,7$, $p=0,031$). Из них у 4 пациентов для этого потребовалась релапаротомия, санация и повторное дренирование остаточной полости. В трех других случаях удалось установить дренажную трубку по прежнему свищевому ходу. Эти пациенты в последующем были выписаны без удаления дренажа для продолжения санационного лечения в амбулаторно-поликлинических условиях. Удалены у них дренажи повторно уже через 2-4 месяца после редренирования.

У остальных 32 пациентов (6 пациентов из первой группы и 26 - из второй; с поправкой Йейтс $\chi^2=13,1$, $p<0,001$) дренажи были удалены через относительно большой период после выписки из стационара в сроки от 20 до 137 суток (медиана – 55 суток). В этот период при амбулаторном ведении у части больных с дренированными остаточными полостями эпизоды гнойно-септических осложнений происходили, как правило, на фоне небольшого объема (не более 5-10 мл в сутки) мутного отделяемого из дренажа, причем, в большей степени при желчных свищах. Регулярное промывание остаточной полости по мере уменьшения отделяемого из дренажей способствовало благоприятному течению послеоперационного периода без эпизодов гнойно-септических осложнений.

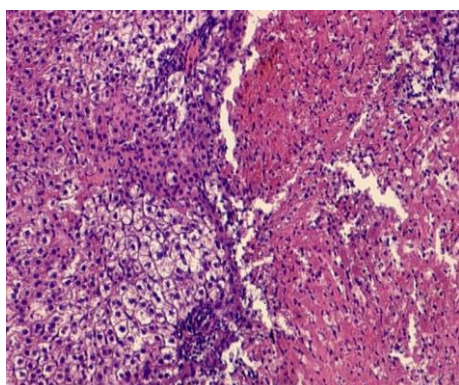
Воздействие озона на фиброзные стенки остаточной полости и перикистозную печеночную ткань в условиях клиники удалось изучить у 9 пациентов с нагноением остаточной полости, у которых имелась возможность чресфистульно провести холедохоскоп в остаточную полость и провести прицельную биопсию стенки фиброзной полости. У 3 пациентов из них, остаточную полость ежедневно санировали озонированным физиологическим раствором, приготовленным по нашей методике. У 6 пациентов остаточная полость промывалась с использованием традиционных растворов антисептиков: раствора хлоргексидина (2 пациента), диоксидина (2 пациента) и фурацилина (2 пациента). Биопсия из стенок остаточной полости выполнялась на 2-е и на 5-е сутки от начала проведения промывания остаточной полости.

Результаты сравнения гистологических препаратов показали, что в целом, отмечались активация макрофагальной реакции в тканях, усиление пролиферации фибробластов, рост грануляционной ткани, усиление фагоцитоза бактерий и некротического детрита макрофагами. Гепатотоксическое влияние озониро-

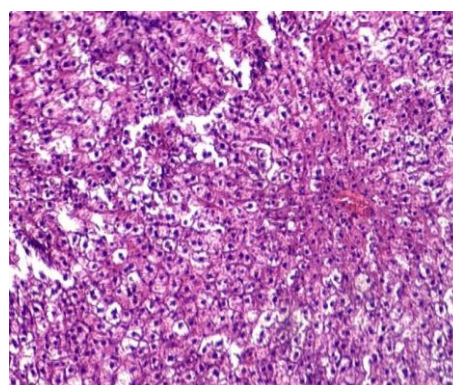
ванного физиологического раствора в концентрации 10 мг/л, применяемое с целью обработки фиброзной капсулы отмечено не было.

Так, на 2-е сутки после воздействия диоксида и хлоргексидина в печени определяются поля некроза с демаркационной зоной и системная мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов с нарушением радиарности расположения балочек (рис. 5А., 6А). При промывании остаточной полости фурацилином или озонированным физиологическим раствором по нашей методике отмечающиеся дистрофические изменения в гепатоцитах в пограничной зоне и некроз печеночной ткани менее выражены (рис. 7А, 8А).

На 5-е сутки после ежедневного воздействия диоксида и хлоргексидина отмечается значительно выраженная вакуольно-жировая дистрофия гепатоцитов с некрозом в центральной зоне печеночной дольки и с нарушением трабекулярного строения (рис. 5Б, 6Б). При промывании остаточной полости фурацилином и озонированным физиологическим раствором по нашей методике отмечается восстановление дольчатого строения печени со слабо выраженной дистрофией гепатоцитов преимущественно в перипортальной зоне (рис. 7Б, 8Б).

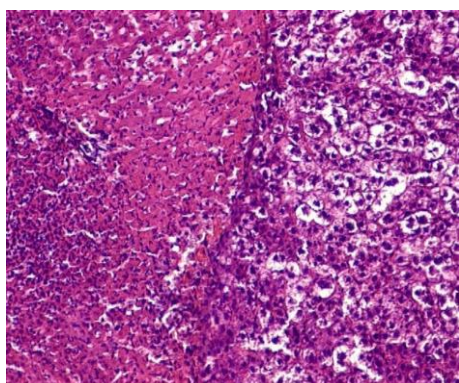


А

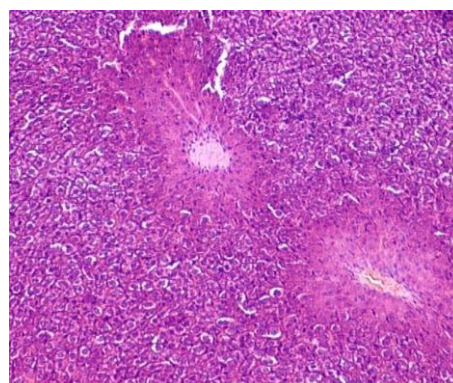


Б

Рис. 5. Гистологическая картина ткани печени после промывания нагноившейся остаточной полости диоксином. А - на 2-е сутки. Б - на 5-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$.

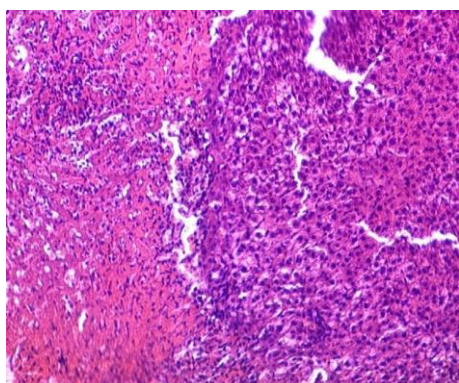


А

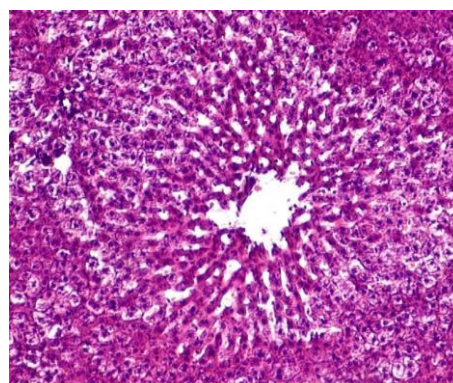


Б

Рис. 6. Гистологическая картина ткани печени промывания нагноившейся остаточной полости хлоргексидином. А - на 2-е сутки. Б - на 5-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$.



А



Б

Рис. 7. Гистологическая картина ткани печени после промывания нагноившейся остаточной полости фурацилином. А - на 2-е сутки. Б - на 5-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$.

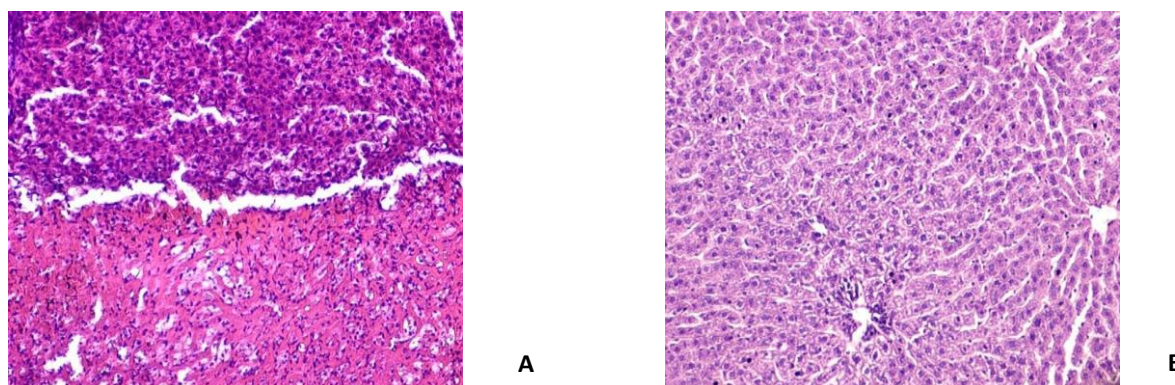


Рис. 8. Гистологическая картина ткани печени после начала промывания нагноившейся остаточной полости озонированным физиологическим раствором по методике автора. А - на 2-е сутки. Б - на 5-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x200.

Таким образом, экспериментальные и клинические исследования показали безопасность воздействия озонированного физиологического раствора, подготовленного барбаторованием озонкислородной смесью в концентрации 10 мг озона в 1 литре кислорода, на печень и желчные протоки. Использование его для санации остаточной полости оказалось безопасным.

Клиническое значение патологических процессов, происходящих в остаточных полостях на этапах лечения, и оптимальная тактика лечения при них изучены нами у 147 пациентов. Сравнительная характеристика динамики редукции остаточных полостей представлена в табл. 2.

Таблица 2

Средние значения объема остаточных полостей (в % к объему на момент выписки из стационара)

№п/п	Остаточные полости	Объем (мл)	Относительный объем (%) в различные сроки после выписки из стационара			
			перед выпиской из стационара	1 месяц	2 месяца	6 месяцев
11	Без дренажа (n=52)	3,9±1,7 p>0,05	-	64,1±7,2 p=0,0014	45,9±12,1 p=0,035	36,1±3,5 p=0,82
22	Дренированные (n=95)	4,2±1,9	80,6±8,3	60,7±5,3	50,1±11,1	35,9±5,9

Динамика объема остаточных полостей в первой и второй группах принципиально не отличается. Уменьшение объема остаточной полости во второй группе, на наш взгляд, обеспечивается за счет спадения стенок и отсутствия напряжения внутри полости в связи с беспрепятственным отделением транссудата из нее, а также за счет компенсаторной гипертрофии перикистозной паренхимы. В первой группе сравнительно большой объем остаточной полости, вероятно, обусловлен прорезыванием швов и расправлением стенок за счет напряжения внутри полости из-за скапливающегося транссудата при отсутствии возможности его свободной эвакуации.

В отдаленном периоде происходит редукция остаточной полости, и к концу года после операции средний объем ее составляет примерно 36% от его исходного значения (на момент выписки из стационара), причем статистически значимого различия в первой и во второй группах к концу года не обнаруживается (p=0,82).

У 36 пациентов из второй группы были изучены сроки инфицирования отделяемого из остаточной полости через дренажи. Оценка стерильности отделяемого проводили с первых суток послеоперационного периода до получения микробиологического

подтверждения инфицированности. Результаты посева показали, что в течение трех суток после операции, несмотря на профилактическую антибиотикотерапию, отделяемое из дренажа становится инфицированным во всех случаях, причем, раньше это наблюдается при небольшом суточном дебите отделяемого.

Очевидно, что это подчеркивает актуальность регулярного промывания остаточной полости антисептиками.

В дальнейшем для оценки эффективности озонированного раствора для санации дренированных остаточных полостей все 36 пациентов были разделены на две группы. В первой группе (17 пациентов) для чресфистульной санации остаточной полости использовали исключительно озонированный физиологический раствор с концентрацией озона в озонкислородной смеси 15 мг/л. Во второй группе (19 пациентов) санация остаточной полости проводилась одним из традиционных способов.

В результате ежедневных промываний остаточной полости микробиологическая характеристика отделяемого из дренажа в обеих группах постепенно улучшилась (рис. 9), причем в первой группе этот эффект был сравнительно более выраженным.

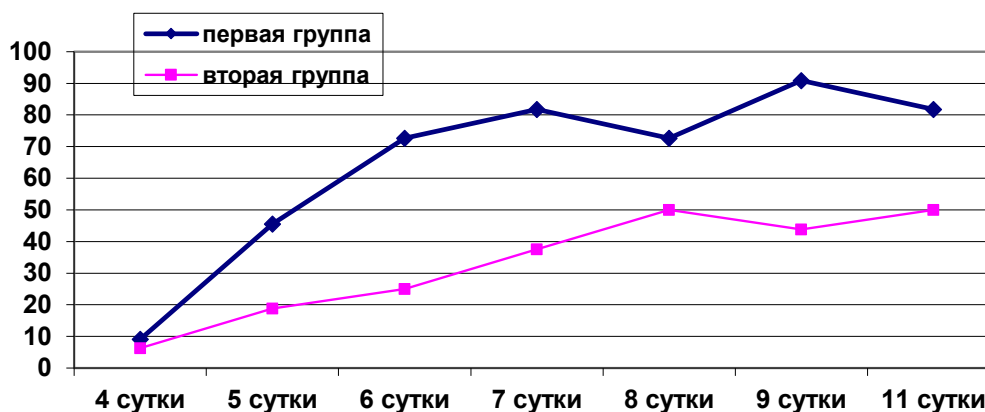


Рис. 9. Динамика числа случаев роста микрофлоры, при посеве отделяемого из остаточной полости в группах сравнения (в %)

Таким образом, в раннем послеоперационном периоде в течение нескольких суток дренированные остаточные полости заселяются колониями неспецифической микрофлоры. При сохранении адекватной функции дренажей инфицирование отделяемого существенно не отражается на клинической картине. Уменьшение объема отделяемого способствует инфицированию дренированной остаточной полости, с возможностью развития в ней гнойно-септических осложнений.

Заключение

Медицинский озон с концентрацией до 10 мг/л в озонированном физиологическом растворе при многократной экспозиции не оказывает необратимого отрицательного воздействия на фиброзную капсулу, перикистозную ткань печени, а также на желчные протоки. Озонированный физиологический раствор в мелкодисперсной взвеси с концентрацией озона 10 мг/л с экспозицией не менее 10 минут обладает приемлемым антипаразитарным и антисептическим эффектом, как в эксперименте, так и в клинических условиях. В раннем послеоперационном периоде в течение первых трех суток отделяемое из остаточных полостей становится инфицированным. При сохранении адекватной функции дренажей инфицирование отделяемого существенно не отражается на клинической картине. Уменьшение объема отделяемого и наличие цистобилиарных фистул способствует развитию гнойно-септических осложнений со стороны дренированных остаточных полостей.

Динамика редукции остаточных полостей после эхинококкэктомии печени в первые 6 месяцев различна у дренированных и наглухо закрытых остаточных полостей. К исходу одного года после операции их динамика постепенно стабилизируется и выравнивается.

Результаты проведения санации остаточной полости озонированным физиологическим раствором в мелкодисперсной фазе статистически значимо лучше, чем при использовании традиционных антисептических растворов. Ежедневные промывания

остаточной полости по разработанной нами методике с использованием озонированного физиологического раствора в виде мелкодисперсной взвеси обеспечивают профилактику гнойных осложнений и относительно быстрое их лечение.

Литература

1. Ахмедов И. Г. Способ оценки сохранения жизнеспособности зародышевых элементов эхинококка in vitro: // Патент на изобретение RU 2267786 C2, от 10.01.2006.
2. Ахмедов И. Г., Койчуев Р. А. Эхинококкоз печени: современное состояние проблемы // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2017. № 2 (23). С. 71-77.
3. Ахмедов С. М., Иброхимов Н. К., Сафаров Б. Дж. и др. Резекция печени при эхинококкозе // Анналы хирургической гепатологии. 2014. № 2. С.49-54.
4. Бирюков Ю. В., Садыков В. М., Садыков Р. В. и др. Экспериментальное обоснование способа коррекции остаточной полости при эхинококкэктомии // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2010. № 3. С. 23-26.
5. Восканян С. Э., Найденов Е. В., Башков А. Н. и др. Оптимизация хирургической тактики при эхинококкозе печени // Анналы хирургической гепатологии. 2021. № 4. С.41-50.
6. Заривчацкий М. Ф., Мугатаров И. Н., Каменских Е. Д. и др. Хирургическое лечение эхинококкоза печени // Пермский медицинский журнал. 2021. Т. XXXVII, №3. С. 32-40.
7. Кармазановский Г. Г., Степанова Ю. А., Кондратьев Е. В. и др. Эхинококкоз печени: трудности диагностики на ранних стадиях развития и при осложненном течении (обзор литературы) // Анналы хирургической гепатологии. 2021. № 4. С. 18-23.
8. Краснов, А. О. Мультиmodalная стратегия хирургического лечения эхинококкоза печени: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Новосибирск, 2021. 42 с.

9. Краснов А. О., Анищенко В. В., Пачгин И. В., К. А. Краснов, Пельц В. А., Краснов О. А., Павленко В. В. Эффективность обширных резекционных вмешательств при хирургическом лечении пациентов с распространенным эхинококкозом печени // Вестник ДГМА. 2023. № 1 (46). С.31-37.
 10. Максут уллу Эрлан. Озонированный раствор как средство обеззараживания плодоносных элементов эхинококка // Вестник хирургии Казахстана. 2010. №2. С. 38-39.
 11. Мамашев, Н. Д. Возможность ультразвуковой диагностики и местной озонотерапии в комплексном хирургическом лечении больных эхинококкозом печени: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Бишкек, 2007. 20 с.
 12. Моренец Т. М., Городин В. Н., Яковчук Е. Е., Додде-Ходе С. О. Клинико-лабораторная диагностика эхинококкоза // Вестник ДГМА. 2018. № 4 (29). С. 38-42.
 13. Назыров Ф. Г., Бабаджанов А. Х., Якубов Ф. Р. Клинико-патогенетические аспекты развития осложнений после хирургического лечения эхинококкоза печени // Анналы хирургической гепатологии. 2021. N 4. С. 51-60.
 14. Османов А. О., Меджидов Р. Т., Койчуев Р. А. Способ лечения нагноившихся остаточных полостей печени после эхинококкэктомии // Патент на изобретение RU 2296570, от 15.04.2005 г.
 15. Шабунин А. В., Лебедев С. С., Коваленко Ю. А. и др. Современное состояние проблемы хирургического лечения эхинококкоза печени // Анналы хирургической гепатологии. 2021. № 4. С.87-96.
 16. Шапиев Б. И., Койчуев Р. А., Шапиева К. Б. Устройство для активного дренирования глубоких ран и небольших полостей тела // Патент на изобретение RU 210079 U1, от 28.03.2022 г.
 17. Ырысов, К. Б. Местная озонотерапия в хирургии эхинококкоза головного мозга // Нейрохирургия. 2015. № 1. С.39-40.
 18. Kayaalp C., Aydin C., Olmez A. et al. Leakage tests reduce the frequency of biliary fistulas following hydatid liver cyst surgery // Clinics (Sao Paulo). 2011. V. 66(3). P. 421–424.
 19. Rinaldi F., Brunetti E., Neumayr A. et al. Cystic echinococcosis of the liver: A primer for hepatologists // World J. Hepatol. 2014. N 6. P. 293–305.
 20. Velasco-Tirado V., Alonso-Sardon M., Lopez-Bernus A. et al. Medical treatment of cystic echinococcosis: systematic review and meta-analysis // Annals of HPB Surgery. 2021. N 4. С.156-160.
- References**
1. Akhmedov I. G. Sposob ocenki soxraneniya zhiznespo-sobnosti zarody'shev'x e`lementov e`xinokokka in vitro: [Method for assessing the preservation of the viability of the germinal elements of echinococcus in vitro] // Patent na izobretenie RU 2267786 C2, ot 10.01.2006.
 2. Akhmedov I. G., Kojchuev R. A. E`xinokokkoz pecheni: sovremennoe sostoyanie problemy` [Liver echinococcosis: current state of the problem] // Vestnik Dagestanskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. 2017. № 2 (23). S. 71-77.
 3. Akhmedov S. M., Ibroximov N. K., Safarov B. Dzh. i dr. Rezekciya pecheni pri e`xinokokkoze [Liver resection for echinococcosis] // Annaly` xirurgicheskoy gepatologii. 2014. № 2. S. 49-54.
 4. Biryukov Yu. V., Sady`kov V. M., Sady`kov R. V. i dr. E`ksperimental`noe obosnovanie sposoba korrekcii ostatochnoj polosti pri e`khinokokke`ktomii [Liver resection for echinococcosis] // Medicinskaya parazitologiya i parazitarny`e bolezni. 2010. № 3. S. 23-26.
 5. Voskanyan S. E., Najdenov E. V., Bashkov A. N. i dr. Optimizaciya khirurgicheskoy taktiki pri e`khinokokkoze pecheni [Optimization of surgical tactics for liver echinococcosis] // Annaly` khirurgicheskoy gepatologii. 2021. № 4. S. 41-50.
 6. Zarivchaczkij M. F., Mugatarov I. N., Kamenskix E. D. i dr. Khirurgicheskoe lechenie ekhinokokkoza pecheni [Optimization of surgical tactics for liver echinococcosis] // Permskij medicinskij zhurnal. 2021. T. XXXVII, №3. С. 32-40.
 7. Karmazanovskij G.G., Stepanova Yu.A., Kondrat`ev E.V. i dr. Ekhinokokkoz pecheni: trudnosti diagnostiki na rannikh stadiyakh razvitiya i pri oslozhnennom techenii (obzor literatury`) [Liver echinococcosis: diagnostic difficulties in the early stages of development and in complicated course (literature review)] // Annaly` khirurgicheskoy gepatologii. 2021. № 4. S. 18-23.
 8. Krasnov, A. O. Mul`timodal`naya strategiya xirurgiche-skogo lecheniya e`xinokokkoza pecheni [Multimodal strategy for surgical treatment of liver echinococcosis]: avtoref. dis. ... dokt. med. nauk. Novosibirsk, 2021. 42 s.
 9. Krasnov A. O., Anishhenko V. V., Pachgin I. V., Krasnov K. A., Pelcz V. A., Krasnov O. A., Pavlenko V. V. Effektivnost` obshirnykh rezekcionny`kh vmeshatelstv pri khirurgicheskom lechenii pacientov s rasprostranenny`m ekhinokokkozom pecheni [The effectiveness of extensive resection interventions in the surgical treatment of patients with widespread liver echinococcosis] // Vestnik DGMA. 2023. № 1 (46). S. 31-37.
 10. Maksut ullu E`rlan. Ozonirovanny`j rastvor kak sredstvo obezzarazhivaniya plodonosny`x e`lementov e`khinokokka [Ozonated solution as a means of disinfection of fruit-bearing elements of echinococcus] // Vestnik khirurgii Kazakhstana. 2010. №2. S. 38-39.
 11. Mamashev, N. D. Vozmozhnost` ul`trazvukovoj diagnostiki i mestnoj ozonoterapii v kompleksnom khirurgicheskom lechenii bol`ny`kh e`khinokokkozom pecheni [Possibility of ultrasound diagnostics and local ozone therapy in complex surgical treatment of patients with liver echinococcosis]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Bishkek, 2007. 20 s.
 12. Morenecz T. M., Gorodin V.N., Yakovchuk E. E., Dode-Xode S. O. Kliniko-laboratornaya diagnostika elpinokokkoza [Clinical and laboratory diagnosis of echinococcosis] // Vestnik DGMA. 2018. № 4 (29). S. 38-42.

13. Nazyrova F. G., Babadzhanov A. X., Yakubov F. R. Kliniko-patogeneticheskie aspekty` razvitiya oslozhnenij posle khirurgicheskogo lecheniya ekhinokokkoza pecheni [Clinical and pathogenetic aspects of the development of complications after surgical treatment of liver echinococcosis] // Annaly` khirurgicheskoy gepatologii. 2021. N 4. S. 51-60.
14. Osmanov A. O., Medzhidov R. T., Kojchuev R. A. Sposob lecheniya nagnoiyshixsya ostatochny`x polostej pecheni posle e`khinokokke`ktomii [Method for treating festering residual liver cavities after echinococcectomy] // Patent na izobrenie RU 2296570, ot 15.04.2005 g.
15. Shabunin A. V., Lebedev S. S., Kovalenko Yu. A. i dr. Sovremennoe sostoyanie problemy` khirurgicheskogo lecheniya e`khinokokkoza pecheni [Method for treating festering residual liver cavities after echinococcectomy] // Annaly` khirurgicheskoy gepatologii. 2021. № 4. S. 87-96.
16. Shapieva B. I., Kojchuev R. A., Shapieva K. B. Ustrojstvo dlya aktivnogo drenirovaniya glubokix ran i nebol`shix polostej tela [Device for active drainage of deep wounds and small body cavities] // Patent na izobrenie RU 210079 U1, ot 28.03.2022 g.
17. Yrysov, K. B. Mestnaya ozonoterapiya v khirurgii e`khinokokkoza golovnogogo mozga [Local ozone therapy in surgery for cerebral echinococcosis] // Nejrokhirurgiya. 2015. № 1. S. 39-40.
18. Kayaalp C., Aydin C., Olmez A. et al. Leakage tests reduce the frequency of biliary fistulas following hydatid liver cyst surgery // Clinics (Sao Paulo). 2011. V. 66(3). P. 421–424.
19. Rinaldi F., Brunetti E., Neumayr A. et al. Cystic echinococcosis of the liver: A primer for hepatologists // World J. Hepatol. 2014. N 6. P. 293–305.
20. Velasco-Tirado V., Alonso-Sardon M., Lopez-Bernus A. et al. Medical treatment of cystic echinococcosis: systematic review and meta-analysis // Annals of HPB Surgery. 2021. N 4. C.156-160.

УДК 616.341-002.182-007.272-06-089.168

Саркоидоз тонкой кишки, осложненный острой кишечной непроходимостью**М.К. Абдулжалилов^{1,2}, М.Р. Иманалиев^{1,2}, Б.Н. Буттаева³**¹ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Махачкала;²ГБУ РД «Республиканская больница скорой медицинской помощи», Махачкала;³ГБУ РД «Республиканское патологоанатомическое бюро», Махачкала**Резюме**

Представлен редкий клинический случай саркоидоза тонкой кишки и брыжеечных лимфатических узлов. Известно, что при саркоидозе чаще поражается желудок, реже – тонкая кишка. Некоторые авторы дают описание саркоидоза тонкой кишки при энтероскопии. В представленном случае наблюдали стеноз подвздошной кишки с развитием кишечной непроходимости, а также значительное увеличение мезентериальных лимфатических узлов. Оперативное вмешательство выполнена в два этапа: первый – петлевая илеостома для разрешения тонкокишечной непроходимости, второй – резекция пораженного участка кишки и брыжейки с увеличенными лимфатическими узлами с анастомозированием бок в бок.

Ключевые слова: саркоидоз, кишечная непроходимость, этапное хирургическое лечение

Sarcoidosis of the small intestine complicated by acute intestinal obstruction**M.K. Abdulzhaliyov^{1,2}, M.R. Imanaliev^{1,2}, B.N. Buttaeva³**¹FSBEI HE "Dagestan State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Makhachkala²SBI RD "Republican Emergency Hospital", Makhachkala³SBI RD "Republican Pathoanatomic Bureau", Makhachkala**Summary**

A clinical rare case of sarcoidosis of the small intestine and mesenteric lymph nodes presented. It is known that with sarcoidosis, the stomach is more often affected, less often the small intestine [1,2,3]. Some authors describe sarcoidosis of the small intestine during enteroscopy [4,6]. In the presented case, ileal stenosis with the development of intestinal obstruction observed, as well as a significant increase in mesenteric lymph nodes [5]. Surgical intervention performed in two stages: the first – loop ileostomy to resolve small bowel obstruction, the second – resection of the affected area of the intestine and mesentery with enlarged lymph nodes with side-to-side anastomosis.

Keywords: sarcoidosis, intestinal obstruction, staged surgical treatment.

Саркоидоз (синонимы: Бека болезнь, Бека саркоид, Бенье-Бека-Шауманна синдром, Шауманна синдром, гранулематоз доброкачественный, лимфогранулематоз доброкачественный, ретикулоэндотелиоз эпителиоидно-клеточный хронический) – это системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием неказеинфицирующихся гранулём, мультисистемным поражением различных органов и активацией Т-клеток в месте гранулёматозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов, включая фактор некроза опухоли-альфа. В России заболеваемость саркоидозом составляет 3-4 случая на 100 тыс. населения в год [1, 6]. Женщины болеют саркоидозом примерно в три раза чаще, чем мужчины. В 90 % случаев болезнь приводит к поражению лёгких. Поражение полостных

органов встречается редко. При этом чаще поражается желудок, реже тонкая кишка [2-7]. Представляем клинический случай пациента со стенозом подвздошной кишки с развитием кишечной непроходимости.

Пациентка А., 1990 г.р., поступила 05.05.2022г. в 09ч 35 мин самотеком в хирургическое отделение №1 ГБУ РД Республиканская клиническая больница скорой медицинкой помощи (Махачкала) с жалобами на боли по всему животу, тошноту, рвоту и общую слабость. Больной себя считает около суток. Шесть лет назад перенесла кесарево сечение. Общее состояние пациентки средней степени тяжести. Сознание ясное. Положение в постели активное. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. Костно-мышечная система без видимой патологии. При аускультации над легкими везикулярное дыхание. Тоны сердца ритмичные. АД – 120/80 мм рт.ст., пульс 82 удара в минуту. Язык суховат, обложен белым налетом. Область почек визуально не изменена, симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Газы отходят, утром был жидкий стул. Локальный статус: при осмотре на передней брюшной стенке над лоном имеется поперечный

Для корреспонденции:

Абдулжалилов Магомед Курбанович – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии ФПК ППС с курсом эндохирургии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: г. Махачкала, ул. Пирогова, 3.

E-mail: kurbanovichmz@mail.ru.

Тел.: +7 909 4863200.

Статья поступила 10.01.2024 г., принята в печать 06.02.2024 г.

послеоперационный рубец размерами 15x0,5 см без признаков воспаления. Живот умеренно вздут, симметричный. В акте дыхания участвует равномерно. При пальпации мягкий, незначительно болезненный во всех отделах. Симптомов раздражения брюшины нет. «Шум плеска» не определяется. С предварительным диагнозом острая спаечная кишечная непроходимость госпитализирована в хирургическое отделение.

План обследования: общий анализ крови и мочи, ЭКГ, обзорная рентгенография органов брюшной полости, УЗИ органов брюшной полости.

Заключение УЗИ: косо-вертикальный размер правой доли печени 13,3 см (норма 15 см). Контуры ровные, четкие. Эхогенность средняя. Сосудистый рисунок сохранен. Внурпеченочные желчные протоки не расширены. Холедох диаметром до 0,7 см. Желчный пузырь размерами 6,9x2,9 см, толщина стенки 0,2 см. Поджелудочная железа не увеличена, контуры ровные, четкие. Эхогенность диффузно-неоднородная,

средняя. Вирсунгов проток не расширен. Селезенка не увеличена. Почки без патологии. Петли тонкой кишки расширены до 35 мм. Нисходящий отдел толстой кишки расширен до 48 мм, перистальтика не определяется. В брюшной полости визуализируется свободная жидкость до 50-70 мл. Заключение: признаки кишечной непроходимости.

Протокол рентгенологического исследования от 05.05.2022 г.: легочные поля без очаговых и инфильтративных теней, пневматизация легочной ткани не нарушена. Корны легких структурные. Сердечная тень нормальной конфигурации. Плевральные синусы свободные. Заключение: рентген-признаки патологических изменений органов грудной клетки не выявлены. На рентгенограмме органов брюшной полости определяются тонкокишечные воздушные «арки» и «чаши Клойбера». Данных за свободный газ в брюшной полости не выявлено. Заключение: рентген-признаки кишечной непроходимости (рис. 1а, 1б).

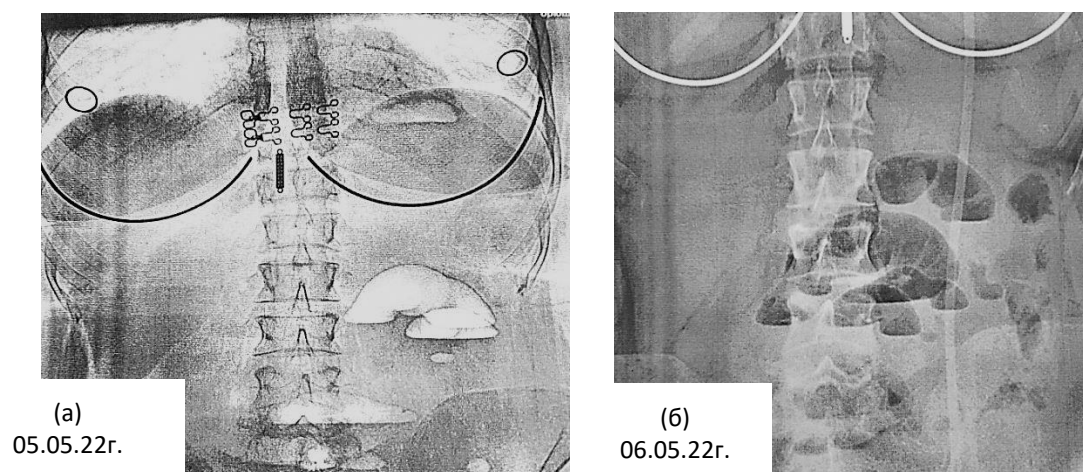


Рис.1. Пациентка А., 32 года. Обзорная рентгенограмма брюшной полости. В динамике в проекции тонкой кишки наблюдается рост числа воздушных «арок» и «чаш Клойбера»

Прогрессирование клинических и рентгенологических признаков тонкокишечной непроходимости явилось показанием для экстренной операции. После предоперационной подготовки 05.05.2022 г. 18ч 40-20ч 50 мин выполнена операция – диагностиче-

ская лапароскопия, конверсия, биопсия, петлевая илеостомия. Лаваж и дренирование брюшной полости. При обзорной лапароскопии обнаружены неравномерно раздутые петли тонкой кишки. В малом тазу около 80 мл серозного выпота.

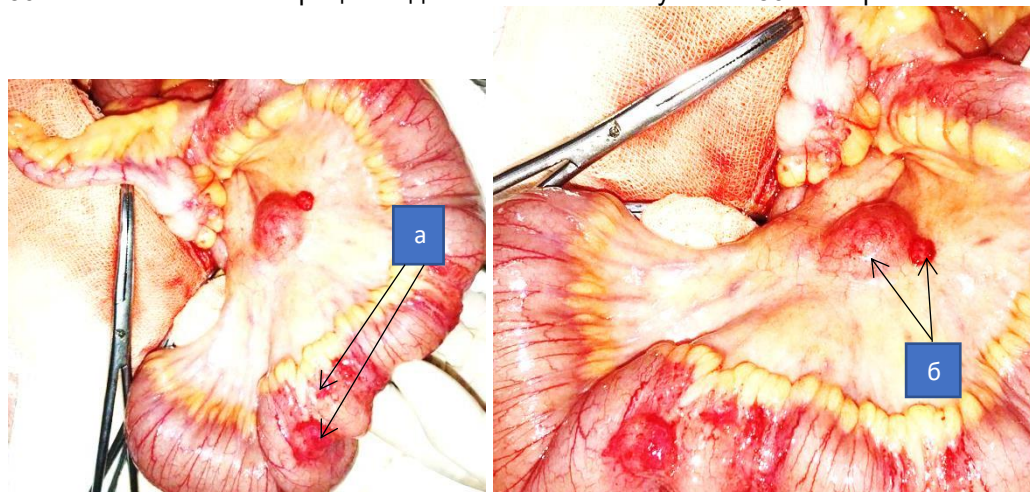


Рис. 2. а - гранулематозные изменения стенки подвздошной кишки со стенозированием просвета; б - увеличенные брыжеечные лимфоузлы

При ревизии тонкой кишки на протяжении 50 см от илеоцекального угла определяются плотно-эластичной консистенции опухолевидные образования (4), стенозирующие просвет тонкой кишки (рис.2а) и вызывающие ее непроходимость. В брыжейке дистального отдела подвздошной кишки определяются множественные увеличенные лимфатические узлы (рис.2б). Выполнена биопсия лимфатического узла, выше уровня непроходимости выведена петлевая илеостома. Операция завершена лаважом и дренированием брюшной полости (хирург Дамадаев Д.М.). Послеоперационный период протекал без осложнений.

