

ISSN 2226-4396

ВЕСТНИК

Дагестанской государственной медицинской АКАДЕМИИ



ДАГЕСТАНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ОСНОВАНА В 1932 ГОДУ.

2022 № 1(42)

**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
Перевод: С.Ш. Заирбекова
Технические редакторы:
З.И. Гусейнова, У.С. Алибекова,
З.У. Мусаева

Цена свободная
Тираж: 2000 экз.
Дата выхода в свет: 29.03.2022 г.
Подписной индекс
по каталогу российской прессы
«Почта России»: 51399
Адрес редакции и издательства:
367000, Россия, г. Махачкала,
пл. Ленина, 1, ДГМУ
Телефоны: 8(8722) 68-20-87;
8(8722) 67-49-03
Факс: 8(8722) 67-49-03
Отдел рекламы: 8(8722) 68-20-87
Редакция не несет
ответственности
за содержание рекламных
материалов, правильность
адресных данных.
Перепечатка текстов и
фотографий запрещена
без письменного разрешения
редакции.

E-mail: vestnikdigma@yandex.ru
Web-page: vestnikdigma.ru

**ВЕСТНИК
ДАГЕСТАНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ
МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ, № 1 (42), 2022**

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)	Л.Я. ПЛАХТИЙ, д.м.н., проф. (Владикавказ, Россия)
А.М. АЛИСКАНДИЕВ, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)	И.М.-К. РАСУЛОВ, д.м.н., доцент (Махачкала, Россия)
Г.Р. АСКЕРХАНОВ, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)	М.З. САИДОВ, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)
А.Р. АТАЕВ, д.м.н., доцент (Махачкала, Россия)	А.А. СПАССКИЙ, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Н.И. БРИКО, д.м.н., проф., акад. РАН (Москва, Россия)	Ш.Х. СУЛТОНОВ, д.м.н., проф. (Душанбе, Таджикистан)
С.А. БУЛГАКОВ, д.м.н., проф. (Москва, Россия)	А.А. ХАДАРЦЕВ, д.м.н., проф. (Тула, Россия)
Р.М. ГАЗИЕВ, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)	М.А. ХАМИДОВ, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)
В.Н. ГОРОДИН, д.м.н., доцент (Краснодар, Россия)	А.Э. ЭСЕДОВА, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)
К.Г. ГУРЕВИЧ, д.м.н., проф. (Москва, Россия)	

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

М.Д. ДИБИРОВ, д.м.н., проф. (Москва, Россия)	С.И. АБАКАРОВ, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
О.М. ДРАПКИНА, д.м.н., проф. чл.-корр. РАН (Москва, Россия)	А.А. АБДУЛЛАЕВ, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)
З.М. ЗАЙНУДИНОВ, д.м.н., проф. (Москва, Россия)	З.А. АБУСУЕВА, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)
М.Р. ИВАНОВА, д.м.н., проф. (Нальчик, Россия)	А.В. АВЕРЬЯНОВ, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
А.М. ИДАРМАЧЕВ, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)	Р.М. АГАЕВ, д.м.н., проф. (Баку, Азербайджан)
Д.Г. ИОСЕЛИАНИ, д.м.н., проф., акад. РАН (Москва, Россия)	Б.Г. АЛЕКЯН, д.м.н., проф., акад. РАН (Москва, Россия)
М.И. ИСМАИЛОВ, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)	П.М. АЛИЕВА, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)
С.М. КАРПОВ, д.м.н., проф. (Ставрополь, Россия)	Э.Ш. АЛЫМБАЕВ, д.м.н., проф. (Бишкек, Кыргызстан)
Н.А. КАСУМОВ, д.м.н., проф. (Баку, Азербайджан)	Ю.М. АМБАЛОВ, д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
В.И. КОЗЛОВСКИЙ, д.м.н., проф. (Витебск, Беларусь)	С.Д. АРУТЮНОВ, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
И.В. МАЕВ, д.м.н., проф., акад. РАН (Москва, Россия)	Г.Д. АХМЕДОВ, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
С.М. МАМАТОВ, д.м.н., проф. (Бишкек, Кыргызстан)	С.Ш. АХМЕДХАНОВ, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)
С.Н. МАММАЕВ, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)	С.М. БЕЗРОДНОВА, д.м.н., проф. (Ставрополь, Россия)
А.Т. МАНШАРИПОВА, д.м.н., проф. (Алматы, Казахстан)	С.А. ВАРЗИН, д.м.н., проф. (С.-Петербург, Россия)
К.А. МАСУЕВ, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)	Р.С. ГАДЖИЕВ, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)
Н.Р. МОЛЛАЕВА, д.м.н., доцент (Махачкала, Россия)	Г.А. ГАДЖИМИРЗАЕВ, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)
М.С. МУСУРАЛИЕВ, д.м.н., проф. (Бишкек, Кыргызстан)	Н.Ф. ГЕРАСИМЕНКО, д.м.н., проф., акад. РАН (Москва, Россия)
Н.С.-М. ОМАРОВ, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)	Г.К. ГУСЕЙНОВ, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)
Т.О. ОМУРБЕКОВ, д.м.н., проф. (Бишкек, Кыргызстан)	С.И. ЕМЕЛЬЯНОВ, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
А.О. ОСМАНОВ, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)	Я.З. ЗАЙДИЕВА, д.м.н., проф. (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)
	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	
Влияние диспластического фенотипа на развитие суставного болевого синдрома Н.Ю.Тихомирова, Л.Н. Елисеева, О.И. Ждамарова.....	5
ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ	
Особенности клинического течения, наиболее часто встречающиеся осложнения и причины смерти у пациентов с COVID-19 по данным госпиталя №1 г. Нальчика за 2020 г. Л.Э. Балагова, А.Р. Маржохова, М.Р. Иванова, З.Ф. Хараева, М.Ю. Маржохова, М.В. Тлупова.....	11
Лихорадка Западного Нила в Краснодарском крае в многолетней динамике Л.И. Жукова, В.Н. Городин, А.В. Нежурич, Г.К. Рафеенко, А.А. Ванюков.....	16
ХИРУРГИЯ	
Клинические факторы риска развития инфицированного панкреонекроза С.В. Михайлуков, М.Р. Иманалиев, Е.В. Моисеенкова.....	23
АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ	
Осложнения миомы матки беременных и небеременных женщин различного возраста (анализ серии наблюдений) С.Г. Гараева	29
Наш опыт применения медикаментозного аборта в качестве современного метода регуляции рождаемости Э.Р. Аскерханова, И.Н. Гарунова, Г.Р. Аскерханов, Н.С.-М. Омаров.....	36
Особенности течения послеоперационного периода у родильниц при кесаревом сечении с применением и без применения предоперационной механической подготовки кишечника Д.Р. Меджидова, Е.М. Шифман, Н.С.-М. Омаров, А.М. Роненсон.....	40
СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ	
Клинический случай мастоцитоза в практике врача педиатра Н.А. Белых, И.В. Пизнур, Н.А. Анисеева, А.В. Захарова	45
Порфирия: трудный диагноз в практике педиатра А.В. Бурлуцкая, А.В. Статова, О.В. Долбнева, И.А. Солтыева, Ю.В. Писоцкая, Д.В. Устюжанина	49
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
Роль генов алкогольдегидрогеназы и альдегиддегидрогеназы в формировании алкогольной зависимости С.Р. Шамсиева, Н.Р. Моллаева, В.А. Орлов.....	54
Влияние новой коронавирусной инфекции на состояние полости рта Ю.И. Тиньгаева, А.А. Гогичаева, А.А. Ремизова.....	61
Вся правда о глюкокортикостероидах при COVID-19 Н.У. Чамсутдинов, Д.Н. Абдулманапова.....	67
Цервикальный скрининг Э.К. Баринаева, М.Г. Бун, Т.Н. Зулумян, Д.Г. Арютин, Г.М. Меркадо.....	76
ЮБИЛЕИ	
К 85-летию профессора Ашурбекова Тажидина Рамазановича.....	84
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	85

