

ISSN 2226-4396

ВЕСТНИК

Дагестанской государственной медицинской АКАДЕМИИ



ДАГЕСТАНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ОСНОВАНА В 1932 ГОДУ.

2021 № 2(39)

**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:

Д.А. Шихнебиев, д.м.н., проф.

Зав. редакцией: Н.Т.Рагимова

Научный редактор:

И.Г. Ахмедов, д.м.н., доцент

Ответственный редактор:

С.А. Магомедова, к.м.н., доцент

Ответственный за рекламу:

С.З. Османов

Перевод: С.Ш. Заирбекова

Технические редакторы:

З.И. Гусейнова, У.С. Алибекова,

З.У. Мусаева

Цена свободная

Тираж: 2000 экз.

Дата выхода в свет: 23.06.2021 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: vestnikdagma@yandex.ru

Web-page: vestnikdagma.ru

**ВЕСТНИК
ДАГЕСТАНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ
МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ, № 2 (39), 2021**

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

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

Х.М. ГАЛИМЗЯНОВ, д.м.н., проф.
(Астрахань, Россия)

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

К.Г. ГУРЕВИЧ, д.м.н., проф.
(Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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)

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

Н.Р. МОЛЛАЕВА, д.м.н., доцент
(Махачкала, Россия)

М.С. МУСУРАЛИЕВ, д.м.н., проф.
(Бишкек, Кыргызстан)

Н.С.-М. ОМАРОВ, д.м.н., проф.
(Махачкала, Россия)

Т.О. ОМУРБЕКОВ, д.м.н., проф.
(Бишкек, Кыргызстан)

А.О. ОСМАНОВ, д.м.н., проф.
(Махачкала, Россия)

Л.Я. ПЛАХТИЙ, д.м.н., проф.
(Владикавказ, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

Ю.М. АМБАЛОВ, д.м.н., проф. (Ставрополь, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Д.Г. ИОСЕЛИАНИ, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН
(Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

С.-М.А. ОМАРОВ, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН
(Махачкала, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

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

Содержание

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ	
Ассоциации показателей болевого синдрома при ревматоидном артрите с морфофункциональными параметрами миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью А.С. Анкудинов, А.Н. Калягин.....	5
ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ	
Клиническая характеристика лихорадки Западного Нила у госпитализированных больных Краснодарского края Л.И. Жукова, В.Н. Городин, А.В. Нежурин, А.А. Ванюков.....	10
ХИРУРГИЯ	
Эфферентные методы в комплексном лечении синдрома диабетической стопы, осложненной эндогенной интоксикацией (анализ серии наблюдений) М.А. Алиев, С.Ю. Сафаров, М.С. Магомедов, С.Р. Рабаданова.....	16
Транскатетерная имплантация аортального клапана и ее основные осложнения О.П. Лукин, Д.В. Белов, Н.С. Поповцев, Н.А. Поповцева.....	23
СТОМАТОЛОГИЯ	
Изменение гигиенических и пародонтальных индексов на этапах протезирования на имплантатах А.А. Ремизова, З.У. Сакаева, Ю.И. Тиньгаева.....	27
СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ	
Клинический случай гемолитической анемии, обусловленной дефицитом активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы у ребенка Н.А. Белых, И.В. Пизнюр, Н.А. Аникеева, А.В. Захарова.....	35
Синдром DEL 18q у девочки-подростка 16 лет (обзор литературы с описанием клинического случая полиморфий и диагностических «коллизий») М.А. Кузнецова, Н.И. Зрячкин, Т.В. Елизарова, Ю.А. Царева, Г.В. Зайцева, Н.П. Ивченкова.....	39
К вопросу диагностики ДВС-синдрома при COVID-19 Д.А. Омарова, С.Н. Маммаев, А.М. Каримова.....	48
В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ	
Синдром Кавасаки: алгоритм диагностики в практике педиатра А.В. Бурлуцкая, В.Е. Триль.....	54
Острый рассеянный энцефаломиелит В.А. Куташов, О.В. Ульянова, Л.А. Куташова, Д.В. Куташов.....	61
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
Ультразвуковые технологии для анестезиологов-реаниматологов: настоящее и будущее Т.П. Булач, А.А. Абусуев, А.Ш. Асельдерова, И.Ю. Лукьянова.....	67
Современные представления о физиологии лимфаденоидного глоточного кольца и роли неинфекционной (атопической) аллергии в патогенезе хронического тонзиллита Г.А. Гаджимирзаев, Р.Г. Гаджимирзаева.....	74
Современные возможности лечения фето-фетального трансфузионного синдрома И. М.-Б. Оздоева, Ю.А. Петров, А.Д. Купина.....	78
ХРОНИКА	
Слово о гениальном враче и ученом Гаврииле Абрамовиче Илизарове.....	85
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	89

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

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

Published quarterly since 2011

Territory distribution:

Russian Federation

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

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

Executive Secretary:

D. A. Chikhnebiev, MD, prof.

Head of Editorial: N.T. Ragimova

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

Executic editor: S.A. Magomedova, assoc.

Responsible for advertising:

S.Z. Osmanov

Translation: S.Sh. Zairbekova

Technical Editors:

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

Z.U. Musaeva

Price: free

Circulation: 2,000 cop.

Date of publication: 23.06.2021

Index Catalog of Russian press

"Mail of Russia": 51399

"The Russian Press": 70144

«Rosprint»: 70825

Editorial office and publisher address:

Lenin sq., 1

367000, Russia, Makhachkala, DSMU

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

8(8722) 67-49-03

Fax: 8(8722) 67-49-03

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

We take no responsibility for the content of

advertising material, correct address data.

Reprints of texts and images prohibited

without written permission edition.

E-mail: vestnikdgma@yandex.ru

Web-page: vestnikdgma.ru

BULLETIN OF DAGESTAN STATE MEDICAL ACADEMY, № 2 (39), 2021

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

DEPUTY EDITOR – PROFESSOR N.U. Chamsutdinov

EDITORIAL BOARD

A.-G. Aliyev, MD, Prof.
(Makhachkala, Russia)
A.M. Aliskandiev, MD, Prof.
(Makhachkala, Russia)
G.R. Askerkhanov, MD, Prof.
(Makhachkala, Russia)
N.I. Brico, MD, Prof.
(Moscow, Russia)
S.A. Bulgakov, MD, Prof.
(Moscow, Russia)
M.D. Dibirow, MD, Prof.
(Moscow, Russia)
O.M. Drapkina, MD, Prof.
(Moscow, Russia)
A.E. Esedova, MD, Prof.
(Makhachkala, Russia)
Kh.M. Galimzyanov, MD,
Prof. (Astrakhan, Russia)
R.M. Gaziyeu, MD, Prof.
(Makhachkala, Russia)
V.N. Gorodin, MD, ass. Prof.
(Krasnodar, Russia)
K.G. Gurevich, MD, Prof.
(Moscow, Russia)
A.M. Idarmachev, MD, Prof.
(Makhachkala, Russia)
M.I. Ismailov, MD Prof.
(Makhachkala, Russia)
M.R. Ivanova, MD, Prof.
(Nalchik, Russia)
S.M. Karpov, MD, Prof.
(Stavropol, Russia)
N. A.-O. Kasumov, MD, Prof.
(Baku, Azerbaijan)
A.A. Khadartsev, MD, Prof.
(Tula, Russia)
M.A. Khamidov, MD, Prof.
(Makhachkala, Russia)
V.I. Kozlovsky, MD, Prof.
(Vitebsk, Belarus)
S.M. Mamatov, MD, Prof.
(Bishkek, Kyrgyzstan)
S.N. Mammaev, MD, Prof.
(Makhachkala, Russia)
A.T. Mansharipova MD, Prof.
(Almaty, Kazakhstan)
K.A. Masuev, MD, Prof.
(Makhachkala, Russia)
I.V. Mayev, MD, Prof.
(Moscow, Russia)
N.R. Mollayeva, MD, Prof.
(Makhachkala, Russia)
M.S. Musuraliev, MD, Prof.
(Kyrgyzstan, Bishkek)
N.S.-M. Omarov, MD, Prof.
(Makhachkala, Russia)
T.O. Omurbekov, MD, Prof.
(Bishkek, Kyrgyzstan)

A.O. Osmanov, MD, Prof.
(Makhachkala, Russia)
L.Ya. Plahty, MD, Prof.
(Vkadikavkaz, Russia)
I.M. Rasulov, MD, ass. Prof.
(Makhachkala, Russia)
M.Z. Saidov, MD, Prof.
(Makhachkala, Russia)
A.A. Spassky, MD, ass. Prof.
(Moscow, Russia)
Sh.R. Sultonov, MD, Prof.
(Tajikistan, Dushanbe)
Z.M. Zainudinov, MD, Prof.
(Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

S.I. Abakarov, MD, Prof. (Moscow, Russia)
A.A. Abdullayev, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)
Z.A. Abusuyeva, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)
R.M.-O. Agayev, MD, Prof. (Baku, Azerbaijan)
S.Sh. Akhmedkhanov, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)
G.D. Akhmedov, MD, Prof. (Moscow, Russia)
B.G. Alekryan, MD, Prof. (Moscow, Russia)
P.M. Aliyeva, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)
E.Sh. Alymbaev, MD, Prof. (Bishkek, Kyrgyzstan)
Yu.M. Ambalov, MD, Prof. (Rostov-on-Don, Russia)
S.D. Arutyunov, MD, Prof. (Moscow, Russia)
A.V. Averyanov, MD, Prof. (Moscow, Russia)
S.M. Bezrodnova, MD, Prof. (Stavropol, Russia)
M.F. Cherkasov, MD, Prof. (Rostov-on-Don, Russia)
S.I. Emelyanov, MD, Prof. (Moscow, Russia)
E.M. Esedov, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)
A.A. Eyubova, MD, Prof. (Baku, Azerbaijan)
G.A. Gadzhimirzaev, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)
R.S. Gadzhiiyev, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)
N.F. Gerasimenko, MD, Prof. (Moscow, Russia)
G.K. Guseynov, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)
D.G. Ioseliani, MD, Prof. (Moscow, Russia)
A.M. Khadzibayev, MD, Prof. (Tashkent, Uzbekistan)
M.T. Kudaev, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)
M.M. Magomedov, MD, Prof. (Moscow, Russia)
A.G. Magomedov, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)
O.A. Makhachev, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)
M.Yu. Marzhokhova, MD, Prof. (Nalchik, Russia)
M.N. Medzhidov, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)
R.T. Medzhidov, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)
S.-M.A. Omarov, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)
D.G. Saidbegov, MD, Prof. (Rome, Italy)
M.Sh. Shamkhalova, MD, Prof. (Moscow, Russia)
V.N. Tsarev, MD, Prof. (Moscow, Russia)
S.A. Varzin, MD, Prof. (St. Petersburg, Russia)
N.D. Yushchuk, MD, Prof. (Moscow, Russia)
Ya.Z. Zaidieva, MD, Prof. (Moscow, Russia)

FOUNDER AND PUBLISHER

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

Contents

INTERNAL MEDICINE	
Associations of indicators of pain syndrome in rheumatoid arthritis with morphological and functional parameters of the myocardium in patients with chronic heart failure A.S. Ankudinov, A.N. Kalyagin.....	5
INFECTIOUS DISEASES	
Clinical characteristics of West Nile fever in hospitalized patients of the Krasnodar Territory L.I. Zhukova, V.N. Gorodin, A.V. Nezhurin, A.A. Vanyukov.....	10
SURGERY	
Efferent methods in the complex treatment of diabetic foot syndrome, complicated endogenous intoxication (analysis of a series of observations) M.A. Aliyev, S.Yu. Safarov, M.S. Magomedov, S.R. Rabadanova.....	16
Transcatheter aortic valve implantation and its main complications O.P. Lukin, D.V. Belov, N.S. Popovcev, N.A. Popovceva.....	23
DENTISTRY	
Changes in hygienic and periodontal indices at the stages of prosthetics on implants A.A. Remizova, Z.U. Sakaeva, Yu.I. Tingaeva.....	27
CASE STUDY	
Case of hemolytic anemia caused by glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in child N.A. Belykh, I.V. Piznyur, N.A. Anikeeva, A.V. Zakharova.....	35
DEL 18q syndrome in a 16-year-old adolescent girl (literature review describing a clinical case of polymorphs and diagnostic "collisions") M. A. Kuznetsova, N. I. Zryachkin, T. V. Elizarova, Yu. A. Tsareva, G. V. Zaitseva, N. P. Ivchenkova.....	39
On the diagnosis of ICS syndrome in COVID-19 D.A. Omarova, S.N. Mammaev, A.M. Karimova.....	48
TO HELP A PRACTITIONER	
Kawasaki Syndrome: a diagnostic algorithm in the practice of a pediatrician A.V. Burlutskaya, V.E. Tril.....	54
Acute distributed encephalomyelitis V.A. Kutashov, O.V. Ulyanova, L.A. Kutashova, D.V. Kutashov	61
LITERATURE REVIEW	
Ultrasound technologies for anesthesiologists-resuscitators: present and future T.P. Bulach, A.A. Abusuev, A.Sh. Aselderova, I.Yu. Lukyanova.....	67
Current understanding of the physiology of the lymphadenoid pharyngeal ring and the role of non-infectious (atopic) allergy in the pathogenesis of chronic tonsillitis G.A. Gadzhimirzaev, R.G. Gadzhimirzaeva	74
Modern opportunities for twin-to-twin transfusion syndrome treatment I. M.-B. Ozdoeva, Yu.A. Petrov, A.D. Kupina.....	78
CHRONICLE	
A word about the genius doctor and scientist Gavriil Abramovich Ilizarov.....	85
INSTRUCTIONS FOR AUTHORS	89

УДК 616.12-008.46-06.616.72-002.77-07

Ассоциации показателей болевого синдрома при ревматоидном артрите с морфофункциональными параметрами миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью**А.С. Анкудинов, А.Н. Калягин**

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Резюме

Обследовано 274 пациента с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), из которых 134 с ревматоидным артритом. Оценены морфофункциональные параметры миокарда, а также их возможные ассоциации с показателями выраженности болевого синдрома. Выявлены статистически значимые ассоциации визуальной аналоговой шкалы боли с предсердным натрийуретическим пептидом ($r = 0,12$; $p = 0,03$) и фракцией выброса левого желудочка ($r = 0,09$; $p = 0,02$), а также показателя Body pain с фракцией выброса левого желудочка ($p = 0,4$; $r = 0,02$) и индексом массы миокарда левого желудочка ($r = 0,2$; $p = 0,01$). Установлено, что по мере ухудшения морфофункциональных параметров миокарда на фоне болевого синдрома в данной группе пациентов возможен повышенный риск декомпенсации ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, болевой синдром, миокард левого желудочка, декомпенсация, ревматоидный артрит.

Associations of indicators of pain syndrome in rheumatoid arthritis with morphological and functional parameters of the myocardium in patients with chronic heart failure**A.S. Ankudinov, A.N. Kalyagin**

FSBEI HE "Irkutsk State Medical University" MH RF

Summary

We examined 274 patients with chronic heart failure (CHF), of which 134 with rheumatoid arthritis. The morphological and functional parameters of the myocardium were assessed, as well as their possible associations with indicators of the severity of pain syndrome. Statistically significant associations of the visual analogue pain scale with atrial natriuretic peptide ($r = 0.12$; $p = 0.03$) and left ventricular ejection fraction ($r = 0.09$; $p = 0.02$), as well as Body pain index with left ventricular ejection fraction ($p = 0.4$; $r = 0.02$) and left ventricular myocardial mass index ($r = 0.2$; $p = 0.01$). It was found that as the morphological and functional parameters of the myocardium deteriorate against the background of pain syndrome, an increased risk of CHF decompensation is possible in this group of patients.

Key words: chronic heart failure, pain syndrome, left ventricular myocardium, decompensation, rheumatoid arthritis.

Введение

Рост числа пациентов с хронической патологией наблюдается во всем мире. Сочетание двух и более заболеваний у одного пациента, связанных между собой патогенетическими механизмами и/или совпадающими по времени возникновения, в научной литературе обозначается термином «коморбидность». В современной клинической медицине и практическом здравоохранении данная проблема занимает особую позицию. Одна из главных причин, объясняющих данное явление, – увеличение продолжительности жизни населения в целом, что обусловлено достижениями современной медицины. Однако данный феномен неизбежно приводит к росту числа госпитализаций по поводу обострения основного заболевания, а также сопряженных с ним патологий. Наиболее высокая частота коморбидных ассоциаций встречается у пациентов с сердечно-

сосудистыми, эндокринными и ревматическими заболеваниями. Стоит отдельно выделить хроническую сердечную недостаточность (ХСН), как исход ишемической болезни сердца (ИБС) и гипертонической болезни (ГБ), занимающая одну из лидирующих позиций в причине стойкой нетрудоспособности и инвалидизации населения [3, 6]. Современным и актуальным направлением в данной области является изучение особенностей течения ХСН на фоне заболеваний опорно-двигательного аппарата.

В первую очередь актуальность обусловлена выраженными изменениями в течении ХСН на фоне хронического болевого синдрома и воспаления. Среди каскада иммунологических реакций прежде всего стоит выделить прогрессирование атеросклероза на фоне хронического воспалительного процесса, что, безусловно, негативно влияет на риск декомпенсации сердечной недостаточности. Данный механизм обусловлен прогрессирующей эндотелиальной недостаточностью и морфофункциональными изменениями миокарда за счет постоянной выработки различных провоспалительных цитокинов и медиаторов, таких как интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли альфа и С-реактивный белок. Пациенты с данной ассоциацией имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых событий [2].

Для корреспонденции:

Анкудинов Андрей Сергеевич – кандидат медицинских наук, доцент, докторант ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1.

Email: andruhin.box@ya.ru

Тел.: +7(3952)229933

Статья поступила 28.01.2021 г., принята к печати 17.05.2021 г.

Патологические процессы могут также приводить к изменениям в психологическом портрете человека, влияя на качество выполнения им своих социальных функций [1, 5]. Также стоит отметить актуальность изучения влияния болевого синдрома на изменение морфофункциональных параметров у пациентов с ХСН на фоне ревматоидного артрита (РА) [12]. Важно подчеркнуть, что последние несколько лет изменения параметров качества жизни, в частности, выраженность болевого синдрома, рассматриваются исследователями как факторы дестабилизации основного заболевания, что необходимо учитывать в терапии пациентов с такой патологией [7, 11].

Цель исследования: выявить возможные ассоциации показателей болевого синдрома при ревматоидном артрите с морфофункциональными параметрами миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Материал и методы

Исследование одномоментное, поперечное.

Для проведения исследования путем использования критериев включения и исключения сформирована выборка из 274 пациентов, проходивших амбулаторное наблюдение в ОГАУЗ «Иркутская городская клиническая больница №1, поликлиника №1» в период с марта по декабрь 2019 года. Все участники исследования – женщины.

Предварительно при включении в исследование с пациентами проводилось индивидуальное консультирование согласно этическим принципам, изложенным в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации пересмотра 2013 г.

Критерии включения в исследование.

1. Женщины в возрасте 50-70 лет.
2. ХСН, развившаяся в результате ИБС и/или ГБ.
3. ФК ХСН по NYHA I-II.
4. Наличие ревматоидного артрита, диагностированного по современным диагностическим критериям.

5. Высокая комплаентность пациента, подтвержденная анкетированием.

Критерии исключения.

1. Возраст до 50 и после 70 лет.
 2. ФК ХСН по NYHA III-IV.
 3. СКФ <30 мл/мин.
 4. Нарушения сердечного ритма.
 5. Сахарный диабет.
 6. Онкологические и другие тяжелые заболевания
- Из полученной выборки сформированы две группы: первая – 134 пациента с ХСН на фоне РА, вторая – 122 пациента с ХСН без РА.

Диагноз сердечной недостаточности был подтвержден с помощью клинических рекомендаций Общества специалистов по сердечно-сосудистой недостаточности, на основании симптомов, данных эхокардиографии и уровня NT-proBNP. Функциональный класс ХСН принявших участие в исследовании пациентов соответствовал I-II по NYHA [4].

Диагноз РА подтверждался при наличии составного синдрома, а также рентгенологических признаков РА. Активность заболевания и серологический тип устанавливались на основании Disease activity score calculator for rheumatoid arthritis (DAS28),

определение ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), С-реактивного белка (СРБ). [8, 5]. Рентгенологическая стадия РА включенных в исследование пациентов – I-III по Штейнбрökerу [10].

Для лечения ХСН применялись ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики и бета-блокаторы. Также использовались статины. Сравнимые группы пациентов были сопоставимы по характеру принимаемой терапии в отношении сердечной недостаточности. В исследуемой группе базисным противовоспалительным препаратом для лечения РА являлся метотрексат. Средняя дозировка в неделю составила 12,5 мг. Доля пациентов, принимавших метотрексат, в исследуемой группе составила 101 пациент (75%). Также использовалась фолиевая кислота в средней дозировке 5 мг в неделю. Не принимали метотрексат по причине развития побочных эффектов и/или индивидуальной непереносимости – 33 пациента (25%), которые получали лефлуномид в дозировке 20 мг в сутки. Дополнительно применялись нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (энтерально, парентерально, местно).

Для выполнения поставленной цели исследования оценивались морфофункциональные параметры: трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) и уровень предсердного натрийуретического пептида (NT-proBNP).

Выраженность болевого синдрома в группе ХСН и РА оценивалась с помощью визуально-аналоговой шкалы боли (ВАШ). В обеих группах проводилось анкетирование с помощью неспецифического стандартизированного опросника The Short Form-36 (SF-36).

Статистическая обработка проводилась с использованием программы STATISTICA 10.0. Оценка характера распределения данных производилась с помощью теста Колмогорова – Смирнова. Количественные данные, имеющие нормальное (Гауссово) распределение, были представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD). Данные, имеющие признаки, отличающиеся от нормального, представлены в виде медиан (Me) с указанием минимальных и максимальных значений. Статистическая значимость различий между изучаемыми группами оценена с помощью критерия Манна – Уитни. Оценка достоверности отличий относительных величин производилась с помощью z-критерия. Для установления наличия и силы взаимосвязи двух признаков использовался метод Пирсона при условии, что данные имеют нормальное распределение. При ненормальном характере распределения данных использовался метод ранговой корреляции Спирмена [9]. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез был равен $p = 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Клинико-демографическая характеристика исследованных пациентов представлена в таблицах 1 и 2.

Статистически значимых различий в демографических параметрах и симптомах ХСН выявлено не было.

Серологическая характеристика, а также показатели активности РА и выраженность болевого синдрома представлены в таблице 3.

Таблица 1

Демографическая характеристика пациентов

Параметр	ХСН с РА (n=134)	ХСН без РА (n=122)	p
Возраст (лет), M±SD	60,6±4,7	59,3±5,6	0,8
Длительность ХСН, M±SD	6±2,7	6,6±3,5	0,9
Длительность РА, M±SD	8,6±4,7	-	-

Примечание: p – показатель статистической значимости по Манна-Уитни, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, РА – ревматоидный артрит.

Таблица 2

Анализ симптомов у больных в исследуемых группах

Симптом	ХСН с РА (n=134)		ХСН без РА (n=122)		p
	n	%	n	%	
Одышка	59	44	50	41	0,9
Утомляемость	55	41	53	44	0,9
Тахикардия	39	29	38	31	0,5
Отеки	25	19	26	21	0,8
Набухание шейных вен	0	0	0	0	-
Гепатомегалия	0	0	0	0	-

Примечание: Оценка статистических различий проведена с помощью z – критерия. ХСН – хроническая сердечная недостаточность, РА – ревматоидный артрит.

Таблица 3

Серологические и клинические показатели ревматоидного артрита

Значения Me (Q1; Q3)	Параметры			
	АЦЦП (Ед/мл)	РФ (МЕ/мл)	DAS28	ВАШ
	159 (27,8; 200)	24 (0; 96)	5,3 (4,7; 5,8)	40 (30; 40)

Примечание: АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, РФ – ревматоидный фактор, DAS28 – калькулятор оценки активности заболевания при ревматоидном артрите, ВАШ – визуально-аналоговая шкала боли.

Полученные данные закономерно отражают клинические показатели аутоиммунного воспалительного процесса и указывают на умеренную воспалительную активность РА. Выраженность болевого синдрома у пациентов с РА на момент вклю-

чения в исследование, по данным ВАШ, оценена как умеренная.

Оценка морфофункциональных параметров миокарда обследуемых пациентов представлена в таблице 4.

Таблица 4

Анализ морфофункциональных параметров миокарда

Параметры ЭхоКГ	ХСН с РА (n=134)	ХСН без РА (n=122)	p
КДР, мм, M±SD	4,9±0,4	4,8±0,4	0,4
КСР, мм, M±SD	3,5±0,5	3,3±0,6	0,2
ЗСЛЖ, мм, M±SD	1,1±0,5	1,1±0,09	0,7
МЖП, мм, M±SD	1,1±0,1	1,6±0,08	0,4
ИММЛЖ, г, M±SD	149±16,6	149,5±21,5	0,9
ФВЛЖ, %, M±SD	44,6±6,4	43,06±8,6	0,7
E/a, M±SD	0,9±0,6	0,8±0,7	0,7
NT-proBNP, пг/мл M±SD	306,7±51,1	488,7±62,3	0,02

Примечание: p – показатель статистической значимости по Манна-Уитни, КСР – конечный систолический размер, КДР – конечный диастолический размер, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, E/a – соотношение параметров трансмитрального потока, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, NT-proBNP – предсердный натрийуретический пептид, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, РА – ревматоидный артрит.

Сравнительный анализ не выявил каких-либо статистически значимых отклонений между сравниваемыми группами, за исключением уровня NT-proBNP. Показатели фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) указывают на наличие хрониче-

ской сердечной недостаточности с промежуточной ФВЛЖ у обследуемых пациентов.

Сравнительный анализ показателей качества жизни обследуемых пациентов представлен в таблице 5.

Результаты анкетирования SF-36

Параметры	ХСН и РА (n=134)	ХСН без РА (n=122)	p
GH, M±SD	44,2±8,2	53±11,2	0,08
PF, M±SD	44,7±1	80±28,8	0,2
RP, M±SD	37,8±10,3	71,7±10,3	0,03
RE, M±SD	34±1	76,7±15,7	0,02
SF, M±SD	50±10	50,1±10,2	0,9
BP, M±SD	39,3±0,3	52,5±15,3	0,001
VT, M±SD	42,5±15,3	62,1±17,3	0,2
MH, M±SD	53±7,9	66±14,6	0,07

Примечание: p – показатель статистической значимости по Манна-Уитни.

Результаты анализа выявили статистически значимые различия таких показателей, как ролевое функционирование (RP), эмоциональное состояние (RE) и выраженность болевых ощущений (BP).

На заключительном этапе работы проведен корреляционный анализ между показателями болевого синдрома (BP; ВАШ) с морфофункциональ-

ными параметрами миокарда в группе ХСН и РА. Выявлены статистически значимые ассоциации ВАШ с NT-proBNP ($r = 0,12$; $p=0,03$) и ФВЛЖ ($r = 0,09$; $p=0,02$) (рис. 1).

Также выявлена статистически значимая ассоциация BP с ФВЛЖ ($p=0,4$; $r=0,02$) и ИММЛЖ ($r=0,2$; $p=0,01$) (рис. 2).

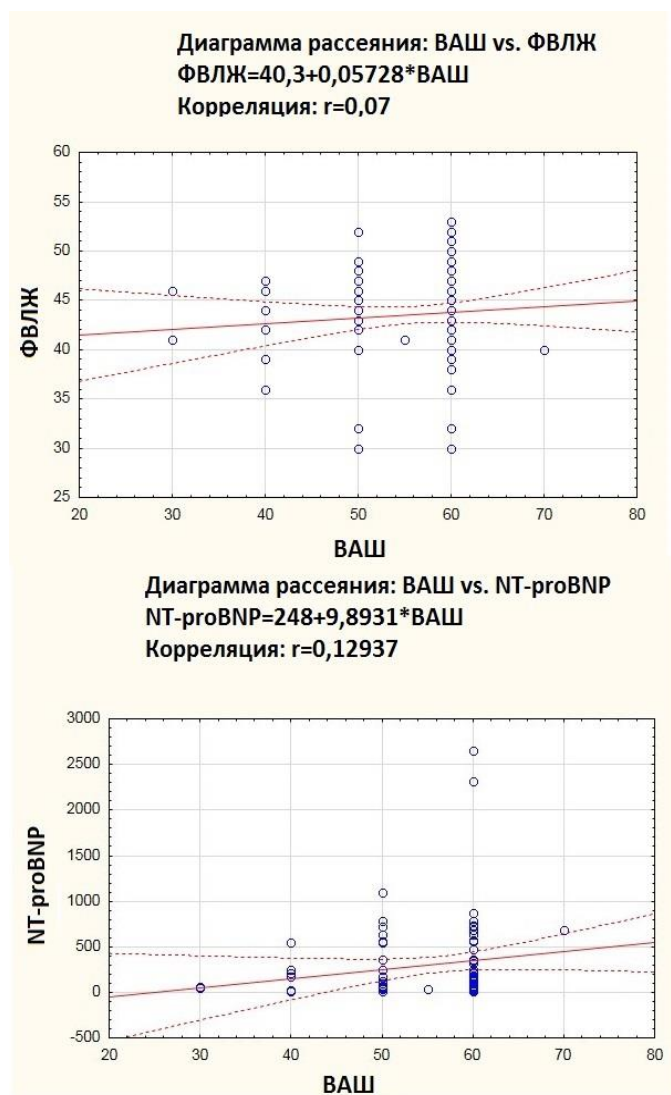


Рис. 1. Корреляционный анализ ВАШ с ФВЛЖ и NT-proBNP

Примечание: ВАШ – визуально аналоговая шкала боли, NT-proBNP – предсердный натрийуретический пептид, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

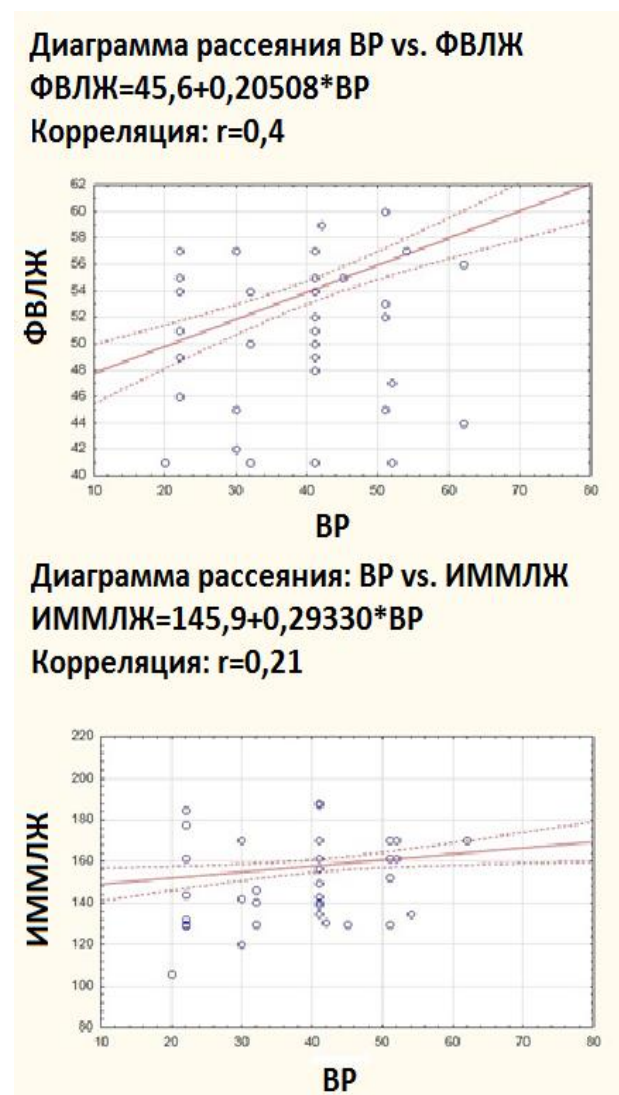


Рис. 2. Корреляционный анализ BP с ФВЛЖ и ИММЛЖ

Примечание: BP – выраженность болевых ощущений, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

Результаты проведенного анализа указывают на возможное прогрессирование указанных морфофункциональных показателей у пациентов с ХСН на фоне болевого синдрома при РА.

Заключение

Таким образом, изучение качества жизни пациентов, страдающих коморбидными ассоциациями, остается на сегодняшний день актуальной задачей. Наличие двух и более патологий, взаимосвязанных между собой патогенетическими механизмами, усугубляет состояние пациентов. Такие пациенты ежедневно сталкиваются с трудностями выполнения повседневных бытовых задач. Также страдает психоэмоциональное состояние.

В проведенном нами исследовании в группе пациентов с ХСН и РА выявлены значимые различия в отношении выраженности болевого синдрома по сравнению с пациентами без РА. Полученные данные закономерно объясняются наличием хронического аутоиммунного воспалительного процесса в исследуемой группе. Однако в группе ХСН и РА выявлены статистически значимые ассоциации между интенсивностью болевого синдрома и морфофункциональными параметрами миокарда. Следует отметить, что интенсивность болевого синдрома была оценена двумя независимыми способами. По нашему мнению, закономерно предположить, что по мере ухудшения морфофункциональных параметров миокарда на фоне болевого синдрома в данной группе пациентов возможен повышенный риск декомпенсации ХСН и ухудшение прогноза. Однако для подтверждения данной гипотезы необходимо проведение дополнительных исследований.

Литература

1. Абдрахманова А.И., Зарипова Ф.А., Амиров Н.Б. Расстройства тревожно-депрессивного спектра при ревматических заболеваниях // Вестник современной клинической медицины. 2020. Т. 13, № 1. С. 61-65.
2. Анкудинов А.С., Калягин А.Н. Оценка базовых клинических параметров хронической сердечной недостаточности у женщин, страдающих ревматоидным артритом (предварительные данные) // Забайкальский медицинский вестник. 2018. Т. 3. С. 93-98.
3. Ефремова Е.Ф., Шутов А.М., Бородулина Е.О. Проблема коморбидности при хронической сердечной недостаточности // Ульяновский медико-биологический журнал. 2015. № 4. С. 46-52.
4. Мареев В. Ю. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая и острая декомпенсированная. Диагностика, профилактика и лечение // Кардиология. 2018. Т. 58, № 6с. С. 8-158.
5. Насонов Е.Л., Гордеев А.В., Галушко Е.А. Ревматические заболевания и мультиморбидность // Терапевтический архив. 2015. Т. 5. С. 4-9.
6. Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017. Т. 16, № 6. С. 5–56.
7. Пономарев Д.С. Значение оценки качества жизни пациентов в кардиологии // International Scientific Review. 2016. V. 12. N 2. P. 281-284.
8. Ревматология. Клинические рекомендации / Е. Л. Насонов. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 464 с.
9. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. Москва: МедиаСфера, 2002. 312 с.

10. Aletaha D. et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology. European League Against Rheumatism collaborative initiative // Ann. Rheum. Dis. 2010. V. 69. P. 1580-1588.
11. Martinec R., Pinjatela R., Balen D. Quality of life in patients with rheumatoid arthritis - a preliminary study // Acta Clin. Croat. 2019. V. 58, N 1. P. 157-166.
12. Nurmohamed M.T., Heslinga M., Kitas G.D. Cardiovascular comorbidity in rheumatic disease // Nat. Rev. Rheumatol. 2015. V. 11. P. 693-704.

References

1. Abdarakhmanova A.I., Zaripova F.A., Amirov N.B. Rasstroystva trevozhno-depressivnogo spektra pri revmaticheskikh zabolevaniyakh [Anxiety-depressive spectrum disorders in rheumatic diseases] // Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny. 2020 T.13, № 1. S. 61-65.
2. Ankudinov A.S., Kalyagin A.N. Otsenka bazovykh klinicheskikh parametrov khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti u zhenshchin, stradayushchikh revmatoidnym artritom (predvaritel'nyye dannyye) [assessment of the basic clinical parameters of chronic heart failure in women with rheumatoid arthritis (preliminary data)] // Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik. 2018. T. 3. S. 93-98.
3. Yefremova Ye.F., Shutov A.M., Borodulina Ye.O. Problema komorbidnosti pri khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti [The problem of comorbidity in chronic heart failure] // Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal. 2015. № 4. S.46-52.
4. Mareyev V. Yu. i dr. Klinicheskiye rekomendatsii OSSH – RKO – RNMOT. Serdechnaya nedostatochnost': khronicheskaya i ostraya dekompensovannaya. Diagnostika, profilaktika i lecheniye // Kardiologiya. 2018. T. 58, № 6s. С. 8-158.
5. Nasonov Ye. L., Gordeyev A. V., Galushko Ye. A. Revmaticheskiye zabolevaniya i mull'timorbidnost' [Clinical guidelines OSSH - RKO - RNMOT. Heart failure: chronic and acute decompensated. Diagnostics, prevention and treatment] // Terapevticheskiy arkhiv. 2015. T. 5. S. 4-9.
6. Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenkoy V.I. Komorbidnaya patologiya v klinicheskoy praktike. Klinicheskiye rekomendatsii [Comorbid pathology in clinical practice. Clinical guidelines] // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2017. T. 16, № 6. S. 5–56.
7. Ponomarev D.S. Znachenkiye otsenki kachestva zhizni patsiyentov v kardiologii [The value of assessing the quality of life of patients in cardiology] // International Scientific Review. 2016. V. 12, N 2. P. 281-284.
8. Revmatologiya. Klinicheskiye rekomendatsii [Rheumatology. Clinical guidelines] / Ye.L. Nasonov // Moskva: GEOTAR-Media, 2017. 464 s.
9. Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primeneniye paketa prikladnykh programm STATISTICA / O.Yu. Rebrova // Moskva: mediasfera, 2002. 312 p.
10. Aletaha D. et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology. European League Against Rheumatism collaborative initiative // Ann. Rheum. Dis. 2010. V. 69. P.1580-8.
11. Martinec R., Pinjatela R., Balen D. Quality of life in patients with rheumatoid arthritis - a preliminary study // Acta Clin Croat. 2019. V. 58, N 1. P. 157-166.
12. Nurmohamed M. T., Heslinga M., Kitas G. D. Cardiovascular comorbidity in rheumatic disease // Nat Rev Rheumatol. 2015. V. 11. P. 693-704.

Сведения о соавторе:

Калягин Алексей Николаевич – доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» МЗ РФ.
Адрес: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1.
Email: akalagin@yandex.ru.
Тел.: +7(3952)708661

УДК 616.98:578.833.28-07(470.62)

Клиническая характеристика лихорадки Западного Нила у госпитализированных больных Краснодарского края**Л.И. Жукова, В.Н. Городин, А.В. Нежурин, А.А. Ванюков**

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

Резюме

Дана характеристика клинических проявлений лихорадки Западного Нила у 118 госпитализированных больных Краснодарского края, верифицированной методом иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции. Установлено, что лихорадка Западного Нила у госпитализированных больных встречается чаще у мужчин зрелого возраста, городских жителей, неработающих и пенсионеров в летне-осенние месяцы года. Преобладают нейроменингеальные формы (80,5%) над ненейроменингеальными (19,5%). Заболевание протекает доброкачественно, чаще в средней степени тяжести, тяжелое течение типично для менингоэнцефалитов нейроменингеальной формы болезни. Характерными симптомами обеих форм являются повышение температуры, признаки интоксикации и полиорганных поражений: дыхательных путей, диспепсия, экзантема, а для нейроменингеальной формы – менингеальные знаки, редко очаговая симптоматика поражения головного мозга, изменения в спинномозговой жидкости, типичные для серозного менингита. Отсутствие патогномичных симптомов затрудняет клинический диагноз и определяет целесообразность обследования на лихорадку Западного Нила в Краснодарском крае лиц с менингитами и менингоэнцефалитами, лихорадкой неустановленного происхождения в летне-осенний период года.

Ключевые слова: лихорадка Западного Нила, заболеваемость, клинические признаки.

Clinical characteristics of West Nile fever in hospitalized patients of the Krasnodar Territory**L.I. Zhukova, V.N. Gorodin, A.V. Nezhurin, A.A. Vanyukov**

FSBEI HE "The Kuban State Medical University" MH RF, Krasnodar

Summary

The characteristics of the clinical manifestations of West Nile fever in 118 hospitalized patients of the Krasnodar Territory, verified by enzyme immunoassay and polymerase chain reaction, are given. It was found that West Nile fever in hospitalized patients is more common in men of mature age, urban residents, unemployed and retired people in the summer and autumn months of the year. Neuromeningeal forms predominate (80.5%) over non-neuromeningeal forms (19.5%). The disease is benign, usually of moderate severity, the severe course is typical for meningoencephalitis of the neuromeningeal form of the disease. Characteristic symptoms are fever, signs of intoxication and multiple organ lesions: respiratory tract, dyspepsia, exanthema, and for the neuromeningeal form-meningeal signs, rarely focal symptoms of the lesion: respiratory tract, dyspepsia, exanthema, and for the neuromeningeal form-meningeal signs, rarely focal symptoms of brain damage, changes in the cerebrospinal fluid, typical of serous meningitis. The absence of pathognomonic symptoms complicates the clinical diagnosis and determines the feasibility of screening for West Nile fever in the Krasnodar Territory of people with meningitis and meningoencephalitis, fever of unknown origin in the summer-autumn period of the year.

Key words: West Nile fever, morbidity, clinical signs.

Введение

В последние годы во всем мире отмечается увеличение заболеваемости лихорадкой Западного Нила (ЛЗН) [16, 17]. Вирус Западного Нила стал эндемическим для Соединенных Штатов, многих стран Европы, а также южных регионов Российской Федерации [3, 4, 5, 8, 9, 14]. В 2018 г. в странах Европы наблюдалась вспышка ЛЗН с большим числом заболевших, которое превысило суммарный показатель за предыдущие семь лет [16, 18]. Актив-

визацию природных очагов ЛЗН связывают с глобальным потеплением климата, естественной миграцией перелетных птиц, повышением плотности популяций синантропных и орнитофильных комаров, иксодовых клещей и их прокормителей [10, 19].

В Краснодарском крае природные очаги лихорадки Западного Нила впервые были выявлены в 1988 году при изучении циркуляции арбовирусов. Примечательно, что в крае одновременно циркулируют четыре генотипа вируса ЛЗН с постоянным превалярованием 4 генотипа и увеличением в последние два года доли 2 генотипа в структуре вирусов ЛЗН [1, 8, 11]. Причинами формирования и поддержания активности очага ЛЗН на территории Краснодарского края являются природные, экологические и социальные факторы, в частности, теплая зима и другие благоприятные климатические условия. Так, в 2019 году, когда отмечался второй эпидемический пик заболеваемости ЛЗН, средне-

Для корреспонденции:

Жукова Лариса Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 350063, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4.

E-mail: goukova@mail.ru

Тел.: (8918)4695517

Статья поступила 6.03.2021 г., принята к печати 12.05.2021 г.

Материал и методы

месячные показатели воздуха с февраля по июнь включительно превышали среднеголетние показатели. Обильные осадки в июле обусловили низкий расход воды из резервуаров для полива и связанную с этим высокую численность переносчиков вируса ЛЗН, которая в 4 раза превысила среднесезонный показатель [6].

Серологический ежегодный мониторинг здоровья населения, проводимый ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Краснодарском крае», демонстрирует наличие антител к ЛЗН в сыворотке крови у 2,3–22,2% обследованных (в разные годы в зависимости от методов исследования). При этом многолетние интенсивные показатели заболеваемости ЛЗН в Краснодарском крае остаются на невысоком уровне: 2010 год – 0,06 на 100000 населения, 2011 год – 0,14, 2012 год – 0,06, 2013, 2014, 2015 и 2017 годы – 0, 2016 год – 0,02, 2018 – 0,05, 2019 – 2,14 [1, 7]. Несоответствие частоты инфицированности и зарегистрированной заболеваемости людей ЛЗН определяется сложностями диагностики болезни, как вследствие сходства клинической картины последней с другими, так и отсутствием настороженности врачей и недостатками во врачебной подготовке [12, 13, 15]. Об этом же свидетельствует превалирование нейроменингеальных форм ЛЗН над нейроменингеальными в структуре подтвержденных случаев болезни [2].

Цель исследования: изучение клинических проявлений лихорадки Западного Нила у госпитализированных больных Краснодарского края.

Клиническое течение лихорадки Западного Нила изучено у 118 стационарных пациентов, лечившихся в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Специализированная клиническая инфекционная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ СКИБ) в 1999–2020 годах.

Диагноз у всех пациентов верифицировали с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) при обнаружении специфических антител классов IgM и IgG к вирусу ЛЗН в соответствии с Санитарными правилами 3.1.7.3107-13 "Профилактика лихорадки Западного Нила". Помимо ИФА, у 2 (1,7%) пациентов диагноз ЛЗН подтверждали обнаружением рибонуклеиновой кислоты (РНК) вируса методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в спинномозговой жидкости, а у 18 (15,3%) – в крови.

Средний возраст госпитализированных больных составил $46,3 \pm 1,5$ лет (18÷77 лет), преобладали женщины (67 – 56,8%), работающих пациентов и студентов было 43 (36,4%), неработающих и пенсионеров – 75 (63,6%), жителей города Краснодара – 101 (85,6%), Краснодарского края – 17 (14,4%). 12 (10,2%) пациентов были госпитализированы в июле, 57 (48,3%) – в августе и 49 (41,5%) – в сентябре.

Таблица

Частота клинических симптомов лихорадки Западного Нила в исследованных группах больных

Симптом	Частота встречаемости				Q
	группа 1 (n=95)		группа 2 (n=23)		
	абс.	%	абс.	%	
Фебрильная температура	73	76,8	16	69,6	0,2
Субфебрилитет	22	23,2	7	30,4	0,2
Вторая волна повышения температуры	30	31,6	5	21,7	0,3
Слабость	95	100,0	23	100,0	–
Недомогание	70	73,7	21	91,3	0,6
Озноб	35	36,8	5	21,7	0,4
Головная боль	92	96,8	11	47,8	0,9
Ретроорбитальные боли	12	12,6	1	4,3	0,5
Головокружение	71	74,7	6	26,1	0,8
Тошнота	53	55,8	6	26,1	0,6
Рвота	35	36,8	5	21,7	0,4
Сонливость	2	2,1	2	8,7	0,5
Потливость	14	14,7	2	8,7	0,3
Снижение аппетита	25	26,3	2	8,7	0,6
Мышечные боли	17	17,9	1	4,3	0,7
Ломота в теле	26	27,4	9	39,1	0,3
Менингеальные знаки	94	98,9	0	0	1,0
Экзантема	12	12,6	17	73,9	0,9
Поражение верхних дыхательных путей	35	36,8	12	52,2	0,3
Поражение нижних дыхательных путей	27	28,4	9	39,1	0,2
Гепатомегалия	12	12,6	2	8,7	0,2
Спленомегалия	2	2,1	0	0	1,0
Увеличение шейных лимфоузлов	3	3,2	8	34,8	0,9
Боли в животе	12	12,6	6	26,1	0,4
Жидкий стул	9	9,5	5	21,8	0,5

Примечание: Q – достоверность различий частоты встречаемости симптомов у пациентов первой и второй групп.

По клиническим формам пациенты распределялись следующим образом: нейроменингеальная форма – 95 (80,5%), ненейроменингеальная – 23 (19,5%).

В дальнейшем мы распределили пациентов на две группы соответственно клиническим формам заболевания для дифференцированной характеристики клинической картины. В первую группу вошли больные с нейроменингеальной формой ЛЗН, во вторую – с ненейроменингеальной.

Для статистической обработки полученного материала использовали критерий Стьюдента с оценкой достоверности различий сравниваемых показателей ($p < 0,05$) и непараметрический коэффициент ассоциации Q, устанавливающий наличие взаимосвязи двух признаков, при Q от 0,5 до 1,0 или от $-0,5$ до $-1,0$.

Результаты исследования и их обсуждение

У 88 (92,6%) пациентов первой группы заболевание протекало с ведущими признаками менингита, реже менингоэнцефалита – у 7 (7,4%). Среднетяжелое течение диагностировали у 79 (83,2%), тяжелое – у 16 (16,8%) пациентов. Летальных исходов не наблюдалось. Пациенты госпитализировались в среднем на $6,7 \pm 0,3$ ($1 \div 15$) день болезни, средний койко-день составил $19,5 \pm 0,8$ ($7 \div 49$). Средний возраст пациентов был $48,7 \pm 1,6$ ($18 \div 77$) лет. Сопутствующие заболевания в анамнезе отмечали 71 (74,7%) больной. Большинство больных поступали в стационар в августе – 42 (44,2%) пациента и в сентябре – 47 (49,5%) пациентов, реже в июле – 6 (6,3%) пациентов.

Заболевание у большинства (76,8%) пациентов с нейроменингеальной формой ЛЗН начиналось остро с фебрильной температуры продолжительностью $5,1 \pm 0,3$ дней с последующим субфебрилитетом. Общая длительность температурной реакции составляла $12,0 \pm 0,9$ дней. В 23,2% случаев болезнь с самого начала протекала на фоне субфебрильной температуры, а в 31,6% – отмечалась вторая волна субфебрилитета в течение $3,8 \pm 0,6$ дней после короткого периода нормализации температуры (табл.).

Все больные отмечали слабость, 96,8% – головную боль, 74,7% – головокружение, 73,7% – недомогание, 55,8% – тошноту, 36,8% – рвоту (табл.). Более редкими признаками интоксикационного синдрома были ломота во всем теле (27,4%), сонливость (24,2%), снижение аппетита (26,3%), мышечные боли (17,9%), потливость (14,7%) и ретроорбитальные боли (12,6%). Ведущими синдромами у пациентов первой группы были менингит и менингоэнцефалит. Следует отметить, что менингеальные знаки наблюдались у 98,9% больных с нейроменингеальной формой ЛЗН, в основном в виде ригидности мышц затылка, реже – симптома Кернига (77,9%). У одного больного (1,1%) поводом для диагностической спинномозговой пункции были головные боли и повышение температуры. В 14 (14,7%) случаях в неврологическом статусе отмечались нарушения равновесия, в 13 (13,7%) – нарушения сознания, тремор конечностей – в 6

(6,3%), мозжечковая атаксия – в 5 (5,3%), нарушения речи – в 3 (3,2%), слабость в конечностях – в 2 (2,1%), нарушение зрения – в 2 (2,1%), нарушение слуха – в 1 (1,1%), девиация языка – в 1 (1,1%) и потеря контроля над функцией тазовых органов – в 1 (1,1%) случае.

Признаки полиорганных поражений у пациентов первой группы в виде катара верхних дыхательных путей отмечались у 36,8% больных, нижних дыхательных путей – у 28,4%, гепатомегалия – у 12,6%, спленомегалия – у 2,1%. Увеличение лимфоузлов шеи выявляли у 3,2% пациентов. Некоторые пациенты жаловались на боли в животе (12,6%), а также жидкий стул (9,5%). В 12,6% случаев наблюдалась сыпь, преимущественно пятнисто-папулезная, располагающаяся повсеместно. У 2 из 12 пациентов сыпь была с геморрагическим компонентом. Экзантема появлялась в основном в первые три дня болезни и сохранялась от 2 до 13 дней, затем бесследно исчезала.

Спинномозговая жидкость у пациентов с нейроменингеальной формой в 91 случае (95,8%) была бесцветной, в 3 (3,1%) – ксантохромной и в 1 (1,1%) – розового цвета, в большинстве случаев (67 – 70,5%) полностью прозрачной, в остальных – мутной. Цитоз в среднем составлял $101,7 \pm 12,9$ клеток $\times 10^6/\text{л}$ ($7,0 \div 554,6$ клеток $\times 10^6/\text{л}$). В 77 (81,1%) исследованиях спинномозговой жидкости преобладали лимфоциты, в 18 (18,9%) – нейтрофилы. Наблюдалось умеренное повышение уровня белка со средними показателями $0,67 \pm 0,04$ г/л ($0,125 \div 2,930$ г/л), у 53 (55,8%) реакция Панди была положительной. Увеличение уровня глюкозы не отмечалось ни в одном наблюдении, а средние показатели глюкозы составляли $3,23 \pm 0,08$ ммоль/л. В 29 (30,5%) случаях имело место снижение показателей хлоридов спинномозговой жидкости менее 120 ммоль/л, а в 5 (5,3%) – повышение выше 128 ммоль/л с общесредним показателем $121,7 \pm 0,7$ ммоль/л.

В 55 (57,9%) эпизодах проводили исследование спинномозговой жидкости ПЦР, в среднем на $9,7 \pm 0,6$ день болезни, с целью обнаружения РНК вируса ЛЗН, простого герпеса 1 и 2 типов, цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барра, герпеса человека 6 типа, энтеровирусов, парвовируса В19, опоясывающего лишая, ДНК боррелий, пневмококка, менингококка, токсоплазмы, гемофильной палочки. РНК ЛЗН была обнаружена у 2 (3,6%) из 55 обследованных. Тесты на остальные микроорганизмы были отрицательными.

У 54 (56,8%) больных методом ПЦР исследовали кровь в среднем на $8,7 \pm 0,6$ день болезни для выявления РНК вирусов ЛЗН, простого герпеса 1 и 2 типов, цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барра, герпеса человека 6 типа, энтеровирусов, парвовируса В19, ДНК боррелий, пневмококка, туберкулезных микобактерий. По результатам исследования РНК ЛЗН была обнаружена у 9 (16,7%) из 54 обследованных. Тесты на остальные микроорганизмы оказались отрицательными.

В общем анализе крови у 27 (28,4%) пациентов первой группы отмечали умеренный лейкоцитоз, у 7 (7,4%) – палочкоядерный сдвиг, у 5 (5,3%) – относительный лимфоцитоз, у 11 (11,6%) – относи-

тельный моноцитоз, у 12 (12,6%) – ускорение СОЭ. При биохимическом исследовании крови повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 1,5–3 норм выявляли у 14 (14,7%) больных, аспаратаминотрансферазы (АСТ) – у 13 (13,7%) больных, повышение С-реактивного белка – у 13 (13,7%) пациентов.

Во второй группе у всех пациентов с ненейроменингеальной формой лихорадка Западного Нила протекала в средней степени тяжести без летальных исходов. Пациенты госпитализировались несколько раньше, чем в первой группе, на $5,9 \pm 0,6$ день болезни ($p > 0,05$), средний койко-день пребывания в стационаре был короче – $8,7 \pm 1,1$ ($p < 0,05$). Пациенты второй группы были моложе, средний возраст составил $36,6 \pm 2,9$ лет ($p < 0,05$). Сопутствующие заболевания в анамнезе отмечали у 18 (78,3%) больных. Большинство больных поступали в стационар в августе – 15 (65,2%) больных, реже в июле – 6 (26,1%) больных и в сентябре – 2 (8,7%) больных.

Заболевание у 69,6% больных с ненейроменингеальной формой начиналось остро с повышения температуры до фебрильных значений, а у 30,4% – с субфебрилитета (табл.). Продолжительность фебрильной температуры составляла $4,7 \pm 0,7$ дней ($p > 0,05$) – в целом, как и у пациентов первой группы, а вот общая продолжительность температурной реакции была достоверно меньшей ($5,6 \pm 0,8$ дней против $12,0 \pm 0,9$ дней в первой группе, $p < 0,05$).

Помимо повышения температуры, у всех больных второй группы наблюдалась слабость чаще, чем в первой. Пациентов беспокоили недомогание (91,3%), ломота в теле (39,1%) (табл.). Остальные признаки интоксикационного синдрома встречались реже – головная боль (47,8%), головокружение (26,1%), тошнота (26,1%), рвота (21,7%), озноб (21,7%), сонливость (8,7%), снижение аппетита (8,7%), ретроорбитальные и мышечные боли (по 4,3%). У пациентов с ненейроменингеальной формой ЛЗН чаще обнаруживали такие симптомы, как экзантема (73,9%), увеличение лимфоузлов (34,8%), жидкий стул (21,8%), несколько чаще – признаки поражения верхних и нижних дыхательных путей. Экзантема по характеру сыпи, срокам появления и продолжительности протекала так же, как у пациентов первой группы.