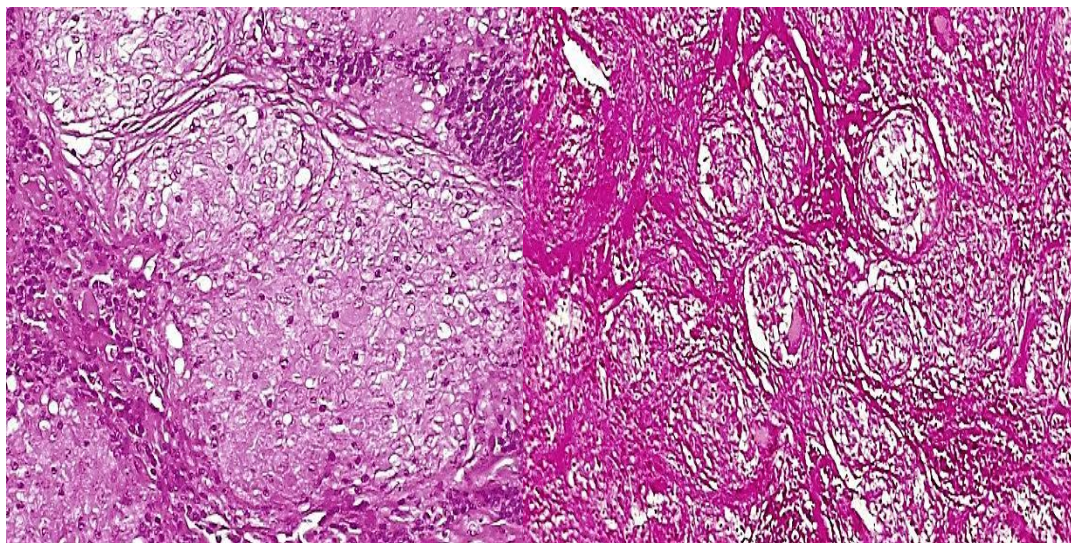


Рис.3. Гистопрепарат лимфатического узла брыжейки подвздошной кишки. Саркоидоз с множественными «штампованными» гранулемами без казеозного некроза в центре, представленные эпителиоидными клетками, лимфоцитами без гигантских многоядерных клеток Лангханса. Гематоксилин и эозин. Ув. x 200.

Результат цитологического исследования выпота брюшной полости от 13.05.22г.: в присланном материале клетки злокачественного новообразования не выявлены, но определяется пролиферация мезотелия с атипией отдельных клеток.

Общий анализ крови от 17.05.22г.: Нв – 95 г/л, СОЭ – 42 мм/час, Л – 9.0×10^9 /л, Нт – 28%, П – 5%, С – 57%, Л – 30%, М – 8%. Результаты биохимического анализа крови: креатинин – 62,6 мкм/л, амилаза – 56 Е/л, АлТ – 13,5 Е/л, АсТ – 31,7 Е/л, глюкоза крови – 3,75 ммоль/л, мочевины – 6,0 ммоль/л., коагулограмма без патологических отклонений.

18.05.22г. пациентка выписана на амбулаторное лечение с улучшением и рекомендацией после обследования через 3-4 мес. обратиться в клинику для выполнения второго этапа операции – ликвидации петлевой илеостомы.

14ч10-16ч20 мин 16.08.22г. Операция – реконструктивно-восстановительная операция по восстановлению непрерывности кишечника с ликвидацией стомы, формированием анастомоза. Под ЭТН двумя сходящимися полуовальными разрезами вокруг стомы рассечены кожа и п/к клетчатка. Гемостаз. Лапаротомия в области выведения илеостомы. В правой половине брюшной полости определяется массивный спаечный процесс с вовлечением при-

17.05.22г. выполнена компьютерная томография на 64-срезовом компьютерном томографе SE Healthere Revolution EVO органов брюшной полости по стандартной программе с внутривенным контрастированием (омнипак 300/100 мл) в артериальную, портальную и отсроченную фазы. Заключение: достоверных КТ-данных за органическую патологию, свободную жидкость и инфильтрат брюшной полости и малого таза не выявлено.

Результат исследования лимфатического узла брыжейки подвздошной кишки 39296-300/60522/5п от 12.05.2022г. (рис. 3):

водящей и отводящей петель подвздошной кишки. Спайки рассечены, на протяжении выделены приводящая и отводящая петли подвздошной кишки. В брыжейке подвздошной кишки определяются 5 увеличенных лимфоузла мягко-эластичной консистенции размерами 3х3х2 см, 2х2х2 см. Выполнена резекция приводящей и отводящей петель подвздошной кишки в пределах здоровых тканей и сформирован илео-илеоанастомоз бок в бок диаметром до 3 см швами Пирогова-Матешука (викрил 3/0) на расстоянии 12 см от слепой кишки. Ушито брыжеечное окно. Лаваж и дренирование правого бокового канала и малого таза справа. П/о диагноз: лечебная двуствольная илеостома. Саркоидоз мезентериальных лимфатических узлов. Макропрепарат: резецированная петля подвздошной кишки гипертрофирована, рубцово-изменена. В ее брыжейке увеличенный лимфоузел размерами 3х2х1 см мягко-эластичной консистенции. Направлен на гистологическое исследование. Оперировали: М.К.Абдулжалилов, А.Р.Омаркадиев. Анестезиолог: Т.А.Давудова.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Рана зажила первичным натяжением. Пациентка выписана на амбулаторное наблюдение хирурга поликлиники на 7 сутки после операции.

Через 6 мес. наблюдения пациентка по телефону отметила, что чувствует себя удовлетворительно. Только, иногда после нарушения диеты отмечает незначительные боли в животе, которые проходят после приема фестала, но-шпы.

Заключение

При кишечной непроходимости, обусловленной поражением стенки тонкой кишки с последующим стенозом просвета или сдавлением его просвета увеличенными мезентериальными лимфатическими узлами, возможно успешное применение хирургического лечения в виде резекционных технологий с последующим анастомозированием, что позволяет улучшить качество жизни пациента и продолжать после операции активное терапевтическое лечение саркоидоза.

Литература

1. Чамсутдинов Н. У., Абдулманапова Д. Н. Пульмонология (руководство для врачей). Махачкала, 2021. 460 с.
2. Ebert E. C., Kierson M., Hagspiel K. D. Gastrointestinal and hepatic manifestations of sarcoidosis // Am. J. Gastroenterol. 2008. V. 103 (12). P. 3184-3192. quiz 3193.
3. Klebl F.H., Merger M., Hierlmeier F. X. et al. Unusual case of disseminated sarcoidosis with prominent gastrointestinal symptoms // Dtsch. Med. Wochenschr. 1999. № 124(3). P. 39-44.
4. Marie I., Sauvetre G., Levesque H. Small intestinal involvement revealing sarcoidosis // QJM. 2009. Sep. 25.
5. Ostor A. J., Moran H., Wicks I. P. Gross abdominal lymphadenopathy in sarcoidosis // Intern. Med. J. 2002. N 32 (8). P. 422-424.
6. Popovic O. S., Brkic S., Bojic P. et al. Sarcoidosis and protein losing enteropathy // Gastroenterology. 1980. N 78(1). P. 119-125.
7. Tsibouris P., Kalantzis C., Alexandrakis G. et al. Capsule endoscopy findings in a case of intestinal sarcoidosis // Endoscopy. 2009. N 41, suppl. 2. P. 191.

References

1. Chamsutdinov N.U., Abdulmanapova D.N. Pul'monologiya (rukovodstvo dlya vrachej) [Pulmonology (a guide for doctors)] Mahachkala, 2021. 460 s.
2. Ebert E. C., Kierson M., Hagspiel K. D. Gastrointestinal and hepatic manifestations of sarcoidosis // Am. J. Gastroenterol. 2008. V. 103 (12). P. 3184-3192. quiz 3193.
3. Klebl F.H., Merger M., Hierlmeier F. X. et al. Unusual case of disseminated sarcoidosis with prominent gastrointestinal symptoms // Dtsch. Med. Wochenschr. 1999. № 124(3). P. 39-44.
4. Marie I., Sauvetre G., Levesque H. Small intestinal involvement revealing sarcoidosis // QJM. 2009. Sep. 25.
5. Ostor A. J., Moran H., Wicks I. P. Gross abdominal lymphadenopathy in sarcoidosis // Intern. Med. J. 2002. N 32 (8). P. 422-424.
6. Popovic O. S., Brkic S., Bojic P. et al. Sarcoidosis and protein losing enteropathy // Gastroenterology. 1980. N 78(1). P. 119-125.
7. Tsibouris P., Kalantzis C., Alexandrakis G. et al. Capsule endoscopy findings in a case of intestinal sarcoidosis // Endoscopy. 2009. N 41, suppl. 2. P. 191.

Сведения о соавторах:

Иманалиев Магомед Расулович – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии ФПК ППС с курсом эндохирургии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: г. Махачкала, ул. Пирогова, 3.

E-mail: imanaliev@mail.ru.

Тел.: +7 916 8443234.

Буттаева Бэлла Насрединовна – начальник ГБУ РД «Республиканское патологоанатомическое бюро».

Адрес: г. Махачкала, ул. Ахмеда Магомедова, 2 а, корп. 1.

E-mail: rpabdagestan@yandex.ru.

Тел.: +7 960 4122010.

УДК 616.233/.24-007.17-053.3-07

Клинический случай бронхолегочной дисплазии в практике врача-педиатра**Н.А. Белых¹, Ю.С. Кучерявенкова¹, И.В. Пизнюр¹, И.Н. Лебедева²**¹ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ;²ГБУ Рязанской области «Областная детская клиническая больница имени Н.В. Дмитриевой»**Резюме**

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) – это одно из наиболее тяжелых респираторных заболеваний новорожденных и детей раннего возраста. Данная патология чаще встречается у недоношенных детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела, с гестационным возрастом менее 32 недель, с незрелостью лёгких и недостаточностью сурфактанта. Представленный клинический случай демонстрирует особенности течения БЛД у ребенка 2 лет.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, недоношенные дети.**Clinical case of bronchopulmonary dysplasia in the practice of a pediatrician****N.A. Belykh¹, Y.S. Kucheryavenkova¹, I.V. Pisnyur¹, I.N. Lebedeva²**¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov" of the Ministry of Health of the Russian Federation²State Budgetary Institution of the Ryazan region "Regional Children's Clinical Hospital named after N.V. Dmitrieva**Summary**

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is one of the most severe respiratory diseases of newborns and young children. This pathology is more common in premature infants born with extremely low and very low body weight, with a gestational age of less than 32 weeks, with immaturity of the lungs and insufficiency of surfactant. The presented clinical case demonstrates the features of the course of BPD in a 2-year-old child.

Keywords: Bronchopulmonary dysplasia, premature babies, children.

Бронхолегочная дисплазия – хроническое диффузное паренхиматозное (интерстициальное) заболевание легких, развивающееся у недоношенных новорожденных в исходе респираторного дистресс-синдрома (РДС) и/или недоразвития легких, диагностируемое на основании кислородозависимости в возрасте 28 суток жизни и/или 36 недель постконцептуального возраста (ПКВ), опасное развитием осложнений (хроническая дыхательная недостаточность, острая дыхательная недостаточность, белково-энергетическая недостаточность, легочная гипертензия, легочное сердце), характеризующееся регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка при персистенции морфологических изменений легочной ткани и нарушений функции внешнего дыхания [3].

Сведения о частоте развития БЛД в Российской Федерации отсутствуют, но имеются данные о распространенности данной патологии в разных регионах. По данным литературы, чаще всего БЛД встречается в Воронеже (86%), Санкт-Петербурге (65%), Челябинске (60,3%), Перми (53%), Иваново (51,5%), а в мире – чаще всего встречается в Финляндии

(39%), Японии (28-33%), Соединенных Штатах Америки (20%) [3, 4, 12].

Согласно классификации Jobe A.H. и Bancalari E. (2001), БЛД делится по степени тяжести на: лёгкую, среднетяжелую, тяжелую. В соответствии с классификацией БЛД Американского торакального общества (American Thoracic Society – ATS) и Российского респираторного общества, кроме тяжести заболевания, выделяются клинические формы (классическая и новая БЛД недоношенных, БЛД доношенных), которые целесообразно рассматривать как отдельные фенотипы болезни. Отечественная классификация выделяет также периоды заболевания (обострение, ремиссия) и осложнения. В фазе ремиссии состояние больного определяется тяжестью течения заболевания и наличием осложнений. Фаза обострения заболевания характеризуется ухудшением состояния больного, что проявляется усилением симптомов бронхиальной обструкции, развитием острой дыхательной недостаточности (ДН), у тяжелых больных на фоне хронической ДН, как правило, при присоединении острого респираторного заболевания, чаще всего респираторно-синцитиальной вирусной инфекции. К осложнениям БЛД, согласно отечественной классификации, относятся: хроническая дыхательная недостаточность, острая дыхательная недостаточность на фоне хронической, ателектаз, легочная гипертензия, легочное сердце, системная артериальная гипертензия, недостаточность кровообращения, гипотрофия [3, 7]. В настоящее время наблюдается увеличение

Для корреспонденции:

Белых Наталья Анатольевна – д.м.н., доцент, заведующая кафедрой факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФДПО, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ.

Адрес: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д.9.

E-mail: nbelyh68@mail.ru.

Тел.: +7 900 6051352.

Статья поступила 08.11.2023 г., принята в печать 29.01.2024 г.

частоты появления новой формы и уменьшение встречаемости классической формы бронхолегочной дисплазии. Это связано с тем, что в настоящее время увеличилась выживаемость детей, родившихся с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ), использованием более щадящих методов респираторной поддержки, более низких концентраций FiO_2 с мониторингом оксигенации [1, 9].

История изучения БЛД берет свое начало в XX веке, когда W. Northway в 1967 году впервые описал бронхолегочную дисплазию. Критерии БЛД впервые предложил E. Bankalary в 1979 году, которые включают: наличие в анамнезе большого показаний на проведение ИВЛ в течение первых трех дней жизни, сохранение в течение 28 суток жизни симптомов ДН, совместно с характерными рентгенологическими изменениями и необходимостью в кислородной поддержке для поддержания уровня pO_2 более 50 мм рт. ст. В 1988 г. Sheppan дополнил данные, а в 2001 г. A. Jobe и E. Bankalary предложили новую классификацию БЛД в зависимости от гестационного возраста при рождении. В 1995 году по инициативе Богдановой А.В. бронхолегочная дисплазия была включена в отечественную классификацию форм бронхолегочных заболеваний [5].

Результаты различных методов исследования БЛД варьируют. На рентгенограмме органов грудной клетки могут идентифицироваться: симптом «матового стекла», уменьшение прозрачности легочной ткани, линейные уплотнения с зонами просветления за счет эмфиземы, мигрирующие ателектазы, низкое стояние диафрагмы, широкие межреберные промежутки. Нередко может наблюдаться поражение ствола легочной артерии из-за сопутствующей легочной гипертензии [3, 14]. При компьютерной томографии органов грудной клетки отмечается чередование участков гиперинфляции, очагов повышенной плотности с относительно нормальными областями. Самыми частыми проявлениями БЛД, видимыми на КТ, являются повышение прозрачности, линейные и треугольные субплевральные затемнения. Это указывает на расширение и симплификацию альвеол, снижение кровотока в периферических отделах легких, локальный фиброз [8].

При проведении лабораторной диагностики при БЛД может отмечаться анемия, нейтрофилёз и умеренная эозинофилия. По результатам биохимического анализа могут выявляться: гипонатриемия, гипокалиемия, гипохлоремия, гипокальциемия. У детей с тяжелой формой БЛД наблюдаются повышение сывороточной щелочной фосфатазы, низкий уровень белка и альбумина. При проведении исследования кислотно – основного состояния могут выявляться гиперкапния, респираторный ацидоз, повышение сывороточного бикарбоната [3]. Ниже представлен клинический случай у ребенка.

Пациент И., 27.08.2021 г.р. (1 час 16 минут), славянской национальности. Мальчик от 6-й беременности, протекавшей на фоне токсикоза легкой степени в 1 триместре, угрозы прерывания беременности в 11 недель, ложных схваток в 25-26

недель. Роды – 2-е, преждевременные, самопроизвольные. Масса тела при рождении – 950 г, длина тела – 36 см, окружность головы – 26 см, окружность груди – 22 см, оценка по шкале Апгар 4/6/7 баллов. С момента рождения состояние ребенка тяжелое, проводились реанимационные мероприятия в родзале (интубация, ИВЛ, введение сурфактанта). Далее ребенок находился в Областном клиническом перинатальном центре г. Рязани, в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных с диагнозом: Внутриутробная пневмония, дыхательная недостаточность 2-3ст., бронхолегочная дисплазия, новая форма, тяжелое течение. Перинатальное поражение ЦНС ишемически-гипоксического генеза, синдром угнетения функции ЦНС, острый период. Анемия смешанного генеза. Остеопения недоношенных. Недоношенность 26-27 недель. Проводилась респираторная и антибактериальная терапия, трансфузия компонентов крови трижды.

В возрасте 1 месяца 19 дней переведен для дальнейшего лечения в ГБУ РО «ОДКБ им. Дмитриевой» г. Рязани с диагнозом: внутриутробная пневмония, дыхательная недостаточность 2-3ст., бронхолегочная дисплазия, новая форма, тяжелое течение. В динамике состояние тяжелое за счет респираторных и неврологических нарушений незрелости, находился на ИВЛ. Был консультирован офтальмологом: ретинопатия недоношенных, активная фаза, 2-3ст., 1-2 зона. Для оперативного лечения направлен в ДГКБ им. Н.Ф. Филатова г. Москвы.

В ноябре 2021 года ребенок поступает в ДГКБ им. Н.Ф. Филатова (г. Москва) в тяжелом состоянии (кожные покровы бледные, тургор снижен, цианоз носогубного треугольника. ЧДД 56 уд./мин, ритм регулярный, пульс 168 уд./мин, одышка смешанного характера, Sat O_2 98%).

Была произведена консультация врача-офтальмолога, по результатам которой выставлен диагноз: ретинопатия недоношенных, активная фаза, 3ст., зона 2. Проведено оперативное вмешательство: интравитреальное введение лекарственного препарата Ранибизумаб.

Результаты операции – ОУ спокоен. Роговица прозрачная, блестящая. Передняя камера средней глубины, влага прозрачная. Зрачок округлой формы до 1,5мм в диаметре. Радужка структурна. Хрусталик, стекловидное тело прозрачные. Глазное дно (Sol.Atropini 0,1%): диск зрительного нерва бледно-розовый, контуры четкие. Ход и калибр сосудов не изменены. МЗ формируется. Периферия – аваскулярная зона 2.

Заключение врача-невролога: перинатальное гипоксически-ишемическое поражение головного мозга, СЗГ – справа. Умеренное расширение наружных ликворных пространств. Синдром угнетения ЦНС с элементами возбуждения.

В общем анализе крови от 30.11.2021г.: эритроциты – $3,65 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 110 г/л, тромбоциты – $536 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты – $5,83 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилы – 0,4%, базофилы – 0,4%, нейтрофилы – 48,7%, лимфоциты – 27,7%, моноциты – 16%, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 6 мм/час.

Проведена эхокардиография (ЭхоКГ) 02.12.2021г. Заключение: Ультразвуковых признаков пороков развития сердца и патологических изменений в магистральных сосудах не выявлено. Гипертрофия миокарда без признаков внутрижелудочковой обструкции, объемные показатели ЛЖ снижены, КДИ ЛЖ 23мл/м². Признаки диастолической дисфункции. МПС на уровне овального окна 2,8 мм, сброс ЛП-ПП. Расчетное давление в правом желудочке среднее – 34 мм рт.ст.

На рентгенографии органов грудной клетки 07.12.2021г. – Очаговые и инфильтративные тени в легких не определяются. Легочная ткань неравномерно вздута, с участками гиповентиляции в верхних долях. Легочной рисунок обогащен, деформирован. Корни легких расширены, неструктурные. Средостение не расширено, не смещено. Боковые реберно-диафрагмальные синусы свободные. Купола диафрагмы расположены обычно, контуры ровные, четкие. Заключение: бронхолегочная дисплазия.

Нейросонография 08.12.2021г. Заключение: эхопризнаки гипоксически-ишемических изменений головного мозга на фоне структурной незрелости, расширение наружных ликворных пространств.

Получал лечение: эртапеном внутривенно капельно, бронходилатирующие средства, ингаляционные глюкокортикостероиды, диуретики в возрастных дозах.

Ребенок был выписан из ДГКБ им. Н.Ф. Филатова г. Москвы 29.12.2021г. При выписке наблюдается положительная динамика. Зависимости от дополнительного кислорода нет. На фоне ингаляционной терапии одышка купирована. По газам крови за все время наблюдения компенсирован. Бронхообструктивный синдром не отмечен за время наблюдения – на фоне ингаляционной терапии пульмикортом. В неврологическом статусе сохраняется синдром угнетения безусловно-рефлекторной деятельности (гипотония, гипорефлексия, двигательная активность нарастает во время осмотра). Однако стал более активным. Сосет из бутылочки, норму высасывает, усваивает.

При выписке были даны рекомендации: иммунизация препаратом «Синагис», спиринолактон ½ таб х 1р/д – до осмотра пульмонолога, колекальциферол (витамин Д3) 2кап х 1р/день – длительно, пробиотики (бифидумбактерин) 5 доз х 1р/день – 14 дней, в глаза дексаметазон 0,1% 1 кап х 1р/день – 7 дней, далее отмена. Ингаляции: будесонид 250 мкг х 2р/д – до осмотра пульмонолога, беродуал 2 кап х 1р/день – до осмотра пульмонолога.

В дальнейшем ребенок находится под наблюдением окулиста по течению оперированной ретинопатии недоношенных, а также педиатра, пульмонолога, невролога по месту жительства.

Мальчик поступает в ГБУ РО «Городская клиническая больница №11» г. Рязани 19.08.2022г. с диагнозом: последствие перинатального поражения ЦНС (наружная и внутренняя гидроцефалия); синдром мышечной гипотонии. Синдром двигательных нарушений. Псевдобульбарный синдром. Задержка психомоторного развития. Недоношенность 26

недель. Бронхолегочная дисплазия, тяжелое течение, новая форма, ДН 0 ст. Ретинопатия недоношенных, рубцовая стадия. Рахит 1 степени, подострое течение.

По данным объективного осмотра: ребенок в сознании, эмоциональный, знает родных. Лепечет мало, за игрушкой не прослеживает. Окружность головы 42см, окружность грудной клетки 40 см, большой родничок закрыт. Выражены лобные и теменные бугры, грудная клетка деформирована. Менингеальные и общемозговые знаки отрицательные. Краниальные нервы: лицо симметрично, движение глазных яблок в полном объеме, нистагма нет, переходящее сходящееся косоглазие. Мышечный тонус с тенденцией к гипотонусу, разведение бедер достаточное. СХР живые, D=S, положительный симптом Бабинского. Положительный симптом орального автоматизма. Захват игрушек без интенции, игрушку не переключивает. Хорошо группируется при тракции за руки. Опора на ноги достаточная.

Лабораторные исследования.

Общий анализ крови: эритроциты – 5,36x10¹²/л, гемоглобин – 132 г/л, тромбоциты – 255x10⁹/л, лейкоциты – 14,6x10⁹/л, эозинофилы – 0%, базофилы – 0%, нейтрофилы – 21%, лимфоциты – 71%, моноциты – 8%, СОЭ – 3мм/ч.

Биохимический анализ крови: билирубин – 11,0-3,0-8,0 мкмоль/л, АЛТ – 24 Е/л, АСТ – 33Е/л, КФК – 213 u/l (N до 160), КФК-МБ 32,7 ед/л (N до 25), ЛДГ – 435 ед/л (N до 450), креатинин – 39 мкмоль/л, холестерин – 3,5ммоль/л, глюкоза – 4,8ммоль/л, Са – 2,5ммоль/л, К – 4,36ммоль/л, Натрий – 137,4 ммоль/л.

На электрокардиографии (ЭКГ) – синусовая аритмия. Нарушение процессов реполяризации. Нарушение внутрижелудочковой проводимости по правой ножке пучка Гиса.

При исследовании глазного дна: диск зрительного нерва бледно-розовый, границы четкие. Артерии в норме, вены в норме. Сетчатка без особенностей. Заключение: ретинопатия недоношенных.

За время пребывания в стационаре ребенок получал лечение: в/м церебрин, вит. Д3, общий массаж, электрофорез кальция продольно на позвоночник, ЛФК. Отмечается улучшение состояния: ребенок хорошо переворачивается со спины на живот, ползает «по-пластунски», может встать на четвереньки.

При выписке рекомендовано: пантогам – сироп 2,5мл х 2 раза в день – 2 месяца, вит. Д3 5 кап. х 1 раз – 14 дней, затем по 3 кап. х 1 раз – продолжить, кальций-Д3-компливит детский 5мл х 1 раз – до 1 мес. ЛФК, курсы массажа.

В дальнейшем ребенок находился под наблюдением невролога, педиатра, пульмонолога, офтальмолога по месту жительства.

В возрасте 1 года 1 месяца поступает в ГБУ РО «ОДКБ им. Дмитриевой» (г. Рязань). Жалобы на кашель, одышку, шумное дыхание. При поступлении состояние среднетяжелое за счет респираторных нарушений. Кожные покровы бледно-розовые, мышечный тонус снижен. В легких дыхание жест-

кое, рассеянные хрипы, не обильные с двух сторон. ЧДД – 40 в мин. Дыхание с участием вспомогательной мускулатуры грудной клетки – при нагрузке. Сатурация кислорода 96%. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧСС – 138 в мин.

На компьютерной томографии (КТ) органов грудной полости и после внутривенного введения контраста, на свободном дыхании от 08.09.2022 г. определяются тяжистые участки консолидации с уменьшением объема верхней доли справа, компенсаторным вздутием средней доли, утолщением аксиального интерстиция, сближением и деформацией хода бронхо-сосудистых структур. Свежих очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. Пневматизация легочной паренхимы неравномерная с наличием участков экспираторного вздутия. Просвет трахеи, главных, долевого, сегментарных бронхов не изменен, свободен, дистальные воздухоносные пути сужены. Средостение не смещено. Сердце в размерах не увеличено. Жидкость в полости перикарда не визуализируется, листки перикарда

да не утолщены. Увеличенных медиастинальных и аксиллярных лимфоузлов не определяется. Аорта, легочный ствол без особенностей. Жидкости и воздуха в плевральных полостях не выявляется. Заключение: бронхолегочная дисплазия, тяжелое течение, новая форма, период обострения (рис. 1).

При КТ-исследовании верхних дыхательных путей и мягких тканей шеи анатомические пространства шеи дифференцированы. Глотка и гортань правильно развиты, их контуры ровные и четкие, стенки не утолщены. Щитовидная железа в размерах не изменена, не смещена. Дополнительных объемных образований в структуре щитовидной железы не визуализируется. Пре- и паравертбральные мягкие ткани не увеличены в объеме, дифференцированы. Гиперплазии, структурных изменений шейных лимфатических узлов не выявлено. Дополнительных образований, участков патологического накопления контраста не выявлено. Костной деструктивной патологии не выявлено.

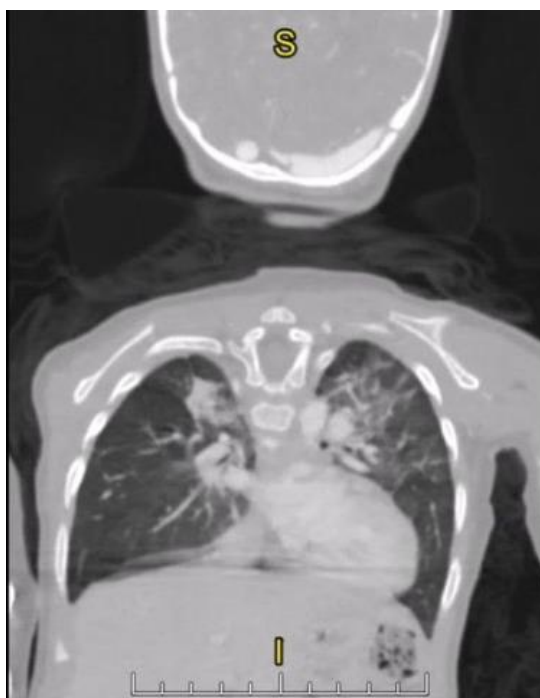


Рис. 1. Компьютерная томограмма органов грудной клетки от 08.09.2022 года

Получал лечение: пульмикорт 500мкг/сутки, беродуал 8 капель 3 раза в день через небулайзер. При выписке было рекомендовано: пульмикорт 250 мкг 2р/день, атровент 7 капель 2р/день через небулайзер, витамин D3 3 кап. х 1 раз – длительно.

В августе 2023г. ребенок поступает в ГБУ РО «ОДКБ им. Дмитриевой» г. Рязань с жалобами на заложенность носа, кашель, затрудненное дыхание со «свистом». При поступлении состояние средней тяжести. Кожные покровы чистые. Грудная клетка расширена в переднезаднем размере, бочкообразная, плечи приподняты. Дыхание через нос затруднено. Одышка при нагрузке. В легких дыхание жесткое, хрипы двусторонние, непостоянные на выдохе.

ЧДД – 30 в мин., SaO₂ 98%. Тоны сердца громкие, ясные, ритм правильный, ЧСС 110 в минуту.

Общий анализ крови от 23.08.2023г.: эритроциты – $4,5 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 138 г/л, тромбоциты – $383 \times 10^9/л$, лейкоциты – $5,8 \times 10^9/л$, эозинофилы 2%, нейтрофилы – 47%, лимфоциты – 43%, моноциты – 8%, СОЭ – 1мм/ч.

В биохимическом анализе крови от 23.08.2023г.: билирубин общий 10,9 мкмоль/л (конъюгированный 1,0; не конъюгированный 9,9), АЛТ – 15 Ед/л, АСТ – 23 Ед/л, креатинин – 53,8 мкмоль/л, мочевина – 4,9 ммоль/л, общий белок – 76,0 г/л, СРБ – 3,0 мг/л.

На ЭКГ от 23.09.2023г – синусовый ритм. Вертикальное положение ЭОС. ЧСС – 96 уд./мин.

ЭхоКГ – заключение: данных за объемную перегрузку камер сердца, клапанную патологию, дефекты перегородок не получено. Систолюдиастолическая функция не нарушена. Признаков лёгочной гипертензии нет.

На КТ органов грудной клетки от 24.08.2023г. определяется чередование участков консолидации и буллезных сегментов. Бронхитические изменения. (рис. 2). Заключение: БЛД средней степени тяжести.

Получал лечение: пульмикорт – 500мкг/сутки, беродуал – 8 капель 3 раза в день через небулайзер. На фоне лечения отмечается положительная динамика, явления обструкции купированы. Выписан домой в удовлетворительном состоянии под динамическое наблюдение педиатра, пульмонолога, невролога. Рекомендовано: витамин Д3 – 2 капли 1 р/день – длительно. Будесонид 500мкг – 2 р/день – 14 дней, через небулайзер.

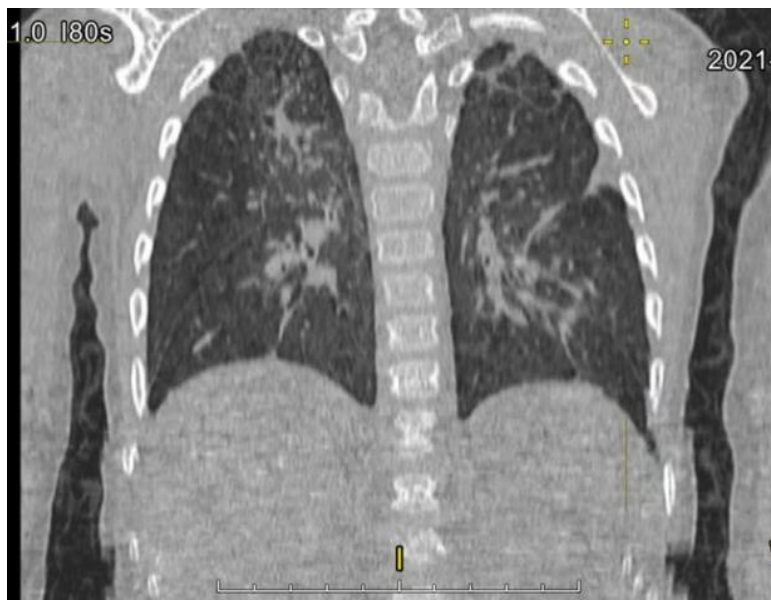


Рис. 2. Компьютерная томограмма органов грудной клетки от 24.08.2023 года

Заключение

На сегодняшний день точная этиология БЛД остаётся неизвестной. Основными факторами риска, приводящими к развитию БЛД считаются, незрелость и задержка развития лёгких, задержка внутриутробного развития (ЗВУР) плода, незрелость антиоксидантной системы, ИВЛ более 3 суток с $FiO_2 > 0,5$ и пиковое давление вдоха $PIP > 30$ см вод. ст., НСРАР. Кроме того, считается, что в развитии БЛД имеет значение хориоамнионит, воздействие антибиотиков, способ родоразрешения, так как это может увеличить колонизацию патогенных микроорганизмов в лёгких, что повлечет за собой развитие воспалительного процесса [3]. В развитии БЛД имеет значение генетическая предрасположенность. В настоящее время выявлено более 258 генов-кандидатов БЛД путем полноэкзомного секвенирования. Благодаря исследованиям, было выявлено, что большинство генов-кандидатов связаны с системой сурфактантных белков, морфогенезом эмбрионального эпителия, регуляцией сигнального пути Wnt, иммуновоспалительным ответом. При проведении исследований была выявлена ассоциация аллеля С с генотипом СС и СТ rs652438 гена MMP-12 и rs694739 гена LOC102723878 с формированием БЛД. Наличие у недоношенных детей данных генетических вариантов увеличивает риск БЛД в 3 и 6 раз соответственно. Данные гены оказывают свое влияние на матриксную metallo-

протеиназу-12 и белки воспалительного ответа. Несмотря на большое количество генов-кандидатов, был выявлен ген, являющийся предиктором низкого риска развития БЛД – rs12489516 (СРА3), который обладает защитными механизмами [1, 6].

Однако остается не ясным, сама недоношенность вызывает развитие данной патологии или факторы, способствующие преждевременному рождению, являются причиной БЛД. В последние годы имеется мнение о значении микробиома лёгких в развитии данной респираторной патологии. Считается, что снижение разнообразия лёгочного микробиома, в частности, снижение лактобацилл, во врем рождения у недоношенных детей связано с развитием БЛД [11, 13].

Существует мнение о влиянии постнатальных факторов, которые увеличивают риск развития БЛД. К ним относятся: респираторный дистресс-синдром, гипероксия, вентиляционная травма, воспаление и инфекции, длительное наличие открытого артериального протока. Это ведет к повреждению и остановке развития легких, что в дальнейшем может явиться причиной летального исхода или персистирующих респираторных заболеваний [2, 15].

В настоящее время ведётся разработка новых методов лечения и профилактики БЛД. Одним из них является трансплантация мезенхимальных стволовых клеток (МСК). В результате исследований было доказано, что при трансплантации МСК на

7 день отмечается снижение воспалительных цитокинов (интерлейкин (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли- α и матриксная металлопротеиназа-9). Благодаря трансплантации значительно снижаются вторичные исходы тяжёлой формы БЛД [10].

Таким образом, БЛД – одно из наиболее значимых хронических заболеваний детей раннего возраста. С возрастом происходит восстановление функции легких, однако морфологические изменения сохраняются в 50-75% случаев. Адекватно проведенное лечение существенно снижает уровень летальности в первые 1-2 года, позволяет добиться клинического выздоровления.