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: 22.12.2021

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: vestnikdigma@yandex.ru

Web-page: vestnikdigma.ru

BULLETIN OF DAGESTAN STATE MEDICAL ACADEMY, № 1 (42), 2022

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)
A.R. Ataev, MD, ass. Prof.
(Makhachkala, Russia)
N.I. Brico, MD, Prof.
(Moscow, Russia)
S.A. Bulgakov, MD, Prof.
(Moscow, Russia)
M.D. Dibirov, MD, Prof.
(Moscow, Russia)
O.M. Drapkina, MD, Prof.
(Moscow, Russia)
A.E. Esedova, MD, Prof.
(Makhachkala, Russia)
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)
D.G. Ioseliani, MD, Prof.
(Moscow, 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, ass. 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, 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. Alekhanov, MD, Prof. (Moscow, Russia)
P.M. Aliyeva, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)
E.Sh. Alymbaev, MD, Prof. (Bishkek, Kyrgyzstan)
Yu.M. Ambalov, MD, Prof. (Rostov-on-Don, Russia)
S.D. Arutyunov, MD, Prof. (Moscow, Russia)
A.V. Averyanov, MD, Prof. (Moscow, Russia)
S.M. Bezrodnova, MD, Prof. (Stavropol, Russia)
M.F. Cherkasov, MD, Prof. (Rostov-on-Don, Russia)
S.I. Emelyanov, MD, Prof. (Moscow, Russia)
E.M. Esedov, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)
A.A. Eyubova, MD, Prof. (Baku, Azerbaijan)
G.A. Gadzhimirzaev, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)
R.S. Gadzhiev, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)
N.F. Gerasimenko, MD, Prof. (Moscow, Russia)
G.K. Guseynov, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)
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)
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

- Influence of dysplastic phenotype on the development of joint pain syndrome
 N.Yu.Tikhomirova, L.N. Eliseeva, O.I. Zhdamarova..... 5
-

INFECTIOUS DISEASES

- Features of the clinical course, the most common complications and causes of death in patients with COVID-19 according to the data of hospital No. 1 in Nalchik for 2020
 L.E. Balagova, A.R. Marzhokhova, M.R. Ivanova, Z.F. Kharaeva, M.Yu. Marzhokhova, M.V. Tlupova..... 11
- West Nile fever in the Krasnodar region in the long-term dynamics
 L.I. Zhukova, V.N. Gorodin, A.V. Nezhurin, G.K. Rafeenko, A.A. Vanyukov..... 16
-

SURGERY

- Clinical risk factors of the developing of infected pancreatic necrosis
 S.V.Mikhaylusov, M.R.Imanaliew, E.V. Moiseenkova..... 23
-

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

- Complications of uterine fibroids in pregnant and non-pregnant women of different ages
 (analysis of a series of observations)
 S.G. Garaeva..... 29
- Our experience of using medical abortion as a modern method of fertility regulation
 E.R. Askerkhanova, I.N. Garunova, G.R. Askerkhanov, N.S-M. Omarov..... 36
- Features of the course of the postoperative period in puerperas with caesarean section
 with and without preoperative mechanical bowel preparation
 D.R. Medzhidova, E.M. Shifman, N.S.-M. Omarov, A. M. Ronenson..... 40
-

CASE STUDY

- Clinical case of mastocytosis in the practice of a pediatrician
 N.A. Belykh, I.V. Piznyur, N.A. Anikeeva, A.V. Zakharova..... 45
- Porphyria: a difficult diagnosis in pediatric practice
 A.V. Burlutskaya, A.V. Statova, O.V. Dolbneva, I.A. Soltieva, Y.V. Pisotskaya, D.V. Ustyuzhanina..... 49
-

LITERATURE REVIEW

- The role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase genes in the formation of alcohol dependence
 S.R. Shamsieva, N.R. Mollaeva, V.A. Orlov..... 54
- Impact of novel coronavirus infection on oral health
 Yu.I. Tingaeva, A.A. Gogichaeva, A.A. Remizova 61
- The whole truth about glucocorticosteroids in COVID-19
 N.U. Chamsutdinov, D.N. Abdulmanapova..... 67
- Cervical screening
 E.K. Barinova, M.G. Bun, T.N. Zulumyan, D.G. Aryutin, G.M. Mercado..... 76
-

JUBILEE

- On the 85th anniversary of Professor Ashurbekov Tazhidin Ramazanovich 84
-

- INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**..... 85
-

УДК 616.72-007.281

Влияние диспластического фенотипа на развитие суставного болевого синдрома**Н.Ю.Тихомирова, Л.Н. Елисеева, О.И. Ждамарова**

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

Резюме

Обследование студентов старших курсов вузов г. Краснодара, с целью выявления комбинаций показателей соединительнотканной дисплазии, увеличивающих риск формирования боли в суставах, показало, что такие комбинации, как продольное плоскостопие со сколиозом, а также их разнообразные комбинации с гипермобильностью суставов и симптомом запястья, достоверно увеличивают риск появления суставного болевого синдрома.

Ключевые слова: соединительнотканная дисплазия, суставной болевой синдром, сколиоз, плоскостопие, гипермобильность суставов

Influence of dysplastic phenotype on the development of joint pain syndrome**N.Yu.Tikhomirova, L.N. Eliseeva, O.I. Zhdamarova**

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

Summary

A survey of senior students of universities in Krasnodar, in order to identify combinations of indicators of connective tissue dysplasia that increase the risk of joint pain, showed that such combinations as longitudinal flat feet with scoliosis, as well as their multi-phase combinations with joint hypermobility and wrist symptom, significantly increase the risk of joint pain syndrome.

Key words: connective tissue dysplasia, articular pain syndrome, scoliosis, flat feet, joint hypermobility.

Введение

Заболевания опорно-двигательного аппарата занимают лидирующие места по частоте обращения за медицинской помощью и снижению качества жизни пациентов. Для снижения нагрузки на первичное звено здравоохранения актуальным является поиск возможных причин и внедрение профилактических мер на ранних стадиях заболевания. Особого внимания требуют пациенты с клиническими проявлениями диспластических нарушений в соединительной ткани, начинающие довольно рано испытывать боли суставного характера. Подобные пациенты составляют достаточно большую группу в популяции. Соединительнотканную дисплазию (СТД) считают генетически обусловленным дефектом волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани с нарушением структуры многих органов. Как правило, характеризуется прогрессирующим течением, определяющим особенности сопутствующей патологии, а также фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств [1]. Повышенное внимание

в клинической практике уделяется особенностям воздействия СТД на функционирование сердечно-сосудистой системы и связанные с этим военно-врачебную и трудовую экспертизы [9,11,13]. Однако в клинической практике наиболее часто эти пациенты обращаются в связи с наличием болевых ощущений в различных отделах позвоночника и периферических суставов. В последнее время появились работы, исследующие влияние определенных факторов на возникновение болевого синдрома в суставах у людей с СТД [8, 12]. В настоящей работе была предпринята попытка установить сочетания признаков СТД, которые могут быть выявлены при традиционном физикальном обследовании пациента на приеме у врача любой специальности для определения риска развития болевого синдрома в суставах.

Цель исследования: выявление комбинации костно-суставных проявлений соединительнотканной дисплазии, ассоциированных с риском развития боли в суставах.

Материал и методы

За период с 2015 по 2017 год нами проведено обследование 1363 студентов старших курсов вузов г.Краснодара в возрасте 18-24 лет, среди которых женщин было 72%. Всем обследованным проводились антропометрические исследования: измерение роста, массы тела, ширины размаха рук, длины кисти, стопы, окружности грудной клетки с последующим расчетом индексов дисплазии, а также измерение подвижности суставов кистей,

Для корреспонденции:

Тихомирова Надежда Юрьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 350063, Краснодарский край, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4 (центральный микрорайон).

E-mail: tihomirovum@rambler.ru

Тел.: +79284232377

Статья поступила 12.01.2022 г., принята к печати 21.02.2022 г.

локтевых, коленных суставов. 58 пациентам с соединительнотканной дисплазией проведено УЗИ сердца и почек на ультразвуковой диагностической системе «EDANU50» (CHINA).

Наличие боли исследовали для следующих групп суставов: суставы позвоночника, суставы кисти (пястно-фаланговые, межфаланговые), лучезапястные, локтевые, плечевые, тазобедренные, коленные, голеностопные, суставы стопы (плюсне-фаланговые, межфаланговые). Интенсивность боли в суставах оценивалась с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Определение фенотипических признаков дисплазии выполнялось согласно клинических рекомендаций «Дисплазии соединительной ткани» Российского научного медицинского общества терапевтов [12].

После создания базы данных в программе "MicrosoftOfficeExcel 2007" был проведен

статистический анализ с использованием программ STATISTICA 10 и "AtteStat". Различия считались значимыми при $p < 0,05$ [6].

Результаты исследования и их обсуждение

Среди обследованных 500 человек были практически здоровыми, без признаков СТД, среди которых 56,7% составляли женщины. Пациенты с выявленными признаками СТД были разделены на 2 группы:

- группа 1, в которую вошли 344 человека с признаками СТД и болью в суставах, из них 78,4 % составляли женщины;

- группа 2, включавшая 519 человек с признаками СТД без боли в суставах, из них 68,2% составляли женщины.