В общем анализе крови у пациентов второй группы реже, чем в первой группе, обнаруживали умеренный лейкоцитоз (2 – 8,7%, $Q=0,6$), чаще – относительный лимфоцитоз (7 – 30,4%, $Q=0,8$), относительный моноцитоз (10 – 43,5%, $Q=0,7$) и ускорение СОЭ (7 – 30,4%, $Q=0,5$), с равной частотой палочкоядерный сдвиг (3 – 13,0%, $Q=0,3$). При биохимическом исследовании крови реже, чем в первой группе, выявляли повышение активности АЛТ до 1,5 норм (1 – 4,3%, $Q=0,6$), АСТ – у 1 (4,3%, $Q=0,6$) и с одинаковой частотой – повышение С-реактивного белка (2 – 8,7%, $Q=0,2$).

У 21 (91,3%) больного методом ПЦР исследовали кровь в среднем на $8,6 \pm 0,7$ день болезни. РНК вируса ЛЗН в крови у больных ненейроменингеальными формами обнаруживалась чаще, чем у

пациентов первой группы – у 9 (42,9%) из 21 обследованных ($Q=0,6$). Тесты на остальные микроорганизмы (РНК вируса, простого герпеса 1 и 2 типов, цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барра, герпеса человека 6 типа, энтеровирусов, парвовируса В19, ДНК боррелий, пневмококка, туберкулезных микобактерий) оказались отрицательными.

Результаты наблюдения продемонстрировали, что лихорадка Западного Нила у госпитализированных пациентов Краснодарского края, как и в других регионах России [8], встречается чаще у мужчин зрелого возраста, городских жителей, неработающих и пенсионеров в летне-осенние месяцы года.

Клинически заболевание характеризуется превалированием нейроменингеальных форм (80,5%) над ненейроменингеальными (19,5%), что указывает на определенные диагностические сложности и отсутствие осторожности врачей в отношении данного заболевания на территории природного очага. Последнее отражается и на поздней госпитализации пациентов.

Обеим клиническим формам лихорадки Западного Нила присуще доброкачественное течение с благоприятным прогнозом. Преобладает среднетяжелое течение болезни. Тяжелое течение встречается при нейроменингеальных формах у 16,8% больных, преимущественно с явлениями менингоэнцефалита и реже – менингита.

Для заболевания типично острое начало, фебрильная лихорадка, в трети случаев – вторая волна субфебрилитета. Среди признаков интоксикации при обеих формах чаще встречаются слабость, недомогание, головокружение, тошнота и рвота.

Ведущим синдромом нейроменингеальной формы является менингит и менингоэнцефалит с типичными менингеальными знаками в виде симптомов ригидности мышц затылка и Кернига и преимущественно лимфоцитарным характером цитоза спинномозговой жидкости на фоне умеренного повышения белка. Следует отметить, что наводящими симптомами, которые могут нацелить врача на проведение специфической диагностики лихорадки Западного Нила, могут быть полиорганные поражения, которые встречаются у трети пациентов в виде поражения верхних и нижних дыхательных путей, экзантемы, расстройств желудочно-кишечного тракта.

Пациенты с ненейроменингеальной формой инфекции в наших наблюдениях были моложе, общая продолжительность температурной реакции у них была короче, признаки интоксикации в виде головной боли, головокружения, тошноты и рвоты встречались достоверно реже, чем у больных с поражением нервной системы. В то же время у них чаще наблюдалась экзантема, поражение дыхательных путей, увеличение лимфоузлов и диарея, которые и определяли целесообразность обследования на ЛЗН.

Диагностическую ценность для верификации диагноза ЛЗН по-прежнему представляют серологические методы исследования с определением антител. По-видимому, поздние сроки госпитализа-

ции пациентов приводят к тому, что антиген вируса успеваает исчезнуть из крови, что также определяет низкую вероятность человека в качестве источника инфекции. Тем не менее в последние годы РНК вируса все чаще стали выявлять в крови пациентов, особенно у госпитализированных в ранние сроки заболевания, что делает методику ПЦР более информативной в этот период болезни по сравнению с выявлением антител.

Заключение

Таким образом, проведенные клинические наблюдения позволили заключить об отсутствии патогномичных симптомов лихорадки Западного Нила, что существенно затрудняет клиническую диагностику заболевания и определяет целесообразность обследования на ЛЗН в Краснодарском крае лиц с менингитами и менингоэнцефалитами, лихорадкой неустановленного происхождения с полиорганными поражениями в летне-осенний период года.

Литература

1. Жукова Л.И., Рафеенко Г.К. Лихорадка Западного Нила в Краснодарском крае (клинико-эпидемиологическое наблюдение) // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2016. № 2. С.74–80.
2. Лебедев В.В., Стриханов С.Н., Бутенко А.М., Тарасова Л.С., Ларин Ф.И., Борданов В.П., Свистунов В.П. Характеристика менингитов и менингоэнцефалитов у больных лихорадкой Западного Нила // Материалы научно-практической конференции «Инфекционные болезни на рубеже XXI века». Москва, 2000. Часть 1. С. 68.
3. Львов Д.К., Ставченко С.Т., Алексеев В.В., Липницкий А.В., Пашанина Т.А. Эпидемиологическая ситуация и прогноз заболеваемости лихорадкой Западного Нила на территории Российской Федерации // Проблемы особо опасных инфекций. 2008. Т. 95 (1). С.10–12.
4. Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Прилипов А.Г., Дерябин П.Г., Федякина И.Т., Галкина И.В. и др. Расшифровка эпизоотической вспышки среди диких и домашних птиц на юге европейской части России // Вопросы вирусологии. 2008. № 4. С.18–23.
5. Москвитина Э.А., Забашта М.В., Пичурина Н.Л., Орехов И.В., Адаменко В.И., Феровов Д.А. и др. Экологические и эпидемиологические аспекты лихорадки западного Нила в Ростовской области // Медицинский вестник Юга России. 2015. №1. С.67-72.
6. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Краснодарском крае в 2019 году: Государственный доклад. Краснодар: Управление Роспотребнадзора по Краснодарскому краю. 2020. 274 с.
7. Пиликова О.М., Юничева Ю.В., Ларичев В.Ф. Изучение циркуляции арбовирусов на территории курируемой Причерноморской противочумной станцией. Арбовирусы и арбовирусные инфекции // Материалы расширенного пленума проблемной комиссии «Арбовирусы» и научно-практической конференции «Арбовирусы и арбовирусные инфекции». Москва, 2007. С.152–155.
8. Путинцева Е.В., Алексейчик И.О., Чеснокова С.Н., Удовиченко С.К., Бородай Н.В., Никитин Д.Н. и др. Результаты мониторинга возбудителя лихорадки Западного Нила в Российской Федерации в 2019 г. и прогноз развития эпидемической ситуации на 2020 г. // Проблемы особо опасных инфекций. 2020. №1. С.51–60.
9. Путинцева Е.В., Смелянский В.П., Антонов В.А., Липницкий А.В., Алексеев А.В. Прогноз эпидемиологической ситуации по лихорадке Западного Нила на территории Российской Федерации на 2010 год. // Проблемы особо опасных инфекций. 2010. Т. 104(2). С.14–17.
10. Сергиев В.П., Ганушкина Л.А., Филатов Н.Н. Новые и возвращающиеся переносчики вирусных лихорадок – угроза эпидемических осложнений на юге Европы и России // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2011. № 4. С. 97–100.
11. Стриханов С.Н., Бутенко А.М., Мкртчян М.О., Борданов В.П., Гайдамович С.Я., Ларичев Ф.И., Шишкина Е.О. Выявление заболеваемости лихорадкой Западного Нила в Краснодарском крае // Материалы научно-практической конференции «Инфекционные болезни на рубеже XXI века». Москва, 2000. Часть 2. С. 52–53.
12. Стриханов С.Н., Бутенко А.М., Шишкина Е.О. Клиническое течение лихорадки Западного Нила // Материалы научно-практической конференции «Инфекционные болезни на рубеже XXI века». Москва, 2000. Часть 2. С. 52.
13. Fengwei Bai, E. Ashley Thompson, Parminder J. S. Vig, A. Arturo Leis Current Understanding of West Nile Virus Clinical Manifestations, Immune Responses, Neuroinvasion, and Immunotherapeutic Implications // Pathogens. 2019. V. 8(4). P.193.
14. James Hadfield, Anderson F. Brito, Daniele M. Swetnam, Chantal B. F. Vogels, Ryan E. Tokarz, Kristian G. Andersen, Ryan C. Smith, Trevor Bedford, Nathan D. Grub-аugh Twenty years of West Nile virus spread and evolution in the Americas visualized by Nextstrain // PLoS Pathog. 2019. V. 15(10). e1008042.
15. Man Wah Yeung, Emily Shing, Mark Nelder, Beate Sander Epidemiologic and clinical parameters of West Nile virus infections in humans: a scoping review // BMC Infect. Dis. 2017. V. 17. P.609.
16. Rebekah C. Kading, Aaron C. Brault, J. David Beckham Global Perspectives on Arbovirus Outbreaks: A 2020 Snapshot // Trop. Med. Infect. Dis. 2020. V. 5(3). P.142.
17. Surendra Karki, William M. Brown, John Uelmen, Marilyn O'Hara Ruiz, Rebecca Lee Smith. The drivers of West Nile virus human illness in the Chicago, Illinois, USA area: Fine scale dynamic effects of weather, mosquito infection, social, and biological conditions // PLoS One. 2020. V.15 (5).
18. Vilibic-Cavlek T., Savic V., Petrovic T., Toplak I., Barbic L., Petric D., Tabain I., Hrnjakovic-Cvjetkovic I., Bogdanic M., Klobucar A., et al. Emerging trends in the epidemiology of west nile and Usutu Virus infections in Southern Europe // Front. Vet. Sci. 2019. N 6.
19. Zehender G., Veo C., Ebranati E., Carta V., Rovida F., Percivalle E., Moreno A., Lelli D., Calzolari M., Lavazza A., Chiapponi C., Baioni L., Capelli G., Ravagnan S., Da Rold G., Lavezzo E., Palu G., Baldanti F., Barzon L., Gal-ли M. Reconstructing the recent West Nile virus lineage 2 epidemic in Europe and Italy using discrete and continuous phylogeography // PLoS One. 2017. V. 12(7). e0179679.

References

1. Zhukova L.I., Rafeyenko G.K. Likhорadka Zapadnogo Nila v Krasnodarskom kraye (kliniko-epidemiologicheskoye nablyudeniye) [West Nile fever in the Krasnodar Territory (clinical and epidemiological observation)] // Zhurnal

- mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2016. № 2. S. 74–80.
2. Lebedev V.V., Strikhanov S.N., Butenko A.M., Tarasova L.S., Larin F.I., Bordanov V.P., Svistunov V.P. Kharakteristika meningitov i meningoentsefalitov u bol'nykh likhoradkoy Zapadnogo Nila [Characteristics of meningitis and meningoencephalitis in patients with West Nile fever] // Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Infektsionnyye bolezni na rubezhe XXI veka». Moskva, 2000. Chast' 1. S. 68.
 3. L'vov D.K., Stavchenko S.T., Alekseyev V.V., Lipnitskiy A.V., Pashanina T.A. Epidemiologicheskaya si-tuatsiya i prognoz zabolevayemosti likhoradkoy Zapadnogo Nila na territorii Rossiyskoy Federatsii [The epidemiological situation and the forecast of the incidence of West Nile fever in the territory of the Russian Federation] // Problemy osobo opasnykh infektsiy. 2008. T. 95 (1). S.10–12.
 4. L'vov D.K., Shchelkanov M.Yu., Prilipov A.G., Deryabin P.G., Fedyakina I.T., Galkina I.V. i dr. Ras-shifrovka epizooticheskoy vspyskhi sredi dikikh i domashnikh ptits na yuge yevropeyskoy chasti Rossii [Decoding of an epizootic outbreak among wild and domestic birds in the south of the European part of Russia] // Voprosy virusologii. 2008. № 4. S.18–23.
 5. Moskvitina E.A., Zabashta M.V., Pichurina N.L., Orekhov I.V., Adamenko V.I., Feronov D.A. i dr. Ekologicheskiye i epidemiologicheskiye aspekty likhoradki zapadnogo Nila v Rostovskoy oblasti [Ecological and epidemiological aspects of West Nile fever in the Rostov region] // Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii. 2015. № 1. S. 67-72.
 6. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Krasnodarskom kraye v 2019 godu [On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Krasnodar Territory in 2019: State Report]: Gosudarstvennyy doklad. Krasnodar: Upravleniye Rospotrebnadzora po Krasnodarskomu krayu. 2020. 274 s.
 7. Pilikova O.M., Yunicheva Yu.V., Larichev V.F. Izucheniye tsirkulyatsii arbovirusov na territorii kuriruyemoy Prichernomorskoy protivochumnoy stantsiyey. Arbovirusy i arbovirusnyye infektsii [Study of the circulation of arboviruses in the territory supervised by the Black Sea Anti-Plague Station] // Materialy rasshirennogo plenuma problemnoy komissii «Arbovirusy» i nauchno-prakticheskoy konferentsii «Arbovirusy i arbovirusnyye infektsii». Moskva, 2007. S.152–155.
 8. Putintseva Ye.V., Alekseychik I.O., Chesnokova S.N., Udovichenko S.K., Boroday N.V., Nikitin D.N. i dr. Rezul'taty monitoringa vozбудitelya likhoradki Zapadnogo Nila v Rossiyskoy Federatsii v 2019 g. i prognoz razvitiya epidemicheskoy situatsii na 2020 g. [Results of monitoring of the causative agent of West Nile fever in the Russian Federation in 2019 and the forecast of the development of the epidemic situation for 2020] // Problemy osobo opasnykh infektsiy. 2020. №1. S. 51–60.
 9. Putintseva Ye.V., Smelyanskiy V.P., Antonov V.A., Lipnitskiy A.V., Alekseyev A.V. Prognoz epidemiologicheskoy situatsii po likhoradke Zapadnogo Nila na territorii Rossiyskoy Federatsii na 2010 god. [Forecast of the epidemiological situation of West Nile fever in the territory of the Russian Federation for 2010] // Problemy osobo opasnykh infektsiy. 2010. T. 104(2). S.14–17.
 10. Sergiyev V.P., Ganushkina L.A., Filatov N.N. Novyye i vozvrashchayushchiyesya perenoschiki virusnykh likhoradok – ugroza epidemicheskikh oslozhneniy na yuge Yevropy i Rossii [New and returning vectors of viral fevers and the threat of epidemic complications in southern Europe and Russia] // Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2011. № 4. S. 97–100.
 11. Strikhanov S.N., Butenko A.M., Mkrtschan M.O., Bordanov V.P., Gaydamovich S.Ya., Larichev F.I., Shishkina Ye.O. Vyyavleniye zabolevayemosti likhoradkoy Zapadnogo Nila v Krasnodarskom kraye [Identification of the incidence of West Nile fever in the Krasnodar Territory] // Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Infektsionnyye bolezni na rubezhe XXI veka». Moskva, 2000. Chast' 2. S. 52–53.
 12. Strikhanov S.N., Butenko A.M., Shishkina Ye.O. Klinicheskoye techeniye likhoradki Zapadnogo Nila [Clinical course of West Nile fever] // Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Infektsionnyye bolezni na rubezhe XXI veka». Moskva, 2000. Chast' 2. S. 52.
 13. Fengwei Bai, E. Ashley Thompson, Parminder J. S. Vig, A. Arturo Leis Current Understanding of West Nile Virus Clinical Manifestations, Immune Responses, Neuroinvasion, and Immunotherapeutic Implications // Patho-gens. 2019. V. 8 (4). P. 193.
 14. James Hadfield, Anderson F. Brito, Daniele M. Swetnam, Chantal B. F. Vogels, Ryan E. Tokarz, Kristian G. Andersen, Ryan C. Smith, Trevor Bedford, Nathan D. Grubaugh Twenty years of West Nile virus spread and evolution in the Americas visualized by Nextstrain // PLoS Pathog. 2019. V. 15(10). e1008042.
 15. Man Wah Yeung, Emily Shing, Mark Nelder, Beate Sander Epidemiologic and clinical parameters of West Nile virus infections in humans: a scoping review // BMC Infect. Dis. 2017. V. 17. P. 609.
 16. Rebekah C. Kading, Aaron C. Brault, J. David Beckham Global Perspectives on Arbovirus Outbreaks: A 2020 Snapshot // Trop. Med. Infect. Dis. 2020. V. 5(3). P. 142.
 17. Surendra Karki, William M. Brown, John Uelmen, Marilyn O'Hara Ruiz, Rebecca Lee Smith. The drivers of West Nile virus human illness in the Chicago, Illinois, USA area: Fine scale dynamic effects of weather, mosquito infection, social, and biological conditions // PLoS One. 2020. V.15 (5).
 18. Vilibic-Cavlek T., Savic V., Petrovic T., Toplak I., Barbic L., Petric D., Tabain I., Hrnjakovic-Cvjetkovic I., Bogdanic M., Klobucar A., et al. Emerging trends in the epidemiology of west nile and Usutu Virus infections in Southern Europe // Front. Vet. Sci. 2019. N 6.
 19. Zehender G., Veo C., Ebranati E., Carta V., Rovida F., Percivalle E., Moreno A., Lelli D., Calzolari M., Lavazza A., Chiapponi C., Baioni L., Capelli G., Ravagnan S., Da Rold G., Lavezzo E., Palu G., Baldanti F., Barzon L., Galli M. Reconstructing the recent West Nile virus lineage 2 epidemic in Europe and Italy using discrete and continuous phylogeography // PLoS One. 2017. V. 12(7). e0179679.
-
- Сведения о соавторах:**
Городин Владимир Николаевич – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.
 E-mail: vgorodin@mail.ru
- Нежурин Андрей Васильевич* – аспирант кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.
 E-mail: andrew_nezhurin@mail.ru
- Ванюков Анатолий Анатольевич* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.
 E-mail: waniykov@rambler.ru

УДК 616.379:617.586-089.168

Эфферентные методы в комплексном лечении синдрома диабетической стопы, осложненной эндогенной интоксикацией (анализ серии наблюдений)**М.А. Алиев¹, С.Ю. Сафаров¹, М.С. Магомедов², С.Р. Рабаданова¹**¹ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Махачкала;²ГБУ РД «Буйнакская центральная городская больница»**Резюме**

Известно, что при синдроме диабетической стопы (СДС) в РФ ежегодно выполняются до 12 тыс. высоких ампутаций. Летальность при этом достигает до 15%. Столь высокая частота летальности связана с эндогенной интоксикацией, которая нередко приводит к развитию таких тяжелых осложнений, как сепсис и полиорганная недостаточность. В данном исследовании проведен анализ результатов лечения 45 пациентов с гнойно-некротическим поражением пальцев стопы и ишемией II (б) - IV стадии по Покровскому-Фонтейну, осложненной гнойными затеками стопы и эндогенной интоксикацией. Проведенные исследования показали, что применение эфферентных методов в комплексном лечении СДС приводит к быстрому освобождению организма от токсико-инфекционных агентов и микрофлоры, способствуя восстановлению детоксикационного потенциала организма. Вышеизложенная тактика лечения позволила выполнить в ранние сроки органосохраняющие операции по разработанной методике. Функционально полноценную конечность удалось сохранить у 92% пациентов, высокие ампутации выполнены только у 8%, а летальность составила 4%.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, эндогенная интоксикация, эфферентные методы детоксикации, комплексное лечение, ангиопластика, лейкоцитарный индекс интоксикации, органосберегающие операции.

Efferent methods in the complex treatment of diabetic foot syndrome, complicated endogenous intoxication (analysis of a series of observations)**M.A. Aliyev¹, S.Yu. Safarov¹, M.S. Magomedov², S.R. Rabadanova¹**¹FSBEI HE "Dagestan State Medical University" MH RF, Makhachkala;²SBI RD "Buinaksk central city hospital"**Summary**

It is known that in diabetic foot syndrome (DFS) in the Russian Federation, up to 12 thousand high amputations are performed annually. Lethality at the same time reaches 15%. Such a high incidence of lethality is associated with endogenous intoxication, which often leads to the development of such severe complications as sepsis and multiple organ failure. In this study, the results of treatment of 45 patients with purulent-necrotic foot finger damage and stage II (b) - IV ischemia in Pokrovsky-Fontaine complicated by purulent foot leaks and endogenous intoxication were analyzed. Studies have shown that the use of efferent methods in the complex treatment of DFS leads to the rapid release of the body from toxic-infectious agents and microflora, contributing to the restoration of the body's detoxification potential. The above treatment tactics made it possible to perform organ-preserving operations in the early period according to the developed method. A functionally full limb was preserved in 92% of patients, high amputations were performed in only 8%, and lethality was 4%.

Key words: diabetic foot syndrome, endogenous intoxication, efferent detoxification methods, complex treatment, angioplasty, leukocytic index of intoxication, organizational-saving operations.

В настоящее время проблема лечения больных сахарным диабетом (СД) приобретает все большую актуальность. Этим заболеванием страдает более 6% населения развитых стран, и число заболевших увеличивается каждые 10-15 лет вдвое [1]. В РФ число пациентов с СД превышает 13 млн. Наиболее тяжелыми осложнениями СД являются ишемическая и смешанная формы синдрома диабетической стопы (СДС), при которых процент выполнения высоких ампутаций нижних конечностей достигает 70-90% [2]. Из-за СДС в мире ежегодно выполняется до

4,5 миллиона высоких ампутаций, а в РФ около 12 тыс. Летальность у пациентов с СДС достигает до 15% [3]. Столь высокая частота летальности связана с эндогенной интоксикацией, которая нередко приводит к развитию таких тяжелых осложнений как сепсис и полиорганная недостаточность.

Цель исследования: оценка эффективности использования эфферентных методов (ультрафиолетовое облучение (УФО) крови и плазмафереза) в комплексном лечении критической ишемии у пациентов с синдромом диабетической стопы, осложненной эндогенной интоксикацией.

Материал и методы

Анализируются результаты лечения СДС у 45 пациентов с II (б)-IV стадией ишемии по классификации Покровского-Фонтейна, у которых гнойно-некротические поражения пальцев стопы осложни-

Для корреспонденции:

Алиев Магомед Алиевич – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой хирургических болезней педиатрического, стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.
Тел.: 89289826995

Статья поступила 30.11.2020 г., принята к печати 12.05.2021 г.

лись гнойными затеками по тыльной – у 32 (71%) и подошвенной поверхности – у 13 (29%) пациентов. У всех пациентов имелась картина эндогенной интоксикации той или иной степени выраженности.

Критериями включения в анализируемую выборку были:

- пациенты с критической ишемией нижних конечностей II (б) - IV стадии по Покровскому-Фонтейну и наличием гнойно-некротических поражений пальцев стопы, осложненных гнойными затеками стопы и эндогенной интоксикацией;
- отсутствие ранее перенесенных оперативных вмешательств на стопе и сосудах нижней конечности;
- сахарный диабет 2 типа.
- Критериями исключения пациентов из анализируемой серии были:
- распространенный облитерирующий атеросклероз;
- прогрессирующая влажная гангрена стопы и голени;
- тяжелые сопутствующие заболевания, перенесенный инфаркт или инсульт, ХОБЛ с дыхательной недостаточностью 2-3 ст., наличие онкологической патологии.

В основную группу вошли 27 (60%) пациентов. В этой группе пациенты в комплексе с другими методами лечения по показаниям получали эфферентные

методы детоксикации. Контрольную группу составили 18 (40%) пациентов, которым эфферентные методы детоксикации не были проведены в связи с отсутствием показаний или когда имелись противопоказания.

Мужчин было 27 (60%), женщин – 18 (40%). В возрасте до 60 лет были 28 (62%) пациентов, остальные 17 (48%) – люди пожилого и старческого возраста (табл. 1).

Таблица 1

Возраст (лет)	Группы и количество пациентов		
	1 группа	2 группа	Всего
31-40	1	1	2
41-50	6	4	10
51-60	10	6	16
61-70	7	5	12
Свыше 70	3	2	5
Итого	27	18	45

Все пациенты страдали сахарным диабетом 2 типа более 10 лет. У 45 из них выявлены 55 сопутствующих заболеваний. У некоторых отмечено два и более сопутствующих патологий. Течение основного заболевания у 33 было осложнено заболеваниями сердечно-сосудистой системы (табл. 2).

Таблица 2

Характер сопутствующих заболеваний в исследованных группах

Сопутствующие заболевания	Группы		
	Основная	Контрольная	Всего
ИБС, гипертоническая болезнь	21	12 (p=0,8)	33
Заболевания легких	10	6 (p=0,85)	16
Заболевания желудочно-кишечного тракта	4	2 (p=0,75)	6
Итого (число осложнений у 45 пациентов)	35	20	55

Примечание: p – показатель статистической значимости различия по критерию Хи-квадрат с поправкой Йетс

В анализируемые группы вошли пациенты с СДС смешанной и ишемической формами II (б) - IV стадией по Покровскому-Фонтейну. Наибольшее

количество было с 3 стадией ишемии – 27 (60%), с 2 и 4 стадией ишемии – соответственно 10(22%) и 8(18%) (табл. 3).

Таблица 3

Распределение по стадиям ишемии по Покровскому-Фонтейну

Группа	Число пациентов	Число пациентов по стадиям ишемии		
		2б ст.	3ст.	4ст.
Основная	27	6 (22%)	16 (59%)	5 (19%)
Контрольная	18	4 (22%) p=0,7	11 (61%) p=0,85	3 (17%) p=0,81
Итого	45	10 (22%)	27(60%)	8(18%)

Примечание: p – показатель статистической значимости различия по критерию Хи-квадрат с поправкой Йетс.

Оценку состояния магистральных артерий пораженной конечности проводили с помощью ультразвукового ангиосканирования и рентгеноконтрастной ангиографии. Микроциркуляторные нарушения оценивались измерением транскутанной оксиметрии. В процессе лечения в динамике проводили микробиологические и цитологические изменения.

Пациентов обеих групп в день поступления переводили на лечение простым инсулином, назначались антибиотики – цефалоспорины 4 по-

коления с метрогилом, а по получении результатов посева – с учетом чувствительности к микрофлоре. В комплексное лечение входили антиагрегантная, антиромботическая, дезинтоксикационная, общеукрепляющая и симптоматическая терапия. По показаниям переливали кровь и кровезаменители.

Всем пациентам обеих групп в день поступления выполнено вскрытие гнойных затеков стопы с некрэктомией под общей или проводниковой анестезией и на 4-6 сутки после вскрытия гнойного очага проводили ангиопластику. Для ангиопласти-

ки и стентирования магистральных сосудов после реканализации использовали специальные длинные периферические стенты диаметром 5-7 мм, баллонные катетеры длиной до 20 см, диаметром 4-6 мм. Процедуру выполняли под местной анестезией. Для реваскуляризации и стентирования во всех случаях использовали антеградный доступ.

Для предотвращения тромбообразования во время и после ангиопластики использовали медикаментозную терапию, которая включала в себя в/венное введение гепарина до 7,5 тыс. единиц в зависимости от продолжительности процедуры, под контролем АЧТВ и МНО. В послеоперационном периоде пациенты получали длительно дезагрегантную терапию (ацетилсалициловая кислота 75-100 мг/день или клопидогрел 75 мг/день). Лечение дезагрегантами проводили у всех больных после реваскуляризации.

Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) рассчитывали по формуле Я.Я.Кальф-Калифа в модификации Островского В.К. и др.(1983):

ПК + миел. + ю. + п. + с.

ЛИИ = -----,

Лимф. + мон. + э. + б.

где: ПК – плазматические клетки, миел. – миелоциты, ю. – юные, п. – палочкоядерные, с. – сегментоядерные, лимф. – лимфоциты, мон. – моноциты, э. – эозинофилы, б. – базофилы. Исследования проводили на 1, 3, 6 и 10 сутки.

В норме ЛИИ составляет $1,6 \pm 0,5$. Превышение указывает на наличие эндогенной интоксикации организма.

Степень интоксикации оценивали по следующим показателям ЛИИ:

легкая степень – от 1,7 до 2,5 условных ед.;

средняя степень – от 2,6 до 3,5 у.е.;

тяжелая степень – от 3,6 и более у.е.

Легкая степень эндогенной интоксикации по показателям ЛИИ была у 15 пациентов основной группы (у 12 – в контрольной), средняя – у 7 (4), тяжелая – у 5 (3).

При легкой и средней степени интоксикации пациентам основной группы в комплексное лечение включали растворы с дезинтоксикационным и антиоксидантным действием до 1,5 литров в сутки (реамберин, реополиглюкин, кристаллоидные и коллоидные растворы) в сочетании с форсированным диурезом и внутривенной УФО-терапией – 1 сеанс в день, продолжительностью 1 час, в течение пяти дней. При тяжелой степени интоксикации, наряду с УФО крови, проводили 1 сеанс плазмафереза.

Известно, что лечебный эффект УФО основан на антиоксидантной активности, снижении тканевой гипоксии, улучшении реологических и кислородотранспортных свойств крови, активации процессов энергосинтеза, повышении чувствительности организма к лекарственным средствам.

Плазмаферез в свою очередь способствует дезинтоксикации организма, очищая кровь от шлаков и токсинов, приводит к усилению иммуномодулирующего эффекта, стимулирует деятельность кроветворной и сердечно-сосудистой систем, улучшает реологические свойства крови. Использовали филь-

трационный (мембранный) плазмаферез. Процедура продолжалась до 1 часа, в течение которого удаляли от 800 до 1000 мл токсичной плазмы с последующей адекватной заменой донорской плазмой.

Лечебный процесс в основной группе разделили на три этапа. На первом этапе проводили экстренное вскрытие гнойных затеков стопы с некрэктомией после кратковременной предоперационной подготовки, направленной на коррекцию сахара, стабилизацию деятельности сердечно-сосудистой системы и сопутствующих заболеваний. Одновременно проводили детоксикационные мероприятия, эфферентные методы детоксикации (внутривенное УФО крови). У пациентов с 3-й степенью интоксикации на 3 день после поступления проводили сеанс плазмафереза.

На втором этапе, на 4-6 сутки, после стабилизации состояния пациентов, проводили мероприятия по устранению критической ишемии конечности. Использовали баллонную ангиопластику и стентирование пораженных артерий. Детоксикационные мероприятия продолжали по показателям ЛИИ.

На третьем этапе, на 8-14 сутки лечения, производили необходимые радикальные оперативные вмешательства: усовершенствованная в клинике методика экзартикуляции пальцев, с учетом кровоснабжения дистальных отделов стопы, выполнена 25 пациентам основной группы (патент № 2704471 от 28 октября 2019 года) [4], ампутации на уровне стопы – 2 пациентам. Только при отсутствии положительной динамики от проведенных хирургических вмешательств, прогрессировании гнойно-некротического процесса, выполняли высокие ампутации.

Пораженная конечность на весь период нахождения в стационаре была разгружена, что являлось обязательным условием на всех этапах лечения при смешанных и ишемических формах. Разгрузка конечности способствовала снижению отека и внутритканевого давления, восстановлению капиллярного кровотока, улучшению степени насыщенности тканей кислородом.

Статистическая обработка данных произведена с использованием пакета прикладных программ SPSS, версия 7.5. Численные непрерывные данные представлены через среднее и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). Сравнительная оценка проводилась через критерии Хи-квадрат и t-критерия Стьюдента в зависимости от характера данных и вида распределения.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенные бактериологические исследования у пациентов с гнойно-некротическими поражениями стопы показали, что основным возбудителем при СДС в 80% случаев являлся стафилококк и грамотрицательная флора.

При этом выделенная флора была устойчива к большинству широко используемых антибактериальных препаратов. К стафилококку наиболее чувствительными препаратами оказались в убывающей последовательности: ванкомицин – 94% посевов, сумамед – 81%, тиенам – 80%, ципрофлоксацин – 72% и гентамицин – 46% посевов (табл. 4).

Таблица 4

Чувствительность микрофлоры к антибиотикам при синдроме диабетической стопы (%)

Вид микроба	Ванкомицин	Тиенам	Ципрофлоксацин	Сумамед	Гентамицин
Стафилококк	94	80	72	62	46
Стрептококк	92	76	68	89	38
Кишечная палочка	90	84	54	76	36
Синегнойная палочка	78	81	73	62	68
Протей	90	76	76	86	34
Итого	88,8	79,4	68,6	75	44,4

Данные исследования показали, что наиболее эффективным антибактериальным препаратом является ванкомицин, обеспечивший чувствительность 88,8% всех посевов.

На 5 сутки лечения около 20,3% посевов оказались стерильными, основным возбудителем ра-

невой инфекции оставался стафилококк – у 57,4% обследованных.

На 14 сутки лечения 78% посевов оказались стерильными (табл. 5).

Таблица 5

Динамика высеваемости микрофлоры у пациентов основной группы

Вид микроба	Число обследованных пациентов и % высеваемости			
	До лечения	5 сутки лечения	9 сутки лечения	14 сутки лечения
Стафилококк	18(67%)	14(52%)	8(51,8%)	5(18,5%)
Стрептококк	2(7%)	1(3,7%)	1(1,8)	-
Кишечная палочка	1(4%)	1(3,7%)	-	-
Синегнойная палочка	4(15%)	4(15)	3(11)	1(3,7%)
Протей	2(7%)	2(7%)	1(3,7)	-
Не дали рост	0	5(18,5%)	14(52%)	30(78%)
Итого	27(100%)	22(79,7%)	13(48%)	24(22%)

На 5 сутки лечения в контрольной группе стерильными оказались около 6% посевов, стафилококк продолжал превалировать над другими микроорганизмами.

На 14 сутки лечения в этой группе 39% посевов не дали рост флоры, в то время как у больных основной группы к этому сроку стерильными были 78% посевов (табл. 6).

Таблица 6

Динамика высеваемости микрофлоры в контрольной группе

Вид микроба	Число обследованных пациентов и % высеваемости			
	До лечения	5 сутки лечения	9 сутки лечения	14 сутки лечения
Стафилококк	12(67%)	11(61%)	9(50%)	8(44%)
Стрептококк	1(5,5%)	1(5,5%)	1(5,5%)	1(5,5%)
Кишечная палочка	1(5,5%)	1(5,5%)	0	0
Синегнойная палочка	2(11%)	2(11%)	2(11%)	1(5,5%)
Протей	2(11%)	2(11%)	1(5,5)	1(5,5%)
Не дали рост	0	1(5,5%)	5(28%)	7(39%)
Итого	18(100%)	1(94,5%)	13(72%)	11 (61%)

Количественные микробиологические исследования у пациентов с СДС показали, что сразу после вскрытия гнойных затеков стопы обсемененность раны микроорганизмами составляла $1,2 \times 10^8$ микробов в 1 мл отделяемого, что значительно превышало критический уровень.

На 5 сутки после вскрытия гнойного затека и проведенных детоксикационных мероприятий, включая УФО и плазмаферез, обсемененность ран у пациентов основной группы уменьшилась до $2,2 \times 10^6$ микробов в 1 мл отделяемого. На 9 сутки лечения уровень микробной обсемененности в этой группе стал значительно ниже критического показателя – $2,1 \times 10^2$ в 1 мл отделяемого, а на 14 сутки – $1,4 \times 10^2$.

У пациентов контрольной группы на 5 сутки лечения микробная обсемененность раны составила $3,1 \times 10^7$ в 1 мл отделяемого. На 9 сутки лечения

традиционными средствами уровень микробной обсемененности снизился до $1,2 \times 10^5$, но явления интоксикации сохранялись и только на 14 сутки отмечено снижение обсемененности ниже критического уровня – $3,1 \times 10^4$ в 1 мл отделяемого.

Таким образом, комплексное лечение с использованием физических методов детоксикации у пациентов основной группы с ишемическими и смешанными формами СДС, осложненной эндогенной интоксикацией, приводит к ранним положительным изменениям как в качественном, так и в количественном составе раневой микрофлоры. В течение 5-9 суток лечения около 50% ран становятся стерильными, а в остальных случаях уменьшается количество бактерий в ране. Уровень микробной обсемененности снижается на несколько порядков, становясь ниже критического.

ЛИИ имеет важное значение как для контроля за лечением, так и для прогноза болезни. При включении в комплексное лечение физических методов ЛИИ у пациентов основной группы плавно снижался, и к 6 суткам он практически достигал нормальных показателей ($1,7 \pm 0,13$) ($p < 0,05$) (табл. 8).

Данные исследования показывают, что у пациентов основной группы происходит раннее освобождение организма от токсико-инфекционных агентов и микрофлоры, что способствует быстрому восстановлению детоксикационного потенциала организма, по сравнению с контрольной группой.

Таблица 7

Динамика показателей лейкоцитарного индекса интоксикации

Группы	Показатель ЛИИ			
	1 сутки	3 сутки	6 сутки	9 сутки
Основная	$3,41 \pm 0,17$	$2,6 \pm 0,14^*$	$1,7 \pm 0,13^*$	$1,2 \pm 0,1^*$
Контрольная	$3,3 \pm 0,14$	$3,2 \pm 0,15$	$2,2 \pm 0,16$	$1,8 \pm 0,12$

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой по t-критерию Стьюдента.

По показателям ЛИИ и бактериологических исследований определяли сроки проведения радикальных органосохраняющих операций у этих пациентов. Такие вмешательства выполнялись только после реваскуляризации конечности, нормализации ЛИИ и снижения уровня микробной обсемененности ниже критического.

У пациентов с СДС в значительной мере снижена степень насыщенности тканей стопы кислородом из-за стенозов и окклюзий и микроциркуляторных нарушений, а также из-за наличия большого количества поврежденных тканей, образовавшегося некротического струпа. Поэтому им проводились необходимые неотложные как общие, так и местные лечебные мероприятия, направленные в первую очередь на отграничение гнойного процесса и восстановление кровотока.

В мазках-отпечатках у пациентов обеих групп, сразу после вскрытия гнойных затеков стопы, преобладали нейтрофильные лейкоциты, которые составляли более 95% всех клеток. При этом большинство лейкоцитов имели характер деструкции и цитолиза, со сплошным скоплением кокковой флоры, иногда и палочек, что указывало на резко выраженный воспалительный процесс. Макрофаги, моноциты и лимфоциты обнаруживались в незначительном количестве. В отпечатках имелось большое количество погибающих нейтрофилов. Микрофлора в основном обнаруживалась внеклеточно, фагоцитарная активность не прослежива-

лась, хотя в некоторых макрофагах определялся ярко выраженный незавершенный фагоцитоз.

Цитологическая картина на 5 сутки лечения в основной группе характеризовалась преобладанием нейтрофильных лейкоцитов до $78,9 \pm 2,4\%$, микробная обсемененность раны уменьшилась с ++++ до ++ и +, снизилось количество микробов в одном нейтрофиле. В большинстве отпечатках микрофлора располагалась внутриклеточно, в стадии завершеного фагоцитоза. Одновременно отмечена пролиферативная реакция клеток соединительной ткани. В отпечатках появлялись незрелые полибласты, профибробласты и макрофаги, которые составляли до 15% клеток. Полибласты местами образовывали скопления среди нейтрофильных лейкоцитов. В этот срок обнаруживалось незначительное количество эозинофилов, что свидетельствовало об активации противовоспалительных процессов.

На 9 сутки лечения в мазка-отпечатках число дегенеративно измененных лейкоцитов значительно уменьшилось, возросло количество нейтрофилов с нормально сегментированными ядрами.

Дальнейшее лечение привело к активной репаративной регенерации, обнаруживалась выраженная пролиферативная реакция клеток соединительной ткани – полибластов и профибробластов – и их активное созревание. Незавершенный фагоцитоз определялся в отдельных нейтрофилах у отдельных больных (табл. 8).

Таблица 8

Цитологическая картина гнойных ран при ксеноспленотерапии

Форменные элементы	До лечения	В процессе лечения		
		5 сутки	9 сутки	14 сутки
Нейтрофильные лейкоциты	$95, \pm 0,7$	$78,9 \pm 2,4$ $p < 0,001$	$54,6 \pm 1,5$ $p < 0,01$	$28,5 \pm 1,8$ $p < 0,001$
Макрофаги, лимфоциты, эозинофилы	$3,2 \pm 0,3$	$10,7 \pm 2,1$ $p < 0,001$	$18,3 \pm 1,2$ $p < 0,01$	$11,8 \pm 1,2$ $p < 0,001$
Фибробласты	-	$5,0 \pm 0,8$	$23,3 \pm 1,7$ $p < 0,01$	$44,4 \pm 1,3$ $p < 0,005$
Эпителиальные клетки	-	-	$9,8 \pm 1,0$	$17,3 \pm 1,5$ $p < 0,01$
Свободно лежащая микрофлора	++++	++	-	-
Детрит	++++	+	-	-
Нити фибрина	++	++	-	-

Примечание: p – показатель статистической значимости различия по t-критерию Стьюдента

На 14 сутки лечения отмечена пролиферация фибробластов с преобладанием их в 1,5 раза по сравнению с мононуклеарными клетками.

В этот период происходило превращение малодифференцированных клеток соединительной ткани в зрелые фибробласты и участие их в активном коллагеногенезе. Резко увеличилось число клеток с нормально сегментированными ядрами.

Увеличилось также и количество эпителиальных клеток во всех полях зрения.

В контрольной группе цитологическая картина на 5 сутки лечения характеризовалась уменьшением числа дегенеративно-измененных нейтрофилов с 94 до 86% и некоторым увеличением макрофагов и лимфоцитов. Фагоцитарная активность не прослеживалась, в отпечатках определялись сплошные скопления микробов и раневого детрита (табл. 9).

Таблица 9

Цитологическая картина гнойных ран в контрольной группе

Форменные элементы	До лечения	В процессе лечения		
		5 сутки	9 сутки	14 сутки
Нейтрофильные лейкоциты	94,6±0,4	86,6±0,4 p<0,01	71,5±0,8 p<0,001	50,7±1,2 p<0,001
Макрофаги, лимфоциты	2,4±0,4	7,6±0,3 p<0,001	18,5±0,6 p<0,001	21,4±1,3 p<0,05
Фибробласты	-	-	4,1±0,4	19,3 ±0,8
Эпителиальные клетки	--	-	-	7,1 ±0,5
Свободно лежащая микрофлора	++++	+++	+	-
Детрит	++++	++	+	-
Нити фибрина	++	++	+	-

Примечание: p- показатель статистической значимости различия по t-критерию Стьюдента

На 9 сутки после вскрытия гнойных затеков в контрольной группе преобладали нейтрофильные лейкоциты – 71,5±0,8% клеток, число сохранных нейтрофилов составило 37%, а дегенеративно-измененных – 63%, фагоцитарная активность прослеживалась у незначительного количества нейтрофилов, в основном имел место незавершенный или извращенный фагоцитоз, одновременно отмечено увеличение макрофагов и лимфоцитов до 18,5±0,6%.

На 14 сутки лечения нейтрофильные лейкоциты составили 50,7±1,2% среди клеточных элементов, макрофаги и лимфоциты – 11,4±1,7, отмечено появление клеток соединительной ткани до 19,3±0,8% и эпителиальных клеток до 7,1±0,5%. Микрофлора располагалась внеклеточно, что указывало на незавершенность фагоцитоза.

Изучение динамики показателя степени транскутанного напряжения кислорода свидетельствовало о том, что использование УФО и плазмафереза опосредованно положительно влияет на микроциркуляторный кровоток. Это связано как с элиминацией токсических факторов крови, так и уменьшением отека конечности и улучшением реологических свойств крови. Степень насыщенности кислородом после использования эффективных методов детоксикации возрастала примерно на 10% у пациентов с 2 и 3 степенью ишемии и практически не менялась при 4 степени ишемии. В контрольной группе эти показатели на 5 сутки лечения значимых изменений не претерпели (табл. 10, 11).

Таблица 10
Показатели транскутанного напряжения кислорода (PO₂) в зависимости от стадии ишемии до лечения (по Покровскому-Фонтейну) при поступлении в обеих группах

Стадия ишемии	Транскутанное напряжение кислорода (PO ₂) (мм рт.ст.)
II Б	30 ± 6
III	22 ± 5
IV	14 ± 3

Таблица 11
Показатели транскутанного напряжения кислорода на 5 сутки лечения в обеих группах

Стадия ишемии	Транскутанное напряжение кислорода (PO ₂) в мм рт.ст.	
	В основной группе	В контрольной группе
II Б	34 ± 3	31±3
III	27 ± 4	23±5
IV	16 ± 4	16±5

Таблица 12
Показатели транскутанного напряжения кислорода (PO₂) после ревазуляризации

Стадия ишемии	Транскутанное напряжение кислорода (PO ₂) в мм рт.ст.	
	В основной группе	В контрольной группе
II Б	42 ± 6	38±7
III	38 ± 4	32±7
IV	34 ± 5	29±6

Как видно из таблицы 12, после ревазуляризации показатели насыщенности тканей кислородом выросли более чем на 40% от исходных, что положительно отразилось и на течении раневого процесса, который в большинстве случаев имел тенденцию к отграничению. Причем этот рост оказался выше в

основной группе, чем в контрольной. Такие результаты мы связываем с быстрой элиминацией токсических факторов крови у пациентов основной группы, которые получали сеансы УФО крови и плазмафереза. Об этом же свидетельствует быстрая нормализация показателей ЛПИИ в основной группе – примерно на 10 сутки после поступления, по сравнению с показателями контрольной группы, где показатель ЛПИИ нормализовался на 15-17 сутки.

Вышеуказанная тактика и органосберегательные операции, выполненные по разработанной методике, завершились благополучно у 25 (92%) больных в основной группе, у 2(8%) пациентов из-за прогрессирования гнойно-некротического процесса выполнена высокая ампутация конечности (табл. 13).

Таблица 13

Виды оперативных вмешательств и их исходы

Вид вмешательства	Количество больных(45)	
	Основная (n=27)	Контрольная (n=18)
Ампутации пальцев	23 (85 %)	12 (67 %) p=0,23
Резекция стопы	2 (7 %)	2 (11%) p=0,92
Ампутация на уровне голени	1 (4%)	2 (11%) p=0,72
Ампутация на уровне бедра	1 (4%)	2 (11%) p=0,72
Летальность	1 (4 %)	3 (17 %) p=0,34

Примечание: p – показатель статистической значимости различия по критерию Хи-квадрат с поправкой Йетс.

У пациентов контрольной группы общий положительный результат получен у 78%, высокие ампутации выполнены у 4 (22%) пациентов. Общая летальность в контрольной группе составила 17%, тогда как в основной группе – 4 % (p=0,34).

Заключение

Таким образом, вышеизложенная тактика лечения больных с диабетической стопой позволяет сохранить функционально полноценную конечность у 92% пациентов, успешно выполнить органосберегательные операции, уменьшить число высоких ампутаций до 8% и на порядок снизить летальность у этой тяжелой категории больных.

Применение эфферентных методов у пациентов с гнойно-некротическими поражениями пальцев стопы на фоне синдрома диабетической стопы, осложненной эндогенной интоксикацией, приводит к раннему отграничению воспалительного процесса и освобождению ран от возбудителей раневой инфекции.

УФО и плазмаферез при эндогенной интоксикации снижают уровень токсических факторов крови, улучшают ее реологические свойства, оказывают биостимулирующий эффект.

Комплексное лечение с включением эфферентных методов детоксикации, в сочетании с ангиопластикой, и использование усовершенствован-

ного способа хирургического лечения гнойно-некротических поражений пальцев стопы позволило сохранить функционально полноценную конечность у 92% пациентов, уменьшить число высоких ампутаций до 8% и на порядок снизить летальность у этой тяжелой категории больных.

Литература

1. Алгоритмы оказания специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. 7-е изд. Москва, 2015. 12 с.
2. Светухин А. М., Земляной А. Б. Вопросы патогенеза и тактики комплексного хирургического лечения гнойно-некротических форм синдрома диабетической стопы // Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова. 2003. № 3. С. 85–88.
3. Способ лечения гнойно-некротических процессов пальцев стопы при синдроме диабетической стопы / М. А. Алиев, М. С. Магомедов, С. Ю.Сафаров: патент № 2704471 от 28.10.2019 г.
4. International Best Practice Guidelines: Wound Management in Diabetic Foot Ulcers- Wounds International, 2013. 27 p.

References

1. Algoritmy okazaniya spetsializirovannoy meditsinskoj pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom [Algorithms for the provision of specialized medical care to patients with diabetes mellitus] / pod red. I. I. Dedova, M. V. Shestakovoy. 7-ye izd. Moskva, 2015. 12 s.
2. Svetukhin A. M., Zemlyanoy A. B. Voprosy patogeneza i taktiki kompleksnogo khirurgicheskogo lecheniya gnoyno-nekroticheskikh form sindroma diabeticheskoy stopy [Questions of pathogenesis and tactics of complex surgical treatment of purulent-necrotic forms of diabetic foot syndrome] // Khirurgiya. Zhurn. im. N. I. Pirogova. 2003. № 3. S. 85–88.
3. Sposob lecheniya gnoyno-nekroticheskikh protsessov pal'tsev stopy pri sindrome diabeticheskoy stopy [Method for the treatment of purulent-necrotic processes of the toes in diabetic foot syndrome] / M. A. Aliyev, M. S. Magomedov, S. Yu.Safarov: patent № 2704471 ot 28.10.2019 g.
4. International Best Practice Guidelines: Wound Management in Diabetic Foot Ulcers- Wounds International, 2013. 27 p.

Сведения о соавторах:

Сафаров Сахрудин Юсупович – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней педиатрического, стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.
Тел.: 89285600151

Рабданова Сапият Рабдановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней педиатрического, стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.
E-mail: dgmatrud@mail.ru
Тел.: 89288300925

Магомедов Магомед Сиражудинович – главный врач ГБУ РД «Буйнакская центральная городская больница».

УДК 616.132-089-06

Транскатетерная имплантация аортального клапана и ее основные осложнения**О.П. Лукин^{1,2}, Д.В. Белов^{1,2}, Н.С. Поповцев², Н.А. Поповцева²**¹ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» МЗ РФ, Челябинск;²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Челябинск**Резюме**

В статье приведены результаты ретроспективной оценки частоты и характера осложнений после транскатетерной имплантации аортального клапана (ТИАК) у пациентов с высоким хирургическим риском пожилого и старческого возраста. В период с января 2014 по декабрь 2020 года в ФГБУ ФЦССХ Минздрава России (г. Челябинск) были проведены 103 ТИАК. По данным контрольной ЭхоКГ, выполненной после операции, выявлена выраженная положительная динамика показателей гемодинамики сердца. Наиболее частым осложнением после операции было нарушение ритма по типу атриовентрикулярной блокады II-III степени (18,43%). Другими осложнениями, выявленными в данном исследовании, являются: кровотечение из места хирургического доступа (7,77%), отслоение атеросклеротической бляшки с последующим тромбозом (2,91%), желудочно-кишечное кровотечение (0,97%), пищеводное кровотечение (0,97%), формирование контраст-индуцированной нефропатии (0,97%).

Ключевые слова: аортальный стеноз, аортальный клапан, транскатетерная имплантация, эхокардиография, осложнения.

Transcatheter aortic valve implantation and its main complications**O.P. Lukin^{1,2}, D.V. Belov^{1,2}, N.S. Popovcev², N.A. Popovceva²**¹FSBI "Federal Center for Cardiovascular Surgery" MH RF, Chelyabinsk;²FSBEI HE "South Ural State Medical University" MH RF, Chelyabinsk**Summary**

This article provides us with the results of a retrospective study evaluating the frequency and nature of complications after TAVI in elderly and senile patients with a high surgical risk. During the period from January 2014 to December 2020, 103 transcatheter AV implantations were performed at the Federal Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of Russia (Chelyabinsk). According to the control echocardiography performed after the surgery a pronounced positive dynamic of heart hemodynamic parameters was revealed. The most frequent complication after surgery was rhythm disturbance of the type II-III degree atrioventricular block (18.43%). Other complications identified in this study such as: bleeding from the surgical access site (7.77%), atherosclerotic plaque detachment followed by thrombosis (2.91%), gastrointestinal bleeding (0.97%), esophageal bleeding (0, 97%), the formation of contrast-induced nephropathy (0.97%).

Key words: aortic stenosis, aortic valve, transcatheter implantation, echocardiography, complications.

Введение

Клапанные пороки сердца занимают одно из лидирующих мест в структуре сердечно-сосудистых заболеваний и причин инвалидизации и смертности, уступая по этим показателям лишь ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. В связи с увеличением продолжительности жизни и сокращением преждевременной смертности [5] аортальный стеноз становится одним из наиболее распространенных клапанных патологий сердца. В структуре всех сердечно-сосудистых заболеваний он занимает третье место (после артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца). Возможности медикаментозного лечения данного порока ограничены. Пациенты пожилого возраста обладают высоким уровнем коморбидности, что обуславливает больший риск проведения открытого хирургического вмеша-

тельства на сердце, а также развития интраоперационных и послеоперационных осложнений.

Согласно рекомендациям АСС/АНА, пациентам высокого хирургического риска с тяжелым стенозом аортального клапана (АК), при неэффективности консервативного лечения, в настоящее время показано выполнение транскатетерной имплантации протеза аортального клапана [2, 12]. Эта операция является альтернативой протезирования в условиях искусственного кровообращения. Критерием отбора для транскатетерной имплантации аортального клапана (ТИАК) являются показатели шкалы оценки риска неблагоприятного исхода оперативного вмешательства Euroscore $\geq 20\%$ или уровень оперативного риска $\geq 10\%$ по данным шкалы STS [1]. Также при выборе тактики лечения должны учитываться не только критерии STS и Euroscore, но и такие факторы риска оперативного вмешательства, как кальциноз восходящей аорты, лучевая терапия, аортокоронарное шунтирование в анамнезе, которые не используются в оценочных шкалах. Следует заблаговременно оценивать целесообразность проведения транскатетерного протезирования аортального клапана в связи с высокой стоимостью данного вмешательства.

Эндоваскулярное вмешательство становится методом выбора у пациентов с серьезной сопут-

Для корреспонденции:

Лукин Олег Павлович – доктор медицинских наук, заслуженный врач РФ, главный врач ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» МЗ РФ, профессор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

E-mail: kardio74@mail.ru

Тел.: 83517342791

Статья поступила 10.02.2021 г., принята к печати 19.05.2021 г.

ствующей патологией. Такие заболевания, как ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, нарушения ритма сердца, могут негативно повлиять на прогноз и течение аортального стеноза.

ТИАК является малоинвазивной хирургической процедурой, после неё не остаются большие послеоперационные рубцы. Кроме того, операционный риск, болевой синдром, время восстановления по сравнению с традиционной хирургией существенно снижены. Благодаря всему вышеперечисленному, пациенты после операции выписываются из стационара в более короткие сроки, чем при «открытом» хирургическом вмешательстве.

«Золотым стандартом» в диагностике всех приобретённых пороков, в том числе аортального стеноза, является эхокардиография, которая обеспечивает детальную диагностику и оценку функции клапанного аппарата, гемодинамики сердца, позволяет быстро и с большой точностью оценить результат операции.

Цель исследования: оценка частоты и характера осложнений после ТИАК у пациентов с высоким хирургическим риском пожилого и старческого возраста и тяжёлым аортальным стенозом.

Материал и методы

В основе работы лежит анализ серии из 103 пациентов, которым в период с января 2014 по декабрь 2020 года в ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России (г. Челябинск) были выполнены 103 транскатетерных имплантации АК. Вмешательство проводилось трансфеморальным доступом в условиях искусственной вентиляции легких с установкой электрода ВЭКС в полость правого желудочка.

Среди всех пациентов было 38 мужчин и 65 женщин, средний возраст составил $78,7 \pm 3,9$ лет. Частота встречаемости сопутствующей патологии у данной группы пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1

Основные характеристики пациентов

Показатели	Частота встречаемости
Фибрилляция предсердий, n (%)	38 (36,9 %)
Полная атриовентрикулярная блокада, n (%)	12(11,7%)
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	7(6,8 %)
Артериальная гипертензия, n (%)	82(79,6 %)
Хроническая сердечная недостаточность \geq III функционального класса (NYHA), n (%)	61(59,2%)
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	19(18,4 %)
Коронарный атеросклероз, n (%)	17(16,5 %)
Хроническая болезнь почек, n (%)	14(13,6 %)
Варикозная болезнь нижних конечностей, n (%)	19(18,4 %)
Онкологические заболевания, n (%)	24(23,3 %)
Язвенная болезнь, n (%)	7(6,8 %)
Ожирение, n (%)	22(21,4 %)

Большинство – 79 (76,7%) – оперированных пациентов страдали ишемической болезнью сердца, которая неблагоприятно влияет на течение клапанного поражения. Среди этой группы людей гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий, которые потребовали в прошлом реваскуляризации путем стентирования, были выявлены в 39 (37,9%) случаях. Аортокоронарное шунтирование ранее было проведено у 7 (6,8%) пациентов.