Литература

1. Бондарь В. А. Клинико-генетические особенности развития новой формы бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2022. 25 с.
2. Бяловский Ю. Ю., Ракитина И. С. Влияние исходной величины подкрепления на физиологические показатели условного дыхательного рефлекса // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2021. Т. 9, № 3. С. 377-386.
3. Овсянников Д. Ю., Геппе Н. А., Малахова А. Б., Дегтярева Д. Н. Бронхолегочная дисплазия: монография. Москва, 2020. 176 с.
4. Овсянников Д. Ю., Кешишян Е. С., Кршеминская И. В., Быстрова О. В. Распространенность бронхолегочной дисплазии в Российской Федерации. Реальны ли получаемые данные? // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2022. Т. 67, № 3. С. 34–38
5. Овсянников Д. Ю., Кузьменко Л. Г. Бронхолегочная дисплазия как вариант хронической обструктивной патологии легких у детей // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения: сборник. Москва, 2005. Вып. 5. С. 41-57.
6. Пожарищенская В. К., Давыдова И. В., Савостьянов К. В. и др. Клинико-анамнестические и молекулярно-генетические факторы риска формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2019. Т. 98, № 6. С.78–85.
7. Союз педиатров России: Бронхолегочная дисплазия // Клинические рекомендации. Москва, 2016. 33 с.
8. Шустова С. А., Мирошкина Т. А. Защитные механизмы лёгких // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2020. Т. 28, № 4. С. 567-577.
9. Abman S.H., Bancalari E., Jobe A. The evolution of bronchopulmonary dysplasia after 50 years // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2017. V. 195, N 4. P. 421.
10. Ahn S. Y., Chang Y. S., Lee M. H., Sung S.I., Lee B. S., Kim K. S., Kim A.R., Park W. S. Stem cells for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: A randomized controlled phase II trial // Journal Stem Cells Transl Med. 2021. V. 10, N 8. P. 1129–1137.
11. Hwang J. S., Virender K. Ecent Advances in Bronchopulmonary Dysplasia: Pathophysiology, Prevention, and Treatment // Journal HHS Author Manuscripts. 2018. V. 196, N 2. P. 1 29–138.
12. Jensen E. A., Schmidt B. Epidemiology of Bronchopulmonary Dysplasia // Birth Defects Research (Part A). 2014. V. 100. P. 145–157.
13. Lohmann P., Luna R., Hollister E., Devaraj S., Mistretta T., Welty S., Versalovic J. The airway microbiome of intubated premature infants: characteristics and changes that predict the development of bronchopulmonary dysplasia // Journal Pediatric Research. 2014. V. 76, N 3. P. 294-301.
14. Monte L. F. V., Miyoshi M. H., Rozov T. Bronchopulmonary dysplasia // J Pediatr (Rio J). 2005. V. 8, N 2. P. 99-110.
15. Steinhom R., Davis I. M., Gopel W., Jobe A., Abman S., Toughon M., Bancalari E., Aschnerd, Boltard R., Green ough A., Tomson M., Arognio R., Turner M. Cavonic puli insufficiency of prematurity: developing optimal endpoints for drug development // J. Pediatrics. 2017. V. 191. P. 15-21.

References

1. Bondar' V. A. Kliniko – geneticheskie osobennosti razvitiya novoy formy bronhologochnoj displazii u nedonoshennyh detej [Clinical and genetic features of the development of a new form of bronchopulmonary dysplasia in premature infants]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moskva, 2022. 25 s.
2. Byalovskiy Yu.Yu., Rakitina I.S. Vliyaniye iskhodnoy velichiny podkrepleniya na fiziologicheskie pokazateli uslovnogo dyhatel'nogo refleksa. [The effect of the initial reinforcement value on the physiological parameters of the conditioned respiratory reflex] // Nauka molodyh (Eruditio Juvenium). 2021. T. 9, №3. S. 377-386.
3. Ovsyannikov D.Yu., Geppe N.A., Malahova A.B., Degtyareva D.N. «Bronhologochnaya displaziya». [Bronchopulmonary dysplasia] // Monografiya. 2020. S. 8-44.
4. Ovsyannikov D.Yu., Keshishyan E.S., Krsheminskaya I.V., Bystrova O.V. Rasprostranennost' bronhologochnoj displazii v Rossijskoj Federacii. Real'ny li poluchaemye dannye? [Prevalence of bronchopulmonary dysplasia in the Russian Federation. Are the data received real?] // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii 2022. T.67, №3. S.34–38.
5. Ovsyannikov D.Yu., Kuz'menko L.G. Bronhologochnaya displaziya kak variant hronicheskoy obstruktivnoy patologii legkih u detej. [Bronchopulmonary dysplasia as a variant of chronic obstructive pulmonary pathology in children]// Pul'monologiya detskogo vozrasta: problemy i resheniya. 2005. T.5. S. 41-57.
6. Pozharishchenskaya V.K., Davydova I.V., Savost'yanov K.V. i dr. Kliniko-anamnestichekije i molekulyarno-geneticheskie faktory riska formirovaniya bronhologochnoj displazii u nedonoshennyh detej. [Clinical-anamnestic and molecular-genetic risk factors for the formation of bronchopulmonary dysplasia in premature infants] // Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo. 2019. T.98, № 6. S.78–85.
7. Soyuz pediatrov Rossii: Bronhologochnaya displaziya [Bronchopulmonary dysplasia] // Klinicheskie rekomendacii. 2016. S. 33.
8. Shustova S.A., Miroshkina T.A. Zashchitnye mekhanizmy lyogkih/ [Protective mechanisms of the lungs] // Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova. 2020. T. 28, № 4. S. 567-577.
9. Abman S.H., Bancalari E., Jobe A. The evolution of bronchopulmonary dysplasia after 50 years. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2017. V.195, №04. P. 421.
10. Ahn S.Y., Chang Y.S., Lee M.H., Sung S.I., Lee B.S., Kim K.S., Kim A.R., Park W.S. Stem cells for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: A randomized controlled phase II trial. // Journal Stem Cells Transl Med. 2021. V.10, №8. P.1129–1137.
11. Hwang J.S., Virender K. Ecent Advances in Bronchopulmonary Dysplasia: Pathophysiology, Prevention, and Treatment // Journal HHS Author Manuscripts. 2018. V.196, №2. P.129–138.

12. Jensen E.A., Schmidt B. Epidemiology of Bronchopulmonary Dysplasia // Birth Defects Research (Part A). 2014. V.100. P.145–157.
13. Lohmann P., Luna R., Hollister E., Devaraj S., Mistretta T., Welty S., Versalovic J. The airway microbiome of intubated premature infants: characteristics and changes that predict the development of bronchopulmonary dysplasia // Journal Pediatric Research. 2014. V.76, №3. P.294-301.
14. Monte L.F.V., Miyoshi M.H., Rozov T. Bronchopulmonary dysplasia // J Pediatr (Rio J). 2005. V.8, №2. P.99-110.
15. Steinhorn R., Davis IM., Gopel W., Jobe A., Abman S., Toughon M., Bancolart E., Aschnerd, Boltard R., Green ough A., Tomson M., Arogno R., Tumer M. Cavonic puli insufficiency of prematurity: developing optimal endpoints for drug development. // J Pediatrics. 2017. V. 191. P.15-21.

Сведения о соавторах:

Пизнюр Инна Владимировна – ассистент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педи-

атрии ФДПО, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ.

Адрес: 390026, г. Рязань, ул.Высоковольтная, д.9.

E-mail: innaabramova@yandex.ru для корреспонденции

Тел.: +7 920 6356099

Кучерявенкова Юлия Сергеевна – студентка ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ.

Адрес: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д.9.

E-mail: Pribylova_01@mail.ru.

Тел.: +7 903 1911391.

Лебедева Инна Николаевна – кандидат медицинских наук, главный врач ГБУ РО «ОДКБ им. Н.В. Дмитриевой».

Адрес: 390039, г.Рязань, ул. Интернациональная, д. 1 лит. 3.

E-mail: rodkb@rodkb.ru.

Тел.: +7 491 2337402.

УДК 616.633.979.733:616.72-002-053.2-07-08

Трудная диагностика клинического случая юношеского артрита и ворсинчатого пигментного синовита в сочетании с мальформацией поверхностных вен нижней конечности у ребенка 8 лет**А.В. Бурлуцкая, А.В. Статова, О.Ю. Зенкина, С.М. Богачева, Д.А. Иноземцева**

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Краснодар

Резюме

Сосудистые мальформации представляют собой одну из социально значимых проблем в современной педиатрической практике, относительно редкую и недостаточно изученную врачами. В статье проанализирован клинический случай диагностики юношеского артрита и ворсинчатого пигментного синовита с мальформацией поверхностных вен правой голени и подколенной области справа у мальчика 8 лет. Проведен ретроспективный анализ истории болезни пациента 8 лет, находившегося на обследовании и лечении в марте 2023 года в кардиоревматологическом отделении ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Ключевые слова: сосуды, нижние конечности, эмбриогенез, дети, диагностика.

A clinical case of junior arthritis in combination with malformation of the superficial veins of the lower limb child 8 years**A.V. Burlutskaya, A.V. Statova, O.Yu. Zenkina, S.M. Bogacheva, D.A. Inozemtseva**

FSBE HE «Kuban State Medical University» MH RF, Krasnodar

Summary

Vascular malformations are one of the socially significant problems in modern pediatric practice, relatively rare and insufficiently studied by physicians. The article analyzes a clinical case of diagnosis of juvenile arthritis and villous pigmented synovitis with malformation of the superficial veins of the right shin and popliteal region on the right in an 8-year-old boy. A retrospective analysis of the medical history of patient A., 8 years old, who was examined and treated in March 2023 in the cardio-rheumatology department of the Children's Regional Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory was carried out.

Keywords: vessels, lower limbs, embryogenesis, children.

Сосудистые мальформации (СМ, ангиодисплазии) – это заболевания, связанные со структурными аномалиями развития сосудов, возникшие в результате нарушения эмбриогенеза сосудистой системы и сопровождающиеся тяжелыми изменениями регионального и общего кровотока [2]. На сегодняшний день венозные мальформации (ВМ) относятся к простым и низкоскоростным сосудистым мальформациям, согласно последнего пересмотра классификации сосудистых аномалий ISSVA (International Society for the Study of Vascular Anomalies, 2018г) [5].

Эпидемиология. Число ангиодисплазий в популяции, по некоторым данным, равно 1,2% среди детей до 3-х лет и 1-2,6% от общего числа пациентов детского возраста с патологией сосудов. По данным литературных источников, не выявлено закономерности в распространенности ангиодисплазий среди подростков. Венозные мальформации (ВМ) встречаются с частотой 1–5 на 10 000 новорожденных. Этнических или половых различий не

существует, хотя некоторые исследования показывают, что чаще они встречаются у лиц женского пола. По своему внешнему виду ВМ являются наиболее частыми представителями сосудистых аномалий (70%), за ними следуют лимфатические мальформации (12%), артериовенозные мальформации (8%), синдромы комбинированных мальформаций (6%) и капиллярные мальформации (4%) [1, 8].

Клиническая картина. СМ могут локализоваться в любой части тела и часто имеют мультифокальный характер. СМ часто характеризуются значительными функциональными и анатомическими нарушениями и могут иметь прогрессирующее течение, приводя к инвалидизации и социальной дезадаптации личности в молодом возрасте [6].

Клинические проявления ВМ представлены объемными образованиями от голубого до темно-красного цвета (цвет зависит от глубины и объема пораженных сосудов), холодными на ощупь, мягкими и легко поддающимися сдавлению. Характерной особенностью ВМ является то, что при проведении венозных проб и после кровотечения они увеличиваются в объеме [7]. В некоторых случаях венозные мальформации, локализуясь в области конечностей, затрагивают костную и мышечную систему. Самым частым симптомом ВМ является боль – с этой жалобой в большинстве случаев пациенты об-

Для корреспонденции:

Бурлуцкая Алла Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии №2 ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 350063, Краснодар, ул. М. Седина, 4.

E-mail: gped2@lenta.ru.

Тел.: +7 918)6798244.

Статья поступила 31.08.2023 г., принята в печать 29.01.2024 г.

ращаются к врачу. Могут возникать осложнения ВМ – образование тромбов, развитие кровотечений [9]. При гистологическом исследовании ВМ можно увидеть образования, выстланные тонким эндотелием с нечеткими границами. До сих пор не выяснен патогенез спорадических ВМ. В некоторых источниках описаны семейные случаи с аутосомно-доминантным типом наследования. ВМ свойственна генетическая гетерогенность, и особую роль на сегодняшний день отводят соматическим мутациям в гене P1K3CA, произошедшим на этапе эмбриогенеза [5,10].

Диагностика. В диагностике ВМ наряду со сбором анамнеза жизни и заболевания, осмотра пациента, важную роль играет инструментальная диагностика. С помощью УЗИ можно определить размеры ВМ, скорость кровотока в месте ее локализации и особенности структуры сосудов. Этот метод имеет ряд плюсов: он наиболее доступный, не инвазивный и безвредный с точки зрения лучевой нагрузки. Для визуализации образований с высокими и средними скоростями кровотока может использоваться компьютерная томография с ангиографией, однако из-за низкого тканевого разрешения этот метод менее информативен, чем магнитно-резонансная томография. Более совершенным методом диагностики из всех современных является магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием, которая позволяет не только точно определить локализацию, но и провести дифференциальную диагностику сосудистых мальформаций. Молекулярно-генетическая диагностика сосудистых мальформаций имеет ряд проблем, одной из которых является определение оптимальной ткани для биопсии, так как при мозаичных формах заболеваний определение мутаций зависит как от их специфических эффектов, так и от их распределения в ткани. Из этого следует, что поиск соматической мутации низкого титра может потребовать новых аналитических методов, более чувствительных и точных [1, 7].

Венозные мальформации включают спектр пороков развития с медленным течением, которые вместе являются наиболее распространенными формами сосудистых аномалий. Ювенильный идиопатический артрит в моноартикулярном варианте течения часто трудно отличим от пигментного ворсинчатого синовита (ПВС), в связи с чем пациент может длительное время получать противовоспалительную терапию без должного эффекта. В приведенном клиническом примере мы и столкнулись с проведением тщательного дифференциально-диагностического поиска. По результатам МРТ-диагностики у пациента были выявлены признаки ПВС, который относится к редкому заболеванию, с частотой один случай на 1,8 миллиона человек в год и медианой возраста 20-30 лет. Однако за последние 2 десятилетия представлены многочисленные литературные данные о диагностике ПВС и

в детском возрасте. До настоящего времени диагностика ПВС представляет определенные сложности ввиду отсутствия характерной клинической симптоматики.

Дифференциальная диагностика. Зачастую клиническая картина ПВС неотличима от симптомов ювенильного идиопатического артрита (ЮИА). Как правило, поражается один сустав, чаще коленный. Факт травмы имеет место быть, но достоверной связи не обнаружено. Также в уточнении диагноза могут помочь следующие показатели: молодой возраст; типичная локализация, особенно наличие дополнительных масс в мягких тканях суставов верхних и нижних конечностей; поражение одного сустава с медленным прогрессированием. Однако дифференцировать от ЮИА позволяет МРТ и исследование биоптатов пораженных участков сустава с выявлением сидерофагов, мононуклеарных клеток, пенистых клеток и многоядерных клеток, стром, инфилтрированных лимфоцитами с участками отложения коллагена. На сегодняшний день стандартизированных протоколов лечения ПВС и клинических рекомендаций не существует. Целью лечения является возможное удаление патологически измененной синовиальной оболочки, купирование болевого синдрома, восстановление объема движений, снижение костной деструкции и рецидива заболевания. В настоящее время частота рецидивов после проведения хирургических операций достигает 8-17%, поэтому можно считать прогноз относительно благоприятным [9, 10].

Лечение. Течение сосудистых мальформаций имеет медленно прогрессирующий характер. При воздействии определенных факторов, например, период пубертата, заболевание может приобретать злокачественное течение. Также на характер течения заболевания влияет распространенность процесса. Так, при распространенном поражении лечение имеет паллиативный характер. Хирургические методы, склерозирование, эмболизация являются основными методами лечения СМ. Несмотря на это, применяемая консервативная терапия улучшает течение неосложненных видов сосудистых мальформаций [6, 9]. Таким образом, хоть в сосудистой хирургии и, в частности, клинической ангиологии достигнут существенный прогресс, сосудистые мальформации по-прежнему остаются одной из социально значимых проблем в современной педиатрической практике, требующей более глубокого изучения. В лечении ПВС существуют методы консервативного, радиологического и хирургического лечения. Хирургическое лечение является наиболее консервативным. Тактика хирургического вмешательства зависит от типа, объема и локализации патологического очага. Артроскопическая синовэктомия предпочтительна при локализованных формах ПВС, при диффузных формах предпочтительны комбинированная артроскопическая и открытая задняя синовэктомия коленного сустава.

Представлен клинический случай юношеского артрита, пауциартикулярный вариант, активность 1 степени. R стадия 2. НФС 2 степени. Гипертрофия тела Гоффа правого коленного сустава (кистозная перестройка). Ворсинчатый синовит. Гемангиома верхней трети правой голени. Флебоангиодисплазия поверхностных вен латеральной поверхности правой голени у ребенка в возрасте 8 лет, находившегося на стационарном лечении в специализированном отделении Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница города Краснодара» (ГБУЗ ДККБ г. Краснодар) МЗ Краснодарского края с июля по август 2020 года.

Мальчик А., 8 лет, поступил в кардиоревматологическое отделение с жалобами на периодические боли, изменение окраски кожи, объемное образование в верхней трети правой голени и припухлость в правом голеностопном суставе, а также болезненность, отек правого коленного сустава и прихрамывание во время ходьбы.

Анамнез заболевания. Из анамнеза заболевания известно, что первый эпизод болезненности и изменения окраски кожи, появления объемного образования небольших размеров в верхней трети правой голени и болезненности правого голеностопного сустава наблюдались в 2020 году, когда родители обратились за помощью в поликлинику по месту жительства. По результатам осмотра (в области верхней трети правой голени мягкое образование размером 5х5 см, голубоватого цвета, холодное на ощупь) и диагностики (УЗИ вен нижней конечности) мальчику был выставлен диагноз: гемангиома верхней трети правой голени. Назначено лечение, включающее глюкокортикостероидные препараты. После назначенного лечения состояние пациента улучшилось (купировался болевой синдром).

В марте 2022 года, после падения и удара коленом, ребенка вновь стали беспокоить боли и припухлость в правом голеностопном суставе, и появление болезненности в правом коленном суставе. Родители вновь обратились к педиатру по месту жительства – ребенок был направлен в кардиоревматологическое отделение ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» г. Краснодара. В отделении пациенту проведена лабораторная и инструментальная диагностика.

Показатели общего анализа крови – в норме, в биохимическом анализе крови – повышение уровня С-реактивного белка до 6,2 (норма до 5,0 мг/л). С целью дифференциальной диагностики проведен иммуноферментный анализ на антинейтрофильные цитоплазматические антитела – отрицательно, а также анализ на антитела к двуспиральной нативной ДНК: коэффициент позитивности отрицательный.

Проведена компьютерная томография суставов с ангиографией: признаки ворсинчатого пигментного синовита правого коленного сустава. Начальные проявления артроза правого коленного сустава, мальформация поверхностных вен латеральной поверхности правой голени и подколенной области справа. Выставлен диагноз: юношеский артрит – пауциартикулярный вариант? Ворсинчатый синовит. Гипертрофия тела Гоффа правого коленного сустава. Мальформация поверхностных вен правой подколенной области и латеральной поверхности правой голени. Ребенку был назначен метотрексат. На фоне проводимой терапии эффекта не получено.

В январе 2023 года ребенок направлен в ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, где был установлен диагноз “Моноартрит правого коленного сустава (не классифицированный в других рубриках). Венозная мальформация правого коленного сустава и правой голени”. Под контролем УЗИ выполнена пункция патологически измененных вен правого коленного сустава, прямая флебография - контрастирование обширной венозной мальформации, имеется как вне, так и внутрисуставной компонент. Проведена плановая операция по удалению узлов венозной мальформации правого коленного сустава. После проведенного оперативного вмешательства состояние пациента улучшилось, купировался болевой синдром. По данным биопсии, синовиальная оболочка с villous выростами без признаков пролиферации синовиоцитов, просматриваются поля сидерофагов и мелкие скопления лимфоцитов и плазматических клеток, отмечается полнокровие сосудов.

Однако в марте 2023 года болезненность в области правого коленного сустава усилилась, в связи с чем ребенок вновь поступил в кардиоревматологическое отделение ГБУЗ «ДККБ» МЗ КК для дальнейшей диагностики и лечения.

Объективный статус. Состояние ребенка при поступлении – средней степени тяжести за счет болевого синдрома (боли в области правого коленного сустава). При физикальном обследовании кожи на латеральной поверхности правой голени очаг с варикозно расширенной сетью (до 5х7 см), в области правого надколенника розовый келлоидный рубец (рисунок). При осмотре правый коленный сустав увеличен в объеме, горячий на ощупь, без гиперемии. Мышечный тонус нижних конечностей в норме, гипертрофии мышц нет. Изменения со стороны мелких суставов отсутствуют. Кости нижних конечностей не деформированы, объем движений полный. В легких дыхание везикулярное, перкуторно – легочный звук. Тоны сердца громкие, ритмичные. Физическое развитие среднее по росту, выше среднего по массе, дисгармоничное за счет избытка массы тела, SDS IMT + 2,0.



Рисунок. Розовый келлоидный рубец в области правого надколенника

В общем анализе крови: лейкопения – $5,5 \cdot 10^9/\text{л}$ (6-8), нейтропения – 29% (35-65), лимфоцитоз – 57,4% (24-54), моноцитоз – 0,6% (1-6)

В биохимическом анализе крови: повышение уровня С - реактивного белка до 6,5 мг/л, повышение щелочной фосфатазы 527 Ед/л (125-369), Ig G 14,06 г/л (6-13), РФ 1 Ед/мл (0-15)

ПЦР-исследование крови на определение ДНК цитомегаловируса, вируса простого герпеса 1,2, герпеса 6 типа, вируса Эпштейн-Барра – не обнаружено.

ИФА-диагностика на инфекции: антитела класса Ig G, М к Chl.trachomatis – отрицательно, Mycoplasma hominis – 1:10, Ureaplasma – отрицательно, Токсоплазма – отрицательно, лямблии – отрицательно.

Выполнен тест на антинуклеарный фактор на клеточной линии HEp-2: положительный.

Генетическое обследование не проводилось.

Инструментальные исследования:

УЗИ суставов нижних конечностей: состояние после оперативного лечения по поводу моноартрита правого коленного сустава (удаление узлов венозной мальформации правого коленного сустава, г. Москва). Эхографические признаки синовита правого коленного сустава.

МРТ с внутривенным контрастированием правого коленного сустава: признаки пигментного ворсинчатого синовита. Кистозная перестройка тела Гоффа.

КТ правого коленного сустава: признаки ворсинчатого пигментного синовита правого коленного сустава. Артрит правого коленного сустава. Флебоангиодисплазия поверхностных вен латеральной поверхности правой голени.

Консультация ортопеда: гипертрофия тел Гоффа правого коленного сустава (кистозная перестройка). Ворсинчатый синовит. Гемангиома верхней трети правой голени.

Консультация фтизиатра: признаков за туберкулез сустава не выявлено

Клинический диагноз: синовит правого коленного сустава. Ворсинчатый (виллонодулярный) пигмент-

ный синовит правого коленного сустава. Гипертрофия тела Гоффа правого коленного сустава (кистозная перестройка). Венозная мальформация правого коленного сустава и правой голени. Микоплазмоз.

Учитывая анамнез заболевания, сохранение суставного синдрома, результаты обследования, назначена терапия – нимесулид 100мг по 1/2т 2р/сут, курантил 25мг 2р/сут, препараты магния, препараты кальция, витамина Д, ЛФК, массаж. На фоне терапии состояние пациента улучшилось (купировался болевой синдром и отечность правого коленного сустава). Пациенту рекомендована плановая госпитализация через 3 месяца в отделение кардиоревматологии ГБУЗ ДККБ МЗ КК. Рекомендовано диспансерное наблюдение у ортопеда, хирурга; соблюдать режим иммунологического щажения; избегать чрезмерных нагрузок; санаторно-курортное лечение.

Заключение

В статье представлен клинический случай течения пигментного ворсинчатого синовита и венозной мальформации поверхностных вен правой голени и подколенной области справа у мальчика 8 лет, при котором наблюдалось вовлечение в патологический процесс сустава нижней конечности, что усугубило тяжесть состояния пациента. Несмотря на сложность патологии, в результате проведенной диагностики был исключен диагноз «Юношеский идиопатический артрит» и ребенку был выставлен правильный диагноз «Ворсинчатый (виллонодулярный) пигментный синовит правого коленного сустава», назначено лечение и достигнут положительный результат. С возрастом сосудистые мальформации могут увеличиваться в размерах и никогда не регрессируют, именно поэтому несвоевременное лечение может ухудшить как прогноз заболевания, так и качество жизни пациента. Благодаря современным методам для точной топической диагностики венозных мальформаций наружной локализации можно оценить объем поражения, провести визуализацию сосудов артериального и венозного русла.

Клинический случай показывает, что обследование пациентов с такой патологией должно осуществляться на основе мультидисциплинарного подхода и включать современные методы исследования.

Литература

1. Азаров М. В., Купатадзе Д. Д., Набоков В. В., Кочарян С. М. Анатомо-хирургические особенности сосудов нижних конечностей при дисплазии магистральных вен у детей в зависимости от типа и степени тяжести заболевания по данным контрастной флебографии // Педиатр. 2020. Т. 11 (№2). С. 25–32.
2. Багдасарьян А. С., Сирунянц А. А., Андреева М. Б., Ремизова А. И., Пухняк Д. В., Камалян Ж. А. Синдром Клиппеля-Треноне в практике врача скорой медицинской помощи // Кубанский научный медицинский вестник. 2018. Т. 25 (2). С.183-186.
3. Панышин Г. А. Пигментированный ворсинчато-узловой синовит // Вестник Российского научного центра рентгенодиагностики Минздрава России. 2016. № 16 (2). С. 2.
4. Раупов Р. К., Костик М. М., Авраменко В. В., Красногорская О. Л., Чикова И. А., Масалова В. В., Гайдар Е. В., Исупова Е.А., Снегирева Л. С., Сантимов А. В., Рохлина Ф. В. Пигментный виллонодулярный синовит (теносиновиальная гигантоклеточная опухоль) в практике ревматолога: обзор литературы и собственный опыт ведения пациентов // Педиатрия. 2019. Т. 98 (3). С. 112–119.
5. Сагоян Г. Б., Клецкая И. С., Имянитов Е. Н., Мареева Ю. М., Жуков Н. В., Хагуров Р. А., Сулейманова А. М. Спектр синдромов избыточного роста, связанных с мутацией PIK3CA. Обзор литературы // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022. Т. 9 (1). С. 29–44
6. Хорев Н. Г. Синдром Клиппель-Треноне. Обзор литературы // Scientist (Russia). 2022. №4 (22). С. 32
7. Adams D. M., Ricci K. W. Vascular anomalies: diagnosis of complicated anomalies and new medical treatment options // Hematol. Oncol. Clin. North. Am. 2019. V. 33(3). P. 455–470.
8. Cooke-Barber J., Kreimer S., Patel M., Dasgupta R., Jeng M. Venous malformations // Semin Pediatr Surg. 2020. V. 29 (5). 150976.
9. Mirzaa G., Graham J. M. Jr., Keppler-Noreuil K., Adam M. P., Ardinger H. H., Pagon R. A., Wallace S. E., Bean L. J. H., Gripp K. W., Mirzaa G. M., Amemiya A. PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23946963/>.
10. Phung Thuy L. Histopathology of Vascular Malformations // Dermatologic clinics. 2022. V. 40, N 4. P. 345-355.
3. Pan'shin G. A. Pigmentirovanny vorsiuchato-uzlovoy sinovit [Pigmented villous nodular synovitis] // Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii. 2016. № 16 (2). S. 2.
4. Raupov R. K., Kostik M. M., Avramenko V. V., Krasnogorskaya O. L., Chikova I. A., Masalova V. V., Ye. V. Gaydar, Ye.A. Isupova, L. S. Snegireva, A. V. Santimov, F. V. Rokhlina. Pigmentnyy villonodulyarnyy sinovit (tenosinovial'naya gigantokletochnaya opukhol') v praktike revmatologa: obzor literatury i sobstvennyy opyt vedeniya patsiyentov [Pigmented villonodular synovitis (tenosynovial giant cell tumor) in the practice of a rheumatologist: a review of the literature and our own experience in managing patient] // Pediatriya. 2019. T. 98 (3). S. 112–119.
5. Sagoyan G. B., Kletskaya I. S., Imyanitov Ye. N., Mareyeva YU. M., Zhukov N. V., Khagurov R. A., Sul'eymanova A. M. Spekr sindromov izbytochnogo rosta, svyazannykh s mutatsiyey PIK3CA. Obzor literatury [The spectrum of overgrowth syndromes associated with PIK3CA mutation. Literature review] // Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii. 2022. T. 9 (1). S. 29–44
6. Khorev N. G. Sindrom Klippel'-Trenone. Obzor literatury [Klippel-Trenaunay syndrome. Literature review] // Scientist (Russia). 2022. № 4 (22). S. 32
7. Adams D. M., Ricci K. W. Vascular anomalies: diagnosis of complicated anomalies and new medical treatment options // Hematol. Oncol. Clin. North. Am. 2019. V. 33(3). P. 455–470.
8. Cooke-Barber J., Kreimer S., Patel M., Dasgupta R., Jeng M. Venous malformations // Semin Pediatr Surg. 2020. V. 29 (5). 150976.
9. Mirzaa G., Graham J. M. Jr., Keppler-Noreuil K., Adam M. P., Ardinger H. H., Pagon R. A., Wallace S. E., Bean L. J. H., Gripp K. W., Mirzaa G. M., Amemiya A. PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23946963/>.
10. Phung Thuy L. Histopathology of Vascular Malformations // Dermatologic clinics. 2022. V. 40, N 4. P. 345-355.

References

1. Azarov M. V., Kupatadze D. D., Nabokov V. V., Kocharyan S. M. Anatomo-khirurgicheskiye osobennosti sosudov nizhnikh konechnostey pri displazii magistral'nykh ven u detey v zavisimosti ot tipa i stepeni tyazhesti zabolovaniya po dannym kontrastnoy flebografii [Anatomical and surgical features of the vessels of the lower extremities in dysplasia of the great veins in children, depending on the type and severity of the disease according to contrast venography] // Pediatr. 2020. T. 11 (№2). S. 25–32.
2. Bagdasar'yan A. S., Sirunyants A. A., Andreyeva M. B., Remizova A. I., Pukhnyak D. V., Kamalyan ZH. A. Sindrom Klippelya-Trenone v praktike vracha skoroy meditsinskoy pomoshchi [Klippel-Trenaunay syndrome in the practice of an emergency physician] // Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik. 2018. T. 25 (2). S.183-186.

Сведения о соавторах:

Статова Анастасия Васильевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии № 2 ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 350040, г. Краснодар, ул. М. Седина, 4.

E-mail: astatova@yandex.ru.

Тел.: +7 918 1725346.

Зенкина Оксана Юрьевна – ассистент кафедры педиатрии № 2 ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Адрес: 350040, г. Краснодар, ул. М. Седина, 4.

E-mail: zenkinaou@yandex.ru.

Тел.: +7 989 8496286.

Богачева Софья Максимовна – клинический ординатор кафедры педиатрии № 2 ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 350040, г. Краснодар, ул. М. Седина, 4.

E-mail: soni_99@mail.ru.

Тел.: +7 914 5835668.

Иноземцева Диана Андреевна – клинический ординатор кафедры педиатрии № 2 ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 350040, г. Краснодар, ул. М. Седина, 4.

E-mail: golubenko.1995@mail.ru.

Тел.: +7 918 6517367.

УДК 616.633.979.733-07

Острая перемежающаяся порфирия (клинический случай)**Д.А. Шихнебиев¹, А.А. Раджабова²**¹ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ;²ГБУ РД «Республиканская клиническая больница» им. А.В. Вишневого;**Резюме**

Представлен клинический случай больного с острой перемежающейся порфирией, относящейся к группе орфанных наследственных заболеваний. Случай интересен не только редкостью встречаемости патологии, но и трудностями диагностики и лечения.

Ключевые слова: порфирии, острая перемежающаяся порфирия, орфанные болезни, порфобилиноген, нормосанг.

Acute intermittent porphyria (clinical case)**D.A. Shikhnebiev¹, A.A. Radzhabova²**¹FSBEI HE "Dagestan State Medical University" MH RF;²CBI RD "Republic Clinical Hospital by A. V. Vishnevskiy";**Summary**

A clinical case of a patient with acute intermittent porphyria, which belongs to the group of orphan hereditary diseases, presented. The case is interesting not only because of the rarity of the pathology, but also because of the difficulties of diagnosis and treatment.

Keywords: porphyria, acute intermittent porphyria, orphan diseases, porphobilinogen, normosang.

Порфирии – группа редких наследственных заболеваний, в основе которых лежат дефекты генов ферментов, участвующих в биосинтезе гема. Могут быть наследственными или приобретёнными (вследствии воздействия химических агентов).

Порфирины – циклические органические вещества – синтезируются во всех клетках организма, в основном в костном мозге и печени, и используются для образования гемоглобина и ферментов (цитохромов, каталазы, пероксидазы и др.), участвующих в процессах детоксикации [1]. При воздействии провоцирующих факторов генетический дефект проявляется избыточным накоплением предшественников гема (порфириногенов) и продуктов их окисления в тканях и крови, появлением их в моче.

В зависимости от места преимущественной продукции и накопления порфиринов и их предшественников различают эритропоэтические и печёночные формы порфирий [3]. Эритропоэтическая порфирия обусловлена нарушением синтеза порфиринов эритробластами костного мозга, проявляется кожной фотосенсибилизацией. Печёночно-клеточная порфирия обусловлена нарушением синтеза порфиринов в печени, проявляется острыми неврологическими нарушениями (колики в животе, приступы артериальной гипертензии, психозы и

невропатии) без фотосенсибилизации.

Наиболее распространенный тип печеночной порфирии – острая перемежающаяся порфирия (ОПП), составляет 85% всех случаев острой порфирии [7]. Распространенность заболевания в странах Западной Европы составляет 1-10 на 100 000 населения [5, 6]. Женщины болеют в 4 раза чаще, чем мужчины. Заболевание редко проявляется до пубертатного возраста, а также в менопаузе. Передается по аутосомно-доминантному типу.

Причиной данного типа порфирии служит дефект фермента порфобилиногендезаминазы, способствующий переходу порфобилиногена в гидроксиметилбилан, в результате чего в плазме и моче накапливаются предшественники порфирина – дельта-аминолевулиновая кислота (D-АЛК) и порфобилиноген. Первый – оказывает нейротоксическое действие, второй – придает моче характерную окраску.

Провоцирующими факторами ОПП могут быть медикаменты (анальгетики, барбитураты, сульфаниламиды, пероральные контрацептивы и другие), ядохимикаты, инфекционные заболевания, сильный стресс, чрезмерное употребление алкоголя, голодание, а также изменение гормонального фона у женщин в предменструальный период или при беременности, чем и объясняется преобладание пациенток женщин перед мужчинами [3].

Клинические проявления заболевания разнообразны [2]. Вместе с тем, наиболее частыми симптомами (встречаются в 99% случаев) являются абдоминальные боли (приступообразные или постоянные острые боли в эпигастральной или правой подвздошной областях), нередко сопровождающиеся рвотой, тошнотой, нарушениями стула. Кроме того,

Для корреспонденции:

Шихнебиев Даир Абдулкеримович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 367000, Республика Дагестан, г. Махачкала, пл. Ленина, 1.

E-mail: dair1954@mail.ru

Тел.: 89034278383

Статья поступила 26.12.2023 г., принята в печать 29.01.2024 г.

часто встречаются полиневриты, парастезии, психозы, коматозные состояния. Иногда имеет место повышение кровяного давления. Одним из важных признаков болезни является выделение мочи тёмно-красного, розового или бурового цвета, что связано с избыточным количеством порфирина в моче. Длительность острой атаки колеблется от нескольких дней до нескольких месяцев. Эти признаки болезни периодически, как бы спонтанно могут идти на убыль, наступает ремиссия, откуда болезнь и получила свое название.

Диагностика ОПП на сегодняшний день вызывает определенные трудности. Большое количество симптомов, их схожесть с картиной при других болезнях, часто приводит к тому, что пациентов направляют к профильным специалистам: хирургам, терапевтам, неврологам, урологам, гинекологам. В результате больным назначают многочисленные диагностические и лечебные процедуры, которые зачастую усугубляют течение болезни и ухудшают прогноз.

При постановке диагноза важны мельчайшие детали: учитывать возраст, фазу менструального цикла у женщин, возможную связь начала заболевания с провоцирующими факторами и т.д. Тщательно нужно изучить наследственность больного. Лабораторная диагностика включает общий анализ мочи (розовая, тёмно-красная или красно-бурая окраска мочи), общий анализ крови (лейкоцитоз), биохимическое исследование крови (гипонатриемия, гипокалиемия, гипохлоремия, увеличение печеночных ферментов в крови).