Локализация суставных болей у пациентов с СТД представлена на рисунке 1.

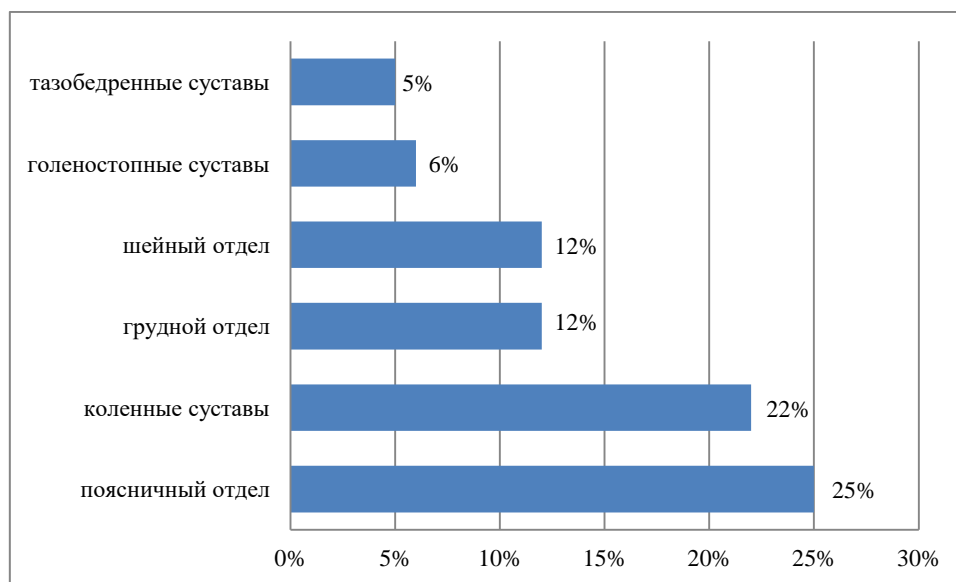


Рис. 1. Локализация боли в суставах у пациентов с соединительнотканной дисплазией, %

Как показано на рисунке, наиболее частой локализацией болевого синдрома была поясничная область позвоночника и коленные суставы. Сила болевого синдрома по ВАШ соответствовала незначительной боли (10-30 мм), гендерных различий в интенсивности боли в суставах получено не было.

В соответствии с диагностической картой исследования фенотипические проявления СТД были разделены на 5 блоков: костно-суставной, кожно-мышечный, сердечно-сосудистый, почки (нефроптоз), орган зрения (табл. 1).

Таблица 1

Ранжирование признаков соединительнотканной дисплазии по системам организма

Проявления соединительнотканной дисплазии	Пациенты с соединительнотканной дисплазией (n=863)	
	Абс.число	%
Костно-суставные	517	59,9
Кожные и мышечные	329	38,1
Сердечно-сосудистые	117	13,6
Офтальмологические	108	12,5
Нефроптоз	74	8,6

Костно-суставные и кожно-мышечные признаки СТД были наиболее распространенными среди обследованных молодых людей.

Исследованные признаки СТД представлены в таблице 2.

Таблица 2

Встречаемость признаков соединительнотканной дисплазии

Признаки	Пациенты с соединительнотканной дисплазией (n=863)	
	Абс.число	%
Признаки соединительнотканной дисплазии		
Глазные:		
Эпикант	11	1,3
Голубые склеры	98	11,4
Сердечно-сосудистая система:		
Хроническое заболевание вен (ретикулярные вены, телеангиоэктазии)	49	5,7
Органов брюшной полости, почек и малого таза (нефроптоз)	5	8,6
Костная система:		
Сколиоз	420	48,7
Долихостеномиелия:	247	28,6
Неправильный рост зубов	200	23,2
Изменения кожи и мышц:		
Атрофические стрии	161	18,7
Тонкая кожа	144	16,7
Вентральные или паховые грыжи (по анамнезу)	10	1,2
Суставы:		
Гипермобильность суставов	416	48,2
Продольное плоскостопие	386	44,7
Поперечное плоскостопие	144	16,7
	Пациенты с соединительнотканной дисплазией, которым проведено УЗИ исследование сердца (n=58)	
	Абс.число	%
Аномально расположенные хорды левого желудочка	48	82,7
Пролапс митрального клапана	24	41,3

По нашим наблюдениям, наиболее распространенными признаками СТД (более чем у 40% обследованных) были: аномально расположенные хорды левого желудочка, пролапс митрального клапана, сколиоз, гипермобильность суставов, продольное плоскостопие.

Из сведений отдельных авторов, среди молодых лиц с СТД наиболее часто выявляемыми фенотипическими признаками СТД были нарушения осанки и сколиоз (у 56,25% женщин и 82,8% мужчин), гипермобильность суставов (у 73,9% женщин и 85,7% мужчин), диастаз прямых мышц живота (у 65,22% женщин и 50% мужчин), воронковидная деформация грудной клетки 1 степени (у 34,78% женщин и 35,7% мужчин) [3].

В отдельных работах, проведенных среди пациентов терапевтического профиля, распространенными признаками СТД указаны: миопия (65,1%), сколиоз (80,4%), плоскостопие (57,1%), варикозное расширение вен (45,6%), пролапс митрального клапана (37,4%), склонность к образованию гематом (40,1%), деформация грудной клетки (килевидная/воронковидная, 4,4%), гиперэластичность кожи (3,3%), участки «папиросной бумаги»/атрофические стрии (4%), спланхноптозы (7,9%), грыжи (12,1%), долихостеномиелия (2%), поликистоз почек (1,8%), арахнодактилия (5,9%) [11].

В таблице 3 представлены данные о распространенности признаков СТД в зависимости от наличия боли в суставах:

Таблица 3

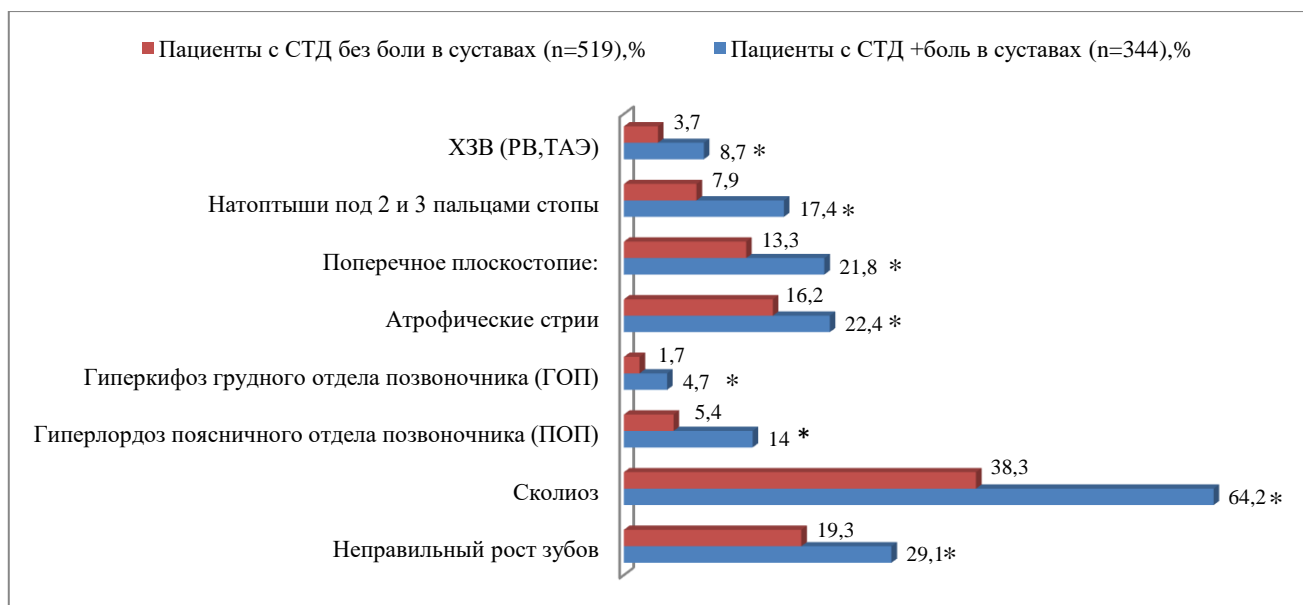
Распространенность признаков соединительнотканной дисплазии по системам организма

Проявления соединительнотканной дисплазии	Соединительнотканная дисплазия	
	+боль в суставах (n=344), %	без боли в суставах (n=519), %
Органов брюшной полости, малого таза и почек (нефроптоз)	5	10
Офтальмологические	13,9	11,6
Сердечно-сосудистые	28,7*	9,8
Кожные и мышечные	41,6	35,9
Костно-суставные	68,6*	54,2

Примечание: * - $p < 0,05$ в сравниваемых группах

Костно-суставные и сердечно-сосудистые признаки СТД встречались достоверно чаще у лиц с болью в суставах по сравнению с лицами без боли в суставах в 1,3 и 2,9 раза соответственно.