Пациентам имплантировали клапаны типа Core Valve Evolut R (Medtronic Inc., Миннеаполис, MN, США), Acurate Neo (Symetis SA, Швейцария), Core Valve Transcatheter Aortic Valve (Medtronic Inc., Миннеаполис, MN, США), Core Valve Percutaneous Aortic Valve (Medtronic Inc., Миннеаполис, MN, США). Средний размер клапанов составил $27,8 \pm 2,1$ мм. По данным эхокардиографии, значение среднего градиента систолического давления на аортальном клапане до операции составило $54,2 \pm 10,4$ мм рт.ст., значение максимального градиента давления $90,0 \pm 14,9$ мм рт.ст. Площадь отверстия АК – $0,48 \pm 0,11$ см². Во всех случаях протезирование производилось трансфеморальным доступом. Каждому пациенту в ходе ТИАК была выполнена контрольная ЭхоКГ (эхокардиография сердца), сравнивались параметры линейных размеров сердца и гемодинамических параметров

клапанного аппарата до и после операции в ближайшем послеоперационном периоде до выписки из стационара. Статистическая обработка данных была проведена с использованием прикладной программы SPSS Statistics 26.0. Оценку статистической значимости различия параметров ЭхоКГ до и после операции проводили с помощью t-критерия Стюдента. Критическим считался уровень статистической значимости различия $p=0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Операция ТИАК у всех пациентов протекала без существенных интра- и послеоперационных осложнений. Общая летальность составила 0,97%. По данным контрольной ЭхоКГ, выявлена выраженная положительная динамика (табл. 2). Так, выполненное лечение аортального порока сопровождалось снижением давления в правых отделах сердца, что позволяет утверждать, наличие положительных гемодинамических изменений в результате снижения максимального градиента давления на АК. Пиковый градиент систолического давления на АК снизился до $17,1 \pm 5,5$ мм.рт.ст., средний – до $8,9 \pm 3$ мм.рт.ст. Снижение максимального градиента давления (МГД) и среднего градиента давления (СГД) на аортальном клапане в результате хирур-

гического вмешательства является статистически значимым ($p < 0,05$). У всех больных наблюдалась парапротезная регургитация, у большинства (в 91,7% случаев) она имела легкую степень.

Таблица 2

**Динамика показателей ЭхоКГ
в ближайшем послеоперационном периоде**

Параметры	До операции (M±SD)	После операции (M±SD)
PGr (мм рт.ст.)	90,0±14,9	17,1±5,5 p=0,00
MGr (мм рт.ст.)	54,2±10,4	8,9±3 p=0,09
ФВ (%)	59,3±6,3	60,5±4,9 t=1,5, p=0,13
СДПЖ (мм рт.ст.)	42,0±8,1	37,6±6,6 p=0,00
КДР ЛЖ (мм)	49,5±4,2	50,9±4,5 t=2,27, p=0,023
КСР ЛЖ (мм)	34,3±4,3	34,2±4 t=0,17, p=0,86

Примечание: КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка; ФВ – фракция выброса; СДПЖ – систолическое давление правого желудочка; PGr – максимальный градиент давления на аортальном клапане; MGr – средний градиент давления на аортальном клапане.

Всего осложнения возникли у 34 пациентов. Наиболее частым осложнением было нарушение ритма сердца по типу атриовентрикулярной блокады (АВ-блокады) II-III степени, которое потребовало установки электрокардиостимулятора 19 пациентам (18,43%). Большая часть данных нарушений ритма ассоциирована с имплантацией биологического клапана Core Valve Evolut R и составила 8 (7,77%) случаев.

Гемоперикард был выявлен у 4 (3,88%) пациентов, двум из них потребовалось проведение стернотомии, остальным было проведено дренирование перикарда под рентген-контролем. Пульсирующая гематома являлась осложнением у 3 человек (2,91%). При пункции бедренной артерии было выявлено отслоение атеросклеротической бляшки с последующим тромбозом у 3 пациентов (2,91%). Этой группе пациентов была проведена тромбэндартерэктомия с аутовенозной пластикой.

В представленном нами исследовании отмечен один летальный исход (0,97%), напрямую не связанный с процедурой ТИАК. Пациент поступил в экстренном порядке, с клиникой острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Смерть наступила от внекардиальных причин – прогрессирующей недостаточности функции мозга на фоне обширного инфаркта в вертебро-базиллярном бассейне.

Желудочно-кишечное кровотечение было обнаружено у 1 человека (0,97%), также у одного пациента (0,97%) возникло пищеводное кровотечение. Лапаротомия, вследствие кровотечения из места пункции с распространением в брюшную полость, была проведена у одного человека (0,97%). Появление контраст-индуцированной нефропатии наблюдалось у 1 пациента (0,97%).

В последние годы ТИАК превосходит хирургическое протезирование и медикаментозную терапию среди пациентов с высокими хирургическими рисками [9,16]. По данным зарубежных авторов, ТИАК по сравнению с хирургической коррекцией клапанного порока показывает меньшее количество и частоту осложнений [8]. Среди самых частых осложнений выделяют: кровотечения, нарушения ритма сердца, требующие дальнейшей имплантации постоянного ЭКС, острое нарушение мозгового кровообращения, параклапанную фистулу, контраст-ассоциированную нефропатию [9].

Одним из наиболее опасных осложнений является ОНМК. Среди факторов, повышающих риск его возникновения, выделяют атеротромбоз и применение катетера, имеющего большой диаметр. По результатам рандомизированного исследования, проведенного иностранными авторами, установлено, что в течение 30 суток после ТИАК ОНМК возникает в 2,4% случаев, а при хирургическом методе коррекции – в 5,5% случаев [10].

Также одним из довольно распространенных осложнений, которое может возникнуть после ТИАК, является развитие полной АВ-блокады. При имплантации клапана в нижней части выводного отдела левого желудочка по отношению к межжелудочковой перегородке возможно повреждение проводящих пучков, что может привести к нарушению ритма по типу АВ-блокады [12]. Частота имплантации постоянного ЭКС, по данным зарубежных источников, составляет 36,1%, а в некоторых работах приближается к 45%, особенно в случаях имплантации биологического протеза Core Valve [11].

R.M. Van Der Boon et al. считают, что лучшее понимание прогностических факторов, патофизиологических механизмов этиологии и развития неблагоприятных процессов, приводящих к возникновению нарушений в проводящей системе сердца после ТИАК, поможет сформулировать требования к изменениям в дизайне клапанных систем, к отбору пациентов, планированию и исполнению процедуры [15].

Специфическим осложнением протезированного клапана является параклапанная фистула, её причиной выступает разница между размерами фиброзного кольца и установленным протезом. В связи с появлением клапанов нового поколения, которые имеют в своем строении более анатомически правильную форму, частота данного осложнения снизилась до 0,3-7% [13]. В проведенном исследовании данного осложнения выявлено не было.

Так как ТИАК является рентгенэндоваскулярным вмешательством, которое связано с воздействием йодсодержащего рентгенконтрастного вещества на почки, оно зачастую приводит к контраст-индуцированной нефропатии (КИН). Исходя из общей для всех рентгенэндоваскулярных вмешательств статистике, частота КИН составляет от 2% в группах низкого риска до 50% в группах высокого риска [4]. В среднем КИН развивается у 13% пациентов, не имеющих сопутствующего сахарного диабета, и у 20% с диабетом [3]. В выполненном нами исследовании КИН выявлена у одного пациента (0,97%), имеющего в анамнезе сахарный диабет 2 типа.

Кровотечение из места хирургического доступа, исходя из данных зарубежных источников, является одним из самых частых осложнений ТИАК. При трансфеморальном доступе частота кровотечения составляет 12-16,5% [6, 9,14].

Заключение

Таким образом, ТИАК является эффективным методом лечения больных пожилого и старческого возраста с высоким хирургическим риском. Оперативное вмешательство характеризуется отсутствием тяжелых кардиоваскулярных осложнений и существенным улучшением параметров ремоделирования сердца исходя из данных ЭхоКГ. При проведении исследования были выявлены статистически значимые снижения результатов по показателям максимального и среднего градиента давления на аортальном клапане. Максимальный градиент систолического давления на АК снизился до $17,1 \pm 5,5$ мм рт. ст., средний – до $8,9 \pm 3$ мм рт. ст.

Одним из наиболее частых осложнений ТИАК является нарушение в проводящей системе сердца, а именно, нарушение ритма по типу АВ-блокады (18,43%). Большая часть данных нарушений ритма ассоциирована с имплантацией биологического клапана Core Valve Evolut R (7,77%). Другими осложнениями, выявленными в данном исследовании, являются: кровотечение из места хирургического доступа (7,77%), отслоение атеросклеротической бляшки с последующим тромбозом (2,91%), желудочно-кишечное кровотечение (0,97%), пищеводное кровотечение (0,97%), формирование контраст-индуцированной нефропатии (0,97%).

Литература

1. Agreement between the new EuroSCORE II, the logistic EuroSCORE and The Society of Thoracic Surgeons score: implications for transcatheter aortic valve implantation / D. Arangalage, C. Cimadevilla, S. Alkholder [et al.] // Arch. Cardiovasc. Dis. 2014. V. 107. P. 353–360.
2. AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / R.A. Nishimura, C.M. Otto, R.O. Bonow [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2014. V.148. P.1–132.
3. Brar S.S., Shen A.Y., Jorgensen M.B. et al. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial // JAMA. 2008. V. 300 (9). P.1038–1046.
4. Contrast-Induced Nephropathy (CIN) Consensus Working Panel: executive summary / P.A. McCullough, F. Stacul, C.R. Becker [et al.] // Rev. Cardiovasc. Med. 2006. V. 7, N 4. P. 177–197.
5. European health report 2018. More than numbers – evidence for all // Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. 2018.
6. Gafoor S., Sirotina M., Doss M. et al. Safety of transcatheter aortic valve implantation in a hospital with visiting on-site cardiac surgery // J. Interv. Cardiol. 2015. V. 28. P.76–81.
7. Grube E., Sinning J.M. The big five complications after transcatheter aortic valve replacement: Do we still have to be afraid of them? // JACC Cardiovasc. Interv. 2019. V. 12(4). P. 370-372.
8. Konigstein M., Ben-Assa E., Banai S. et al. Periprocedural bleeding, acute kidney injury, and long-term mortality after transcatheter aortic valve implantation. Can. J. Cardiol. 2015. V. 31(1). P.56–62.
9. Leon M.B. Transcatheter aortic valve replacement compared with surgery in intermediate risk patients with aortic stenosis: final results from the Randomized Placement of Aortic Transcatheter Valves 2 Study // American College of Cardiology Scientific Sessions., IL, USA. 2016. V. 28. P. 374 (17). P.1609-1620.
10. Leon M.B., Smith C.R., Mack M. et al. PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery // N. Engl. J. Med. 2010. V. 363. P. 1597–607.
11. Ramazzina C., Knecht S., Jeger R. et al. Pacemaker implantation and need for ventricular pacing during follow-up after transcatheter aortic valve implantation // Pacing Clin. Electrophysiol. 2014. V.37 (12). P.1592–1601.
12. Reardon M.J., Van Mieghem N.M., Popma J.J. et al. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients // N Engl J Med 376:1321–1331, 2017.
13. Rode s-Cabau J., Webb J.G., Cheung A. et al. Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk: acute and late outcomes of the multicenter Canadian experience // J. Am. Coll. Cardiol. 2010. V. 55. P.1080.
14. Siontis G.C., Jüni P., Pilgrim T. et al. Predictors of permanent pacemaker implantation in patients with severe aortic stenosis undergoing TAVR: a meta-analysis // J. Am. Coll. Cardiol. 2014. V. 64. P.129–140.
15. Van der Boon R.M., Houthuizen P., Nuis R.J. et al. Clinical implications of conduction abnormalities and arrhythmias after transcatheter aortic valve implantation // Curr. Cardiol. Rep. 2014.
16. Waksman R., Pichard A.D. Will TAVR become the default treatment for patients with severe aortic stenosis? // J. Am. Coll. Cardiol. 2015. V. 66. P. 122-124.

Сведения о соавторах:

Белов Дмитрий Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, врач сердечно-сосудистый хирург ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» МЗ РФ.

E-mail: Belof20@ya.ru

Поповцев Николай Сергеевич – студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

E-mail: Nicholas97@yandex.ru

Тел.: 89517882799

Поповцева Наталья Александровна – студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

E-mail: oksanika.70@mail.ru

Тел.: 89127742697

УДК 616.314.17-089

Изменение гигиенических и пародонтальных индексов на этапах протезирования на имплантатах**А.А. Ремизова, З.У. Сакаева, Ю.И. Тиньгаева**

ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Владикавказ

Резюме

Важнейшими факторами снижения эффективности протезирования на имплантатах в отдаленные сроки, проявляющимися в виде мукозита и периимплантита (а затем удаления имплантата), являются неудовлетворительная индивидуальная гигиена полости рта и отсутствие систематической профессиональной гигиены полости рта. Необходимым условием базовой профилактики воспаления в периимплантатных тканях являются своевременные гигиенические мероприятия на этапах имплантологического лечения: до операции имплантации, перед раскрытием имплантатов, при замене временных протезов постоянными и каждые три месяца при функционировании протезов на имплантатах. Наиболее эффективным комплексом индивидуальной гигиены рта у пациентов с имплантатами, по данным сравнительного исследования, является использование интердентальных средств и ирригаторов, а также применение геля на основе бактериофагов пародонтопатогенов «Фагодент».

Ключевые слова: гигиена полости рта, мукозит, имплантация, ирригатор, бактериофаги.

Changes in hygienic and periodontal indices at the stages of prosthetics on implants**A.A. Remizova¹, Z.U. Sakaeva¹, Yu.I. Tingaeva¹**¹ FSBEI HE "North Ossetian State Medical Academy" MH RF, Vladikavkaz**Summary**

The major factor in reducing the efficiency of prosthesis on the implants at some longer period that may take the form of mucositis inflammation and peri-implantitis and later the removing of the implants is poor individual oral hygiene and lack of systematic professional oral hygiene. Up to date hygienic activities in the implant treatment stages are essential for primary prevention of inflammation in tissue around the implant. They should be carried out before implantation, disclosure of implants, replacement of temporary prostheses with permanent ones and all the measures should be preceded within three-month intervals during the functioning of implant prostheses. The most effective complex of individual oral hygiene with the patients with implants, according to comparative study data, are application of interdental tools and water picks and also application of bacteriophages «Fagodent» based gel.

Key words: oral hygiene, mucositis inflammation, implantation, water picks, bacteriophages.

Введение

Большой накопленный опыт применения в России метода дентальной имплантации раскрыл основное осложнение имплантации как на этапах протезирования, так и на разных сроках эксплуатации протезов на имплантатах – воспаление в периимплантатных тканях [1, 3, 5, 10, 14, 18]. Распространённость воспаления, ограниченного в десне вокруг имплантатов, – мукозита и сопровождающегося резорбцией подлежащей костной ткани – периимплантита, по разным данным, встречается не реже 30% и 10% соответственно на примере трехлетнего периода после завершения протезирования. При отсутствии лечения периимплантит заканчивается дезинтеграцией имплантата; лечение периимплантита представляет собой сложную проблему, связанную, помимо устранения воспаления, с необходимостью восстановления утраченной костной ткани [2, 19, 20].

Все исследования, направленные на профилактику и лечение мукозита и периимплантита, отмечают негативную роль недостаточного уровня гигиены полости рта [11, 15]. На фоне общеизвестной низкой мотивации населения к обеспечению адекватного уровня индивидуальной гигиены рта, выработка эффективных подходов к гигиеническому состоянию рта на этапах имплантологического лечения остаётся актуальной задачей. Гигиенические аспекты у пациентов с имплантатами могут рассматриваться в нескольких направлениях: в динамике хода имплантологического лечения, состоящего из нескольких хирургических и ортопедических этапов; в динамике пользования протезами на имплантатах; в оптимизации объёма индивидуальной гигиены рта с использованием специфических гигиенических методов и медикаментозной поддержки.

Девятилетний опыт протезирования на имплантатах, описанный Узунян Н.А., отражает только удаление имплантатов вследствие периимплантита в зависимости от разных условий имплантации [16]. В её работе удалялись 2% имплантатов через 5 лет, 7,6% – через 7 лет и 7,7% – через 9 лет, что говорит о наступлении фазы полной адаптации имплантата к условиям функционирования на сроке 7 лет. Частота удаления имплантатов зависит в меньшей степени от состояния здоровья, а в большей – от

Для корреспонденции:

Ремизова Анна Александровна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой стоматологии №3 ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская медицинская академия» МЗ РФ.
Тел.: 89284951522

Статья поступила 7.10.2020 г., принята к печати 19.05.2021 г.

исходного состояния пародонта и гигиены (у больных с пародонтитом дезинтеграций имплантатов было 7,9%, без пародонтита – 4,1%; при удовлетворительном уровне гигиены – 4,3%, при недостаточной гигиене – 9,5%). Не получено статистически достоверной разницы в частоте удаления имплантатов между имплантатами разной локализации, в то же время дезинтеграции чаще наблюдались при IV типе челюсти по Lekholm/Zarb (10,5%), при полном отсутствии зубов (13,4%), при коротких имплантатах (12,9%). Показана провоцирующая роль цементной фиксации протезов на имплантатах для развития периимплантита, приводящей к дезинтеграции 9,7% имплантатов за девятилетний период.

Другие факторы развития мукозита и периимплантита изучал Повстанко Ю.А. относительно значения технологических особенностей имплантатов [13]. Мукозит и периимплантит с резорбцией костной ткани на одну треть и одну вторую высоты имплантата в его исследовании с обобщением трехлетнего наблюдения чаще выявлялись вокруг имплантатов из титана Grade5 в сравнении с Grade4 (соответственно 27,8% и 17,0%, 15,7% и 10,1%, 6,9% и 3,3%). В развитии воспалительных осложнений имеет значение полированная шейка имплантата: мукозит, периимплантит с резорбцией на одну треть и одну вторую высоты имплантата у таких имплантатов выявлялся в количестве 26,8%, 16,1%, 5,4%; при отсутствии полированной шейки – у 19,9%, 11,5% и 4,4% имплантатов. Узкий конус соединения «имплантат-абатмент» обеспечивал меньшую частоту развития воспаления в периимплантатных тканях: мукозит, периимплантит на одну треть и одну вторую имплантата регистрировались соответственно у 14,0%, 7,9% и 3,9% и в два раза чаще при плоском соединении. Индивидуальные абатменты мало отличались от стандартных по развитию воспаления в периимплантатных тканях в условиях изготовления в Московских CAD/CAM центрах. Всего за три года в исследовании Повстанко Ю.А. мукозит наблюдался у 20,5% имплантатов, периимплантит с небольшой резорбцией в кости – у 11,9, на половину высоты имплантата – у 4,5%.

В сложной клинической ситуации – при полном отсутствии зубов применял имплантаты Бронштейн Д.А. с длительным анализом периимплантатных тканей (10 лет) [3]. Предварительно за этот же период проанализированы результаты имплантации у разных врачей в г. Москве относительно пациентов с частичным и полным отсутствием зубов. Среди более 4500 имплантатов через 10 лет нагрузки наличие мукозита было у 44,6%, периимплантита – у 30,8% (начальный в два раза чаще, чем в степени на половину длины имплантата). Удалялись в связи с периимплантитом 5,1% имплантатов. В группе собственного наблюдения за десятилетний срок перечисленные показатели были 30,4%, 40,7%, 12,5%. Сделан вывод о более благоприятных результатах протезирования на имплантатах при частичном отсутствии зубов, несмотря на меньшую микробную обсемененность полости рта при полном отсутствии зубов (повидимому, сказывается меньшее число опорных имплантатов и, в основном, съёмный характер протезирования при полном отсутствии зубов).

Три года наблюдений за протезами на имплантатах у пациентов с метаболическим синдромом, предпринятых Ремизовой А.А., выявили хороший уровень гигиены только у 12,7% лиц с несъемными протезами и 9,7% – со съёмными протезами на имплантатах [17]. Очень часто наблюдали рецессию десны у имплантатов: 38,2% пациентов с несъемными и 39,1% – со съёмными протезами; индекс SPI соответственно 4,77 и 5,83.

Периимплантит относится к наиболее распространенным осложнениям дентальной имплантации и может проявляться как в период до фиксации постоянных протезов на имплантатах, так и в период функционирования на имплантатах [10, 12, 15, 19]. Чаще всего периимплантит проявляется в разные сроки после завершения протезирования, проходит этап мукозита (воспаление в периимплантатной десне) и проявляется не только в хроническом воспалении десны, но и в резорбции костной ткани пришеечной области у имплантата [3, 5, 9, 15, 18]. Рассматриваются два механизма развития периимплантита: перегрузка костной ткани из-за недостаточного количества имплантатов и в связи с недостаточной гигиеной рта. Вторая причина очевидна, в связи с этим усилия имплантологов по профилактике периимплантита в первую очередь направлены на оптимизацию гигиенического состояния рта и периимплантатных тканей [11, 13, 15, 19, 20].

Рубцова Н.Г. сконцентрировала своё исследование на клинико-лабораторной оценке очищающей способности зубных щеток у пациентов с ортопедическими конструкциями на дентальных имплантатах [18]. Она изучила состояние рта у 476 пациентов с ортопедическими конструкциями на внутрикостных имплантатах. При этом 30 человек чистили естественные зубы и протетические конструкции на имплантатах мануальной зубной щеткой (МЗЩ). Остальные пациенты делились на подгруппы в зависимости от срока с момента завершения протезирования и в зависимости от применения разных зубных щеток (электрическая, звуковая, ионная, ультразвуковая). Чистка зубов рекомендовалась два раза в день по 3 минуты. Обследование включало опрос, анкетирование и определение гигиенических индексов. До начала дифференцированного применения щеток у 70% пациентов с имплантатами через три месяца чистки зубов при использовании обычной мануальной щетки уровень гигиены продолжал оставаться неудовлетворительным, при использовании других щеток у большинства отмечался достаточный уровень гигиены (79,4-100%). Доказан наибольший очищающий эффект ультразвуковой зубной щетки (средней степени жесткости, с разной уровневой подстрижкой щеточного поля и средней частотой вибрации 96 млн в минуту (1,6 МГц)). Соответственно индекса PLIsk очищающая эффективность мануальных зубных щеток – 47,4%, электрических – 52,3%, звуковых – 61,6%, ионных – 59% и ультразвуковых – 65,3%. Растровая электронная микроскопия показала износ зубных щеток через три месяца в степени: 58,4% – для мануальной, 41,1% – электрической, 40,9% – звуковой, 42,5% – ионной, 27,5% – ультразвуковой. После анкетирования получены неутешительные данные об отношении к гиги-

ене рта у пациентов с имплантатами. Не выполняют гигиенические рекомендации стоматологов 58,5% опрошенных, не соблюдают сроки диспансеризации – 31,2%. Среди средств гигиены большинство выбирают только мануальную зубную щетку (76% опрошенных), остальные – электрическую; половина опрошенных применяют стоматологические ирригаторы, а интердентальные средства гигиены – не более 10,0%. Значение гигиены показано по сильной положительной корреляции с показателями цитологического исследования ($r_s =$ от 0,796 до 0,962).

Цель исследования: оценка в серии наблюдений эффективности гигиены рта на этапах им-

плантологического лечения и пользования протезами на дентальных имплантатах.

Материал и методы

На кафедре стоматологии № 3 ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России проведено наблюдение за 60 пациентами в течение одного года после окончания протезирования на 162 имплантатах с разным объемом индивидуальных гигиенических мероприятий. Характеристика выборки из 60 пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1

Характеристики	Характеристика группы клинического обследования		
	Обследуемая выборка		
Пол	мужской	женский	
	38%	61%	
Возраст	20-40	40-60	
	43%	57%	
Гигиена рта	удовлетворительная	неудовлетворительная	
	100%	0	
Диспансеризация	регулярно	нерегулярно	не являлись
	100%	0	0
Сроки эксплуатации	1 год	2 года	3 года
	100%	0	0
Дефект зубного ряда	полное отсутствие зубов	частичное отсутствие зубов	
	15%	85%	
Пародонтит	да	нет	
	28%	71%	
Вредные привычки	отсутствуют		
	10%	90%	
Конструкция протеза	несъемные		
	8%	92%	

Диспансерный контроль включал клиническую и индексную оценку пародонта и периимплантатных тканей, профессиональную гигиену рта, окклюзионную коррекцию, а также ортопантомографию раз в полгода [1, 3, 4, 15, 19]. Кроме того, индексное обследование гигиены и пародонта проводилось в сроки: до начала лечебных мероприятий (при обращении в клинику), после предимплантологической санации рта (включая лечение пародонта и профессиональную гигиену), перед началом изготовления постоянных протезов (в конце периода остеоинтеграции и пользования временными протезами).

Математическую обработку данных проводили с помощью приложения Microsoft Excel 2000. Используемый статистический критерий указан по ходу изложения материала.

Результаты исследования и их обсуждение

Перед началом имплантологического лечения в среднем в выборке выявлялись следующие показатели гигиены и пародонта (табл. 2):

- индекс гигиены полости рта Green J.C., Vermillion J.R. (OHI-S) – $3,8 \pm 0,7$;
- индекс гингивита Loe H., Silness J. (GI) – $1,3 \pm 0,3$;
- индекс Muhlemann в модификации Cowell – $1,2 \pm 0,2$;
- индекс РМА в модификации Parma – $43,2 \pm 5,5\%$;
- органолептический индекс – $2,8 \pm 0,4$;
- показатель Галиметра – 304 ± 26 ppb;
- выявляемость пародонтопатогенов – 36,7% (табл. 3).

Таблица 2

Показатели гигиены и пародонта в обследуемой выборке перед началом имплантологического лечения

Показатель	Значение
Индекс гигиены полости рта Green J.C., Vermillion J.R. (OHI-S)	$3,8 \pm 0,7$
Индекс гингивита Loe H., Silness J. (GI)	$1,3 \pm 0,3$
Индекс Muhlemann в модификации Cowell	$1,2 \pm 0,2$
Индекс РМА в модификации Parma	$43,2 \pm 5,5\%$
Органолептический индекс	$2,8 \pm 0,4$
Показатель Галиметра (ppb)	304 ± 26
Выявляемость пародонтопатогенов	36,7%

В соответствии с алгоритмом имплантологического лечения показатели гигиены и тканей пародонта существенно варьировали. Вследствие санации зубов и пародонта перед установкой имплантатов все показатели значительно улучшались: OHI-S – $0,8 \pm 0,2$; индекс гингивита GI – $0,7 \pm 0,2$; индекс Muhlemann – $0,4 \pm 0,1$; индекс PMA – $22,2 \pm 3,1\%$; индекс ОИ – $0,9 \pm 0,2$; показатель Галиметра – $102 \pm 14,3$ ppb; выявляемость пародонтопатогенов – 13,3%.

В результате периода остеоинтеграции имплантатов (до полугода) недостаточность индивидуальной гигиены у многих пациентов ухудшала показатели в среднем по выборке: OHI-S – $1,5 \pm 0,3$; индекс гингивита GI – $1,3 \pm 0,9$; индекс Muhlemann – $1,0 \pm 0,3$; индекс PMA – $31,4 \pm 9,9\%$; индекс ОИ – $1,6 \pm 0,3$; показатель Галиметра – $206 \pm 34,2$ ppb.

Проведение профессиональной гигиены пациентам перед установкой формирователей десны или абатментов вновь улучшало состояние гигиены и пародонта: OHI-S – $0,5 \pm 0,1$; индекс гингивита GI – $0,7 \pm 0,2$; индекс Muhlemann – $0,5 \pm 0,2$; индекс PMA – $24,3 \pm 8,1\%$; индекс ОИ – $1,0 \pm 0,1$; показатель Галиметра – $99 \pm 17,5$ ppb.

Изготовленные, как правило, из полимерных материалов временные несъемные протезы в значительной степени ухудшали гигиеническое состояние рта за счет своей способности адсорбировать налет и делали необходимым проведение профессиональной гигиены перед фиксацией постоянных протезов. Так, индексы OHI-S, ИГ_{ск}, GI, Muhlemann, PMA, ОИ, показатель Галиметра ухудшались соответственно до $2,1 \pm 0,3$; $1,9 \pm 0,2$; $1,4 \pm 0,1$; $1,2 \pm 0,2$; $31,8 \pm 6,6\%$; $1,7 \pm 0,3\%$; 266 ± 30 ppb.

Таблица 3

Показатели гигиены и пародонта в динамике имплантологического лечения

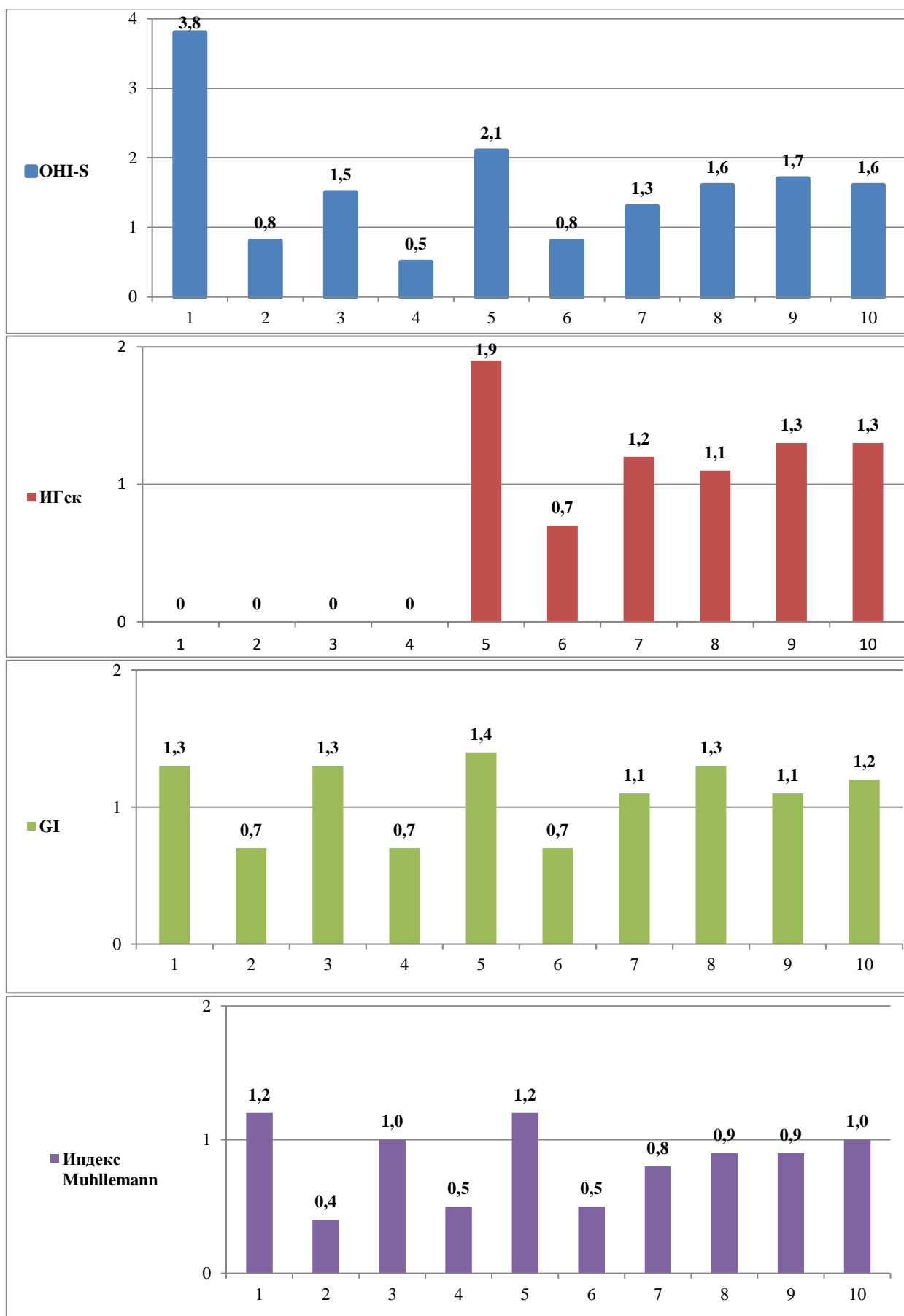
Показатель	OHI-S	ИГ _{ск}	GI	Muhlemann	PMA	ОИ	Галиметр	Пародонтопатогены
До лечения	3,8	-	1,3	1,2	43,2	2,8	304	36,7
После санации	0,8	-	0,7	0,4	22,2	0,9	102	13,3
До раскрытия имплантатов	1,5	-	1,3	1,0	31,4	1,6	206	-
После профгигиены и раскрытия имплантатов	0,5	-	0,7	0,5	24,3	1,0	99	-
До начала постоянного протезирования	2,1	1,9	1,4	1,2	31,8	1,7	266	-
После профгигиены и фиксации протезов	0,8	0,7	0,7	0,5	27,3	0,8	114	18,3
Три месяца	1,3	1,2	1,1	0,8	31,5	2,0	156	25,0
Шесть месяцев	1,6	1,1	1,3	0,9	31,9	2,2	168	-
Девять месяцев	1,7	1,3	1,1	0,9	32,2	2,3	149	-
Двенадцать месяцев	1,6	1,3	1,2	1,0	31,8	2,3	172	26,7

Примечание: ежеквартальные показатели в динамике функционирования протезов на имплантатах определялись до проведения профгигиены.

Проведенная по указанным показаниям профессиональная гигиена нормализовала на этапе фиксации постоянных протезов перечисленные показатели соответственно до $0,8 \pm 0,2$; $0,7 \pm 0,1$; $0,7 \pm 0,1$; $0,5 \pm 0,1$; $27,3 \pm 5,4\%$; $0,8 \pm 0,2$; 114 ± 13 ppb. Проведенная на этом этапе – перед фиксацией протезов – ПЦР-диагностика патогенной микрофлоры пародонтальных карманов показала содержание пародонтопатогенов, равное 18,3%.

Дальнейшие ежеквартальные осмотры пациентов с протезами на имплантатах выявили колебание всех показателей микрофлоры с закономерностью: ухудшение показателей через три месяца и закономерную необходимость проведения профессиональной гигиены каждые три месяца. Такая

практика приводила к стабилизации показателей на протяжении года наблюдения. Например, показатели через двенадцать месяцев не имели достоверных отличий от трех месяцев соответственно при обследовании до профессиональной гигиены и после профессиональной гигиены. Так, до профессиональной гигиены показатели через двенадцать месяцев были: OHI-S – $1,6 \pm 0,3$, индекс ИГ_{ск} – $1,3 \pm 0,1$, индекс гингивита GI – $1,2 \pm 0,1$, индекс Muhlemann – $1,0 \pm 0,1$, индекс PMA – $31,8 \pm 6,2\%$, индекс ОИ – $2,3 \pm 0,3$, показатель Галиметра – 172 ± 29 ppb, выявляемость пародонтопатогенов – 26,7%. После профессиональной гигиены показатели соответствовали этапу – после профессиональной гигиены и фиксации постоянных протезов (рис.).



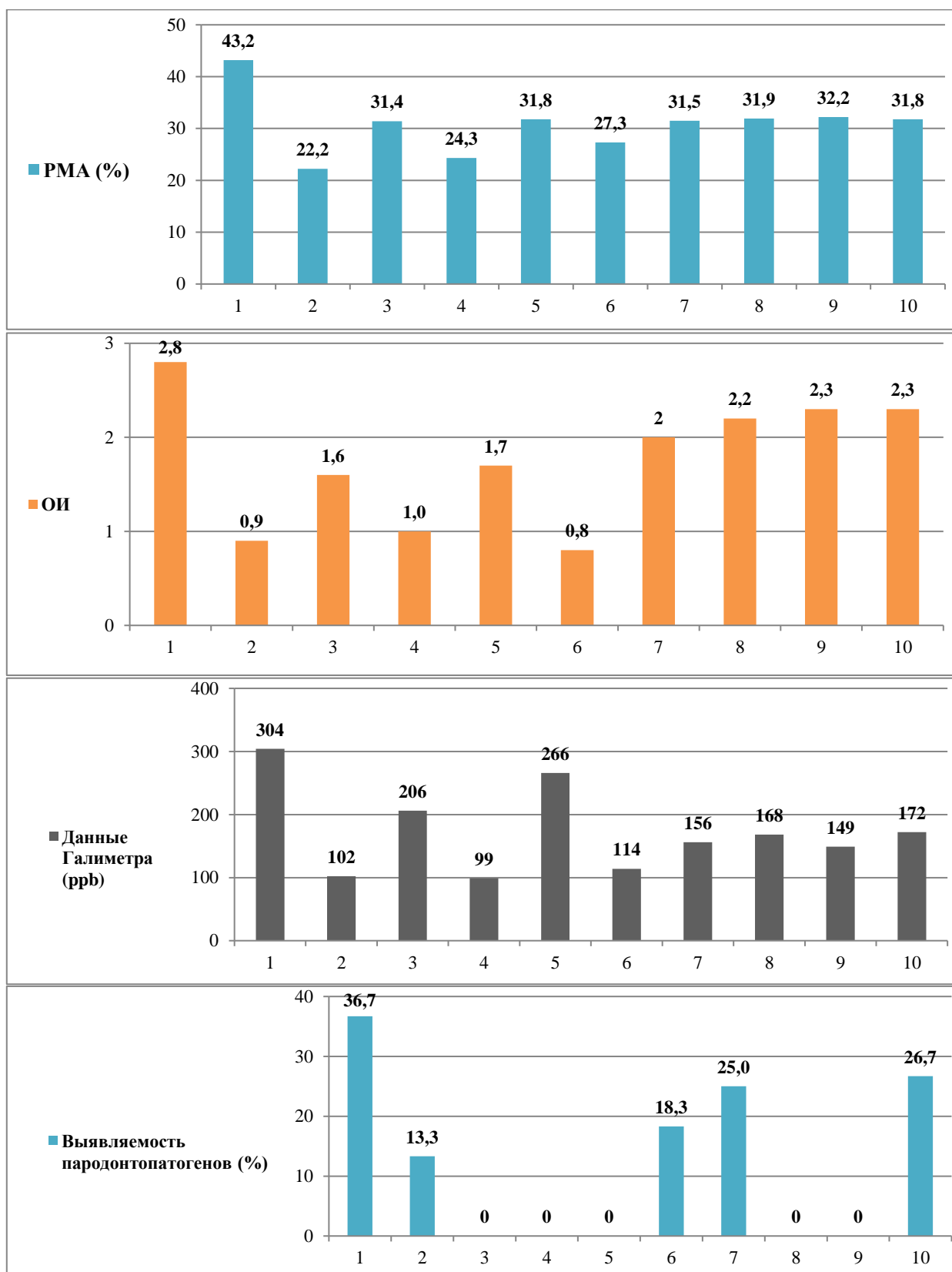


Рис. Изменение показателей состояния гигиены и пародонта во второй группе в динамике имплантологического лечения: 1 – до лечения, 2 – после санации и профгигиены, 3 – до раскрытия имплантатов, 4 – после профгигиены и раскрытия имплантатов, 5 – до начала постоянного протезирования, 6 – после профгигиены и фиксации протезов, 7 – 3 месяца, 8 – 6 месяцев, 9 – 9 месяцев, 10 – 12 месяцев

В результате, на фоне периодической профессиональной гигиены рта через год после протезирования не зарегистрированы случаи развития пе-

риимплантита, удалений имплантатов; мукозит у единичных имплантатов выявлялся только у двух пациентов (3,3%) (табл. 4).

Состояние гигиены, пародонта и периимплантатных тканей у пациентов с протезами на дентальных имплантатах (через 1 год)

Показатель	Исходно	Через год	p (по Хи-квадрат Пирсона)
Частота удаления имплантатов		0%	
Выявляемость мукозита		3,3%	
Выявляемость периимплантита (резорбция 30%)		0%	
Выявляемость периимплантита (резорбция 50%)		0%	
Индекс гигиены полости рта Green J.C., Vermillion J.R. (ОИ-S)	3,8	1,6	p<0,05
Индекс гигиены супраконструкции (ИГск)	-	1,3	p>0,05
Индекс гингивита Loe H., Silness J. (GI)	1,3	1,2	p<0,05
Индекс Muhllemann в модификации Cowell	1,2	1,0	p<0,05
Индекс РМА в модификации Parma	43,2%	31,8%	p<0,05
Органолептический индекс	2,8	2,3	p<0,05
Показатель Галиметра (ppb)	304	172	p<0,05
Выявляемость пародонтопатогенов	36,7%	26,7%	p<0,05

Заключение

Таким образом, профессиональная гигиена с периодичностью через каждые три месяца обеспечивает стабильный адекватный уровень гигиенических и пародонтологических показателей у пользователей протезов на имплантатах, а также уменьшает выявляемость периимплантита. Гигиенические и пародонтологические показатели после проведения предимплантационной санации зубов и пародонта ухудшаются к моменту раскрытия имплантатов, затем перед заменой временных протезов постоянными и через три месяца функционирования протезов на имплантатах, что обуславливает необходимость проведения перед этими этапами профессиональной гигиены рта. Применение интердентальных гигиенических средств и ирригатора в ходе индивидуальной гигиены рта у пользователей протезами на имплантатах улучшает гигиенический индекс ОИ-S, индекс Muhllemann и ОИ.

Литература

- Бронштейн Д.А. Несъемное протезирование при полном отсутствии зубов с использованием внутрикостных имплантатов в фронтальном отделе челюстей (клинические, биомеханические и экономические аспекты): автореф. дис. ... д-ра мед.наук. Москва, 2018. 48 с.
- Дмитриев А.Ю. Клинико-лабораторное обоснование эффективности профилактических мероприятий при ортопедическом лечении с использованием имплантатов: автореф. дис. ... канд. мед.наук. М., 2018. 26 с.
- Дурново Е.А., Беспалова Н.А., Янова Н.А., Дьякова (Андреева) М.В., Корсакова А.И. Возможности пластической хирургии мягких тканей полости рта в профилактике периимплантита // Российский вестник дентальной имплантологии. 2017. № 3-4. С. 42-52.
- Иванов С.Ю., Петров И.Ю. Основы дентальной имплантологии: учебное пособие. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 152 с.
- Кузнецов К.В. Оптимизация подготовки пациентов к амбулаторным хирургическим операциям и контроль эффективности лечения в послеоперационном периоде: автореф. дис... канд. мед. наук. Москва, 2019. 25 с.
- Дентальная имплантация: Национальное руководство / под ред. А.А. Кулакова. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 400 с.
- Лысов А.Д. Клинико-морфологическое обоснование новой технологии вестибулопластики при формировании периимплантатной буферной зоны: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 2019. 24 с.
- Лосев Ф.Ф., Шарин А.Н., Котик М.С. CAD/CAM-абатменты и формирование десневого контура в области коронки на имплантате // Российский вестник дентальной имплантологии. 2017. № 3-4. С. 53-59.
- Мураев А.А. Инновационная российская система дентальных имплантатов: разработка, лабораторные исследования и клиническое внедрение: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2019. 48 с.
- Олесова В.Н., Бронштейн Д.А., Степанов А.Ф., Калинина А.Н., Лашко И.С. Частота развития воспалительных осложнений в периимплантатных тканях по данным отдаленного клинического анализа // Стоматолог. Минск, 2017. № 1. С. 58-62.
- Повстанко Ю.А. Сравнительное исследование современных дентальных имплантатов: экспериментально-клинические и технологические аспекты: дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2018. 157 с.
- Походенько-Чудакова И.О., Шевела Т.Л. Сравнительная оценка результатов теста на *Helicobacter pylori* у лиц с остеоинтегрированными дентальными имплантатами и у пациентов с периимплантитом // Российский вестник дентальной имплантологии. 2017. № 1. С. 41-44.
- Толмачев В.Е. Планирование и прогноз дентальной имплантации на основе морфологических показателей локального иммунного гомеостаза слизистой оболочки рта : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Самара, 2019. 47 с.
- Узунян Н.А. Обоснование применения новых отечественных сверхупругих сплавов титана в дентальной имплантологии: дис... д-ра мед. наук. Москва, 2018. 179 с.
- Утюж А.С. Концепция выбора ортопедической конструкции с опорой на дентальные имплантаты как метод профилактики периимплантита у пациентов с полной и частичной вторичной адентией: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2018. 47 с.
- Agrawal C., Duseja S., Varda R. Peri-implantitis: Peri-implant diseases // AP LAMBERT Academic Publishing. 2018. 164 p.
- Chakraborty P., Ravishankar P. L., Saravanan A. V. Peri-implantitis - Inflammation around the screws // LAP LAMBERT Academic Publishing. 2018. 132 p.
- Kelekis-Cholakakis A., Atout R., Hamdan N., Tsourounakis I. Peri-Implant Complications: A Clinical Guide to Diagnosis and Treatment // Springer. 2018. 125 p.

19. Kumar S., Singh M. Peri-Implantitis: Prevention and its management // LAP LAMBERT Academic Publishing. 2020. 140 p.
20. Sharma P., Vaish S., Sharma N. Current Considerations in Peri-implant Disease and its management: Hard and Soft Tissue Loss around Dental implants // LAP LAMBERT Academic. Publishing. 2020. 128 p.

References

1. Bronshteyn D.A. Nes'yemnoye protezirovaniye pri polnom otsutstvii zubov s ispol'zovaniyem vnutrikostnykh implantatov v frontal'nom otdale chelyustey (klinicheskiye, biomekhanicheskiye i ekonomicheskiye aspekty) [Fixed prosthetics in the complete absence of teeth using intraosseous implants in the anterior part of the jaws (clinical, biomechanical and economic aspects)]: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2018. 48 s.
2. Dmitriyev A.Yu. Kliniko-laboratornoye obosnovaniye effektivnosti profilakticheskikh meropriyatiy pri ortopedicheskom lechenii s ispol'zovaniyem implantatov [Clinical and laboratory substantiation of the effectiveness of preventive measures in orthopedic treatment using implants]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2018. 26 s.
3. Durnovo Ye.A., Bepalova N.A., Yanova N.A., D'yakova (Andreyeva) M.V., Korsakova A.I. Vozmozhnosti plasticheskoy khirurgii myagkikh tkaney polosti rta v profilaktike periimplantita [Possibilities of plastic surgery of soft tissues of the oral cavity in the prevention of peri-implantitis] // Rossiyskiy vestnik dental'noy implantologii. 2017. № 3-4. S. 42-52.
4. Ivanov S.Yu., Petrov I.Yu. Osnovy dental'noy implantologii: uchebnoye posobiye [Fundamentals of Dental Implantology: a tutorial]. M.: GEOTAR-Media, 2017. 152 s.
5. Kuznetsov K.V. Optimizatsiya podgotovki patsiyentov k ambulatornym khirurgicheskim operatsiyam i kontrol' effektivnosti lecheniya v posleoperatsionnom periode [Optimization of preparation of patients for outpatient surgery and monitoring the effectiveness of treatment in the postoperative period]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2019. 25 s.
6. Dental'naya implantatsiya: Natsional'noye rukovodstvo [Dental implantation: national guidelines] / pod red. A.A. Kulakova. M.: GEOTAR-Media, 2018. 400 s.
7. Lysov A.D. Kliniko-morfologicheskoye obosnovaniye novoy tekhnologii vestibuloplastiki pri formirovaniy pe-riimplantatnoy bufernoy zony [Clinical and morphological substantiation of the new technology of vestibuloplasty in the formation of the peri-implant buffer zone]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Saratov, 2019. 24 s.
8. Losev F.F., Sharin A.N., Kotik M.S. CAD/CAM-abatmenty i formirovaniye desnevnogo kontura v oblasti koronki na implantate [CAD / CAM abutments and the formation of the gingival contour in the area of the crown on the implant] // Rossiyskiy vestnik dental'noy implantologii. 2017. № 3-4. S. 53-59.
9. Murayev A.A. Innovatsionnaya rossiyskaya sistema dental'nykh implantatov: razrabotka, laboratornyye issledovaniya i klinicheskoye vnedreniye [CAD / CAM abutments and the formation of the gingival contour in the area of the crown on the implant]: avtoref. dis... d-ra med. nauk. M., 2019. 48 s.
10. Olesova V.N., Bronshteyn D.A., Stepanov A.F., Kalinina A.N., Lashko I.S. Chastota razvitiya vospalitel'nykh oslozhneniy v periimplantatnykh tkanyakh po dannym otdalennogo klinicheskogo analiza [The incidence of inflammatory complications in peri-implant tissues according to long-term clinical analysis] // Stomatolog. Minsk, 2017. № 1. S. 58-62.
11. Povstyanko Yu.A. Sravnitel'noye issledovaniye sovremennykh dental'nykh implantatov: eksperimental'no-klinicheskiye i tekhnologicheskkiye aspekty [Comparative study of modern dental implants: experimental clinical and technological aspects]: dis. ... kand. med. nauk. M., 2018. 157 s.
12. Pokhoden'ko-Chudakova I.O., Shevela T.L. Sravnitel'naya otsenka rezul'tatov testa na Helicobacter pylori u lits s osteointegrirovannymi dental'nymi implantatami i u patsiyentov s periimplantitom [Comparative evaluation of Helicobacter pylori test results in individuals with osseointegrated dental implants and in patients with peri-implantitis] // Rossiyskiy vestnik dental'noy implantologii. 2017. № 1. S. 41-44.
13. Tolmachev V.Ye. Planirovaniye i prognoz dental'noy implantatsii na osnove morfologicheskikh pokazateley lokal'nogo immunnogo gomeostaza slizistoy obolochki rta [Planning and prognosis of dental implantation based on morphological indicators of local immune homeostasis of the oral mucosa]: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Samara, 2019. 47 s.
14. Uzunyan N.A. Obosnovaniye primeneniya novykh otechestvennykh sverkhuprugikh splavov titana v dental'noy implantologii [Substantiation of the use of new domestic superelastic titanium alloys in dental implantology]: dis... d-ra med. nauk. M., 2018. 179 s.
15. Utyuzh A.S. Kontseptsiya vybora ortopedicheskoy konstruktsii s oporoy na dental'nyye implantaty kak metod profilaktiki periimplantita u patsiyentov s polnoy i chastichnoy vtorichnoy adentiyey [The concept of choosing an orthopedic design based on dental implants as a method for preventing peri-implantitis in patients with complete and partial secondary adentia]: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2018. 47 s.
16. Agrawal C., Duseja S., Varda R. Peri-implantitis: Peri-implant diseases // AP LAMBERT Academic Publishing. 2018. 164 p.
17. Chakraborty P., Ravishankar P. L., Saravanan A. V. Peri-implantitis - Inflammation around the screws // LAP LAMBERT Academic Publishing. 2018. 132 p.
18. Kelekis-Cholakis A., Atout R., Hamdan N., Tsourounakis I. Peri-Implant Complications: A Clinical Guide to Diagnosis and Treatment // Springer. 2018. 125 p.
19. Kumar S., Singh M. Peri-Implantitis: Prevention and its management // LAP LAMBERT Academic Publishing. 2020. 140 p.
20. Sharma P., Vaish S., Sharma N. Current Considerations in Peri-implant Disease and its management: Hard and Soft Tissue Loss around Dental implants // LAP LAMBERT Academic. Publishing. 2020. 128 p.

Сведения о соавторах:

Сакаева Зарина Ушангиевна – ассистент кафедры стоматологии №1 ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская медицинская академия» МЗ РФ.

Тиньгаева Юлия Игоревна – ординатор кафедры стоматологии №3 ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская медицинская академия» МЗ РФ.

УДК 616.155.194.17-02:616-008.9

Клинический случай гемолитической анемии, обусловленной дефицитом активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы у ребенка**Н.А. Белых, И.В. Пизнюр, Н.А. Аникеева, А.В. Захарова**

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

Резюме

Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД) является наиболее распространенным врожденным ферментативным дефектом. У лиц с дефицитом Г-6-ФД развивается острая гемолитическая анемия при воздействии неблагоприятных факторов, в т.ч. инфекции или некоторых лекарственных препаратов. Представлен клинический случай гемолитической анемии, обусловленной дефицитом Г-6-ФД у ребенка. Проведенный комплекс диагностических мероприятий позволил установить диагноз и предотвратить развитие гемолитических кризов в дальнейшем.

Ключевые слова: дефицит Г-6-ФД, анемия, дети.

Case of hemolytic anemia caused by glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in child**N.A. Belykh, I.V. Piznyur, N.A. Anikееva, A.V. Zakharova**

FSBEI HE "Ryazan State Medical University by academician I.P. Pavlov" MH RF

Summary

Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD) deficiency is the most common congenital enzyme defect. The disease is mostly asymptomatic; however, patients with G-6-PD deficiency have acute hemolytic anemia when exposed same factors (infection or drugs). A clinical case of hemolytic anemia caused by deficiency of G6PD in a child is presented. The complex of diagnostic measures carried out made it possible to correctly establish the diagnosis and further prevent of hemolytic crises.

Key words: G-6-PD deficiency, anemia, children.

Среди гемолитических анемий наибольшие трудности в постановке диагноза представляют анемии, связанные с недостаточной активностью ферментов эритроцитов. На сегодняшний день насчитывается около 20 врожденных энзимопатий эритроцитов, приводящих к их гемолизу. Одной из наиболее часто встречаемой ферментопатий является гемолитическая анемия, обусловленная дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД) [4].

Г-6-ФД была открыта О. Warburg и W. Christian в 1932 году и явилась одним из первых ферментов, обладающих окислительно-восстановительной функцией и участвующих в метаболизме глюкозы. Однако в литературных источниках описание клиники гемолитической анемии встречается гораздо раньше. Еще в XIX веке исследователи в Греции, Португалии и Италии описывали тяжелую анемию и гемоглобинурию у детей, которые употребляли в пищу бобы фава (отсюда и термин фавизм), а также отмечали тенденцию фавизма повторяться у одних и тех же лиц и передаваться по наследству [7].

Аналогичные симптомы были обнаружены и при использовании в лечении малярии препарата памахина (плазмохина), разработанного в Германии после Первой мировой войны. Как и при фавизме, так и при терапии примахином, наблюдалась острая гемолитическая анемия с высоким уровнем сыровоточного билирубина и гемоглобинурией («черная вода»). Однако в то время связи между этими двумя синдромами еще не было установлено. Carson P.E. et al. в 1956 году указали на низкую ферментативную активность Г-6-ФД в эритроцитах субъектов, «чувствительных к примахину». Это было знаковым событием, поскольку впервые была выявлена энзимопатия эритроцитов с характерными клиническими последствиями. Кроме того, в 1957 году Sansone G. и Segni G. в ходе исследования пациентов с фавизмом обнаружили низкую активность Г-6-ФД в эритроцитах. Также было описано, что новорожденные с низким уровнем Г-6-ФД в эритроцитах имели повышенную частоту неонатальной желтухи, в т.ч. тяжелой степени [8].

Сегодня термин «дефицит Г-6-ФД» используется для обозначения генетического признака, который несет в себе риск тяжелой неонатальной желтухи и острой гемолитической анемии при воздействии примахина и некоторых других препаратов, а также употреблении бобов фава [8]. Дефицит Г-6-ФД признан наиболее распространенной энзимопатией, поражающей около 400 миллионов человек в мире, преимущественно мужчин. Данная энзимопатия наиболее распространена в странах Африки,

Для корреспонденции:

Белых Наталья Анатольевна – доктор медицинских наук, 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.: 89006051352

Статья поступила 24.12.2020 г., принята к печати 11.05.2021 г.

Азии, Средиземноморья и Ближнего Востока [1]. В Греции, Турции, Италии дефицит Г-6-ФД коррелирует с географией малярии, что вызывает предположение о роли дефицита Г-6-ФД в частичной защите от этой инфекции. В США дефицит Г-6-ФД характерен для мужчин африканского и средиземноморского этнического происхождения, среди которых около 10% страдают данной патологией [6].

Ген, кодирующий Г-6-ФД, расположен в Х-хромосоме (локус Хq28). На сегодняшний день уже обнаружено более 400 мутаций. Гемолиз и метгемоглобинемия возникают у лиц, употребляющих в пищу продукты, обладающие окислительными свойствами, такие как сырые бобы, а также некоторые лекарственные препараты. Причиной гемолиза могут быть инфекции, протекающие с выраженным окислительным стрессом (сальмонеллез, риккетсиоз, стрептококковые инфекции, эшерихиозы, вирусные гепатиты, грипп А). Прием кормящими женщинами окислительных препаратов также может спровоцировать гемолиз у ребенка с дефицитом Г-6-ФД [3].