Важным диагностическим критерием ОПП является обнаружение повышения концентрации порфириновых предшественников – порфириногена и D-АЛК в моче во время острого периода болезни [1]. Молекулярно-генетическое исследование выявляет мутацию гена гидроксиметилбилансинтазы (HMBS).

В лечении порфирий выделяют патогенетическую и симптоматическую терапию [4]. Патогенетическая терапия включает в себя назначение аргината гема (нормосанг), который тормозит образование метаболитов порфирина и купирует неврологическую симптоматику, а также введение растворов глюкозы, рибоксина (тормозит синтез D-АЛК), плазмаферез (для удаления избытка D-АЛК), витамины группы В. Симптоматическая терапия направлена на устранение абдоминального синдрома (морфин, парацетамол), гипертензивного синдрома и тахикардии (биспролол, метопролол, атенолол), используются седативные препараты (лоразепин, амиазин), средства для стимуляции кишечника (прозерин, гутталакс, сеннаде).

Прогноз заболевания во многом зависит от своевременной диагностики и правильно подобранного курса лечения. В случаях, когда пациент своевременно получает адекватную терапию, он практически всегда возвращается к полноценной жизни. При запоздалом диагнозе и при отсутствии нужного лечения высок процент летальных исходов, причиной которых могут быть тяжелые неврологические расстройства (кома), некоторые больные погибают

от кахексии, а также по причине паралича респираторных мышц.

Ниже мы представляем наблюдаемый нами случай ОПП.

Пациент, 24 года, поступил в отделение гематологии ГБУ РД "Республиканская клиническая больница им. А.В. Вишневского" (г. Махачкала) 28.11.23 г. с жалобами на общую слабость, выраженный болевой синдром в животе, отсутствие аппетита, окрашивание мочи в темно-красный цвет.

Анамнез заболевания: в декабре 2019 г. во время прохождения военной службы в армии появились перемежающиеся боли в животе, тошнота, рвота. Болевой синдром рецидивировал до апреля 2020 г. дважды, после чего на основании данных анамнеза, клинико-лабораторной картины заболевания был предположен диагноз острой порфирии, который был подтвержден результатами количественного исследования мочи на порфириноген и D-АЛК. На фоне консервативной терапии (р-р глюкозы) отмечен регресс симптоматики атаки.

В марте 2021 г. отмечено повторное развитие симптомокомплекса атаки острой порфирии. Впервые был госпитализирован в ОРБ НМИЦ гематологии с высокими показателями токсичных метаболитов при биохимическом исследовании мочи (порфириноген – 179 мг/л, *при норме 0,0-3,4 мг/л*; D-АЛК – 21,2 мг/л, *при норме 1,5-7,5 мг/л*). Молекулярно-генетический анализ гена HMBS от 23.04.2021 г. показал наличие у пациента миссенс мутации Arg173Trp (CD173 CGG>TGG), а ДНК-диагностика гена бета-глобина – наличие бета(0)-талассемической мутации CD8de1AA. Пациент также был проконсультирован психиатром. Заключение психиатра: депрессивное расстройство, были назначены алимемазин 5 мг в сутки (вечером) и флуокситин 20 мг в сутки (утром). Пациенту проведен курс терапии аргинатом гема, на этом фоне симптомы атаки порфирии полностью регрессировали, отмечено снижение концентрации порфириногена в моче (76 мг/л). Выписан с рекомендациями продолжить наблюдение у гематолога, невролога и контролировать обследоваться в клинике через 6-12 месяцев.

В мае-июне 2022 г. перенес осложненную атаку ОПП – периферический тетрапарез, сенсорно-моторная полинейропатия, энцефалопатия. Был консультирован через систему телемедицинской помощи специалистами ОРБ НМИЦ гематологии – рекомендовано проведение курса патогенетической терапии аргинатом гема, который был проведен с 16.06 по 19.06.22 г., после чего отмечена незначительная положительная динамика с сохранением периферического тетрапареза, энцефалопатии, в связи с чем рекомендовано проведение второго курса. Однако второй курс терапии не был проведен из-за того, что состояние пациента, неврологическая динамика постепенно регрессировали на фоне метаболической терапии и реабилитационных мероприятий.

24.11.23 г. состояние пациента снова ухудшилось – повысилась температура до 39-40° С, обострился абдоминальный болевой синдром. Был гос-

питализирован в Центральную районную больницу, где проводилось лечение раствором глюкозы, антибактериальными и другими препаратами. На фоне проведенной терапии состояние пациента немного улучшилось, температура тела нормализовалась, однако абдоминальный болевой синдром нарастал, присоединились психоневрологические нарушения: плаксивость, раздражительность, в связи с чем 28.11.23 г. был переведен в отделение гематологии РКБ (г. Махачкала).

Из анамнеза жизни: с детства состоит на диспансерном учете у гематолога по поводу β -талассемии, малой формы (диагноз верифицирован данными молекулярно-генетического исследования в НМИЦ гематологии в 2021 г.). Показатели гемоглобина стабильно выше 90-100 г/л, признаков лабораторной перегрузки железом не выявлено, заместительных трансфузий не проводилось.

Объективно: Общее состояние пациента средней степени тяжести. Сознание ясное. Пониженного питания, отставания в росте, физическом и половом развитии нет. Подкожно-жировая клетчатка развита слабо, выраженная гипотрофия мышц. Мышечный тонус снижен. Кожные покровы обычной окраски, чистые. Температура тела нормальная. Дыхание везикулярное, ЧДД – 18 в 1 минуту, насыщенность крови кислородом – 97%. Тоны сердца слегка приглушены, ритмичные, систолический шум на верхушке сердца, функционального характера. АД – 140/85 мм рт.ст., пульс – 100 уд./мин. Живот не вздут, при пальпации мягкий, болезненный по ходу кишечника, симптомов раздражения брюшины нет. Печень и селезенка не пальпируются. Мочеиспускание свободное, безболезненное, моча окрашена в темно-красный цвет. Стул регулярный, оформленный, 1 раз в день.

При лабораторном обследовании обнаружена анемия легкой степени: Нв – 117 г/л от 28.11 и 102 г/л от 4.12.23 г., анизоцитоз++, пойкилоцитоз++, гипохромия+++, микро-макроциты, мишеневидные эритроциты; количество лейкоцитов ($7,05 \times 10^9/\text{л}$ и $8,7 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитов ($286 \times 10^9/\text{л}$ и $326 \times 10^9/\text{л}$), СОЭ (15 мм/ч и 6 мм/ч) – в пределах нормы.

Электрофорез гемоглобина (*кровь*) от 23.04.21 г.: нарушено содержание фракций Нв А (92,7%) и Нв А2 (6,2%). Выявлена фракция Нв F (1,1%).

Биохимический анализ крови от 28.11.23 г.: прямой билирубин – 3,15 мкмоль/л, АЛТ – 43,2 ед/л, АСТ – 89,2 ед/л, общий белок – 75,71 г/л, креатинин – 88 мкмоль/л, мочевины – 7,4 ммоль/л, амилаза – 85,4 ед/л, Же – 29,9 ммоль/л, глюкоза – 5,8 ммоль/л; от 4.12.2023 г.: прямой билирубин – 2,75 мкмоль/л, АЛТ – 39,2 ед/л, АСТ – 33,0 ед/л, ЛДГ – 170,1 ед/л, общий белок – 70,63 г/л, креатинин – 84 мкмоль/л, мочевины – 6,6 ммоль/л, амилаза – 101,2 ед/л, Же – 29,9 ммоль/л, глюкоза – 5,8 ммоль/л, С-реактивный белок – 0,43 мг/л, фибриноген – 2,61 г/л.

Кровь на RW, ВИЧ, ВГС, ВГВ от 26.11.23 г. – отриц.

Группа крови: В (III) Rh: +, Фенотип антигенов эритроцитов: С+с+Е+е+.

Коагулограмма 28.11.23 г.: АЧТВ – 19 сек, ПТИ – 102%, МНО – 1,0, ПВ – 10,3 сек, ТВ – 19,0 сек.

Прямая проба Кумбса (*сыворотка крови*) от 26.04.21 г. – отриц.

Компьютерная томография органов грудной клетки: очаговые и инфильтративные изменения в легких не выявлены.

При УЗИ внутренних органов от 28.11.23 г. Печень: расположена обычно; размеры левой доли – 97x45 мм, правой доли – 122x90 мм; контуры ровные; структура с умеренными диффузными изменениями, эхогенность несколько повышена. Желчный пузырь не изменен, стенки не утолщены. Поджелудочная железа, селезенка, почки – без видимых изменений.

ЭКГ: синусовая тахикардия. ЧСС – 100 в мин.

УЗИ сердца: пролапс митрального клапана 1 степени. Полости не расширены. Клапаны интактны. Сократительная способность удовлетворительная.

Общий анализ мочи от 28.11.23 г.: удельный вес – 1015, лейкоциты – 0-1-2 в поле зрения, цвет мочи – темно-красный.

Заключение по результатам проведенного исследования. *Основной диагноз:* Острая перемежающаяся порфирия (ОПП) (мутация Arg173Trp (CD173 CGG>TGG)) (диагноз верифицирован в 2021 г. в НМИЦ гематологии, состояние после атак в декабре 2019 г., январе-марте 2020 г., марте-апреле 2021 г., мае-июне 2022 г., июне 2022 г., ноябре-декабре 2023 г. без двигательных неврологических нарушений). *Сопутствующий диагноз:* бета-талассемия, малая форма (ДНК-диагностика проведена в 2021 г. в НМИЦ гематологии).

Больному проводилось лечение: глюкоза в/в капельно, аргинат гема (нормосанг) 125 мг в/в капельно (с 28.11 по 1.12.23 г.), р-р глюкозы 10% 500 мл в/в капельно, рибоксин 10 мл 2 раза в день в/в, циплокс 500 мг 2 раза в день в/в капельно, фолиевая кислота 2 табл. 3 раза в день, тромбоАСС 100 мг 1 раз в день, но-шпа по 2 мл в/м при болях в животе, бисопролол 2,5 мг по 1 табл. 1 раз в день.

На фоне терапии в состоянии пациента наметилась положительная динамика – болевой синдром постепенно регрессировал, психэмоциональное состояние улучшилось, АД – 125/80 мм рт.ст., ЧСС – 80 в мин. Выписан из стационара 7.12.23 г. в стабильном состоянии под наблюдение терапевта, гематолога, психоневролога (психиатра) по месту жительства с рекомендациями: соблюдать охранительный режим, высококалорийное питание с большим содержанием углеводов, продолжить лечение амбулаторно рибоксином 1 табл. 1 раз в день – 14 дней, бисопрололом 2,5 мг 1 табл. 1 раз в день; при развитии повторного симптомокомплекса атаки порфирии – срочная госпитализация с целью проведения лечения аргинатом гема; контроль показателей гемограммы и обмена железа.

Заключение

Несмотря на то, что ОПП является наиболее распространенным типом острой печеночной пор-

фирии, тем не менее она относится к редким (орфанным) заболеваниям. В представленном выше клиническом наблюдении наглядно продемонстрированы особенности проявления данной болезни – отсутствие специфических клинических симптомов, чередование периодов ухудшения, длительность которых колеблется от нескольких дней до нескольких месяцев, с периодами ремиссии. Диагноз ОПП подтвержден наличием в гене HMBS мутации Arg173Trp (CD173 CGG>TGG). В пользу данного диагноза свидетельствуют также устойчивое выделение мочи розового цвета, наличие в моче в период обострения повышенного содержания предшественников порфиринов – порфобилиногена и D-АЛК. Терапия аргинатом гема (нормосанг) в дозе 125 мг в сутки в течение 4 дней в сочетании с симптоматической терапией привела к регрессу симптомов ОПП (абдоминальные боли прошли, психоэмоциональное состояние улучшилось, АД и ЧСС нормализовались), при необходимости курсы лечения препаратом следует повторять. В последующем пациент должен находиться под наблюдением терапевта, гематолога и психоневролога.

Литература

1. Андрейченко С. А., Суконников Т. А., Бычинин М. В., Клыпа Т. В. Трудности диагностики острой порфирии: описание клинического случая // Анестезиология и реаниматология. 2019. № 3. С. 90-96.
2. Бурлуцкая А. В., Статова А. В., Долбнева О. В., Солтыева И. А., Писоцкая Ю. В., Устюжанина Д. В. Порфирия: трудный диагноз в практике педиатра // Вестник ДГМА. 2022. № 1 (42). С.49-53.
3. Диагностика и лечение острых порфирий: национальные клинические рекомендации. Москва, 2018.
4. Острые порфирии: клинические рекомендации МЗ РФ. Москва, 2021; 2022; 2023.
5. Пищик Е. Г., Стучевская Т. Р., Посохина О. В., Руденко Д. И., Обрезан А. Г., Казаков В. М., Кауппинен Р. Острая перемежающаяся порфирия как одна из редких причин рабдомиолиза // Вестник Санкт-Петербургского университета. 2012. Сер. 11, Вып. 2. С. 140-147.
6. Elder G., Harper P., Badminton M., Sandberg S., Deybach J.C. The incidence of inherited porphyrias in Europe // J. Inherit Metab Dis. 2013. V. 36 (5). P. 849-57.
7. Whatley S. D., Badminton M. N. Acute intermittent porphyria // Pagon R. A., Adam M. P., Ardinger H. H., Bird T. D., Dolan C. R., Fong C. T., Smith R. J. H., Stephens K. eds. Gene Reviews. Seattle: University of Washington, 2013.

References

1. Andreychenko S. A., Sukonnikov T. A., Bychinin M. V., Klypa T. V. Trudnosti diagnostiki ostroy porfirii: opisaniye klinicheskogo sluchaya [Difficulties in diagnosing acute porphyria: description of a clinical case] // Anesteziologiya i reanimatologiya. 2019. № 3. S. 90-96.
2. Burlutskaya A. V., Statova A. V., Dolbneva O. V., Soltyyeva I. A., Pisotskaya Yu.V., Ustyuzhanina D. V. Porfiriya: trudnyy diagnoz v praktike pediatria [Porphyria: a difficult diagnosis in pediatric practice] // Vestnik DGMA. 2022. № 1 (42). S.49-53.
3. Diagnostika i lecheniye ostrykh porfiriy: natsional'nyye klinicheskiye rekomendatsii [Difficulties in diagnosing acute porphyria: description of a clinical case]. Moskva, 2018.
4. Ostryye porfirii: klinicheskiye rekomendatsii MZ RF [Difficulties in diagnosing acute porphyria: description of a clinical case]. Moskva, 2021; 2022; 2023.
5. Pishchik Ye. G., Stuchevskaya T. R., Posokhina O. V., Rudenko D. I., Obrezan A. G., Kazakov V. M., Kauppinen R. Ostraya peremezhayushchayasya porfiriya kak odna iz redkikh prichin rabdomioliza [Acute intermittent porphyria as one of the rare causes of rhabdomyolysis] // Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. 2012. Ser. 11, Vyp. 2. S. 140-147.
6. Elder G., Harper P., Badminton M., Sandberg S., Deybach J.C. The incidence of inherited porphyrias in Europe // J. Inherit Metab Dis. 2013. V. 36 (5). P. 849-57.
7. Whatley S. D., Badminton M. N. Acute intermittent porphyria // Pagon R. A., Adam M. P., Ardinger H. H., Bird T. D., Dolan C. R., Fong C. T., Smith R. J. H., Stephens K. eds. Gene Reviews. Seattle: University of Washington, 2013.

Сведения об авторах:

Раджабова Аминат Абдуллабековна – врач гематологического отделения ГБУ РД «Республиканская клиническая больница» им. А.В. Вишневого.
Адрес: 367026, РД, г. Махачкала, ул. Ляхова, 47.
E-mail: radjabova.gematolog@mail.ru.
Тел.: +7 966 7444977.

УДК 616-002.5-07

Мнение по некоторым изменениям и дополнениям в классификацию туберкулеза**В.Ю. Ханалиев, М.А. Муталимов, Х.Ю. Пахиева, М.И. Кутиев**

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

Резюме

По нашему мнению, имеется несоответствие между современным уровнем знаний по туберкулезу и содержанием клинической классификации туберкулеза. Считаем целесообразным исключить из классификации казеозную пневмонию, милиарный туберкулез, туберкулезную интоксикацию у детей и подростков и одновременно с этим дополнить классификацию разделом «клиническое течение туберкулеза».

Ключевые слова: клиническая классификация, клиническое течение, туберкулезная интоксикация, милиарный туберкулез, казеозная пневмония.

Opinion on some changes and additions to the classification of tuberculosis**V.Yu. Khanaliev, M.A. Mutalimov, Kh.Yu. Pakhieva, M.I. Kutiev**

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

Summary

In our opinion, there is a discrepancy between the level of knowledge on tuberculosis and the content of the clinical classification of tuberculosis. We consider it advisable to exclude caseous pneumonia, miliary tuberculosis, tuberculosis intoxication in children and adolescents from the classification and at the same time supplement the classification with the section "clinical course of tuberculosis".

Keywords: clinical classification, clinical course, tuberculosis intoxication, miliary tuberculosis, caseous pneumonia.

По нашему мнению, для эффективного использования классификации туберкулеза на практике и теоретического соответствия её особенностям патогенеза туберкулёза и уровню знаний по фтизиатрии было бы рационально провести некоторые изменения и дополнения в ней. Так, можно убрать из классификации некоторые нозологические формы туберкулеза (казеозную пневмонию, милиарный туберкулёз, туберкулезную интоксикацию у детей и подростков), а клинически эти же формы туберкулёза считать, соответственно, подформами инфильтративного, диссеминированного и малой формы туберкулёза внутригрудных лимфатических узлов. Причём, одновременно рекомендуем включить в классификацию раздел «Клиническое течение острейшего, острого, подострого, малосимптомного и бессимптомного течения туберкулеза».

При включении указанного раздела в классификацию ни казеозная пневмония (подформа инфильтрата), ни милиарный туберкулёз (подформа гематогенного или лимфогематогенного диссеминированного туберкулёза) не уйдут из внимания фтизиатров, так как отмеченное в диагнозе острое течение характерно в основном именно для казеозной пневмонии, милиарного туберкулёза и туберкулезного менингита. Что же касается туберкулёзной интоксикации у детей и подростков (подформа малой формы туберкулёза внутригрудных лимфоузлов), для нее характерно наличие клинических симпто-

мов, в отличие от бессимптомного течения малой формы туберкулёза внутригрудных лимфоузлов.

Теоретическими аргументами в пользу того, что казеозная пневмония, милиарный туберкулёз и туберкулёзная интоксикация у детей и подростков являются подформами соответственно инфильтративного, милиарного и малой формы туберкулёза внутригрудных лимфоузлов, является следующее.

Так, ещё Ашофф указывал, при всех формах туберкулёза, как правило, отмечаются три компонента анатомического воспаления (альтерация, пролиферация и экссудация). В то же время при одной и той же нозологической форме туберкулёза в одних случаях преобладает один компонент, а в других случаях – другой компонент воспаления. То же самое наблюдается при разных формах инфильтрата. Так, при облаковидном инфильтрате (сегментит, лобит, периссиссурит) с наличием трёх компонентов воспаления преобладает экссудативный компонент, при инфильтрате Ассмана также при наличии трёх компонентов воспаления преобладает продуктивный компонент, а при казеозной пневмонии преобладает казеозно-некротический компонент. Следовательно, казеозная пневмония есть тот же самый инфильтрат, но с острым течением.

Помимо указанной особенности анатомического компонента (выраженного некроза) при казеозной пневмонии есть ещё другие особенности этого процесса: парадоксальная чувствительность макроорганизма к туберкулёзному антигену (отрицательная аллергия), повышенная гибель клеток макроорганизма с последующим действием ферментов лизосом, вызывающих выраженное экссудативное воспаление, с быстрым переходом в некроз, с образованием больших полостей [8]. Несмотря на все эти особенности, теоретически казеозная пневмония есть инфильтрат.

Для корреспонденции:

Пахиева Халун-Качар Юсуповна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 367000, г. Махачкала, площадь Ленина, 1.

E-mail: khaluna.pakhieva@yandex.ru.

Тел.: +7 928 8688970.

Статья поступила 05.12.2023 г., принята в печать 06.02.2024 г.

В отличие от облигатной бациллемии, характерной для первичного инфицирования, при котором МБТ проникают в интерстиций органов без поражения сосудов или воспаления, при гематогенно- и лимфогематогенно-диссеминированном туберкулёзе, в том числе и при милиарном туберкулёзе, всегда возникают васкулиты в венозных сосудах. Размеры очагов зависят от калибра поражённых сосудов, поэтому при гематогенно-диссеминированном туберкулёзе очаги в лёгких могут быть большого размера (7-10 мм), среднего размера (4-6 мм) или милиарными (2-3 мм).

Таким образом, как казеозная пневмония является инфильтратом, так и милиарный туберкулёз является гематогенно-диссеминированным туберкулёзом. Кроме того, милиарный туберкулёз не всегда протекает остро.

Как нозологическая форма туберкулёза должна исключиться из классификации туберкулёзная интоксикация у детей и подростков.

Известно, что в прошлом разные учёные давали разные определения этому процессу (окультный туберкулёз, окультный туберкулёз без рентгенологических симптомов, скрытый латентный туберкулёз, туберкулёз неясной локализации) [2]. Мы не согласны ни с одним из указанных выше определений, так как туберкулёзная интоксикация у детей и подростков – это форма первичного туберкулёза, а первичного туберкулёза не бывает без поражения лимфатических узлов. Поражённые лимфатические узлы могут не определяться на обычных рентгенограммах из-за малых размеров, но они поражены туберкулёзом, как при малой форме туберкулёза внутригрудных лимфатических узлов.

Что сближает и в чём различие между малой формой туберкулёза внутригрудных лимфоузлов и туберкулёзной интоксикацией у детей и подростков? В отличие от малой формы туберкулёза внутригрудных лимфатических узлов, при туберкулёзной интоксикации отмечается увеличение периферических лимфатических узлов на фоне выраженных клинических симптомов. Причём, клиническая симптоматика и увеличенные периферические лимфоузлы при туберкулёзной интоксикации у детей и подростков в начале заболевания связаны не столько со специфическим процессом, сколько с параспецифическим воспалением. В то же время первоначальные локализации параспецифических изменений должны совпадать с локализацией в организме самих микобактерий туберкулеза (МБТ).

Нужно отметить, что в возникновении туберкулёза и выработке иммунитета специфическая аллергия имеет существенное значение [5, 6]. Вместе с тем мы считаем, что в возникновении кратковременных параспецифических гранулём не столько аллергия имеет значение, сколько отсутствие специфического иммунитета. Ведь аллергия по времени возникновения всегда опережает иммунитет, и он вырабатывается позже аллергии [1].

Вследствие запоздалой выработки клеточного иммунитета на борьбу с МБТ вовлекаются клетки макроорганизма, иммунологически не подготовленные, поэтому сначала возникают параспецифические гранулемы макрофагального строения, затем в этот процесс вовлекаются лимфоциты с последующим возникновением лимфо-макрофагальных гранулём, но без специфических клеток (эпителиоид-

ных и гигантских клеток). Для подтверждения указанного мнения можно сослаться на А. И. Струкова [4], который считал, что для возникновения параспецифических гранулём нет необходимости наличия гиперергии.

Какова же причина того, что в прошлом туберкулёзная интоксикация у детей и подростков часто встречалась, и при хроническом течении процесса возникали хронические формы этой болезни со специфическим поражением лимфатических узлов, вплоть до выраженных петрификатов в них («железы-камушки» по Киселю)?

Ответ. Не было раннего выявления этого процесса из-за поздней диагностики. Первоначальное параспецифическое поражение лимфатических узлов с наличием в них МБТ постепенно переходило в специфическое воспаление с образованием в них казеоза и последующей петрификацией.

В настоящее время этот процесс почти не встречается из-за ранней диагностики и своевременного лечения. И основное отличие туберкулёзной интоксикации от малой формы туберкулёза внутригрудных лимфатических узлов заключается в наличии при туберкулёзной интоксикации клинических симптомов, связанных в начале болезни с выраженным параспецифическим воспалением. Следовательно, можно сделать вывод, что туберкулёзная интоксикация – это и есть малая форма туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов, так как в начале болезни определить поражённые туберкулёзом лимфатические узлы рентгенологически невозможно, а имеющиеся клинические симптомы связаны с параспецифическим воспалением.

Таким образом, мы считаем, что есть основание для исключения из классификации трёх нозологических форм туберкулёза – казеозной пневмонии, милиарного туберкулёза и туберкулёзной интоксикации у детей и подростков – и одновременно считать указанные формы туберкулёза подформами соответственно: инфильтративного, диссеминированного туберкулёза и туберкулёза внутригрудных лимфатических узлов [3, 7]. Причём исключение указанных форм из классификации не означает, что эти формы туберкулёза исчезают из клиники туберкулёза, и, если при этом в классификации возникнет вакуум, то он заполняется разделом «Клиническое течение туберкулёза» (острейшее, острое, подострое, малосимптомное и бессимптомное). Ведь почти при всех заболеваниях в классификациях имеется раздел «клиническое течение», а при туберкулёзе его нет. Отмечая клиническое течение туберкулёза, мы ни в коем случае не теряем из клинических форм туберкулёза, исключённые из классификации, так как именно острейшее или острое течение как раз характерно для казеозной пневмонии и милиарного туберкулёза.

В предлагаемом варианте клиническая классификация туберкулёза лёгких будет представлена в следующем виде.

Клиническая классификация туберкулёза органов дыхания

А. Основные клинические формы:

- Первичный туберкулёзный комплекс
- Туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов
- Диссеминированный туберкулёз лёгких
- Очаговый туберкулёз лёгких
- Инфильтративный туберкулёз лёгких

- Туберкулёма лёгких
- Кавернозный туберкулёз лёгких
- Фиброзно-кавернозный туберкулёз лёгких
- Цирротический туберкулёз лёгких
- Туберкулёзный плеврит (в том числе эмпиема)
- Туберкулёз бронхов, трахеи, верхних дыхательных путей и др. (носа, полости рта, глотки)
- Туберкулёз органов дыхания, комбинированный с пылевыми профессиональными заболеваниями лёгких.

Б. Характеристика туберкулёзного процесса:

- Локализация и протяжённость в лёгких (по долям и сегментам);
- Фаза:
 - а) инфильтрация, распад, обсеменение,
 - б) рассасывание, уплотнение, рубцевание, обызвествление.
- Бактериовыделение:
 - а) с выделением микобактерий туберкулёза (МБТ+),
 - б) без выделения микобактерий туберкулёза (МБТ-)
- Клиническое течение процесса:
 - а) острейшее течение туберкулёза,
 - б) острое течение туберкулёза,
 - в) подострое течение туберкулёза,
 - г) малосимптомное течение туберкулёза,
 - д) бессимптомное течение туберкулёза.

В. Осложнения: легочное кровотечение, кровохарканье, дыхательная недостаточность, спонтанный пневмоторакс, амилоидоз, легочно-сердечная недостаточность и др.

Г. Остаточные изменения после излечения туберкулеза: большие остаточные изменения, малые остаточные изменения.

Литература

1. Авзалова А. С., Русских О. Е., Кривошеева Ж. И., Кудлай Д. А. Современные иммунологические тесты в диагностике активного туберкулеза и латентной туберкулезной инфекции // Вестник ДГМА. 2021. № 3 (40). С. 65-71.
2. Гусейнов Г. К. Фтизиатрия: учебник / 2-е издание, переработанное и дополненное. Махачкала: Издательство «Лотос», 2014. 279 с.
3. Муталимов М. А., Гусейнов Г.К., Ханалиев В. Ю., Пахиева Х. Ю., Салмаханов А. Р. Эффективность лечения больных с деструктивным лекарственноустойчивым туберкулезом легких на фоне совместного применения липосомотерапии и искусственного пневмоторакса // Вестник ДГМА, № 3 (40), 2021. С.5-8.
4. Струков А. И., Соловьева И. П. Морфология туберкулеза в современных условиях / 2-е изд., перераб. и доп. Москва: Медицина, 1986. 224 с.
5. Туберкулез органов дыхания у детей и подростков: руководство для врачей / под ред. А. Э. Эргешова, Е. С. Овсянкиной, М. Ф. Губкиной. Москва: ООО «Мирей и Ко», 2019. 524 с.
6. Фтизиатрия: национальное руководство / под ред. акад. РАМН М.И. Перельмана. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 512 с.
7. Ханалиев В.Ю., М.А. Муталимов, Х.Ю. Пахиева, А.Р. Салмаханов. Альтернативное мнение о клинической классификации, патогенезе и лечении туберкулезных плевритов // Вестник ДГМА. 2022. № 2 (43). С. 59-63.
8. Ханалиев В.Ю., Муталимов М.А., Пахиева Х.Ю. и др. Причинно-следственные связи локализации вторичного туберкулеза в верхнезадних сегментах легких // Ту-

беркулез и социально значимые заболевания. 2023. Т. 11, № 3 (43). С. 32-34.

References

1. Avzalova A. S., Russkih O. E., Krivosheeva Zh. I., Kudlay D. A. Sovremennye immunologicheskie testy v diagnostike aktivnogo tuberkuleza i latentnoj tuberkuleznoj infekcii [Modern immunological tests in the diagnosis of active tuberculosis and latent tuberculosis infection] // Vestnik DGMA. 2021. № 3 (40). S. 65-71.
2. Guseynov G. K. Ftiziatriya: uchebnik [Phthysiology: textbook] / 2-ye izdaniye, pererabotannoye i dopolnennoye. Makhachkala: Izdatel'stvo «Lotos» 2014. 279 s.
3. Mutalimov M.A., G.K. Guseynov, V.Yu. Hanaliev, H.Yu. Pahieva, A.R. Salmahanov. Effektivnost' lecheniya bol'nykh s destruktivnym lekarstvennoustoichivym tuberkulezom legkih na fone sovmestnogo primeneniya liposomoterapii i iskusstvennogo pnevmotoraksa [The effectiveness of treatment of patients with destructive drug-resistant pulmonary tuberculosis against the background of the combined use of liposomotherapy and artificial pneumothorax] // Vestnik DGMA, № 3 (40), 2021. S.5-8.
4. Strukov A. I., Solov'yeva I. P. Morfologiya tuberkuleza v sovremennykh usloviyakh [Morphology of tuberculosis in modern conditions] / 2-ye izd., pererab. i dop. Moskva: Meditsina, 1986. 224 s.
5. Tuberkulez organov dykhaniya u detey i podrostkov: rukovodstvo dlya vrachey [Respiratory tuberculosis in children and adolescents: a guide for doctors] / pod redaksiyey A. E. Ergeshova, Ye. S. Ovsyankinoy, M. F. Gubkinoy. Moskva: ООО «Mireya i Ko», 2019. 524 s.
6. Ftiziatriya: natsional'noye rukovodstvo [Respiratory tuberculosis in children and adolescents: a guide for doctors] / pod red. akad. RAMN M.I. Perel'mana. Moskva: GEOTAR-Media, 2007. 512 s.
7. Khanaliev V. Yu., Mutalimov M.A., Pahieva Kh.Yu., Salmahanov A. R. Al'ternativnoe mnenie o klinicheskoy klassifikatsii, patogeneze i lechenii tuberkuleznykh plevritov // Vestnik DGMA. 2022. № 2 (43). S. 59-63.
8. Khanaliyev V. Yu., Mutalimov M. A., Pakhiyeva Kh. Yu. i dr. Prichinno-sledstvennyye svyazi lokalizatsii vtorichnogo tuberkuleza v verkhnezadnih segmentakh legkikh [Cause-and-effect relationships of localization of secondary tuberculosis in the upper posterior segments of the lungs] // Tuberkulez i sotsial'no znachimyye zabolovaniya. 2023. T. 11, № 3 (43). S. 32-34.

Сведения о соавторах:

Ханалиев Висампаша Юсупович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии Дагестанского государственного медицинского университета, ректор ФГБОУ «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.
Адрес: 367000, г. Махачкала, площадь Ленина, 1.
E-mail: vis.kh@yandex.ru.
Тел.: +7 926 8421515.

Муталимов Магомед Акимович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.
Адрес: 367000, г. Махачкала, площадь Ленина, 1.
E-mail: bellamutalimova727@gmail.com.
Тел. +7 928 5902433.

Кутиев Муса Ибайдуллаевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.
Адрес: 367000, г. Махачкала, площадь Ленина, 1.
E-mail: kutiev64@mail.ru.
Тел. +7 988 2685838.

УДК 618.145-007.415-092

Осложнения беременности и родов у пациенток с подтвержденным диагнозом «эндометриоз»**С.Р. Ахмедова, Н.С.-М. Омаров, Т.Х. Хашаева, П.М. Тагирова**

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

Резюме

В статье представлен обзор современных отечественных и иностранных исследований, в которых изучается вопрос развития осложнений беременности и родов у пациенток с подтвержденным диагнозом «эндометриоз». Наличие эндометриоза существенно повышает риск осложнений, среди которых наиболее часто развиваются спонтанный аборт, преждевременные роды, предлежание и отслойка плаценты, задержка развития плода. Значение имеет локализация и степень эндометриоза, а также отсутствие или наличие предшествующего лечения.

Ключевые слова: эндометриоз, осложнения беременности, осложнения родов.

Complications of pregnancy and childbirth in patients with a confirmed diagnosis of endometriosis**S.R. Akhmedova, N.S.-M. Omarov, T.Kh. Khashaeva, P.M. Tagirova**

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

Summary

The article provides an overview of modern domestic and foreign studies that study the development of complications of pregnancy and childbirth in patients with a confirmed diagnosis of endometriosis. The presence of endometriosis significantly increases the risk of complications, among which the most common are spontaneous abortion, premature birth, placenta previa and abruptio, and fetal growth retardation. The location and degree of endometriosis, as well as the absence or presence of previous treatment, are important.

Keywords: endometriosis, pregnancy complications, childbirth complications.

Современные статистические данные свидетельствуют о том, что эндометриоз диагностируется у 10% женщин репродуктивного возраста (190 млн человек) во всем мире [14]. По данным Федеральной службы государственной статистики, в России заболеваемость эндометриозом у женщин репродуктивного возраста за последние 10 лет возросла на 72,9% [10]. В литературе встречаются данные, в которых говорится, что около 25-50% infertильных женщин страдают эндометриозом, еще 30-50% женщин с подтвержденным диагнозом «эндометриоз» имеют бесплодие [2].

Установлено, что эндометриоз является ведущей причиной развития дисменореи, хронической тазовой боли, диспареунии и бесплодия [5]. В акушерской практике нередки случаи выявления эндометриоза в период беременности, которая наступает в 10-25% случаев в зависимости от локализации. Зафиксированы случаи, когда эндометриоз диагностируется во время родов [6].

За последнее десятилетие активно изучаются причины, патогенез, диагностика, лечение, а также влияние на беременность и роды эндометриоза как отечественными, так и зарубежными учеными.

Установлено, что наиболее частыми и опасными осложнениями беременности и родов у женщин с эндометриозом являются: преждевременные роды, самопроизвольный аборт, фетоплацентарная недостаточность, гипоксия плода, аномалии расположения плаценты, задержка развития плода и другие. Результаты последних исследований данного вопроса противоречивы и показывают как нейтральное и негативное, так и положительное его влияние. Однако отрицательных последствий фиксируется больше.

Эндометриоз представляет собой патологический процесс, при котором определяется наличие ткани по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию вне полости матки. Различают генитальный (внутренний и наружный) и экстрагенитальный. Локализация и стадия эндометриоза влияет на течение беременности и родов у женщин.

В литературе описано, что осложнения беременности у пациенток с эндометриозом могут развиваться при участии различных механизмов. Хотя отсутствует единое мнение об этиологии эндометриоза, существует несколько теорий о его возникновении.

Наиболее популярной является имплантационная (ретроградная менструация), которая характеризуется забросом менструальной крови в фаллопиевы трубы, проникая за пределы матки [30]. Также значение имеют воспалительные и эндокринные процессы: при снижении иммунитета и нарушении гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы клет-

Для корреспонденции:

Ахмедова Саида Рафиковна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ. Адрес: г. Махачкала, А. Исмаилова, д. 45 б. E-mail: rafikovna1992@yandex.ru. Тел.: +7 999 0207777.

Статья поступила 03.10.2023 г., принята в печать 02.01.2024 г.

ки эндометрия начинают разрастаться за пределы матки, приводя к эндометриозу. Меньшее количество авторов высказывается о роли эмбрионального развития девочек, когда очаги эндометриоза формируются из остатков мюллеровских протоков, образующих влагалище, фаллопиевы трубы и матку у плода женского пола. В последние 5 лет обсуждается роль стволовых клеток [8], генетических мутаций [33] и эпигенетических факторов в развитии эндометриоза [28].