На рисунке 2 представлены достоверные различия частоты и характера признаков дисплазии в группах в зависимости от наличия боли в суставах.



Примечание: * - $p < 0,05$ в сравниваемых группах; ХЗВ – хроническое заболевание вен; РВ – ретикулярные вены; ТАЭ – телеангиоэктазии.

Рис. 2. Распространенность признаков соединительнотканной дисплазии в сравниваемых группах

Среди лиц с болью в суставах достоверно чаще в сравнении с лицами без боли в суставах были выявлены: гиперкифоз грудного отдела позвоночника – на 276% чаще, гиперлордоз поясничного отдела позвоночника – на 259% чаще, хроническое заболевание вен – на 235% чаще, мозоли под 2 и 3 пальцами ног – на 220% чаще, сколиоз – на 168% чаще, поперечное плоскостопие – на 164% чаще, неправильный рост зубов – на 151% чаще, атрофические стрии – на 138% чаще.

Данные проявления дисплазии имели высокую диагностическую точность в плане развития боли в

суставах (более 50%): сколиоз – 62,7%, гиперлордоз поясничного отдела позвоночника – 62,5%, натоптыши под 2 и 3 пальцами стопы – 62,3%, хроническое заболевание вен (ретикулярные вены, телеангиоэктазии) – 61,4%, гиперкифоз грудного отдела позвоночника – 61,0%, неправильный рост зубов – 60,1%, атрофические стрии – 59,3%.

Результаты сравнения группы 1 и группы 2 представлены в таблице 4.

Таблица 4

Комбинации признаков дисплазии у лиц с соединительнотканной дисплазией и болью в суставах и без боли в суставах

Комбинация признаков соединительнотканной дисплазии	Соединительнотканная дисплазия +боль в суставах (n=344)		Соединительнотканная дисплазия без боли в суставах (n=519)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Продольное плоскостопие, сколиоз, положительный симптом запястья, ГМС	22	6,4*	1	0,2
Продольное плоскостопие, сколиоз, положительный симптом запястья	31	9*	1	0,2
Продольное плоскостопие, сколиоз, ГМС	44	12,8*	1	0,2
Продольное плоскостопие, сколиоз	68	19,8*	2	0,4

Примечание: * - $p < 0,01$ в сравниваемых группах; ГМС – гипермобильность суставов.

У лиц с соединительнотканной дисплазией и болью в суставах значительно чаще, чем у лиц без боли в суставах, достоверно встречались:

- сочетание продольного плоскостопия, сколиоза, симптома запястья, гипермобильности суставов ($p < 0,01$);
- сочетание продольного плоскостопия, сколиоза, симптома запястья ($p < 0,01$);
- сочетание продольного плоскостопия, сколиоза ($p < 0,01$);
- сочетание продольного плоскостопия, сколиоза, гипермобильности суставов ($p < 0,01$).

Данные, полученные нами, о распространенности суставного болевого синдрома в студенческой популяции согласуются с данными других авторов [11]. В исследованиях других авторов суставной болевой синдром у лиц с соединительнотканной дисплазией считается неотъемлемой частью синдрома гипермобильности суставов. Среди провоцирующих факторов боли в суставах были отмечены длительная ходьба и статические нагрузки [9]. Дорсалгии, остеохондроз и сколиоз также связывались с гипермобильностью суставов. Среди дорсалгий преобладали боли в

грудном отделе позвоночника [2]. Однако воздействие других скелетно-мышечных проявлений СТД на развитие боли в суставах не изучалось. В нашей работе впервые отмечено влияние ассоциаций признаков СТД на возникновение боли в суставах и установлено, что комбинация плоскостопия и сколиоза, а также их сочетание с симптомами запястья и гипермобильностью суставов повышают вероятность развития боли в суставах.

Заключение

Результаты нашего исследования выявили, что частота встречаемости признаков СТД среди студентов краснодарских вузов составила более 60%. Боль в поясничном отделе позвоночника и коленных суставах была наиболее распространенной среди лиц с СТД. Наиболее значимой комбинацией признаков СТД, повышающих риск развития боли в суставах, были такие, как продольное плоскостопие со сколиозом, а также их различные комбинации с гипермобильностью суставов и симптомом запястья. Таким образом, выявление сочетаний признаков СТД, ассоциированных с развитием боли в суставах, и их коррекция могут предотвратить развитие болевого синдрома в суставах у людей с СТД.

Литература

- Акатова Е.В., Аникин В.В., Арсентьев В.Г. и др. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани (проект клинических рекомендаций) // *Терапия*. 2019. Т. 5, № 7(33). С. 9-42.
- Беленький А.Г. Гипермобильный синдром – системное невоспалительное заболевание соединительной ткани // *Consilium medicum*. 2006. № 8 (8). С. 106-108.
- Глотов А.В. Клиническая и структурно-функциональная характеристика иммунной системы при дисплазии соединительной ткани : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 2005. 39 с.
- Здорикова М.А. Диагностика дисплазии соединительной ткани у студентов Ивановской области // *Современные научные исследования и разработки*. 2016. № 5 (5). С. 53-56.
- Логина Е. Н., Москвина Ю. В., Нечаева Г. И. и др. Роль оротата магния в лечении аритмического синдрома на фоне дисплазии соединительной ткани // *Лечащий врач*. 2018. № 12. С. 50.
- Мартынов А.И., Яковлев В.М., Нечаева Г.И. и др. Диагностика и тактика ведения пациентов с дисплазией соединительной ткани в условиях первичной медико-санитарной помощи: методические рекомендации. Омск: Изд-во ОмГМА, 2013. 135 с.
- Нечаева Г.И., Семенова Е.В., Семенкин А.А. и др. Патология грудного отдела аорты при дисплазии соединительной ткани // *Российский кардиологический журнал*. 2018. Т. 23. № 2. С. 80-90.
- Пат.2622597 Российская Федерация, (51) МПК А61В 5/00 (2006.01) А61В 8/00 (2006.01) G 01N33/48 (2006.01). Способ прогнозирования суставного болевого синдрома у пациентов с признаками дисплазии соединительной ткани / Н.Ю.Тихомирова, Л.Н.Елисеева, О.И. Ждамарова, А.Ю. Бледнова; № 2016127042; заявл. 05.07.16; опубл. 16.06.17, Бюл.№17. 2 с.
- Санеева Г.А., Воронникова А.А. Боль в спине: роль соединительнотканых нарушений, ассоциированных с гипермобильным синдромом // *Современные проблемы науки и образования*. 2016. № 2. С. 6.
- Терещенко Ю.В., Нечаева Г.И., Потапов В.В. и др. Диастолическая функция сердца при дисплазии соединительной ткани // *Лечащий врач*. 2019. № 7. С. 46.
- Тюрин А.В., Давлетшин Р.А., Муратова Р.М. Роль фенотипов дисплазии соединительной ткани в оценке риска развития соматической патологии // *Казанский медицинский журнал*. 2014. № 4 (95). С. 501-505.
- Хайбуллина Д.Х., Максимов Ю.Н., Хайбуллина А.Р. и др. Боль в спине и синдром гипермобильности суставов (клиническая характеристика) // *Российский журнал боли*. 2019. Т. 17, № 1. С. 66.
- Glantz S. *Medico biological statistics*. Moscow: Praktika, 1999. 459 p.
- Akatova Ye.V., Anikin V.V., Arsent'yev V.G. i dr. Nedifferentsirovannyye displazii soyedinitel'noy tkani (proyekt klinicheskikh rekomendatsiy) [Undifferentiated connective tissue dysplasia (draft clinical guidelines)] // *Terapiya*. 2019. Т. 5, № 7(33). С. 9-42.
- Belen'kiy A.G. Gipermobil'nyy sindrom – sistemnoye nevospalitel'noye zabolevaniye soyedinitel'noy tkani [Hypermobility syndrome - a systemic non-inflammatory disease of connective tissue] // *Consilium medicum*. 2006. № 8 (8). С. 106-108.
- Glotov A.V. Klinicheskaya i strukturno-funktsional'naya kharakteristika immunnoy sistemy pri displazii soyedinitel'noy tkani [Clinical and structural and functional characteristics of the immune system in connective tissue dysplasia]: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Novosibirsk, 2005. 39 s.
- Zdorikova M.A. Diagnostika displazii soyedinitel'noy tkani u studentov Ivanovskoy oblasti [Diagnosis of connective tissue dysplasia in students of the Ivanovo region] // *Sovremennyye nauchnyye issledovaniya i razrabotki*. 2016. № 5 (5). С. 53-56.
- Loginova Ye.N., Moskvina Yu.V., Nechayeva G.I. i dr. Rol' orotata magniya v lechenii aritmicheskogo sindroma na fone displaziy soyedinitel'noy tkani [The role of magnesium orotate in the treatment of arrhythmic syndrome against the background of connective tissue dysplasia] // *Lechaschiy vrach*. 2018. № 12. С. 50.
- Martynov A.I., Yakovlev V.M., Nechayeva G.I. i dr. Diagnostika i taktika vedeniya patsiyentov s displaziyey soyedinitel'noy tkani v usloviyakh pervichnoy mediko-sanitarnoy pomoshchi: metodicheskiye rekomendatsii [Diagnosis and management of patients with connective tissue dysplasia in primary health care: guidelines]. Omsk: Izd-vo OmGMA, 2013. 135 s.
- Nechayeva G.I., Semenova Ye.V., Seminkin A.A. i dr. Patologiya grudnogo otdela aorty pri displazii soyedinitel'noy tkani [Pathology of the thoracic aorta in connective tissue dysplasia] // *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2018. Т. 23. № 2. С. 80-90.
- Pat.2622597 Rossiyskaya Federatsiya, (51) МПК А61В 5/00 (2006.01) А61В 8/00 (2006.01) G 01N33/48 (2006.01). Sposob prognozirovaniya sustavnogo boleвого sindroma u patsiyentov s priznakami displazii soyedinitel'noy tkani [A method for predicting articular pain in patients with signs of connective tissue dysplasia] / N.Yu.Tikhomirova, L.N.Yeliseyeva, O.I. Zhdamarova, A.Yu. Blednova; № 2016127042; zayavl. 05.07.16; opubl. 16.06.17, Byul.№17. 2 s.