Дефицит Г-6-ФД проявляется нарушением каскада пентозофосфатного пути в метаболизме глюкозы. Поскольку в эритроцитах отсутствуют митохондрии, данный путь является единственным источником никотинамидадениндинуклеотидфосфата восстановленного, а защита от окислительного повреждения зависит непосредственно от активности Г-6-ФД [5]. Варианты Г-6-ФД обычно классифицируются в зависимости от степени тяжести дефицита, варьируя от тяжелых проявлений с остаточной активностью менее 5% (класс I) до легкой формы (класс V).

Дефицит Г-6-ФД может быть причиной острой или хронической гемолитической анемии, в т.ч. у новорожденных. Гипербилирубинемия и накопление неконъюгированного билирубина в клетках головного мозга может привести к тяжелым последствиям в виде умственной отсталости, вестибулярных слуховых расстройств, судорог, потери слуха и нарушения речи [5].

Клинически острый гемолиз проявляется резкой слабостью, болями в брюшной полости или спине, желтухой, потемнением мочи. Возможно повышение температуры тела до фебрильных цифр. Гемолиз обычно продолжается в течение 24-72 часов и заканчивается к 4-7 суткам [2].

Мы представляем особенности клинического течения наследственной формы анемии, связанной с дефицитом активности Г-6-ФД эритроцитов у пациента в возрасте 9 лет.

Пациент М., 2007 года рождения, славянской национальности, постоянно проживает в г.Рязани. Родился от 2 беременности, протекавшей на фоне отслойки плаценты на 12 неделе гестации, анемии легкой степени, ОРВИ в первой половине беременности. При рождении масса тела – 3590 г, длина тела – 54 см, оценка по шкале Апгар – 7/8 баллов. К груди был приложен на 1 сутки, выписан из родильного дома на 7 сутки в удовлетворительном состоянии.

Генеалогический анамнез: у отца повышенный ретикулоцитоз при нормальном уровне гемоглобина и нормальной активности Г-6-ФДГ (обследован в 2017 году). Мать здорова, сестра 16 лет – здорова.

По данным медицинской документации, в биохимическом анализе крови новорожденного уровень билирубина общего – 231 мкмоль/л, клинический анализ крови – без особенностей.

На первом году жизни у ребенка отмечалась затяжная неонатальная желтуха до 2-месячного возраста. Мальчик находился на исключительно грудном вскармливании до 6 месяцев, рос и развивался соответственно возрасту, привит по календарю.

В возрасте 6 месяцев ребенок был госпитализирован в стационар по поводу ОРВИ, острого бронхита. В это время отмечалось снижение уровня гемоглобина до 108 г/л. В дальнейшем на 1 году жизни уровень гемоглобина снижался до 100 г/л, но медикаментозная коррекция не проводилась.

В возрасте 5 лет ребенок был госпитализирован в детское инфекционное отделение г. Рязани с диагнозом: острый гастроэнтероколит инфекционной этиологии, среднетяжелая форма; ДЖВП. В анализах крови отсутствовали признаки анемии, отмечался лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. В биохимическом анализе крови от 30.04.2012г.: общий билирубин – 47 мкмоль/л (норма – 6,4-20,0 мкмоль/л), прямой билирубин – 13,8 мкмоль/л (норма – 0,8-4 мкмоль/л), АСТ – 34 Ед/л (норма – до 60 Ед/л), АЛТ – 13 Ед/л (норма – до 40 Ед/л).

При УЗИ органов брюшной полости (от 30.04.2012г.): изгиб шейки, тела желчного пузыря, в желчном пузыре мелкодисперсная взвесь, стенка желчного пузыря утолщена до 3 мм.

В дальнейшем на протяжении 2012-2013 гг. в анализах крови уровень гемоглобина находился в пределах 107-110 г/л, показатели общего билирубина – в пределах 34,6-20,6 мкмоль/л за счет непрямого билирубина, АСТ – 40-67 Ед/л, АЛТ – 14-19 Ед/л.

В биохимическом анализе крови от 04.03.2014 г.: общий билирубин – 36,3 мкмоль/л (прямой – 4,3 мкмоль/л, непрямой – 32,0 мкмоль/л), АСТ – 51 Ед/л, АЛТ – 20 Ед/л. В общем анализе мочи: эритроциты 8-10 в п/зр. В клиническом анализе крови изменений нет.

В декабре 2016 г. в возрасте 9 лет мальчик поступил в стационар ГКБ №11 (г. Рязань) с диагнозом: острый ларинготрахеит, стеноз гортани 1 степени.

На 6 день пребывания в стационаре, на фоне сохраняющегося субфебрилитета, впервые были отмечены потемнение мочи, протеинурия, эритроцитурия, снижение уровня гемоглобина крови (70 г/л); повышение активности ЛДГ (3348 Ед/л, норма – до 332 Ед/л), прямая проба Кумбса – положительная. Был установлен диагноз: аутоиммунная гемолитическая анемия.

В связи с выявленной патологией начата пульс-терапия глюкокортикостероидами (солумедрол 20 мг/кг в течение 3 суток с переходом на пероральный прием и постепенной отменой), однократное переливание эритроцитарной массы.

После выписки из стационара наблюдался у гематолога в Научно-клиническом центре гематологии, онкологии и иммунологии г.Рязани, еженедельно проводился контроль общего и биохимиче-

ского анализов крови (в пределах нормальных значений).

В марте 2017 года после отмены гормональной терапии ребенок госпитализируется в ГБУ РО «ОДКБ имени Н.В.Дмитриевой» (г. Рязани) с целью углубленного обследования.

При поступлении: рост—141см, вес—46 кг, физическое развитие выше среднего, гармоничное. Состояние средней тяжести. Кожные покровы розовые, чистые, слизистые оболочки влажные. В легких определяется везикулярное дыхание, хрипов нет, ЧДД — 19 в мин. Сердечные тоны ясные, ритм правильный, ЧСС—88уд/мин., АД — 90/60 мм рт. ст. Живот мягкий, доступен пальпации, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Стул регулярный, оформленный. Мочится свободно, моча светлая. Щитовидная железа — пальпируются обе доли, диффузная, эластичная, безболезненная, размеры не увеличены. Наружные половые органы по мужскому типу. Половое развитие по Таннеру — 1 ст.

Общий анализ крови от 22.03.2017 г.: эр. — $3,6 \times 10^{12}/л$, Hb — 118г/л, лейкоц. — $5,9 \times 10^9/л$, п/яд. — 1%, с/яд. — 57%, лимф. — 33%, м. — 6%, СОЭ — 3мм/ч, ретикулоциты — 20%, тромбоциты — $234 \times 10^9/л$.

Биохимический анализ крови от 22.03.2017 г.: билирубин общий — 23,2 мкмоль/л (норма — 6,4-20,0 мкмоль/л), непрямой билирубин — 20,9 мкмоль/л (норма — 5,6-16,0 мкмоль/л), прямой билирубин — 3,2 мкмоль/л (норма — 0,8-4,3 мкмоль/л), общий белок — 65 г/л, холестерин — 5,6ммоль/л, АЛТ — 16Ед/л, АСТ — 35 Ед/л, креатинин — 54,0 мкмоль/л (норма — 44-88 мкмоль/л), мочевины — 4,4 ммоль/л (норма — 1,5-8,3 ммоль/л), калий — 4,1 ммоль/л (норма — 3,1-5,1 ммоль/л), кальций — 2,3 ммоль/л (норма — 2,2-2,83 ммоль/л), натрий — 142,9 ммоль/л (норма — 135-155 ммоль/л), хлориды — 108 ммоль/л (норма — 95-110 ммоль/л).

Свободный Hb — 36 мг/100 мл (норма — 15-60 мг/100мл), сывороточное железо — 17 мкмоль/л (норма — 10,6-33,6 мкмоль/л), ОЖСС — 62 мкмоль/л (норма — 40,6-62,5 мкмоль/л), ЛДГ — 402 Ед/л (норма — до 332 Ед/л).

Общий анализ мочи от 22.03.2017 г.: реакция кислая, белок — отсутствует, сахар — отсутствует, ацетон — отсутствует, лейкоциты — 1-2 в поле зрения, эритроциты — 0.

Глюкоза крови натощак от 23.03.2017 г.: 3 ммоль/л, через 2 ч после еды — 4,2 ммоль/л; Hb A1c — 4,8% (норма — до 6,5%).

Гормональный профиль от 25.03.2017 г.: кортизол — 286 нмоль/л (норма — 28-1049 нмоль/л), свободный T4 — 13,2 нмоль/л (норма — 10,7-22,2 нмоль/л), ТТГ—3,0 мЕ/л (норма — 10,7-22,2 нмоль/л), пролактин—13,2 нг/мл (норма — 0-20 нг/мл), инсулин — 5,8 мкЕд/мл (норма — 2,7-10,4 мкЕд/мл).

Анализ крови на вирус папилломы человека (1 и 2 тип) от 25.03.2017 г.: IgM, IgG — не обнаружены.

Анализ крови на антиядерные антитела от 25.03.2017 г.: <0,03 Ед/мл (норма — 0,0-1,0 Ед/мл), АТ к спиральной ДНК — <0,5 МЕ/мл (норма — 0,0-15,0 МЕ/мл), волчаночный антикоагулянт — 39,2 сек. (норма — 31-44 сек.).

Прямая проба Кумбса от 22.03.2017 г. — отрицательная, проба Хема — положительная.

Анализ мочи на титруемые кислоты от 25.03.2017 г.: титруемая кислотность — 31,6 мэкв/сут. (норма — 48-62 мэкв/сут.), микроальбуминурия — 8,0 мг/л (норма — до 20 мг/л), мочевины — 3,5 мг/сут. (норма — 0,48-6,0), оксалаты — 141,3 ммоль/л (норма — 0-135 ммоль/л).

ЭКГ от 22.03.2017 г.: синусовый ритм, отклонение ЭОС влево.

МРТ головного мозга от 22.03.2017 г.: очаговых изменений в веществе головного мозга не выявлено. Умеренное расширение большой затылочной цистерны.

РКТ от 22.03.2017 г.: исследование надпочечников — без патологии.

ЭхоКГ от 22.03.2017 г. — без патологии.

УЗИ брюшной полости, почек от 22.03.2017 г.: структура печени однородная, косой внутренний размер правой доли — 110 мм, желчный пузырь — 71x23 мм, S-образной формы, стенка 2 мм, поджелудочная железа однородная, диаметр головки = 16 мм, селезенка однородная, 106x43 мм. Почки вертикально не смещаются. Правая почка — 86x43 мм, ТСП — 14 мм, левая почка — 94x40 мм, ТСП — 15 мм, чашечно-лоханочная система — не расширена, в проекции надпочечников — без объемной патологии. Мочевой пузырь — без особенности.

На фоне отмены преднизолона уровень гемоглобина крови стабилизировался в пределах 110-125 г/л, ретикулоциты—3,3-5,0%, активность ЛДГ — 402Ед/л.

В апреле 2017 года ребёнок был обследован НМИЦ ДГОИ им. Рогачева (г. Москва). Уровень гемоглобина крови — 118 г/л, ретикулоциты — 20%. Субпопуляция дубль-негативных Т-лимфоцитов — 0,67%.

Повторно обследован в ноябре 2017г.: параксимальная ночная гемоглобинурия — клон не выявлен, ЭМА-тест — отрицательный, осмотическая резистентность эритроцитов — снижена до и после инкубации, HbA1c — 97,2%, HbA2 — 2,8%, активность Г-6-ФГ — 0 мЕД/10⁹ эр (полное отсутствие фермента).

По результатам обследования установлен диагноз: наследственная гемолитическая анемия вследствие недостаточности фермента Г-6-ФД. Назначено лечение: фолиевая кислота (2 таблетки в сутки в течение 2 недель), витамин Е (по 100 МЕ 1 капсула 3 раза в сутки). Рекомендовано строго исключить прием лекарственных препаратов и продуктов питания, провоцирующих гемолиз.

На протяжении 2018 года уровень гемоглобина находился в пределах нормальных значений (119-122г/л), общий билирубин — 32,5- 33,7 мкмоль/л за счет непрямой фракции.

С 16.02.2019 г. по 26.02.2019 г. на фоне ОРВИ вновь отмечалось снижение уровня гемоглобина до 78 г/л, (билирубин общий — 23 мкмоль/л), с дальнейшей нормализацией (121 г/л).

В августе 2019 года отмечался гемолитический криз, сопровождавшийся повышением температуры тела до 38,6°С, болями в животе, иктеричностью склер в течение 1 суток. В гемограмме имело место снижение гемоглобина (106г/л), повышение

билирубина общего до 73 мкмоль/л, проба Кумбса – отрицательная.

В дальнейшем на протяжении 2019-2020гг. гемолитических кризов не отмечалось, концентрация гемоглобина сохранялась в пределах 118-133 г/л, проба Кумбса – отрицательная. Уровень общего билирубина находился в пределах 30-32 мкмоль/л, за счет непрямого билирубина (26-28 мкмоль/л).

Таким образом, данный клинический случай продемонстрировал, что признаки анемии у пациентов с дефектом Г-6-ФДГ длительное время могут оставаться скрытыми и представлять сложности в ранней диагностике. Ложноположительный результат прямой пробы Кумбса, полученный в ходе обследования ребенка при манифестации клиники заболевания, вероятно, был обусловлен предшествующим применением нестероидных противовоспалительных препаратов по поводу лихорадки на фоне ОРВИ у ребенка.

Уровень активности Г-6-ФД в эритроцитах не всегда коррелирует с тяжестью клинических проявлений. При многих вариантах I класса уровень активности фермента может определяться в пределах 20-30%. При этом у некоторых пациентов при нулевом уровне активности фермента не наблюдается никакой симптоматики, что может быть обусловлено свойствами лутантных ферментов, с одной стороны, и скоростью обезвреживания лекарственных препаратов цитохромным аппаратом печени, с другой. Гемолитический криз обычно провоцируется приемом сульфаниламидных препаратов (сульфацил-натрия, ко-тримоксазола и др.), противомаларийных средств, нитрофурановых препаратов, препаратов изоникотиновой кислоты и др.

С целью профилактики гемолитических кризов пациентам с дефицитом Г-6-ФД рекомендовано исключить контакт с веществами, провоцирующими гемолиз, в том числе химическими (продукты переработки нефти и газа, лаки, краски, бензин), а также исключить употребление в пищу ряда продуктов (бобовые, стручковые и их пыльца, голубика, черника, крыжовник, смородина), лекарственных препаратов (сульфаниламиды, нитрофураны, витамин К, фенилгидразин, противомаларийные препараты, сульфоны, метиленовый голубой, бриллиантовая зелень).

Литература

1. Бобджонова О.Б., Абдурахманова Ф.М. Родственный брак как медико-социальная проблема // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2020. Т. 28, № 2. С. 249-258.
2. Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы / Е.А. Скорнякова [и др.] // Трудный пациент. 2007. Т. 5, № 2. С. 19-20.
3. Ерзылева Т.В. Влияние растительных полисахаридов на кровь и кроветворение в норме и при патологии // Наука молодых. 2015. № 3. С. 97-102.
4. Наследственная гемолитическая анемия, связанная с дефицитом активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов / А.И. Белов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. 2020. № 2. С. 35-38.
5. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency among Newborns in Sana'a City / Yemen M. Nassar [et al] // Zagazig University Medical Journal. 2020. V. 26, N 5. P. 806-813.
6. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase: Update and Analysis of New Mutations around the World / S. Gómez-Manzo [et al] // International Journal of Molecular Sciences. 2016. V. 17, N 12. P. 2069.
7. Luzzatto L., Nannelli C., Notaro R. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency // Hematol Oncol Clin North Am. 2016. V. 30, N 2. P. 373–393.
8. Primaquine-induced haemolysis in females heterozygous for G6PD deficiency / C.S. Chu [et al] // Malaria Journal. 2018. V. 17, N 1. P. 101.

References

1. Bobdzhonova O.B., Abdurahmanova F.M. Rodstvennyj brak kak mediko-social'naya problema [Kinship marriage as a medical and social problem] // Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova. 2020. T. 28, №2. S. 249-258.
2. Defitsitglyukoza-6-fosfatdegidrogenazy [Deficiency of glucose-6-phosphate dehydrogenase] / E.A. Skorniyakova, A.Yu. Shcherbina, A.P. Prodeus, A.G. Rumyantsev // Trudnyypatsient. 2007. V. 5. N 2. S. 19-20.
3. Erzyleva T.V. Vliyanie rastitel'nyh polisaharidov na krov' i krove-tvorenie v norme i pri patologii [Influence of plant polysaccharides on blood and hematopoiesis in health and disease] // Nauka molodyh. 2015. N 3. S. 97-102.
4. Nasledstvennaya gemoliticheskaya anemiya, svyazannaya s defitsitom aktivnosti glyukoza-6-fosfatdegidrogenazy eritrotsitov [Hereditary hemolytic anemia associated with a deficiency in the activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase of erythrocytes] / A.I. Belov [i dr.] // Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2020. N 2. S. 35-38.
5. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency among Newborns in Sana'a City, Yemen / M. Nassar [et al] // Zagazig University Medical Journal. 2020. V. 26, N 5. P. 806-813.
6. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase: Update and Analysis of New Mutations around the World / S. Gómez-Manzo [et al] // International Journal of Molecular Sciences. 2016. V. 17, N 12. P. 2069.
7. Luzzatto L., Nannelli C., Notaro R. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency // Hematol Oncol Clin North Am. 2016. V. 30, N 2. P. 373 – 93.
8. Primaquine-induced haemolysis in females heterozygous for G6PD deficiency / C.S. Chu [et al] // Malaria Journal. 2018. V 17, N 1. P. 101.

Сведения о соавторах:

Пизнюр Инна Владимировна – ассистент кафедры 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: innaabramova@yandex.ru
Тел.: 89206356099

Аникеева Наталья Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры 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: natasha782@inbox.ru
Тел.: 89105091486

Захарова Анастасия Владиславовна – студент 4 курса ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ.
Адрес: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д.9.
E-mail: nastya.zakharova.1999@mail.ru
Тел.: 89261949136

УДК [575.113.1:576.316.221]-053.2-07 (048.8)

Синдром DEL 18q у девочки-подростка 16 лет (обзор литературы с описанием клинического случая полиморфий и диагностических «коллизий»)**М.А. Кузнецова¹, Н.И. Зрячкин¹, Т.В. Елизарова¹, Ю.А. Царева¹, Г.В. Зайцева¹, Н.П. Ивченкова²**¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» МЗ РФ;²ООО «Многопрофильная медицинская клиника «СОВА», Саратов**Резюме**

Приведены современные данные о популяционной частоте встречаемости одного из вариантов делеции 18 хромосомы – 18q (del (18q); OMIM 601808), о причинах возникновения и механизмах наследования мутации. Представлены обобщенный фенотипический портрет больных с del 18q, современные возможности генетического обследования пациентов и членов их семьи, включая пренатальную диагностику. Перечислены заболевания, с которыми следует проводить дифференциальный диагноз делеции 18 хромосомы. Описан клинический случай полиморфий и диагностических «коллизий» делеции длинного плеча региона 21 18 хромосомы (46,XX,del(18)(q21q21)) у девушки-подростка 16 лет, верифицированный цитогенетическим исследованием клеток крови. Дисморфический габитус у пациентки иллюстрирован рисунками.

Ключевые слова: делеция q-плеча региона 21 18 хромосомы, девушка-подросток 16 лет, полиморфизм клинических проявлений, сложности диагностики.

DEL 18q syndrome in a 16-year-old adolescent girl (literature review describing a clinical case of polymorphs and diagnostic "collisions")**M. A. Kuznetsova¹, N. I. Zryachkin¹, T. V. Elizarova¹, Yu. A. Tsareva¹, G. V. Zaitseva¹, N. P. Ivchenkova²**¹FSBEI HE "Saratov State Medical University by V.I. Razumovsky" MH RF, Saratov;²ООО "Multidisciplinary medical clinic "SOVA", Saratov**Summary**

Modern data on the population frequency of occurrence of one of the variants of deletion of chromosome 18 – 18q (del (18q); OMIM 601808), on the causes and mechanisms of inheritance of the mutation are presented. A generalized phenotypic portrait of patients with del 18q, modern possibilities of genetic examination of patients and their family members, including prenatal diagnosis, are presented. Diseases with which a differential diagnosis of chromosome 18 deletion should be made are listed. A clinical case of polymorphs and diagnostic "collisions" of deletion of the long arm of region 21 of chromosome 18 (46,XX,del(18)(q21q21)) in a 16-year-old adolescent girl verified by cytogenetic examination of blood cells is described. Dysmorphic habitus in the patient is illustrated with drawings.

Key words: deletion of the q-arm of the region 21 of the 18 chromosome, a teenage girl of 16 years, polymorphism of clinical manifestations, diagnostic difficulties.

Хромосома 18 представляет собой уникальную модель для изучения влияния на фенотип как избытка ее генов, так и их недостатка. Примерами избытка являются синдром Эдвардса – полная трисомия 18 хромосомы и изосомия 18 хромосомы (18i), когда хромосома состоит из двух копий одного плеча, соединенных центромерой таким образом, что плечи образовавшейся хромосомы представляют собой «зеркальные» отражения друг друга [14]. В доступной литературе [2, 4-6, 8, 9, 11, 13, 14] не найдено описаний полной моносомии по хромосоме 18. Следовательно, речь может идти только о частичной моносомии, связанной либо с делецией короткого плеча хромосомы 18 (18p-), либо с делецией ее длинного плеча (18q-). Известен также и другой, более редкий вариант моно-

сомии – это кольцевая хромосома 18 (18r), которая представляет собой частичную моносомию по двум концевым участкам хромосомы с утратой теломерных участков. В этом случае теряется часть генетического материала обоих плеч хромосомы, поэтому при моносомии 18r отмечаются признаки мутаций и 18p-, и 18q-, а фенотипы пациентов с 18r хромосомой занимают промежуточное положение между большими с хромосомными делециями 18p и 18q [14, 15].

Синдром делеции 18p (del (18p); OMIM 146390) и 18q (del (18q); OMIM 601808), код по МКБ 10 – Q 93.5, впервые был описан французским генетиком Jean de Grouchy в 1963 и 1964 годах соответственно. Поэтому нередко обе делеции рассматриваются в едином контексте синдрома де Груши и это первый пример моносомии 18, совместимой с жизнью [2, 4, 6, 8, 9, 11, 13, 14].

Нет точных данных о частоте встречаемости отдельных вариантов моносомии хромосомы 18, что обусловлено орфанностью рассматриваемой патологии (во многих случаях это спорадические мутации), а также отсутствием специфического фенотипа больных из-за полиморфизма клинических проявлений, связанных с размером делеции и

Для корреспонденции:

Кузнецова Марина Анатольевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» МЗ РФ.

Адрес: 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112.

E-mail: kma1961@yandex.ru

Тел.: +7(987)3001512

Статья поступила 17.01.2021 г., принята к печати 18.05.2021 г.

количеством вовлеченных генов, локализованных в делетированных участках. С этих позиций рассмотрение отдельных вариантов частичной моносомии 18 и описание каждого установленного клинического случая представляют не только научный, но и практический интерес [2-14]. По литературным сведениям, примерная частота встречаемости синдрома del (18p) составляет 1:50 000 живорожденных детей, тогда как предполагаемая распространенность синдрома del (18q) 1:40 000 [2, 4-6, 9, 11, 13, 14]. Очевидно, что в действительности больных значительно больше, но из-за многообразия клинических проявлений пациенты могут быть не верифицированы и иметь самые разные диагнозы [2, 7]. Установлены гендерные различия. Соотношение женщин и мужчин 3:2 или 1,6:1, то есть при всех формах частичной моносомии 18 женщины поражаются чаще, чем мужчины [4-6, 11, 13, 14]. В этой связи следует отметить, что и при трисомии 18 (синдром Эдвардса) девочки также страдают значительно чаще мальчиков [3]. Объяснения этому факту пока не найдено. Возможно, что существует эпигенетический механизм взаимодействия между «X» хромосомами и 18 парой.

Установить причину мутаций у многих пациентов сложно, так как в 75-85% случаев делеции 18 хромосомы обусловлены спонтанными мутациями (de novo) [5, 9, 14], но могут быть предопределены семейной передачей структурных перестроек в результате несбалансированной или сбалансированной транслокации и инверсии, другими хромосомными aberrациями у одного из родителей. В большинстве случаев del 18 является результатом мутаций в гаметогенезе одного из родителей, чаще у матери [13], поскольку кариотипы родителей при обследовании были нормальными. В некоторых случаях имели место мутации в соматических клетках, о чем свидетельствуют мозаичные варианты с наличием как нормального, так и aberrантного клона клеток у ребенка. Риск рождения больных sibсов высокий, если один из родителей является носителем мутации, и низким, если это спонтанная мутация [13]. Поэтому исследование кариотипа родителей является обязательным, так как помогает определить возможных носителей генетических поломок и определить генетический прогноз для последующих детей [5, 13]. Варианты мутаций разные. Делеции могут проявляться как в отсутствии всего, так и части короткого или длинного плеча одной хромосомы в 18 паре. Большинство делеций являются концевыми, то есть затрагивают конец короткого или длинного плеча хромосомы и возникают в дистальных сегментах плеча. Однако делеции могут быть и интерстициальными. В последнем случае отсутствует средняя часть, чаще длинного плеча, а конец плеча остается сохраненным [5, 9].

Следует еще раз подчеркнуть, что при del 18 каждый больной уникален, так как нет единого «слабого места», критической точки поломки 18 хромосомы. Пациенты могут иметь делеции в различных регионах короткого или длинного плеча хромосомы, разную степень дефицита генов (размер делеции) и разную экспрессивность [5, 7]. По

сути, синдром del 18 включает в себя целую коллекцию уникальных неоднородных делеций, что и определяет всю сложность описания типичных клинических проявлений у разных больных. Вследствие этого большой интерес представляет детальное изучение и описание клинических проявлений делеций в разных районах 18 хромосомы [5-7, 9-11, 13]. Исследование поврежденных участков хромосомы и признаков, за которые отвечают гены, локализованные на этих критических участках, позволяют понять патогенез нарушений в развитии больного ребенка. Например, недостаточность гипопиза при синдроме 18p- была определена в регионе 18p11.32 и 18p11.21 [5]. Низкорослость, задержка миелинизации, узкие (или отсутствующие) слуховые ходы и аномалия стоп у больных с синдромом 18q- были картированы в регионе 18q22.3 и 18q23. Эти регионы расположены в конце длинного плеча 18 хромосомы и были названы критическим участком синдрома del 18. Корреляции между генотипом и фенотипом также имеют стратегическое значение в подборе индивидуальных схем лечения и в определении прогноза для конкретного пациента [5].

Несмотря на существующую сложность стратификации пациентов с del 18 из-за схожести клинических признаков, выделен обобщенный или «средний» фенотип больных с del 18p и del 18q [7]. Антенатальный этап развития пораженных плодов при обоих вариантах синдрома делеции 18 хромосомы мало отличается от здоровых детей, во всяком случае, в раннем периоде. Это подтверждается тем, что самопроизвольные аборты в первом триместре беременности del 18 наблюдаются крайне редко [13]. Поэтому дети с обеими формами делеций обычно рождаются в срок. После рождения del 18 практически так же никак себя не проявляет. Пороки развития разной тяжести, к примеру, деформация стоп, эпикант, лицевые дисморфии [8], врожденные пороки сердца, лицевого или мозгового черепа [10, 11, 13], которые диагностируют сразу после рождения, не являются специфическими и могут наблюдаться при других хромосомных мутациях. Показатели физического развития новорожденных с del 18 нормальные или несколько снижены по отношению к здоровым детям [2, 8, 15], что больше характерно для делеции 18p [3]. Однако после рождения задержка в физическом и нервно-психическом развитии, как указывают многие исследователи [4-11, 13], формируется с первых месяцев жизни при обоих вариантах del 18. В последующем коэффициент интеллекта (IQ) варьирует от 25 до 75 баллов [13], причем особенно страдает речь (афазия, дисфазия). Фразовая, в основном пассивная речь появляется после 7-9 лет [3, 6, 9, 13]. Половое созревание страдает в меньшей степени у большинства пациентов, фертильность возможна [13]. Иногда del 18p и del 18q ассоциируются с аутоиммунными заболеваниями, к примеру, ревматоидным артритом [3, 7, 9] и селективным дефицитом Ig A [3, 4, 7, 15].

Среднестатистический фенотип больных с del 18p проявляется низкой массой тела при рожде-

нии, задержкой роста, укороченными конечностями с брахидактилией, клинодактилией мизинца, синдактилией пальцев стоп и сандалевидной щелью между первым и вторым пальцами стопы, вывихом бедра и косолапостью. Часто встречаются микроцефалия, аномалии формы и расположения ушных раковин, короткая шея и шейный птериgium, низкая линия роста волос на затылке, широкая вдавленная грудная клетка, сосковый гипертелоризм или *rectus excavatum*, кифосколиоз и мышечная гипотония. Лицевые дисморфии (глазной гипертелоризм, эпикант, птоз, широкое и уплощенное переносье, микрогнатия, макростомия с опущенными углами рта – «рот карпа», готическое небо, иногда отсутствуют боковые резцы и множественный кариес зубов) придают внешнюю схожесть больным с *del 18q*. Редко встречаются грубые пороки развития ротовой полости (расщелина губы и неба), центральной нервной системы (аринэнцефалия и другие), циклопия, цебоцефалия, алопеция и пангипопитуитаризм. Также редки пороки развития внутренних органов. Изменения дерматоглифики не свойственны этому синдрому, но в некоторых случаях определяется поперечная складка на ладони [2, 4-6, 9].

Обобщенный фенотип больных с *del 18q* характеризуется низкорослостью, микроцефалией, орофациальными дисморфиями (гипоплазия среднего лицевого сегмента, уплощенная спинка носа, глубоко посаженные глаза и косой разрез глазной щели, гипертелоризм, эпикант, тонкая верхняя губа и «карпий рот», готическое небо или его расщелина), плоским или вогнутым профилем лица, деформированными ушными раковинами – «ухо са-тира или ухо фавна» с атрезией или сужением наружных слуховых проходов. Встречаются различные глазные аномалии (нистагм, страбизм, глаукома, тапеторетинальная дегенерация, катаракта и атрофия зрительных нервов), скелетные деформации (длинные, марфаноподобные руки с конусообразными пальцами и с проксимальным расположением больших пальцев на руках, неправильное расположение пальцев ног, косолапость и другие варианты деформации стоп (*pesplanus/pescavus*) и позвоночника), мышечная гипотония и эндокринопатии. Свойственны более выраженные умственная отсталость (100%), задержка речевого развития с преобладанием пассивной речи и односложных предложений, задержка полового созревания, гипоплазия *penis* и *scrotum*, крипторхизм, гипоспадия у мальчиков и гипоплазия малых половых губ у девочек. Типичны изменения дерматоглифики – избыточные завитки на пальцах, поперечная ладонная складка и дистальный аксиальный трирадиус. При *del 18q* чаще, чем при *del 18p*, встречаются врожденные пороки развития внутренних органов [3, 7, 8, 10, 15].

Дифференциальный диагноз *del 18* проводят внутри группы с различными вариантами делеции 18 хромосомы, что по клиническим признакам выполнить сложно, а также с другими наследственными синдромами, имеющими дефицит роста, за-

держку интеллектуального развития и дисморфическую внешность [2].

Верификация диагноза *del 18* основывается на цитогенетических исследованиях клеток периферической крови – кариотипировании культуры лимфоцитов [12], хромосомном микроматричном анализе, FISH-диагностике, позволяющих определить участок поломки хромосомы 18 [5, 6, 8, 11, 13, 14]. Разработана пренатальная диагностика. Во многих наблюдениях *del 18* являлась случайной находкой во время проведения хорионбиопсии и/или амниоцентеза у беременных женщин с установленными пороками развития плода по результатам пренатального ультразвукового скрининга. В случаях отягощенного семейного анамнеза цитогенетическая экспертиза клеток ворсин хориона и/или амниотической жидкости проводится целенаправленно [6, 11, 13].

К вспомогательным методам обследования больных, при подозрении на делецию 18 хромосомы, относят разные лабораторные и инструментальные диагностические тесты, осмотры узких специалистов, которые соответствуют профилю имеющихся пороков развития и отклонений в статусе пациентов.

Специфического лечения *del 18* не существует, поэтому во многих случаях можно говорить о частичной заместительной терапии, к примеру, гормоном роста, L-тироксинам, хирургической коррекции пороков развития (пороков сердца, ротовой полости, блефаропластике) и о паллиативной помощи.

Прогноз для жизни зависит от тяжести врожденных дефектов органов и систем. Младенческая и ранняя детская смертность обусловлены грубыми пороками развития центральной нервной системы. Если пороки развития корригируемые, то продолжительность жизни достаточно высокая и может составлять 60 лет [9]. Вместе с тем подавляющее большинство больных с *del 18* социально дезадаптированы и нуждаются в пожизненной поддержке семьи и государства.

Приводим клинический случай. Больная Анастасия Ш., 16 лет, родилась от I беременности (матери было 23 года, отцу – 31 год). Беременность протекала с токсикозом в первой половине. Пренатальная диагностика плода, включавшая ультразвуковое исследование (УЗИ) в 14, 24 и 32 недель, биохимический скрининг матери (альфа-фетопротеин, хорионический гонадотропин), патологии не выявила. В 38 недель беременности, перед плановым оперативным родоразрешением (у женщины врожденная катаракта) было проведено дополнительное УЗИ. Выявлены единственная артерия пуповины (в норме их две) и задержка внутриутробного развития (ЗВУР) плода. Женщина получала медикаментозную поддержку и путем кесарева сечения на 40 неделе беременности была родоразрешена. При рождении у ребенка был подтвержден синдром ЗВУР по симметричному типу (масса тела 2690 г, длина – 48 см) и заподозрен врожденный порок сердца (ВПС). На вторые сутки жизни была проконсультирована кардиохирургом,

выполнено доплер-эхокардиографическое исследование (Д-ЭхоКГ) и диагностирована тетрада Фалло. На 7-е сутки жизни была выписана домой под наблюдение участкового врача-педиатра и кардиолога.

В течение первого месяца жизни вскармливание ребенка осуществлялось сцеженным материнским молоком, так как непосредственное прикладывание к груди вызывало быструю утомляемость у младенца. Со второго месяца жизни получала искусственную смесь. Задержка физического развития и мышечная гипотония были определены уже в месячном возрасте, поскольку прибавка в массе тела составила лишь 150 грамм и поза была полуфлексорная. Низкая прибавки в массе тела, сниженный мышечный тонус сохранялись в течение первого года жизни. В возрасте 12 месяцев девочка имела гипотрофию II степени (дефицит массы тела составлял 30% ($m=7200$ г, $L=74$ см) и заметное отставание в нервно-психическом развитии по основным показателям (самостоятельно не ползала и не ходила, стояла возле опоры неуверенно, отсутствовали основные навыки, отмечались плохое сосредоточение на предметах и эмоциональная скудность). Неврологом был установлен диагноз – детский церебральный паралич (ДЦП), атонически-астатическая форма. Получала курсовое лечение ноотропами (кортексином, энцефаболом), метаболическими средствами (элькаром, веторном), после которого наступало кратковременное улучшение в развитии – становилась эмоциональнее, появлялся интерес к игрушкам. Была признана инвалидом детства по ВПС.

С 1 года 4 месяцев стали отмечаться рекуррентные (до 6-7 эпизодов в год) острые респираторные инфекции, бронхиты, пневмония, что негативно влияло на развитие ребенка.

В возрасте 2-х лет девочка также самостоятельно не ходила, не разговаривала, имела выраженный дефицит массы тела ($m=8,5$ кг) и функциональные нарушения пищеварения. Все отклонения в развитии, как и частые респираторные инфекции у ребенка, объясняли наличием тяжелой сочетанной патологией (ВПС и ДЦП). По рекомендациям кардиолога и невролога с корригирующей целью получала метаболическую и ноотропную терапию, операция была отложена на более поздний возраст.

В возрасте 2,5 лет в ФГБУ «ННПЦССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ России был выполнен первый этап и в 3-летнем возрасте – заключительный этап хирургической коррекции тетрады Фалло. Состояние ребенка улучшилось: стала ходить без поддержки, появились навыки самообслуживания (держала ложку, пыталась самостоятельно есть), активная жестикуляция и простые слова, однако сохранялась диффузная мышечная гипотония. Диагноз «детский церебральный паралич» был снят. Последующая реабилитация была направлена на стимуляцию речевого развития (прием кортексина, энцефабола, когитума), восстановление мышечного тонуса (курсы физио-функционального лечения). Однако ожидаемого улучшения в развитии не последовало.

В 3 года 3 месяца появились дополнительные жалобы на патологический характер стула (частый, жидкий, с жирным блеском, с частицами непереваренной пищи), частые ацетонемические кризы, которые возникали при всех эпизодах острых респираторных инфекций и при незначительном расширении рациона питания преимущественно за счет молочных продуктов. Это потребовало исключения наследственного дефекта обмена веществ. Проведенные нагрузочные пробы с крахмалом, лактозой, исследование крови на антитела (АТ) к глиадину, определение содержания хлоридов пота, тандемная масс-спектрометрия патологии не выявили. Стабилизация состояния была достигнута назначением высоких доз креона и других ферментов поджелудочной железы в сочетании с урсодезоксихолиевой кислотой и длительными курсами синбиотиков. Тем не менее интермиттирующие курсы ферментов в высоких дозах, длительный прием метаболических препаратов и пробиотиков, лечебной смеси «ПедиаШурМалоежка» не приводили к улучшению физического и интеллектуального развития. Учитывая прогрессирующую задержку развития, была обследована эндокринологом с целью исключения врожденной патологии эндокринной системы. Радиоиммунным методом и иммуноферментным анализом исследовали гормоны щитовидной железы (трийодтиронин (Т3), тироксин (Т4), и тиреотропный гормон (ТТГ)), гликемический профиль, показатели печеночного обмена и активность ферментов печени. Полученные результаты не отличались от нормы.

В 5-летнем возрасте повторно была осмотрена эндокринологом, неврологом и врачом-генетиком ГУЗ «Саратовская областная детская клиническая больница» (СОДКБ). Сохранялись выраженная задержка физического и интеллектуального развития, отставание костного возраста от паспортного на 1,5 года. Далее наблюдалась с клиническим диагнозом: «резидуально-органическое поражение головного мозга неуточненное; задержка психо-речевого развития; астенический синдром». Были продолжены курсы ноотропных препаратов (когитум, ноотропил, энцефабол), проводились регулярные занятия с логопедом-дефектологом, лечебная гимнастика и массаж, после которых мать отмечала временное незначительное улучшение в развитии дочери. Вместе с тем лингвистические проблемы, интеллектуальный дефицит сохранялись. Самостоятельная фразовая речь появилась только в возрасте 7 лет, и словарный запас был очень ограниченным.

С 7-летнего возраста стала обучаться в коррекционной школе VI вида, а с 3 класса, по решению медико-психолого-педагогической комиссии, была переведена в коррекционную школу VIII вида (школа для детей с выраженной умственной отсталостью). Сохранялись частые инфекционные заболевания, преимущественно органов дыхания, и ацетонемические состояния, а также физическая и половая инфантильность.

В 12-летнем возрасте у девочки в связи с появлением психических расстройств (могла спонтанно начать имитировать звуки животных, птиц, издавать

горловые звуки, беспричинно смеяться), после консультации детского психиатра и стационарного лечения была переквалифицирована инвалидность. Повторно в этом же возрасте у девочки были проведены исследования гормонального статуса и костного возраста. Костный возраст отставал от паспортного на 3,5-4 года. Значительно были повышены уровни ТТГ до 75 мкМЕ/мл (норма 0,23-3,4 мкМЕ/мл) и антител к тиреоидной пероксидазе (АТ к ТПО) до 273 МЕ/мл (34,9 МЕ/мл) на фоне снижения уровня гормонов Т₃ до 0,7 нмоль/л (норма 1,0-2,8 нмоль/л) и Т₄-свободный до 5,1 нмоль/л (норма 11-26 нмоль/л). Соматотропный гормон не исследовали, так как мать отказалась от проведения клофелиновой пробы из-за ВПС у дочери. По результатам УЗИ впервые была диагностирована гипоплазия щитовидной железы (размер правой доли 4,6×5,3×14,3 мм, объем – 0,2 см³; размер левой доли 4,8×5,0×14,0 мм, объем – 0,2 см³; перешеек 1,2 мм; общий объем железы 0,4 см³) и инфантильная матка (размеры 10×15,8×34 мм вместе с шейкой, т.е. соответствовали 7-8 годам). Клинический диагноз в этом возрасте был сформулирован следующим образом: основной – «хронический аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз. Сопутствующий диагноз: ВПС (тетрада Фалло), эффективная радикальная коррекция, незначительный стеноз легочной артерии на уровне клапана и ветвей, выраженная (3 степени) относительная трикуспидальная регургитация, умеренная (2-3 степень) легочная регургитация;

хроническая сердечная недостаточность (I ФК); синдром мальабсорбции неуточненный; задержка развития». Была начата заместительная терапия L-тироксином в дозе 50-100 мкг в сутки (доза титровалась по уровню ТТГ, Т₃, Т₄ и АТ к ТПО, продолжен прием ферментов (креон в дозе 10.000 Ед/кг массы тела в сутки), урсофальком в дозе 250 мг 1 раз в сутки и метаболическая терапия 20% раствором L-карнитина по 5,0 мл × 2 раза в сутки прерывными курсами. На фоне заместительной гормональной терапии L-тироксином в течение последующих двух лет улучшились показатели физического развития. Масса тела увеличилась на 5 кг, длина тела – на 7 см. Отмечалось инвертированное половое развитие: начала менструировать с 12,5 лет, но вторичные половые признаки (рост молочных желез и лобковое оволосение) появились только в 14 лет.

Примерно с 13,5-14 лет стали формироваться выраженные деформации скелета, изменилась походка (теряла равновесие и спотыкалась при ходьбе). Была осмотрена ортопедом, диагностированы кифосколиоз грудного отдела позвоночника, ротация тазовых костей и стопа «Фридрейха». Пациентка повторно была направлена на генетическое обследование в СОДКБ. Результат цитогенетического анализа выявил аномальный женский кариотип: 46,XX, del(18)(q21q21) – делеция q-плеча, региона q21 хромосомы 18 (рис. 1).



Рис. 1. Кариотип больной Анастасии Ш., 16 лет

При изучении родословной больной Насти Ш. наследственных заболеваний у родственников первой и второй линии родства не выявлено. Было проведено цитогенетическое обследование матери, мутация не найдена. Отец от обследования отказался и по словесному описанию матери девочки (родители в разводе) был астеничным, имел средний рост (175 см) и средний уровень интеллекта. От второго брака женщина родила здорового мальчика.

Нами пациентка была впервые осмотрена в возрасте 16 лет. Сохранялись соматотропная недостаточность (L=141 см), выраженный дефицит массы тела (динамика изменений основных показателей физического развития в течение жизни представлена на рисунках 2 и 3), дисгармоничная задержка полового созревания (формула полового развития по шкале Таннера – Ma(1-2); P(3); Aх(0); Me(12,5)).

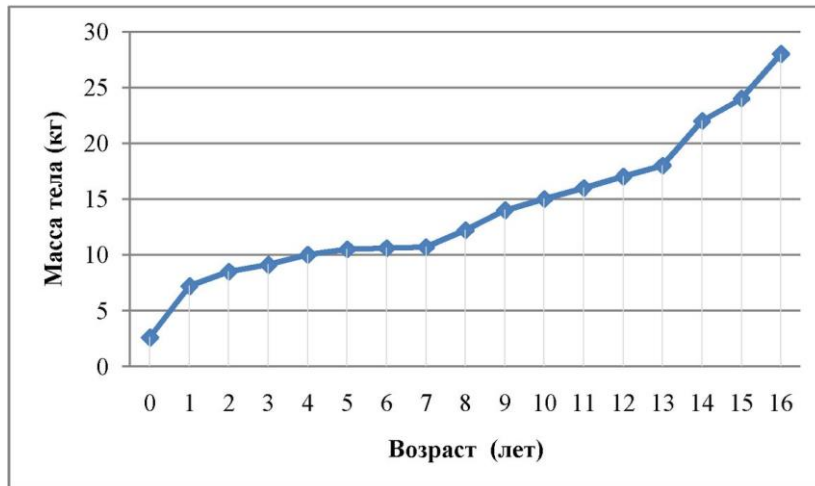


Рис. 2. Динамика массы тела больной Анастасии Ш., 16 лет

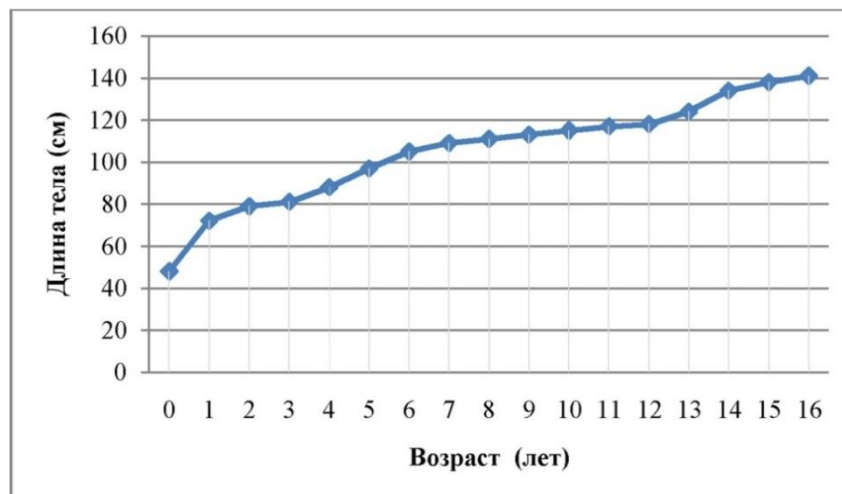


Рис. 3. Динамика длины тела больной Анастасии Ш., 16 лет

Обращали на себя внимание грубые стигмы дизэмбриогенеза: низкая линия роста волос на лбу, гипоплазия среднего сегмента лица, глазной гипертелоризм с глубоким расположением глазных яблок, низкое и плоское переносье, макростомия с опущенными углами рта («карпий рот»), готическое небо, оттопыренные ушные раковины (рис. 4); скелетные деформации: впалая грудь, асимметрия ключиц (рис. 4), кифоз грудного отдела позвоночника 3 степени (рис. 5), сколиоз грудопоясничного отдела позвоночника 2-3 степени с перекосом костей таза и укорочение правой нижней конечности (рис. 4 и 6), марфаноподобные кисти рук с конусообразными пальцами и с проксимальным расположением I пальца (рис. 7), стопа «Фридрейха» («стопа в стопе») (рис. 8).

Вдоль грудины визуализировался послеоперационный рубец 1×15 см белого цвета (корригиро-

ванный ВПС). Над всей областью сердца выслушивался грубый систолический шум. Дополнительно у больной были диагностированы полная блокада правой ножки пучка Гиса с числом сердечных сокращений до 72-85 ударов в минуту (по результатам ЭКГ) и гастроэзофагеальный рефлюкс (по данным УЗИ желудка). Отмечались двигательные нарушения – ходила неуверенно, спотыкалась, излишне сгибала колени, постоянно смотрела под ноги, либо держалась за мать. В контакт вступала легко, была доброжелательна, но безынициативна. На вопросы отвечала с небольшой задержкой, односложно. Активной речи не было. Олигофрения на стадии имбецильности (IQ 20-24), навыки самообслуживания, соответственно, были весьма ограниченными. С 16 лет находилась на домашнем обучении, но фактически не училась.



Рис. 4. Множественные лицевые стигмы дизэмбриогенеза (низкая линия роста волос на лбу, глубокое расположение глазных яблок, низкое и плоское переносье, макростомия с опущенными углами рта, оттопыренные уши) и скелетные деформации (впалая грудь, асимметрия ключиц, перекос тазовых костей с укорочением правой ноги) у пациентки Анастасии Ш., 16 лет

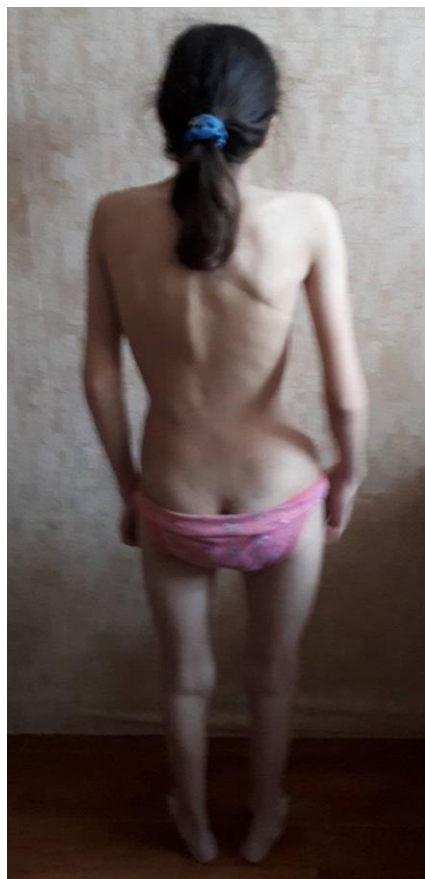


Рис. 6. Сколиоз груднопоясничного отдела позвоночника 2-3 степени с перекосом костей таза у пациентки Анастасии Ш., 16 лет

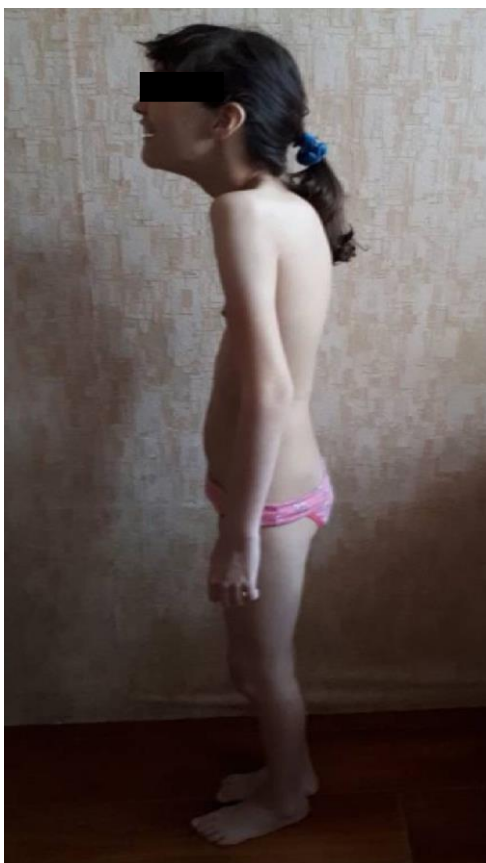


Рис. 5. Кифоз грудного отдела позвоночника 3 степени у пациентки Анастасии Ш., 16 лет



Рис. 7. Марфаноподобная кисть с конусообразными пальцами и с проксимальным расположением I пальца



Рис. 8. Стопа «Фридрейха»

Заключение

Опуская диагностические «коллизии», которые демонстрирует представленный клинический случай, профессиональный интерес вызывают несколько обстоятельств. Во-первых, делеция и ее размер в разных критических точках длинного плеча хромосомы 18 определяет своеобразие клинических проявлений, что затрудняет диагностику по фенотипическим признакам. Во-вторых, свойственные синдрому врожденные пороки развития жизненно важных органов, в данном случае – комбинированный врожденный порок сердца (тетрада Фалло), возникающие акушерские осложнения во время беременности и/или родов, могут маскировать собой нарушения в развитии, обусловленные генетическими дефектами, и уводить врача-педиатра от правильного диагностического процесса, направляя профессиональные усилия на решение текущих витальных проблем (к примеру, своевременная коррекция тяжелого порока сердца). Наконец, наличие у пациентки заболеваний, которые не укладываются в описание del 18q, а именно: поздно манифестировавший синдром мальабсорбции с характерными клиническими проявлениями, частые ацетонемические состояния, возможно, затрагивающие другие, пока не установленные, виды нарушения обмена веществ, тиреоидная патология, половая инфантильность, несмотря на средний возраст менархе (12,5 лет), психические расстройства, наконец, грубые деформации скелета, особенно стопы, вызвавшие изменение походки, напоминающей атаксию Фридрейха, побуждают к расширению диагностического поиска с целью исключения возможной генетической синтропии [1].

Достижения современной генетики впечатляют. Сегодня доступны уникальные методы молекулярной диагностики самых сложных мутаций. Например, полногеномное секвенирование позволяет изучить структуру всего генетического материала человека, однако в большинстве случаев для своевременной и правильной постановки диагноза необходимо сохранять последовательный алгоритм обследования от простого к сложному, адекватно устанавливая приоритеты многообразия

существующих методов диагностики, не игнорируя рутинные.