В литературе встречаются различные мнения о факторах, влияющих на осложнения беременности и родов у пациенток с эндометриозом. Наибольшую роль в возникновении осложнений отводят повышению уровня цитокинов, сосудистого эндотелиального фактора роста, нарушению сократимости эндометрия, изменению рецептивности эндометрия, изменению микроциркуляции во время беременности, аномалии плацентации.

По статистике частота выкидышей при эндометриозе составляет 30-50% в I триместре [15, 31]. Выкидыш (или спонтанный аборт) – самопроизвольное прерывание беременности до 22 недели гестации [13]. Анализируя результаты исследований, достоверной взаимосвязи эндометриоза и выкидыша не установлено. Это связано с тем, что авторы изучают группы женщин, которые различаются по локализации и стадии эндометриоза, наличием или отсутствием предшествующего лечения [3, 4, 22]. Основными причинами выкидыша являются недостаточность лютеиновой фазы, анатомические дефекты матки и тромбофилии [22, 26].

Так, в одном из исследований говорится, что размер эндометриомы не влияет на повышение риска выкидыша [37]. Наступление беременности естественным путем или при помощи ЭКО у женщин с подтвержденным диагнозом «эндометриоз» также не влияет на исход прерывания беременности [1, 2, 5].

Однако доказано, что эндометриоз I-II стадии приводит к нарушению фолликулогенеза, оплодотворения и имплантации, что повышает риск бесплодия и выкидыша при наступлении беременности. Некоторые исследования показывают, что при поверхностном эндометриозе наблюдаются более активные воспалительные процессы, чем при глубоко инфильтративном, что в свою очередь повышает риск спонтанного аборта. При активном воспалении увеличивается концентрация простагландинов F₂-альфа в очагах эндометриоза, интралейкина (ИЛ)-1b, ИЛ-8 и ИЛ-10, наравне со снижением иммунного ответа организма женщины нарушаются процессы децидуализации, имплантации и развития эмбриона. Кроме того, высокий уровень ИЛ-6 может подавлять подвижность сперматозоидов, что затрудняет оплодотворение яйцеклетки. Повышенный уровень цитокинов нарушает нормальное развитие плода [1, 26].

Преждевременные роды (ПР) также считаются частым осложнением в акушерстве при эндометриозе. Это роды, наступившие в срок 22-36 недель. ПР при первой беременности наступают в 1,5 раза чаще, чем у повторнородящих без установленного

диагноза «эндометриоз» [17-19]. Анализ исследований за последние 5 лет показывает, что уровень риска преждевременных родов при эндометриозе составляет около 80-95%. Большинство авторов называют применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) как главный фактор ПР, который используется для увеличения вероятности наступления беременности. В частности, причинами преждевременных родов при использовании ВРТ являются стимуляция овуляции и повышение концентрации стероидных гормонов. Установлено, что при использовании ЭКО в 2 раза чаще, чем у женщин с эндометриозом без использования ВРТ, развиваются такие осложнения, как преждевременные роды и задержка развития плода [32]. Некоторые ученые считают, что риск ПР связан с влиянием простагландинов на разрыв плодных оболочек, вызывая сокращения матки и деградацию коллагеновых структур в оболочках [32, 37].

Причины преждевременных родов при диагностированном наружном эндометриозе не установлены. Предполагается, что механизм подобен развитию выкидыша в результате повышения уровня цитокинов, простагландинов и фактора роста.

Как было отмечено, эндометриоз препятствует формированию нормальной плацентации, в результате наблюдается отсутствие или ремоделирование спиральных артерий, что приводит к нарушениям формирования плаценты и дальнейшего развития плода [27]. В практической деятельности фиксируются случаи проникновения патологической ткани в сосудистые стенки маточно-плацентарного кровотока, увеличивая риск разрыва стенок. Частота кровотечений во время беременности составляет около 10%, во время родов – 0,5% [9]. Причем использование методов ВРТ увеличивает риск кровотечений во время беременности.

Преэклампсия (ПЭ) – осложнение беременности, родов и послеродового периода, которое характеризуется повышением артериального давления в сочетании с протеинурией. Преэклампсия считается одним из серьезнейших осложнений у пациенток с эндометриозом, развивается в 10% случаев [1-2]. Многие авторы высказываются о том, что риск развития ПЭ у женщин с диагнозом эндометриоз в 2 раза выше, чем у женщин без него [35]. Причем роль ВРТ для данного осложнения не установлена [25]. В одном из исследований приводится мнение, что нарушения вследствие эндометриоза не влияют на риск развития преэклампсии [29].

Локализация эндометриоза может влиять на частоту ПЭ. Японские ученые установили, что аденомиоз (разновидность эндометриоза) приводит в 4,6% случаев к развитию преэклампсии средней степени тяжести за счет активизации воспалительных процессов в организме женщины. При иной локализации эндометриоза данное явление встречается в 2,6% случаев. Зависимость риска развития ПЭ тяжелой степени от локализации эндометриоза не выявлена [23].

Множество исследований посвящено изучению предлежания плаценты (ПП) и ее отслойки (ОТ) у пациенток с эндометриозом. Данные осложнения

встречаются в 3,6 и 1,3 раза чаще, чем у здоровых женщин [23, 27]. Причем наиболее часто ПП и ОТ встречаются при аденомиозе. В некоторых исследованиях отмечается, что ранее проведенное хирургическое лечение эндометриоза способствует увеличению риска осложнений [28]. Установлено, что использование вспомогательных репродуктивных технологий (в частности ЭКО) повышает риск предлежания плаценты [18, 20]. Это связано с нарушением имплантации плаценты. Кроме того, оперативное родоразрешение, хирургические операции на матке в анамнезе увеличивают риск ПП. Некоторые исследователи называют причиной предлежания плаценты и ее отслойки при ВРТ неадекватное сокращение матки из-за гормональных нарушений [1]. Еще одной причиной предлежания плаценты называют фиброзные спайки в области малого таза, которые формируются при патологическом разрастании эндометрия. В литературе приводятся данные, что локализация эндометриоза влияет на риск развития предлежания и отслойки плаценты. У женщин с подтвержденным диагнозом «эндометриоз» яичников перечисленные осложнения развиваются в исключительных случаях. Другие локализации патологического процесса увеличивают данный риск [36]. Кроме того, при глубоком эндометриозе частота предлежания плаценты выше, чем при поверхностном.

В одном из исследований изучались случаи вставания плаценты. Выявлено, что в 95% случаев у пациенток с эндометриозом встречается данное осложнение. При этом негативные последствия для новорожденных не выявлены [32].

Реже во время беременности встречается такое осложнение, как гемоперитонеум, чаще в III триместре [20]. Подробное изучение причин и частоты развития гемоперитонеума при эндометриозе затруднено в связи со сложностями диагностики. Ученые отмечают, что причиной данного состояния является разрыв задней стенки матки. Предполагается, что гемоперитонеум при эндометриозе может развиваться в результате разрыва стенок сосуда широкой связки матки, кровотечения из очагов эндометриоза. Как правило, диагноз выставляется после визуализации по окончании родов.

Еще одним серьезным осложнением беременности при эндометриозе является задержка развития плода. Практически все исследования, посвященные данному вопросу, свидетельствуют о высоком риске задержки развития плода (ЗРП). В сравнении с общей популяцией данное осложнение встречается в 2 раза чаще [7]. Как правило, следствием задержки развития является рождение детей с низкой массой тела. Причем риск ЗРП у женщин, беременность которых наступила вследствие ЭКО, выше в 2 раза, чем без него. При оценке размера плода в различные триместры беременности ученые не выявили закономерности в отставании развития. Достоверно чаще ЗРП диагностируется при эндометриозе яичников. Данное осложнение сопряжено с нарушением имплантации, нарушением гормонального фона женщины и маточно-плацентарного кровообращения. Это подтверждает исследование, в

котором с помощью магнитно-резонансной ангиографии у женщин выявлен обильный кровоток в зоне патологического процесса, когда в плаценте кровоток существенно снижен (несбалансированная перфузия плаценты) [11, 12, 19].

Также можно говорить об увеличении частоты оперативного родоразрешения у пациенток с эндометриозом. Примерно в 30-45% случаев осуществляется кесарево сечение [21, 25, 34]. Предшествующее лечение по поводу эндометриоза в 35% случаев приводит к плановому кесареву сечению [9, 15]. По результатам некоторых исследований можно сделать вывод, что в результате оперативного родоразрешения при эндометриозе в 1,5 раза увеличивается риск послеродового кровотечения [33]. Различий метода родоразрешения в зависимости от локализации и стадии эндометриоза не выявлено.

Заключение

Эндометриоз является распространенным и угрожающим фактором риска развития осложнений во время беременности и родов, а также в послеродовом периоде. Локализация и стадия эндометриоза влияют на тяжесть осложнений. Наиболее частыми осложнениями являются выкидыш, задержка развития плода, предлежание и отслойка плаценты, преждевременные роды. По результатам представленного обзора выявлена необходимость комплексного подхода для прогнозирования и профилактики развития осложнений в период беременности и родов у женщин с диагнозом «эндометриоз».

Литература

1. Артымук Н. В., Ваулина Е. Н., Зотова О. А. Беременность и роды у пациенток с эндометриозом // Гинекология. 2021. Т. 23. № 1. С. 6-11.
2. Артымук Н.В. Эндометриоз-ассоциированное бесплодие. Патогенетические аспекты, тактика ведения. Москва, 2020. С. 189-209.
3. Ахмедова С. Р., Омаров Н. С.-М., Эседова А. Э., Магомедова Т. С. Некоторые диагностические и терапевтические аспекты бесплодия у женщин с эндометриозом // Вестник ДГМА. 2022. № 3 (44). С. 30-35.
4. Ахмедова С. Р., Омаров Н. С.-М. Вопросы выбора способов ведения больных с наружным генитальным эндометриозом для восстановления фертильности // Вестник ДГМА. 2018. № 4 (29). С. 50-55.
5. Борисова А. В., Коннон С.Р. Д., Плотникова А. И., Халышева О.Н. Акушерские осложнения и исходы беременности у пациенток с эндометриозом // Доктор.ру. 2021. № 20 (6). С. 33-45.
6. Девятова Е. А., Цатурова К. А., Эсмурзиева З. И., Вартачан Э. В. Эндометриоз // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. 2015. С. 91-101.
7. Денисова В. М., Ярмолинская М.И. Наружный генитальный эндометриоз: различные грани проблемы // Журн. акушерства и женских болезней. 2015. № 64 (1). С. 44-52.
8. Ермаков А. С. Патогенез эндометриоза и гипотеза «двойных стволовых клеток» // Символ науки. 2022. № 2-2. С. 62-63.

9. Мартынова Н. В., Липатов И. С. и др. Осложнения беременности и родов у женщин с генитальным эндометриозом // *Современные проблемы науки и образования*. 2017. № 1. С. 1-7.
10. Репродуктивное здоровье населения России 2011 // Федеральная служба государственной статистики. URL: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/zdravo-2011.pdf>
11. Павловская М. А., Гутикова Л. В., Кухарчик Ю. В. Течение беременности и исходы родов у женщин с генитальным эндометриозом // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2020. № 5 (18). С. 569-574.
12. Сафронова А. С., Буралкина Н. А., Бурдули А. Г., Аракелян А. С., Чупрынин В. Д., Адамян Л. В. Репродуктивный потенциал пациенток с различными формами эндометриоза (обзор литературы) // *Проблемы репродукции*. 2021. № 27(1). С. 24-32.
13. Серов В. Н., Сухих Г. Т. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 4-е изд. 2017. 1024 с.
14. Унанян А. Л. и др. Эндометриоз, аденомиоз, хронический эндометрит: клиничко-патогенетические взаимоотношения и репродуктивные неудачи // *Акушерство и гинекология*. 2018. № 10. С. 136-140.
15. Эндометриоз // Всемирная организация здравоохранения. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/endometriosis>
16. Becker C. M. et al. ESHRE guideline: endometriosis // *Hum Reprod Open*. 2022. V. 26. P. 1-6. doi: 10.1093/hropen/hoac009
17. Berlac J. F. et al. Endometriosis increases the risk of obstetrical and neonatal complications // *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 2017. V. 96 (6). P. 751-760.
18. Benaglia L., Candotti G., Papaleo E. et al. Pregnancy outcome in women with endometriosis achieving pregnancy with IVF // *Hum Reprod*. 2016. V. 31 (12) P. 2730-2736.
19. Farland L. V., Prescott J., Sasamoto N. et al. Endometriosis and Risk of Adverse Pregnancy Outcomes // *Obstet Gynecol*. 2019. V. 134 (3). P. 527-536.
20. Gao F.-M., Liu G.-L. Four case reports of endometriosis-related hemoperitoneum in pregnancy // *Chin. Med. J*. 2018. V. 131(4). P. 502-504.
21. Glavind M. T., Forman A., Arendt L. H. et al. Endometriosis and pregnancy complications: a Danish cohort study // *Fertil Steril*. 2017. V. 107 (1). P. 160-166.
22. Hamdan M., Omar S. Z., Dunselman G., Cheong Y. Influence of endometriosis on assisted reproductive technology outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Obstet // Gynecol*. 2015. V. 125 (1). P. 79-88.
23. Harada T., Taniguchi F., Amano H., Kurozawa Y., Ideno Y., Hayashi K. et al. Japan Environment and Children's Study Group. Adverse obstetrical outcomes for women with endometriosis and adenomyosis: A large cohort of the Japan Environment and Children's Study // *PLoS One*. 2019. V. 14 (8).
24. Kohl Schwartz A. S., Wolfler M. M., Mitter V., Rauchfuss M. et al. Endometriosis, especially mild disease: a risk factor for miscarriages // *Fertil. Steril*. 2017. V. 108 (5). P. 806-814.
25. Lalani S., Choudhry A. J., Firth B., Bacal V., Walker M. et al. Endometriosis and adverse maternal, fetal and neonatal outcomes, a systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod*. 2018. V. 33 (10). P. 1854-1865.
26. Lessey B. A., Kim J. J. Endometrial receptivity in the eutopic endometrium of women with endometriosis: it is affected, and let me show you why // *Fertil. Steril*. 2017. V. 108 (1). P. 19-27.
27. Maggiore R. L., Ferrero S., Mangili G. et al. A systematic review on endometriosis during pregnancy: diagnosis, misdiagnosis, complications and outcomes // *Hum Reprod*. 2016. V. 22 (1).
28. Miura M., Ushida T., Imai K., Wang J., Moriyama Y., Nakano-Kobayashi T. et al. Adverse effects of endometriosis on pregnancy: a case-control study // *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019. V. 19.
29. Perez-Lopez F. R., Calvo-Latorre J., Alonso-Ventura V. et al. Health Outcomes, Systematic Analyses (HOUSSAY) Project. Systematic review and meta-analysis regarding the association of endometriosis and preeclampsia in women conceiving spontaneously or through assisted reproductive technology // *Pregnancy Hypertens*. 2018. V. 14. P. 213-221.
30. Petraglia F., Arcuri F., de Ziegler D., Charon C. Inflammation: a link between endometriosis and preterm birth // *Fertil. Steril*. 2012. V. 98 (1). P. 36-40.
31. Santulli P., Marcellin L., Menard S., Thubert T., Khoshnood B., Gayet V. et al. Increased rate of spontaneous miscarriages in endometriosis-affected women // *Hum. Reprod*. 2016. V. 31 (5). P. 1014-1023.
32. Shin Y.J., Kwak D.W., Chung J.H., Kim M.Y., Lee S.W., Han Y.J. The risk of preterm births among pregnant women with adenomyosis // *Ultrasound Med*. 2018. V. 37 (8). P. 1937-1943.
33. Shmueli A., Salman L., Hirsch L. et al. Obstetrical and neonatal outcomes of pregnancies complicated by endometriosis // *Matern. Fetal Neonatal Med*. 2019. V. 32 (5). P. 845-850.
34. Stratton P., Berkley K. J. Chronic pelvic pain and endometriosis: Translational evidence of the relationship and implications // *Human Reproduction Update*. 2020. V. 17 (3). P. 327-346.
35. Uccella S., Manzoni P., Cromi A., Marconi N., Gisone B., Miraglia A. et al. Pregnancy after endometriosis: maternal and neonatal outcomes according to the location of the disease // *Perinatol*. 2019. V. 36 (02). P. 91-98.
36. Vercellini P., Frattaruolo M.P., Barbara G. et al. The ominous association between severe endometriosis, in vitro fertilisation, and placenta previa: raising awareness, limiting risks, informing women // *BJOG*. 2018. V. 125 (1). P. 12-15.
37. Yang P., Wang Y., Wu Z., Pan N., Yan L., Ma C. Risk of miscarriage in women with endometriosis undergoing IVF fresh cycles: a retrospective cohort study // *Reprod. Biol. Endocrinol*. 2019. V. 17 (1). P. 21.

References

1. Artymuk N.V., Vaulina E.N., Zotova O.A. Beremennost' i rody u pacientok s endometrioziem [Pregnancy and childbirth in patients with endometriosis] // *Ginekologiya*. 2021. T. 23. № 1. S. 6-11.
2. Artymuk N.V. Endometrioziy-assotsirovannoe besplodie. Patogeneticheskie aspekty, taktika vedeniya [Endometriosis-associated infertility. Pathogenetic aspects, management tactics]. Moskva, 2020. S. 189-209.
3. Akhmedova S. R., Omarov N. S.-M., Esedova A. E., Magomedova T. S. Nekotorye diagnosticheskie i terapevticheskie aspekty besplodiya u zhenshchin s endometrioziem [Some diagnostic and therapeutic aspects of infertility in women with endometriosis] // *Vestnik DGMA*. 2022. № 3 (44). S. 30-35.
4. Akhmedova S. R., Omarov N. S.-M. Voprosy vybora sposobov vedeniya bol'nyh s naruzhnym genital'nym endometrioziem dlya vosstanovleniya fertiil'nosti [Issues of choosing methods for managing patients with external genital endometriosis to restore fertility] // *Vestnik DGMA*. 2018. № 4 (29). S. 50-55.
5. Borisova A. V., Kononov S. R. D., Plotnikova A. I., Khallyyeva O. N. Akusherskiye oslozhneniya i iskhody beremennosti u patsiyentok s endometrioziem [Obstetric

- complications and pregnancy outcomes in patients with endometriosis] // *Doktor.ru*. 2021. № 20 (6). S. 33-45.
6. Devyatova Ye. A., Tsaturova K. A., Esmurziyeva Z. I., Vartanyan E. V. Endometrioz [Endometriosis] // *Akusherstvo i ginekologiya: Novosti. Mneniya. Obucheniya*. 2015. S. 91-101.
 7. Denisova V. M., Yarmolinskaya M. I. Naruzhnyy genital'nyy endometrioz: razlichnyye grani problem [External genital endometriosis: various facets of the problem] // *Zhurn. akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2015. № 64 (1). S. 44-52.
 8. Yermakov A. S. Patogenez endometrioza i gipoteza «dvoynykh stvolovykh kletok» [Pathogenesis of endometriosis and the “double stem cells” hypothesis] // *Simvol nauki*. 2022. № 2-2. S. 62-63.
 9. Martynova N. V., Lipatov I.S. i dr. Oslozhneniya beremennosti i rodov u zhenshchin s genital'nym endometriozom [Complications of pregnancy and childbirth in women with genital endometriosis] // *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017. № 1. S. 1-7.
 10. Reproktivnoye zdorov'ye naseleniya Rossii 2011 [Reproductive health of the Russian population 2011] // *Federal'naya sluzhba gosudarstvennoy statistiki* URL: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/zdravo-2011.pdf>
 11. Pavlovskaya M.A., Gutikova L.V., Kukharchik Yu.V. Techneniye beremennosti i iskhody rodov u zhenshchin s genital'nym endometriozom [The course of pregnancy and birth outcomes in women with genital endometriosis] // *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2020. № 5 (18). S. 569-574.
 12. Safronova A.S., Buralkina N.A., Burduli A.G., Arakelyan A.S., Chuprynin V.D., Adamyan L.V. Reproktivnyy potentsial patsiyentok s razlichnymi formami endometrioza (obzor literatury) [Reproductive potential of patients with various forms of endometriosis (literature review)] // *Problemy reproduktivnoy meditsiny*. 2021. № 27(1). S. 24-32.
 13. Serov V.N., Sukhikh G.T. Klinicheskiye rekomendatsii [Clinical recommendations]. *Akusherstvo i ginekologiya*. Moskva: GEOTAR-Media. 4-ye izd. 2017. 1024 s.
 14. Unanyan A.L. i dr. Endometrioz, adenomioz, khronicheskii endometrit: kliniko-patogeneticheskiye vzaimootnosheniya i reproduktivnyye neudachi [Endometriosis, adenomyosis, chronic endometritis: clinical and pathogenetic relationships and reproductive failures] // *Akusherstvo i ginekologiya*. 2018. № 10. S. 136-140.
 15. Endometrioz [Endometriosis] // *Vsemirnaya organizatsiya zdravookhraneniya*. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis> 13.
 16. Becker C.M. et al. ESHRE guideline: endometriosis // *Hum Reprod Open*. 2022. V. 26. P. 1-6. doi: 10.1093/hropen/hoac009
 17. Berlac J.F. et al. Endometriosis increases the risk of obstetrical and neonatal complications // *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 2017. V. 96 (6). P. 751-760.
 18. Benaglia L., Candotti G., Papaleo E. et al. Pregnancy outcome in women with endometriosis achieving pregnancy with IVF // *Hum Reprod*. 2016. V. 31 (12) P. 2730-2736.
 19. Farland L.V., Prescott J., Sasamoto N. et al. Endometriosis and Risk of Adverse Pregnancy Outcomes // *Obstet Gynecol*. 2019. V. 134 (3). P. 527-536.
 20. Gao F.-M., Liu G.-L. Four case reports of endometriosis-related hemoperitoneum in pregnancy // *Chin. Med. J*. 2018. V. 131(4). P. 502-504.
 21. Glavind M.T., Forman A., Arendt L.H. et al. Endometriosis and pregnancy complications: a Danish cohort study // *Fertil Steril*. 2017. V. 107 (1). P. 160-166.
 22. Hamdan M., Omar S.Z., Dunselman G., Cheong Y. Influence of endometriosis on assisted reproductive technology outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Obstet // Gynecol*. 2015. V. 125 (1). P. 79-88.
 23. Harada T., Taniguchi F., Amano H., Kurozawa Y., Ideno Y., Hayashi K. et al.; Japan Environment and Children's Study Group. Adverse obstetrical outcomes for women with endometriosis and adenomyosis: A large cohort of the Japan Environment and Children's Study // *PLoS One*. 2019. V. 14 (8).
 24. Kohl Schwartz A.S., Wolfner M.M., Mitter V., Rauchfuss M. et al. Endometriosis, especially mild disease: a risk factor for miscarriages // *Fertil. Steril*. 2017. V. 108 (5). P. 806-814.
 25. Lalani S., Choudhry A.J., Firth B., Bacal V., Walker M., et al. Endometriosis and adverse maternal, fetal and neonatal outcomes, a systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod*. 2018. V. 33 (10). P. 1854-1865.
 26. Lessey B.A., Kim J.J. Endometrial receptivity in the eutopic endometrium of women with endometriosis: it is affected, and let me show you why // *Fertil. Steril*. 2017. V. 108 (1). P. 19-27.
 27. Maggiore R.L., Ferrero S., Mangili G. et al. A systematic review on endometriosis during pregnancy: diagnosis, misdiagnosis, complications and outcomes // *Hum Reprod*. 2016. V. 22 (1).
 28. Miura M., Ushida T., Imai K., Wang J., Moriyama Y., Nakano-Kobayashi T. et al. Adverse effects of endometriosis on pregnancy: a case-control study // *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019. V. 19.
 29. Perez-Lopez F.R., Calvo-Latorre J., Alonso-Ventura V. et al. Health Outcomes, Systematic Analyses (HOUSSAY) Project. Systematic review and meta-analysis regarding the association of endometriosis and preeclampsia in women conceiving spontaneously or through assisted reproductive technology // *Pregnancy Hypertens*. 2018. V. 14. P. 213-221.
 30. Petraglia F., Arcuri F., de Ziegler D., Charon C. Inflammation: a link between endometriosis and preterm birth // *Fertil. Steril*. 2012. V. 98 (1). P. 36-40.
 31. Santulli P., Marcellin L., Menard S., Thubert T., Khoshnood B., Gayet V. et al. Increased rate of spontaneous miscarriages in endometriosis-affected women // *Hum. Reprod*. 2016. V. 31 (5). P. 1014-1023.
 32. Shin Y.J., Kwak D.W., Chung J.H., Kim M.Y., Lee S.W., Han Y.J. The risk of preterm births among pregnant women with adenomyosis // *Ultrasound Med*. 2018. V. 37 (8). P. 1937-1943.
 33. Shmueli A., Salman L., Hirsch L. et al. Obstetrical and neonatal outcomes of pregnancies complicated by endometriosis // *Matern. Fetal Neonatal Med*. 2019. V. 32 (5). P. 845-850.
 34. Stratton P., Berkley K. J. Chronic pelvic pain and endometriosis: Translational evidence of the relationship and implications // *Human Reproduction Update*. 2020. V. 17 (3). P. 327-346.
 35. Uccella S., Manzoni P., Cromi A., Marconi N., Gisone B., Miraglia A. et al. Pregnancy after endometriosis: maternal and neonatal outcomes according to the location of the disease // *Perinatol*. 2019. V. 36 (02). P. 91-98.
 36. Vercellini P., Frattaruolo M.P., Barbara G. et al. The ominous association between severe endometriosis, in vitro fertilisation, and placenta previa: raising awareness, limiting risks, informing women // *BJOG*. 2018. V. 125 (1). P. 12-15.
 37. Yang P., Wang Y., Wu Z., Pan N., Yan L., Ma C. Risk of miscarriage in women with endometriosis undergoing IVF fresh cycles: a retrospective cohort study // *Reprod. Biol. Endocrinol*. 2019. V. 17 (1). P. 21.

Сведения о соавторах:

Омаров Наби Султан-Мурадович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и

гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.
Адрес: г. Махачкала, ул. Буганова, д. 26.
E-mail: sitoru@gmail.com.
Тел.: +7 989 4855170.

Хашаева Тамара Хаджимурадовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.
Адрес: г. Махачкала, ул. Буганова, д. 26.

E-mail: tamara40@gmail.com.
Тел.: +7 928 6709009.

Тагирова Патимат Магомедовна – студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.
Адрес: г. Махачкала, пр. Имама Шамиля, 23, кв. 19.
E-mail: pattagirova@mail.ru
Тел.: +7 988 4311250.

УДК 616.831-008--092.19-06:616.36-008.5

Окислительный стресс головного мозга на фоне механической желтухи**А. А. Зенкевич, Е. П. Гарагашева, С. В. Каракозов, Е. М. Уманский**

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Тюмень

Резюме

Церебральный окислительный стресс (ОС) является результатом дисбаланса, вызванного повышенным производством активных форм кислорода и неспособностью физиологических антиоксидантных механизмов реагировать, что приводит к каскаде дальнейших молекулярных реакций. Эти изменения способствуют клеточному повреждению не только за счет окисления белковых и липидных структур, но и непосредственного нацеливания на ДНК и стимулирования хромосомной транслокации, делеций и остановки клеточного цикла, ведущих к некрозу клеток. Различные состояния связаны с индукцией ОС в головном мозге, включая гипербилирубинемия на фоне обструктивной желтухи. В данном обзоре рассматриваются результаты исследований о влиянии экспериментальной механической желтухи на окислительный статус тканей головного мозга крыс, подразумевая, что аналогичный патогенетический механизм может играть ключевую роль в холестатическом заболевании печени и приводить к печеночной энцефалопатии у людей.

Ключевые слова: окислительный стресс, механическая желтуха.**Oxidative stress of the brain on the background of mechanical jaundice****A.A. Zenkevich, E.P. Garagasheva, S.V. Karakozov, E.M. Umansky**

FSBEI HE "Tyumen State Medical University" MH RF, Tyumen

Summary

Cerebral oxidative stress (OS) is the result of an imbalance caused by increased production of reactive oxygen species and the failure of physiological antioxidant mechanisms to respond, leading to a cascade of further molecular reactions. These changes contribute to cellular damage not only through oxidation of protein and lipid structures, but also through direct targeting of DNA and stimulation of chromosomal translocation, deletions and cell cycle arrest leading to cell necrosis. Various conditions have been associated with induction of OS in the brain, including hyperbilirubinemia in the background of obstructive jaundice. This review reviews the results of studies on the effect of experimental mechanical jaundice on the oxidative status of rat brain tissue, implying that a similar pathogenetic mechanism may play a key role in cholestatic liver disease leading to hepatic encephalopathy in humans.

Keywords: oxidative stress, mechanical jaundice.

Желчные кислоты являются важным звеном в системе кишечного пищеварения и липидного обмена. Нарушение оттока желчи качественно меняет процесс переваривания пищи и негативно отражается на многих обменных процессах в организме. Остро возникающие, как правило, вследствие калькулезных окклюзий желчных протоков состояния, чаще разрешаются хирургическим путем в короткие сроки [8]. Негативные последствия краткосрочного холестаза обычно минимальны. Более тяжелые и длительные симптомы механической желтухи характерны для онкологических новообразований гепатобилиарной зоны, уровень заболеваемости которыми в России и регионах достаточно стабилен [1, 7].

Длительно сохраняющаяся, и нередко прогрессирующая, желтуха, помимо нарушения процесса пищеварения, сопровождается другими негативными симптомами, среди которых наиболее тягостны-

ми для пациентов являются кожный зуд и боль, плохо поддающиеся лечению [3], что может в отдельных случаях явиться причиной суицидальной активности и гибели больных от самоубийства [4, 5]. Ухудшению эмоционального состояния способствует печеночная энцефалопатия – сложный психоневрологический синдром, клинические проявления которого варьируются от минимальных изменений личности и двигательной дисфункции до ухудшения когнитивных функций и нарушения сознания [22]. Успешное стентирование протоков и разрешение опухолевой окклюзии приводит к значительному улучшению самочувствия и качества жизни больных уже в первые дни после процедуры [3, 6, 10].

Однако биохимические последствия гипербилирубинемии и холестаза могут сохраняться достаточно долго и требуют более серьезного внимания. Одна из причин негативных последствий – церебральный окислительный стресс (ОС), который является результатом дисбаланса, вызванного повышенным производством активных форм кислорода и неспособностью физиологических антиоксидантных механизмов реагировать, что приводит к каскаде дальнейших молекулярных реакций [25]. Эти изменения способствуют клеточному повреждению не только за счет окисления белковых и липидных структур, но и непосредственного нацеливания на

Для корреспонденции:

Зенкевич Алина Андреевна – аспирант второго года, ассистент кафедры паллиативной медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 52.

E-mail: alinabelova1012@yandex.ru.

Тел.: +7 999 5400348.

Статья поступила 12.12.2023 г., принята в печать 29.01.2024 г.

ДНК и стимулирования хромосомной транслокации, делеций и остановки клеточного цикла, ведущих к некрозу клеток [23]. С индукцией ОС в головном мозге связаны различные состояния и заболевания [8]. Гипербилирубинемия на фоне обструктивной желтухи может быть отнесена к одной из причин ОС, что и определяет актуальность данной работы.

Проведен систематический обзор исследований, направленных на оценку изменений в головном мозге из-за окислительного стресса и перекисного окисления липидов, возникающих в результате механической желтухи. Поиск проведен по ключевым словам в базе медицинских публикаций PubMed и eLibrary.

Известно, что в нормальных условиях кишечника, в дополнение к своей пищеварительной функции, демонстрирует сложные защитные механизмы, предотвращая миграцию потенциально вредных внутрипросветных элементов в системный кровоток. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что механическая желтуха нарушает барьерную функцию кишечника, позволяя энтеробактериям, эндотоксинам и другим макромолекулам мигрировать в отдаленные органы и ткани [14], в том числе негативно влияя на оксидантно-антиоксидантное равновесие [13].

Предыдущие исследования представили доказательства окислительных изменений кишечника и головного мозга, вызванных механической желтухой [14]. Однако имеется ограниченная информация о времени, необходимом для инициации изменений окислительного статуса, относительной чувствительности различных биохимических маркеров и возможной уязвимости определенной области мозга.

Известно, что оксидативный стресс возникает, когда существует дисбаланс между процессом образования и утилизации свободных радикалов, что способствует увеличению образования определенных продуктов окисления. Атака свободных радикалов кислорода на клеточные липиды приводит к образованию альдегидных продуктов разложения — гидропероксидов липидов, таких как малоновый диальдегид (МДА) [21]. Антиоксидантные резервы тканей можно оценить путем измерения окислительно-восстановительного состояния тиолов (ОВСТ) антиоксидантных компонентов, таких как глутатион [24].

В экспериментах на крысах с перевязанными желчными протоками показана возможность усиления ОС в головном мозге на фоне механической желтухи [21], при этом отмечено значительное увеличение МДА, как единственного маркера окислительного стресса в головном мозге животных с хронической желтухой, по сравнению с контрольной группой [15]. Ученые выявили, что отклонения показателей у экспериментальных мышей возникали уже через 5 дней после перевязки желчных протоков; к 10-му дню большинство этих изменений стало статистически значимым. Уровни МДА демонстрируют постепенное увеличение с течением времени, что свидетельствует о начале окислительной среды уже через 12 часов после перевязки общего желч-

ного протока и превышает 100% увеличение через 14 дней после перевязки в тканях мозжечка и ствола мозга [15]. Повышение уровня билирубина соответствует окислительным изменениям, достигая максимума на 7-е сутки после лигирования и несколько снижаясь на 14-е сутки. Точно так же уровни белковых карбониллов (БК), как показатель окислительного повреждения белка, подтверждают окислительный процесс во всех трех отдельных областях мозга, однако с более умеренным повышением [17]. Также очевидно, что последняя процедура более заметна в полушариях, в то время как мозжечок и ствол мозга показывают только поздние изменения в 14-дневной группе после лигирования. Эта разница в уровне профиля между маркерами МДА и БК может быть связана с тем фактом, что МДА продуцируется фосфолипидами, которые со временем могут перекисляться друг друга, поскольку находятся в богатых липидами биологических тканях [18]. В отношении ОВСТ снижение общего содержания глутатиона в клетках на 10-й день и снижение белковых тиолов (БТ) с 5-го дня свидетельствовали о значительном истощении небелковых и белковых тиоловых резервов мозга [19].

Определение временного промежутка между перевязкой желчных протоков и развитием окислительного стресса головного мозга имеет решающее значение, когда рассматриваются терапевтические подходы для предотвращения потенциально необратимого повреждения. Было показано, что не все метаболические изменения (например, снижение альбуминемии) после двухнедельной обструкции желчевыводящих путей у крыс полностью устраняются после декомпрессии протока [26]. Другое исследование на крысах с механической желтухой, у которых развились нарушения пространственного обучения и памяти, показало, что ранняя декомпрессия желчевыводящих путей улучшила эти когнитивные нарушения [19]. Что касается патологии головного мозга, то у экспериментальных животных гистологические изменения в виде атрофии, пикноза и нейрофагии наблюдались через 7 дней механической желтухи в базальных ганглиях, скорлупе и красном ядре, а через 14 дней эти изменения распространялись на таламус, черную субстанцию и кору головного мозга [16]. Это исследование также показало, что маркеры окислительного стресса, которые в конечном итоге могут привести к структурным повреждениям, присутствовали уже через 5 дней после перевязки желчных протоков.

Что касается возможных источников образования оксидантов в головном мозге животных с желтухой, их можно сопоставить с теми, которые хорошо изучены при описании окислительного стресса в кишечнике [14]. Повышение кишечной проницаемости, приводящее к значительной системной эндотоксемии, было продемонстрировано у крыс после 10 дней билиарной непроходимости [14]. Поэтому возможно, что желчные кислоты, высвобождаемые в системный кровоток, могут вызывать прямое повреждение нервной ткани или действовать опосредованно через активацию эндогенных медиаторов воспаления, особенно макрофагов головного мозга.

Заключение

Представленный обзор исследований подтверждает концепцию о том, что механическая желтуха вызывает окислительные изменения в паренхиме головного мозга и играет существенную роль в клинических проявлениях печеночной энцефалопатии. Продукты перекисного окисления липидов и глутатион широко изучались и в настоящее время применяются в качестве надежных объективных показателей окислительного статуса при различных состояниях головного мозга. Эти данные могут быть полезны для разработки новых терапевтических подходов для предупреждения негативных последствий механической желтухи в центральной нервной системе.