9. Saneyeva G.A., Vorotnikova A.A. Bol' v spine: rol' soyedinitel'notkannykh narusheniy, assotsirovannykh s gipermobil'nym sindromom [Back pain: the role of connective tissue disorders associated with hypermobility syndrome] // *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016. № 2. S. 6.
10. Tereshchenko Yu.V., Nechayeva G.I., Potapov V.V. i dr. Diastolicheskaya funktsiya serdtsa pri displazii soyedinitel'noy tkani [Diastolic function of the heart in connective tissue dysplasia] // *Lechashchiy vrach*. 2019. № 7. S. 46.
11. Tyurin A.V., Davletshin R.A., Muratova R.M. Rol' fenotipov displazii soyedinitel'noy tkani v otsenke riska razvitiya somaticheskoy patologii [The role of connective tissue dysplasia phenotypes in assessing the risk of developing somatic pathology] // *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2014. № 4 (95). S. 501-505.
12. Khaybullina D.Kh., Maksimov Yu.N., Khaybullina A.R., Mansurov D.M. Bol' v spine i sindrom gipermobil'nosti sustavov (klinicheskaya kharakteristika) [The role of connective tissue dysplasia phenotypes in assessing the risk of developing somatic pathology] // *Rossiyskiy zhurnal boli*. 2019. T. 17, № 1. S. 66.
13. Glantz S. *Medico biological statistics*. Moscow: Praktika, 1999. 459 p.

Сведения о соавторах:

Елисеева Людмила Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 350063, Краснодарский край, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина,4 (центральный микрорайон)

E-mail: yeliseyeva@mail.ru

Тел.: 89184375923

Ждамарова Ольга Ильинична – кандидат медицинских наук, ст. лаборант кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 350063, Краснодарский край, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина,4 (центральный микрорайон).

E-mail: oijdamar@mail.ru

Тел.: 89280448072

УДК 616.98-036-07-08:578.834.11

Особенности клинического течения, наиболее часто встречающиеся осложнения и причины смерти у пациентов с COVID-19 по данным госпиталя №1 г. Нальчика за 2020 г.**Л.Э. Балагова¹, А.Р. Маржохова¹, М.Р. Иванова², З.Ф. Хараева¹, М.Ю. Маржохова¹, М.В. Тлупова¹**¹ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова» МЗ РФ, Нальчик;¹ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями» МЗ РФ, Нальчик**Резюме**

COVID-19 протекает с пестрой клинической картиной, что связано с полиорганностью поражения. При этом преимущественно поражаются нижние дыхательные пути с развитием вирусной интерстициальной пневмонии, которая нередко дает различные осложнения. Данные по летальности и частоте осложнений в мире от COVID-19 неоднозначны. В связи с чем целью исследования явилось изучение особенностей клинического течения наиболее часто встречающихся осложнений и причин смерти у пациентов с COVID-19 по данным госпиталя особо опасных инфекций №1 г. Нальчика за 2020 г. Результаты исследований показали, что у пациентов с COVID-19 наиболее часто встречаются респираторные симптомы и симптомы интоксикации: кашель (преимущественно сухой), одышка, лихорадка, озноб, резчайшая слабость, миалгии и ломота в костях, anosmia и ageusia. У четверти пациентов встречались насморк и затрудненное носовое дыхание. У трети пациентов снижалась работоспособность. Реже встречались: головная боль, головокружение, артралгии, тошнота, рвота, першение и боли в горле. На лечение в госпиталь поступали преимущественно пациенты старше 50 лет, с отягощенным коморбидным фоном. Отмечались также поздняя обращаемость за медицинской помощью и поздняя госпитализация. Из осложнений выявлялись в 3,6% случаев – тромбоэмболия легочной артерии, реже встречались пневмоторакс, инфаркт миокарда, миокардит, инфаркт кишечника, кишечная непроходимость, острая почечная недостаточность и сепсис. Летальность в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) составила 31,4%. При этом наиболее часто причиной смерти были тромбоэмболия легочной артерии (у 78,37% пациентов, умерших в ОРИТ) и сепсис (у 8,1% умерших в ОРИТ).

Ключевые слова: COVID-19, вирусная пневмония, клиническая картина, осложнения, смерть.**Features of the clinical course, the most common complications and causes of death in patients with COVID-19 according to the data of hospital No. 1 in Nalchik for 2020****L.E. Balagova¹, A.R. Marzhokhova¹, M.R. Ivanova², Z.F. Kharaeva¹, M.Yu. Marzhokhova¹, M.V. Tlupova¹**¹FSBEI HE "Kabardino-Balkarian State University by Kh.M. Berbekov" MH RF, Nalchik;²SBEI "Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases" MH RF, Nalchik**Summary**

COVID-19 proceeds with a variegated clinical picture, which is associated with multiple organ damage. In this case, the lower respiratory tract is predominantly affected with the development of viral interstitial pneumonia, which often gives various complications. Global mortality and complication rates from COVID-19 are mixed. In this connection, the aim of the study was to study the features of the clinical course, the most common complications and causes of death in patients with COVID-19 according to the data of the Hospital for Especially Dangerous Infections No. 1 in Nalchik for 2020. The results of the studies showed that in patients with COVID -19 The most common respiratory symptoms and symptoms of intoxication are: cough (mostly dry), shortness of breath, fever, chills, severe weakness, myalgia and bone aches, anosmia and ageusia. A quarter of the patients had a runny nose and difficulty in nasal breathing. In a third of patients, performance decreased. Less common: headache, dizziness, arthralgia, nausea, vomiting, sore throat and sore throat. Mostly patients over 50 years of age, with an aggravated comorbid background, were admitted to the hospital for treatment. There were also late appeals for medical care and late hospitalization. Of the complications, pulmonary embolism was detected in 3.6% of patients, pneumothorax, myocardial infarction, myocarditis, intestinal infarction, intestinal obstruction, acute renal failure and sepsis were less common. Mortality in the intensive care unit (ICU) was 31.4%. The most common causes of death were pulmonary embolism (in 78.37 patients who died in the ICU) and sepsis (in 8.1% of those who died in the ICU).

Key words: COVID-19, viral pneumonia, clinical picture, complications, death.**Введение**

В конце 2019 г. в Китайской Народной Республике произошла вспышка новой коронавирусной ин-

фекции с эпицентром в городе Ухань (провинция Хубэй). Всемирная организация здравоохранения 11 февраля 2020 г. определила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом – COVID-19 («Coronavirus disease 2019») [2, 5]. Появление COVID-19 поставило перед специалистами здравоохранения задачи, связанные с быстрой диагностикой и оказанием медицинской помощи больным.