Литература

1. Вильянов В. Б., Соловьева Н. В., Кременицкая С. А., Кувшиннова Я. В. Генетическая синтропия или коморбидность? Клинико-патогенетический анализ результатов исследования пациента с моносомией 18p // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 4. С. 60.
2. Дегтярева А. В., Пучкова А. А., Болмасова А. В., Меликян М. А. Холестаза, гипогликемия и необычный фенотип как проявления врожденного гипопитуитаризма в составе синдрома моносомии 18p // Медицинский совет. 2018. № 2. С. 233-327.
3. Козлова С. И., Демикова Н. С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование: атлас-справочник. 3-е изд., перераб. и дополн. Москва: Издательство научных изданий КМК; Авторская академия, 2007. 448 с.
4. Akkuş P.Z., Çetinkaya A, Ayvaz D.Ç., Alikasıfoğlu M, Alikasıfoğlu A, et al. An Adult Patient with Monosomy 18p, Growth Hormone Deficiency and Selective Ig A Deficiency // J. Genet Syndr Gene Ther. 2016. V. 7. P. 287.
5. Aram Yang, Jinsup Kim, Sung Yoon Cho, Ji-Eun Lee, Hee-Jin Kim, Dong-Kyu Jin. A case of de novo 18p deletion syndrome with panhypopituitarism // Ann. Pediatr Endocrinol Metab. 2019. V. 24. P. 60-63.
6. Babaji P, Singh A, Lau H, Lamba G, Somasundaram P. Deletion of short arm of chromosome 18, Del (18p) syndrome // J. Indian.Soc.Pedod.Prev.Dent. 2014. V. 32. P. 68-70.
7. Cody J.D., Hasi M., Soileau B., Heard P., Carter E., Sebold C., O'Donnell L., Perry B., Stratton R.F., Hale D.E. Establishing a reference group for distal 18q-: clinical description and molecular basis // Hum Genet. 2014. V. 133, N. 2. P. 199-209.
8. Ghidoni P.D., Hale D.E., Cody J.D., Gay C.T., Thompson N.M., McClure E.B., Danney M.M., Leach R.J., Kaye C.I. Growth hormone deficiency associated in the 18q deletion syndrome // Am J Med Genet. 1997. V. 69(1), N. 3. P. 7-12.
9. Goyal M., Jain M., Singhal S., Nandimath K. 18p deletion syndrome: Case report with clinical consideration and management // Contemp Clin Dent. 2017. V. 8. P. 632-636.
10. Hale D.E., Cody J.D., Baillargeon J, Schaub R, Danney M.M., Leach R.J. The Spectrum of Growth Abnormalities in Children with 18q Deletions // The Journal of Clinical

- Endocrinology & Metabolism. 2000. V. 85(12). P. 4450-4454
11. Hong Qi, Jianjiang Zhu, Shaoqin Zhang, Lirong Cai, Xiaohui Wen, Wen Zeng, Guodong Tang, Yao Luo. Prenatal diagnosis of de novo monosomy 18p deletion syndrome by chromosome microarray analysis // Three case reports. *Medicine*. 2019. V. 98. P. 14(e15027).
 12. Reddy U.M., Page G.P., Saade G.R., Silver R.M., Thorsten V.R., Parker C.B., Pinar H., Willinger M., Stoll B.J., Heim-Hall J., Varner M.W., Goldenberg R.L., Bukowski R., Wapner R.J., Drews-Botsch C.D., O'Brien B.M., Dudley D.J., Levy B. Karyotype versus microarray testing for genetic abnormalities after stillbirth // *N. Engl. J. Med.* 2012. V. 367. P. 2185-2193.
 13. Turleau C. Monosomy 18p // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2008. V. 3. P. 4.
 14. Xu L. J., Wu L. X., Yuan Q., Lv Z. G., Jiang X. Y. A case of 18p deletion syndrome after blepharoplasty // *International Medical Case Reports Journal*. 2017. V. 10. P. 15-18.
 15. Zlotina A., Nikulina T., Yany N., Moiseeva O., Pervunina T., Grekhov E., Kostareva A. Ring chromosome 18 in combination with 18q12.1 (DTNA) interstitial microdeletion in a patient with multiple congenital defects // *Molecular cytogenetics*. 2016. V. 9, N 1. P. 18.
 9. Goyal M, Jain M, Singhal S, Nandimath K. 18p deletion syndrome: Case report with clinical consideration and management // *Contemp. Clin. Dent*. 2017. V. 8. P. 632-636.
 10. Hale D. E., Cody J. D., Baillargeon J., Schaub R., Danney M. M., Leach R. J. The Spectrum of Growth Abnormalities in Children with 18q Deletions // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000. V. 85 (12). P. 4450-4454.
 11. Hong Qi, Jianjiang Zhu, Shaoqin Zhang, Lirong Cai, Xiaohui Wen, Wen Zeng, Guodong Tang, Yao Luo. Prenatal diagnosis of de novo monosomy 18p deletion syndrome by chromosome microarray analysis // *Three case reports. Medicine*. 2019. V. 98. P. 14.
 12. Reddy U.M., Page G.P., Saade G.R., Silver R.M., Thorsten V.R., Parker C.B., Pinar H., Willinger M., Stoll B.J., Heim-Hall J., Varner M.W., Goldenberg R.L., Bukowski R., Wapner R.J., Drews-Botsch C.D., O'Brien B.M., Dudley D.J., Levy B. Karyotype versus microarray testing for genetic abnormalities after stillbirth // *N Engl. J. Med.* 2012. V. 367. P. 2185-2193.
 13. Turleau C. Monosomy 18p // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2008. V. 3. P. 4.
 14. Xu L. J., Wu L. X., Yuan Q., Lv Z. G., Jiang X. Y. A case of 18p deletion syndrome after blepharoplasty // *International Medical Case Reports Journal*. 2017. V. 10. P. 15-18.
 15. Zlotina A., Nikulina T., Yany N., Moiseeva O., Pervunina T., Grekhov E., Kostareva A. Ring chromosome 18 in combination with 18q12.1 (DTNA) interstitial microdeletion in a patient with multiple congenital defects // *Molecular cytogenetics*. 2016. V. 9, N 1. P. 18.
- ### References
1. Vil'yanov V. B., Solov'eva N. V., Kremenickaya S. A., Kuvshinovaya Ya. V. Geneticheskaya sintropiya ili komorbidnost'? Kliniko-patogeneticheskij analiz rezul'tatov issledovaniya pacienta s monosomiej 18p [Genetic syntropy or comorbidity? Clinical and pathogenetic analysis of the results of the study of a patient with monosomy 18p] // *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017. №4. S. 60.
 2. Degtyareva A. V., Puchkova A. A., Bolmasova A. V., Melikyan M. A. Holestaz, gipoglikemiya i neobychnyj fenotip kak proyavleniya vrozhdenного gipopituitarizma v sostave sindroma monosomii 18p- [Cholestasis, hypoglycemia and an unusual phenotype as manifestations of congenital hypopituitarism as part of 18p- monosomy syndrome] // *Medicinskij sovet*. 2018. № 2. S. 233-327.
 3. Kozlova S.I., Demikova N.S. Nasledstvennyye sindromy i mediko-geneticheskoe konsultirovanie: atlas-spravochnik [Hereditary syndromes and medical genetic counseling: reference atlas]. 3-e izd., pererab. i dopoln. M.: Izdatel'stvo nauchnyh izdaniy KMK; Avtorskaya akademiya, 2007. 448 s.
 4. Akkuş P. Z., Çetinkaya A., Ayvaz D. Ç., Alikashioglu M., Alikashioglu A. et al. An Adult Patient with Monosomy 18p, Growth Hormone Deficiency and Selective Ig A Deficiency // *J Genet Syndr Gene Ther*. 2016. V. 7. P. 287.
 5. Aram Yang, Jinsup Kim, Sung Yoon Cho, Ji-Eun Lee, Hee-Jin Kim, Dong-Kyu Jin. A case of de novo 18p deletion syndrome with panhypopituitarism // *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2019. V. 24. P. 60-63.
 6. Babaji P., Singh A., Lau H., Lamba G., Somasundaram P. Deletion of short arm of chromosome 18, Del (18p) syndrome // *J. Indian. Soc. Pedod. Prev. Dent*. 2014. V. 32. P. 68-70.
 7. Cody J.D., Hasi M, Soileau B, Heard P, Carter E, Sebold C, O'Donnell L, Perry B, Stratton RF, Hale DE. Establishing a reference group for distal 18q-: clinical description and molecular basis // *Hum Genet*. 2014. V. 133, N. 2. P. 199-209.
 8. Ghidoni P. D., Hale D. E., Cody J. D., Gay C. T., Thompson N. M., McClure E. B., Danney M. M., Leach R. J., Kaye C. I. Growth hormone deficiency associated in the 18q deletion syndrome // *Am. J. Med. Genet*. 1997. V. 69 (1), N. 3. P. 7-12.
- ### Сведения о соавторах:
- Зрячкин Николай Иванович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» МЗ РФ. Адрес: 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112. E-mail: nizryach@yandex.ru Тел.: +7(960)3599142
- Елизарова Татьяна Викторовна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» МЗ РФ. Адрес: 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112. E-mail: anta-eliz@yandex.ru Тел.: +7(917)2082985
- Царева Юлия Александровна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» МЗ РФ. Адрес: 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112. E-mail: jutsareva@gmail.com Тел.: +7(909)3408589
- Зайцева Галина Васильевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» МЗ РФ. Адрес: 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112. E-mail: zaitcevad@yandex.ru Тел.: +7(961)6459452
- Ивченкова Наталья Павловна** – кандидат социологических наук, врач-педиатр, генетик ООО «Многопрофильная медицинская клиника «СОВА». Адрес: 41056, Саратов, ул. Сакко и Ванцетти, д. 59. E-mail: lvchenkovanp@yandex.ru Тел.: +7(917)2110768

УДК 616.151.5-06:616.9:578.834.1-07

К вопросу диагностики ДВС-синдрома при COVID-19**Д.А. Омарова, С.Н. Маммаев, А.М. Каримова**

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

Резюме

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания является маркером тяжелого прогноза при новой коронавирусной инфекции. Особенности клинических проявлений, критерии диагноза, трудности дифференциальной диагностики, возможность его сочетания с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией, тромботической микроангиопатией рассматриваются на клиническом примере.

Ключевые слова: ДВС-синдром, новая коронавирусная инфекция, гепарин-индуцированная тромбоцитопения, коагулопатия.

On the diagnosis of ICS syndrome in COVID-19**D.A. Omarova, S.N. Mammaev, A.M. Karimova**

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

Summary

Disseminated intravascular coagulation syndrome is a marker of a poor prognosis in novel coronavirus infection. Clinical manifestation features, diagnosis criteria, differential diagnosis difficulties, the possibility of its association with heparin-induced thrombocytopenia, thrombotic microangiopathy demonstrated in a clinical case.

Key words: disseminated intravascular coagulation syndrome, novel coronavirus infection, heparin-induced thrombocytopenia, coagulopathy.

Тромботическая коагулопатия, развивающаяся при новой коронавирусной инфекции COVID-19 является предметом обширных исследований и дискуссий. При этом заболевании имеется множество оснований для развития тромбозов, практически все слагаемые триады Вирхова: повреждение эндотелия (вирус непосредственно атакует эндотелиальные клетки, которые содержат рецептор ACE2, посредством которого вирус проникает в клетки легких, а также в сосуды, что определяет возможность системного поражения); замедление кровотока (иммобилизация, легочно-сердечная недостаточность) и изменение состава крови с повышением коагулянтных факторов.

Тяжелый COVID-19 характеризуется ярко выраженным образованием нейтрофильных внеклеточных ловушек внутри микрососудов (neutrophil extracellular traps – NETs). NETs – важный компонент иммунной системы – представляют собой сетеподобные переплетенные нити ДНК вместе с антимикробными белками, включая миелопероксидазу и нейтрофильную эластазу, которые выбрасываются из активированных нейтрофилов. В числе первых это было показано в работе Nicolai L и соавт. [13], в том числе продемонстрированы воспалительные микрососудистые тромбы, содержащие нейтрофильные внеклеточные ловушки (NETs), связанные с тромбоцитами и фибрином.

Наиболее раннее упоминание о ДВС-синдроме в зарубежной литературе связано с именами Шнайдера, Хардауэя, МакКея. Среди отечественных ученых первой концепцию ДВС-синдрома сформулировала М.С. Мачабели, которая называла его «тромбогеморрагический синдром». Развитие этого учения стало заслугой З.С. Баркагана, А.И. Воробьева и их последователей. Согласно их представлениям ДВС-синдром – это единый неспецифический процесс, в основе которого лежит рассеянная активация системы гемостаза, ведущая к множественному образованию фибриновых микросгустков и агрегатов клеток крови в сосудах, что ведет к общему истощению системы свертывания и к геморрагии, в сочетании с нарушениями микроциркуляции в органах [5]. В развитии коагулопатии отечественными учеными выделялись три фазы: гиперкоагуляционный синдром, гиперкоагуляционная фаза ДВС-синдрома и гипокоагуляционная фаза ДВС-синдрома. Сложность и многокомпонентность систем коагуляции обусловили большие различия в мировой литературе и требовали унификации подходов и определений. Это и было сделано в 2001 году Международным Обществом тромбоза и гемостаза (ISNH) [15] (табл. 1).

Данная шкала по информации авторов имеет чувствительность 91% и специфичность 97% в отношении явного ДВС-синдрома инфекционного и неинфекционного генеза. И мы видим, что, согласно этим критериям фактически определяется гипокоагуляционная фаза ДВС-синдрома. Это логично, так как действительно достаточно большое число коагулопатий не завершается истощением и гипокоагуляцией. Особенно это касается инфекционных воспалительных процессов. В рамках ДВС-синдрома стали выделять формы: основная, септическая, ге-

Для корреспонденции:

Омарова Джамил Авадиевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

E-mail: domarova@yandex.ru

Тел.: 8(988)2913519

Статья поступила 10.02.2021 г., принята к печати 17.05.2021 г.

мопозитическая [7]. Для септической формы предложено уточнить критерии диагностики, исключив оттуда гипофибриногемиию, так как основной показателем фибриноген может долго оставаться увеличенным за счет наличия воспаления. И становится понятным относительно редкое наличие ДВС-синдрома при COVID-19, и то, что он действительно

является маркером тяжести заболевания. Согласно известному исследованию [15], ДВС-синдром отмечался у 71% умерших от COVID-пневмонии и всего у 0,65% выживших. Важное значение в качестве критериев тяжести течения и необходимости подключения антикоагулянтной терапии имеет определение продуктов деградации фибрина.

Таблица 1

Критерии диагностики ДВС-синдрома

Количество тромбоцитов	> 100*10 ⁹	0
	50-100*10 ⁹	1
	< 50*10 ⁹	2
Продукты деградации фибрина /Д-димеры	Нет увеличения	0
	Умеренное увеличение	2
	Значительное увеличение	3
Увеличение протромбинового времени	Менее чем на 3 с	0
	От 3 до 6 с	1
	Более чем на 6 с	2
Фибриноген	Более 1 г/л	0
	Менее 1 г/л	1

Примечание: явный ДВС-синдром – 5-8 баллов

В работе Hardy et al. [9] (рис.1) напоминает, что фибриноген состоит из двух боковых областей «D» и одной центральной области «E», соединенных спиральными катушками: формула - DED. Фибринопептиды А и В, расположенные на N-концах цепей А-альфа и В-бета (×2) в области E, отщепляются от фибриногена тромбином, что приводит к образованию мономера фибрина. Активированный фактор XIII ковалентно сшивает соседние области D (принадлежащие двум мономерам фибрина), что стягивает нить фибрина, увеличивает жесткость сгустка и делает его более устойчивым к разложению плазмином. Д-димер отражает распад фибрина, который зависит от активности фибринолитической системы, на которую также влияют факторы, продуцируемые клетками воспаления – нейтрофилов, макрофагов. Растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) отражают процесс тромбообразования, на ранних стадиях превращения фибриногена в фибрин, что происходит в сосудах. Таким образом, РФМК лучше отражает тромбообразование в сосудах, а Д-димер лучше отражает тяжесть общего состояния (поражение легких, почек) и прогноз. И для решения вопроса об интенсивности именно коагуляции и необходимости продолжения антикоагулянтной терапии определение РФМК может иметь преимущества. Эта идея касательно диагностики обоснована еще до COVID-19, в частности: Британским обществом гематологов в 2009 г., в гайдлане по диагностике и лечению ДВС-синдрома указано: «Измерение растворимых фибрин-мономеров имеет теоретическое преимущество при ДВС, так как отражает взаимодействие фибриногена и тромбина. Поскольку РФМК образуются только внутрисосудисто, они не увеличиваются за счет экстрасосудистого отложения фибрина, вызванного локальным воспалением или травмой. Введение РФМК в критерии диагностики в качестве фибрин-связанного маркера может повысить

специфичность диагностики ДВС-синдрома» [11]. Аналогичное предложение имеется и в рекомендациях Японского общества тромбоза и гемостаза [7].

Но сложности диагностики ДВС-синдрома при COVID-19 связаны не только с критериями и их особенностями. Важные критерии и признаки ДВС-синдрома могут представлять как самостоятельные заболевания, так и быть проявлениями не только ДВС-синдрома, но и других патологических состояний. В качестве примера можно привести рецензируемую историю болезни.

Большая С., 49 лет, поступила с типичными жалобами на слабость, повышение температуры тела до 38,5°C, одышку, кашель со скудной мокротой, сердцебиение, но имела обширные гематомы по всему телу (рис. 2). Новой коронавирусной инфекцией болела почти 1,5 месяца, диагностирована двусторонняя пневмония. Находилась последовательно на лечении в двух стационарах. На разных этапах получала антикоагулянты – гепарин, низкомолекулярные гепарины, антибиотики, кортикостероиды. В течение 2 дней после выписки из стационара состояние ухудшилось – повысилась температура, стали на глазах нарастать гематомы и с вышеуказанными жалобами вновь госпитализирована.

При осмотре состояние тяжелое. Сатурация 93%. Кожные покровы бледные, склеры субиктеричные. Обширные гематомы, кровоизлияния на коже ног, животе, ягодицах (особенно на местах инъекций). Одышка при минимальной физической нагрузке. ЧДД 20 в мин. Дыхание ослаблено над нижне-задне-латеральными отделами. ЧСС 110 в минуту, АД – 110/70 мм рт. ст. Печень и селезенка не пальпируются. Стул жидкий, два-три раза в день, с примесью слизи. КТ – признаки двусторонней субсегментарной пневмонии КТ-1 (5-10%).

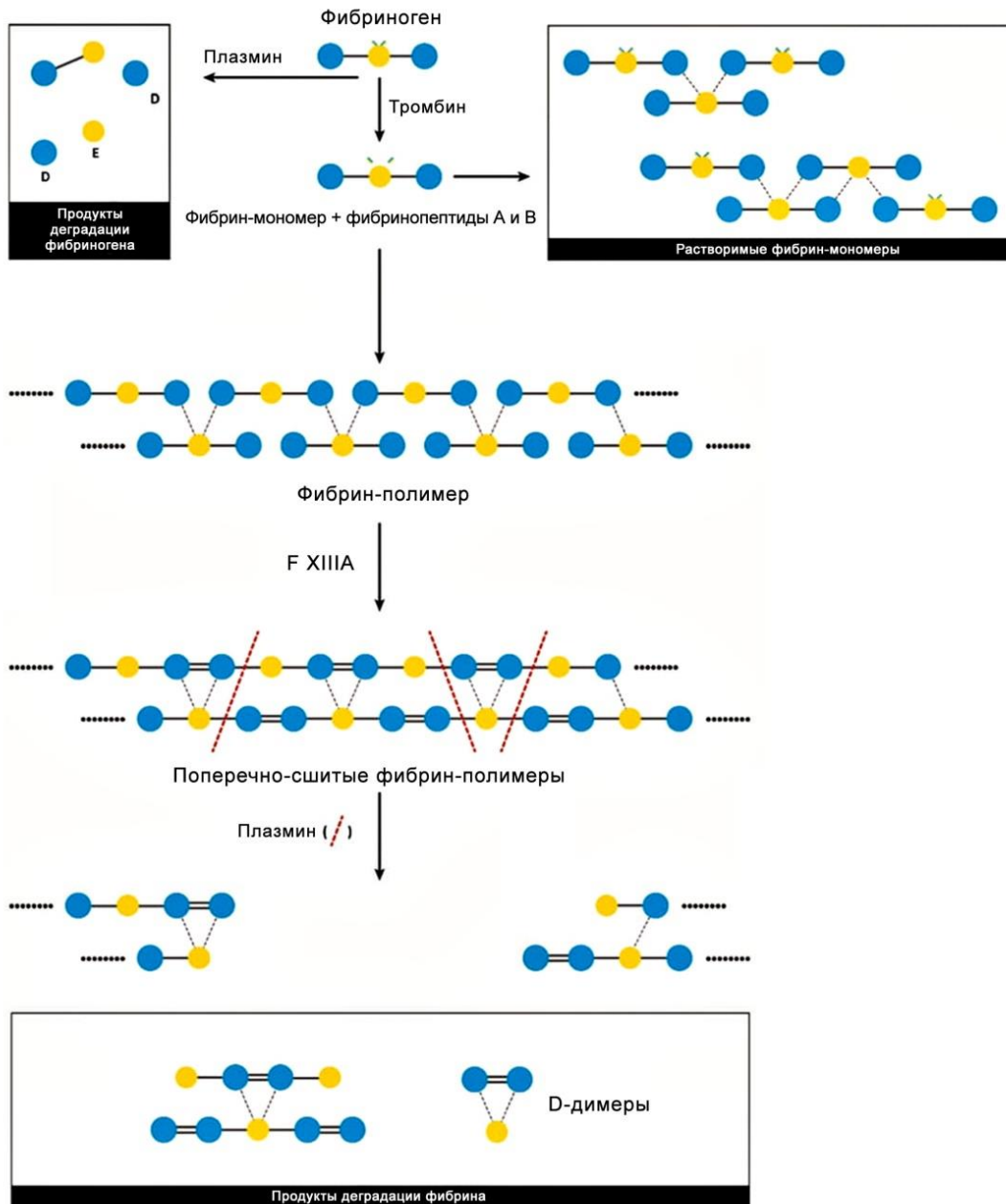


Рис. 1. Механизмы продукции D-димера, фибрин-мономеров, РФМК



Рис.2. Вид гематомы пациентки С., 49 лет

Таблица 2

Лабораторные показатели пациентки С.

	1 сутки	5 сутки	8 сутки
Гемоглобин, г/л	82	80	85
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	3,6	3,2	2,8
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	76	48	54 140
СОЭ, мм/ч	8	6	10
СРБ, мг/л	Отриц.	8	
Д-димер, мкг/мл	8,77	1,17	1,68
Фибриноген, г/л	0,4	0,7	Не опред
АЧТВ, с	20,7	21,1	Не идет
Протромбиновое время, с	Не идет	12,5	Не идет
АЛТ, ЕД/л	31	102	111
АСТ, ЕД/л	57	268	394
Креатинин, мкмоль/л		94	183

Таким образом, несмотря на наличие явного ДВС-синдрома (5 баллов по критериям ISTH), уточнение причины тромбоцитопении и тромботической микроангиопатии является важным для выбора тактики.

Тромбоцитопения при COVID-19 ассоциируется с тяжестью течения и ухудшением прогноза [12]. Причин снижения тромбоцитов множество, в том числе рассматриваемый ДВС-синдром. В связи с широким применением у пациентов с COVID-19 нефракционированного и низкомолекулярных гепаринов особую актуальность обретает ятрогенный синдром – гепарининдуцированная тромбоцитопения (ГИТ). Известны два типа ГИТ. Первый тип – неиммунный, ранний. Характеризуется умеренной тромбоцитопенией (снижением на 10-30% от исходного уровня), которая возникает практически

сразу после применения гепарина (1-3-й день) и быстро разрешается после отмены препарата либо самопроизвольно. Второй тип – иммуноопосредованный, поздний. В патогенезе отмечается появление иммунных комплексов, приводящих к каскаду реакций, усиливающих внутрисосудистую агрегацию тромбоцитов, что приводит к тромбообразованию, а не к кровотечению, как следовало бы ожидать при тромбоцитопении. Уровень тромбоцитов падает на 50% и более через 3-10 дней от начала гепаринотерапии. Тромбоцитопения может сохраняться длительное время даже после отмены лекарства. Очень высок риск тромбозов, в том числе фатальных.

Алгоритм диагностики ГИТ включает уточнение степени и сроков их снижения, наличия тромбозов и других возможных причин (табл. 3).

Таблица 3

Алгоритм диагностики гепарининдуцированной тромбоцитопении 2 типа [8]

Баллы	2	1	0
Тромбоцитопения	Количество тромбоцитов снизилось более 50%, максимальное снижение >20x10 ⁹ /л	Количество тромбоцитов снизилось на 30-50%, максимальное снижение >10-20x10 ⁹ /л	Количество тромбоцитов снизилось <30%, максимальное снижение <10x10 ⁹ /л
Сроки снижения количества тромбоцитов	Четкое начало через 5-14 дней после введения или быстрое снижение (< 1 дня) (с момента введения гепарина прошло <30 дней)	Снизилось через 5-14 дней, но начало нечеткое; начало после 14 дня; быстрое снижение (< 1 дня) (с момента введения гепарина прошло 30-100 дней)	Количество тромбоцитов снизилось в течение <5 дней, не было недавнего введения гепарина
Тромбоз или другие последствия	Новый тромбоз (подтвержденный); некроз кожи; острая системная реакция после болюсного введения в/в нефракционированного гепарина	Прогрессирующий или повторный тромбоз (подтвержденный); некрозирующие повреждения кожи; подозрение на тромбоз (не подтвержден)	Нет
Другие причины тромбоцитопении	Не выявлены	Возможны	Точно есть

Примечание: ≤ 3 баллов – низкая; 3-5 баллов – промежуточная; ≥6 баллов – высокая вероятность гепарининдуцированной тромбоцитопении

В описываемом случае вероятность гепарининдуцированной тромбоцитопении составила 5 баллов.

При высокой вероятности ГИТ гепарины срочно отменяются и проводится исследование на

наличие специфических антител к комплексу тромбоцитарного фактора 4 с гепарином (анти – PF4). При промежуточной вероятности гепарин отменяется, если результат анализа не будет готов в течение трех часов [17]. При COVID-19, согласно

Временным методическим рекомендациям Минздрава России [3], у пациентов с иммунной тромбоцитопенией, вызванной гепарином, а также при исходно низком количестве тромбоцитов, для профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений рекомендуется использовать фондапаринукс натрия. Очень важное положение о том, что коагулопатия потребления не исключает ГИТ и возможно сочетание ГИТ и ДВС-синдрома, впервые зафиксировано в руководстве Общества анестезиологов-реаниматологов Франции [17]. Вышеприведенная история пациентки и анализ лабораторных и клинических данных также привел нас к заключению о сочетании ДВС-синдрома и ГИТ. Однако патогенез выявленных нарушений может представляться еще сложнее, принимая во внимание наличие картины тромботической микроангиопатии. Тромботическая микроангиопатия может быть как проявлением ДВС-синдрома, так и первопричиной всех выявленных у пациентки нарушений.

Микроваскулярная протромботическая дисфункция, связанная с прямой репликацией вируса в эндотелии, приводит к осложнениям, помимо системной гиперкоагуляции и возможности тромбоэмболических осложнений. Повреждение эндотелия микрососудов с образованием микроциркуляторного сгустка, выявляемые в гистологических препаратах также подтверждают наличие тромботической микроангиопатии при COVID-19 [4]. Появились новые термины: SARS-CoV-2 – ассоциированные эндотелиит, тромбоваскулит, эндотелиопатия. Тромботическая микроангиопатия (ТМА) – особый тип поражения мелких сосудов, при котором развивается их тромбоз и воспаление сосудистой стенки. В процессе тромбообразования происходит «потребление» тромбоцитов, идущих на образование тромба. В результате контакта с тромбами, заполняющими просвет мелких сосудов, происходит повреждение эритроцитов и их разрушение (механический гемолиз). Тромботическая микроангиопатия – клинический синдром, для которого характерны: тромбоцитопения; микроангиопатическая гемолитическая анемия (неиммунная гемолитическая анемия с шистоцитами (фрагментированные эритроциты) в мазке крови; микроваскулярный тромбоз концевых артериол и капилляров с множественной дисфункцией органов. К ТМА относят: тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру, гемолитико-уремический синдром. Выделяют также ТМА-ассоциированные синдромы: ДВС-синдром, катастрофический антифосфолипидный синдром, злокачественную гипертензию, преэклампсию/эклампсию.

В патогенезе ДВС-синдрома повреждение эндотелия и микроангиопатическая гемолитическая анемия занимают важное место. Повреждение эндотелия сопровождается выбросом больших количеств фактора Виллебранда, снижением фибринолитической активности за счет избыточной продукции ингибитора активации плазминогена 1. Для нейтрализации фактора Виллебранда подключается металлопротеиназа ADAMTS-13. Наличие генетического или приобретенного дефицита этого

фермента ведет к накоплению фактора Виллебранда и дополнительной стимуляции плазменного и тромбоцитарного пути свертывания крови, массивному микротромбообразованию [2]. Количественное определение металлопротеиназы ADAMTS-13 представляется важным для подтверждения тромботической тромбоцитопенической пурпуры. Имеются также обоснованные предположения, что пациенты с тяжелым и фатальным течением COVID-19, имеющие тромботическую микроангиопатию, анемию, повышение лактатдегидрогеназы и билирубина, поражение почек, сердца, имеют генетическую предрасположенность к гиперактивации комплемента. Помимо подключения плазмообмена, это обуславливает возможность применения экулизумаба для таких пациентов, что требует клинического подтверждения, которое проводится в настоящее время в отдельных исследованиях, результаты которых пока не опубликованы.

Литература

1. Бокерия Л.А., Чигерин И.Н. Гепарининдуцированная тромбоцитопения. Москва: Изд. НЦССХ им. А. Н. Бакулева, 2007. 96 с.
2. Воробьев П.А., Момот А.П., Краснова Л.С., и др. Патогенез, диагностика, профилактика и лечение синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при инфекции COVID-19 // Терапевтический архив. 2020. Т. 92. №11. С. 51-56.
3. Временные методические рекомендации – профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Минздрав России. Версия 10 (08.02.2021) URL. https://minzdrav.gov.ru/ministry/med_covid19.
4. Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Михалева Л.М. и др. Патологическая анатомия COVID-19. Атлас / под общ. ред. О.В. Зайратьянца. Москва: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2020.
5. Практическая коагулология / М. А. Пантелеев, С. А. Васильев, Е. И. Синауридзе и др.; под ред. А.И. Воробьева. Москва: Практическая медицина, 2011. 192 с.
6. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19 // N. Engl. J. Med. 2020. V. 383 (2). P.120-128.
7. Asakura et al. Proposal for new diagnostic criteria for DIC from the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis // Thrombosis Journal. 2016. V. 14. P. 42.
8. Cuker A. et al. American Society of Hematology 2018. Guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia // Blood Adv. 2018. V. 2(22). P. 3360–3392.
9. Hardy et al. Management of the thrombotic risk associated with COVID-19: guidance for the hemostasis laboratory // Thrombosis Journal. 2020. V. 18. P.17
10. Jean M. Connors et al. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation // Blood. 2020. V. 135(23). P. 2033-2040.
11. Levi M. et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology // Br. J. Haematol. 2009. V. 145(1). P. 24-33.
12. Lippi G., Plebani M., Henry B.M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis // Clin. Chim. Acta. 2020. V. 506. P.145-148.

13. Nicolai L., Leunig A., Brambs S. et al. Immunothrombotic Dysregulation in COVID-19 Pneumonia Is Associated With Respiratory Failure and Coagulopathy // *Circulation*. 2020. V. 142 (12). P. 1176-1189.
14. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia // *J. Thromb. Haemost.* 2020. V.18 (04). P. 844-847.
15. Taylor F.B. et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation // *Thromb. Haemost.* 2001. V. 86. P.1327–1330.
16. Toshiaki Iba et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation // *J. Thromb. Haemost.* 2019. V. 17(11). P.1989-94..
17. Yves Gruel et al. Diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia // *Anaesth. Crit. Care Pain Med.* 2020. V. 39. P. 291–310.
9. Hardy et al. Management of the thrombotic risk associated with COVID-19: guidance for the hemostasis laboratory // *Thrombosis Journal*. 2020. V. 18. P.17
10. Jean M. Connors et al. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation // *Blood*. 2020. V. 135(23). P. 2033-2040.
11. Levi M. et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology // *Br. J. Haematol.* 2009. V. 145 (1). P. 24-33.
12. Lippi G., Plebani M., Henry B.M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis // *Clin. Chim. Acta*. 2020. V. 506. P. 145-148.
13. Nicolai L., Leunig A., Brambs S. et al. Immunothrombotic Dysregulation in COVID-19 Pneumonia Is Associated With Respiratory Failure and Coagulopathy // *Circulation*. 2020. V.142 (12). P. 1176-1189.
14. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia // *J. Thromb. Haemost.* 2020. V.18 (04). P. 844-847.
15. Taylor F.B. et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation // *Thromb Haemost.* 2001. V. 86. P.1327–1330.
16. Toshiaki Iba et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation // *J. Thromb Haemost.* 2019. V. 17(11). P.1989-94.
17. Yves Gruel et al. Diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia // *Anaesth. Crit. Care Pain Med.* 2020. V. 39. P. 291–310.

References

1. Bokeriya L.A., Chigerin I.N. Гепарининдуцированная тромбоцитопения. Москва: Изд. NTSSSKH им. А. Н. Бакулева, 2007. 96 с.
 2. Vorob'yev P.A., Momot A.P., Krasnova L.S., i dr. Патогенез, диагностика, профилактика и лечение синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при инфекции COVID-19 // *Терапевтический архив*. 2020. Т. 92. №11. С. 51-56.
 3. Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii – профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Минздрав России. Версия 10 (08.02.2021) URL. https://minzdrav.gov.ru/ministry/med_covid19.
 4. Zayrat'yants O.V., Samsonova M.V., Mikhaleva L.M. i dr. Патологическая анатомия COVID-19. Atlas / pod obshch. red. O.V. Zayrat'yantsa. Moskva: GBU «NIOZMM DZM», 2020.
 5. Prakticheskaya koagulologiya / M. A. Panteleyev, S. A. Vasil'yev, Ye. I. Sinauridze i dr.; pod red. A.I. Vorob'yeva. Moskva: Prakticheskaya meditsina, 2011. 192 s.
 6. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19 // *N. Engl. J. Med.* 2020. V. 383 (2). P.120-128.
 7. Asakura H. et al. Proposal for new diagnostic criteria for DIC from the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis // *Thrombosis Journal*. 2016. V. 14. P. 42.
 8. Cuker A. et al. American Society of Hematology 2018. Guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia // *Blood Adv.* 2018. V. 2(22). P. 3360–3392.
- Сведения о соавторах:**
Маммаев Сулейман Нурауттинович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии №1, ректор ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.
 E-mail: dgma@list.ru
 Тел.: +7(8722)674903
- Каримова Аминат Магомедовна* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.
 E-mail: K_amina@list.ru
 Тел.: +79094817406

УДК 616.13-002-053.37

Синдром Kawasaki: алгоритм диагностики в практике педиатра**А.В. Бурлуцкая, В.Е. Триль**

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

Резюме

Синдром Kawasaki (СК) – острый системный васкулит, морфологически характеризующийся деструктивно-пролиферативным поражением преимущественно средних артерий (в том числе коронарных сосудов) и проявляющийся лихорадкой, вовлечением в процесс слизистых оболочек, кожи, лимфатических узлов. Заболевание встречается чаще у детей до 5-летнего возраста. Сегодня это один из диагнозов, который должен рассматриваться в качестве причины длительной фебрильной лихорадки у детей. СК является одной из ведущих причин приобретенных сердечно-сосудистых заболеваний. Поражения коронарных артерий (КА) при СК являются фактором риска летального исхода и инфаркта миокарда в молодом возрасте. У подавляющего большинства пациентов эти осложнения можно предупредить при условии своевременной терапии большими дозами внутривенного иммуноглобулина человека в комбинации с ацетилсалициловой кислотой. В настоящее время в вопросе диагностики и лечения СК остается много нерешенных проблем. Отсутствие патогномичных клинических симптомов и диагностических критериев создает проблему ранней диагностики, особенно при неполной форме СК, а запоздалое назначение специфической терапии значительно снижает её эффективность. В России своевременная диагностика затруднена еще и вследствие недостаточной информированности об этом заболевании широкого круга врачей. В разных странах продолжают исследования, направленные на поиск этиологического фактора СК, изучение факторов риска поражения КА и разработку оптимальных схем терапии с целью предотвращения тяжелых кардиоваскулярных осложнений.

Ключевые слова: синдром Kawasaki, васкулит, коронарные артерии, аневризмы, лихорадка, дети.

Kawasaki Syndrome: a diagnostic algorithm in the practice of a pediatrician**A.V. Burlutskaya, V.E. Tril**

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

Summary

Kawasaki syndrome (KS) is an acute systemic vasculitis, morphologically characterized by destructive-proliferative lesions of predominantly middle arteries (including coronary vessels) and manifested by fever, involvement of mucous membranes, skin, lymph nodes in the process. The disease occurs mainly in children under 5 years of age. Today it is one of the diagnoses that should be considered as the cause of prolonged febrile fever in children. SC is one of the leading causes of acquired cardiovascular disease. Coronary artery (CA) lesions in KS are a risk factor for death and myocardial infarction at a young age. In the vast majority of patients, these complications can be prevented with timely therapy with large doses of intravenous human immunoglobulin in combination with acetylsalicylic acid. Currently, there are many unresolved problems in the diagnosis and treatment of KS. The absence of pathognomonic clinical symptoms and diagnostic criteria creates a problem of early diagnosis, especially with incomplete form of KS, and the late appointment of specific therapy significantly reduces its effectiveness. In Russia, timely diagnosis is also difficult due to the lack of awareness of this disease among a wide range of doctors. In various countries, studies are continuing aimed at finding the etiological factor of KS, studying risk factors for coronary artery disease and developing optimal therapy regimens in order to prevent severe cardiovascular complications.

Key words: Kawasaki syndrome, vasculitis, coronary arteries, aneurysms, fever, children.

Введение

В России синдром Kawasaki (СК) до сих пор недостаточно известен широкому кругу врачей и нередко проходит под «маской» других заболеваний. Болезнь носит имя автора Tomisaku Kawasaki, который впервые ее описал в 1961 г. Синдром/болезнь Kawasaki (СК) – это слизисто-

кожный лимфодулярный синдром, представляющий собой остро протекающее системное заболевание, характеризующееся преимущественным поражением средних и мелких артерий (артериит) с развитием деструктивно-пролиферативного васкулита (МКБ-10 M30.3). Несмотря на то, что клиническая картина и течение болезни напоминает инфекционный процесс, ее относят к системным васкулитам на основании специфических морфологических особенностей [2, 5]:

- преимущественное поражение коронарных артерий;
- меньшая выраженность или отсутствие фибриноидного некроза;
- выраженное утолщение интимы;

Для корреспонденции:

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

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

E-mail: gped2@lenta.ru

Тел.: +79186798244.

Статья поступила 23.09.2020 г., принята к печати 12.05.2021 г.

- характер клеточной инфильтрации сосудистой стенки: преобладание CD8-позитивных Т-лимфоцитов, макрофагов и небольшое количество полиморфноядерных клеток.

Европейским обществом детских ревматологов (Paediatric Rheumatology European Society-PReS) и Европейской лигой по проблемам ревматизма (European Rheumatism - EULAR) в 2006 г. принята классификация васкулитов у детей [3, 5]:

Васкулиты крупных сосудов

- Артериит Такаясу.

Васкулиты средних сосудов

- Узелковый полиартериит у детей.
- Кожный полиартериит.
- Болезнь Kawasaki.

Васкулиты мелких сосудов

Гранулематозные:

- Гранулематоз Вегенера.
- Синдром Чарджа–Стросса.

Негранулематозные:

- Микроскопический полиангиит.
- Пурпура Шенлейна–Геноха.
- Гипокомплементемический уртикарный васкулит.

Другие васкулиты

- Болезнь Бехчета.
- Вторичные васкулиты: при инфекциях (в том числе узелковый полиартериит, ассоциированный с гепатитом В), опухолях, лекарственные васкулиты, васкулит гиперчувствительности.

- Васкулиты, ассоциированные с болезнями соединительной ткани.

- Изолированные васкулиты центральной нервной системы.

- Синдром Когана.

Неклассифицируемые васкулиты.

Эпидемиология. СК встречается чаще, чем другие формы системных васкулитов. Наиболее высокая заболеваемость зарегистрирована в Японии – 218,6 случаев на 100 000 детского населения, Тайване – 69, США – 9–19, Великобритании – 8 на 100 000 детского населения [2, 28]. Примерно 90–95% заболевших – дети в возрасте до 10 лет, причем 85–90% случаев приходится на пациентов младше 5 лет. Наиболее часто болеют дети грудного возраста (9–11мес.). Соотношение мальчиков и девочек составляет 1,3–1,7:1. Пик заболеваемости приходится на зимне-весенний период. В России СК диагностируется все чаще, однако нередко в поздние сроки, вследствие чего лечение назначается несвоевременно. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в Иркутской области с 2005 по 2009 год, средний уровень заболеваемости составил 2,7 на 100 000 детей в возрасте 0–17 лет и 6,6 – среди детей младше 5 лет, при этом авторы признают, что эти цифры могут быть заниженными [1].

Этиологические и патогенетические аспекты СК. Этиология СК до настоящего времени окончательно не установлена. Предполагается, что существует инфекционный возбудитель, действующий как триггер и провоцирующий

развитие васкулита. Эпидемиологические особенности (наличие эпидемических вспышек, сезонность), характер клинических симптомов и параклинические данные этого заболевания позволяют предположить его инфекционную природу, однако до настоящего времени определить возбудитель СК не удалось. В 85% случаев летального исхода СК ряд исследователей выявили в кардиомиоцитах эндотелиальные цитоплазматические включения, содержащие РНК. Они не исключают, что инфекционным агентом болезни Kawasaki является РНК-содержащий вирус, способствующий развитию болезни у генетически предрасположенных лиц [26]. В качестве вероятных инфекционных агентов называют вирус Эпштейна–Барра, ретровирус, парвовирус В19, стрептококк, стафилококк, кандиду, риккетсию, спирохеты; не исключается роль суперантигенов токсинпродуцирующих стрептококков и стафилококков. В генезе заболевания рассматриваются и аутоиммунные механизмы, как ведущие факторы в развитии СК, генетическая предрасположенность [13, 16]. Kato S. et al. у пациентов с СК обнаружили ассоциацию антигенов главного комплекса гистосовместимости HLA-B*22:02 с развитием болезни. Установлена связь СК с функциональным полиморфизмом гена инозитол 1,4,5-трифосфата-3-киназы C (ITPKC) на плече 19q13.2 [11]. В голландской когорте Breunis W. et al. наблюдали ассоциацию СК с генетическими вариантами гена рецептора хемокинов кластера CCR3-CCR2-CCR5, в том числе с гаплотипами CCR2-CCR5 и CCL3L1 [7]. Taniuchi S. et al. показали, что генетические факторы могут влиять на развитие поражения коронарных артерий (КА) при СК. В частности, для этой категории пациентов были характерны генотипы FCG RIIIb-NA (1,2), FCG RIIa-N/R131 и FCG RIIIa-F/V158 [29].

Итоговым механизмом реализации заболевания является иммунная активация, приводящая к отложению иммунных комплексов в пораженных тканях, повышению уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов и активации Т-клеток. Патоморфологически СК характеризуется развитием некротизирующего васкулита с преимущественным поражением сосудов коронарного русла, при этом в воспалительный процесс могут вовлекаться все слои сосудистой стенки. В острую фазу заболевания (первые 2 недели) возможно формирование коронарных аневризм за счет нарушения структуры внутренней эластической мембраны. В дальнейшем происходит процесс ремоделирования КА с утолщением интимы, формирование тромбов и вторичных изменений в миокарде. КА подвергаются каскаде морфологических изменений [4, 6, 9, 10, 20, 21, 23, 24, 25, 30]:

- острый самоограничивающийся некротизирующий артериит, начинающийся в первые 2 недели болезни в эндотелии и прогрессивно поражающий артериальную стенку по направлению к адвентиции;

- подострый/хронический васкулит, который начинается в адвентиции и периваскулярной ткани, вызывает воспаление/повреждение сосудистой стенки по направлению к просвету сосуда и может протекать в течение нескольких месяцев или лет;

- миофибробластная пролиферация.

Алгоритм диагностики синдрома Kawasaki.

Для СК характерно циклическое течение с чередованием 3 стадий.

Острая (фебрильная) стадия: лихорадка и симптомы острого воспаления (инъецированность сосудов склер, гиперемия конъюнктивы, эритема слизистой оболочки полости рта, эритема и отеки кистей и стоп, сыпь, шейная лимфоаденопатия), миокардит, выпот в полость перикарда (1–2-я неделя заболевания, иногда до 4–6 недель) до исчезновения лихорадки.

Подострая стадия: разрешение лихорадки, возможная персистенция инъецированности конъюнктивы, шелушение пальцев рук и ног, тромбоцитоз, артериит КА, повышение риска внезапной смерти (2–3 неделя заболевания, возможно до 3–5 недель).

Выздоровление: клинические симптомы заболевания разрешаются, стадия длится до нормализации СОЭ (6–10 неделя с момента начала заболевания).

Диагностический алгоритм синдрома Kawasaki [2, 3, 4, 5, 8, 15, 22].

Клинические критерии:

1. Лихорадка длительностью не менее 5 дней.
2. Изменения слизистых оболочек ротовой полости и дыхательных путей: сухость, трещины на губах; «малиновый язык»; гиперемия губ и ротоглотки.
3. Изменения кожи кистей, стоп (плотный отек, покраснение ладоней и подошв, яркая эритема над мелкими суставами кистей и стоп) в ранней фазе, а также генерализованное или локализованное шелушение в паховых областях и на подушечках пальцев рук и ног на 14-21 день заболевания.
4. Изменение со стороны глаз (двусторонняя инъеция сосудов склер, гиперемия конъюнктивы без слезотечения и изъязвления роговицы), при осмотре в проходящем свете может быть выявлен передний увеит.
5. Увеличение размеров лимфоузлов, чаще шейных, одиночный болезненный узел диаметром более 1,5 см.
6. Сыпь появляется в первые несколько дней болезни и угасает через неделю; сыпь чаще диффузная, полиморфная: макулопапулезная, уртикарная, скарлатиноподобная или даже кореподобная без везикул и корочек.

Лихорадка носит фебрильный и интермиттирующий характер, в среднем продолжается 11 дней, при отсутствии лечения может продолжаться до 3–4 недель и более. Специфическая терапия приводит к быстрому разрешению лихорадки в течение 1–2 дней.

Двусторонняя инъеция сосудов конъюнктивы встречается у 88% - 94% больных. Гиперемия конъюнктивы не сопровождается

экссудативными изменениями или изъязвлением и продолжается 1–2 недели, иногда конъюнктивит сочетается с передним увеитом. Гнойный конъюнктивит не характерен.

Изменения губ и слизистой ротовой полости (у 88%) – сухость, эритема, трещины губ (хейлит); малиновый/«земляничный» язык с выраженными сосочками; диффузная эритема слизистой полости рта, глотки.

Изменения кожи кистей и стоп (у 91%) – эритема ладоней и подошв; плотный отек тыльной поверхности кистей и стоп с нарушением сгибания пальцев; шелушение пальцев, начинающееся с околоногтевой области с возможным распространением на всю ладонь или стопу на 2–3 неделе заболевания.

Сыпь (у 92%) – может появиться в первые дни заболевания, характер сыпи характеризуется полиморфизмом. Чаще это пятнисто-папулезные высыпания на туловище, могут быть уртикарные высыпания или сыпь по типу мультиформной эритемы, скарлатиноподобная сыпь, эритема или микропустулезные высыпания. Не характерны корочки, петехии, пурпура.

Шейная лимфаденопатия (у 42%) – негнойное воспаление лимфатического узла с увеличением его размера более 1,5 см, чаще обнаруживается одиночный болезненный лимфоузел.

Диагноз «Полный синдром Kawasaki» устанавливают при условии наличия у ребенка лихорадки длительностью не менее 5 дней и не менее 4 из 5 основных клинических критериев. Если при проведении эхокардиографии (ЭхоКГ) обнаружено поражение КА, то для постановки диагноза будет достаточно 3-х клинических критериев. При меньшем количестве критериев, но при наличии поражения сердца состояние классифицируют как «Неполный синдром Kawasaki».

В связи с трудностью диагностики СК при неполном наборе клинических критериев и важностью своевременного начала лечения для снижения риска тяжелого поражения КА предложен следующий алгоритм диагностики [15, 18]. Диагноз СК при неполном наборе клинических критериев можно поставить при наличии лихорадки $>38,3^{\circ}$ (при ректальном или оральном измерении) в течение не менее 3 дней, которую нельзя объяснить другими причинами, и 4 из 5 основных клинических критериев СК, или лихорадки в течение не менее 5 дней в сочетании с 2 или 3 критериями при наличии соответствующих изменений лабораторных показателей, или поражения КА, подтвержденного Эхо-КГ.

Поражение сердечно-сосудистой системы может протекать в различных клинических вариантах. Поражение КА (коронарит) – наиболее характерный признак СК, являющийся важным диагностическим критерием болезни. Нередко, особенно при неполном синдроме, обнаружение аневризм КА позволяет распознать эту болезнь. Наиболее типичными изменениями КА при СК является их дилатация за счет изменения упругости и эластичности сосудистой стенки на фоне протекающих в ней воспалительных

процессов. Дилатационные изменения формируются начиная с 7–10-го дня заболевания. Встречаются 2 варианта дилатационных изменений КА: локальная дилатация (аневризма) и расширение КА на большом протяжении без образования аневризм (эктазия).

Аневризмы коронарных артерий формируются у 25% детей, не получивших адекватной терапии. Помимо дилатационных изменений, коронарит на более ранних сроках заболевания может проявлять себя повышением эхогенности и утолщением стенок артерий, неравномерностью их просвета, неровностью внутреннего контура, извитостью коронарного сосуда.

Факторы риска формирования аневризм при СК

- Лихорадка более 16 дней.
- Рецидив лихорадки (не менее чем через 48 ч).
- Мужской пол.
- Кардиомегалия.
- Возраст пациента младше одного года.
- Гематокрит менее 35%.
- Тромбоцитопения (ниже $350 \times 10^9/\text{л}$).
- Повышенный уровень СРБ.
- Альбумин ниже 3,5 г/дл.
- Лейкоцитоз более $12 \times 10^9/\text{л}$.

В настоящее время используют классификацию аневризм по размеру, которая основана на вычислении Z-баллов [17]. В соответствии с предложенной классификацией, мелкими считают аневризмы диаметром от 2,5 до 5 Z-баллов, средними – от 5 до 10 Z-баллов и гигантскими – более 10 Z-баллов. Эта классификация учитывает антропометрические данные пациента и отражает степень нарушения гемодинамики.

Помимо коронарита, СК может включать в себя васкулит другой локализации с образованием аневризм в брюшной аорте, верхней брыжеечной, подмышечной, подключичной, плечевой, подвздошной и почечной артериях.

Нередко проявлением СК является миокардит, который сопровождается снижением сократимости миокарда, нарушением диастолической функции левого и правого желудочков. В острой стадии СК часто встречается перикардит, который характеризуется наличием небольшого количества выпота в полости перикарда.

Поражение клапанного аппарата за счет вальвулита, дисфункции подклапанного аппарата встречаются в острой стадии синдрома СК, при этом чаще поражается митральный, реже – аортальный клапан.

Вовлечение в патологический процесс проводящей системы сердца может сопровождаться нарушениями ритма и проводимости вплоть до развития угрожающих жизни аритмий и летального исхода. Патоморфологически при этом выявляют признаки острого воспаления в синусовом узле и атриовентрикулярной проводящей системе.

Другие проявления. Помимо основных клинических диагностических критериев могут встречаться и другие симптомы (15%-50%),

которые являются как проявлением васкулита, так и результатом воздействия инфекционного агента.

Артриты и артралгии, возникающие после 10 дня заболевания, поражают преимущественно крупные суставы, чаще коленные и локтевые.

Поражение желудочно-кишечного тракта – диарея, рвота, боли в животе. Гепатомегалия может сочетаться с желтухой (у 10%), острое акалькулезное увеличение желчного пузыря в течение первых 2 недель заболевания.

Поражение мочевыделительной системы – проявляется кратковременной стерильной лейкоцитурией. Существуют данные о возможном развитии интерстициального нефрита.

Поражение ЦНС проявляется асептическим менингитом, иногда встречаются мозговые инфаркты.

Редкие проявления – отек яичек, легочные инфильтраты, плевральный выпот, гемофагоцитарный синдром.

Все перечисленные симптомы СК проходят бесследно через 2–3 недели. Через 1–2 месяца могут появиться глубокие поперечные бороздки на ногтях [8, 14, 19].

Параклинические критерии

- Общий анализ крови: нейтрофильный лейкоцитоз более $15\ 000/\text{мкл}$, нормохромная нормоцитарная анемия легкой и средней степени тяжести, тромбоцитоз до $500\ 000\text{--}1\ 000\ 000/\text{мкл}$, ускорение СОЭ.

- Биохимическое исследование крови: увеличение С-реактивного белка (СРБ), повышение уровня печеночных трансаминаз, билирубина, миокардиального тропонина, миокардиальной фракции креатинкиназы.

- Исследование гемостаза: склонность к гиперкоагуляции (коррелирует с тяжестью клинических проявлений).

- Положительный прокальцитонинный тест.
- Повышение уровня мозгового натрийуретического пептида, который зависит от выраженности коронарита.

Инструментальные критерии

ЭКГ-изменения обусловлены поражением КА (коронарит, тромбозы и стенозы КА), поражением проводящей системы сердца, миокардитом, перикардиальным выпотом. В острой и подострой стадии СК нередко встречаются неспецифические изменения сегмента ST, уплощение или инверсия зубца T, изменения интервала QT, замедление атриовентрикулярной проводимости (от 1 степени до полной атриовентрикулярной блокады), тахикардии, экстрасистолия. Низкий вольтаж комплекса QRS в острой фазе СК может наблюдаться при наличии выпота в полости перикарда. При коронарите с повреждением левой КА, либо обеих главных КА, отмечаются инверсия зубца T, смещение ST-сегмента (чаще ST-депрессия), появление патологического зубца Q, вторичное удлинение интервала QT. При ЭКГ с физической нагрузкой нарушения ST–T прогрессируют.

XM-ЭКГ позволяет обнаружить нарушения ST–T, не зафиксированные на обычной ЭКГ покоя,

уточнить суточный ритм ранее обнаруженных нарушений, их продолжительность, реакцию на нагрузки.

ЭхоКГ позволяет оценить состояние миокарда, перикарда, клапанного аппарата и КА. Измерения должны включать оценку систолической и диастолической функции, измерение диаметра корня аорты, измерение внутреннего диаметра левой и правой КА, передней нисходящей и огибающей артерий. При СК обычно визуализируются: жидкость в полости перикарда, аневризмы и дилатация коронарных сосудов, утолщение стенок КА, неровные контуры, тромбоз КА с последующим развитием инфаркта миокарда. При тромбозе КА отмечаются: нарушение глобальной и локальной систолической функции желудочков сердца вследствие ишемии миокарда, снижение насосной функции сердца и других параметров гемодинамики, приводящие к развитию недостаточности кровообращения.

По показаниям используют чреспищеводную ЭхоКГ, стресс-тесты, компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, инвазивную рентгеновскую коронарную ангиографию, интракоронарное ультразвуковое исследование.

Лечение. Поскольку этиология СК неизвестна, терапия направлена на модуляцию иммунного ответа и ингибирование активации тромбоцитов для предотвращения образования коронарных аневризм и их тромбоза. В настоящее время в мире общепринята схема лечения острого периода СК: сочетание иммуноглобулина для внутривенного введения (ВВИГ) в высокой курсовой дозе (2 г на 1 кг массы тела ребенка в одной инфузии, не превышая регламентированную скорость введения препарата) и ацетилсалициловой кислоты [2, 4, 5]. Введение иммуноглобулина желательнее произвести до 10-го дня заболевания, вместе с тем введение препарата целесообразно и на более поздних сроках заболевания при наличии коронарных аневризм, лихорадки или параклинической активности процесса. Эффект ВВИГ проявляется в снижении температуры в течение 48-72 ч и имеет профилактическое значение в развитии аномалий КА.

Ацетилсалициловую кислоту рекомендовано использовать при СК как противовоспалительное (в больших дозах) и антиагрегантное (в малых дозах) средство. В острой стадии заболевания препарат назначается в дозировке 30-100 мг/кг/сут. в 4 приема (в разных странах приняты следующие дозы препарата: Японии – 30-50 мг/кг/сут., США – более высокие дозы: 80-100 мг/кг/сут.) [5, 9, 18, 27]. После прекращения лихорадки через 48-72 ч дозу снижают до 3-5 мг/кг/сут. в один прием и продолжают до нормализации уровня маркеров острого воспаления и числа тромбоцитов, если в течение 6-8 недель от начала заболевания и по данным ЭхоКГ не выявлено аневризм КА. При выявлении аневризм <8 мм без тромбоза продолжают прием препарата, пока данные изменения не купируются (контроль ЭхоКГ и ЭКГ каждые 6 месяцев). При аневризмах КА ≥8мм и/или

наличии тромбоза прием препарата в дозе 2-5 мг/кг в день (в комбинации с варфарином под контролем международного нормализованного отношения – МНО) продолжают пожизненно [2, 5, 8, 31].

Отсутствие эффекта на первичное введение иммуноглобулина (сохранение лихорадки) требует повторного введения ВВИГ в той же дозе. Дальнейшая рефрактерность заболевания к лечению является серьезной терапевтической проблемой. Сегодня обсуждается возможность использования в лечении СК ингибиторов ФНО α (инфликсимаб), есть отдельные сообщения об использовании циклоспорина, метотрексата, плазмафереза. Использование глюкокортикоидов возможно у детей, резистентных к двукратному введению ВВИГ, в виде пульс-терапии метипреда в дозе 15–30 мг/кг один раз в сутки № 3 с последующим 6-недельным курсом преднизолона в дозе 2 мг/кг/сут.

Исходы и прогноз. Прогностически неблагоприятными являются сохранение лихорадки более 16 суток, рецидив после 2 суток нормальной температуры, кардиомегалия, нарушения сердечного ритма, тромбоцитопения, низкие показатели гематокрита и альбумина в дебюте заболевания. Хуже прогноз у мальчиков и детей обоих полов в возрасте младше 1 года. Прогноз СК при лечении благоприятный, летальность составляет менее 1%, рецидивы наблюдаются редко (1-3%), чаще в течение года после первого эпизода и у детей с патологией сердечно-сосудистой системы в анамнезе. Основная опасность связана с коронарными аневризмами и инфарктом миокарда.

Заключение

Сегодня СК стал ведущей причиной формирования приобретенных заболеваний сердца в детской популяции. Поражение сосудов коронарного русла, характерное для СК, может сохраняться длительное время и ведет к развитию ишемической болезни сердца и инфаркту миокарда. Вероятность тяжелых осложнений напрямую зависит от срока верификации диагноза и начала патогенетической терапии. Ранней диагностике СК препятствует наличие множества клинических «масок» и нетипичных форм заболевания. Сегодня не вызывает сомнения тот факт, что в России СК встречается значительно чаще, чем диагностируется. За прошедшие годы исследователи разных стран приложили немалые усилия для изучения этой болезни, однако до сих пор остается много нерешенных вопросов, касающихся этиологии, патогенеза, ранней диагностики, предотвращения кардиальных осложнений. Специалисты, изучающие СК в течение нескольких десятков лет, до сих пор называют эту болезнь загадочной.