Литература

1. Арапова О. С., Федоров Н. М., Подгальная Е. Б. и др. Динамика заболеваемости и смертности от рака поджелудочной железы в Тюменской области в сравнении с Российской Федерацией за период 2008-2018 гг. // Научный форум. Сибирь. 2020. № 6 (1). С. 29-32.
2. Зенкевич А. А. Влияние эндоскопического стентирования на качество жизни пациентов с механической желтухой опухолевого генеза // Академический журнал Западной Сибири. 2022. Т. 18 (3). С. 35-38.
3. Зенкевич А. А., Вельчева А. И., Гарагашева Е. П. Современные способы лечения болевого синдрома при раке поджелудочной железы // Академический журнал Западной Сибири. 2023. Т. 19 (1). С. 25-31.
4. Зотов П. Б., Любов Е. Б., Пономарёва Т. Г. и др. Соматическая патология среди факторов суицидального риска. Сообщение II // Суицидология. 2018. Т. 9 (4). С. 85-108.
5. Зотов П. Б., Любов Е. Б., Скрябин Е. Г. и др. Соматическая патология среди факторов суицидального риска. Сообщение I // Суицидология. 2018. Т. 9 (3). С. 112-121.
6. Зотов П. Б., Любов Е. Б., Скрябин Е. Г., Гарагашева Е. П. Качество жизни в клинической практике // Девиантология. 2022. Т. (2). С. 48-56.
7. Каракозов С. В., Фёдоров Н. М., Лутовинин Р. В. и др. Рак гепатобилиарной системы среди населения юга Тюменской области: эпидемиология и возможности диагностики // Академический журнал Западной Сибири. 2019. Т. 15 (5). С. 36-38.
8. Котовский А. Е., Глебов К. Г., Магомедова Б. М., Хоконов М.А. и др. Эндоскопическое стентирование желчных протоков в профилактике рецидива механической желтухи при миграции камней из желчного пузыря (анализ серии наблюдений) // Вестник ДГМА. 2023. № 1 (46). С. 24-30.
9. Рейхерт Л. И., Кичерова О. А. Патогенетическое обоснование использования показателей, характеризующих антиоксидантный статус организма, в диагностике заболеваний нервной системы // Академический журнал Западной Сибири. 2019. Т. 15 (1). С. 48-49.
10. Рейхерт Л. И., Кичерова О. А., Ахметьянов М. А. Связанное со здоровьем качество жизни в неврологической практике // Академический журнал Западной Сибири. 2022. Т. 18 (3). С. 25-34.
11. Aboutwerat A. Pemberton P. W. Smith A. et al. Oxidant stress is a significant feature of primary biliary cirrhosis // Biochem Biophys Acta. 2003. V. 1637. P. 142-150
12. Albrecht J., Jones E. A. Hepatic encephalopathy: Molecular mechanisms underlying the clinical syndrome // J. Neurol Sci. 1999. V. 170. P. 138-146.
13. Alexandris I. H., Assimakopoulos S. F., Vagianos C. E. et al. Oxidative state in intestine and liver after partial hepatectomy in rats Effect of bombesin and neurotensin // Clin. Biochem. 2004. N. 37. P. 350-356.
14. Assimakopoulos S. F., Vagianos C. E., Patsoukis N. et al. Evidence for intestinal oxidative stress in obstructive jaundice-induced gut barrier dysfunction in rats // Acta Phys. Scand. 2004. N. 80. P. 177-185.
15. Dilektasli E., Ozmen M. M., Gundogdu E. et al. The effects of obstructive jaundice on the brain: An experimental study // Asian J. Surg. 2016. N. 39 (3). P. 155-163.
16. Furukawa Y. Histological changes in the brain due to experimental obstructive jaundice // Nippon Geka Gakkai Zasshi. 1991. N/ 92. P. 37-45.
17. Georgiou C. D., Zisimopoulos D., Argyropoulou V. et al. Protein carbonyl determination by a rhodamine B hydrazide-based fluorometric assay // Redox. Biol. 2018. N/ 17. P. 236-245.
18. Halliwell B., Gutteridge J. M. C. Free radicals in biology and medicine // Oxford: Oxford University Press. 2015.
19. Huang L. T. Hsieh C. S., Chou M. H. et al. Obstructive jaundice in rats: Cause of spatial deficits with recovery after biliary decompression // World J Surg. 2004. N/ 28. P. 283-287.
20. Lilimpakis K., Tsepelaki A., Kalaitzopoulou E. et al. Time progression and regional expression of brain oxidative stress induced by obstructive jaundice in rats // Lab Anim Res. 2022. N. 38. P.3 5
21. Ljubuncic P., Tanne Z., Bomzon A. Evidence of a systemic phenomenon for oxidative stress in cholestatic liver disease // Gut. 2000. N. 47. P. 710-716.
22. Patsoukis N., Georgiou C. Determination of the thiol redox state of organisms: New oxidative stress indicators // Anal. Bioanal Chem. 2004. N. 378. P. 1783-1792
23. Rawat V., Bortolussi G., Gazzin S., Tiribelli C, Muro AF. Bilirubin-induced oxidative stress leads to DNA damage in the cerebellum of hyperbilirubinemic neonatal mice and activates DNA double-strand break repair pathways in human cells // Oxid. Med. Cell. Longev. 2018.
24. Schafer F. Q., Buettner G. R. Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple // Free Radic. Biol. Med. 2001. N. 30. P. 1191-1212
25. Soto Conti C. P. Bilirubin: the toxic mechanisms of an antioxidant molecule // Arch. Argent. Pediatr. 2021. N. 1. P. 18-25.
26. Younes R. N., Vydellingum N. A. Derooij P. et al. Metabolic alterations in obstructive jaundice: Effect of duration of jaundice and bile duct decompression // HPB Surg. 1991. V. 5. P.35-48.

References

1. Arapova O. S., Fedorov N. M., Podgal'naya Ye. B. i dr. Dinamika zabolevayemosti i smertnosti ot raka podzheludchnoy zhelezy v Tyumenskoy oblasti v sravnenii s Rossiyskoy Federatsiyey za period 2008-2018 gg. [Dynamics of incidence and mortality from pancreatic cancer in the Tyumen region in comparison with the Russian Federation for the period 2008-2018] // Nauchnyy forum. Sibir'. 2020. № 6 (1). S. 29-32.
2. Zenkevich A. A. Vliyaniye endoskopicheskogo stentirovaniya na kachestvo zhizni patsiyentov s mekhanicheskoy zheltukhoy opukholevogo geneza [The influence of endoscopic stenting on the quality of life of patients with obstructive jaundice of tumor origin] // Akademicheskiiy zhurnal Zapadnoy Sibiri. 2022. T. 18 (3). S. 35-38.

3. Zenkevich A. A., Vel'cheva A. I., Garagasheva Ye. P. Sovremennyye sposoby lecheniya bolevoogo sindroma pri rake podzheludochnoy zhelezy [Modern methods of treating pain syndrome in pancreatic cancer] // Akademicheskij zhurnal Zapadnoy Sibiri. 2023. T. 19 (1). S. 25-31.
4. Zotov P. B., Lyubov Ye. B., Ponomarova T. G. i dr. Somaticheskaya patologiya sredi faktorov suitsidal'nogo riska. Soobshcheniye II [Somatic pathology among suicide risk factors] // Suitsidologiya. 2018. T. 9 (4). S. 85-108.
5. Zotov P. B., Lyubov Ye. B., Skryabin Ye. G. i dr. Somaticheskaya patologiya sredi faktorov suitsidal'nogo riska. Soobshcheniye I [Somatic pathology among suicide risk factors. Message I] // Suitsidologiya. 2018. T. 9 (3). S. 112-121.
6. Zotov P. B., Lyubov Ye. B., Skryabin Ye. G., Garagasheva Ye. P. Kachestvo zhizni v klinicheskoy praktike [Quality of life in clinical practice] // Deviantologiya. 2022. T. (2). S. 48-56.
7. Karakozov S. V., Fodorov N. M., Lutovin R. V. i dr. Rak gepatobiliarnoy sistemy sredi naseleniya yuga Tyumenskoy oblasti: epidemiologiya i vozmozhnosti diagnostiki [Cancer of the hepatobiliary system among the population of the south of the Tyumen region: epidemiology and diagnostic capabilities] // Akademicheskij zhurnal Zapadnoy Sibiri. 2019. T. 15 (5). S. 36-38.
8. Kotovskiy A. Ye., Glebov K. G., Magomedova B. M., Khokonov M.A. et al. Endoskopicheskoye stentirovaniye zhelchnykh protokov v profilaktike retsidiva mekhanicheskoy zheltukhi pri migratsii kamney iz zhelchnogo puzyrya (analiz serii nablyudeniy) [Endoscopic stenting of the bile ducts in the prevention of relapse of obstructive jaundice during migration of stones from the gallbladder (analysis of a series of observations)] // Vestnik DGMA. 2023. № 1 (46). S. 24-30.
9. Reykhert L. I., Kicherova O. A. Patogeneticheskoye obosnovaniye ispol'zovaniya pokazateley, kharakterizuyushchikh antioksidantnyy status organizma, v diagnostike zabolevaniy nervnoy sistemy [Pathogenetic justification for the use of indicators characterizing the antioxidant status of the body in the diagnosis of diseases of the nervous system] // Akademicheskij zhurnal Zapadnoy Sibiri. 2019. T. 15 (1). S. 48-49.
10. Reykhert L. I., Kicherova O. A., Akhmet'yanov M. A. Svyazannoye so zdorov'yem kachestvo zhizni v nevrologicheskoy praktike [Health-related quality of life in neurological practice] // Akademicheskij zhurnal Zapadnoy Sibiri. 2022. T. 18 (3). S. 25-34.
11. Aboutwerat A., Pemberton P. W., Smith A. et al. Oxidant stress is a significant feature of primary biliary cirrhosis // Biochem Biophys Acta. 2003. V. 1637. P. 142-150
12. Albrecht J., Jones E. A. Hepatic encephalopathy: Molecular mechanisms underlying the clinical syndrome // J. Neurol Sci. 1999. V. 170. P. 138-146.
13. Alexandris I. H., Assimakopoulos S. F., Vagianos C. E. et al. Oxidative state in intestine and liver after partial hepatectomy in rats Effect of bombesin and neurotensin // Clin. Biochem. 2004. N. 37. P. 350-356.
14. Assimakopoulos S. F., Vagianos C. E., Patsoukis N. et al. Evidence for intestinal oxidative stress in obstructive jaundice-induced gut barrier dysfunction in rats // Acta Phys. Scand. 2004. N. 80. P. 177-185.
15. Dilektasli E., Ozmen M. M., Gundogdu E. et al. The effects of obstructive jaundice on the brain: An experimental study // Asian J. Surg. 2016. N. 39 (3). P. 155-163.
16. Furukawa Y. Histological changes in the brain due to experimental obstructive jaundice // Nippon Geka Gakkai Zasshi. 1991. N/ 92. P. 37-45.
17. Georgiou C. D., Zisimopoulos D., Argyropoulou V. et al. Protein carbonyl determination by a rhodamine B hydrazide-based fluorometric assay // Redox. Biol. 2018. N. 17. P. 236-245.
18. Halliwell B., Gutteridge J. M. C. Free radicals in biology and medicine // Oxford: Oxford University Press. 2015.
19. Huang L. T. Hsieh C. S., Chou M. H. et al. Obstructive jaundice in rats: Cause of spatial deficits with recovery after biliary decompression // World J Surg. 2004. N. 28. P. 283-287.
20. Lilimpakis K., Tsepelaki A., Kalaitzopoulou E. et al. Time progression and regional expression of brain oxidative stress induced by obstructive jaundice in rats // Lab Anim Res. 2022. N. 38. P. 35.
21. Ljubuncic P., Tanne Z., Bomzon A. Evidence of a systemic phenomenon for oxidative stress in cholestatic liver disease // Gut. 2000. N. 47. P. 710-716.
22. Patsoukis N., Georgiou C. Determination of the thiol redox state of organisms: New oxidative stress indicators // Anal. Bioanal Chem. 2004. N. 378. P. 1783-1792
23. Rawat V., Bortolussi G., Gazzin S., Tiribelli C, Muro AF. Bilirubin-induced oxidative stress leads to DNA damage in the cerebellum of hyperbilirubinemic neonatal mice and activates DNA double-strand break repair pathways in human cells // Oxid. Med. Longev. 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/1801243>
24. Schafer F. Q., Buettner G. R. Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple // Free Radic. Biol. Med. 2001. N. 30. P. 1191-1212
25. Soto Conti C. P. Bilirubin: the toxic mechanisms of an antioxidant molecule // Arch. Argent. Pediatr. 2021. N. 1. P. 18-25.
26. Younes R. N., Vydelingum N. A. Derooij P. et al. Metabolic alterations in obstructive jaundice: Effect of duration of jaundice and bile duct decompression // HPB Surg. 1991. V. 5. P. 35-48.

Сведения о соавторах:

Гарагашева Екатерина Павловна – ассистент кафедры микробиологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 52.

E-mail: e.p.note@mail.ru.

Тел.: +7 982 9498249.

Каракозов Сергей Васильевич – аспирант третьего года ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 52.

E-mail: dalek765@gmail.com.

Тел.: +7 905 8234756.

Уманский Евгений Маркович – студент ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 625023, г. Тюмень ул. Одесская, д. 52.

Email: evgenuman72@mail.ru.

Тел.: +7 922 2634051.

УДК 616.995.132.8:616.34-002.1-036.22:614.446.3

Эпидемиологическая характеристика неполиомиелитных энтеровирусных инфекций

А.Ф. Шагина¹, Л.И. Жукова²

¹ГБУЗ «Клинический центр профилактики и борьбы со СПИД» МЗ Краснодарского края;
²ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Резюме

В статье представлен обзор литературных сведений об этиологии, эпидемиологии и эпидемиологическом мониторинге неполиомиелитных энтеровирусных инфекций. Проанализировано 500 полнотекстовых статей отечественных и зарубежных изданий. Особое внимание уделено разнообразию циркулирующих в разных регионах мира неполиомиелитных энтеровирусов, вызывающих многообразные клинические формы заболевания. На примере разных стран продемонстрированы результаты многолетнего мониторинга неполиомиелитных энтеровирусов от больных и из внешней среды, который позволяет отслеживать формирование эпидемически и клинически значимых штаммов, определять изменчивость возбудителя, прогнозировать эпидемическую заболеваемость, повышать эффективность противоэпидемических мероприятий.

Ключевые слова: неполиомиелитные энтеровирусные инфекции, неполиомиелитные энтеровирусы, этиология, эпидемиология, эпидемиологический мониторинг.

Epidemiological characteristics of non-polio enterovirus infections

A.F. Shagina¹, L.I. Zhukova²

¹FBHCl "Clinical Center for Prevention and Control of AIDS MH RF, Krasnodar, Russia
²FSBEI HE "Kuban State Medical University" of the MH RF, Krasnodar, Russia

Summary

The article presents an overview of the literature on the etiology, epidemiology and epidemiological monitoring of non-polio enterovirus infections. 500 full-text articles of domestic and foreign publications were analyzed. Particular attention is paid to the diversity of non-polio enteroviruses circulating in different regions of the world, causing diverse clinical forms of the disease. Using the example of different countries, the results of long-term monitoring of non-polio enteroviruses from patients and from the external environment are demonstrated, which allows monitoring the formation of epidemiologically and clinically significant strains, determining the variability of the pathogen, predicting epidemic morbidity, and improving the effectiveness of anti-epidemic measures.

Keywords: non-polio enterovirus infections, non-polio enteroviruses, etiology, epidemiology, epidemiological monitoring.

Неполиомиелитная энтеровирусная инфекция (НЭВИ) представляет собой актуальную антропонозную инфекцию, которая характеризуется повсеместным распространением, спорадической и эпидемической заболеваемостью, разнообразием инфекционного процесса и клинических проявлений вплоть до летальных исходов. Последствием ликвидации энтеровирусов полиомиелита, что имеет место в настоящее время на большей части земного шара, явилась активизация эпидемического процесса неполиомиелитных энтеровирусов (НПЭВ), которые теперь представляют серьезную проблему для здравоохранения во всем мире [4, 14]. Особенностью НПЭВ являются безграничные возможности для постоянного обновления антигенных детерминант и, как следствие, возникновение новых штаммов, что обуславливает неблагоприятную глобаль-

ную эпидемическую ситуацию по НЭВИ, усугубляющуюся ограниченностью имеющихся средств специфической профилактики [50].

Все вышеизложенное определило цель нашего обзора – систематизировать накопленную за последнее десятилетие информацию об этиологии и эпидемиологии неполиомиелитных энтеровирусных инфекций. Проведен поиск литературных источников в базах данных eLIBRARY и MEDLINE/PubMed по ключевым словам «энтеровирусные инфекции человека (human enterovirus infections)» и «этиология (etiology)», «эпидемиология (epidemiology)», с выбором типов статей «Meta-Analysis», «Review», «Systematic Review», опубликованных за период с 1 января 2008 года по 25 мая 2023 года на английском и русском языках. Для включения в обзор рассматривались исследования любого дизайна, отражавшие современные представления об этиологии и эпидемиологии НПЭВ. При выборе публикаций предпочтение отдавали полнотекстовым статьям в рецензируемых журналах с высоким импакт-фактором. Всего проанализировано 500 наиболее значимых статей, доступных в полнотекстовом формате, в обзор вошли материалы 50 из них.

Как известно, к НЭВИ относится большая группа антропонозных инфекционных болезней с преобладающим фекально-оральным механизмом переда-

Для корреспонденции:

Шагина Анфиса Федоровна – врач-инфекционист Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клинический центр профилактики и борьбы со СПИД» Министерства здравоохранения Краснодарского края; аспирант кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: г Краснодар, ул. Симиренко, д. 18, кв. 88.

E-mail: anfisas@mail.ru.

Тел.: +7 918 1458331.

Статья поступила 06.06.2023 г., принята в печать 29.01.2024 г.

чи возбудителя, вызываемых НПЭВ, отличающихся полиморфизмом клинических проявлений.

НПЭВ относятся к кишечным вирусам семейства Picornaviridae рода Enterovirus (EV), который включает также возбудители полиомиелита – полиовирусы (3 серовара), неполиомиелитные вирусы Коксаки (CV) А (24 серовара), CV В (6 сероваров), ЕСНО -вирусы (Е) (34 серовара), 5 неклассифицированных энтеровирусов человека EV 68–72 типов [9]. К настоящему времени охарактеризовано более 100 типов НПЭВ, которые входят в состав четырех видов А, В, С и D [4]. Относительно недавно в Китае от пациентов с острым вялым параличом был выделен новый серотип EV-A90 [31].

Несмотря на то, что НПЭВ генетически неоднородны, их объединяют общие признаки: мелкие размеры вирионов (15–35 нм), наличие РНК в центре вирусных частиц и белковые молекулы (капсомеры) по периферии вирионов [2].

НПЭВ хорошо сохраняются в окружающей среде, резистентны к низким температурам, при которых в фекалиях могут быть жизнеспособными более полугодом, в сточных водах и мелких водоёмах – до 1,5–2 месяцев, при комнатной температуре до 15 суток, но при 33–35 °С погибают в течение 3 часов, при 50–55 °С – в течение нескольких минут, при кипячении и автоклавировании – мгновенно. Вирусы устойчивы к 70% раствору этанола, 5% раствору лизола [6].

НПЭВ отличаются высокой скоростью эволюции, превышающей в наиболее изменчивых участках генома 1% в год [25]. Изучение циркулирующих штаммов НПЭВ методом секвенирования демонстрирует постоянные рекомбинации между ними [23, 33, 41, 42]. Так, например, энтеровирус CV-A6 до 2008 года имел ограниченное распространение в России, вызывая sporadическую заболеваемость герпангиной и HFMD. После 2008 г. CV-A6, вместе с CV-A16 и EV-71, стал ведущим возбудителем HFMD, а в 2014 г. – HFMD, герпангины и малых форм НЭВИ. Активизация вируса была связана с формированием нового варианта CV-A6 вследствие молекулярной эволюции [4]. Для НПЭВ типична полифилетичность (генетическая гетерогенность), доказанная для E-6 и E-30, являющаяся одной из причин эпидемических подъемов заболеваемости [36, 39].

Многолетний мониторинг НПЭВ на определенных территориях показывает, что некоторые штаммы могут доминировать в циркуляции в течение нескольких лет, а затем исчезать. При этом пропадание и появление лидирующих серотипов НПЭВ непредсказуемо, поэтому требует постоянного вирусологического мониторинга, способствующего не только эффективным противоэпидемическим и профилактическим мероприятиям, но и направлен на изучение внутренних механизмов и закономерностей развития эпидемического процесса с целью прогнозирования эпидемической ситуации [11, 18]. Генетическая изменчивость, присущая НПЭВ, дает основание предполагать возможное появление во всем мире новых высокопатогенных штаммов и в дальнейшем будущем.

Эпидемиология неполиомиелитных энтеровирусных инфекций. НЭВИ относятся к антропонозам, источниками НПЭВ могут быть больные, реконвалесценты или вирусоносители. Считается, что бессимптомное вирусоносительство встречается в 17–46% случаев (чаще у детей младшего возраста). На частоту бессимптомной НЭВИ указывает обнаружение нейтрализующих антител против энтеровирусов у половины здоровых людей [28, 49]. Установлено, что частота носительства НПЭВ зависит от возраста: по мере взросления прослойка детей, имеющих антитела к циркулирующим на данной территории штаммам, увеличивается. Имеются сведения о том, что к первому году жизни около 50% детей серопозитивны к наиболее распространенным серотипам НПЭВ. Доказаны случаи коинфекции двумя, тремя и даже четырьмя энтеровирусами [9].

НЭВИ могут быть зоонозными, что подтверждается биологической достоверностью передачи между видами, и диктует необходимость мониторинга циркуляции вирусов между человеком и животными [27].

Основной механизм передачи НПЭВ — фекально-оральный, реализуемый преимущественно контактным, водным и алиментарным путями [15, 16, 22], распространённость которых отличается в разных регионах мира. Так, например, первостепенность контактного пути передачи НПЭВ в Краснодарском крае Российской Федерации подтверждается преимущественно sporadическим характером заболеваемости, различиями в частоте обнаружения одних и тех же серотипов НПЭВ в сточных водах и в биологическом материале от больных, включающими водный путь передачи, а также отсутствие пищевых вспышек инфекции, делающих незначимым и пищевой путь передачи [5].

Наибольшую вероятность контактного пути передачи НПЭВ продемонстрировало существенное снижение заболеваемости НЭВИ во всем мире в период строгого соблюдения противоэпидемических мероприятий при пандемии COVID-19 [45].

Возможен также воздушно-капельный путь передачи, поскольку вирус обнаруживают в верхних дыхательных путях. Доказана тропность EV-71 к модели органоида дыхательных путей человека [43]. Преимущественно аэрозольным механизмом передается EV-D68, вызывая острые респираторные инфекции и поражение нервной системы [35]. Возможна и трансплацентарная передача энтеровирусов от матери плоду.

Вирус способен к заражению при попадании в организм человека даже небольшой дозы. Патоген может находиться в глотке первые 3–4 дня после заражения при любом виде течения инфекционного процесса. Из организма зараженного человека вирус может выделяться с фекалиями в течение 3–4 недель, а у иммунодефицитных лиц - в течение нескольких лет [21].

Роль водного фактора в распространении НЭВИ в литературе дискутируется, имеется относительно небольшое число публикаций, дающих основание отнести энтеровирусные инфекции к группе водо-

ассоциированных болезней. Это связано, в частности, со сложностями эпидемиологической диагностики водных и пищевых вспышек НЭВИ из-за широкого носительства энтеровирусов среди населения [7, 15, 16, 18, 19].

В то же время известно, что основным резервуаром вируса полиомиелита и НПЭВ во внешней среде являются хозяйственно-бытовые сточные воды, загрязненные фекалиями [10, 22, 47]. С помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) РНК НПЭВ были выявлены в 61,8% культур простейших, относящихся к 23 видам флагеллат, амёб и инфузорий из природных водоемов, подвергающихся антропогенной нагрузке, а также из сточных вод на всех этапах очистки. Отмечена преимущественная локализация НПЭВ в доминирующих таксонах простейших *Paraphysomonas* sp., *Spumella* sp., *Petalomonas roosilla*, *Amoeba* sp. Сопряженность жизненных циклов вирусов и простейших позволяет объяснить сезонность заболеваемости серозными энтеровирусными менингитами, пик которых приходится на летне-осенний период года, совпадающий с массовым распространением простейших в водоемах [17].

При обследовании эпидемических очагов НЭВИ наиболее часто РНК НПЭВ выявляют в зоне сброса хозяйственно-бытовых сточных вод ($20,0 \pm 4,4\%$), реже – в воде открытых водоёмов ($2,3 \pm 0,8\%$), в воде распределительной сети ($0,8 \pm 0,3\%$), на различных этапах производства бутилированной воды ($3,0 \pm 2,1\%$) [15, 16, 20]. Зарубежные исследователи из США, Франции продемонстрировали, что НПЭВ круглый год присутствуют в городских сточных водах в количестве до 800000 копий генома на литр [38, 40]. В среднем 2,8% людей, участвующих в очистке сточных вод, ежедневно выделяют НПЭВ.

Для НПЭВ присуща сезонность циркуляции, особенно заметная в странах с умеренным климатом, где наибольшее количество заболевших приходится на летние и осенние месяцы. В тропическом климате НПЭВ циркулируют среди населения круглый год. Установлено, что именно климатические, а не демографические условия влияют на сезонность НЭВИ. Так, например, одним из факторов, влияющих на интенсивность передачи НПЭВ, является температура точки росы [37]. В России прослеживается четкая летне-осенняя сезонность заболеваемости с периодом подъема с июля по октябрь и пиком в августе — сентябре, а в организованных детских коллективах и в лечебно-профилактических учреждениях НЭВИ регистрируют в течение всего года [3, 8].

Восприимчивость к НПЭВ высокая. Вирусы могут вызывать манифестные и бессимптомные формы инфекции. В этой связи выделение НПЭВ от человека может свидетельствовать не только об этиологической роли этого агента при заболевании, но и быть случайным совпадением [22]. Даже в период одной вспышки при одинаковых клинических формах болезни возможно выделение различных генотипов НПЭВ [9]. Наиболее подвержены инфицированию НЭВИ новорожденные, дети и лица с иммунодефицитом, у которых заболевание может проте-

кать в тяжелой манифестной форме и привести к летальному исходу [30]. Есть данные о том, что восприимчивость к EV-71 связана с полиморфизмом генов человека SCARB2 (rs6824953 и rs11097262), а тяжелое течение данного заболевания – с полиморфизмом PSG1-1 (rs7137098 и rs8179137) [26, 46]. Интересные сведения были получены из Свердловской области по результатам ежемесячного пятилетнего молекулярно-генетического мониторинга частоты встречаемости НПЭВ в индикаторной группе детей 3-6 лет с бессимптомной формой вирусносительства. Доказаны существенные различия в спектре серотипов энтеровирусов, обнаруживаемых в группе здоровых лиц и больных энтеровирусным менингитом. В этой связи серотипы НПЭВ, обнаруживаемые у здоровых лиц, не могут служить достоверным прогностическим показателем эпидемического процесса. Поэтому критерием, позволяющим дать оценку степени вирулентности и эпидемической значимости штаммов НПЭВ, циркулирующих среди населения, может служить соотношение процента выявления определенного серотипа в ликворе больных энтеровирусными менингитами и в группе клинически здоровых лиц индикаторной группы с бессимптомной энтеровирусной инфекцией [15, 16].

НПЭВ могут быть причиной sporadic и эпидемической заболеваемости. В частности, CV-A7, CV-A9, CV-A16, CV-A21, вирусы E-4, E-6, E-9, E-11, E-16, E-19, E-30, EV-71 нередко выступают в качестве этиологических агентов эпидемических вспышек.

После перенесённой НЭВИ вырабатывается стойкий типоспецифический иммунитет, который может быть перекрёстным к разным серотипам энтеровирусов [6, 9].

Антитела к энтеровирусам присутствуют у значительной части населения планеты. Изучение вируснейтрализующих антител к НПЭВ, циркулировавшим в 2012–2013 гг. на территории Дальневосточного федерального округа Российской Федерации, установило высокий (до 100,0%) показатель частоты выявления к CV-B1. Серопозитивных лиц к CV-B5 оказалось до 54,3%. Оценка иммунологической структуры населения Хабаровского края к актуальным серотипам НПЭВ показала инфицированность до 78,4% обследованных к CV-A10 в 2016г. и до 61,0% – в 2017 г. [12, 13].

Изучение антител к НПЭВ среди малавийских детей обнаружило наличие антител у 89,9% (12,9% – EV-A, 48,6% – EV-B и 38,5% – EV-C). Высокий уровень материнских антител против EV-D68 был выявлен у младенцев в Китае. По мере взросления детей от новорожденных к несовершеннолетним уровень материнских антител снижался, но количество приобретенных антител постепенно увеличивалось. Оценка серопревалентности к энтеровирусам EV-A71 и CV-A6 в разных возрастных группах, собранных в 2006, 2011 и 2017 годах в Китае, продемонстрировала увеличение ее частоты с 32% и 54% в возрасте 6 - 11 месяцев до >75% к 10 годам. Однако титры антител снизились через 20 лет, что

свидетельствовало о нечастом повторном инфицировании в пожилом возрасте [44].

Эпидемиологический мониторинг неполиоэнтеровирусов в мире. Активизация НЭВИ в последнее десятилетие отмечается во многих странах мира независимо от их географического положения и развития.

В странах Азиатско-Тихоокеанского региона (Китае, Таиланде, Тайване, Японии) эпидемические подъемы НЭВИ регистрируют ежегодно [47].

Крупные вспышки, обусловленные EV-A71, CV-A16 и CV-A6, в последние 20 лет произошли на юго-востоке Азии. В Китае общее число заболевших только HFMD ежегодно превышает 1 миллион человек в год. При этом рост заболеваемости в Шанхае с 2012 по 2016 год был связан с заменой в 2013 году вирусом CV-A6 ранее циркулирующих EV-71 и CV-A16.

Следует отметить, что в Азиатско-Тихоокеанском регионе на протяжении ряда лет крупные вспышки вызывал EV-71. Так, в 1997 году EV-71 породил вспышку в Малайзии (около 2,5 тыс. зарегистрированных случаев HFMD, 29 летальных исходов), в 1998 г. на Тайване пострадали 129 тыс. человек, 78 пациентов из которых погибли. В Китае к концу 2010 года была зарегистрирована вызванная EV-71 эпидемия, поразившая 3,5 млн человек с 1384 летальными исходами [18, 48, 49]. А в 2011 году вспышка EV-71 была зарегистрирована на территории Вьетнама. Заболело 175 тыс. человек, 200 детей погибло. В 2012 году EV-71 в Китае обусловил более 2,182 млн случаев НЭВИ, в том числе 563 летальных исхода; в 2013 году – 1,855 млн (238 летальных), в 2014 году – 2,819 млн (508 летальных). Такие эпидемиологические особенности позволили причислить EV-71 к потенциальным нейротропным вирусам, «новым возбудителям полиомиелита» [46]. После внедрения вакцин против EV-71 в Китае с 2016 года последний заместился на CV-A6 [34]. В последние годы HFMD вызывают преимущественно серотипы CV-A6, CV-B1 и CV-A4 [24].

В Таиланде до 2012 года основными энтеровирусами, вызывающими эпидемии HFMD, были E-71 и CV-A16. Субгенотип С4 E-71 был преобладающим штаммом, циркулирующим во время эпидемии 2008–2009 гг., за которой следовали CV-A16 и CV-A10. В 2010 году наиболее распространенным генотипом был CV-A16, а в 2011 году появился новый возбудитель E-71 [41]. В 2012 году основной причиной HFMD были CV-A6, CV-A16 и E-71, нередко обнаруживали также CV-A4, CV-A5, CV-A8, CV-A9, CV-A10, CV-A12, CV-B1, CV-B2, CV-B4 и CV-B5. Наиболее распространенной причиной герпангины в Таиланде выступали CV-A8 и реже CV-A6 [41]. Филогенетический анализ показал, что большинство штаммов EV-71, циркулирующих в Таиланде в 2012 году, принадлежали к субгенотипу B5 и двум штаммам субгенотипа С4, которые впервые были описаны в Японии в 2003 году, а на Тайване в 1998 году [41].

Исследователи из Тайваня отмечают, что с 1998 года преобладающим был EV-A71, который отличался высокой заболеваемостью НЭВИ с

тяжелыми осложнениями. С уменьшением вклада EV-A71 до 10% к 2020 году произошло снижение заболеваемости НЭВИ с 16,25 на 100 тыс. детей в возрасте до шести лет в 1998 году до менее чем 9,73 на 100 тыс. после 2012 года, уровня смертности соответственно – с 3,52 до 0 [48].

EV-D68 был этиологическим фактором тяжелых форм респираторных инфекций и ряда случаев острого вялого паралича, которые наблюдались в августе 2014 года в США [35]. В 44 штатах США было зафиксировано 628 случаев респираторных заболеваний, вызванных EV-D68 с усиленными патогенными свойствами [35]. Помимо актуального до настоящего времени EV-D68, на территории США в течение летне-осеннего периода 2014–2016 годов регистрировали НЭВИ, вызванные E-30, CV-A6, E-18 и CV-B3 [37].

Недавно, преимущественно в Китае, был идентифицирован EV-B80. С этого же времени в циркуляции находится EV-B73, который обнаружили в США, Бразилии, Китае, Индии, Омане и Нидерландах [28, 29, 31, 34, 44, 49].

В 2013 году во Францию был завезен EV-A71 субгенотип B5, обусловивший заболевания новорожденных и младенцев в виде HFMD, в том числе с тяжелыми осложнениями со стороны нервной системы [38]. Но уже в 2014 году НЭВИ во Франции, как и в других европейских странах, была обусловлена EV-D68, вариантом B2. При этом тесная генетическая связь между EV-D68 штаммами из отдаленных стран свидетельствовала о широте географического распространения вируса [38]. Вирус EV-D68 длительное время циркулировал на территории Франции, вызвав сезонный подъем в августе – ноябре 2018 года. Молекулярное типирование показало, что 20 из 32 изолятов принадлежали кладе D1, спорадически выявляемой ранее во Франции. Вирусы 2018-D1 имели генетическую дивергенцию 3,34% с вирусами D1, идентифицированными ранее. Аналогичные данные были получены из Уэльса, где с 7 июня 2018 года продолжался третий с 2015 года сезон энтеровируса D-68 [35].

В течение 2018 года в Дании, Германии, Нидерландах, Норвегии и Швеции наблюдался рост числа менингитов / менингоэнцефалитов, вызванных E-30, у новорожденных и детей, а также у лиц в возрасте от 26 до 45 лет [39].

Эпиднадзор за энтеровирусами в Словацкой Республике с 1958 по 2020 год, включающий анализ сточных вод, продемонстрировал стабильный рост НПЭВ в циркуляции с постоянно меняющимся пейзажем, но преобладающими после 2000 года оставались вирусы CV-B5, CV-B1 и CV-B3 [32].

Устойчивая тенденция к активизации заболеваемости НЭВИ наметилась в Беларуси, с ежегодной регистрацией от 600 до 2000 случаев. Эпидемическая тенденция НЭВИ в республике имеет умеренный ежегодный прирост 3%. Цикличность характеризуется низкой амплитудой колебаний относительно линии тренда с равномерным чередованием периодов эпидемического неблагополучия протяженностью в

2 года [1]. В 2013 г. показатель заболеваемости составил 18,07 на 100 тыс. населения с наиболее высоким его уровнем в Минске, что было связано с крупным международным форумом, на который приезжали дети из России, где в тот период регистрировали вспышки НЭВИ, обусловленные E-30, известным своим вспышечным потенциалом [1]. Подъем заболеваемости НЭВИ в 2012–2013 гг. был сопряжен с увеличением частоты выделения НПЭВ из объектов внешней среды с преобладанием представителей серогруппы ECHO (E-6, E-11, E-16, E-25, E-30, E-33) и расширением географии их распространения. Филогенетический анализ вирусов E-6, E-11, E-30 установил сходство с западно-европейскими вирусами [1].