В настоящее время продолжается интенсивное изучение клинических и эпидемиологических особенностей заболевания, разработка новых средств его профилактики и лечения [1, 4, 6]. Наиболее рас-

Для корреспонденции:

Маржохова Мадина Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова».

Адрес: 360004, Нальчик, ул. Чернышевского, 173

E-mail: madina010@list.ru

Тел.: 89287116991

Статья поступила 12.10.2021 г., принята к печати 15.02.2022 г.

пространенным осложнением COVID-19 является вирусная интерстициальная пневмония (вирусное диффузное альвеолярное повреждение с микроангиопатией), у 3-4% пациентов зарегистрировано развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [1, 3, 7]. У части больных развивается гиперкоагуляционный синдром с тромбозами и тромбоэмболиями, поражаются также другие органы и системы (центральная нервная система, миокард, почки, печень, желудочно-кишечный тракт, эндокринная и иммунная системы), возможно развитие сепсиса и септического шока [1, 5, 6, 7]. Конечно же, это является одной из причин развития осложнений COVID-19 и его высокой летальности. Данные по летальности и частоте осложнений в мире неоднозначны. По данным ежедневного мониторинга, летальность в мире на 01.03.2022 г. составляет 2%, в России – 2,7%. Данные по российским регионам имеют значимые расхождения [5].

Цель исследования: изучить особенности клинического течения, наиболее часто встречающиеся осложнения и причины смерти у пациентов с COVID-19 по данным госпиталя особо опасных инфекций №1 г. Нальчика за 2020 г.

Материал и методы

В Кабардино-Балкарской Республике (КБР) первым начал прием больных с коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, госпиталь особо опасных инфекций (ГООИ) №1, открытый на базе

ГБУЗ «Центр СПИД и ИЗ» Минздрава КБР. Было изучено 1845 историй болезни пациентов, лечившихся в этом госпитале в период с марта по декабрь 2020 г. с диагнозом: новая коронавирусная инфекция COVID-19, осложненная развитием двусторонней полисегментарной пневмонией. Диагноз выставлялся на основании клинико-эпидемиологических данных, результатов выявления РНК вируса в ПЦР-реакции в мазке из носа и зева и выявления вирусной пневмонии легких на КТ.

Из 1845 пациентов 653 составили мужчины (35,4%) и 1192 – женщины (64,6%). По тяжести течения больные распределились следующим образом: у 1609 отмечалась средняя тяжесть течения (87,2%), у 236 – тяжелое течение заболевания (12,8%). Пациенты с тяжелым течением заболевания находились на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Больные с легким течением в госпиталь не поступали. Тяжесть заболевания определялась врачами госпиталя на основании Временных методических рекомендаций Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», соответствующей времени версии.

Возраст пациентов составлял от 1 месяца до 90 лет. Проводили подсчет больных по возрасту относительно степени тяжести заболевания (рисунок). В группе со среднетяжелым течением заболевания преобладали пациенты в возрасте от 41 до 70 лет, в группе с тяжелым течением заболевания – в возрасте от 51 до 80 лет.

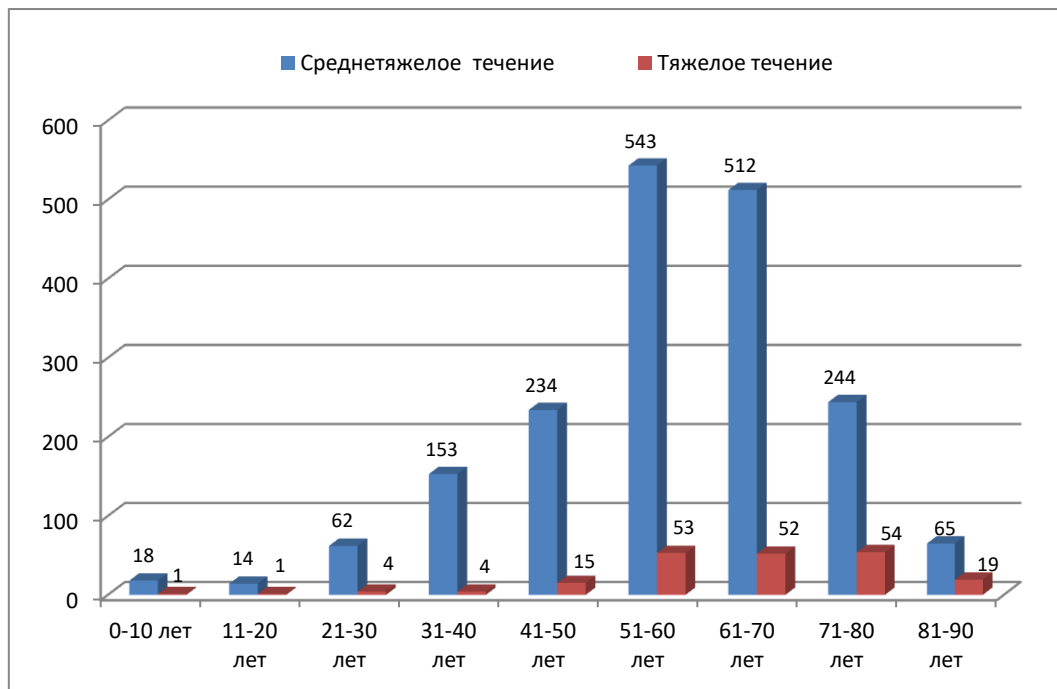


Рисунок. Распределение больных по возрасту и тяжести течения

Обследование больных включало: общий анализ крови, кровь на мочевины, креатинин, электролиты, глюкозу, аланинаминотрансферазу, аспаратаминотрансферазу, билирубин, альбумин, тропонин, ферритин, С-реактивный белок, прокальцитонин, коагулограмму, D-димер, ИЛ-6.

Из сопутствующих заболеваний наиболее часто встречались: гипертоническая болезнь (у 19,4% пациентов), сахарный диабет 2 типа (у 17,2% пациентов), хронический бронхит (у 15,8% пациентов), ишемическая болезнь сердца (у 10% пациентов). Эти заболевания представляли тяжелый коморбидный фон (табл.1).

Таблица 1

Сопутствующие заболевания у исследованных пациентов (n=1845)

Сопутствующие заболевания		Больные с COVID-19 n (%)
Хронические заболевания верхних дыхательных путей	Хронический гайморит в стадии обострения	20 (1,1%)
Хронические заболевания нижних дыхательных путей	Хронический бронхит	291 (15,8%)
	Эмфизема легких	19 (1%)
Заболевания сердечно-сосудистой системы	Ишемическая болезнь сердца	185 (10%)
	Гипертоническая болезнь	358 (19,4%)
Сахарный диабет		317 (17,2%)
Заболевания пищеварительной системы	Хронический гепатит	11 (0,6%)
	Хронический гастрит	42 (2,3%)
	Язвенная болезнь желудка	47 (2,5%)
	Хронический панкреатит	39 (2,1%)
Заболевания мочевыделительной системы	Хронический пиелонефрит	30 (1,6%)
	Хронический цистит	10 (0,5%)

Лечение пациенты получали соответственно Временных методических рекомендаций Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», соответствующей времени версии.

Статистический анализ полученных данных проводили с вычислением долевых значений по отношению к общим значениям изучаемых параметров.

Таблица 2

Симптомы и физикальные изменения у исследованных пациентов при поступлении в стационар

Симптомы		Больные с COVID-19 (абс.ч., %)
Сухой кашель		1700 (92,14%)
Влажный кашель		90 (4,87%)
Одышка		1673 (90,67%)
Головная боль		351 (19%)
Головокружения		172 (9,32%)
Миалгии, ломота в костях		1661 (90,0%)
Артралгии		57 (3,08%)
Слабость		1845 (100%)
Тошнота, рвота		107 (5,79%)
Озноб		1650 (89,4%)
Лихорадка	37°C-38°C	783 (42,4%)
	38,1°C-39°C	859 (46,5%)
	39,1°C-40°C	112 (6%)
	Выше 40°C	11 (0,59%)
Длительность лихорадки	1 день	131 (7,1%)
	2 дня	165 (8,94%)
	3 дня	222 (12,03%)
	Более 3-х дней	54 (2,92%)
Снижение работоспособности		572 (31,0%)
Боли в горле и першение		151 (8,18%)
Насморк, затрудненное носовое дыхание		463 (25,0%)
Аносмия		1514 (83,5%)
Потеря вкуса		852 (46,17%)
Объективно	Инъекция сосудов склер	231 (12,52%)
	Гиперемизированные миндалины и слизистая ротоглотки	45 (2,4%)
	Глухость сердечных тонов	1760 (95,3%)
	Повышение АД	465 (25,2%)
	Снижение АД	211 (11,4%)
	Жесткое дыхание в легких	1312 (71,1%)
	Сухие и влажные хрипы в легких	216 (11,7%)

Результаты исследования и их обсуждение

Больные поступали в ГООИ №1 чаще всего на 4-6-й день заболевания. Большинство из них проходили амбулаторное лечение на догоспитальном

этапе. Было небольшое количество пациентов, которые поступали в тяжелом состоянии сразу в ОРИТ, минуя инфекционное отделение. Большая часть тяжелых больных поступали в стационар

позже 6-го дня заболевания. В среднем пациенты провели в стационаре 17 койко-дней.