Литература

1. Брегель Л.В., Субботин В.М., Солдатова Т.А., Белозеров Ю.М., Бойко Т.В., Голенецкая Е.С.

- Эпидемиологические особенности болезни Kawasaki в Иркутской области. Результаты многолетних наблюдений // Педиатрия. 2011. № 5. С. 49-53.
2. Лыскина Г. А., Виноградова О. И., Ширинская О. Г., Брегель Л. В., Субботин В. М., Бернс Дж. Клиника, диагностика и лечение синдрома Kawasaki. Клинические рекомендации. Москва, 2012. 62 с.
 3. Лыскина Г.А., Ширинская О.Г. Клиническая картина, диагностика и лечение синдрома Kawasaki: известные факты и нерешенные проблемы // Вопросы современной педиатрии. 2013. Т. 12(1). С. 63–73.
 4. Лыскина Г.А. Синдром Kawasaki у детей, заболевших в возрасте 5 лет и старше. Обзор литературы, собственное наблюдение // Доктор. Ру. 2015. Т. 13. С. 39-42.
 5. Лыскина Г.А., Виноградова О.И., Ширинская О.Г. Клиника, диагностика и лечение синдрома Kawasaki: Российские клинические рекомендации // Слизисто-кожный лимфонодулярный синдром [Kawasaki] у детей. Москва, 2016. 41с.
 6. Abstracts of the 10th International Kawasaki Disease Symposium. February 7–10, 2012. Kyoto, Japan // *Pediatr. Int.* 2012. V. 54 (1). P. 38–142.
 7. Breunis W.B., Biezeveld M.H., Geissler J. Polymorphisms in chemokine receptor genes and susceptibility to Kawasaki disease // *Clin. Exp. Immunol.* 2007. V.150 (1). P. 83–90.
 8. Eleftheriou D., Levin M., Shingadia D. Management of Kawasaki disease // *Arch. Dis. Child.* 2014. № 1. P. 74-83.
 9. Guidelines for Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease (JCS 2013) Digest version // JCS Joint Working. Group. *Circ.* 2014. V. 78 (10). P. 2521-2562.
 10. Guidelines for medical treatment of acute Kawasaki disease: report of the Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery (2012 revised version) / Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology; Cardiac Surgery Committee for Development of Guidelines for Medical Treatment of Acute Kawasaki Disease // *Pediatr. Int.* 2014. N 2. P. 135-158.
 11. Kato S. Kimura M., Tsuji K. HLA antigens in Kawasaki disease // *Pediatrics.* 2001. V. 61(2). P. 252–255.
 12. Kawai H., Takakuwa Y., Naruse H., Sarai M., Motoyama S. Two cases with past Kawasaki disease developing acute myocardial infarction in their thirties, despite being regarded as at low risk for coronary events Heart Vessels. 2014. <http://dx.doi.org/10.1007/s00380-014-0541-4>.
 13. Khor C., Davila S., Shimizu C. Genome-wide linkage and association mapping identify susceptibility alleles in ABC4 for Kawasaki disease // *J. Med. Genet.* 2011. V. 48(7). P. 467–472.
 14. Lyskina G.A., Shirinskaya O.G. Kawasaki syndrome in clinical practice. Clinic and treatment of debut of a disease. Moscow: Planida. 2012. V. 34 .
 15. Maddox R.A., Holman R.C., Uehara R.A. Recurrent Kawasaki disease: USA and Japan // *Pediatr. Int.* 2015. (6). V. 1116–11120.
 16. Mamtani M., Matsubara T., Shimizu C. Association of CCR2CCR5 haplotypes and CCL3L1 copy number with Kawasaki Disease, coronary artery lesions, and IVIG responses in Japanese children // *PLoS ONE.* 2010. V. 7, N 5(7). e11458.
 17. McCrindle B.W., Li J.S., Minich L.L. et al. Coronary artery involvement in children with Kawasaki disease: risk factors from analysis of serial normalized measurements // *Circulation.* 2011. V. 116. P. 174–179.
 18. Newburger J. W., Takahashi M., Gerber M. A. et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young. American Heart Association // *Pediatrics.* 2004. V. 114. P. 1708–1733.
 19. Onouchi Y. Genetics of Kawasaki disease: what we know and don't know // *Circ. J.* 2012. V. 76 (7). P. 1581-1586.
 20. Onouchi Y. Susceptibility genes for Kawasaki disease. (In Japanese) // *Nihon. Rinsho.* 2014. V. 72 (9). P. 1554–1560.
 21. Orenstein J.M., Shulman S.T., Fox L.M., Baker S.C., Takahashi M.A., Bhatti T.R. Three linked vasculopathic processes characterize Kawasaki disease: a light and transmission electron microscopic study // *PLoS One.* 2012. V. 7(6). e38998.
 22. Ozawa J., Suzuki H., Hasegawa S., Numano F., Haniu H., Watanabe K. Two cases of new coronary aneurysms that developed in the late period after Kawasaki disease // *Pediatr Cardiol.* 2013. V. 34(8). P. 1992–1995.
 23. Reindel R., Baker S., Kim K., Rowley C., Shulman S., Orenstein J. Integrins $\alpha 4$ and αM , collagen1A1, and matrix metalloproteinase 7 are upregulated in acute Kawasaki disease vasculopathy // *Pediatr Res.* 2013. V. 73 (3). P. 332–336.
 24. Reindel R., Bischof J., Kim K., Orenstein J., Soares M., Baker S. CD84 is markedly up-regulated in Kawasaki disease arteriopathy // *Clin. Exp. Immunol.* 2014. V. 177 (1). P. 203- 211.
 25. Reindel R., Kim K., Baker S., Shulman S., Perlman E., Lingen M. Periostin is upregulated in coronary arteriopathy in Kawasaki disease and is a potential diagnostic biomarker // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2014. V. 33 (6). P. 659–661.
 26. Rowley A.H., Baker S.C., Shulman S. T. Ultrastructural, immunofluorescence, and RNA evidence support the hypothesis of a «new» virus associated with Kawasaki disease // *J. Infect. Dis.* 2011. V. 203 (7). P.1021–1030.
 27. Sasaki T., Miyata R., Hatai Y. Hounsfield unit values of retropharyngeal abscess-like lesions seen in Kawasaki disease // *Acta Otolaryngol.* 2014. V.134 (4). P. 437-440.
 28. Singh S., Vignesh P., Burgner D. The epidemiology of Kawasaki disease: a global update // *Arch. Dis. Child.* 2015. N 11. P. 1084-1088.
 29. Taniuchi S., Masuda M., Teraguchi M. Polymorphism of Fc gamma RIIa may affect the efficacy of gamma-globulin therapy in Kawasaki disease // *J. Clin. Immunol.* 2005. V. 25(4). P. 309-313.
 30. Toyono M., Shimada S., Aoki-Okazaki M., Kubota H., Oyamada J., Tamura M. Expanding coronary aneurysm in the late phase of Kawasaki disease // *Pediatr. Int.* 2012. V. 54(1). P. 155–158.
 31. Tremoulet A., Pancoast P., Franco A. Calcineurin inhibitor treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease // *J. Pediatr.* 2012. V. 161 (3). P. 506-512.

References

1. Bregel' L.V., Subbotin V.M., Soldatova T.A., Belozarov Yu.M., Boyko T.V., Golenetskaya Ye.S. Epidemiologicheskiye osobennosti bolezni Kawasaki v Irkutskoy oblasti. Rezul'taty mnogoletnikh nablyudeniye [Epidemiological features of Kawasaki disease in the Irkutsk region. The results of many years of observation] // *Pediatriya.* 2011. № 5. S. 49-53.
2. Lyskina G. A., Vinogradova O. I., Shirinskaya O. G., Bregel' L. V., Subbotin V. M., Berns Dzh. Klinika, diagnostika i lecheniye sindroma Kawasaki [Clinic, diagnostics and treatment of Kawasaki syndrome. Clinical recommendations]. *Klinicheskiye rekomendatsii.* Moskva, 2012. 62 s.
3. Lyskina G.A., Shirinskaya O.G. Klinicheskaya kartina, diagnostika i lecheniye sindroma Kawasaki: izvestnyye fakty i nereshennyye problemy [Clinic, diagnostics and

- treatment of Kawasaki syndrome] // *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2013. T. 12(1). S. 63–73.
4. Lyskina G.A. Sindrom Kawasaki u detey, zabolivshikh v vozraste 5 let i starshe. Obzor literatury, sobstvennoye nablyudeniye [The clinical picture, diagnosis and treatment of Kawasaki syndrome: known facts and unsolved problems. Literature review, own observation] // *Doktor. Ru*. 2015. T. 13. S. 39–42.
 5. Lyskina G.A., Vinogradova O.I., Shirinskaya O.G. Klinika, diagnostika i lecheniye sindroma Kawasaki: Rossiyskiye klinicheskiye rekomendatsii [Clinic, diagnosis and treatment of Kawasaki syndrome: Russian clinical recommendations] // *Slizisto-kozhnyy limfonodulyarnyy sindrom [Kawasaki] u detey*. Moskva, 2016. 41s.
 6. Abstracts of the 10th International Kawasaki Disease Symposium. February 7–10, 2012. Kyoto, Japan // *Pediatr. Int.* 2012. V. 54, 1. P. 38–142.
 7. Breunis W.B., Biezeveld M.H., Geissler J. Polymorphisms in chemokine receptor genes and susceptibility to Kawasaki disease // *Clin. Exp. Immunol.* 2007. V. 150 (1). P. 83–90.
 8. Eleftheriou D., Levin M., Shingadia D. Management of Kawasaki disease // *Arch. Dis. Child.* 2014. N 1. P. 74–83.
 9. Guidelines for Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease (JCS 2013) Digest version. JCS Joint Working Group // *Circ. J.* 2014. V. 78, N 10. P. 2521–2562.
 10. Guidelines for medical treatment of acute Kawasaki disease: report of the Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery (2012 revised version) / Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology; Cardiac Surgery Committee for Development of Guidelines for Medical Treatment of Acute Kawasaki Disease // *Pediatr. Int.* 2014. N 2. P. 135–158.
 11. Kato S., Kimura M., Tsuji K. HLA antigens in Kawasaki disease // *Pediatrics*. 2001. V. 61, N 2. P. 252–255.
 12. Kawai H., Takakuwa Y., Naruse H., Sarai M., Motoyama S. Two cases with past Kawasaki disease developing acute myocardial infarction in their thirties, despite being regarded as at low risk for coronary events. *Heart Vessels*. 2014.
 13. Khor C., Davila S., Shimizu C. Genome-wide linkage and association mapping identify susceptibility alleles in ABC4 for Kawasaki disease // *J Med Genet.* 2011. V. 48, N 7.P. 467–472.
 14. Lyskina G.A., Shirinskaya O.G. Kawasaki syndrome in clinical practice. Clinic and treatment of debut of a disease. Moscow: Planida, 2012. P. 34 .
 15. Maddox R.A., Holman R.C., Uehara R.A. Recurrent Kawasaki disease: USA and Japan // *Pediatr. Int.* 2015. N 6. P. 1116–1120.
 16. Mamtani M., Matsubara T., Shimizu C. Association of CCR2CCR5 haplotypes and CCL3L1 copy number with Kawasaki Disease, coronary artery lesions, and IVIG responses in Japanese children // *PLoS ONE*. 2010. V. 5, N 7. e11458.
 17. McCrindle B.W., Li J.S., Minich L.L. et al. Coronary artery involvement in children with Kawasaki disease: risk factors from analysis of serial normalized measurements // *Circulation*. 2011. V. 116. P. 174–179.
 18. Newburger J. W., Takahashi M., Gerber M. A. et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young. *American Heart Association // Pediatrics*. 2004. V. 114. P. 1708–1733.
 19. Onouchi Y. Genetics of Kawasaki disease: what we know and don't know // *Circ. J.* 2012. V. 76, N 7. P. 1581–1586
 20. Onouchi Y. Susceptibility genes for Kawasaki disease. (In Japanese) // *Nihon Rinsho*. 2014. V. 72, N 9. P. 1554–1560.
 21. Orenstein J.M., Shulman S.T., Fox L.M., Baker S.C., Takahashi M.A., Bhatti T.R. Three linked vasculopathic processes characterize Kawasaki disease: a light and transmission electron microscopic study // *PLoS One*. 2012. V. 7, N 6. e38998.
 22. Ozawa J., Suzuki H., Hasegawa S., Numano F., Haniu H., Watanabe K. Two cases of new coronary aneurysms that developed in the late period after Kawasaki disease // *Pediatr. Cardiol.* 2013. V. 34 (8). P. 1992–1995.
 23. Reindel R, Baker S, Kim K, Rowley C, Shulman S, Orenstein J. Integrins $\alpha 4$ and αM , collagen1A1, and matrix metalloproteinase 7 are upregulated in acute Kawasaki disease vasculopathy // *Pediatr. Res.* 2013. V. 73, N 3. P. 332–336.
 24. Reindel R, Bischof J, Kim K, Orenstein J, Soares M, Baker S. CD84 is markedly up-regulated in Kawasaki disease arteriopathy // *Clin Exp Immunol.* 2014. V. 177, N 1. P. 203–211.
 25. Reindel R, Kim K, Baker S, Shulman S, Perlman E, Lingen M. Periostin is upregulated in coronary arteriopathy in Kawasaki disease and is a potential diagnostic biomarker // *Pediatr. Infect. Dis J.* 2014. V. 33, N 6. P. 659–661.
 26. Rowley A.H., Baker S.C., Shulman S. T. Ultrastructural, immunofluorescence, and RNA evidence support the hypothesis of a «new» virus associated with Kawasaki disease // *J Infect Dis.* 2011. V. 203, N 7. P. 1021–1030.
 27. Sasaki T., Miyata R., Hatai Y. Hounsfield unit values of retropharyngeal abscess-like lesions seen in Kawasaki disease // *Acta Otolaryngol.* 2014. V. 134, N 4. P. 437–440.
 28. S. Singh, P. Vignesh, D. Burgner The epidemiology of Kawasaki disease: a global update // *Arch. Dis. Child.* 2015. V. 11. P. 1084–1088.
 29. Taniuchi S., Masuda M., Teraguchi M. Polymorphism of Fc gamma RIIa may affect the efficacy of gamma-globulin therapy in Kawasaki disease // *J. Clin. Immunol.* 2005. V. 25, N 4. P. 309–313.
 30. Toyono M., Shimada S., Aoki-Okazaki M., Kubota H., Oyamada J., Tamura M. Expanding coronary aneurysm in the late phase of Kawasaki disease // *Pediatr. Int.* 2012. V. 54, N 1. P. 155–158.
 31. Tremoulet A., Pancoast P., Franco A. Calcineurin inhibitor treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease // *J. Pediatr.* 2012. V. 161, N 3. P. 506–512.

Сведения о соавторе:

Триль Виктория Евгеньевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии №2 ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ. Адрес: 350063, г. Краснодар, ул. М. Седина, 4. E-mail: v.tril@mail.ru Тел.: +79182229666.

УДК 616.832-004.21-07-08

Острый рассеянный энцефаломиелит**В.А. Куташов, О.В. Ульянова, Л.А. Куташова, Д.В. Куташов**

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ

Резюме

Острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ) по-прежнему является одним из наиболее частых демиелинизирующих заболеваний детского возраста. Клинически ОРЭМ проявляется быстро нарастающей неврологической симптоматикой, основу диагностики составляет сопоставление клинических данных и результатов нейровизуализации. В статье представлены литературные сведения об эпидемиологии, обновленные диагностические критерии, клинические и нейровизуализационные признаки ОРЭМ. Также представлены данные по дифференциальному диагнозу и стратегиям лечения.

Ключевые слова: дифференциальная диагностика, нейровизуализация, острый рассеянный энцефаломиелит, рассеянный склероз.

Acute distributed encephalomyelitis**V.A. Kutashov, O.V. Ulyanova, L.A. Kutashova, D.V. Kutashov**

FSBEI HE "Voronezh State Medical University by N.N. Burdenko" MH RF

Summary

Acute disseminated encephalomyelitis (AEM) is still one of the most common demyelinating diseases of childhood. Clinically, AEM is manifested by rapidly growing neurological symptoms, the basis of diagnosis is a comparison of clinical data and the results of neuroimaging. Materials and research methods. The article discusses epidemiology, updated diagnostic criteria, clinical and neuroimaging features of the AEM. Data on differential diagnosis and treatment strategies are also presented. Purpose: to analyze modern data of the clinical picture, diagnostics of the AEM. Conclusion. Given the relatively low incidence of AEM in the population, further research is needed to have more information about this disease.

Key words: differential diagnosis, neuroimaging, acute disseminated encephalomyelitis, multiple sclerosis.

Общие сведения

Острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ) – это иммуноопосредованное демиелинизирующее заболевание ЦНС, клинически характеризующееся полифокальными неврологическими симптомами, включая энцефалопатию в сочетании с нейровизуализационными признаками мультифокальной демиелинизации. ОРЭМ классически считается монофазным заболеванием, наиболее часто встречающимся в раннем детстве [2]. Первое описание ОРЭМ-подобного расстройства в его связи с инфекционным процессом (оспа, корь) относится к XVIII веку. Смертность от этой патологии была высокой (до 30% при ОРЭМ после заражения корью). Спустя столетие было сообщено о возникновении ОРЭМ после вакцинации, особенно антирабической сывороткой. Позже успешные программы иммунизации от кори, паротита и краснухи привели к заметному снижению поствакцинального ОРЭМ. Тем не менее ОРЭМ продолжает оставаться одним из наиболее частых демиелинизирующих заболеваний детского возраста [2].

В 2007г. Международная группа по изучению рассеянного склероза (РС) у детей (International

Pediatric Multiple Sclerosis Study Group, IPMSSG) представила согласованные определения детских приобретенных демиелинизирующих заболеваний ЦНС, чтобы достичь единой терминологии. В 2013г. первоначально принятые определения были обновлены. На данный момент ОРЭМ остается диагнозом-исключением [1, 2, 5, 6].

Новые критерии ОРЭМ:

1. Первое полифокальное поражение ЦНС с предполагаемой воспалительной демиелинизирующей этиологией.

2. Энцефалопатия (изменение сознания или поведения, не объясняемое лихорадкой, системным заболеванием или постиктальными симптомами).

3. Признаки на МРТ головного мозга, соответствующие демиелинизации в острой фазе заболевания (3 месяца).

4. Отсутствие новых клинических проявлений или данных МРТ позднее 3-х месяцев после дебюта клинических симптомов.

Клинические симптомы и радиологические находки могут меняться в первые 3 месяца от начала заболевания. Соответственно, второе событие определяется как развитие новых симптомов через 3 месяца после дебюта. Категория «рецидивирующего ОРЭМ» была исключена из критериев 2013г. и заменена на термин «мультифазный диссеминированный энцефаломиелит (МРЭМ)», описывающий 2 эпизода, соответствующие ОРЭМ, разделенные не менее чем 3 месяцами [3].

Для корреспонденции:

Куташов Вячеслав Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ.

E-mail: kutash@mail.ru

Тел.: 89515672614

Статья поступила 30.12.2020 г., принята к печати 17.05.2021 г.

С момента публикации определений IPMSSG в 2013г. интерес к роли гликопротеина миелина олигодендроцитов (MOG) возрос. Согласно недавним публикациям, острый рассеянный энцефаломиелит с последующим оптическим невритом (ОРЭМ-ОН) был представлен как новый рецидивирующий клинический фенотип, связанный с антителами против MOG. Следует отметить, что магнитно-резонансная томография (МРТ) пациентов с ОРЭМ-ОН показывают разрешение предыдущего поражения ОРЭМ без новых T2 или контрастируемых очагов (за исключением зрительного нерва) во время наличия

клинических проявлений неврита зрительного нерва, что не соответствует МР-критериям РС для диссеминации в пространстве. В совокупности эти данные определили сходные клинические и радиологические особенности в MOG-IgG-положительной субпопуляции пациентов с ОРЭМ. В нескольких независимых недавних исследованиях показано, что серопозитивность ОРЭМ по MOG-IgG препятствует постановке диагноза РС. Однако точная роль антител к MOG спорна [3, 4, 5, 8]. Существуют некоторые особенности вариантов ОРЭМ, представленных в таблице 1.

Таблица 1

Острый рассеянный энцефаломиелит и типы его течения

Диагноз	Клинические критерии
ОРЭМ, монофазный	Одно полифокальное поражение ЦНС с энцефалопатией, предположительно воспалительной демиелинизацией и отсутствием новой активности заболевания (клинической или по данным МРТ) > 3 месяцев после начала
МРЭМ	ОРЭМ, возникающий через 3 месяца после первого эпизода ОРЭМ
ОРЭМ-РС	ОРЭМ, за которым последовал рецидив демиелинизации без ОРЭМ и возникновение новых очагов на МРТ, отвечающих критериям диссеминации в пространстве, более чем через 3 месяца после первого эпизода ОРЭМ
ОРЭМ-ЗСОНМ	ОРЭМ, после первого эпизода которого через 3 месяца возникли неврит зрительного нерва, продольно распространенный поперечный миелит или синдром area postrema, в соответствии с критериями МРТ для ЗСОНМ
ОРЭМ-ОН	ОРЭМ или МРЭМ с последующим возникновением оптического неврита

Примечание: ОРЭМ – острый рассеянный энцефаломиелит, МРЭМ – мультифазный диссеминированный энцефаломиелит, ОРЭМ-РС – острый рассеянный энцефаломиелит – рассеянный склероз, ОРЭМ-ЗСОНМ – острый рассеянный энцефаломиелит – заболевание спектра оптиконейромиелита, ОРЭМ-ОН – острый рассеянный энцефаломиелит с оптическим невритом, МРТ – магнитно-резонансная томография, ЦНС – центральная нервная система.

Эпидемиология. Заболеваемость ОРЭМ составляет 0,3–0,6 на 100000 населения в год. По данным Общенациональных исследований ОРЭМ, в Германии, Канаде и Великобритании заболеваемость данной патологией составляет 0,1–0,3 на 100000 детей в год [9]. Интересно, что распределение ОРЭМ аналогично таковому при РС, с увеличением частоты встречаемости при удалении от экватора. Средний возраст появления ОРЭМ составляет 5–8 лет, чаще страдают лица мужского пола [9].

Клинические проявления. ОРЭМ характеризуется остро возникшей энцефалопатией в сочетании с полифокальным неврологическим дефицитом, которому иногда предшествуют продромальные симптомы (лихорадка, общее недомогание, раздражительность, сонливость, головная боль, тошнота и рвота). ОРЭМ обычно прогрессирует быстро с максимально выраженным неврологическим дефицитом в течение 2–5 дней. Тяжелое течение ОРЭМ у детей, приводящее к госпитализации в отделение интенсивной терапии, было зарегистрировано в 15–25 % случаев [2]. Наиболее частые неврологические проявления ОРЭМ включа-

ют: двигательные нарушения, вестибуло-атактический синдром, неврит зрительного нерва, нарушение речи и поражение спинного мозга. Из-за поражений ствола головного мозга иногда возникает дыхательная недостаточность. Судороги при ОРЭМ могут переходить в эпилептический статус [2, 4].

Данные нейровизуализации. На МРТ в режимах T2- и FLAIR можно обнаружить множественные гиперинтенсивные двусторонние асимметричные плохо ограниченные очаги, причем у одного и того же пациента обычно наблюдаются очаги разного размера. Локализация поражения при ОРЭМ обычно включает подкорковое и центральное белое вещество, кору, таламус, базальные ганглии, мозжечок и ствол мозга. Вовлечение спинного мозга встречается в 1/3 случаев ОРЭМ, при этом часто наблюдаются большие сливающиеся очаги, распространяющиеся на несколько сегментов, иногда сопровождающиеся отеком вещества спинного мозга. Абсолютных критериев нейровизуализации для дифференцирования ОРЭМ и РС на данный момент не существует (табл. 2) [3, 5, 8]. На рисунке представлены МРТ пациентов с ОРЭМ и РС.

МРТ-характеристики острого рассеянного энцефаломиелита и рассеянного склероза

МРТ-характеристики	ОРЭМ	РС
Поражение глубокого серого вещества и коры	да	нет
Диффузные билатеральные поражения	да	нет
Слабо ограниченные очаги	да	нет
Большие округлые очаги	да	нет
Перивентрикулярный паттерн поражения	нет	да
Очаги перпендикулярно длинной оси мозолистого тела	нет	да
Очаги овоидной формы	нет	да
Очаги, ограниченные мозолистым телом	нет	да
Присутствие единственных четко очерченных очагов	нет	да
Черные дыры (на T1-ВИ)	нет	да

Примечание: ОРЭМ – острый рассеянный энцефаломиелит, РС – рассеянный склероз.

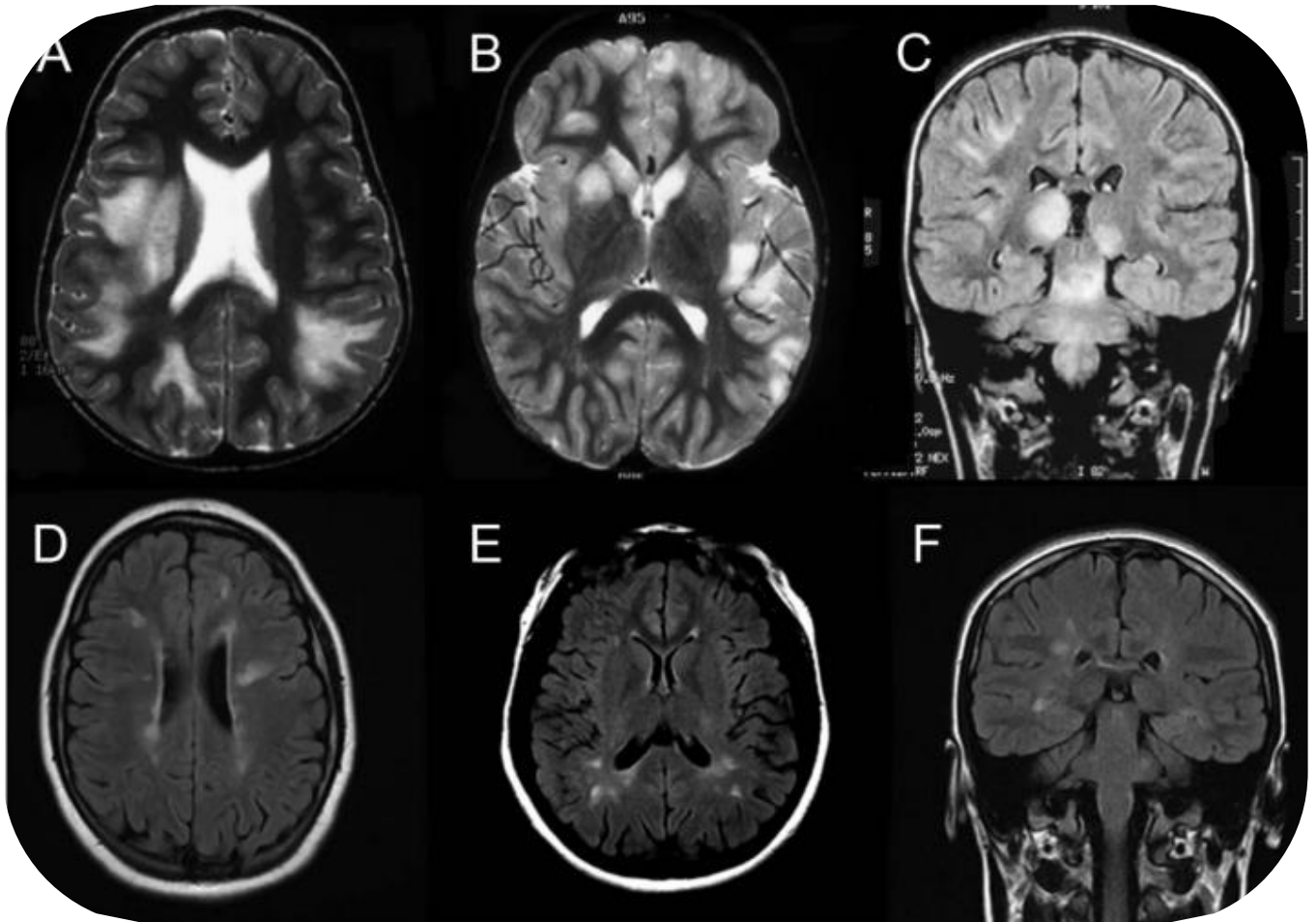


Рис. Типичные МРТ-изображения головного мозга пациента с острым рассеянным энцефаломиелитом (А–С) и пациента с рассеянным склерозом (D–F). На T2-взвешенных изображениях пациента с острым рассеянным энцефаломиелитом наблюдаются большие асимметричные двусторонние диффузные мультифокальные плохо ограниченные поражения белого вещества, базальных ганглиев и серого вещества коры головного мозга (А, В). На FLAIR-изображениях отмечается асимметричное вовлечение таламуса (С). На FLAIR-снимках пациента с РС видны мультифокальные асимметричные четко очерченные овоидные поражения белого вещества с преобладанием перивентрикулярных очагов и отсутствием поражения базальных ганглиев на аксиальной (D, E) и фронтальной (F) проекциях

МРТ в динамике играет важную роль для ретроспективного подтверждения диагноза ОРЭМ. Монофазный ОРЭМ связан с отсутствием новых очагов на МРТ после 3 месяцев от начала заболевания. Некоторые авторы предлагают проводить повторные контрольные МРТ (например, через 3 и 9–12 месяцев после начала заболевания) для исключения продолжающейся активности заболевания и, соответственно, альтернативных ОРЭМ диагнозов. Данные магнитно-резонансной спектроско-

пии ОРЭМ ограничены. В описании одного случая ОРЭМ у ребенка отмечались низкие уровни N-ацетиласпартата в области патологических очагов, которые нормализовались при повторном исследовании [6].

Данные исследования ликвора. По результатам проведенных исследований, у детей с ОРЭМ во многих случаях отмечался небольшой плеоцитоз с преобладанием лимфоцитов и моноцитов. Уровень белка ликвора был повышен (до 1,1 г/л) у

23–62 % пациентов с ОРЭМ. В исследовании 53 пациентов с ОРЭМ только у одного из них были обнаружены олигоклональные полосы в ликворе (1,9 %) [7].

Дифференциальная диагностика ОРЭМ. Диагноз ОРЭМ ставится по клиническим признакам с подтвержденными нейровизуализационными данными на МРТ. Различные клинические проявления заболевания и отсутствие конкретных биологических маркеров дают основание предполагать, что диагноз ОРЭМ требует исключения альтернативных заболеваний. Первый шаг – исключить наличие потенциально излечимого инфекционного поражения головного мозга [2, 6, 7]. Рекомендуется

проведение МРТ головного и спинного мозга с контрастным усилением гадолинием, а также исследование спинномозговой жидкости, включая подсчет клеток, определение уровня белка, лактата, IgG и наличия олигоклональных полос (в ликворе и сыворотке крови) в дополнение к скринингу на наличие инфекционных агентов, таких как вирус простого герпеса, энтеровирус, вирус Эпштейн-Барра и микоплазма. Анализ крови должен включать определение С-реактивного белка, антинуклеарных антител, NMO-IgG и MOG-антител. При дифференциальной диагностике ОРЭМ следует учитывать «красные флаги» (табл. 3).

Таблица 3

«Красные флаги» при диагностике острого рассеянного энцефаломиелита и других альтернативных заболеваний

Клинические симптомы, не характерные для ОРЭМ	Возможные причины
Персистирующие менингеальные знаки или головная боль	Инфекционный энцефалит, системные аутоиммунные заболевания (например, нейросаркоидоз, системная красная волчанка), артериит ЦНС
Инсультоподобные состояния	Васкулит ЦНС, антифосфолипидный синдром, митохондриальные заболевания (например, MELAS, POLG-связанные нарушения)
Рецидивирующие судороги	Инфекционный или аутоиммунный энцефалит
Дистония или синдром паркинсонизма	Инфекционный или аутоиммунный энцефалит
Нейропсихиатрические симптомы	Системная красная волчанка, аутоиммунный энцефалит
Прогрессирование состояния	Генетические/метаболические заболевания, церебральный глиоматоз, нейросаркоидоз
Задержка развития или другие неврологические нарушения в анамнезе	Генетические/метаболические заболевания
Рецидивирующая энцефалопатия	Генетические/метаболические заболевания, системные аутоиммунные заболевания, аутоиммунный энцефалит, острая некротизирующая энцефалопатия
Показатели ликвора, не характерные для ОРЭМ	
Цитоз > 50/мм ³ или нейтрофильный плеоцитоз, белок > 100 мг/дл	Инфекции ЦНС (например, ВПГ, ВЭБ, энтеровирус, вирус лихорадки Западного Нила, микоплазма), ЗСОНМ, системная красная волчанка
МРТ-признаки, не характерные для ОРЭМ	
Диффузные симметричные очаги в веществе головного мозга	Генетические/метаболические заболевания, лейкоцитозии, митохондриальные нарушения, интоксикации (например угарным газом)
Ишемические поражения с ограниченным распространением	Инсульт, митохондриальные нарушения, инфекции ЦНС, антифосфолипидный синдром, васкулит ЦНС
Поражение медиальной части височной доли	Аутоиммунный энцефалит

Примечание: ОРЭМ – острый рассеянный энцефаломиелит, ЦНС, ВПГ – вирус простого герпеса, ВЭБ – вирус Эпштейн-Барра, ЗСОНМ – заболевание спектра оптиконейромиелита, MELAS – «митохондриальная энцефаломиопатия, лактатацидоз, инсультоподобные эпизоды, POLG-связанные нарушения – заболевания связанные с мутациями гена POLG.

Дифференциация ОРЭМ и РС имеет прогностический характер, а также влияет на стратегию терапии. Дети с ОРЭМ обычно моложе, чем пациенты с РС. Такие симптомы, как лихорадка, рвота, менингизм и головная боль, гораздо чаще встречаются при ОРЭМ, чем при РС. Наличие олигоклональных полос является признаком РС и нетипично

для ОРЭМ. Если спустя 3 месяца от начала ОРЭМ отмечается клиническая активность заболевания или активность по данным МРТ, это указывает на такие нозологии, как ОРЭМ-ОН, РС или ЗСОНМ [1, 5, 6]. Подход к дифференциальной диагностике ОРЭМ на основе данных МРТ представлен в таблице 4.

Дифференциальная диагностика острого рассеянного энцефаломиелита по данным магнитно-резонансной томографии

Паттерн МРТ	Заболевания	
Мультифокальное поражение белого вещества	РС	
	Первичный ангиит ЦНС	
	Вторичный ангиит ЦНС (при болезни Бехчета, системной красной волчанке)	
	Нейросаркоидоз	
	Энцефалопатия Хашимото, ассоциированная с аутоиммунным тиреоидитом	
	Митохондриальные заболевания, связанные с геном POLG	
	Синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии	
	Острая некротизирующая энцефалопатия, тип 1	
	Биотин-тиамин-зависимая болезнь базальных ганглиев	
	Синдром Лея	
Биталамические поражения	Тромбоз глубоких вен мозга	
	Японский энцефалит	
	Энцефалит, вызванный вирусом Западного Нила	
	Энцефалит, вызванный вирусом Эпштейн-Барра	
	Биталамическая глиома	
	Экстрапонтинный миелолиз	
	Крупные билатеральные диффузные поражения белого вещества головного мозга	Лейкодистрофии
		Токсическая лейкоэнцефалопатия
		Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз
		Глиоматоз головного мозга
Опухолеподобные очаги	Астроцитома	
	Лимфома головного мозга	
	Абсцесс головного мозга	

Примечание: МРТ - магнитно-резонансная томография, ЦНС – центральная нервная система, РС – рассеянный склероз

Лечение острого рассеянного энцефаломиелита. В настоящее время в качестве терапии первой линии широко применяются высокие дозы глюкокортикостероидов. Типичная схема включает назначение метилпреднизолона в/в в дозе 30 мг/кг/сут (максимально 1000 мг/сут) в течение 5 дней, с последующим пероральным приемом преднизолона с начальной дозы 1–2 мг/кг/сут и последующим снижением дозы в течение 4–6 недель [4, 7]. Важно отметить, что повышенный риск рецидива ОРЭМ наблюдался при приеме стероидов периодом менее 3-х недель. Внутривенное введение иммуноглобулинов может быть использовано в сочетании с кортикостероидами или в качестве терапии второй линии у пациентов, не отвечающих на стероидную терапию [7]. Обычная общая доза иммуноглобулинов составляет 2 г/кг, их вводят в течение 2–5 дней. Плазмаферез рекомендуется для рефрактерных к терапии пациентов с молниеносным течением болезни. При данной форме ОРЭМ для терапии отека мозга могут использоваться гипотермия или декомпрессионная краниотомия.

Исходы. У большинства детей с ОРЭМ наблюдаются положительные исходы с полным выздоровлением. Обычно регресс неврологического дефицита отмечается в течение нескольких дней после начала лечения, а восстановление до исходного уровня происходит в течение недели, редко – месяца. Однако смертность при ОРЭМ достигает 1–3 %, также есть сообщения об остаточ-

ных когнитивных дефицитах, проявляющихся в нарушении внимания, исполнительных и вербальных функций, поведения, а также показателей IQ, особенно у детей, перенесших ОРЭМ до 5 лет.

Заключение

Острый рассеянный энцефаломиелит является не отдельным конкретным заболеванием, а воспалительным синдромом центральной нервной системы с иммуноопосредованной демиелинизацией. Дальнейшее исследование антител к белкам центральной нервной системы, таким как MOG, улучшит понимание болезни и облегчит принятие решения о ее лечении. Учитывая относительно низкую заболеваемость острым рассеянным энцефаломиелитом в популяции, необходимы дальнейшие многоцентровые исследования, чтобы иметь больше информации о патогенезе, биомаркерах, дифференциальной диагностике заболевания и вариантах лечения.

Литература

1. Быкова В.А., Кушнарева И.Д., Антакова Л.Н. Особенности клинического течения и параметры окислительного стресса у детей и подростков с рассеянным склерозом // Вселенная мозга. 2019. № 1. С. 3–6.
2. Absoud M., Parslow R. C., Wassmer E. et al. Severe acute disseminated encephalomyelitis: a paediatric in-

- tensive care population-based study // *Mult. Scler.* 2011. N 17. P.1258–1261.
3. Baumann M., Sahin K., Lechner C. et al. Clinical and neuroradiological differences of paediatric acute disseminating encephalomyelitis with and without antibodies to the myelin oligodendrocyte glycoprotein // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2015. N 86. P. 265–272.
 4. Dale R., De Sousa C., Chong W., Dale R., Chong W., Cox T., Harding B., Neville B. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children // *Brain.* 2000. N 12. P. 2407–2422.
 5. Krupp L.B., Banwell B., Tenenbaum S. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders // *Neurology.* 2007. N 68 (suppl 2). P. 7–12.
 6. Krupp L.B., Tardieu M., Amato M.P. et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions // *Mult. Scler.* 2013. N 19. P. 1261–1267.
 7. Pradhan S., Gupta R.P., Shashank S., Pandey N. Intravenous immunoglobulin therapy in acute disseminated encephalomyelitis // *J. Neurol. Sci.* 1999. N 165. P. 56–61.
 8. Tenenbaum S., Chamoles N., Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients // *Neurology.* 2002. N 59. P. 1224–1231.
 9. Torisu H., Kira R., Ishizaki Y. et al. Clinical study of childhood acute disseminated encephalomyelitis, multiple sclerosis, and acute transverse myelitis in Fukuoka Prefecture, Japan // *Brain Dev.* 2010. N 32. P. 454–462.
- References**
1. Bykova V.A., Kushnareva I.D., Antakova L.N. Bykova V.A., Kushnareva I.D., Antakova L.N. Osobennosti klinicheskogo techeniya i parametry okislitel'nogo stressa u detey i podrostkov s rasseyannym sklerozom [Peculiarities of the clinical course and parameters of oxidative stress in children and adolescents with multiple sclerosis] // *Vselennaya mozga.* 2019. № 1. S. 3–6.
 2. Absoud M., Parslow R. C., Wassmer E. et al. Severe acute disseminated encephalomyelitis: a paediatric intensive care population-based study // *Mult. Scler.* 2011. N 17. P.1258–1261.
 3. Baumann M., Sahin K., Lechner C. et al. Clinical and neuroradiological differences of paediatric acute disseminating encephalomyelitis with and without antibodies to the myelin oligodendrocyte glycoprotein // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2015. N 86. P. 265–272.
 4. Dale R., De Sousa C., Chong W., Dale R., Chong W., Cox T., Harding B., Neville B. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children // *Brain.* 2000. N 12. P. 2407–2422.
 5. Krupp L.B., Banwell B., Tenenbaum S. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders // *Neurology.* 2007. N 68 (suppl 2). P. 7–12.
 6. Krupp L.B., Tardieu M., Amato M.P. et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions // *Mult. Scler.* 2013. N 19. P. 1261–1267.
 7. Pradhan S., Gupta R.P., Shashank S., Pandey N. Intravenous immunoglobulin therapy in acute disseminated encephalomyelitis // *J. Neurol. Sci.* 1999. N 165. P. 56–61.
 8. Tenenbaum S., Chamoles N., Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients // *Neurology.* 2002. N 59. P. 1224–1231.
 9. Torisu H., Kira R., Ishizaki Y. et al. Clinical study of childhood acute disseminated encephalomyelitis, multiple sclerosis, and acute transverse myelitis in Fukuoka Prefecture, Japan // *Brain Dev.* 2010. N 32. P. 454–462.
- Сведения о соавторах:**
Ульянова Ольга Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ.
 E-mail: alatau08@mail.ru
 Тел.: 89103463226
- Куташова Людмила Анатольевна* – кандидат медицинских наук, главный врач Европейской клиники «Сиена-Мед».
 E-mail: kutash@mail.ru
- Куташов Дмитрий Вячеславович* – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ.
 E-mail: kutash@mail.ru

УДК 616-073.43-08-083

Ультразвуковые технологии для анестезиологов-реаниматологов: настоящее и будущее**Т.П. Булач¹, А.А. Абушев³, А.Ш. Асельдерова³, И.Ю. Лукьянова^{1,2}**¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» МЗ РФ;² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» МЗ РФ;³ ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ**Резюме**

Целенаправленная ультразвуковая оценка в системе жизнеобеспечения для экстренной и критической медицинской помощи является инновационным подходом к своевременному внедрению ограниченных по объему методов исследования. FAST-, FEEL-протоколы – это усовершенствованная концепция жизнеобеспечения и простая процедура, которая может быть легко использована в экстренных ситуациях до госпитализации и в отделении реанимации и интенсивной терапии. Большая часть ценной информации может быть получена с первого взгляда. Цель обзора: подчеркнуть точность и легкость метода УЗИ, который позволяет не специалистам лучевой диагностики, не кардиологам получить удовлетворительные и точные результаты исследования. В результате метод УЗИ соответствует фактически рекомендациям по реанимации. Чтобы выполнить процедуры, требуемые профессиональным стандартом анестезиолога и реаниматолога, нужно специальное обучение и тренировки.

Ключевые слова: ультразвук, пациенты в критическом состоянии, анестезиология, реаниматология

Ultrasound technologies for anesthesiologists-resuscitators: present and future**T.P. Bulach¹, A.A. Abusuev³, A.Sh. Aselderova³, I.Yu. Lukyanova^{1,2}**¹FSBEI HE "North-Western State Medical University by I.I. Mechnikov" MH RF;² FSBEI HE "Saint Petersburg State University" MH RF;³ FSBEI HE "Dagestan State Medical University" MH RF**Summary**

Targeted ultrasound assessment in the life support system for emergency and critical care is an innovative approach to the timely implementation of limited-scope research methods. FAST, FEEL-protocols are an advanced life support concept and a simple procedure that can be easily used in shock situations prior to hospitalization and in the intensive care unit. Most of the valuable information can be obtained at a glance. The purpose of the review: to emphasize the accuracy and ease of the ultrasound method, which allows non-specialists of radiation diagnostics, non-cardiologists to obtain satisfactory and accurate results of the study. As a result, the ultrasound method actually corresponds to the recommendations for resuscitation. To perform the procedures required by the professional standard of an anesthesiologist and resuscitator, special training and training is required.

Key words: Ultrasound, patients in critical condition, anesthesiology, resuscitation

Большинство потенциально предотвратимых смертей происходят на ранней стадии полученных тяжелых травм или критических состояний, вызванных физиологическими нарушениями или повреждениями дыхательных путей, головного мозга, органов грудной, абдоминальной полостей. Анестезиология-реаниматология, как никакая другая специальность, требует быстрых и точных диагностических средств для эффективного управления чрезвычайными ситуациями. Ультразвук, как неинвазивный и портативный метод визуализации, позволяет подготовленным специалистам немедленно получить важную диагностическую информацию при раннем лечении критических состояний и ответить на важные клинические вопросы [2]. Раннее использование фокусированного ультразвука у постели больного в качестве начального метода визуализации для выявления гемоперитонеума и гемоперикарда при реанимации пострадавшего пациента стало общепринятым стандартом медицинской помощи [17]. УЗИ играет большую роль при

обнаружении гемоторакса и пневмоторакса, что является частью общеизвестных протоколов быстрого ультразвукового исследования при травме: FAST-протокол (Focussed Assessment with Sonography for Trauma) и при гипотензии RUSH - протокол (Rapid ultrasound in shock) [4]. Сфокусированное применение ультразвука может быть использовано в контроле проходимости дыхательных путей и обнаружении повышенного внутричерепного давления [25]. По мере того как ультразвуковые технологии, применяемые врачами анестезиологами-реаниматологами, становятся более практичными и практикуемыми во всем мире, важно информировать специалистов о возможности расширения использования их в ежедневной работе отделений анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии.

Ультразвук в работе российских анестезиологов-реаниматологов давно играет важную диагностическую и контрольно-мониторную функцию [1, 7, 8]. В настоящее время применение ультразвуковых технологий в России регламентируется профессиональным стандартом "Врач - анестезиолог-реаниматолог" (Приказ МЗ РФ от 27 августа 2018 года N 554н) и включает следующие трудовые действия и необходимые умения:

– ультразвуковой мониторинг распознавания свободной жидкости в перикарде, плевральной и брюшной полостях, пневмоторакса с помощью

Для корреспонденции:

Булач Тамара Петровна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры Скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» МЗ РФ.

E-mail: mtp007@yandex.ru

Тел.: 89522889131

Статья поступила 28.12.2020 г., принята к печати 12.05.2021 г.

портативного аппарата ультразвуковой диагностики;

- пункцию и катетеризацию центральных и периферических вен, в том числе с использованием ультразвукового исследования;

- выполнение пункции и катетеризации эпидурального и спинального пространства, блокады нервных стволов и сплетений под контролем УЗИ;

- торакоцентез, в том числе торакоцентез под контролем УЗИ [6].

Применение УЗИ, в соответствии с рекомендованным Комитетом по ультразвуковым технологиям в анестезиологии и реаниматологии Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» перечнем компетенций для включения в образовательные программы клинической ординатуры и дополнительного образования врачей анестезиологов, предполагает в перспективе:

- оценку дыхательных путей;

- УЗИ легких;

- ультразвуковой нейромониторинг;

- фокусированную трансторакальную эхокардиографию (ЭХОКГ) [24].

Необходимо поощрять практикующих специалистов к приобретению соответствующей подготовки, которая позволит им применять стандартные методы ультразвука в своей обычной практике, информировать об ограничениях проведения УЗИ в различных условиях, о разработке ультразвуковых протоколов и методов, которые находятся в центре внимания текущих клинических исследований.

Целью данного обзора является повышение осведомленности врачей о преимуществах и ограничениях некоторых выбранных ультразвуковых исследований, значимых для анестезиологии, интенсивной терапии, реаниматологии.

Поступление пациента в стационар происходит по стандартной схеме. После того, как пациент доставлен в ОРИТ, он осматривается врачом, который назначает диагностические исследования, преимущественно проводимые медицинским техником, как правило, только после того, как пациент перемещается за пределы ОРИТ в радиологическое, сосудистое отделения или кабинет эхокардиографии. Заключение экспертов затем передается лечащему врачу, который использует эту информацию для принятия клинических решений относительно лечения пациента.

У пациентов в критическом состоянии этот алгоритм может привести к значительным задержкам в лечении. Пациенты в ОРИТ зачастую нестабильны, нежелательно, чтобы они покидали зону реанимации, где их жизненные функции контролируются приборами, поэтому консультативные исследования должны выполняться на месте с использованием подвижных устройств, будь то рентгенография, ультрасонография или эхокардиография.

Прицельное ультразвуковое исследование, выполняемое силами врачей ОРИТ, направлено на улучшение качества помощи пациентам путем диагностики состояний на ранней стадии, особенно когда эти состояния потенциально смертельны, а результат лечения зависит от времени его начала, а не от суток дня. Использование ультразвука для

оценки пациентов с острой травмой и для ультразвукового наведения при неотложных процедурах было обосновано в литературе, и в настоящее время широко применяется в медицинской практике. Наиболее значимые исследования, включенные в профессиональный стандарт врача АиР, – это ургентная сонография при травме – Focused Assessment with Sonography in Trauma (FAST), входящий в расширенный протокол для специалистов (врачей) в оказании помощи пострадавшим при травме – Advanced Trauma Life Support (ATLS). Американское агентство исследований и оценки качества медицинского обслуживания – Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) включило в рекомендации сосудистый доступ под ультразвуковым контролем как один из самых безопасных методов для пациентов. Другие прицельные ультразвуковые исследования были одобрены для применения у постели больного, включая исследование аорты для исключения её аневризмы [14, 16]. Американское общество эхокардиографии – American Society of Echocardiography (ASE) в консенсусе с Американским колледжем врачей неотложной помощи – American College of Emergency Physicians (ACEP) недавно признали эффективность специализированного ультразвукового исследования сердца – focused cardiac ultrasound (FOCUS) в ургентных ситуациях [10].

Для органов, которые традиционно считались не поддающимися ультразвуковому исследованию, таких как легкие, разрабатываются техники исследования, эффективность которых увеличивается, и они завоевывают все большую популярность. Кроме того, методы исследования, ранее разработанные в других специальностях, например, измерение состояния объема нижней полой вены (НПВ), интегрируются в специализированные ультразвуковые методики в ОРИТ.

Протокол FAST – это, пожалуй, классический пример клинического применения ультразвукового исследования при ургентных состояниях [19]. С начала 1970-х годов он стал применяться для выявления гемоперитонеума у пациентов с травмой в условиях реанимации. Было показано, что FAST-протокол уменьшает время распознавания травмы брюшной полости и сроки оперативного вмешательства, а также снижает больничные расходы на использование ресурсов. Первоначально FAST-протокол применялся только к пациентам с травмой, однако его использование расширилось и включает теперь также пациентов в критическом состоянии (шоке). Гемоперитонеум, вторичный по отношению к различным этиологическим причинам, таким как разрыв артериальной аневризмы, разрыв селезенки или ятрогенная травма, также может быть обнаружен с помощью FAST-протокола.

FAST-протокол состоит из исследования с 4 стандартными проекциями (правый верхний квадрант – ПВК, левый верхний квадрант – ЛВК, тазовая и субкостальная сердечная проекции) для идентификации жидкости в брюшной полости и в перикардальном мешке. По расширенному протоколу – исследование из двух точек по передней подключичной линии во 2-3 межреберье с целью поиска пневмоторакса. Для этого исследования обычно используется конвексный датчик от 2 до 5

МГц, хотя также может быть достаточно микроконтактного или фазированного датчика. Ультразвуковое исследование способно выявлять уже 100 мл свободной жидкости в перитонеальной полости, при этом скопление жидкости в диапазоне от 250 до 500 мл (объем, который указывает на гемодинамически значимое кровотечение при гемоперитонуме) или выше может надежно быть выявлено во время проведения FAST-протокола [11]. Локализация жидкости зависит от положения пациента, а также от источника кровотечения. Последние годы продемонстрировали ценность включения в исследование грудной клетки для оценки гемоторакса и пневмоторакса. Эта расширенная версия FAST-протокола называется E-FAST и включает в себя проекции обеих половин грудной клетки на уровне диафрагмально-абдоминальной границы, а также над передней грудной стенкой (выявление пневмоторакса). Таким образом, по современному FAST-протоколу исследуются 8 стандартных точек (рис.) [21].

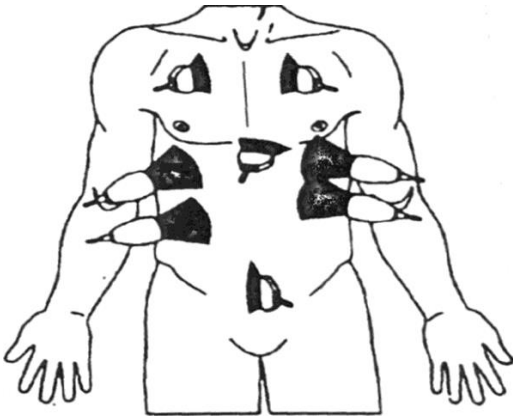


Рис. Стандартные ультразвуковые точки по FAST-протоколу

- В правом верхнем квадранте ведется поиск жидкости в гепаторенальном кармане (кармане Морисона) и жидкости, окружающей печень, а также поиск жидкости в правой плевральной полости. В левом верхнем квадранте ведется поиск жидкости в спленоренальном кармане и левом поддиафрагмальном пространстве, а также поиск жидкости в левой плевральной полости.

- В надлобковой области ведется поиск жидкости в тазу.

- В субкостальной области ведется поиск жидкости в перикарде.

- В верхней части грудной клетки ведется поиск пневмоторакса.

Диагностика перикардиального выпота и тампонады сердца. Перикардиальный выпот определяется наличием жидкости (обычно анухогенной) между эпикардом и перикардом. Как объем, так и скорость накопления жидкости являются определяющими факторами с точки зрения клинического и гемодинамического воздействия. Несколько исследований показали, что эхокардиография в рамках экстренной медицинской помощи имеет чувствительность для обнаружения перикардиальной жидкости, близкую к 100%.

У пациентов с травмой электро-механическая диссоциация или электрическая активность сердца

без пульса может быть обусловлена преимущественно тремя причинами: тампонадой сердца, гиповолемическим шоком (при острой массивной кровопотере), напряженным пневмотораксом.

Оценка нижней полой вены обеспечивает ценной информацией о гемодинамике (пациент с гиповолемией или без гиповолемии) [15, 16]. Так, дилатация нижней полой вены (максимальный диаметр > 2 см) с уменьшением коллабирования на вдохе является индикатором повышенного давления в правом предсердии и в контексте травмы будет характерна для тампонады сердца или напряженного пневмоторакса (из-за «обструкции» кровообращения, вызванной внешней компрессией камер сердца) [23].

Исследование перикарда на наличие жидкости выполняется как при пенетрирующих прекардиальных и трансторакальных ранах, так и при тупых травмах грудной клетки. Пациенты с пенетрирующими повреждениями сердца имеют высокую смертность, более 75% умирают до прибытия в стационар. Механизмом смерти обычно является тампонада. Происходит «обструкция» кровообращения. В таких случаях время от позитивного диагноза до операционной должно составлять в среднем 12 минут.

Эхокардиографическим признаком для определения тампонады сердца является инверсия свободной стенки правого желудочка (ПЖ) во время диастолы желудочков. Дополнительные признаки включают инверсию правого предсердия во время желудочковой систолы (наиболее распространенный и самый ранний признак), увеличение респираторной вариации скоростей притока при доплерографии (эхокардиографический эквивалент парадоксального пульса) и расширение НПВ с уменьшенной респираторной вариацией. У пациентов с травмой было показано, что эхокардиография эффективна при ранней диагностике сердечной тампонады и сокращении времени до оперативного вмешательства (торакотомии). Кроме того, для пациентов с гемодинамическими нарушениями, которым предполагается введение перикардиального дренажа, ультразвук можно использовать для определения наилучшего доступа при перикардиоцентезе, а затем и для наведения и контроля при его выполнении. Было показано, что перикардиоцентез под ультразвуковым контролем повышает частоту успешных попыток и снижает риск осложнений, таких как пункция миокарда, повреждение коронарных сосудов, пневмоторакс, повреждение органов брюшной полости и травмы диафрагмы. [5].