На территории России НЭВИ регистрируют с 1956 года, официальный учет был введен в 2006 году. Ежегодно регистрируется от 4 до 10 тыс. случаев НЭВИ, показатель заболеваемости составляет 3–7 на 100 тыс. населения.

Вспышки НЭВИ в РФ были зафиксированы в Свердловской области (E-6) в 2005 и 2006 гг., в Хабаровском крае в 2006 г., во Владивостоке (E-30) в 2008 г., в Архангельске (E-30) в 2008 г., в Новгородской области (E-6, 30) в 2008 г., в Мурманской области (Коксаки A-16) в 2010 г., Ростовской области (EV-71) в 2013 году, Амурской области (E-30, CV-A6) в 2013 г. и др. В структуре циркулирующих НПЭВ на территории России в 2007–2009 и 2013 гг. была высока доля вызвавших сезонные подъемы заболеваемости E-30 (32,2%) и CV-B (26%) [6].

Подъемы заболеваемости в 2008–2009 и 2013 годах отличались вовлеченностью в эпидемический процесс большинства субъектов РФ [18]. Особенностью подъема в 2013 году были увеличение в структуре заболевших доли детей, наличие множественных очагов (13 очагов серозного менингита и 71 очаг комбинированных форм), преобладание в этиологии E-30 генотипа H (22 очага или 22,7%), распространение в европейской части РФ EV-71C4, относящегося к юго-восточной филогенетической линии, и генетическая связь с китайскими штаммами, что в сочетании с накоплением неиммунных лиц к активизировавшимся серотипам НПЭВ способствовало росту заболеваемости [7, 18].

В Новгородской области заболеваемость НЭВИ в форме серозных менингитов в период 2007–2013 гг. колебалась от 0,6 до 16,1 на 100 тыс. населения с подъемами заболеваемости в 2008, 2009 и 2013 годах. При этом периодичность эпидемического процесса характеризовалась асинхронностью, группами риска по заболеваемости были дети от 3 до 6 лет и от 7 до 14 лет. Изолированные в 2008–2009 гг. в Архангельской и Новгородской областях E-30 относились к генотипу Eс2, циркулировавшему в странах Европы [2, 3, 4].

Более чем тридцатилетнее слежение за НЭВИ в Северо-Западном регионе выявило цикличность их циркуляции. В 2013 г. отмечался рост групповых

заболеваний HFMD, вызванных ранее не выявлявшимся в этом регионе CV-A16. Групповые заболевания энтеровирусным менингитом в Новгородской, Вологодской областях и в Санкт-Петербурге были вызваны энтеровирусом E-30, генотипа H двух филогенетических групп, наиболее близких к штаммам, выделенным в Китае в 2010–2013 гг. В 2016 году в Мурманской и Ленинградской областях отмечались групповые очаги HFMD в детских дошкольных учреждениях, вызванные CV-A6 разных генетических вариантов [2, 3, 4, 22].

На территории Дальневосточного Федерального округа (ДФО) отмечается рост спорадической и сезонной заболеваемости НЭВИ, обусловленный создавшимися условиями для циркуляции вирусов среди населения и реализации механизмов передачи с преобладанием в разные периоды различных путей передачи. Особую значимость в когорте НПЭВ на территории округа имеют 20 серотипов (6 типов CV-A и B, 13 типов ECHO и EV-71 типа). В 2008 г. заболеваемость НЭВИ на территории ДФО составила 27,5 на 100 тыс. населения. В Хабаровском крае 66,7% выделенных от больных штаммов составил серотип CV-B5; в Приморском крае 76,6% – новый для региона серотип E-30. Основным фактором передачи был водный, реализации механизма распространения НПЭВ способствовали природно-климатические (высокая влажность, высокие температуры воздуха и воды в летне-осенний период) и социальные (санитарно-технические) факторы [7, 12, 13, 19].

В 2010 году в г. Южно-Сахалинске был выявлен новый серотип вируса, принадлежащий к таксономическому виду EV группы C. Показатели очаговости, формирование групп одновременно возникших очагов, отношение больных к организованным коллективам, свидетельствовали о ведущей роли контактно-бытового пути передачи НПЭВ. В период подтоплений 2013 и 2014 годов не исключалось возникновение вспышечной заболеваемости НЭВИ за счет стабильно циркулирующих в регионах штаммов НПЭВ среди пострадавших от наводнения лиц. По многолетним материалам лабораторных исследований в Хабаровском крае ежегодно в эпидсезонах НЭВИ широко распространены десятки различных серотипов НПЭВ, но причиной эпидвспышек становятся единицы. Возможно, высоко вирулентные штаммы энтеровирусов формируются при массовых пассажах в период эпидемического подъема заболеваемости [12, 13].

В 2014–2015 гг. наиболее распространенными серотипами на территории ДФО РФ были CV-A6 и E-30. В Хабаровском крае ведущими серотипами НПЭВ в 2016 году были вирусы из группы CV-A, среди которых доминировал CV-A8, а также вирусы группы CV-B двух серотипов – CV-B4 и CV-B5. В 2017 году произошла смена возбудителей, стали преобладать серотипы CV-A10 и EV-71 типа, что совпало с изменением структуры клинических форм НЭВИ. Так, в 2016 году герпангина диагностирована в 46,4% уточненных диагнозов НЭВИ, менингит – в 31,5%, в 2017 году соответственно в 70,9% и 10,1%.

В 2016 году у больных с диагнозами ОРВИ без подозрения на НЭВИ РНК НПЭВ выявляли в 14,4% случаев проб из носоглотки, а в 2017 г. – в 20,7% [12, 13].

В Ханты-Мансийском автономном округе в 2016 г. показатель заболеваемости НЭВИ составил 57,47 на 100 тыс. населения, что превысило среднероссийский в 5,5 раза. Большинство случаев заболевания (95,5%) наблюдалось у детей, были выделены следующие типы НПЭВ: E-30, CV-A6, CV-A5, CV-B6, CV-A9, CV-A10, CV-A4, CV-A16, EV-71 [4, 6, 21].

В г. Екатеринбурге с конца 1970-х годов индикатором развития эпидемического процесса НЭВИ стало учащение случаев серозного менингита, обусловленного различными серотипами ЕСНО и CV-B, реже CV-A. Наиболее высокие показатели заболеваемости серозным менингитом были зарегистрированы в 1980 (38,0 на 100 тыс. населения), 1984 (83,4) и 2007 (36,1) годах, обусловленные преимущественно CV-B3 и CV-B5 серотипов.

Эпиднадзор за энтеровирусной инфекцией на территории Иркутской области с классическими компонентами оперативной и ретроспективной эпидемиологической диагностики функционирует с 2003 г. Образцы НПЭВ в 2003 г. и 2004 г. были представлены преимущественно E-30 с ближайшим родством с вирусом из Франции. Возможными путями передачи, подтверждаемыми выделением вирусов из соответствующих объектов внешней среды, были водный, контактный и пищевой. Уровень заболеваемости в период 2006-2011 гг. превышал общероссийский в 1,9–3,7 раза. Пейзаж циркулирующих вирусов был представлен 31 серотипом. Наиболее длительная циркуляция отмечалась у серотипов E-7, E-11 и E-17, которые периодически определялись в сточных водах и биопробах. Изменение пейзажа энтеровирусов с 2008 по 2010 год привело к преобладанию серотипов CV-B1, CV-B3, CV-B4, CV-B5, CV-B6, а также ранее не циркулировавших на территории области E-68, E-70 и E-71, что привело к изменению структуры клинических форм НЭВИ в виде снижения частоты менингита и увеличения герпангины [2, 3, 4].

Эпидемиологический мониторинг за НЭВИ в период 2001-2007 гг. в Нижегородской области продемонстрировал выраженную тенденцию роста заболеваемости серозным менингитом. Сезонный подъем заболеваемости был обусловлен энтеровирусами 9-ти серотипов, преобладал вирус E30, доминирующий субтип E30-N1 которого оказался близкородственным штаммам E30, изолированным в 1994-2001 гг. на территории Европы. В сезон 2010-2011 гг. в подавляющем большинстве случаев серозного менингита выявляли энтеровирусы типа В, у больных ОРВИ преобладали энтеровирусы А, у больных острыми гастроэнтеритами – энтеровирусы видов А, В, С. Заболеваемость НЭВИ среди городского населения была выше заболеваемости сельского в 3,1 раза, менингит регистрировался практически только

среди населения крупных городов – Нижнего Новгорода и Дзержинска. НЭВИ регистрировали в 29-ти административных районах области из 50-ти. Наиболее поражаемым возрастом были дети 3–6 лет [4].

В 1980–1981 гг. в Красноярском крае была зарегистрирована первая в мире эпидемия НЭВИ с увеитом, причиной которой был вирус E-19. Все наблюдавшиеся вспышки в последующие годы этой инфекции в Сибири (Красноярский край, Омск, Иркутск) в 1986–1989 гг. были сходными между собой по этиологии (вирус E-11), эпидемиологии и клинике. Вспышка менингита в Красноярском крае в 2011 году среди детского населения была вызвана CV-B5. При этом признаки эпидемического процесса свидетельствовали о действии водного (купального) фактора, который в последующем был доказан выделением РНК энтеровирусов из проб сточных вод выпускного коллектора очистных сооружений филиала ОАО «РЖД» п. Октябрьский [2, 3, 4, 6].

Результаты генотипирования проб клинического материала (ликвор, фекалии, носоглоточные смывы) от больных НЭВИ на территории Свердловской, Челябинской и Тюменской областей в период с 2008 по 2011 год продемонстрировали циркуляцию 15-ти серотипов энтеровирусов: А (CV-A10 и CV-A16), В (E-5, E-6, E-7, E-9, E-11, E-14, E-17, E-18, E-30, CV-A9, CV-B3 и CV-B5) и С (CV-A1). Сезонные подъемы заболеваемости и эпидемические вспышки были связаны с началом активной циркуляции штаммов с высоким эпидемическим потенциалом – E-6, E-18, E-30, CV-A9, CV-A16 [9, 15]. Первый эпидемически значимый подъем заболеваемости энтеровирусным менингитом в Свердловской области в 1980 г. был вызван CV-B4 (494 случая, 38,0 на 100 тыс. населения) на фоне разнообразия циркулирующих серотипов энтеровирусов. В 1984 г. имел место высокий эпидемический подъем при доминировании CV-B3 (1253 случаев, 83,5 на 100 тыс. населения). После 1991 г. наблюдалось относительное эпидемиологическое благополучие (11,5 на 100 тыс. населения), сопровождающееся снижением количества и разнообразия серотипов выделенных НПЭВ. В период 1997-2006 гг. заболеваемость НЭВИ в Свердловской области составляла 3-4 случая на 100 тыс. населения, зарегистрировано 5 вспышек НЭВИ. В малых городах вспышки были моноэтиологичны, в крупных – полиэтиологичны. Преобладал контактный путь передачи, так как Свердловская область не связана единым водным бассейном, отмечалась летне-осенняя сезонность и преимущественная заболеваемость детей. Этиологическая значимость различных НПЭВ изменялась, эпидемические подъемы серозного менингита ассоциировались преимущественно с CV-B (1980, 1984 и 2004 гг.). Преимущественное выделение вирусов ЕСНО отмечалось в 1992, 1996 и 1998 гг., когда определялся широкий спектр серотипов вируса E-7, E-11, E-19 и E-24. С 2008 года, после десятилетнего перерыва, вновь проявилась этиологическая

значимость вирусов ЕСНО, когда при серотипировании изолятов их выявляли в 83 % случаев (Е-30 более 45 %), а в 2009 г. со случаями НЭВИ установлена связь серотипов Е-1, Е-11, Е-18 и Е-30. В сезонные подъемы 2010-2012 гг. отмечено выделение расширенного спектра CV-B вирусов 6-ти серотипов. С 2011 года наблюдали смешанное инфицирование CV-B4 с другими Коксаки и ЕСНО вирусами, которое составило более 50% от всех случаев выделения вирусов. С 2010 г. отмечена активная циркуляция EV-71 типа, отмечался рост количества нетипированных и ассоциированных вирусов. Значительный подъем заболеваемости НЭВИ, по сравнению с предыдущими периодами наблюдения, зарегистрирован в Бурятии в 2014 г. Прослеживается отчетливая ежегодная тенденция к расширению спектра выделяемых серотипов энтеровирусов [21, 22].

В Саратовской области подъем заболеваемости НЭВИ был отмечен в 2016 году. Показатель заболеваемости менингитом – 3,21 на 100 000 населения, составивший 77% от всех случаев НЭВИ, был выше, чем на других территориях. В Костромской области показатель заболеваемости НЭВИ в 2016 году в 11 раз превышал показатель предыдущего года. Рост заболеваемости был связан с активным включением в циркуляцию Е-30 на обеих территориях. Вирусы Е-30 из Саратовской области соответствовали генотипу h и относились к двум филогенетическим группам, в одну из которых вошли также штаммы, изолированные от больных НЭВИ в Костромской области [15].

В Ростовской области вспышка герпангины в 2011 году была обусловлена вирусом CV-A6, РНК которого была выделена из содержимого зева и фекалий, а генотипирование проведено в референс-центре по мониторингу за энтеровирусными инфекциями ФБУН «Нижегородский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной» [11].

В Забайкальском округе в период 2009-2011 гг. чаще выявляли CV-B (3, 4, 5 и 6-го серотипов) и ЕНСО (11, 30 и 6 серотипов). Установлено соответствие частоты изоляции серотипов энтеровирусов из проб сточной воды с частотой их циркуляции среди населения. При этом авторы предполагают, что даже единичное обнаружение какого-либо серотипа энтеровируса в сточных водах свидетельствует о существовании группы вирусывыделителей аналогичного серотипа и в ряде случаев может служить предвестником его широкого распространения среди населения в последующий год.

В Новгородской области в 2008 году энтеровирусным менингитом заболело 73 человека, преимущественно (89,9%) дети до 17 лет. Этиологическими агентами, вызвавшими заболевание, были Е-6 и Е-30 [11].

Республика Башкортостан в 2009-2010 гг. отличалась относительно низким уровнем заболеваемости НЭВИ (0–0,17 на 100 тыс. населения). При исследовании сточных вод

культуральным методом в республике отмечались единичные находки энтеровирусов, чаще Коксаки В. В то же время в 2011 г. в Кармаскалинском районе во время вспышки заболеваний у детей с первичным диагнозом ОРИ культуральным методом и методом ПЦР в 70% проб обнаружили НПЭВ. В г. Новокузнецке также отмечается рост заболеваемости НЭВИ. Так, сезонный подъем заболеваемости в 2015 г., обусловленный Е-30, был в три раза выше уровня 2014 г. и в шесть раз выше среднего в целом по России [6].

Ежегодное регулярное выделение из объектов окружающей среды и материала от людей разнообразных энтеровирусов подтвердило их активную циркуляцию в Краснодарском крае [5]. Многолетний вирусологический мониторинг, проведенный за период с 2002 по 2022 год, показал разнообразие и изменчивость пейзажа НПЭВ как в окружающей среде, так и у больных НЭВИ. Отмечено, что увеличение числа положительных на энтеровирусы проб сточной воды, а также появление в структуре идентифицированных вирусов ранее или длительно не встречавшихся штаммов предвосхищает рост заболеваемости. Так, например, скачкообразное увеличение частоты выделения НПЭВ из внешней среды с 0,5% в 2011 году до 7,0% в 2012 году манифестировало в 2013 году ростом заболеваемости от 0,67 на 100 тыс. населения в 2012 году до 8,38 на 100 тыс. населения в 2013 году. В последние три года отмечается изменение структуры клинических форм болезни, совпадающее со сменой лидирующих разновидностей энтеровирусов. Из внешней среды и от пациентов стали чаще выделять миксты энтеровирусов, а на смену вирусам ЕСНО (6, 30), наиболее часто выступавших этиологическим фактором НЭВИ до 2017 года, пришли EV-71 и CV-B3. Это соотносится с увеличением частоты регистрации клинических форм энтеровирусной инфекции преимущественно легкого и среднетяжелого течения без поражения центральной нервной системы, что также свидетельствует и об улучшении качества диагностики заболевания, и об эффективности эпидемиологического надзора [5].

В заключение отметим, что НЭВИ, несмотря на относительно небольшой срок эпидемиологического надзора за ней во всем мире, имеет значительное распространение, тенденцию к росту заболеваемости, практически безграничную способность к изменению вирулентных и патогенных свойств возбудителя, проявляющуюся возникновением новых и активизацией старых штаммов и серотипов. Возможности реализации эпидемического процесса в отсутствие этиотропного лечения и средств специфической профилактики прогнозируют сохранение актуальности данной инфекции в ближайшие десятилетия, что требует продолжения и интенсификации противоэпидемических мероприятий, включая мониторинг НПЭВ.

Литература

- Амвросьева Т. В., Поклонская Н. В., Зуева В. Л., Богуш З. Ф., Дедюля К. Л., Лукашев А. Н. Эпидемиология и инфекционные болезни в Республике Беларусь // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2014. Т. 19 (5). С. 37–43.
- Анохин В. А. Эпидемиология и инфекционные болезни: современные особенности // *Практическая медицина*. 2014. Т. 85 (9). С. 52–59.
- Брико Н. И. Эпидемиология и инфекционные болезни // *Медицинская сестра*. 2013. № 8. С. 3–9.
- Голицына Л. Н., Зверев В. В., Парфенова О. В., Новикова Н. А. Эпидемиологические варианты непوليوмиелитных энтеровирусов в России // *Медицинский альманах*. 2015. Т. 40 (5). С. 136–40.
- Жукова Л. И., Рафеенко Г. К., Городин В. Н., Ванюков А. А. Клинико-эпидемиологическая характеристика энтеровирусных непوليوмиелитных инфекций в Краснодарском крае // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2018. № 5. С. 9–15.
- Инфекционные болезни: национальное руководство / 3-е изд., перераб. и доп. Москва / под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. 1104 с.
- Каравянская Т. Н., Сапега Е. Ю., Троценко О. Е., Отт В. А., Гарбуз Ю. А., Зайцева Т. А. и др. Эпидемиологический надзор за энтеровирусной инфекцией на территориях Дальневосточного Федерального округа Российской Федерации // *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2013. Т. 22, № 2. С. 5–14.
- Колганов Н. И., Бабков О. В., Мамчик Н. П., Каменева О. В. Эпидемиологическая ситуация непوليوмиелитной энтеровирусной инфекции на территории Воронежской области // *Молодежный инновационный вестник*. 2017. Т. 6 (2). С. 268–269.
- Лобзин Ю. В., Белозеров Е. С., Беляева Т. В., Волжанин В. М. Вирусные болезни человека. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2015. 400 с.
- Недачин А. Е., Дмитриева Р. А., Доскина Т. В., Долгин В. А., Чуланов В. П., Пименов Н. Н. Сточные воды как резервуар возбудителей кишечных вирусных инфекций // *Гигиена и санитария*. 2015. Т. 94 (7). С. 37–40.
- Новикова Н. А., Голицына Л. Н., Фомина С. Г., Ефимов Е. И. Молекулярный мониторинг непوليوмиелитных энтеровирусов на Европейской территории России в 2008–2011 гг. // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2013. № 1. С. 75–78.
- Резник В. И., Присяжнюк Е. Н., Савосина Л. В., Лебедева Л. А., Жалейко З. П., Привалов С. И. Энтеровирусные инфекции в Хабаровском крае // *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2018. Т. 34. С. 53–69.
- Резник В. И., Савосина Л. В., Кириллова А. В. Иммунный статус населения Дальневосточного региона к актуальным штаммам энтеровирусов // *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2013. Т. 23 (23). С. 15–18.
- Сейбиль В. Б., Малышкина Л. П. Возможный метод ликвидации полиомиелита как инфекции // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2012. № 3. С. 107–113.
- Сергеев В. И., Трясолобова М. А., Кудреватых Е. В., Кузовникова Е. Ж. Проявления эпидемического процесса и пути передачи возбудителя энтеровирусного серозного менингита // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2015. № 6. С. 87–90.
- Сергеев В. И., Трясолобова М. А., Кудреватых Е. В., Кузовникова Е. Ж. Частота обнаружения непوليوмиелитных энтеровирусов в хозяйственно-фекальных стоках, воде и некоторых пищевых продуктах // *Гигиена и санитария*. 2016. Т. 95 (6). С. 525–528.
- Скачков М. В., Альмишева А. Ш., Плотников А. О., Немцева Н. В., Скворцов В. О. Контаминация простейших энтеровирусами в природных и сточных водах // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2009. № 5. С. 28–32.
- Троценко О. Е., Курганова О. П., Зайцева Т. А., Ежлова Е. Б., Янович В. А., Ян Л. и др. Использование научного потенциала в международном сотрудничестве России и Китая по вопросам противодействия эпидемическому распространению энтеровирусных инфекций // *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2015. Т. 28. С. 6–12.
- Троценко О. Е., Отт В. А., Онищенко Г. Г., Каравянская Т. Н., Гарбуз Ю. А., Сапега Е. Ю. и др. Эпидемиологическая характеристика энтеровирусной инфекции в Хабаровском крае в условиях чрезвычайной гидрологической ситуации // *Проблемы особо опасных инфекций*. 2014. № 1. С. 83–86.
- Трясолобова М. А. Оценка роли водного пути передачи возбудителя энтеровирусной инфекции // *Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук*. 2015. № 7-2. С. 131–134.
- Черкасова Л. В., Островская Н. А., Пчелкина Е. В., Бурханов Р. А. Энтеровирусные инфекции как источник постоянной эпидемиологической напряженности // *Инфекция и иммунитет*. 2017. С. 632.
- Эпидемиологический надзор и профилактика энтеровирусной (неполио) инфекции // *Методические указания*. МУ 3.1.1.2363-08. Москва: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. 48 с.
- Ching-Kun Chang, Shang-Rung Wu, Ying-Chin Chen, Kuen-Jin Lee, Nai-Hsiang Chung, Yi-Ju Lu et al. Mutations in VP1 and 5'-UTR affect enterovirus 71 virulence // *Sci. Rep.* 2018. N 8. P. 6688.
- Guo W., Xu D., Cong Sh., Du Z., Li L., Zhang M. et al. Co-infection and enterovirus B: post EV-A71 mass vaccination scenario in China // *BMC Infect. Dis.* 2022. V. 22. 671.
- Hendrik Jan Thibaut, Lonneke van der Linden, Ping Jiang, Bert Thys, Maria-Dolores Canela, Leire Aguado et al. Binding of Glutathione to Enterovirus Capsids Is Essential for Virion Morphogenesis // *PLoS Pathog.* 2014. V. 10 (4). e1004039.
- Hoang Minh Tu Van, Nguyen To Anh, Nguyen Thi Thu Hong, Le Nguyen Truc Nhu, Lam Anh Nguyet, Tran Tan Thanh et al. Enterovirus A71 PhPenotypes Causing Hand, Foot and Mouth Disease, Vietnam // *Emerg. Infect. Dis.* 2019. V. 25 (4). P. 788–791.
- Jane K. Fieldhouse, Xinye Wang, Kerry A. Mallinson, Rick W. Tsao, Gregory C. Gray A systematic review of evidence that enteroviruses may be zoonotic // *Emerg. Microbes. Infect.* 2018. N 7. С. 164.
- Jiayu Wang, Zheng Teng, Xiaoqing Cui, Chongshan Li, Hao Pan, Yaxu Zheng et al. Epidemiological and serological surveillance of hand-foot-and-mouth disease in Shanghai, China, 2012–2016 // *Emerg. Microbes. Infect.* 2018. N. 7. P. 8.
- Jing Wang, Min Meng, Huan Xu, Ting Wang, Ying Liu, Han Yan et al. Analysis of enterovirus genotypes in the cerebrospinal fluid of children associated with aseptic meningitis in Liaocheng, China, from 2018 to 2019 // *BMC Infectious. Diseases.* 2021. V. 405.

30. Kemball C. C., Alirezaei M., Whitton J. L. Type B coxsackieviruses and their interactions with the innate and adaptive immune systems // *Future Microbiol.* 2010. N. 5 (9). P. 1329-1347.
31. Keqiang Huang, Yong Zhang, Yang Song, Hui Cui, Dongmei Yan, Shuangli Zhu et al. Antigenic characteristics and genomic analysis of novel EV-A90 enteroviruses isolated in Xinjiang, China. // *Sci Rep.* 2018. N. 8. P. 10247.
32. Kissova R., Pastuchova K., Lengyelova V., Svitok M., Mikas J., Klement C. Bopegamage S. Surveillance Program of Clinical Samples for Polio and Non-Polio Enteroviruses in the Slovak Republic during the 1958–2020 Period // *Viruses.* 2022. V. 14 (9). P. 1957.
33. Kuo-Ming Lee, Yu-Nong Gong, Tzu-Hsuan Hsieh, Andrew Woodman, Nynke H. Dekker, Craig E. Cameron et al. Discovery of Enterovirus A71-like nonstructural genomes in recent circulating viruses of the Enterovirus A species // *Emerg. Microbes. Infect.* 2018. N. 7. P. 111.
34. Li J., Zhang C., Li Y., Li C., Zhang S., Wang S. et al. Coxsackievirus A6 was the most common enterovirus serotype causing hand, foot, and mouth disease in Shiyan City, central China // *World J. Clin. Cases.* 2022. V. 10 (31). P. 11358–11370.
35. Li X., Li Y., Fan Sh., Cao R., Li X., He X. et al. Discovery and Optimization of Quinoline Analogues as Novel Potent Antivirals against Enterovirus D68 // *J. Med. Chem.* 2022. V. 65 (21). P. 14792–14808.
36. Lukashov A. N., Ivanova O. E., Ereemeeva T. P., Gmyl L. V. Analysis of echovirus 30 isolates from Russia and new independent states revealing frequent recombination and reemergence of ancient lineages // *Journal of clinical microbiology.* 2008. V. 46(2). P. 665–670.
37. Margarita Pons-Salorta, M. Steven Obersteb, Mark A. Pallansch, Glen R. Abedib, Saki Takahashic, Bryan T. Grenfellc The seasonality of nonpolio enteroviruses in the United States: Patterns and drivers // *PNAS.* 2018. V. 115 (12). P. 3078-3083.
38. Maxime Bisseux, Jonathan Colombet, Audrey Mirand, Anne-Marie Roque-Afonso, Florence Abravanel, Jacques Izopet et al. Monitoring human enteric viruses in wastewater and relevance to infections encountered in the clinical setting: a one-year experiment in central France, 2014 to 2015 // *Euro Surveill.* 2018. V. 23 (7). P. 17-00237.
39. McWilliam Leitch E. C., J. Bendig, M. Cabrerizo, J. Cardosa, T. Hyypiä, O.E. Ivanova et al. Transmission networks and population turnover of echovirus 30 // *J. Virol.* 2009. V. 83. P. 2109–2118.
40. Nichole E. Brinkman, G. Shay Fout, Scott P. Keely Retrospective Surveillance of Wastewater To Examine Seasonal Dynamics of Enterovirus Infections // *mSphere.* 2017. N. 2 (3). e00099-17.
41. Pirom Noisumdaeng, Kantima Sangsiriwut, Jarunee Prasertsopon, Chompunuch Klinmalai, Sunchai Payungporn, Anek Mungaomklang et al. Complete genome analysis demonstrates multiple introductions of enterovirus 71 and coxsackievirus A16 recombinant strains into Thailand during the past decade // *Emerg. Microbes Infect.* 2018. N. 7. P. 214.
42. Rueca M., Lanini S., Giombini E., Messina F., Castilletti C., Ippolito G. et al. Detection of recombinant breakpoint in the genome of human enterovirus E11 strain associated with a fatal nosocomial outbreak // *Virology Journal.* 2022. V. 19. P. 97.
43. Sabine M. G. van der Sanden, Norman Sachs, Sylvie M. Koekkoek, Gerrit Koen, Dasja Pajkrt, Hans Clevers, Katja C. Wolthers Enterovirus 71 infection of human airway organoids reveals VP1-145 as a viral infectivity determinant // *Emerg. Microbes Infect.* 2018. N. 7. P. 84.
44. Shi Y., Chen P., Bai Y., Xu X., Liu Y. Seroprevalence of coxsackievirus A6 and enterovirus A71 infection in humans: a systematic review and meta-analysis // *Arch. Virol.* 2023. V. 168 (2). P. 37.
45. Shu-Chen Kuo, Hsiao-Hui Tsou, Hsiao-Yu Wu, Ya-Ting Hsu, Fang-Jing Lee, Shu-Man Hih et al. Nonpolio Enterovirus Activity during the COVID-19 Pandemic, Taiwan, 2020 // *Emerging Infectious Diseases.* 2021. V. 27. P. 306-308.
46. Ting-Yu Yen, Wei-Liang Shih, Yi-Chuan Huang, Jian-Te Lee, Li-Min Huang, Luan-Yin Chang Polymorphisms in enterovirus 71 receptors associated with susceptibility and clinical severity // *PLoS One.* 2018. V. 13 (11). e0206769.
47. Yadav P. Joshi, Jong-Hun Kim, Ho Kim, Hae-Kwan Cheong Impact of Drinking Water Quality on the Development of Enteroviral Diseases in Korea // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2018. V. 15 (11). P. 2551.
48. Ya-Li Hu, Chiu-Mei Chen, En-Tzu Wang, Hung-Wei Kuo, Wei-Liang Shih, Chi-Tai Fang et al. The secular trend of enterovirus A71 after the implementation of preventive measures in Taiwan // *BMC Public Health.* 2022. V. 22. P. 1483.
49. Yilin Zhao, Haihao Zhang, Hongbo Liu, Jie Zhang, Licun He, Hao Sun et al. Molecular characteristics of hand, foot, and mouth disease for hospitalized pediatric patients in Yunnan, China // *Medicine (Baltimore).* 2018. V. 97(31). e11610.
50. Zhu P., Ji W., Li D., Li Z., Chen Y., Dai B. et al. Current status of hand-foot-and-mouth disease // *J. Biomed. Sci.* 2023. V. 30. P. 15.

References

1. Amvros'eva T. V., Poklonskaya N. V., Zueva V. L., Bogush Z. F., Dedyulya K. L., Lukashov A. N. Enterovirusnye infekcii v respublike Belarus' [Enterovirus infections in the Republic of Belarus] // *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni.* 2014. T. 19 (5). S. 37–43.
2. Anohin V. A. Enterovirusnye infekcii: sovremennye osobennosti [Enteroviral infections: modern features] // *Prakticheskaya medicina.* 2014. T. 85 (9). S. 52–59.
3. Briko N. I. Enterovirusnye nepoliomielitnye infekcii [Enteroviral non-polio infections] // *Medicinskaya sestra.* 2013. № 8. S. 3–9.
4. Golicyna L. N., Zverev V. V., Parfenova O. V., Novikova N. A. Epidemicheskie varianty nepoliomielitnyh enterovirusov v Rossii [Epidemic variants of non-polio enteroviruses in Russia] // *Medicinskij al'manah.* 2015. T. 40 (5). S. 136 - 40.
5. Zhukova L. I., Rafeenko G. K., Gorodin V. N., Vanyukov A. A. Kliniko-epidemiologicheskaya harakteristika enterovirusnyh nepoliomielitnyh infekcij v Krasnodarskom krae [Clinical and epidemiological characteristics of enteroviral non-polio infections in the Krasnodar region] // *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2018. № 5. S. 9-15.
6. Infekcionnye bolezni: nacional'noe rukovodstvo [Infectious diseases: national guidance] / 3-e izd., pererab. i dop. Moskva / pod red. N. D. Yushchuka, Yu. Y.A. Vengerova. Moskva : GEOTAR-Media, 2021. 1104 s.
7. Karavyanskaya T. N., Sapega E. Yu., Trocenko O. E., Ott V. A., Garbuz Yu. A., Zajceva T. A. i dr. Epidemiologicheskij nadzor za enterovirusnoj infekciej na territoriyah Dal'nevostochnogo Federal'nogo okruga Rossijskoj Federacii [Epidemiological surveillance of enterovirus infection in the territories of the Far Eastern Federal District Russian Federation] // *Dal'nevostochnyj zhurnal infekcionnoj patologii.* 2013. T. 22, № 2. S. 5–14.
8. Kolganov N. I., Babkov O. V., Mamchik N. P., Kameneva O. V. Epidemiologicheskaya situaciya nepoliomielitnoj

- enterovirusnoj infekcii na territorii Voronezhskoj oblasti [Epidemiological situation of non-polimyelitis enterovirus infection in the Voronezh region] // Molodezhnyj innovacionnyj vestnik. 2017. T. 6 (2). S. 268–269.
9. Lobzin YU. V. Belozero E. S., Belyaeva T. V. Volzhanin V. M. Virusnye bolezni cheloveka [Human viral diseases]. Sankt-Peterburg: SpecLit, 2015. 400 s.
 10. Nedachin A. E., Dmitrieva R. A., Doskina T. V., Dolgin V. A., CHulanov V. P., Pimenov N.N. Stochnye vody kak rezervuar vzbuditelej kishhechnyh virusnyh infekcij [Wastewater as a reservoir of pathogens of intestinal viral infections] // Gigiena i sanitariya. 2015. T. 94 (7). S. 37–40.
 11. Novikova N. A., Golicyna L. N., Fomina S. G., Efimov E. I. Molekulyarnyj monitoring nepoliomielitnyh enterovirusov na Evropejskoj territorii Rossii v 2008-2011 gg. [Molecular monitoring of non-polio enteroviruses in the European territory of Russia in 2008-2011] // Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2013. № 1. S. 75–78.
 12. Reznik V. I., Prisyazhnyuk E. N., Savosina L. V., Lebedeva L. A., Zhalejko Z. P., Privalov S. I. enterovirusnye infekcii v Habarovskom krae [Enterovirus infections in the Khabarovsk Territory] // Dal'nevostochnyj zhurnal infekcionnoj patologii. 2018. T. 34. S. 53–69.
 13. Reznik V. I., Savosina L. V., Kirillova A. V. Immunnyj status naseleniya Dal'nevostochnogo regiona k aktual'nym shtammam enterovirusov [Immune status of the population of the Far Eastern region to current strains of enteroviruses] // Dal'nevostochnyj zhurnal infekcionnoj patologii. 2013. T. 23 (23). S. 15–18.
 14. Sejbil' V. B., Malysheva L. P. Vozmozhnyj metod likvidacii poliomiellita kak infekcii [A possible method of eliminating polio as an infection] // Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2012. № 3. S. 107–113.
 15. Sergevnik V. I., Tryasolobova M. A., Kudrevatyh E. V., Kuzovnikova E. Zh. Proyavleniya epidemicheskogo processa i puti peredachi vzbuditeleya enterovirusnogo seroznogo meningita [Manifestations of the epidemic process and transmission routes of the pathogen of enteroviral serous meningitis] // Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2015. № 6. S. 87–90.
 16. Sergevnik V. I., Tryasolobova M. A., Kudrevatyh E. V., Kuzovnikova E. Zh. CHastota obnaruzheniya nepoliomielitnyh enterovirusov v hozyajstvenno-fekal'nyh stokah, vode i nekotoryh pishchevyh produktah [Frequency of detection of non-polio enteroviruses in household and fecal wastewater, water and some food products] // Gigiena i sanitariya. 2016. T. 95 (6). S. 525–528.
 17. Skachkov M. V., Al'misheva A. Sh., Plotnikov A. O., Nemceva N. V., Skvorcov V. O. Kontaminaciya prostejshih enterovirusami v prirodnyh i stochnyh vodah [Contamination of protozoa with enteroviruses in natural and wastewater] // Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2009. № 5. S. 28–32.
 18. Trocenko O. E., Kurganova O. P., Zajceva T. A., Ezhlova E. B., YAnovich V. A., Yan L. i dr. Ispolzovanie nauchnogo potenciala v mezhdunarodnom sotrudnichestve Rossii i Kitaya po voprosam protivodejstviya epidemicheskomu rasprostranenyu enterovirusnyh infekcij [The use of scientific potential in international cooperation between Russia and China on counteraction issues epidemic spread of enterovirus infections] // Dal'nevostochnyj zhurnal infekcionnoj patologii. 2015. T. 28. S. 6–12.
 19. Trocenko O. E., Ott V. A., Onishchenko G. G., Karavyanskaya T. N., Garbuz Y. A., Sapega E. Yu. i dr. Epidemiologicheskaya harakteristika enterovirusnoj infekcii v Habarovskom krae v usloviyah chrezvychajnoj gidrologicheskoy situacii [Epidemiological characteristics of enterovirus infection in the Khabarovsk Territory in emergency conditions hydrological situation] // Problemy osobo opasnyh infekcij. 2014. № 1. S. 83–86.
 20. Tryasolobova M. A. Ocenka roli vodnogo puti peredachi vzbuditeleya enterovirusnoj infekcii [Assessment of the role of water transmission of the pathogen of enterovirus infection] // Aktual'nye problemy gumanitarnyh i estestvennyh nauk. 2015. № 7-2. S. 131–134.
 21. CHerkasova L. V., Ostrovskaya N. A., Pchelkina E. V., Burhanov R. A. Enterovirusnye infekcii kak istochnik postoyannoj epidemiologicheskoy napryazhennosti // Infekciya i immunitet. 2017. S. 632.
 22. Epidemiologicheskij nadzor i profilaktika enterovirusnoj (nepolio) infekcii [Epidemiological surveillance and prevention of enterovirus (non-polio) infection] // Metodicheskie ukazaniya. MU 3.1.1.2363-08. Moskva: Federal'nyj centr gigieny i epidemiologii Rospotrebnadzora, 2009. 48 s.
 23. Ching-Kun Chang, Shang-Rung Wu, Ying-Chin Chen, Kuen-Jin Lee, Nai-Hsiang Chung, Yi-Ju Lu et al. Mutations in VP1 and 5'-UTR affect enterovirus 71 virulence // Sci. Rep. 2018. N 8. P. 6688.
 24. Guo W., Xu D., Cong Sh., Du Z., Li L., Zhang M. et al. Co-infection and enterovirus B: post EV-A71 mass vaccination scenario in China // BMC Infect. Dis. 2022. V. 22. 671.
 25. Hendrik Jan Thibaut, Lonneke van der Linden, Ping Jiang, Bert Thys, Maria-Dolores Canela, Leire Aguado et al. Binding of Glutathione to Enterovirus Capsids Is Essential for Virion Morphogenesis // PLoS Pathog. 2014. V. 10 (4). e1004039.
 26. Hoang Minh Tu Van, Nguyen To Anh, Nguyen Thi Thu Hong, Le Nguyen Truc Nhu, Lam Anh Nguyet, Tran Tan Thanh et al. Enterovirus A71 PhPhenotypes Causing Hand, Foot and Mouth Disease, Vietnam // Emerg. Infect. Dis. 2019. V. 25 (4). P. 788–791.
 27. Jane K. Fieldhouse, Xinye Wang, Kerry A. Mallinson, Rick W. Tsao, Gregory C. Gray A systematic review of evidence that enteroviruses may be zoonotic // Emerg. Microbes. Infect. 2018. N 7. C. 164.
 28. Jiayu Wang, Zheng Teng, Xiaoqing Cui, Chongshan Li, Hao Pan, Yaxu Zheng et al. Epidemiological and serological surveillance of hand-foot-and-mouth disease in Shanghai, China, 2012–2016 // Emerg. Microbes. Infect. 2018. N. 7. P. 8.
 29. Jing Wang, Min Meng, Huan Xu, Ting Wang, Ying Liu, Han Yan et al. Analysis of enterovirus genotypes in the cerebrospinal fluid of children associated with aseptic meningitis in Liaocheng, China, from 2018 to 2019 // BMC Infectious. Diseases. 2021. V. 405.
 30. Kemball C. C., Alirezaei M., Whitton J. L. Type B coxsackieviruses and their interactions with the innate and adaptive immune systems // Future Microbiol. 2010. N. 5 (9). P.1329-1347.
 31. Keqiang Huang, Yong Zhang, Yang Song, Hui Cui, Dongmei Yan, Shuangli Zhu et al. Antigenic characteristics and genomic analysis of novel EV-A90 enteroviruses isolated in Xinjiang, China. // Sci Rep. 2018. N. 8. P. 10247.
 32. Kissova R., Pastuchova K., Lengyelova V., Svitok M., Mikas J., Klement C. Bopegamage S. Surveillance Program of Clinical Samples for Polio and Non-Polio Enteroviruses in the Slovak Republic during the 1958–2020 Period // Viruses. 2022. V. 14 (9). P. 1957.
 33. Kuo-Ming Lee, Yu-Nong Gong, Tzu-Hsuan Hsieh, Andrew Woodman, Nynke H. Dekker, Craig E. Cameron et al. Discovery of Enterovirus A71-like nonstructural genomes in recent circulating viruses of the Enterovirus A species // Emerg. Microbes. Infect. 2018. N. 7. P. 111.