Все больные отмечали острое начало заболевания (табл.2). Наиболее часто наблюдались респираторные симптомы и симптомы интоксикации: кашель (преимущественно сухой – у 92,1% пациентов), одышка (у 90,6% пациентов), лихорадка (у 95,7% пациентов), озноб (у 89,4% пациентов), резчайшая слабость (у 100% пациентов), миалгии и ломота в костях (у 90% пациентов). У 83,5% пациентов выявлялась аносмия и у 46,1% агевзия. У четверти пациентов встречались насморк и затрудненное носовое дыхание. У трети пациентов снижалась работоспособность. Реже встречались: головная боль, головокружение, артралгии, тошнота, рвота, першение и боли в горле. При осмотре выявлялись: инъекции сосудов склер (у 12,5% пациентов), гиперемия миндалин и слизистой ротоглотки (у 2,4% пациентов), глухость тонов сердца при аускультации (у 95,3% пациентов), жесткое дыхание в легких (у 71,1% пациентов), сухие и влажные хрипы в легких (у 11,7% пациентов).

Всем больным при поступлении в госпиталь проводилась компьютерная томография легких. При этом у всех больных выявлялось поражение легких по типу «матового стекла» разной степени выраженности.

У большинства пациентов в общем анализе крови отмечалась лимфопения при поступлении в стационар, иногда лейкопения. При появлении бактериальной инфекции лейкопения сменялась лейкоцитозом. У большинства пациентов повышались: С-реактивный белок (у 92,7%), D-димер (у 45,3%), интерлейкин-6 (у 14%), аминотрансферазы (у 60,7%), ферритин (у 28,2%). Отмечалось также удлинение протромбинового времени (у 26,3%), снижение протромбинового индекса (у 22,8%) и количества тромбоцитов. Указанные изменения были более выражены у больных с тяжелым течением заболевания.

Встречавшиеся у пациентов осложнения представлены в таблице 3.

Таблица 3

Осложнения, выявленные у исследованных больных с COVID-19

Осложнения		Больные с COVID-19 (абс.ч., %)
Со стороны органов дыхания	Пневмония	1845 (100%)
	Пневмоторакс	7 (0,38%)
Со стороны сердечно-сосудистой системы	Инфаркт миокарда	9 (0,48%)
	Миокардит	4 (0,21%)
	Тромбоэмболия легочной артерии	67 (3,6%)
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Инфаркт кишечника	5 (0,27%)
	Кишечная непроходимость	3 (0,16%)
Со стороны мочевыделительной системы	Острая почечная недостаточность	5 (0,27%)
Сепсис		34 (0,18%)
Смерть		74 (4%)

Из осложнений, развившихся на фоне лечения, у 67 (3,6%) пациентов выявлялась тромбоэмболия легочной артерии. Реже выявлялись: пневмоторакс, инфаркт миокарда, миокардит, инфаркт кишечника, кишечная непроходимость, острая почечная недостаточность и сепсис. Из 236 пациентов, находившихся на лечении в ОРИТ, умерло 74, что составило 4% от всех пациентов, а среди пациентов ОРИТ – 31,4%.

Чаще всего причиной смерти пациентов являлись тромбоэмболия легочной артерии – у 58 больных (78,37%) и сепсис – у 6 больных (8,1%). Причинами смерти остальных пациентов были: инфаркт кишечника – у 2 (2,7%) больных, рак легкого – у 2 (2,7%), хроническая сердечная недостаточность – у 2 (2,7%), кровотечение из вен пищевода на фоне алкогольного цирроза печени – у 1 (1,35%), асистолия на фоне фибрилляции предсердий – у 1 (1,35%), рак кожи с метастазами – у 1 (1,35%), острая печеночная недостаточность на фоне алкогольного цирроза с развитием комы – у 1 (1,35%) больного.

Заключение

Как показали проведенные исследования, у пациентов с COVID-19 наиболее часто встречаются респираторные симптомы и симптомы интоксикации: кашель (преимущественно сухой), одышка, лихорадка, озноб, резчайшая слабость, миалгии и ломота в костях, аносмия и агевзия. У четверти пациентов встречались насморк и затрудненное носовое дыхание. У трети пациентов снижалась работоспособность. Реже встречались: головная боль, головокружение, артралгии, тошнота, рвота, першение и боли в горле.

Преимущественно на лечение в госпиталь особо опасных инфекций поступали пациенты старшей возрастной группы (старше 50 лет), с отягощенным коморбидным фоном. Отмечались также поздняя обращаемость за медицинской помощью и поздняя госпитализация. Из осложнений, развившихся на фоне лечения, у 3,6% пациентов выявлялась тромбоэмболия легочной артерии, реже встречались: пневмоторакс, инфаркт миокарда, миокардит, инфаркт кишечника, кишечная непро-

ходимость, острая почечная недостаточность и сепсис. Все указанные факторы явились причиной столь высокой летальности в ОРВИ (31,4%). При этом наиболее частыми причинами смерти были тромбоэмболия легочной артерии (у 78,37 пациентов, умерших в ОРВИ) и сепсис (у 8,1% умерших в ОРВИ).

Литература

1. Абдулманапова Д.Н., Чамсутдинов Н.У. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): нерешенные вопросы диагностики и лечения. Махачкала, 2021. 100 с.
2. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 12 (21.09.2021). Москва, 224 с. <https://www.rosminzdrav.ru>.
3. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернобровкина Т.Я., Янковская Я.Д., Бузова С.В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты // Архив внутренней медицины. 2020. № 2. С.87-86.
4. Старшинова А.А., Кушнарева Е.А., Малкова А.М., Довгалюк И.Ф., Кудлай Д.А. Новая коронавирусная инфекция: особенности клинического течения, возможности диагностики, лечения и профилактики инфекции у взрослых и детей // Вопросы современной педиатрии. 2020. Т.19, № 2. С.123-128.
5. Текущая статистика по коронавирусу в мире. URL: <https://gogov.ru/covid-19/world>. (дата обращения: 02.03.2022).
6. Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н. Тактика лечения пациентов новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): нерешенные проблемы пульмонологии // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2021. №3. С. 42-54.
7. Zhu N., Zhang D., Wang W. et al. Novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 // N. Engl. J. Med. 2020. V. 382(8). P. 727–733.
4. Starshinova A.A., Kushnareva Ye.A., Malkova A.M., Dvogyuk I.F., Kudlay D.A. Novaya koronavirusnaya infektsiya: osobennosti klinicheskogo techeniya, vozmozhnosti diagnostiki, lecheniya i profilaktiki infektsii u vzroslykh i detey [New coronavirus infection: features of the clinical course, the possibilities of diagnosis, treatment and prevention of infection in adults and children] // Voprosy sovremennoy pediatrii. 2020. T.19, № 2. S.123-128.
5. Tekushchaya statistika po koronavirusu v mire [Current statistics on coronavirus in the world]. URL: <https://gogov.ru/covid-19/world>. (access date: 02.03.2022).
6. Chamsutdinov N.U., Abdulmanapova D.N. Taktika lecheniya pacientov novoy koronavirusnoj infekciej (COVID-19): nereshennye problemy pul'monologii [New Coronavirus Infection (COVID-19) Treatment Tactics: Unsolved Problems in Pulmonology] // Vestnik Dagestanskoy gosudarstvennoy medicinskoj akademii. 2021. № 3. S. 42-54.
7. Zhu N., Zhang D., Wang W. et al. Novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 // N. Engl. J. Med. 2020. V. 382(8). P. 727–733.

Сведения о соавторах:

Балагова Лиана Эдиговна – аспирант кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова». Адрес: 360004, Нальчик, ул. Чернышевского, 173. E-mail: balagovaliana@icloud.com. Тел.: 89889273735

Иванова Марина Руслановна – доктор медицинских наук, главный врач ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями» МЗ РФ. Адрес: 360017, Нальчик, Шортанова, 26а. E-mail: spid-07@yandex.ru. Тел.: 8(8662)406867.