УЗИ легких, выполняемое в рамках FAST-протокола, нацелено преимущественно на поиск пневмоторакса [3]. Во время ультразвукового сканирования легких может быть использован В- и М-режим, а полученные сонографические изображения представляют собой виртуальное взаимодействие двух элементов: воздуха и жидкости.

Ультразвуковые признаки отсутствия патологии при исследовании легких: *Скольжение легкого «Lung Sliding»* (В-режим, только в реальном масштабе времени) – движение висцеральной плевры. Оно является признаком нормального легкого и исключает пневмоторакс.

Признак морского берега «Seashore Sign» (М-режим) – указывает на нормальное скольжение легкого и исключает пневмоторакс, представляет собой сложную картину параллельных линий, обозначающих статическую грудную стенку и песчаный «гранулированный» узор, отражающий нормальную легочную паренхиму.

A-линии являются основным артефактом нормально аэрированных легких. Это повторяющиеся горизонтальные линейные артефакты, ассоциированные со скольжением легкого, – признак нормального легкого. A-линии, ассоциированные с отсутствием скольжения легкого, – признак пневмоторакса.

B-линии – единичные (не более 3-х в одном межреберном промежутке) гиперэхогенные линейные вертикальные артефакты типа «хвост кометы». В реальном масштабе времени движутся синхронно со «скольжением легкого», напоминая лазерный луч. Начинаются от плевральной линии и распространяются до нижнего края изображения. Являются признаком нормального легкого.

Международный комитет по УЗИ легких (ILC-LUS) рекомендовал следующие признаки для обнаружения различных аномалий легких, в частности пневмоторакса: отсутствие «скольжения легкого», наличие «точки легкого», отсутствие вертикальных артефактов (B-линий), множественные горизонтальные артефакты (A-линии), отсутствие «пульса легких». УЗИ легких исключает диагноз пневмоторакса более точно, чем рентгенологическое исследование [18]

Прицельное эхокардиографическое исследование при реанимации – уже не будущее, а настоящее в работе врача анестезиолога и реаниматолога. Ультразвуковой алгоритм для оценки пациентов в критическом состоянии с недифференцированной гипотензией был впервые предложен Rose и коллегами в 2001 году и был назван ультразвуковым протоколом UHP (Undifferentiated Hypotensive Patient) [9]. Относительно простой по охвату, он состоял из исследования проекции гепаторенального (кармана Морисона) пространства для оценки гемоперитонеума, субкисфоидаальной кардиальной проекции для определения перикардиального выпота и поперечной проекции аорты для исключения аневризмы брюшной аорты (АБА). В 2004 году Jones с коллегами расширили этот ультразвуковой протокол и назвали его прицельным ультразвуковым исследованием. Новый протокол включал дополнительные абдоминальные (сагиттальные и поперечные тазовые) и сердечные (парастернальные продольные, апикальные 4-камерные) проекции, а также исследование НПВ для оценки состояния объема.

Протокол FATE (Focus Assessed Transthoracic Echocardiogram), который выполняется не кардиологами в условиях палаты интенсивной терапии, был предложен для оценки ключевых показателей гемодинамики у больных в критическом состоянии [20]. Аналогичным образом протокол FEEL (Focused Echocardiography Evaluation in Life Support) был предложен в качестве быстрого и прицельного эхокардиографического протокола, который должен использоваться для проведения периреанимационной помощи [12].

В последнее время были предложены более подробные протоколы под названием протокол RUSH (автор Perera и коллеги) (Rapid Ultrasound in Shock and Hypotension [24]. Perera и коллеги описали тщательную ультразвуковую оценку, разделенную на 3 категории: насосная функция (сфокусированная эхокардиография на перикардиальном выпоте, общей сократимости ЛЖ и соотношении ПЖ/ЛЖ, в качестве заменяющего маркера для массивной ТЭЛА), резервуарная функция (определение объема НПВ, выявление свободной жидкости в перитонеальной и плевральной полости), а также сосуды (грудной аорты для выявления признаков расслоения, брюшной аорты для выявления АБА и вен нижних конечностей для выявления тромбоза глубоких вен). В своем описании протокола RUSH Weingart и коллеги предложили мнемоническое правило «HI-MAP», чтобы облегчить запоминание последовательности ультразвуковых действий, соответствующих сердцу (heart), НПВ (IVC), карману Морисона (представляет собой абдоминальное обследование для определения свободной жидкости), аорте и легким (pulmonary).

Исследование сердца и НПВ необходимо проводить всем пациентам в критическом состоянии. Остальные компоненты обследования могут проводиться в зависимости от специфики клинических проявлений пациента. Интерпретация результатов ультразвукового исследования может быть адекватно выполнена только в клиническом контексте анамнеза болезни пациента и текущих клинических проявлений. Таким образом, эти протоколы обеспечивают теоретическую основу для прицельного ультразвукового исследования, которое может быть применено к пациенту в критическом состоянии, но в то же время оно должно быть адаптировано (как с точки зрения отдельно выполняемых компонентов, так и с точки зрения интерпретации результатов) конкретно к каждому пациенту.

Методика целенаправленного эхокардиографического исследования при реанимации (FEER) позволяет врачам неотложной помощи дать более точную оценку состояния пациентов с нетравматическим диагнозом [13].

Миокардиальную недостаточность, вызванную острой недостаточностью левого или правого желудочков, тампонаду сердца, уменьшение объема циркулирующей крови, следует выявлять в самом начале реанимационных процедур. Новые данные утверждают, что эхокардиография позволяет обнаружить скрытое возобновление спонтанного кровотока (например, электромеханическую диссоциацию) при выполнении реанимационных мероприятий.

Алгоритм FEER представляет собой структурированный процесс трансторакального получения эхокардиограммы, который можно осуществить на месте оказания помощи. В ряде исследований были положительно оценены такие особенности осмотра по методу FEER, как легкость его проведения во время сердечно-легочной реанимации и способность выявлять патологии. Специально обученные врачи неотложной помощи применяли методику FEER при оказании догоспитальной помощи пациентам во время реанимации при остановке сердца. Электромеханическая диссоциация была

диагностирована в 30 случаях из 77 остановки сердца, в 19 случаях из этих 30 было отмечено движение стенки сердца. Были также диагностированы случаи тампонады сердца (3 случая), недо-

статочной функции желудочка (14 случаев) и гиповолемии (2 случая). В таблице приводится алгоритм прицельного эхокардиографического исследования при реанимации.

Таблица

Десять шагов алгоритма FEER	
Фазы	Шаги алгоритма FEER
Высококачественная сердечно-легочная реанимация, подготовка, обучение бригады	1. Немедленно и тщательно осуществить поддержание жизненно важных функций и интенсивную терапию по поддержанию сердечной деятельности в соответствии с руководствами Американской ассоциации сердца: по меньшей мере, 5 циклов, сочетающих надавливание на грудину и вентиляцию легких.
	2. Сказать реанимационной бригаде: «Я готовлю эхокардиограмму».
	3. Приготовить (или распорядиться приготовить) портативный аппарат для УЗИ и протестировать его работу.
	4. Подготовить место действия (разместить поудобнее больного и врача, снять с больного одежду и т.п.), быть готовым начать исследование.
Проведение обследования, выполнение эхокардиограммы	5. Попросить, чтобы реанимационная бригада отсчитала 10 с и одновременно проверила пульс.
	6. Скомандовать: «Эхокардиограмма в конце этого цикла».
Возобновление сердечно-легочной реанимации	7. Пока реаниматологи надавливают на грудину, осторожно поместить датчик на область под мечевидным отростком пациента.
	8. По возможности быстро получить субкостальную (длинноосную) эхокардиограмму.
Интерпретация результатов и последствия обследования	9. Не позднее чем через 9 с скомандовать: «Продолжайте сердечно-легочную реанимацию» – и проконтролировать реанимацию.
	10. Только после того как надавливания на грудину возобновят, сообщить бригаде результаты обследования, например: «Движение стенки есть, сердце сокращается», «сердечная мышца неподвижна», «(массивный) перикардиальный выпот», «результаты неопределенные», «подозрение на эмболию легочной артерии», «гиповолемия» – и объяснить последствия обнаруженного нарушения и порядок дальнейших действий.

Исходя из требований профессионального стандарта врач анестезиолог-реаниматолог должен уметь выполнять контроль в регионарной анестезии и обеспечивать навигацию сосудистого доступа.

Ультразвуковой контроль при проведении регионарной анестезии. Ультразвуковое сопровождение периферической нервной блокады, пожалуй, самое популярное применение ультразвука, используемое анестезиологами. Это можно считать золотым стандартом региональной анестезии, что позволяет анестезиологам выполнять ее более точно, блокируя меньше нервных стволов и те нервы, которые располагаются в более сложных анатомических местах [14].

Ультразвук при периферической нервной блокаде дает определенные преимущества: прямое наблюдение за нервами и окружающими структурами (например, сосудами), тем самым уменьшая осложнения (например, случайная интраневральная или внутрисосудистая инъекция) и прямое наблюдение за введением местного анестетика. Более точное введение анестетика приводит к более быстрому началу и более длительной продолжительности блока, улучшает качество блока и позволяет уменьшить дозы местных анестетиков [14]. Было показано, что, когда периферические нервы адекватно видны при УЗИ, одновременное использование стимуляции нерва не имеет никаких дополнительных преимуществ.

Ультразвук помогает при выполнении эпидуральных и спинальных блоков путем идентификации ориентиров и срединных структур, оценки глубины эпидурального пространства, а также облегчения введения катетера в эпидуральное или спинальное пространство.

Несмотря на то, что метод утраты сопротивления, как стандартный подход для идентификации эпидурального пространства при выполнении эпидуральной анестезии используется давно, только 60% проколов удается выполнить успешно с первой попытки [14]. Таким образом, возможно, в тех случаях, когда возникают сложности с анатомическими ориентирами и позиционированием пациента, проще было бы определить эпидуральное пространство с помощью ультразвука. Grau и соавторы были первыми, кто визуализировал эпидуральное пространство поясничного отдела у беременных женщин, поскольку выполнение прокола у этой группы пациентов затруднено в связи с увеличенным весом, отеками и снижением эластичности коллагеновых волокон [14]. Качество изображений, приведенных в упомянутых выше работах, было низким. Они определяли только местонахождение анатомических ориентиров и оценивали глубину прокола. Однако даже такое «оффлайновое» применение позволило существенно сократить число попыток прокола (1.3 (0.6) против 2.2 (1.1) попыток) [14].

Тем не менее по-прежнему ощущается нехватка клинических исследований, сравнивающих преимущества ультразвуковой навигации с традиционными методами (например, нейростимуляцией).

Сосудистый доступ под контролем ультразвука. Современные рекомендации и директивы. Преимущества центральной венозной катетеризации под контролем ультразвуковой навигации включают выявление вен, обнаружение измененной анатомии и внутрисосудистого тромба, а также предупреждение непреднамеренного артериального прокола [22]. Это особенно важно при выполнении сосудистого доступа у пациентов с гипокоагу-

ляцией или дисфункцией тромбоцитов за счет уменьшения числа попыток прокола. Ультразвук можно также использовать для локализации катетеров центральной вены и обнаружения постпроцедурного пневмоторакса, как альтернативу радиографии грудной клетки. Ультразвуковой сосудистый доступ помогает в различных сложных позициях пациента: у сидящих пациентов, пациента с кифозом и фиксированной деформацией подборадка на груди и в лежачем положении.

Ультразвуковая артериальная канюляция помогает уменьшить количество попыток, сократить время процедуры и увеличить частоту успеха даже у детей. Тем не менее это требует профессиональной подготовки для достижения уровня последовательного мастерства.

Существует заметное снижение роста осложнений после внедрения в США методики ультразвуковой сосудистой навигации: от 10,5% до 4,6% при использовании данной техники, которая приводит к абсолютному снижению риска на 5,9% (95% ДИ 0,5-11,3%). Большинство из этих осложнений возникают из-за недостаточного опыта оператора, допускающего "превышение" иглы, чтобы выйти из вены, или не умеющего различать вену и артерию.

Выбор методики зависит от клинического сценария и наличия помощника, а также от необходимости соблюдения стерильности. Преимущество динамического метода в том, что он позволяет в режиме реального времени наблюдать за положением иглы и целевых сосудистых структур. Простота статического метода является преимуществом, если имеется простой анатомический ориентир. При статическом методе можно быстро оценить и подтвердить положение сосуда без привлечения второго оператора. Как статический, так и динамический методы оказались превосходящими традиционный подход, основанный на расстановке меток [22].

Использование динамического метода можно описать следующей последовательностью четырех «П»: предварительное сканирование, подготовка, прокол и продвижение. Должен быть использован линейный датчик с частотой 7,5–10,0 МГц.

Представляется перспективным дальнейшее изучение роли ультразвуковой диагностики в работе врачей анестезиологов-реаниматологов.

Литература

1. Быков М. В. Ультразвуковые исследования в обеспечении инфузионной терапии в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2011. 36 с.
2. Джеймс Р.Матизер, Джон О.Ма, Майкл Блэйвес. Ультразвуковое исследование в неотложной медицине. Москва: Изд. Бином, 2-е издание. 2013. 558 с.
3. Заболотский Д.В., Малашенко Н.С. Ультразвуковая навигация инвазивных манипуляций в анестезиологии // Сибирский медицинский журнал. 2012. № 6. С.15-20.
4. Киллу Кейт, Коба Виктор, Далчевски Скотт. УЗИ в отделении интенсивной терапии. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 288 с.
5. Мацас А., Марочков А.В., Капустин С.В. Ультразвуковое исследование в интенсивной терапии и анестезиологии. Москва: МЕДпресс-информ, 2021. 160 с.
6. Министерство труда и социальной защиты Российской Федерации. Приказ от 27 августа 2018 г. N 554н «Об утверждении профессионального стандарта "Врач - анестезиолог-реаниматолог".
7. Мишина Т. П. Состояние центральной гемодинамики при хирургическом лечении внепеченочной портальной гипертензии у детей: автореферат дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2002. 48 с.
8. Мишина Т.П., Разумовский А. Ю., Рачков В.Е. Легочная гипертензия у детей с синдромом внепеченочной портальной гипертензии // Анналы хирургии. 2001. № 2. С. 55.
9. Старостин Д. О., Кузовлев А. Н. Роль ультразвука в оценке волемического статуса пациентов в критических состояниях // Вестник интенсивной терапии имени А. И.Салтанова. 2018. № 4. С. 42-50.
10. American College of Emergency Physicians: ultrasound guidelines // Ann. emerg med. 2009. V. 53, N 4. P. 550-570.
11. Beck-Razi N., Fischer D., Michaelson M. et al. The utility of focused assessment with sonography for trauma as a triage tool in multiple-casualty incidents during the second Lebanon war // J. Ultrasound Med. 2007. V. 26. P. 1149–1156.
12. Breikreutz R., Price S., Steiger H. V., Seeger F. H. et al. Focused echocardiographic evaluation in life support and peri-resuscitation of emergency patients: a prospective trial // Emergency Ultrasound Working Group of the Johann Wolfgang Goethe-University Hospital, Frankfurt am Main. Breikreutz R. et al. // Resuscitation. 2010. V. 81(11). P. 1527-1533.
13. Breikreutz R., Walcher F., Seeger F. Focused echocardiographic evaluation in resuscitation management (FEER): Concept of an advanced life-support-conformed algorithm // Crit Care Med. 2007. V. 35(5 Suppl). P.150-161.
14. Gray A. Ultrasound-guided regional anesthesia: Current state of the art // Anesthesiology. 2006. N 104 (2). P. 368-373.
15. Hernandez C., Shuler K., Hannan H. et al. C.A.U.S.E.: Cardiac arrest ultrasound exama better approach to managing patients in primary non-arrhythmogenic cardiac arrest // Resuscitation. 2008. V. 76, N 2. P. 198-206.
16. Labovitz A. J., Noble V. E., Bierig M. et al. Focused Cardiac Ultrasound in the Emergent Setting: A Consensus Statement of the American College of Emergency Physicians // J. Am. Soc. Echocardiogr. 2010. V. 23, N 12. P. 1225-1230.
17. Liu R. B., Donroe J. H., McNamara R. L. et al. The Practice and Implications of Finding Fluid during Point-of-Care Ultrasonography: A Review // JAMA Intern Med. 2017. V. 177, N 12. P. 1818-1825.
18. Lichtenstein D.A., Meziere G.A. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure. The BLUE Protocol // Chest. 2008. V. 134, N 1. P. 117-125. 20
19. Mazur S.M., Pearce A., Alfred S. et al. The F.A.S.T.E.R. trial. Focused assessment by sonography in trauma during emergency retrieval: a feasibility study // Injury. 2008. V. 39, N 5. P. 512-8.
20. Nagre A.S. Focus-assessed transthoracic echocardiography: Implications in perioperative and intensive care // Ann. Card. Anaesth. 2019. V. 22(3). P. 302-308.
21. Röhrig S., Seibel A., Zechner P.M., Steigerwald M., Kummer T., Groesdonk H.V., Armbruster W., Breikreutz R. et al. Thoracoabdominal sonography (E-FAST plus) - AI training module 5 in anaesthesiologist: performed focussed sonography // Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 2011. V. 46 (11-12). P. 772–780.
22. Rose J. S., Norbutas C.M. A randomized controlled trial comparing one-operator versus two-operator technique in ultrasound-guided basilic vein cannulation // J. Emerg Med. 2008. V. 35, N 4. P. 431-435.
23. Stawicki S.P., Adkins E.J., Eiferman D.S., Evans D.C., Ali N.A., Njoku C., Lindsey D.E., Cook C.H., Balakrishnan J.M., Valiaveedan S., Galwankar S.C., Boulger C. T., Springer A.N., Bahner D.P. Prospective evaluation of intravascular volume status in critically ill patients: does inferior vena cava collapsibility correlate with central ve-

- nous pressure? // J. Trauma Acute Care Surg. 2014. V. 76(4). P. 956-963.
24. Seif D., Perera P., Mailhot T et al. Bedside ultrasound in resuscitation and the rapid ultrasound in shock protocol // Crit. Care Res. Pract. 2012. P. 503254.
25. Stawicki S. P., Bahner D. P. Modern sonology and the bedside practitioner: evolution of ultrasound from curious novelty to essential clinical tool // Eur. J. Trauma Emerg Surg. 2015. V. 41, N 5. P. 457-60.

References

- Bykov M. V. Ul'trazvukovyye issledovaniya v obespechenii infuzionnoy terapii v otdeleniyakh reanimatsii i intensivnoy terapii [Ultrasound examinations in the provision of infusion therapy in the intensive care and intensive care units]. Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada», 2011. 36 s.
- Dzheyms R. Matier, Dzhon O. Ma, Maykl Bleyves. Ul'trazvukovoye issledovaniye v neotlozhnoy meditsine [Ultrasound examination in emergency medicine]. Moskva: Izd. Binom, 2-ye izdaniye. 2013. 558 s.
- Zabolotskiy D. V., Malashenko N. S. Ul'trazvukovaya navigatsiya invazivnykh manipulyatsiy v anesteziologii [Ultrasound navigation of invasive manipulations in anesthesiology] // Sibirskiy meditsinskiy zhurnal. 2012. № 6. S. 15-20.
- Killu Keyt, Koba Viktor, Dalchevski Skott. UZI v otdelenii intensivnoy terapii [Ultrasound in the intensive care unit]. Moskva: GEOTAR-Media, 2019. 288 s.
- Matsas A., Marochkov A. V., Kapustin S. V. Ul'trazvukovoye issledovaniye v intensivnoy terapii i anesteziologii [Ultrasound examination in intensive care and anesthesiology]. Moskva: MEDpress-inform, 2021. 160 s.
- Ministerstvo truda i sotsial'noy zashchity Rossiyskoy Federatsii [Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation. ORDER of August 27, 2018 N 554n "On the approval of the professional standard of approval" Doctor - anesthesiologist-resuscitator"]. Prikaz ot 27 avgusta 2018 g. N 554n «Ob utverzhdenii professional'nogo standarta "Vrach - anesteziolog-reanimatolog"».
- Mishina T. P. Sostoyaniye tsentral'noy gemodinamiki pri khirurgicheskom lechenii vnepechenochnoy portal'noy gipertenzii u detey [The state of central hemodynamics in the surgical treatment of extrahepatic portal hypertension in children]: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moskva, 2002. 48 s.
- Mishina T. P., Razumovskiy A. YU., Rachkov V. Ye. Legoch'naya gipertenziya u detey s sindromom vnepechenochnoy portal'noy gipertenzii [Pulmonary hypertension in children with extrahepatic portal hypertension syndrome] // Annaly khirurgii. 2001. № 2. S. 55.
- Starostin D. O., Kuzovlev A. N. Rol' ul'trazvuka v otsenke volemicheskogo statusa patsiyentov v kriticheskikh sostoyaniyakh [The role of ultrasound in assessing the volemic status of patients in critical conditions] // Vestnik intensivnoy terapii imeni A. I. Saltanova. 2018. № 4. S. 42-50.
- American College of Emergency Physicians: ultrasound guidelines. // Ann. Emerg. Med.. 2009. V. 53, N 4. P. 550-70.
- Beck-Razi N, Fischer D., Michaelson M. et al. The utility of focused assessment with sonography for trauma as a triage tool in multiple-casualty incidents during the second Lebanon war // J Ultrasound Med. 2007. V. 26. P. 1149-1156.
- Breitbart R., Price S., Steiger H. V., Seeger F. H. et al. Focused echocardiographic evaluation in life support and peri-resuscitation of emergency patients: a prospective trial // Emergency Ultrasound Working Group of the Johann Wolfgang Goethe-University Hospital, Frankfurt am Main. Breitbart R. et al. // Resuscitation. 2010. V. 81(11). P. 1527-1533.
- Breitbart R., Walcher F., Seeger F. Focused echocardiographic evaluation in resuscitation management (FEER): Concept of an advanced life-support-conformed algorithm // Crit. Care Med. 2006. V. 35 (5 Suppl). P. 150-61.
- Gray A. Ultrasound-guided regional anesthesia: Current state of the art // Anesthesiology. 2006. V. 104, N 2. P. 368-373, discussion 5A. 15. Hernandez C., Shuler K., Hannan H., et al. C.A.U.S.E.: Cardiac arrest ultrasound exam—a better approach to managing patients in primary non-arrhythmic cardiac arrest // Resuscitation. 2008. V. 76, N 2. P. 198-206.
- Labovitz A. J., Noble V. E., Bierig M. et al. Focused Cardiac Ultrasound in the Emergent Setting: A Consensus Statement of the American College of Emergency Physicians // J Am Soc Echocardiogr. 2010. V. 23, № 12. P. 1225-1230.
- Liu R. B., Donroe J. H., McNamara R. L. et al. The Practice and Implications of Finding Fluid During Point-of-Care Ultrasonography: A Review // JAMA. Intern. Med. 2017. V. 177, N12. P. 1818-1825.
- Litchenstein D.A., Meziere G.A. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure. The BLUE Protocol // Chest. 2008. V. 134, № 1. P. 117-125.
- Mazur S. M., Pearce A., Alfred S. et al. The F.A.S.T.E.R. trial. Focused assessment by sonography in trauma during emergency retrieval: a feasibility study. // Injury. 2008. V. 39, N 5. P. 512-8.
- Nagre A. S. Nagre A. S Focus-assessed transthoracic echocardiography: Implications in perioperative and intensive care. // Ann Card Anaesth. 2019. V. 22, N 3. P. 302-308.
- Röhrig S., Seibel A, Zechner PM, Steigerwald M, Kummer T, Groesdonk HV, Armbruster W, Breikreutz R. et al. Thoracoabdominal sonography (E-FAST plus) -AI training module 5 in anaesthesiologist: performed focussed sonography // Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2011. V. 46(11-12). P. 772-780.
- Rose J. S, Norbutas C. M. A randomized controlled trial comparing one-operator versus two-operator technique in ultrasound-guided basilic vein cannulation // J Emerg Med. 2008. V. 35, N 4. P. 431-5.
- Stawicki S. P., Adkins E. J., Eiferman D. S, Evans D. C., Ali N. A., Njoku C., Lindsey D. E., Cook C. H., Balakrishnan J.M., Valiaveedan S., Galwankar S. C., Boulger C. T , Springer A.N., Bahner D.P. Prospective evaluation of intravascular volume status in critically ill patients: does inferior vena cava collapsibility correlate with central venous pressure? // J. Trauma Acute Care Surg. 2014. V. 76, N 4. P. 956-963.
- Seif D., Perera P., Mailhot T. et al. Bedside ultrasound in resuscitation and the rapid ultrasound in shock protocol. Crit Care Res Pract. 2012. 5032-54.
- Stawicki S.P, Bahner D.P. Modern sonology and the bedside practitioner: evolution of ultrasound from curious novelty to essential clinical tool // Eur. J. Trauma Emerg Surg. 2015. V. 41, N 5. P. 457-60.

Сведения о соавторах:

Абусуев Анвар Абусуевич – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии с усовершенствованием врачей ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.
E-mail: Geli_respect@mail.ru
Тел.: 8(988)2913650

Асельдерова Аида Шамсутдиновна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с усовершенствованием врачей ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Лукьянова Ирина Юрьевна – доктор медицинских наук, доцент кафедры Скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» МЗ РФ, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» МЗ РФ.

УДК 616.327-002.2-056.44

Современные представления о физиологии лимфаденоидного глоточного кольца и роли неинфекционной (атопической) аллергии в патогенезе хронического тонзиллита

Г.А. Гаджимирзаев, Р.Г. Гаджимирзаева

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

Резюме

Приведен литературный обзор современных представлений о физиологии лимфаденоидного глоточного кольца и роли воспалительных процессов миндалин в патологии других органов и систем организма. Прослеживается развитие взглядов исследователей по проблемам патогенетических механизмов формирования тонзиллогенных заболеваний, а также роли инфекционной и неинфекционной аллергии в патогенезе хронического тонзиллита с учетом непрерывного роста числа ЛОР-больных с аллергическим компонентом.

Ключевые слова: физиология слизистой оболочки верхних дыхательных путей, врожденный и приобретенный иммунитет, физиологическая роль лакун небных миндалин, atopическая аллергия, аллерген-специфическая иммунотерапия.

Current understanding of the physiology of the lymphadenoid pharyngeal ring and the role of non-infectious (atopic) allergy in the pathogenesis of chronic tonsillitis

G.A. Gadzhimirzaev, R.G. Gadzhimirzaeva

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

Summary

The evaluation of modern ideas about the physiology of the lymphadenoid pharyngeal ring and the role of inflammatory processes of the tonsils in the pathology of other organs and systems of the body. The authors trace the development of views of researchers on the problems of pathogenetic mechanisms of formation tonirovannykh diseases. Various opinions are discussed about the role of infectious and non-infectious allergies in the pathogenesis of chronic tonsillitis, taking into account the continuous increase in the number of ENT patients with an allergic component. The authors submit to the court of ENT specialists the question of whether it is appropriate to train one of the doctors of the otorhinolaryngological Department in Allergology-immunology.

Key words: physiology of the mucous membrane of the upper respiratory tract, innate and acquired immunity, physiological role of lacunae of the tonsils, atopical allergy, allergen-specific immunotherapy.

Многочисленные исследования отечественных и зарубежных авторов, выполненные в разные периоды становления оториноларингологии, показали, что слизистая оболочка небных миндалин (НМ) и вся слизистая верхних дыхательных путей (ВДП) выполняет защитную («барьерную») функцию в отношении различных патогенов инфекционной и неинфекционной природы [7, 15, 16, 19, 20]. «Барьерность» миндалин и слизистой оболочки глотки у детей первых лет жизни обеспечивается за счет факторов врожденного иммунитета [7, 10, 14].

Система врожденного иммунитета включает фагоцитирующие клетки (нейтрофилы, моноциты, макрофаги); клетки, выделяющие медиаторы воспаления (тучные клетки, базофилы, эозинофилы); натуральные киллеры (NK-клетки); гуморальные факторы, такие как белки комплемента, белки острой фазы воспаления, цитокины.

Приобретенный иммунитет складывается в результате взаимодействия патогенов и антигенов с

лимфоэпителиальными структурами миндалин, и называют его мукозальным иммунитетом. В отличие от врожденного иммунитета система приобретенного иммунитета различает тонкие структурные детали антигенов, что способствует выработке соответствующих защитных иммунобиологических факторов в отношении внедрившихся чужеродных агентов, в том числе специфических и неспецифических аллергенов.

Установлено, что ткань миндалин обладает способностью синтезировать иммуноглобулины всех классов (А, М, G, E, D). Исследованиями доказано, что в формировании местных защитных реакций в миндалинах чрезвычайно велика роль Ig A [12, 25].

Приведенные факты о синтезе в глоточных миндалинах антител всех классов, в том числе и секреторного Ig A, важны для осуществления реакций местного иммунитета, и они свидетельствуют о роли миндалин в защитных реакциях организма.

Защитная («барьерная») функция миндалин в значительной мере связана с наличием многочисленных крипт (лакун), в которых происходит контакт лимфоцитов, бластов, антител с разнообразными антигенами. Микрофлора, заселившаяся в лакунах, является важным физиологическим раздражителем, способствующим окончательному формированию и развитию миндалин [1, 13]. Кроме

Для корреспонденции:

Гаджимирзаев Гаджимурад Абдусаматович – доктор медицинских наук, профессор кафедры болезней уха, горла и носа с усовершенствованием врачей ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

E-mail: murador@mail.ru

Тел.: +79898838909

Статья поступила 8.12.2020 г., принята к печати 11.05.2021 г.

того, находящиеся в лакунах миндалин бактерии и вирусы – это тот необходимый раздражитель, который побуждает лимфоидные клетки к продукции интерферона, лизоцима [12, 18].

Представления о «барьерности», о защитных свойствах ткани миндалин с каждым годом обогащаются множеством новых научных фактов, позволяющих рассматривать небные миндалины как орган, участвующий в реакциях «барьерного» иммунитета общего и преимущественно местного характера [7, 11, 17].

В литературе имеются сообщения отдельных (единичных) авторов с противоположными мнениями о физиологической роли НМ. Так, А.А. Чесноков [22] считает, что в миндалинах нет никакого барьера. Более того, имеющиеся в них лакуны создают «идеальные санаторно-курортные» условия для проникающих в них микроорганизмов и не способствуют «барьеризации и девитализации последних» [8, 22].

Не оспаривая право каждого исследователя высказывать свое мнение по тому или иному вопросу, все же трудно согласиться с утверждением уважаемых авторов о сотворении природой 16-18 лакун в каждой миндалине во вред для организма человека. Мы полагаем, что в процессе эволюционного развития человеческого рода природа предусмотрела увеличение площади слизистой оболочки глотки за счет лакун миндалин. Известно, что общая площадь поверхности стенок лакун одной миндалины составляет 300 см², что в 6,5 раза превышает поверхность слизистой оболочки половины глотки (45 см²) [15].

Следует подчеркнуть, что процессы иммунобиологической защиты верхних дыхательных путей, да и всего организма, от вредоносного начала наиболее интенсивно проходят в самом «сложном месте» – на перекрестке дыхательных и пищеварительных путей, где и расположены небные миндалины с многочисленными лакунами.

Среди части практических врачей и исследователей сохраняется укоренившееся мнение о хроническом тонзиллите (ХТ) как о заболевании инфекционно-аллергической природы с присутствием, как и любому очагу хронической инфекции, отрицательным влиянием на организм, вплоть до развития сопряженных заболеваний органов и систем организма. Исходя из этого постулата, рекомендуется чаще прибегать к хирургическому методу лечения тонзиллита. Другая группа оториноларингологов, придерживаясь взгляда о роли миндалин и слизистой оболочки глотки, ассоциированной с лимфаденоидной тканью, в обеспечении защиты верхних дыхательных путей и в целом всего организма от антигенного (инфекционного) фактора, рекомендует преимущественно консервативные («органосохраняющие») методы лечения. Подобного взгляда придерживаются, главным образом, специалисты из числа детских оториноларингологов.

Опубликованы работы, в которых реакция организма на бактериальную инфекцию рассматривается не как инфекционная аллергия, а как нормальная защитная иммунологическая реакция [9,

23, 24]. По их данным, при аллергиях верхних дыхательных путей и бронхиального дерева у 80-90% больных диагностируются очаги хронической инфекции ЛОР-органов, в том числе и ХТ. Тем не менее ни специальное аллергологическое обследование, ни клинические данные не давали оснований заподозрить у них инфекционную аллергию. В то же время у всех больных вышеперечисленной группы на основании положительных кожно-аллергических проб с неинфекционными аллергенами и повышенной концентрации секреторного и сывороточного иммуноглобулина Е класса была установлена атопическая (неинфекционная) аллергия.

Оценивая роль очагов хронической инфекции ЛОР-органов для организма, современные исследователи подчеркивают, что они способствуют повреждению слизистой оболочки респираторной системы, которая становится благоприятной почвой для внедрения ингаляционных (неинфекционных) аллергенов [3, 24].

Одним из последних инновационных подходов к проблеме хронического тонзиллита является оценка роли неинфекционной (атопической) аллергии в этиопатогенезе и лечении хронического воспаления миндалин. С учетом современных представлений о значительной роли неинфекционной аллергии в воспалительных реакциях слизистой оболочки, ассоциированной с лимфоидной тканью, вопросы патогенеза и лечения ХТ переосмысливаются и уточняются. По данным Williams [27], Tabart et al. [26], роль неинфекционной аллергии в патогенезе ХТ, хронического аденоидита, хронического фарингита была оценена еще в 70 годы XX века.

Несмотря на убедительные данные, свидетельствующие о высокой эффективности аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) при атопических болезнях, в том числе ХТ [2, 4, 5, 21], указанный метод лечения не пользуется широкой популярностью среди оториноларингологов России. Говоря о непопулярности среди оториноларингологов лечения аллергозов ВДП методом АСИТ, мы не имеем в виду, что они должны наравне с аллергологами заниматься прикладными вопросами специфической иммунотерапии. Исходя из многолетнего опыта работы нашей клиники, выражаем мнение, что специалисты по ЛОР-болезням должны иметь в своем арсенале по лечению аллергозов ВДП и уха метод АСИТ.

С учетом современных тенденций подготовки врачей из числа оториноларингологов по узким направлениям (фониатр, отоневролог, вестибулолог, аудиолог и др.) полагаем целесообразным иметь в оториноларингологических отделениях при больницах городского и регионального уровня специалиста ЛОР-аллерголога, прошедшего обучение по аллергологии-иммунологии и получившего сертификат.

Рекомендуя подобный вариант с аллергообслуживанием ЛОР-больных, мы исходим из положения о том, что в современных условиях не все больные с аллергическим ринитом и другими заболеваниями органов ВДП и уха наблюдаются и лечатся в клиниках аллергологии. Значительная

часть подобных больных госпитализируется и проходит лечение в ЛОР-клиниках, особенно пациенты, имеющие тематическое направление (научно-исследовательское).

В сообщениях последних лет, основанных на исследованиях авторитетных российских и международных медицинских сообществ, в том числе ВОЗ, среди неинфекционных болезней по распространенности аллергических заболеваний заняли второе место. При этом показатель распространенности аллергозов ВДП за последние 10-15 лет возрос в 1,5-2 раза. В этих условиях клиники аллергологии вряд ли будут в состоянии самостоятельно обслуживать всех больных с аллергиями ЛОР-органов.

Одним из препятствий широкому внедрению в практику ЛОР-врачей АСИТ, по нашему мнению, является приверженность значительной части оториноларингологов постулату о ведущей роли микробного, преимущественно β -гемолитического стрептококка, фактора в генезе ХТ. По нашим наблюдениям, другим препятствием является относительная дороговизна лечебных аллергенов и иммуноаллергологических исследований, необходимых выполнять по ходу проведения обследования и лечение больного. И, наконец, следующей причиной, по мнению Д.И. Заболотного и соавт. [6], является не всегда корректная конкуренция между фармацевтическими фирмами. Последние диктуют лечебные технологии, и этот процесс не всегда проходит корректно.

На данном этапе изучения проблемы ХТ нет согласованного мнения в вопросе значения инфекционной и неинфекционной аллергии в патогенезе и клиническом течении болезни, вследствие чего нет однозначного ответа на вопрос об оптимальной тактике консервативного лечения таких больных.

До сих пор не исследованным остается весьма актуальный вопрос об удельном весе различных форм аллергии в патогенезе ХТ. Углубленное изучение вопроса о влиянии АСИТ на микробную колонизацию миндалин, бактериальные биопленки и на характер возможных изменений в спектре микрофлоры, вегетирующей как интралакунарно, так и внутриклеточно у больных, страдающих ХТ, дали бы врачам ценную информацию для использования в практических целях.

Литература

- Вершигора А.Е. Иммунобиология небных миндалин. Киев, 1978. 180 с.
- Гаджимирзаев Г.А. Аллергический ринит и бронхиальная астма. Клинико-патогенетическая взаимосвязь. Махачкала: Юпитер, 2014. 230 с.
- Гаджимирзаев Г.А., Гамзатова А.А., Гогурчунов М.-Р. И. Лечение хронического тонзиллита компенсированной формы с атопическим компонентом с включением в программу терапии рибомунилы // Российская оториноларингология. 2007. №5 (Приложение). С. 523-527.
- Гаджимирзаев Г.А., Гамзатова А.А., Гаджимирзаева Р.Г. Аллергические риниты у детей и взрослых. Махачкала: Юпитер, 2012. 312 с.
- Гаджимирзаев Г.А. Ринобронхопульмональный синдром. Махачкала: Юпитер, 1998. 154 с.
- Заболотный Д.И., Пухлик Б.М., Пухлик С.М., Заболотная Д.Д. Роль специфической иммунотерапии в лечении аллергического ринита // Российская ринология. 2004. № 1. С. 47-51.
- Захарова Г.П., Янов Ю.К., Шабалин В.В. Мукоцилиарная система верхних дыхательных путей. Санкт-Петербург: Диалог, 2010. 358 с.
- Извин А.А. Хронический тонзиллит и паратонзиллярный абсцесс. Тюмень, 2015. 184 с.
- Каганов С.Ю. Педиатрические проблемы астмалогии. Бронхиальная астма / под ред. А.Г. Чучалина. Москва: Агар, 1997. Т. 2. С. 160-181.
- Карпищенко С.А., Лавренина Г.В., Баранская С.В. Тонзиллит и тонзиллогенные заболевания // Вестник оториноларингологии. 2016. №4. С.69-71.
- Карпищенко С.А., Свистушкин С.М. Хронический тонзиллит и ангина. Санкт-Петербург : Диалог, 2017. 262 с.
- Ковалева Л.М., Лакоткина О.Ю. Ангины у детей. Ленинград, 1981. 210 с.
- Ковалева Л.М., Ширяева К.Ф. Особенности течения синуситов у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких. Тезисы докладов IV Всероссийского съезда оториноларингологов. Горький, 1978. С. 465-467.
- Лопотко И.А., Лакоткина О.Ю. Острый и хронический тонзиллит. Ленинград, 1963. 188 с.
- Пальчун В.Т., Лучихин Л.А., Крюков А.И. Воспалительные заболевания глотки. Руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 286 с.
- Пискунов Г.З., Пискунов С.З. Клиническая ринология. Издание 3-е. Москва: Мединформагентство, 2015. 560 с.
- Плужников М.С., Лавренина Г.В., Левин М.Я., Назаров П.Г., Никитин К.А. Хронический тонзиллит. Клиника и иммунологические аспекты. Санкт-Петербург: Диалог, 2005. 222 с.
- Поволоцкий Я.Л. Латентная аденовирусная инфекция миндалин в патогенезе тонзиллитов и некоторые вопросы антиаденовирусной химиотерапии: автореф. дис ... д-ра мед. наук. Киев, 1972.
- Рязанцев С.В. Барьерная терапия – новое направление в лечении аллергического ринита // Российская оториноларингология. 2014. № 2. С. 148-153.
- Рязанцев С.В. Роль мукоактивной терапии в комплексном лечении острых и хронических синуситов // Российская оториноларингология. 2005. № 5. С.123-126.
- Трофименко С.Л., Волков А.Г. Аллергические заболевания носа и околоносовых пазух. Ростов-на-Дону: Книга, 2001. 352 с.
- Чесноков А.А. Проблема тонзиллярной патологии // Материалы I Петербургского форума оториноларингологов России. Санкт-Петербург, 2012. Т. 2. С. 349-350.
- Чистяков Г.М., Вакулин М.П., Умаров Ж.Г. Специфическая гипосенсибилизация при респираторных аллергиях у детей // Респираторные аллергии в детском возрасте. Москва, 1973. С. 119-123.
- Kallerhals N.E. Raven infect allergione Rhinopatie // HNO (Berl.). 1979. V 27, N 11. S. 368-372.
- Pitois M. Infection focale et Old // Rev. Laryng (Bordeaux). 1978. N 1-2. P.147-156.
- Tabort J., Sallois J., Morlaud P. Conduite a tenir face aux pollinoses et aux pauses pollinoses // Ann. Oto-laryng. (Paris). 1978. V. 95 (12). P. 733-746.
- Williams K.J. Unper sensitivity problems in otorhinolaryngology // Ann. otol. 1978. V. 87 (5). P. 670-674.

References

1. Vershigora A.E. Immunobiologiya nebykh mindalin [Immunobiology of the Palatine tonsils]. Kiev, 1978. 180 s.
2. Gadzhimirzaev G.A. Allergicheskij rinit i bronkhial'naya astma. Kliniko-patogeneticheskaya vzaimosvyaz' [Allergic rhinitis and bronchial asthma. Clinical and pathogenetic relationship]. Makhachkala: Yupiter, 2014. 230 s.
3. Gadzhimirzaev G.A., Gamzatova A.A., Gogurchunov M.-R. I. Lechenie khronicheskogo tonzillita kompensirovannoj formy s atopicheskim komponentom s vklucheniem v programmu terapii ribomunila [Treatment of chronic tonsillitis of a compensated form with an atopic component with the inclusion of ribomunil in the therapy program] // Rossijskaya otorinolaringologiya. 2007. №5 (Prilozhenie). S. 523-527.
4. Gadzhimirzaev G.A., Gamzatova A.A., Gadzhimirzaeva R.G. Allergicheskie rinity u detej i vzroslykh [Allergic rhinitis in children and adults]. Makhachkala: YUputer, 2012. 312 s.
5. Gadzhimirzaev G.A. Rinobronhopul'monal'nyj sindrom [Rhinobronchopulmonary syndrome]. Makhachkala: YUputer, 1998. 154 s.
6. Zabolotnyj D.I., Pukhlik B.M., Pukhlik S.M., Zabolotnaya D.D. Rol' spetsificheskoj immunoterapii v lechenii allergicheskogo rinita [The role of specific immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis] // Rossijskaya rinologiya. 2004. №1. S. 47-51.
7. Zakharova G.P., YAnov YU.K., SHabalin V.V. Mukotsil'narnaya sistema verkhnikh dykhatel'nykh putej [Mucociliary system of the upper respiratory tract]. Sankt-Peterburg: Dialog, 2010. 358 s.
8. Izvin A.A. KHronicheskij tonzillit i paratonzillyarnyj abscess [Chronic tonsillitis and paratonsillar abscess]. Tyumen', 2015. 184 s.
9. Kaganov S.Yu. Pediatricheskie problemy astmalogii. Bronkhial'naya astma [Pediatric asthma problems. Bronchial asthma] / Pod red. A.G. CHuchalina. M.: Agar, 1997. T. 2. S. 160-181.
10. Karpishhenko S.A., Lavreneva G.V., Baranskaya S.V. Tonzillit i tonzillogennye zabolevaniya [Tonsillitis and tonsillogenic diseases] // Vestnik otorinolaringologii. 2016. №4. S.69-71.
11. Karpishhenko S.A., Svistushkin S.M. KHronicheskij tonzillit i angina [Chronic tonsillitis and tonsillitis]. SPb.: Dialog, 2017. 262 s.
12. Kovaleva L.M., Lakotkina O.Yu. Anginy u detej [Angina in children]. Leningrad, 1981. 210 s.
13. Kovaleva L.M., SHiryayeva K.F. Osobennosti techeniya sinusitov u detej s khronicheskimi nespetsificheskimi zabolevaniami legkikh [Features of the course of sinusitis in children with chronic nonspecific lung diseases]. Tezisy dokladov IV Vseros. s'ezda otorinolaringologov. Gor'kij, 1978. S. 465-467.
14. Lopotko I.A., Lakotkina O.YU. Ostryj i khronicheskij tonzillit [Acute and chronic tonsillitis]. Leningrad, 1963. 188 s.
15. Pal'chun V.T., Luchikhin L.A., Kryukov A.I. Vospalitel'nye zabolevaniya glotki [Inflammatory diseases of the pharynx]. Rukovodstvo dlya vrachej. Moskva: GEOTAR-Media, 2007. 286 s.
16. Piskunov G.Z., Piskunov S.Z. Klinicheskaya rinologiya [Clinical rhinology]. Izdanie 3-e. M.: Medinformagentstvo, 2015. 560 s.
17. Pluzhnikov M.S., Lavreneva G.V., Levin M.Ya., Nazarov P.G., Nikitin K.A. Khronicheskij tonzillit. Klinika i immunologicheskie aspekty [Chronic tonsillitis. Clinic and immunological aspects]. Sankt-Peterburg: Dialog, 2005. 222 s.
18. Povolotskij Ya.L. Latentnaya adenovirusnaya infektsiya mindalin v patogeneze tonzillitov i nekotorye voprosy antiadenovirusnoj khimioterapii [Latent adenovirus infection of the tonsils in the pathogenesis of tonsillitis and some issues of antiadenoviral chemotherapy]: avtoref. dis...dokt. med. nauk. Kiev, 1972.
19. Ryazantsev S.V. Bar'ernaya terapiya – novoe napravlenie v lechenii allergicheskogo rinita [Barrier therapy - a new direction in the treatment of allergic rhinitis] // Rossijskaya otorinolaringologiya. 2014. № 2. S. 148-153.
20. Ryazantsev S.V. Rol' mukoaktivnoj terapii v kompleksnom lechenii ostrykh i khronicheskikh sinusitov [The role of mucoactive therapy in the complex treatment of acute and chronic sinusitis] // Rossijskaya otorinolaringologiya. 2005. №5. S.123-126.
21. Trofimenko S.L., Volkov A.G. Allergicheskie zabolevaniya nosa i okolonosovykh pazukh [Allergic diseases of the nose and paranasal sinuses]. Rostov-na-Donu: Kniga, 2001. 352 s.
22. Chesnokov A.A. Problema tonzillyarnoj patologii [The problem of tonsillar pathology]. Materialy I Peterburgskogo foruma otorinolaringologov Rossii. Sankt-Peterburg, 2012. T. 2. S.349-350.
23. CHistyakov G.M., Vakulin M.P., Umarov ZH.G. Spetsificheskaya giposensibilizatsiya pri respiratornykh allergozakh u detej. Respiratornye allergozy v detskom vozraste [Specific hyposensitization in children with respiratory allergies. Respiratory allergies in childhood]. M., 1973. S. 119-123.
24. Kallerhals N.E. Raven infect allergione Rhinopatie // HNO (Berl.). 1979. V. 27, N 11. S. 368-372.
25. Pitois M. Infection focale et Old // Rev. Laryng (Bordeaux). 1978. N1-2. P.147-156.
26. Tabort J., Sallois J., Morlaud P. Conduite a tenis face aux pollinoses et aux pauses pollinoses // Ann. Otolaryng. (Paris). 1978. V. 95 (12). P. 733-746.
27. Williams K.J. Unper sensitivity problems in otorhinolaryngology // Ann. Otol. 1978. V. 87 (5). P. 670-674.

Сведения о соавторе:

Гаджимирзаева Раисат Гаджимурадовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры болезней уха, горла и носа с усовершенствованием врачей ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

E-mail: raislor@mail.ru

Тел.: +79286758817

УДК 618.25–08-06:612.13-092

Современные возможности лечения фето-фетального трансфузионного синдрома**И. М.-Б. Оздоева, Ю.А. Петров, А.Д. Купина**

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Ростов-на-Дону

Резюме

Актуальность проблемы фето-фетального трансфузионного синдрома обусловлена учащением случаев многоплодной беременности вследствие возросшего использования вспомогательных репродуктивных технологий при снижении фертильности женщин позднего репродуктивного возраста. В литературном обзоре проанализированы основные аспекты патогенеза фето-фетального трансфузионного синдрома, исходы и осложнения в процессе лечения.

Ключевые слова: фето-фетальный трансфузионный синдром, амниоредукция, лазерная коагуляция, анемии-полицитемии близнецов.

Modern opportunities for twin-to-twin transfusion syndrome treatment**I. M.-B. Ozdоеva, Yu.A. Petrov, A.D. Kupina**

FSBEI HE «Rostov State Medical University» MH RF, Rostov-on-Don

Summary

The analytical review of modern sources of scientific domestic and foreign literature, covering the issues of the peculiarities of the course of pregnancy and childbirth with the development of fetal transfusion syndrome, is carried out. The urgency of this problem is due to the increase in the frequency of multiple pregnancies as a result of a decrease in the fertility of the population and an increase in the use of assisted reproductive technologies. The review describes the data of studies devoted to the study of modern treatment options for twin-to-twin transfusion syndrome, their advantages, disadvantages and optimal timing. The article discusses the main aspects of the pathogenesis of win-to-twin, outcomes and complications during treatment.

Key words: twin-to-twin transfusion syndrome, amnioreduction, laser coagulation, twin anemia-polycythemia sequence.

В настоящее время в нашей стране актуальна проблема снижения рождаемости. С одной стороны, это обусловлено большим количеством проведения искусственного прерывания беременности. По статистическим данным, Россия входит в список стран-лидеров по частоте выполнения аборт. В год совершается более 600-800 тысяч искусственных прерываний беременности, при этом около четверти девушек относятся к возрастной группе до 25 лет, а 9% – несовершеннолетние. Вместе с тем более 50% выбирают в качестве способа прерывания незапланированной беременности острый кюретаж, который признан ВОЗ небезопасным и травматичным и не выполняется в других странах Европы [8]. Наиболее частыми его осложнениями являются острые и хронические инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза, перфорация матки, бесплодие и летальный исход, которые наблюдаются в несколько раз чаще по сравнению с другими методами искусственного прерывания беременности (медикаментозный аборт, вакуум-аспирация). Также в современном мире регистрируется тенденция увеличения возраста наступления первой беременности; в

нашей стране данный показатель составляет 30 лет, во Франции – 33 года, в США – около 38 лет [15]. Установлено, что с увеличением возраста фертильность женщин снижается. Таким образом, всё больше семей сталкиваются с проблемой бесплодия, частота в различных регионах России достигает 17-25% [9].

Выходом из данной ситуации может являться проведение экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), при котором до 20% всех беременностей – многоплодные. Частота многоплодной беременности в популяции в общем зависит от возраста наступления беременности (чем женщина старше, тем выше частота), расы (наиболее часто у негроидной расы) и генетических особенностей [14, 20].

Одним из нарушений формирования и течения многоплодной беременности является развитие фето-фетального трансфузионного синдрома (ФФТС, twin-to-twin transfusion syndrome) [38]. Это редкое нарушения, которое возникает во время беременности только у однойцевых близнецов. В норме у близнецов происходит сбалансированный обмен крови в утробе матери; однако при ФФТС один близнец всегда «отдает» кровь другому. При таком несбалансированном кровотоке близнец-донор часто оказывается подвержен развитию внутриутробных патологий и имеет высокий риск смерти до рождения [26].

Оба близнеца страдают от изменения направленности кровообращения. Донор испытывает недостаток богатой кислородом и

Для корреспонденции:

Оздоева Изабелла Махмуд-Башировна – клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

E-mail: izabella.ozdоеva97@mail.ru.

Тел.: 89281443390.

Статья поступила 15.10.2020 г., принята к печати 11.05.2021 г.

питательными веществами крови, а реципиент, наоборот, подвержен действию избыточно поступающего объема крови. В основе патогенеза лежит формирование глубоких артерио-венозных анастомозов, по которым артериальная кровь от одного плода (донора) оттекает в сосудистую венозную сеть другого плода (реципиента) [15]. При нормально протекающей монохориальной беременности в 50-100% случаев имеют место быть сосудистые поверхностные и глубокие шунты, однако кровь по ним может циркулировать в обоих направлениях, тем самым поддерживая баланс [8]. При ФФТС происходит неконтролируемый сброс крови в котиледон от одного плода, а венозный дренаж осуществляется в систему циркуляции другого. В зависимости от размера и количества данных артерио-венозных шунтов и компенсаторно-приспособительных возможностей плодов выделяют 5 степеней тяжести (стадий) ФФТС. По данной классификации, 5 стадия регистрируется при внутриутробной гибели одного или обоих плодов [13, 21].

Согласно статистическим данным, фето-фетальный трансфузионный синдром с внедрением репродуктивных технологий наблюдается до 15% случаев при всех монохориальных беременностях, однако эти данные не учитывают такое явление, как спонтанное прерывание беременности на ранних сроках [23]. Точные причины возникновения ФФТС в настоящее время еще не выяснены, однако предполагают, что основной этиологический фактор нарушения развития плацентарной ткани – увеличение артериального давления в сосудистой сети одного из плодов, что приводит к нерегулируемому открытию глубоких артерио-венозных анастомозов и слабому развитию поверхностных артерио-артериальных анастомозов [21]. Нельзя исключать и действие неблагоприятных факторов окружающей среды, генетические особенности родителей и нарушение кровообращения в матке беременной женщины.

Установлено, что фето-фетальный трансфузионный синдром сопровождается увеличением частоты развития различных акушерских и перинатальных осложнений. Так, преждевременные роды регистрируются более чем в 90% случаев, антенатальная гибель плода наблюдается у четверти беременных, перинатальная гибель – в 10-20% случаев [39]. Нуждаются в проведении искусственной вентиляции легких около 40-45% новорожденных с ФФТС, сердечная недостаточность отмечена у 15% детей. В целом, патологии развития у детей из монохориальной двойни в большинстве случаев являются не единичными и приводят к смертельному исходу. Процент летальности колеблется в пределах 70 - 100 % [6, 20]. После рождения у данных детей в 2-3 раза чаще отмечаются задержка нервно-психического развития, арахноидальные кисты, гидроцефалия, агенезия борозд, агирия, различные нарушения сердечно-сосудистой системы и выделительной функции почек, что приводит к накоплению

токсических продуктов и оказывает негативное влияние на работу центральной нервной системы (ЦНС) [11, 12, 24].

Увеличение объема циркулирующей крови у плода-реципиента ассоциировано с формированием гипертрофической кардиомиопатии с недостаточной сократительной функцией, что приводит к нарушению кровообращения в большом и малом кругах и, как следствие, к инфарктам, тромбоэмболии, отеку легких, гепатомегалии, спленомегалии, асцит, гидротораксу. Избыточное количество эритроцитов у реципиента в постнатальном периоде ассоциировано с высоким риском развития ядерной желтухи и энцефалопатии [8,39]. Многоводие реципиента, с одной стороны, провоцирует преждевременные роды вследствие перерастяжения маточной полости и укорочения шейки, а с другой стороны, ведет к сдавлению плода-донора и ухудшению его кровоснабжения. У донора, испытывающего нехватку кислорода и питательных веществ, формируется асимметричная форма задержки развития, сопровождающаяся кровоизлияниями головного мозга и ишемией. Его сердце не может справиться с нагрузкой и формируется сердечная недостаточность, которая усугубляет нарушение питания тканей, вызванное хронической анемией [40].

Таким образом, фето-фетальный трансфузионный синдром сопряжен с высоким риском развития различных акушерских и перинатальных осложнений и высокой частотой смертельных исходов. Проведение своевременного и правильно выбранного метода лечения позволяет снизить показатели смертности и повысить выживаемость на 65-90%. Среди современных способов лечения ФФТС выделяют: амниоредукцию, лазерную коагуляцию патологических сосудистых шунтов, септостомию (уже не используется) и селективную эктаназию одного из плодов [9].

Диагностика фето-фетального трансфузионного синдрома не вызывает сложностей и осуществляется при помощи ультразвукового исследования (УЗИ) [1]. Необходимо отметить, что ФФТС может развиваться на любом сроке гестации, однако наибольшую опасность он представляет в ранний период беременности, когда роды невозможны. Женщины могут предъявлять различные жалобы, связанные с избытком околоплодных вод близнеца-реципиента: одышка, чувство стеснения в животе или быстрое увеличение объема живота, увеличение веса за короткий промежуток времени, преждевременные схватки [12, 25].