34. Li J., Zhang C., Li Y., Li C., Zhang S., Wang S. et al. Coxsackievirus A6 was the most common enterovirus serotype causing hand, foot, and mouth disease in Shiyang City, central China // *World J. Clin. Cases.* 2022. V. 10 (31). P. 11358–11370.
35. Li X., Li Y., Fan Sh., Cao R., Li X., He X. et al. Discovery and Optimization of Quinoline Analogues as Novel Potent Antivirals against Enterovirus D68 // *J. Med. Chem.* 2022. V. 65 (21). P. 14792–14808.
36. Lukashov A. N., Ivanova O. E., Ereemeeva T. P., Gmyl L. V. Analysis of echovirus 30 isolates from Russia and new independent states revealing frequent recombination and reemergence of ancient lineages // *Journal of clinical microbiology.* 2008. V. 46(2). P. 665–670.
37. Margarita Pons-Salorta, M. Steven Obersteb, Mark A. Pallansch, Glen R. Abedib, Saki Takahashic, Bryan T. Grenfellc The seasonality of nonpolio enteroviruses in the United States: Patterns and drivers // *PNAS.* 2018. V. 115 (12). P. 3078-3083.
38. Maxime Bisseux, Jonathan Colombet, Audrey Mirand, Anne-Marie Roque-Afonso, Florence Abravanel, Jacques Izopet et al. Monitoring human enteric viruses in wastewater and relevance to infections encountered in the clinical setting: a one-year experiment in central France, 2014 to 2015 // *Euro Surveill.* 2018. V. 23 (7). P. 17-00237.
39. McWilliam Leitch E. C., J. Bendig, M. Cabrerizo, J. Cardosa, T. Hyypiä, O.E. Ivanova et al. Transmission networks and population turnover of echovirus 30 // *J. Virol.* 2009. V. 83. P. 2109–2118.
40. Nichole E. Brinkman, G. Shay Fout, Scott P. Keely Retrospective Surveillance of Wastewater To Examine Seasonal Dynamics of Enterovirus Infections // *mSphere.* 2017. N. 2 (3). e00099-17.
41. Pirom Noisumdaeng, Kantima Sangsiriwut, Jarunee Prasertsopon, Chompunuch Klinmalai, Sunchai Payungporn, Anek Mungaomklang et al. Complete genome analysis demonstrates multiple introductions of enterovirus 71 and coxsackievirus A16 recombinant strains into Thailand during the past decade // *Emerg. Microbes Infect.* 2018. N. 7. P. 214.
42. Rueca M., Lanini S., Giombini E., Messina F., Castilletti C., Ippolito G. et al. Detection of recombinant breakpoint in the genome of human enterovirus E11 strain associated with a fatal nosocomial outbreak // *Virology Journal.* 2022. V. 19. P. 97.
43. Sabine M. G. van der Sanden, Norman Sachs, Sylvie M. Koekkoek, Gerrit Koen, Dasja Pajkrt, Hans Clevers, Katja C. Wolthers Enterovirus 71 infection of human airway organoids reveals VP1-145 as a viral infectivity determinant // *Emerg. Microbes Infect.* 2018. N. 7. P. 84.
44. Shi Y., Chen P., Bai Y., Xu X., Liu Y. Seroprevalence of coxsackievirus A6 and enterovirus A71 infection in humans: a systematic review and meta-analysis // *Arch. Virol.* 2023. V. 168 (2). P. 37.
45. Shu-Chen Kuo, Hsiao-Hui Tsou, Hsiao-Yu Wu, Ya-Ting Hsu, Fang-Jing Lee, Shu-Man Hih et al. Nonpolio Enterovirus Activity during the COVID-19 Pandemic, Taiwan, 2020 // *Emerging Infectious Diseases.* 2021. V. 27. P. 306-308.
46. Ting-Yu Yen, Wei-Liang Shih, Yi-Chuan Huang, Jian-Te Lee, Li-Min Huang, Luan-Yin Chang Polymorphisms in enterovirus 71 receptors associated with susceptibility and clinical severity // *PLoS One.* 2018. V. 13 (11). e0206769.
47. Yadav P. Joshi, Jong-Hun Kim, Ho Kim, Hae-Kwan Cheong Impact of Drinking Water Quality on the Development of Enteroviral Diseases in Korea // *Int. J. Environ Res. Public Health.* 2018. V. 15 (11). V. 2551.
48. Ya-Li Hu, Chiu-Mei Chen, En-Tzu Wang, Hung-Wei Kuo, Wei-Liang Shih, Chi-Tai Fang et al. The secular trend of enterovirus A71 after the implementation of preventive measures in Taiwan // *BMC Public Health.* 2022. V. 22. P. 1483.
49. Yilin Zhao, Haihao Zhang, Hongbo Liu, Jie Zhang, Licun He, Hao Sun et al. Molecular characteristics of hand, foot, and mouth disease for hospitalized pediatric patients in Yunnan, China // *Medicine (Baltimore).* 2018. V. 97(31). e11610.
50. Zhu P., Ji W., Li D., Li Z., Chen Y., Dai B. et al. Current status of hand-foot-and-mouth disease // *J. Biomed. Sci.* 2023. V. 30. P. 15.

Сведения о соавторах:

Жукова Лариса Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.
 Адрес: 350063, г. Краснодар, ул. Кубанская Набережная, д. 64, кв. 97.
 E-mail: goukova@mail.ru.
 Тел.: +7 918 4695517

УДК. 616.147.22-007.64-089.168

Эндоваскулярное лечение рецидива варикоцеле**А. М. Ураев¹, О. А. Махачев^{1,2}, Ф. Х. Абасов^{1,2}, Д. П. Гаджиев³**¹ГБУ РД «НКО «Дагестанский центр кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии им. А.О. Махачева»;²ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Махачкала;³ГБУ РД «Республиканский урологический центр», Махачкала**Резюме**

Несмотря на высокую эффективность хирургического лечения варикоцеле, существует проблема рецидива и отсутствия положительного эффекта в виде сохранения боли в мошонке, бесплодия. Представлен обзор публикаций, в которых изучены вопросы рецидива варикоцеле после хирургической коррекции. Лечение варикоцеле и его рецидива направлено, в первую очередь, на профилактику или восстановление уже имеющихся нарушений репродуктивной функции, восстановление фертильности с учетом минимизации вероятности рецидива и осложнений. Приведены данные о частоте возникновения рецидива при использовании различных хирургических техник и основных факторах патогенеза этого состояния.

Ключевые слова: варикоцеле, эндоваскулярная эмболизация, урология, варикоцелэктомия.

The endovascular treatment of varicocele recurrence**A.M. Uraev¹, O.A. Makhachev^{1,2}, F. Kh. Abasov^{1,2}, D. P. Gadzhiev³**¹Dagestan Center of Cardiology and Cardiovascular Surgery by A.O. Makhachev”;²FSBEI HE "Dagestan State Medical University" MH RF, Makhachkala;³SBI RD "Dagestan Republican Urological Center”**Summary**

Despite the high efficiency of surgical treatment of varicocele, there is a problem of recurrence and lack of a positive effect in the form of continued pain in the scrotum, infertility. The review of works in which the problem of varicocele recurrence after surgical correction is studied is presented. Treatment of varicocele and its relapse primarily aimed at preventing or restoring existing reproductive function disorders, restoring fertility, taking into account minimizing the likelihood of relapse and complications. Data provided on the incidence of relapse when using various surgical techniques and the main factors of pathogenesis.

Keywords: varicocele, endovascular embolization, urology, varicocelectomy.

В последние годы стремительно увеличивается количество хирургических вмешательств при варикоцеле, часть пациентов сталкивается с необходимостью повторных вмешательств из-за рецидива заболевания. Среди анатомических предпосылок рецидива, основываясь на результатах интраоперационной флебографии, в исследовании Wishany выделяют венозный отток от яичек, который в основном обеспечивается яичковой веной, а также наружной половой веной, веной семявыносящего протока и кремастерными венами, перечисленными в порядке уменьшения значимости. Также имеются трансскротальные коллатерали и вены gubernaculum, отводящие кровь в систему внутренней подвздошной вены через венозное сплетение мошонки [3]. Эти сосуды являются компонентами направляющей связки яичка (связки Гюнтера, gubernaculum testis), играющей важную роль при опущении яичка в мошонку и являющейся аналогом

круглых связок яичника и матки у женщин. Сохранение венозного оттока от яичек после перевязки яичковой вены в процессе варикоцелэктомии происходит благодаря коллатералиям [4]

Лечение варикоцеле и его рецидива направлено, в первую очередь, на профилактику или восстановление уже имеющихся нарушений репродуктивной функции, восстановление фертильности с минимизацией вероятности рецидива и осложнений. Выбор оптимального метода лечения варикоцеле основывается на учете гемодинамического типа, анатомических особенностей каждого пациента, профилактике рецидива и осложнений. Показаниями к операции служат бесплодие, нарушения сперматогенеза, атрофия яичка, боль в области мошонки, рецидив заболевания. Лечение варикоцеле не показано у пациентов с нормальным качеством спермы, изолированной тератозооспермией или субклиническим варикоцеле [1]

В 1966 году была выполнена первая флебография яичковых вен А. Ахлбергом [9].

В 1978 году С. Лима провел первую эмболизацию яичковой вены 75% раствором глюкозы [6].

В 1982 году И.И. Зильберман [8], а в 1986 году В.А. Попов [7], вводя эндоскоп в забрюшинное пространство, выполняли перевязку яичковой вены на уровне нижнего края почки. В 1991 году первое ла-

Для корреспонденции:

Ураев Али Магомедович – рентгенэндоваскулярный хирург отделения РХМДЛ Дагестанского центра кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии.

Адрес: Кумторкалинский район, с. Коркмаскала, ул. Р. Аскерханова, 1.
E-mail: uraev005@gmail.com.

Тел.: +7 928 9112307.

Статья поступила 09.01.2024 г., принята к печати 29.01.2024 г.

пароскопическое лигирование вен яичка в США выполнено Т. Ланкалье с соавторами [8].

В последние годы опубликованы результаты ряда работ, позволяющие сравнить эффективность лапароскопических, микрохирургических и эндоваскулярных методов лечения.

В исследовании греческих интервенционных радиологов с 2013 по 2017 год на эмболизацию были направлены 153 пациента (средний возраст 27,5 лет; диапазон 18-45 лет) с левосторонним варикоцеле. Критериями исключения в этом исследовании были: правостороннее, двустороннее варикоцеле, субклиническое варикоцеле, варикоцеле I и II степени, молодой возраст (пациенты детского и подросткового возраста <17 лет), предыдущая операция (открытая или лапароскопическая) для лечения варикоцеле и наличие общих противопоказаний к интервенционным рентгенологическим процедурам (аллергия на контрастное вещество, проблемы с гемостазом и т.д.). В исследование были включены только пациенты с левосторонним варикоцеле III степени (видимым без пальпации в соответствии с классификацией Дубина-Амелара). Анализ спермы (количество сперматозоидов, подвижность, жизнеспособность, процент нормальных сперматозоидов и морфология головки сперматозоида) был выполнен до эмболизации и через 4-6 месяцев после процедуры. Ультразвуковое доплерографическое исследование варикоцеле также проводилось до лечения и через 3-6 месяцев после эмболизации. Клиническое наблюдение за 145 пациентами лечащим урологом проводилось через 3, 6 и 12 месяцев (средний период наблюдения 12 месяцев). Рецидив варикоцеле зафиксирован у 9 (6,2%) пациентов. Больные были разделены на 3 группы: 36 (25%) пациентам (1 группа) была успешно проведена эмболизация по поводу сильной боли (орхалгии), 42 (29%) больным (2 группа) – по поводу бесплодия и 67 (46%) пациентам (3 группа) – по поводу легкой и умеренной боли с сопутствующим нарушением показателей спермы. В 1 группе все пациенты сообщили об уменьшении боли через неделю (100%). У 69% (n=29) второй группы больных после эмболизации по поводу бесплодия наблюдалось улучшение показателей спермы, потомство появилось у 14 (33%) пациентов. Наконец, в последней 3 группе больных после эмболизации по поводу легкой и умеренной боли с сопутствующим нарушением показателей спермы результаты были следующими: 66 (98,5%) пациентов сообщили об уменьшении боли и у 64 (95,5%) больных наблюдалось улучшение показателей спермы [16].

В другом исследовании представлен 10-летний опыт эмболизации у детей: 40 больных (средний возраст 15 лет) были направлены по поводу левостороннего симптомного варикоцеле. Технический успех эмболизации был достигнут в 36 (90%) случаях, у 4 пациентов не удалось катетеризировать яичковую вену. Для эмболизации использовали платиновые спирали и склерозант. Не было интра- и послеоперационных осложнений, в 33 (92%) из 36 наблюдений отмечен благоприятный отдаленный

результат. У 3 (8%) пациентов был диагностирован рецидив [18].

В статье авторов от 2017 года [8] сравнивалась эффективность эмболизации клеем и спиралями: 129 процедур, 26 (20%) операций провели с помощью клея и 103 (80%) с использованием спиралей. Технический успех составил 100% и 99% соответственно. В обеих группах отмечалось уменьшение болей в мошонке и улучшение показателей спермы. Частота рецидивов составила 11,5% (n=3) при использовании клея и 5,8% (n=6) при использовании спиралей ($P=0,4000$). Время процедуры было значительно короче при использовании клея ($P=0,0054$) [10].

Интервенционными радиологами из Оксфорда в 2018 году представлен систематический обзор, включающий 30 клинических исследований (23 ретроспективных и 7 проспективных) с 3505 пациентами. Авторы оценивали безопасность и эффективность различных эмболизирующих агентов: только спиралей [898 пациентов, рецидив у 9,1% (n=81)], спиралей в сочетании со склерозантами [1628 больных, рецидив у 8,4% (n=143)], только склерозантов или клея [252 случая, рецидив у 4% (n=10)]. Технический успех во всех группах составил 92%. [15].

В 2015 году интервенционные радиологи из Польши описали свой опыт транскатетерной эмболизации рецидива варикоцеле после хирургического вмешательства. В период с 2006 по 2013 год были обследованы (включая флебографию) 33 пациента: у 31 больного подтверждена несостоятельность яичковых вен или вен, дренирующих варикоцеле, после неудачного хирургического вмешательства. Наиболее частой флебографической находкой было удвоение гонадной вены (в 66% случаев). Технический успех эмболизации был достигнут во всех случаях (n=31). Серьезных осложнений не наблюдалось [12].

В двух исследованиях [Mazzoni G., 2002, J. Kim, 2012] проводили оценку эмболизации семенных вен с последующим лечением рецидива. В первое [Mazzoni G., 2002,] вошли 53 пациента с рецидивом варикоцеле, 46 – слева, 7 – билатерально. Пациентам была выполнена антеградная склеротерапия (при наличии двустороннего рецидива выполнялась билатеральная склеротерапия). Период наблюдения – 6 месяцев. У 2 (4%) из 49 пациентов выявлен повторный рецидив. По мнению этих авторов, антеградную склеротерапию следует использовать как метод выбора при лечении рецидива в случае наличия окклюзии внутренней семенной вены различной этиологии (в том числе и ятрогенной, при неудачной ретроградной эмболизации). Второе исследование [J. Kim, 2012] включало в себя 28 пациентов с рецидивом после лапароскопической, ретроперитонеальной или макроспической ингвинальной техники варикоцелэктомии. Методом коррекции была выбрана транскатетерная эмболизация, которую не удалось выполнить в 2 (7%) случаях. Послеоперационное наблюдение длилось 195 дней. За одним пациентом наблюдение было невозможно. Из оставшихся 25 случаев в 80% наступило полное

устранение рецидива, в 16% частичное с клиническим улучшением, в 4% эффекта не было [2].

Лапароскопическая варикоцелэктомия является одним из методов выбора при оперативном лечении варикоцеле, однако существует мнение, что эта методика может быть менее эффективной при устранении орхалгии по сравнению с другими методами, так как не позволяет лигировать *vena spermatica externa* [13, 14].

В проспективном исследовании W. Hsiao и соавт. [11] было показано, что микрохирургическое лигирование вен семенного канатика сопровождалось увеличением концентрации тестостерона в крови. Пациенты, участвовавшие в исследовании, были разделены на 3 возрастные группы – до 30 лет, от 30 до 39 лет и старше 40 лет: во всех группах отме-

чено увеличение концентрации тестостерона в крови на 136, 133 и 110 нг/дл соответственно [11].

По мнению большинства авторов, основными причинами рецидива после коррекции варикоцеле являются: пропущенные ветви яичковой вены, двустороннее варикоцеле, синдром Мэя-Тёрнера. Эндovasкулярная эмболизация с флебографией левой наружной подвздошной вены, притоков внутренних подвздошных вен и правой яичковой вены позволяет за счет ангиографического контроля уменьшить частоту рецидивов после оперативного вмешательства. Частота возникновения рецидива после эндovasкулярной коррекции варикоцеле представлена в таблице.

Таблица

Частота рецидива варикоцеле после эндovasкулярных вмешательств

Авторы научных статей	Общее количество пациентов	Частота рецидива варикоцеле
Perdikakis et al., 2018 [3].	153	9 (6,3%)
Wong et al., 2022 [4].	36	3 (10,8%)
Bilreiro et al., 2017[5].	103	5 (5,15%)
Makris et al., 2018 [6].	3505	253(7,23%)
Jargiello et al., 2015 [7].	31	?
Mazzoni G.,2002 [10]	49	2(0,8%)

Заключение

Из приведенных данных литературы логично вытекает, что:

- рентгенэндovasкулярная коррекция рецидива варикоцелэктомии является эффективным (частота успеха от 90% до 100%) и безопасным методом лечения этого осложнения;

- использование различных методик коррекции (спирали, клей, склерозанты+спирали) дают сопоставимые результаты;

- повторный рецидив после рентгенэндovasкулярной коррекции возможен (в среднем в 6% случаев), что диктует необходимость ангиографического контроля с детальной оценкой венозного кровотока малого таза во время первичного вмешательства.

Литература

1. Байчоров Э. Х., Панченко Р. И. Варикоцеле как фактор нарушения сперматогенеза и снижения мужской фертильности // Астраханский медицинский журнал. 2023. Т. 18, № 1. С. 6–16.
2. Гаврилов Е. В., Мелинковская Н. Г., Горячев В. А. Рецидив варикоцеле: частота возникновения, причины и методы коррекции // Вестник СМУСЧО. 2019. №4 (27). С.16-23.
3. Гусниев Н. М. Хирургическое лечение атероматоза мошонки // Вестник ДГМА. 2019. № 2 (31). С.47-48.
4. Котов С. В., Корочкин Н. Д., Клименко А. А. Рецидивное варикоцеле // Вестник урологии. 2021. Т. 9 (2). С. 132-141.
5. Олефир Ю. В., Ефремов Е. А., Родионов М. А., Живулько А. Р., Попов Д. М., Монаков Д. М., Фаниев М. В. Клиническое значение варикоцелэктомии: обзор литературы // Андрология и генитальная хирургия. 2023. Т. 24 (2). С. 49-57.

6. Петроченков Е.В., Ростовская В.В. История хирургии варикоцеле // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2018. Т. 8 (4). С. 88–96.
7. Сорокина Т. М., Андреева М. В., Черных В. Б., Курило Л. Ф. Варикоцеле как одна из причин снижения мужской фертильности // Андрология и генитальная хирургия. 2019. Т. 20 (3). С. 27-35.
8. Чепуров А. К., Кривобородов Г. Г., Мамаев И. Э., Пронкин Е. А. Лапароскопические операции в лечении варикоцеле // Вестник Российского государственного медицинского университета. 2009 № 5. С. 68-73.
9. Ahlberg N. E., Bartley O., Chidekel N., Frijsen A. Phlebography in varicocele scroti // Acta Radiol. 1966. N. 4. P. 517–528.
10. Bilreiro C., Donato P., Costa J. F., Agostinho A., Carvalheiro V., Caseiro-Alves F. Varicocele embolization with glue and coils: A single center experience. Diagn Interv Imaging. 2017. V. 98 (7-8). P. 529-534.
11. Hsiao W., Rosoff J. S., Pale J. R. et al. Older age is associated with similar improvements in semen parameters and testosterone after subinguinal microsurgical varicocelelectomy // J. Urol. 2011. V. 185 (2). P. 620–5.
12. Jargiello T., Drelich-Zbroja A., Falkowski A., Sojka M., Pyra K., Szczerbo-Trojanowska M. Endovascular transcatheter embolization of recurrent postsurgical varicocele: anatomic reasons for surgical failure // Acta Radiol. 2015. V. 56 (1). P. 63-69.
13. Karademir K., Senkul T., Baykal K. et al. Evaluation of the role of varicocelelectomy including external spermatic vein ligation in patients with scrotal pain // Int. J. Urol. 2005. V. 12 (5). P. 484–488.
14. Maghraby H. A. Laparoscopic varicocelelectomy for painful varicoceles: merits and outcomes // J. Endourol. 2002. V. 16 (2). P. 107–110.
15. Makris G. C., Efthymiou E., Little M., Boardman P., Anthony S., Uberoi R., Tapping C. Safety and effectiveness of the different types of embolic materials for the treatment of testicular varicoceles: a systematic review // Br. J. Radiol. 2018. V. 91 (1088). P. 20170445.

16. Perdikakis E., Fezoulidis I., Tzortzis V., Rountas C. Varicocele embolization: Anatomical variations of the left internal spermatic vein and endovascular treatment with different types of coils // *Diagn. Interv. Imaging*. 2018. V. 99(10). P. 599-607.
17. Sze D. Y., Kao J. S., Frisoli J. K., McCallum S. W., Kennedy W. A., Razavi M. K. Persistent and recurrent postsurgical varicoceles: venographic anatomy and treatment with N-butyl cyanoacrylate embolization // *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2008. V. 19 (4). P.5395-45.
18. Wong S., Vigneswaran G., Maclean D., Bryant T., Hacking N., Maher B., Somani B., Manoharan S., Brownlee E., Griffin S., Modi S. 10-year experience of Paediatric varicocele embolization in a tertiary centre with long-term follow-up // *J. Pediatr. Urol.* 2022. V. 18(2). P. 113.e1-113.e6.
13. Karademir K., Senkul T., Baykal K. et al. Evaluation of the role of varicocelectomy including external spermatic vein ligation in patients with scrotal pain // *Int. J. Urol.* 2005. V. 12 (5). P. 484-488.
14. Maghraby H. A. Laparoscopic varicocelectomy for painful varicoceles: merits and outcomes // *J. Endourol.* 2002. V. 16 (2). P. 107-110.
15. Makris G. C., Efthymiou E., Little M., Boardman P., Anthony S., Uberoi R., Tapping C. Safety and effectiveness of the different types of embolic materials for the treatment of testicular varicoceles: a systematic review // *Br. J. Radiol.* 2018. V. 91 (1088). P. 20170445.
16. Perdikakis E., Fezoulidis I., Tzortzis V., Rountas C. Varicocele embolization: Anatomical variations of the left internal spermatic vein and endovascular treatment with different types of coils // *Diagn. Interv. Imaging*. 2018. V. 99(10). P. 599-607.

References

1. Bajchorov E. H., Panchenko R. I. Varikocele kak faktor narusheniya spermatogeneza i snizheniya muzhskoj fertilit'nosti [Varicocele as a factor in impaired spermatogenesis and decreased male fertility] // *Astrahanskij medicinskij zhurnal*. 2023. T. 18, № 1. S. 6-16.
2. Gavrilov E. V., Melinkovskaya N. G., Goryachev V. A. Recidiv varikocele: chastota vozniknoveniya, prichiny i metody korrekcii [Recurrence of varicocele: frequency of occurrence, causes and methods of correction] // *Vestnik SMUSChO*. 2019. №4 (27). S.16-23.
3. Gusniyev N. M. Khirurgicheskoye lecheniye ateromatoza moshonki [Surgical treatment of atheromatosis of the scrotum] // *Vestnik DGMA*. 2019. № 2 (31). S.47-48.
4. Kotov S. V., Korochkin N. D., Klimenko A. A. Recidivnoe varikocele [Recurrent varicocele] // *Vestnik urologii*. 2021. T. 9 (2). S. 132-141.
5. Olefir Yu. V., Efremov E. A., Rodionov M. A., Zhivul'ko A. R., Popov D. M., Monakov D. M., Faniev M. V. Klinicheskoe znachenie varikocelektomii: obzor literatury [Clinical significance of varicocelectomy: literature review] // *Andrologiya i genital'naya hirurgiya*. 2023. T. 24 (2). S. 49-57.
6. Petrochenkov E.V., Rostovskaya V.V. Istoriya hirurgii varikocele [History of varicocele surgery] // *Rossiiskij vestnik detskoj hirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2018. T. 8 (4). S. 88-96.
7. Sorokina T. M., Andreeva M. V., Chernyh V. B., Kurilo L. F. Varikocele kak odna iz prichin snizheniya muzhskoj fertilit'nosti [Varicocele as one of the reasons for decreased male fertility] // *Andrologiya i genital'naya hirurgiya*. 2019. T. 20 (3). S. 27-35.
8. Chepurov A. K., Krivoborodov G. G., Mamaev I. E., Pronkin E. A. Laparoskopicheskie operacii v lechenii varikocele [Laparoscopic operations in the treatment of varicocele] // *Vestnik Rossijskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2009. № 5. S. 68-73.
9. Ahlberg N. E., Bartley O., Chidekel N., Frijesson A. Phlebography in varicocele scroti // *Acta Radiol.* 1966. N. 4. P. 517-528.
10. Bilreiro C., Donato P., Costa J. F., Agostinho A., Carvalheiro V., Caseiro-Alves F. Varicocele embolization with glue and coils: A single center experience. *Diagn Interv Imaging*. 2017. V. 98 (7-8). P. 529-534.
11. Hsiao W., Rosoff J. S., Pale J. R. et al. Older age is associated with similar improvements in semen parameters and testosterone after subinguinal microsurgical varicocelectomy // *J. Urol.* 2011. V. 185 (2). P. 620-625.
12. Jargiello T., Drelich-Zbroja A., Falkowski A., Sojka M., Pyra K., Szczerbo-Trojanowska M. Endovascular transcatheter embolization of recurrent postsurgical varicocele: anatomic reasons for surgical failure // *Acta Radiol.* 2015. V. 56 (1). P. 63-69.

Сведения о соавторах:

Махачев Осман Абдулмаликович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель по научно-исследовательской работе и внедрению новых технологий Дагестанского центра кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии.

Адрес: Кумторкалинский район, с. Коркмаскала, ул. Р. Аскерханова, 1.

E-mail: dagcardiocenter@mail.ru.

Тел.: +7 8722 510007.

Абасов Физули Ханахмедович – рентгенэндоваскулярный хирург, заместитель главного врача по лечебной части Дагестанского центра кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии.

Адрес: Кумторкалинский район, с. Коркмаскала, ул. Р. Аскерханова, 1.

E-mail: fizuli.abasov@yandex.ru.

Тел.: 8 928 8726278.

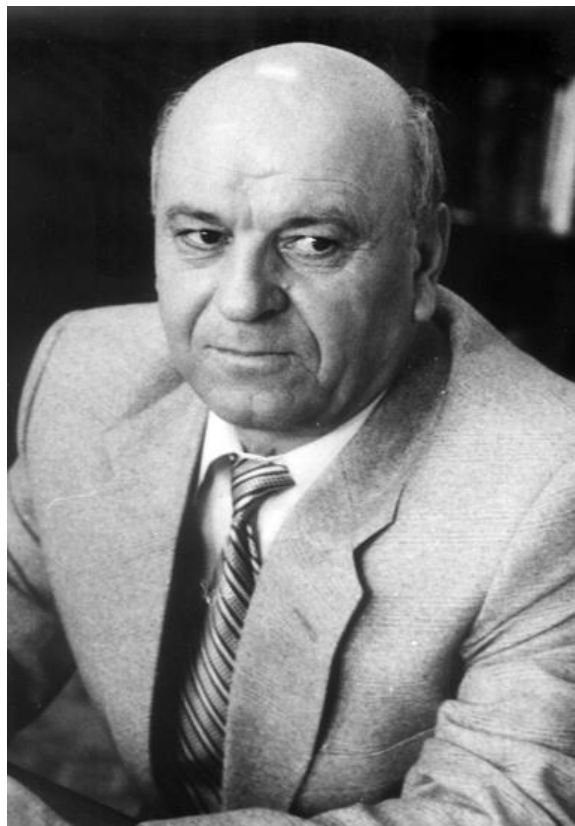
Гаджиев Дибирдада Пазлуевич – кандидат медицинских наук, главный врач ГБУ РД «Республиканский урологический центр».

Адрес: г. Махачкала, ул. Ахмеда Магомедова, 2 а.

E-mail: gadzhiev-dibir@mail.ru.

Тел.: 8 928 8337988.

К 85-летию профессора Сафарова Сахрудина Юсуповича



Сахрудин Юсупович Сафаров родился 23 января 1939 года в селении Миатли Казбековского района ДАССР. 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 1973г. работал заведующим хирургическим отделением Кизилюртовской ЦРБ. Параллельно с практической хирургической работой Сахрудин Юсупович занимался и научной работой, проводил экспериментальные исследования, собирал и анализировал полученные результаты. В 1971г. Сафаров С.Ю. защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Материалы к изучению свёртываемости крови при спленопатиях и спленэктомиях».

В 1974 г. 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 экспе-

риментально-клинические исследования по экстракорпоральному подключению донорской селезёнки больным с хирургическим сепсисом. Проведенные экспериментальные исследования показали, что селезенка свиньи элиминирует из крови 85-90% микробов всех видов. Ученый Совет Минздрава СССР после доклада С. Сафарова о полученных результатах констатировал: «...результаты проведенных экспериментов обнадеживающие, аналог подключения целой донорской селезенки септическому больному в мире не имеется, и потому данная новация претендует стать пионерской». Апробация метода на 106 больных с перитонеальным сепсисом показала, что селезенка, как биологический фильтр, способна на 88% очистить кровь септического больного. Это было новое слово и эффективное направление в лечение тяжелых септических больных.

В 1986 году С.Ю. Сафаров в Ростовском госмедуниверситете успешно защитил докторскую диссертацию на тему: «Экстракорпоральное подключение донорской селезёнки при лечении хирургической инфекции». Его осязаемые результаты опровергли веками устоявшиеся мифы о селезенке, как о «лишнем органе», «ошибке природы», «органе смеха». Свой метод, названный «Спленисорбцией» автор внедрил в Москве, Ленинграде и еще в 12 крупных городах. Совершенствуя метод «Спленисорбции», 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 медикопрофилактического факультетов ДГМИ, руководимой проф. С.Д. Атаевым. На этой кафедре в 1988 г. С.Ю.Сафаров был избран профессором. Проф. С.Ю.Сафаров и в настоящее время продолжает активно работать на кафедре, руководит научной работой молодых хирургов, он является ответственным за научно-исследовательскую работу на кафедре, руководит также студенческим научным кружком кафедры. 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 «Хирурги-

ческая 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».

Проф. 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». Кроме чисто научных статей и хирургических монографий («Биогемосорбция путём экстракорпорального подключения донорской селезёнки», «Хирургия селезёнки», «Детоксикация организма донорской селезёнкой»), из-под его пера вышли такие научно-популярные издания, как «Чудо природы – человек», «Занимательная энциклопедия человека», «С головы до пят».

Проф.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 рационализатор РД» (2011), а также Почётной грамотой Министра здравоохранения РФ (2007), медалью «За заслуги перед Дагестанским госмедуниверситетом» (2018). Проф. 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 профессионального долголетия.

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 для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по следующим научным специальностям: 3.1.4. – Акушерство и гинекология (медицинские науки), 3.1.18. – Внутренние болезни (медицинские науки), 3.1.21. – Педиатрия (медицинские науки), 3.1.22. – Инфекционные болезни (медицинские науки), 3.1.9. – 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 полутоновые иллюстрации (фото-снимки, 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 авторах 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, ул. А. Алиева, 1., к. 6. Редакция журнала «Вестник Дагестанской государственной медицинской академии».

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 18.03.2024 г. Формат 60x84 1/8
Усл.п.л. 10,5. Тираж 2000 экз. Гарнитура "Arial".
Печать офсетная. Бумага мелованная. Заказ №1514.

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-a1@yandex.ru