Дородовое ведение беременных с ФФТС заключается в частом мониторинге детей с помощью УЗИ с высоким разрешением и эхокардиографии плодов. Эти неинвазивные способы позволяют измерить количество околоплодных вод, характер кровотока и тяжесть состояния обоих плодов. Своевременная диагностика является ключевым моментом в

сохранении жизни и здоровья детей. Метод лечения определяется в соответствии с гестационным возрастом и стадией ФФТС на момент постановки диагноза [25]. Консервативное лечение и выжидательная тактика, включающая ультразвуковой контроль, рекомендуются при ФФТС 1 стадии (на УЗИ виден дисбаланс околоплодных вод близнецов, мочевого пузыря близнеца-донора визуализируется, что указывает на то, что плод получает с кровью достаточное количество питательных веществ и жидкости для образования мочи). Всем женщинам с многоплодной беременностью рекомендуется проходить наблюдение с УЗИ каждые 2 недели, начиная с 16 недели гестации и дальнейшим увеличением частоты УЗИ в последнем триместре, что позволит вовремя поставить диагноз фето-фетальной гемотрансфузии, выбрать правильную тактику лечения и не допустить летального исхода [1, 26]. По данным статистики, сохранение жизни близнецов на первой стадии по Quintero при выборе выжидательной тактики составляет порядка 80-86% [17].

Начиная со 2 стадии по Quintero, когда при ультразвуковом исследовании, помимо дисбаланса околоплодных вод, не визуализируется мочевого пузыря близнеца-донора, что указывает на серьезные нарушения кровообращения и отсутствие возможности выработки мочи одним из плодов, необходимо инвазивное вмешательство [35]. На 3 стадии наблюдаются выраженные гемодинамические нарушения, о чем свидетельствуют обнаруживаемые при доплеровском исследовании аномалии в пупочной артерии, вене или венозном протоке. На четвертой стадии добавляются признаки сердечной недостаточности у близнеца-реципиента (водянка плода). Последняя стадия регистрируется при внутриутробной смерти одного или обоих близнецов. Хотя несоответствие внутриутробного роста часто сопровождается ФФТС, это не является диагностическим критерием [12, 35].

Кроме того, данное состояние следует дифференцировать от анемии/полицитемии близнецов (Twin Anemia-Polycythemia Sequence, TAPS). Последнее вызвано системным переливанием крови через крошечные анастомозы, что становится причиной анемии у одного близнеца и полицитемии у другого. TAPS может возникать спонтанно (примерно у 3-5% монохориальных близнецов), однако чаще он возникает как осложнение неполной лазерной коагуляции с пропущенными мелкими анастомозами [6, 32]. Лазер можно использовать для дихорионизации плаценты в случае развития TAPS, а также при задержке внутриутробного роста и развития, однако клинически эффективность этого метода еще не доказана [3]. Как и при ФФТС, в основе патогенеза лежит аномалия сосудистых анастомозов плаценты, однако в случае TAPS скорость гемотрансфузии низкая и, следовательно, развивается постепенное несоответствие содержания гемоглобина и эритроцитов у плодов без гормонального или ликворного дисбаланса и

формирование анемии у одного близнеца и полицитемии у другого [36].

При тяжелой декомпенсации ФФТС рекомендовано проведение лазерной коагуляции анастомозов плаценты под контролем ультразвуковых датчиков. В настоящее время данный метод признан самым эффективным, он также позволяет разрушить порочный круг патогенеза фето-фетальной трансфузии [14].

Показания к использованию данного метода определяются степенью тяжести нарушений и включают в себя:

1) патологическое избыточное накопление околоплодной жидкости по данным УЗИ у плода-реципиента (депо амниотической жидкости более 8 см до 20 недели гестации и более 10 см после 20 недели);

2) появление признаков «stuck twin» («застывший близнец» или «признак прилипания»), возникающих при отсутствии амниотической жидкости или критическом её снижении у близнеца-донора (депо околоплодной жидкости менее 2 см);

3) срок гестации от 16 до 25 недель в сочетании с признаками жизнеспособности близнецов [5, 10].

Целью эндоскопического оперативного вмешательства является коагуляция патологических анастомозов плаценты. В исследованиях показано, что фетоскопическая лазерная коагуляция позволяет добиться сохранения жизни и здоровья матери и плодов [1]. Проведение данного вмешательства позволяет снизить смертность в несколько раз и повысить уровень выживаемости до 66-70%. При этом лазерная коагуляция уменьшает риск нарушений центральной нервной системы. По данным наблюдений установлено, что поражение ЦНС регистрируются только у 3-10% детей в течение полугода после рождения. Также было отмечено уменьшение частоты различных акушерских осложнений: самопроизвольное прерывание беременности наблюдалось в 7-20% случаев, а преждевременный разрыв плодных оболочек встречался в 4-30% случаев [26].

Одним из осложнений данного вмешательства является развитие анемии/полицитемии близнецов. Клинические проявления TAPS регистрируются в среднем через 1-5 недель после проведения операции до 30% случаев [30]. Использование новой лазерной технологии позволяет свести к минимуму риск остаточных анастомозов, которые являются причиной рецидивов ФФТС или развития TAPS [37]. Этот способ лазерной хирургии был назван «техникой Соломона» в честь библейской истории о царе Соломоне, который, чтобы определить, какая из двух женщин была настоящей матерью, предложил разрезать ребенка пополам, после чего истинная мать умоляла пощадить ребенка и передать его своей сопернице. Эта модификация селективной лазерной техники, в которой с помощью лазера проводится линия от одного края плаценты к другому, следуя сосудистому экватору, при этом

соединяя анастомозы, которые были первоначально коагулированы с использованием селективной техники [28]. Данный метод позволяет добиться функциональной «дихорионизации» плаценты. Рандомизированное контролируемое исследование, сравнивающее стандартное селективное лазерное лечение с техникой Соломона, показало значительное снижение пост-лазерных TAPS и рецидивов TTTS с 16% и 7% при использовании селективной техники до 3% и 1% при использовании техники Соломона соответственно [36]. В другом исследовании также показано, что методика Соломона действительно снижает риск остаточных анастомозов, но они все же могут возникать. Таким образом, авторы подчеркивают, что тщательное наблюдение за беременностью остается важным и после применения данной методики лечения [28, 36].

Другими негативными последствиями лазерной коагуляции могут быть отслойка амниотической оболочки, возникающая в месте пункции и приводящая к созданию полости между маточной стенкой и мембраной, которая регистрируется в 5% случаев; разрыв межамниотической мембраны, который часто ошибочно воспринимается как улучшение, так как происходит равномерное распределение околоплодных вод [16, 18]. Это состояние опасно вследствие развития псевдомоноамниотической двойни, что сопровождается высоким риском обвития пуповины [4, 30]. Также из остатков межамниотической мембраны могут образовываться амниотические перетяжки, которые могут стать причиной внутриутробных пороков развития, дефектов конечностей и летального исхода [21]. В редких случаях может потребоваться повторное оперативное вмешательство с целью внутриутробного иссечения перетяжки. Другим возможным осложнением является развитие «синдрома зеркала», который развивается преимущественно на 4 стадии. Он сопровождается развитием генерализованного полисерозита у беременной женщины в сочетании с отеком у плода [15]. Данное состояние необходимо дифференцировать от преэклампсии, так как клиническая картина этих состояний схожа: отеки, повышение артериального давления, анемия, отек легких, протеинурия. Развитие «синдрома зеркала» представляет большую опасность для жизни и здоровья матери и детей, однако в случае проведения экстренного прерывания беременности клинические проявления быстро регрессируют [4].

После 25 недели гестации используется амниоредукция. При данном вмешательстве используется тонкая игла, с помощью которой удаляется избыток околоплодных вод близнец-реципиента. Эта процедура снижает риск разрыва плодных оболочек и преждевременных родов, а также позволяет временно уменьшить давление на пуповину. Амниоредукция не воздействует на причину ФФТС и в ряде случаев вследствие повторного скопления жидкости требует повторения. С каждой процедурой увеличивается

риск кровотечения, инфицирования и повреждения плодных оболочек. Амниоредукция в основном используется при нетяжелых формах ФФТС с целью увеличения гестационного возраста плодов. Также данный метод применим на 1 стадии ФФТС [2, 38].

На ранних сроках беременности возможно рассмотреть еще один способ лечения – коагуляцию пуповины. Данный метод состоит в прекращении питания одного из плодов с целью сохранения жизни и здоровья другого. Однако коагуляция пуповины может быть выполнена только на ранних этапах гестации в отсутствие серьезных осложнений [7, 26, 35].

Таким образом, современные возможности лечения фето-фетального трансфузионного синдрома позволяют значительно увеличить шанс выживания обоих плодов. Своевременное и точное проведение диагностических мероприятий и выбор оптимального способа лечения с учетом тяжести нарушений компенсаторных реакций и срока гестации помогут сохранить жизнь и здоровье детей, а также минимизировать возможные осложнения. Долгосрочный исход для выживших близнецов зависит от степени сердечной недостаточности, имевшей место до вмешательства. Большинство из них выздоравливают в послеродовом периоде так же, как и другие младенцы, рожденные в том же гестационном возрасте. Однако в дальнейшем им необходимо тщательное наблюдения педиатра, детского кардиолога и невролога для своевременной коррекции возможных нарушений.

Литература

1. Костюков К.В., Гладкова К.А. Диагностика фето-фетального трансфузионного синдрома, синдрома анемии-полицитемии при монохориальной многоплодной беременности // Акушерство и гинекология. 2016. № 1. С. 10-15.
2. Михайлов А.В., Романовский А.Н., Каштанова Т.А. Применение амниоредукции при фето-фетальном трансфузионном синдроме I стадии // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2017. Т. 57(1). С. 82-84.
3. Михайлов А.В., Романовский А.Н., Каштанова Т.А., Новикова А.В. Опыт применения лазерной коагуляции сосудистых анастомозов плаценты при фето-фетальном трансфузионном синдроме // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2016. № 3. С. 48-49.
4. Михайлов А.В., Романовский А.Н., Каштанова Т.А. Специфические осложнения монохориального многоплодия – фето-фетальный трансфузионный синдром и синдром анемии-полицитемии // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. 2017. № 2. С. 18-20.
5. Михайлов А.В., Романовский А.Н., Кузнецов А.А., Каштанова Т.А., Шлыкова А.В., Кянксеп И.В., Мовчан В.Е. Основные осложнения операции фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов плаценты при фето-фетальном трансфузионном синдроме // Таврический медико-биологический вестник. 2018. № 2-2. С. 189-194.
6. Некрасова Е.С. Дифференциальная диагностика фето-фетального трансфузионного синдрома:

- методология и разбор клинических случаев // Журнал акушерства и женских болезней. 2017. Т. 66. № 1. С.72–76.
7. Овсянников Ф.А., Романовский А.Н. Современные подходы к лечению фето-фетального трансфузионного синдрома // Трансляционная медицина. 2017. № 4. С. 36–40.
 8. Петров Ю.А. Здоровье семьи – здоровье нации. Москва: Медицинская книга. 2020. 320 с.
 9. Петров Ю.А., Арндт И.Г., Купина А.Д., Березовская К.Е. Влияние фето-фетального трансфузионного синдрома на развитие сердечно-сосудистой системы // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2019. № 1. С. 155–160.
 10. Akkermans J., Peeters S.H., Klumper F.J., et al. Twenty-five years of fetoscopic laser coagulation in twin-twin transfusion syndrome: a systematic review // Fetal Diagn Ther. 2015. V. 38(4). P. 241–253.
 11. Ascherl R., Sorge I., Thome U., et al. Severe gyration and migration disorder in fetofetal transfusion syndrome: two case reports and a review of the literature on the neurological outcome of children with lesions on neuroimaging // Child's Nerv Syst. 2018. V. 34(1). P. 55–163.
 12. Chang Y.L., Chao A.S., Chang S.D. Outcome of twin-twin transfusion syndrome treated by laser therapy in Taiwan's single center: Role of Quintero staging system // Taiwan. J. Obstet. Gynecol. 2016. V. 55(5). P. 700–704.
 13. Djaafri F., Stirnemann J., Mediouni I., et al. Twin-twin transfusion syndrome - what we have learned from clinical trials // Semin Fetal Neonatal Med. 2017. V. 22(6). P. 367–375.
 14. Gardiner H.M., Matsui H., Roughton M., Greenwald S.E., Diemert A., Taylor M.J.O. Cardiac function in 10-year-old twins following different fetal therapies for twin-twin transfusion syndrome // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2014. № 43. P. 652–657.
 15. Gijtenbeek M., Shirzada M.R., Ten Harkel A.D.J., et al. Congenital heart defects in monochorionic twins: a systematic review and meta-analysis // J Clin Med. 2019. V. 8(6). 902.
 16. Glennon C.L., Shemer S.A., Palma-Dias R., et al. The history of treatment of twin-to-twin transfusion syndrome // Twin Res Human Genet. 2016. V.19 (3). P.168–174.
 17. Hecher K., Gardiner H.M., Diemert A., et al. Long-term outcomes for monochorionic twins after laser therapy in twin-to-twin transfusion syndrome // Lancet Child Adolesc Health. 2018. V. 2(7). P. 525–535.
 18. Khalil A., Cooper E., Townsend R., et al. Evolution of stage 1 Twin-to-Twin Transfusion Syndrome (TTTS): systematic review and meta-analysis // Twin Res Human Genet. 2016. V.19 (3). P. 207–216.
 19. Kontopoulos E., Chmait R.H., Quintero R.A. Twin-to-twin transfusion syndrome: definition, staging, and ultrasound assessment // Twin Res Hum Genet. 2016. V.19. P.175–183.
 20. Korsakissok M., Groussolles M., Dicky O., et al. Mortality, morbidity and 2-years neurodevelopmental prognosis of twin to twin transfusion syndrome after fetoscopic laser therapy: a prospective, 58 patients cohort study // J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2018. V. 47(10). P. 555–560.
 21. Lewi L., Deprest J., Hecher K. The vascular anastomoses in monochorionic twin pregnancies and their clinical consequences // Am. J. Obstet Gynecol. 2013. V. 208 (1). P.19–30.
 22. Malshe A., Snowise S., Mann L.K. et al. Preterm delivery after fetoscopic laser surgery for twin-twin transfusion syndrome: etiology and risk factors // Ultrasound Obstetrics Gynecol. 2017. V. 49(5). P. 612–616.
 23. Manning N., Archer N. Cardiac manifestations of twin-to-twin transfusion syndrome // Twin Res Human Genet. 2016. V. 19 (3). P. 246–254.
 24. McIntosh J., Meriki N., Joshi A., et al. Long term developmental outcomes of pre-school age children following laser surgery for twin-to-twin transfusion syndrome // Early Hum. Dev. 2014. V. 90 (12). P. 837–842.
 25. Nicholas L., Fischbein R., Falletta L., Baughman K, Twin-Twin Transfusion Syndrome and Maternal Symptomatology—An Exploratory Analysis of Patient Experiences When Reporting Complaints // J. Patient Exp. 2018. V. 5 (2). P. 134–139.
 26. Roberts D., Neilson J.P., Kilby M.D. et al. Interventions for the treatment of twin-twin transfusion syndrome // Cochrane Database Syst Rev. 2014. V. 30 (1).
 27. Rossi A.C., D'Addario V. Survival outcomes of twin-twin transfusion syndrome stage I: a systematic review of literature // Am. J. Perinatol. 2013. V. 30 (1). P. 5–10.
 28. Slaghekke F., Lewi L., Middeldorp J.M., et al. Residual anastomoses in twin-twin transfusion syndrome after laser: the Solomon randomized trial // Am. J. Obstet Gynecol. 2014. V. 211 (3). P. 285. e1-7.
 29. Slaghekke F., Lopriore E., Lewi L., et al. Fetoscopic laser coagulation of the vascular equator versus selective coagulation for twin-to-twin transfusion syndrome: an open-label randomised controlled trial // Lancet. 2014. V. 383 (9935). P. 2144–2151.
 30. Spruijt M.S., Lopriore E., Steggerda S.J., Slaghekke F., Van Klink J.M.M. Twin-twin transfusion syndrome in the era of fetoscopic laser surgery: antenatal management, neonatal outcome and beyond // Expert. Review of Hematology. 2020. V. 13 (3). P. 259–267.
 31. Spruijt M.S., Lopriore E., Tan R., et al. Long-term neurodevelopmental outcome in twin-to-twin transfusion syndrome: is there still room for improvement? // J. Clin. Med. 2019. V. 8(8). P. 1226.
 32. Stirnemann J., Chalouhi G., Essaoui M. et al. Fetal brain imaging following laser surgery in twin-to-twin surgery // BJOG. 2018. V.125 (9). P. 1186–1191.
 33. Sueters M., Oepkes D. Diagnosis of twin-to-twin transfusion syndrome, selective fetal growth restriction, twin anaemia-polycythaemia sequence, and twin reversed arterial perfusion sequence // Best Pract Res Clin Obstetrics Gynaecol. 2014. V. 28 (2). P. 215–226
 34. Tollenaar L.S., Slaghekke F., Middeldorp J.M. et al. Twin anemia polycythemia sequence: current views on pathogenesis, diagnostic criteria, perinatal management, and outcome // Twin Res Human Genet. 2016. V. 19(3). P. 222–233.
 35. Tollenaar L.S., Slaghekke F., Middeldorp J.M. et al. Twin anemia polycythemia sequence: current views on pathogenesis, diagnostic criteria, perinatal management, and outcome // Twin Res Human Genet. 2016. V. 19(3). P. 222–233.
 36. Tollenaar L.S.A., Lopriore E., Middeldorp J.M. et al. Improved prediction of twin anemia-polycythemia sequence by delta middle cerebral artery peak systolic velocity: new antenatal classification system // Ultrasound Obstetrics Gynecol. 2019. V. 53(6). P. 788–793.
 37. Tosello B., Blanc J., Haumonte J.B. et al. Short and medium-term outcomes of live-born twins after fetoscopic laser therapy for twin-twin transfusion syndrome // J. Perinat Med. 2014. V. 42 (1). P. 99–105.
 38. van Klink J.M., Koopman H.M., van Zwet E.W. et al. Improvement in neurodevelopmental outcome in survivors of twin-twin transfusion syndrome treated with laser surgery // Am. J. Obstet Gynecol. 2014. V. 210(6). P. 540.
 39. Verbeek L., Slaghekke F., Sueters M., et al. Hematological disorders at birth in complicated

monochorionic twins // *Expert Rev Hematol.* 2017. V. 10 (6). P. 525–532.

40. Wohlmuth C., Boudreaux D., Moise K.J. Jr. et al. Cardiac pathophysiology in twin-twin transfusion syndrome: new insights into its evolution // *Ultrasound Obstetrics Gynecol.* 2018. V. 51(3). P. 341–348.

References

- Kostyukov K.V., Gladkova K.A. Diagnostika fetofetal'nogo transfuzionnogo sindroma, sindroma anemii-politsitemii pri monokhorial'noy mnogoplodnoy beremennosti [Diagnostics of fetal-fetal transfusion syndrome, anemia-polycythemia syndrome in monochorionic multiple pregnancy] // *Akusherstvo i ginekologiya.* 2016. № 1. S. 10-15.
- Mikhaylov A.V., Romanovskiy A.N., Kashtanova T.A. Primeneniye amnioreduksii pri fetofetal'nom transfuzionnom sindrome I stadia [Application of amnioreduction in stage I fetal transfusion syndrome] // *Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii.* 2017. T. 57(1). S. 82-84.
- Mikhaylov A.V., Romanovskiy A.N., Kashtanova T.A., Novikova A.V. Opyt primeneniya lazernoy koagulyatsii sosudistykh anastomozov platsenty pri fetofetal'nom transfuzionnom sindrome [Experience of using laser coagulation of vascular anastomoses of the placenta in fetal-fetal transfusion syndrome] // *Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii.* 2016. № 3. S. 48-49.
- Mikhaylov A.V., Romanovskiy A.N., Kashtanova T.A. Spetsificheskiye oslozhneniya monokhorial'nogo mnogoploidiya – fetofetal'nyy transfuzionnyy sindrom i sindrom anemii-politsitemii [Specific complications of monochorionic multiple pregnancy - fetal-fetal transfusion syndrome and anemia-polycythemia syndrome] // *Akusherstvo i ginekologiya Sankt-Peterburga.* 2017. № 2. S. 18-20.
- Mikhaylov A.V., Romanovskiy A.N., Kuznetsov A.A., Kashtanova T.A., Shlykova A.V., Kyanksep I.V., Movchan V.Ye. Osnovnyye oslozhneniya operatsii fetoskopicheskoy lazernoy koagulyatsii anastomozov platsenty pri fetofetal'nom transfuzionnom sindrome [The main complications of the operation of fetoscopic laser coagulation of placental anastomoses in fetal transfusion syndrome] // *Tavricheskiy mediko-biologicheskiy vestnik.* 2018. № 2-2. C.189-194.
- Nekrasova Ye.S. Differentsial'naya diagnostika fetofetal'nogo transfuzionnogo sindroma: metodologiya i razbor klinicheskikh sluchayev [Differential diagnosis of fetal-fetal transfusion syndrome: methodology and analysis of clinical cases] // *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney.* 2017. T. 66. № 1. S.72–76.
- Ovsyannikov F.A., Romanovskiy A.N. Sovremennyye podkhody k lecheniyu fetofetal'nogo transfuzionnogo sindroma [Modern approaches to the treatment of fetal-fetal transfusion syndrome] // *Translyatsionnaya meditsina.* 2017. № 4. S. 36-40.
- Petrov Yu.A. Zdorov'ye sem'i – zdorov'ye natsii [The health of the family is the health of the nation]. Moskva: Meditsinskaya kniga. 2020. 320 s.
- Petrov Yu.A., Arndt I.G., Kupina A.D., Berezovskaya K.Ye. Vliyaniye fetofetal'nogo transfuzionnogo sindroma na razvitiye serdechno-sosudistoy sistemy [Influence of fetofetal transfusion syndrome on the development of the cardiovascular system] // *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy.* 2019. № 1. S. 155-160.
- Akkermans J., Peeters S.H., Klumper F.J., et al. Twenty-five years of fetoscopic laser coagulation in twin-twin transfusion syndrome: a systematic review // *Fetal Diagn Ther.* 2015. V. 38(4). P. 241–253.
- Ascherl R., Sorge I., Thome U., et al. Severe gyration and migration disorder in fetofetal transfusion syndrome: two case reports and a review of the literature on the neurological outcome of children with lesions on neuroimaging // *Child's Nerv Syst.* 2018. V. 34(1). P. 55–163.
- Chang Y.L., Chao A.S., Chang S.D. Outcome of twin-twin transfusion syndrome treated by laser therapy in Taiwan's single center: Role of Quintero staging system // *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 2016. V. 55(5). P. 700-704.
- Djaafri F., Stirnemann J., Mediouni I., et al. Twin-twin transfusion syndrome - what we have learned from clinical trials // *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017. V. 22(6). P. 367–375.
- Gardiner H.M., Matsui H., Roughton M., Greenwald S.E., Diemert A., Taylor M.J.O. Cardiac function in 10-year-old twins following different fetal therapies for twin-twin transfusion syndrome // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2014. N 43. P. 652–657.
- Gijtenbeek M., Shirzada M.R., Ten Harkel A.D. et al. Congenital heart defects in monochorionic twins: a systematic review and meta-analysis // *J Clin Med.* 2019. V. 8(6). 902.
- Glennon C.L., Shemer S.A., Palma-Dias R., et al. The history of treatment of twin-to-twin transfusion syndrome // *Twin Res Human Genet.* 2016. V.19 (3). P.168–174.
- Hecher K., Gardiner H.M., Diemert A., et al. Long-term outcomes for monochorionic twins after laser therapy in twin-to-twin transfusion syndrome // *Lancet Child Adolesc Health.* 2018. V. 2(7). P. 525–535.
- Khalil A., Cooper E., Townsend R., et al. Evolution of stage 1 Twin-to-Twin Transfusion Syndrome (TTTS): systematic review and meta-analysis // *Twin Res Human Genet.* 2016. V.19 (3). P. 207–216.
- Kontopoulos E., Chmait R.H., Quintero R.A. Twin-to-twin transfusion syndrome: definition, staging, and ultrasound assessment // *Twin Res Hum. Genet.* 2016. V.19. P. 175–183.
- Korsakissok M., Groussolles M., Dicky O., et al. Mortality, morbidity and 2-years neurodevelopmental prognosis of twin to twin transfusion syndrome after fetoscopic laser therapy: a prospective, 58 patients cohort study // *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2018. V. 47(10). P. 555–560.
- Lewi L., Deprest J., Hecher K. The vascular anastomoses in monochorionic twin pregnancies and their clinical consequences // *Am. J. Obstet Gynecol.* 2013. V. 208 (1). P.19–30.
- Malshe A., Snowise S., Mann L.K. et al. Preterm delivery after fetoscopic laser surgery for twin-twin transfusion syndrome: etiology and risk factors // *Ultrasound Obstetrics Gynecol.* 2017. V. 49(5). P. 612–616.
- Manning N., Archer N. Cardiac manifestations of twin-to-twin transfusion syndrome // *Twin Res Human Genet.* 2016. V. 19 (3). P. 246–254.
- McIntosh J., Meriki N., Joshi A., et al. Long term developmental outcomes of pre-school age children following laser surgery for twin-to-twin transfusion syndrome // *Early Hum. Dev.* 2014. V. 90 (12). P. 837–842.
- Nicholas L., Fischbein R., Falletta L., Baughman K, Twin-Twin Transfusion Syndrome and Maternal Symptomatology—An Exploratory Analysis of Patient Experiences When Reporting Complaints // *J. Patient Exp.* 2018. V. 5 (2). P. 134–139.
- Roberts D., Neilson J.P., Kilby M.D. et al. Interventions for the treatment of twin-twin transfusion syndrome // *Cochrane Database Syst Rev.* 2014. V. 30 (1).
- Rossi A.C., D'Addario V. Survival outcomes of twin-twin transfusion syndrome stage I: a systematic review of literature // *Am. J. Perinatol.* 2013. V. 30 (1). P. 5–10.

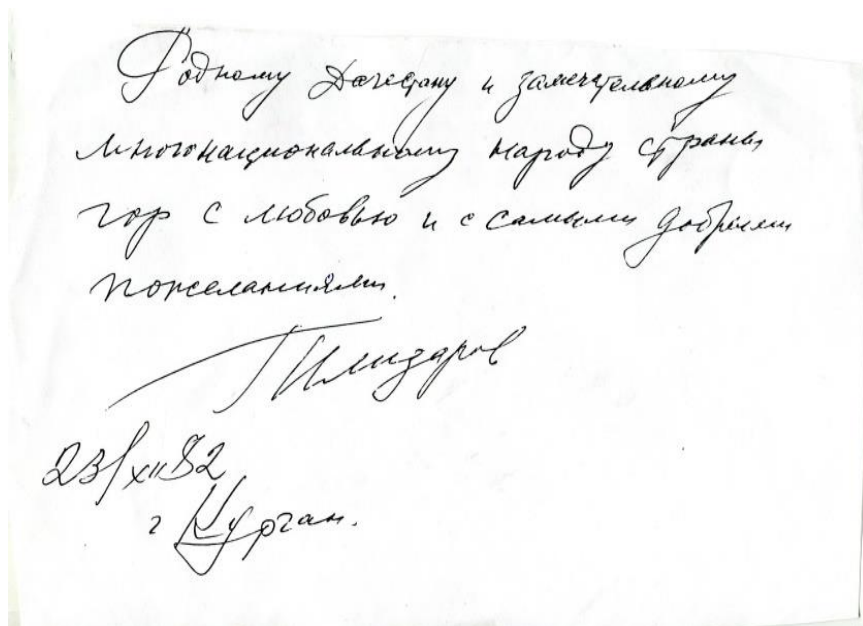
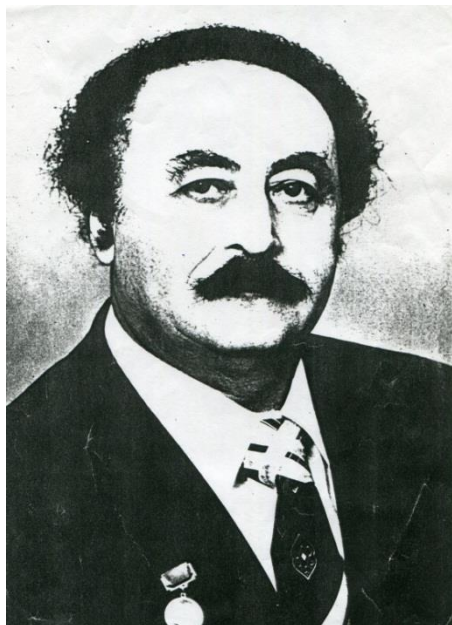
28. Slaghekke F., Lewi L., Middeldorp J.M., et al. Residual anastomoses in twin-twin transfusion syndrome after laser: the Solomon randomized trial // *Am. J. Obstet Gynecol.* 2014. V. 211 (3). P. 285. e1-7.
29. Slaghekke F., Lopriore E., Lewi L., et al. Fetoscopic laser coagulation of the vascular equator versus selective coagulation for twin-to-twin transfusion syndrome: an open-label randomised controlled trial // *Lancet.* 2014. V. 383 (9935). P. 2144–2151.
30. Spruijt M.S., Lopriore E., Steggerda S.J., Slaghekke F., Van Klink J.M.M. Twin-twin transfusion syndrome in the era of fetoscopic laser surgery: antenatal management, neonatal outcome and beyond // *Expert. Review of Hematology.* 2020. V. 13 (3). P. 259-267.
31. Spruijt M.S., Lopriore E., Tan R. et al. Long-term neurodevelopmental outcome in twin-to-twin transfusion syndrome: is there still room for improvement? // *J. Clin. Med.* 2019. V. 8(8). P. 1226.
32. Stirnemann J., Chalouhi G., Essaoui M. et al. Fetal brain imaging following laser surgery in twin-to-twin surgery // *BJOG.* 2018. V.125 (9). P. 1186–1191.
33. Sueters M., Oepkes D. Diagnosis of twin-to-twin transfusion syndrome, selective fetal growth restriction, twin anaemia-polycythaemia sequence, and twin reversed arterial perfusion sequence // *Best Pract Res Clin Obstetrics Gynaecol.* 2014. V. 28 (2). P. 215–226
34. Tollenaar L.S., Slaghekke F., Middeldorp J.M. et al. Twin anemia polycythemia sequence: current views on pathogenesis, diagnostic criteria, perinatal management, and outcome // *Twin Res Human Genet.* 2016. V. 19(3). P. 222–233.
35. Tollenaar L.S., Slaghekke F., Middeldorp J.M. et al. Twin anemia polycythemia sequence: current views on pathogenesis, diagnostic criteria, perinatal management, and outcome // *Twin Res Human Genet.* 2016. V. 19(3). P. 222–233.
36. Tollenaar L.S.A., Lopriore E., Middeldorp J.M. et al. Improved prediction of twin anemia-polycythemia sequence by delta middle cerebral artery peak systolic velocity: new antenatal classification system // *Ultrasound Obstetrics Gynecol.* 2019. V. 53(6). P. 788–793.
37. Tosello B., Blanc J., Haumonte J.B. et al. Short and medium-term outcomes of live-born twins after fetoscopic laser therapy for twin-twin transfusion syndrome // *J. Perinat Med.* 2014 . V. 42 (1). P. 99–105.
38. Van Klink J.M., Koopman H.M., Van Zwet E.W. et al. Improvement in neurodevelopmental outcome in survivors of twin-twin transfusion syndrome treated with laser surgery // *Am. J. Obstet Gynecol.* 2014. V. 210(6). P. 540.
39. Verbeek L., Slaghekke F., Sueters M., et al. Hematological disorders at birth in complicated monochorionic twins // *Expert Rev Hematol.* 2017. V. 10 (6). P. 525–532.
40. Wohlmuth C., Boudreaux D., Moise K.J .Jr. et al. Cardiac pathophysiology in twin-twin transfusion syndrome: new insights into its evolution // *Ultrasound Obstetrics Gynecol.* 2018. V. 51(3). P. 341–348.

Сведения о соавторах:

Петров Юрий Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ.
E-mail: mr_doktorpetrov@mail.ru.
Тел.: 89282797575.

Купина Анастасия Дмитриевна – клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ.
E-mail: anastasya1997@bk.ru.
Тел.: 89518268150.

Слово о гениальном враче и ученом Гаврииле Абрамовиче Илизарове



Это краткое повествование о судьбе и деятельности профессора Г.А.Илизарова – академика РАН, члена-корреспондента АН СССР, кавалера трех орденов Ленина, Героя Социалистического Труда, заслуженного врача РСФСР, заслуженного деятеля науки РСФСР, заслуженного изобретателя СССР, почетного профессора нескольких иностранных академий и университетов.

Родился Гавриил Илизаров 15 июня 1921 г. в деревне Беловежа Белостокского воеводства Польской республики. Он был шестым ребенком в многодетной семье. В 1939-1946 гг. деревня Беловежа вошла в состав Брестской области Белорусской ССР. Когда ему исполнилось 7 лет семья переехала на родину отца – в с. Кусары Азербайджанской ССР. С детства он усвоил крестьянский труд: пас скот, косил и традиционно помогал родителям по хозяйству. В школу пошел в 11-летнем возрасте, но сумел сдать постепенно все предметы и стать за год учеником 5 класса, что подчёркивает его врождённую одарённость. Врачом стать (по его рассказу) подвигло его то, что в детстве он отравился зелёными грушами и фельдшер, который его вылечил, ему показался чудотворцем. Экстерном окончил школу в Буйнакске и там же продолжил учёбу в медресе.

Студентом Крымского государственного медицинского института имени И.В. Сталина он стал в 1939 году в возрасте 18 лет. В годы войны институт был эвакуирован из Симферополя в Армавир, а затем в г. Кзыл-Орда Казахской ССР. По окончании института (1944 г.) его распределили врачом в село Долговка Курганской области.

Через три года (1947 г.) Илизарова Г.А. назначили заведующим Косулским райздравотделом. В те годы больницы были переполнены ранеными и инвалидами войны. Лечение их проходило с большими трудностями и не всегда было успешным, особенно у пациентов с дефектами костей в соче-

тании с гнойными осложнениями (остеомиелитом) и трофическими изменениями конечности.

Лечить сломанные кости путем их иммобилизации пробовал ещё Гиппократ, который использовал для этого прочные кизилевые прутья. В течение многих веков после этого в травматологии были предложены сотни разных методик консервативного и хирургического лечения переломов костей, но истинно революционный взрыв произошел в травматологии и ортопедии после конструирования Г.А.Илизаровым оригинального аппарата внешней компрессии и создания им дистракционно-компрессионной системы лечения пациентов с переломами и ортопедической патологией. Вершиной этой системы стало формирование пальцев, стоп и кисти, а также удлинение конечности до 10-20-30 и даже 40-50 см после двух-трехкратной остеотомии и дистракции.

При встрече в Кургане с курсантами кафедры травматологии и ортопедии Гавриил Абрамович рассказывал, что идея об аппарате внешней фиксации ему пришла во время поездки на санях по вызову к больному. По пути он следил, чтобы хомут не давил шею коню, а оглобли удерживали и тянули сани. Тут же возникла и ассоциация с колесом велосипеда со спицами. И начались разработки и испытания конструкций с использованием в качестве кости черенков лопатки. Г.А.Илизаров рисовал хорошо, а его рукастый сосед-слесарь сконструировал по его эскизам первый аппарат, который затем был успешно применен при лечении пациента-гармониста с туберкулёзным гонитом.

Это заметили в облздраве, и Гавриила Илизарова перевели в 1950 году врачом травматологом-ортопедом в Курганскую областную больницу. 9 июня 1952 г. он уже подал заявку на свой аппарат, и только спустя два года (30 июня 1954 г.) получил авторское свидетельство на него.



В нижнем ряду в центре – профессор Илизаров Г.А.; в верхнем ряду справа – доцент Абдулхабирова М.А., слева в том же ряду – профессор Алиев А.А.

Триумф. И началось триумфальное восхождение имени и карьеры Гавриила Илизарова на мировой Олимп травматологии и ортопедии. В 1955 г. его назначили заведующим травматолого-ортопедическим отделением Курганского областного госпиталя инвалидов Великой Отечественной войны. В те же годы он совмещал работу ещё и в качестве бортирщика санитарной авиации по оказанию экстренной хирургической помощи населению сельских районов. Таким образом, Гавриил Абрамович за 10 лет врачевания приобрёл большой опыт по травматологии, ортопедии, хирургии, организации здравоохранения и изобретательству. А до этого на базе 2-й городской больницы Кургана под руководством Г.А. Илизарова была организована Проблемная лаборатория Свердловского научно-исследовательского института травматологии и ортопедии.

Через два года он представил диссертацию (я изучал этот уникальный двухтомный массивный научно-практический труд с обобщением излечения более тысячи пациентов в течение 17 лет), и диссертационный совет Пермского государственного медицинского института принял единогласное решение присвоить Гавриилу Абрамовичу ученую степень доктора медицинских наук, минуя степени кандидата наук. Верное и аргументированное решение! И через год Проблемную лабораторию Свердловского НИИТО преобразовали в филиал Ленинградского НИИТО им. Р. Л. Вредена во главе с Г.А. Илизаровым, а в 1971 г. этот филиал был наконец-то преобразован в Курганский научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической травматологии и ортопедии с назначением Гавриила Илизарова директором КНИИ-ЭКОТ. В 1987 г. КНИИЭКОТ был преобразован во Всесоюзный научный центр "Восстановительная травматология и ортопедия".

Казалось, что всё шло, как должно, без препятствия. Но новое часто встречается с косностью мышления и завистливостью коллег. Против Илизарова восстали директор ЦИТО, председатель учёного совета Минздрава СССР академик АМН СССР М. В. Волков и другие авторитетные в те годы травматологи-ортопеды, которые позволяли себе пренебрежительные отзывы об его методиках и даже о самом Илизарове, называя его шарлатаном, самоучкой, слесарем.

Всесоюзному признанию идей Илизарова способствовало то, что за него заступился Курганский обком КПСС. К этому времени ему уже удалось вылечить чемпиона Олимпийских игр по прыжкам в высоту Валерия Брумеля с посттравматическим остеомиелитом большеберцовой кости, с укорочением ноги на 3,5 см. После лечения этот легендарный атлет даже продолжал заниматься спортом. Об этом позже сняли художественный фильм и издали книгу («Не измени себе», 1980 г.).

Успешно лечился у него и гениальный композитор Дмитрий Шостакович. Проведать своего друга Шостаковича в Курган приезжает М.Л. Ростропович со своим оркестром и играет для коллектива курганских врачей. После лечения Дмитрий Шостакович написал письмо Генеральному секретарю ЦК КПСС Л.И. Брежневу. От него последовал звонок министру здравоохранения СССР, академику Б.В.Петровскому, а от него – директору ЦИТО М.В.Волкову. И вскоре состоялось двухчасовое выступление Г.А.Илизарова в Москве в переполненном конференц-зале ЦИТО. Хорошо помню это время, как после этого меня, старшего научного сотрудника ЦИТО, в составе других московских коллег направили на курсы усовершенствования в Курган к Илизарову Г.А. В Кургане Гавриил Абрамович подарил мне фотографию с добрыми пожеланиями родному Дагестану.

Всемирной славе Г.А.Илизарова способствовал также известный в мире итальянский путешественник, альпинист Карло Маури, который после того, как его вылечили в Кургане, написал книгу «Микеланджело ортопедии». Гавриила Илизарова начали приглашать с лекциями и показательными операциями во многие страны мира, издавать его книги за рубежом. В США Илизарова пригласил президент клиники «Болезни суставов» Виктор Френкель, который вместе с эмигрировавшим из СССР профессором-травматологом В.Ю.Голяховским издали двухтомник на английском языке по лечению переломов и ортопедических деформаций по методике Илизарова с качественными схемами.

Под руководством Г.А.Илизарова защищены 200 кандидатских и 50 докторских диссертаций, изданы более 30 монографий. А научные статьи в СССР и других странах с использованием аппарата и методик Илизарова были бесчисленными.

АВФ. Аппаратов для внешней фиксации (АВФ) в мире изобретено великое множество. Даже в Советском Союзе их было более 300 (Гудушаури, Калнберза, Ткаченко, Волкова-Оганесяна и др.). Даже автор этой статьи при выполнении диссертации патентовал аппарат для distraction лучезапястного сустава. Ни один из этих аппаратов не обладал таким огромным функциональным совершенством и технологической простотой, как аппарат Илизарова, ибо он имел много сотен конструктивных возможностей.

Создавалось ощущение, что возможности аппарата бесконечны как в конструктивных, так и в функциональных возможностях. Да и сегодня все новое в этой области имеет ассоциацию с аппаратом Илизарова. Кстати, Гавриил Абрамович говорил, что хочет при жизни определить возможности и пределы аппарата, изобретенного им. Из-за изобилия возможностей аппарата Илизарова его называли «детским конструктором».

В связи с 95-летием Г.А.Илизарова 2016-й год в Курганской области был объявлен Годом Илизарова.

Доцент ортопедии Техасского детского госпиталя Дэвид Подеджа сказал: «Мы применяем метод Илизарова у детишек с трёх-четырёх лет, ибо чем раньше пациент начнет получать правильное лечение, тем больше шансов скорректировать деформацию, удлинить конечности у детей. В Центре Илизарова очень много того, чему еще мы можем научить своих врачей».

Ни одним аппаратом, кроме как аппаратом Илизарова, невозможно до сих пор провести боковую distraction с дозированным растяжением фрагмента от боковой поверхности большеберцовой кости с целью формирования изящных изгибов в зоне икроножной мышцы при тонких ножках у молодых девушек. Были и бывают такие косметологические просьбы у девушек, ибо давно сказано, что «красота требует жертвенности и страдания». Широкие возможности у аппарата и для лечения пациентов с ортопедическими деформациями и наследственными патологиями конечностей. Используя аппарат, стало возможным возвращать отсутствующие пальцы, стопы и кисти. Это воспринималось журналистами, как чудо, но в основе применения аппарата были биологические закономерности.

Эффект (закон, методы) Илизарова. В аппарате Илизарова возможны компрессии и distraction, сохраняя стабильную фиксацию. На этом основании выявили «эффект Илизарова» – управление биологическими процессами (регенерация и растяжение кости, мышц, сухожилия, сосудов, нервов и кожи) при дозированной distraction (1мм в сутки). Из этого сформулировали «закон Илизарова», заключающийся в том, что напряжения и растяжения возбуждают и поддерживают генез и рост биологических тканей. Не «выскачка», а крупный ученый Г.А.Илизаров с масштабным мышлением на этой основе разработал методы лечения пациентов с переломами и заболеваниями опорно-двигательной системы. Методы Илизарова – это целая культура и философия в травматологии и ортопедии с периодически открывающимися новыми, ещё более совершенными возможностями. Г.Илизарову и его ученикам удалось создать уникальную отечественную школу травматологии и ортопедии, безоговорочно признанную мировым ортопедическим сообществом.

У Г.А. Илизарова вместе с учениками 208 изобретений (авторских свидетельств), 18 из них запатентованы в 10 странах. Всё это, безусловно, заслуживало Нобелевской премии по медицине и биологии, но руководство КПСС и Советского Союза полагало, что идеологически Ленинская премия более значимая и превосходная, нежели любая иностранная. Гавриил Илизаров был удостоен Ленинской премии в 1978 году. А в 1985 г. он был удостоен звания «Заслуженный изобретатель СССР». Этим званием удостоивались лишь очень немногие медики.

Итальянская фирма «Медикал Пласик» приобрела лицензию у СССР на право продажи аппарата Илизарова в странах Западной Европы, а также в Бразилии и Аргентине. Другая итальянская фирма ASAMI (Ассоциация по изучению аппарата и метода Илизарова) принимает решение о проведении постоянных международных курсов по обучению данному методу. Директором этих курсов единодушно утвердили Г.А. Илизарова. ASAMI создали в Испании, Франции, Бельгии, Португалии, Мексике, США и других странах мира с организацией постоянных международных курсов по обучению данному методу.

Хосни Гамал, президент Египетской Ассоциации ортопедов, президент международной АСАМИ Египта, директор центра удлинения и коррекции деформации: «Илизаровский метод единственный в мире, который помогает превратить больного пациента с недугами в здорового человека».

Руководитель Центра по удлинению и реконструкции конечностей, член СИКОТ, президент АСАМИ Сирии, профессор Гасан Салам: «Илизаров сделал несколько операций в Сирии. Наши врачи до сих пор используют аппарат Илизарова, особенно в настоящее время, в условиях войны, когда многие страдают от ранений после боевых действий».

Центр имени Г.А. Илизарова.

Г.А. Илизаров – почётный гражданин многих городов России и других стран, почётный академик и почётный член обществ травматологов-

ортопедов нескольких стран, награжден медалями, орденами, дипломами, знаками и наградами многих стран, удостоен нескольких национальных и международных премий. Кстати, Гавриил Абрамович рассказывал о самом приятном для него Международном детском ордене «Улыбка», при получении которого лауреат выпивает сок свежевыжатого лимона с улыбкой.

24 июля 1992 года в возрасте 72 лет умер самый известный врач XX века. Похоронили его в Кургане, у входа на Рябковское кладбище. Рядом с большим надгробием с именем ученого «ИЛИЗАРОВ ГАВРИИЛ АБРАМОВИЧ» установлена подставка чёрного мрамора с выгравированными словами: «Великому ученому, талантливому врачу, гениальному изобретателю, создателю аппарата и метода чрескостного остеосинтеза, академику РАН, профессору».

В 1993 году Российскому научному центру «Восстановительная травматология и ортопедия» было учреждено его имя, и ныне это Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А.Илизарова», а 9 сентября 1994 года усилиями Общественного фонда имени Г.А.Илизарова, созданного в 1993 году, перед зданием ФГБУ РНЦ «Восстановительная травматология и ортопедия» открыли величественный памятник Г.А. Илизарову. Это работа художника и скульптора Юрия Чернова. Он изобразил ученого держащим в руках свое знаменитое изобретение.

Ныне Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова является научно-медицинским учреждением мирового уровня, куда приезжают на лечение ежегодно не только тысячи пациентов с заболеваниями и травмами опорно-двигательного аппарата из многих стран мира, но также ортопеды и травматологи из 75 стран для ознакомления с богатейшим опытом курганских коллег! В Кургане издаётся оригинальный медицинский журнал «Гений ортопедии», входящий в мировой регистр высоко цитируемых журналов по ортопедии, травматологии, нейрохирургии и остеомиелиту, а также по врождённой патологии опорно-двигательной системы. В Кургане ежегодно проводятся Илизаровские чтения. Организован музей нового типа с использованием ЗД-технологии. При Центре Илизарова создан также ветеринарный подкластер. Девиз Илизаровского центра: «Здесь лечат пациентов любой патологии, любого возраста и любой страны».

В Кургане имеется и улица имени Г.А. Илизарова. В 2012 году его имя присвоено Дербентскому медицинскому колледжу, где ежегодно в сентябре проходят научно-практические конференции, посвященные памяти Г.А.Илизарова. Выпущены конверты с изображением Г.А.Илизарова.

Именем Илизарова назван и астероид в орбите Марса. В Международную энциклопедию «Кто есть кто?» включены биографии лишь трех наших соотечественников ортопедов-травматологов: Генриха Турнера (основоположника ортопедии в России),

Константина Сиваша (автора оригинального эндопротеза) и Гавриила Илизарова.

Об Илизарове написаны романы и повести, сняты фильмы («Движение», «Позовите меня, доктор», «Доктор Назаров», «Счастье вернулось в дом», «Дом отважных трусишек», «Он посвятил жизнь людям» и другие). Издавали книги о его биографии и деятельности: Нувахов Б.Ш. «Доктор Илизаров» с предисловием легендарного врача и путешественника Юрия Сенкевича – друга Г.А.Илизарова (1988 г.), Каплунов А.Г. «Неизвестный Илизаров. Штрихи к портрету» (Волгоград, 2008 г.)

Заключение. Нет сегодня в мире ни одной монографии и ни одного учебника по травматологии и ортопедии, где бы не были описаны дистракционно-компрессионные методики и функциональные возможности аппарата Илизарова. Можно прогнозировать долгое, а может и вечное сохранение в истории медицины и человечества имени Илизарова и илизаровской системы лечения пациентов с переломами, посттравматическими осложнениями, ортопедическими деформациями и заболеваниями.

Хочу завершить свое повествование о великом человеке и ученом Гаврииле Абрамовиче Илизарове словами другой выдающейся личности – гениального композитора Дмитрия Шостаковича: «Мне дорог Гавриил Абрамович Илизаров, и я с большим уважением отношусь к его талантливым сотрудникам. Гавриил Абрамович обладает удивительным даром: возвращать людям здоровье, работоспособность, радость. Он не просто врачует болезнь, он исцеляет человека. Было бы отрадно, если бы у нас в стране побольше работало таких преданных медицине и людям одарённых врачей, как приверженцы учения Илизарова».

Литература

1. Буньков С. Хирург Илизаров. Челябинск, 1972.
2. Илизаров Г.А., Попова Л. А., Шевцов В. И. Метод чрескостного остеосинтеза – новый этап в развитии отечественной травматологии и ортопедии // Ортопедия, травматология и протезирование. 1986. № 1. С. 1-5.
3. Каплунов О.А. Чрескостный остеосинтез по Илизарову в травматологии и ортопедии. Волгоград, 2008.
4. Ли А.Д., Баширов Р.С. Руководство по чрескостному компрессионно-дистракционному остеосинтезу. 2002.
5. Нувахов Б.Ш. Доктор Илизаров. Москва, 1988.
6. Шевцов В. И., Попова Л. А. Роль Г. А. Илизарова в развитии отечественной ортопедии и травматологии // Анналы травматологии и ортопедии. 1993. № 1. С.18-21.

Абдулхабилов Магомед Абдулхабилович – врач-травматолог-ортопед высшей категории, доцент кафедры травматологии и ортопедии Российского университета дружбы народов.
E-mail: abdulkhabirolv@yandex.ru

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: 14.01.01 – Акушерство и гинекология (медицинские науки), 14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки), 14.01.08 – Педиатрия (медицинские науки), 14.01.09 – Инфекционные болезни (медицинские науки), 14.01.17 – Хирургия (медицинские науки).

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

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

2. Форма представления авторских материалов

2.1. Обязательными элементами публикации являются:

- индекс Универсальной десятичной классификации (УДК) (печатать над названием статьи слева), достаточно подробно отражающий тематику статьи (основные правила индексирования по УДК описаны в сайте <http://www.naukapro.ru/metod.htm>);
- название статьи (заглавными буквами);
- инициалы и фамилия автора (соавторов);
- наименования города, учреждения, кафедры или отдела, где выполнена работа;
- основная часть (структура оригинальной статьи: введение, цель, материал и методы, результаты, заключение или обсуждение с выводами, литература);
- затекстовые библиографические ссылки;
- резюме на русском и английском языках (с переводом фамилии автора, соавторов, названия статьи и ключевых слов) объемом 8-10 строк с включением цели, методов, результа-

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

Чертежи, графики, диаграммы, схемы, иллюстрации, помещаемые в публикации, должны соответствовать требованиям государственных стандартов Единой системы конструкторской документации (ЕСКД)

(www.propro.ru/graphbook/eskd/eskd/gost/2_105.htm)

Электронные полутонные иллюстрации (фотоснимки, репродукции) должны быть представлены в формате JPG или TIF, минимальный размер 100x100 мм, разрешение 300 dpi.

Штриховые иллюстрации (чертежи, графики, схемы, диаграммы) должны быть представлены в формате AI, EPS или CDR, в черно-белом исполнении. Текстовое оформление иллюстраций в электронных документах: шрифт Times New Roman или Symbol, 9 кегль, греческие символы – прямое начертание, латинские – курсивное.

2.4. Таблицы

Все таблицы должны иметь наименование и ссылки в тексте. Наименование должно отражать их содержание, быть точным, кратким, размещенным над таблицей.

Таблицу следует располагать непосредственно после абзаца, в котором она упоминается впервые. Таблицу с большим количеством строк допускается переносить на другую страницу.

Заголовки граф, как правило, записывают параллельно строкам таблицы; при необходимости

допускается перпендикулярное расположение заголовков граф.

Текстовое оформление таблиц в электронных документах: шрифт Times New Roman или Symbol, 9 кегль, греческие символы – прямое начертание, латинские – курсивное.

2.5. Библиографическое описание

2.5.1. **Основной список литературы** (Литература) оформляется как перечень библиографических записей согласно ГОСТ Р 7.0.5-2008 (<http://dis.finansy.ru/ofr/gostr7-05-2008.htm>) и помещается после текста статьи. Нумерация литературы сквозная по всему тексту в алфавитном порядке (вначале русскоязычные, затем иностранные). Количество литературных источников не должно превышать 20 для оригинальной статьи, 50 – для обзора. Допускается (за исключением особых случаев) цитирование литературы последних 10 лет выпуска, рекомендуется цитировать авторефераты вместо диссертаций. Для связи с текстом документа порядковый номер библиографической записи в затекстовой ссылке набирают в квадратных скобках в строке с текстом документа.

2.5.2. **Второй список литературы** (References) является полным аналогом списка литературы с источниками на русском языке, в котором библиография на русском языке должна быть представлена латинскими буквами (транслитерация). Транслитерация имен авторов и названий журнала или книжного издания приводится на сайте <http://www.fotosav.ru/services/transliteration.aspx>.

2.6. Форма представления авторских материалов

2.6.1. Текст статьи, резюме (на русском и английском языках), сведения об авторах, распечатанные на принтере в 2 экземплярах, сопроводительное письмо с гербовой печатью учреждения.

2.6.2. Текст статьи, резюме и сведения об 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, пл. Ленина, 1, в редакцию журнала «Вестник Дагестанской государственной медицинской академии», 4 этаж, кабинет 53, ответственному секретарю.

Тел.: 8(8722)68-20-87.

E-mail: vestnikdgma@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 обязательно рецензированию.

Главный редактор, заместитель главного редактора и ответственный секретарь журнала определяют соответствие статьи профилю журнала, требования к оформлению и направляют ее на рецензирование специалисту, доктору наук, имеющему наиболее близкую к теме статьи научную специализацию.

Рецензенты уведомляются о том, что присланные им рукописи являются частной собственностью авторов и содержат сведения, не подлежащие разглашению. Рецензентам не разрешается делать копии статей, рецензирование проводится конфиденциально.

Сроки рецензирования определяются ответственным секретарем журнала.

В рецензии должно быть указано: а) соответствует ли содержание статьи ее названию; б) в какой мере статья соответствует современным достижениям в рассматриваемой области науки; в) какова форма подачи материала, соответствует ли она содержанию; г) целесообразно ли опубликование рецензируемой работы; д) каковы главные достоинства и недостатки статьи.

Рецензирование проводится анонимно. Автору статьи предоставляется возможность ознакомиться с текстом рецензии. Нарушение анонимности возможно лишь в случае заявления рецензента о плагиате или фальсификации материала, изложенного в статье.

Если рецензия содержит рекомендации по исправлению и доработке статьи, ответственный секретарь журнала направляет автору текст рецензии с предложением учесть рекомендации при подготовке нового варианта статьи или аргументированно их опровергнуть. Переработанная автором статья повторно направляется на рецензирование.

В случае, когда рецензент не рекомендует статью к публикации, редколлегия может направить статью на переработку с учетом сделанных замечаний, а также направить ее другому рецензенту. Текст отрицательной рецензии направляется автору. Окончательное решение о публикации статьи принимается редколлегией журнала и фиксируется в протоколе заседания редколлегии.

После принятия редколлегией журнала решения о допуске статьи к публикации ответственный секретарь журнала информирует об этом автора и указывает сроки публикации. Текст рецензии направляется автору.

Оригиналы рецензий хранятся в редакции журнала в течение 5 лет.

Подписано в печать 21.06.2021 г. Формат 60x84 ^{1/8}
Усл.п.л. 11,5. Тираж 2000 экз. Гарнитура "Arial".
Печать офсетная. Бумага мелованная. Заказ №836

Отпечатано в типографии ООО «Издательство «Лотос»,
367018, Республика Дагестан, г. Махачкала, пр-т Петра I, 61
Тел.: 65-16-50, 65-18-58. E-mail: lotos-f1@yandex.ru