Маржохова Асият Руслановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова». Адрес: 360004, Нальчик, ул. Чернышевского, 173. Тел.: +7(8662)422560

Хараева Заира Феликсовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова». Адрес: 360004, Нальчик, ул. Чернышевского, 173. Тел.: +7(8662)422560

Тлупова Мадина Владимировна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова». Адрес: 360004, Нальчик, ул. Чернышевского, 173. Тел.: +7(8662)422560

References

1. Abdulmanapova D.N., Chamsutdinov N.U. Novaya koronavirusnaya infektsiya (COVID-19): nereshennyye voprosy diagnostiki i lecheniya [Novel coronavirus infection (COVID-19): unresolved issues of diagnosis and treatment]. Mahachkala, 2021. 100 s.
2. Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii «Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19)». Versiya 12 (21.09.2021) []. Moskva, 224 s. <https://www.rosminzdrav.ru/>
3. Nikiforov V.V., Suranova T.G., Chernobrovkina T.Ya., Yankovskaya Ya.D., Burova S.V. Novaya koronavirusnaya infektsiya (COVID-19): kliniko-epidemiologicheskiye aspekty [Novel coronavirus infection (COVID-19): clinical and epidemiological aspects] // Arkhiv vnutrenney meditsiny. 2020. № 2. S. 87-96.

УДК 616.98:578.833.28(571.1)

Лихорадка Западного Нила в Краснодарском крае в многолетней динамике**Л.И. Жукова, В.Н. Городин, А.В. Нежурин, Г.К. Рафеенко, А.А. Ванюков**

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

Резюме

Целью исследования явилась характеристика эпидемиологических и клинических проявлений лихорадки Западного Нила на территории Краснодарского края в многолетней динамике. Проведен ретроспективный анализ проявлений эпидемического процесса и клинических симптомов лихорадки Западного Нила с 1988 по 2020 год на территории Краснодарского края. В результате исследования установлено наличие действующих очагов лихорадки Западного Нила на территории Краснодарского края с циркуляцией всех генотипов вируса, подтверждающееся обнаружением возбудителя в источниках и переносчиках, а также антител у перенесших инфекционный процесс людей. Заболеваемость носит преимущественно спорадический характер с двумя эпидемическими подъемами, наблюдавшимися в 1999 и 2019 годах, обусловленными природно-климатическими факторами, приведшими к увеличению численности комаров-переносчиков. Клинически лихорадка Западного Нила характеризуется превалированием среднетяжелого течения нейроинвазивных форм у мужчин старших возрастных групп. Увеличение частоты циркулирующего в 2019 году II генотипа вируса соотносилось с клиническими изменениями в виде увеличения частоты ненейроинвазивных форм с более легким течением болезни, приводило к укорочению сроков госпитализации. Определены показатели энтомолого-вирусологического мониторинга, профилактические и противоэпидемические мероприятия, которые позволят предотвратить возникновение вспышек лихорадки Западного Нила на территории Краснодарского края в будущем.

Ключевые слова: лихорадка Западного Нила, заболеваемость, клинические признаки, эпидемиологический мониторинг

West Nile fever in the Krasnodar region in the long-term dynamics**L.I. Zhukova, V.N. Gorodin, A.V. Nezhurin, G.K. Rafeenko, A.A. Vanyukov**

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

Summary

The aim of the study was to characterize the epidemiological and clinical manifestations of West Nile fever in the Krasnodar Territory in long-term dynamics. A retrospective analysis of the manifestations of the epidemic process and clinical symptoms of West Nile fever from 1988 to 2020 was carried out on the territory of the Krasnodar Territory. The presence of active foci of West Nile fever in the Krasnodar Territory with the circulation of all genotypes of the virus, confirmed by the detection of the pathogen in the sources and vectors, as well as antibodies in people who have undergone the infectious process noted. The incidence is mainly sporadic, with two epidemic increases observed in 1999 and 2019, due to natural and climatic factors that led to an increase in the number of mosquito vectors. Clinically, West Nile fever characterized by the prevalence of moderate neuromeningeal forms in older men. An increase in the frequency of the virus genotype II circulating in 2019 correlated with clinical changes in the form of an increase in the frequency of non-neuromeningeal forms with a lighter course of the disease, and a shortening of the duration of hospitalization. The indicators of entomological and virological monitoring, preventive and anti-epidemic measures that will prevent the occurrence of outbreaks of West Nile fever in the Krasnodar region in the future are determined.

Key words: a fever of the Western Nile, morbidity, clinical attributes, epidemiological monitoring.

Введение

В последние двадцать лет в мире отмечается увеличение частоты регистрации экзотических для неэндемичных регионов арбовирусных лихорадок – Денге, желтой, Синдбис, Чикугунья, а также лихорадки Западного Нила (ЛЗН) [12, 20]. В Северной Америке вирус ЛЗН после своего первого обнаружения в Нью-Йорке в 1999 году быстро распространился по континенту, вызвав эпидемию болезни человека и массовую гибель птиц. Теперь вирус стал эндемическим для США, где произошло 7

миллионов случаев инфицирования людей, что делает его ведущей вирусной инфекцией, передаваемой комарами, и наиболее частой причиной вирусного энцефалита в стране [15]. В Европе вирус ЛЗН циркулирует с 1990-х годов, вспышки ЛЗН регистрировали в Румынии, Чехии и Италии, но особенно резкий рост заболеваемости как среди людей, так и среди животных (лошадей) во многих странах отмечался в 2018 г. [1, 7, 9, 18]. В Российской Федерации случаи ЛЗН регистрируют постоянно в южных регионах с 1999 года, когда впервые была зарегистрирована крупная трансмиссивная вспышка в Волгоградской, Астраханской, Ростовской областях и Краснодарском крае [2–5, 8, 11]. В последующем результаты многолетнего обследования людей, комаров, клещей, птиц, сельскохозяйственных животных позволили выявить эпидемический центр ЛЗН в России, располагающийся в антропогенных биоценозах среднего пояса дельты Волги [5].

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, г.Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4.

E-mail: goukova@mail.ru

Тел.: (8918)4695517

Статья поступила 3.09.2021 г., принята к печати 16.02.2022 г.

Активизацию природных очагов арбовирусных инфекций с трансмиссивным путем передачи возбудителя в мире, в том числе ЛЗН, связывают с глобальным потеплением климата, приведшему, наряду с естественной миграцией перелетных птиц, к повышению плотности популяций синантропных и орнитофильных комаров, иксодовых клещей и их прокормителей [11, 12].

Клинической особенностью ЛЗН, как и большинства инфекционных болезней в целом, является превалирование скрытого течения над явными формами. Считается, что манифестные формы ЛЗН составляют менее 1% от общего числа инфицированных вирусом [9, 12], поэтому истинная заболеваемость ЛЗН значительно превосходит регистрируемую. Нельзя не отметить и определенные сложности дифференциальной диагностики ЛЗН с другими арбовирусными лихорадками, а также отсутствие настороженности врачей вследствие недостатков во врачебной подготовке по вопросам данного заболевания [6, 13, 14].

Цель исследования: характеристика эпидемиологических и клинических проявлений лихорадки Западного Нила на территории Краснодарского края в многолетней динамике (1999 – 2020 гг.).

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ клинико-эпидемиологических проявлений ЛЗН. Использованы материалы Государственных докладов Управления федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Краснодарскому краю «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Краснодарском крае» (2010 – 2020 гг.), а также результаты эпидемиологических наблюдений с включением мониторинга циркуляции арбовирусов, проводимых Причерноморской противочумной станцией Роспотребнадзора и Федерального бюджетного учреждения здравоохранения (ФБУЗ) "Центр гигиены и эпидемиологии" в Краснодарском крае (1988 – 2020 гг.).

Клиническое течение верифицированной ЛЗН изучено у 106 пациентов, лечившихся в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Специализированная клиническая инфекционная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ СКИБ) в 1999–2019 годах (стационарные пациенты). Лабораторное подтверждение ЛЗН осуществляли в соответствии с Санитарными правилами 3.1.7.3107-13 "Профилактика лихорадки Западного Нила" в случае обнаружения специфических антител классов IgM и IgG к вирусу ЛЗН методом иммуноферментного анализа (ИФА). С 2011 года наряду с ИФА применяли полимеразную цепную реакцию (ПЦР) с поиском нуклеотидных последовательностей вируса ЛЗН в спинномозговой жидкости и крови. Следует заметить, что данный метод исследования практически не обнаруживает маркеры ЛЗН в перечисленных биологических пробах. Так, из 1640 исследований спинномозговой жидкости РНК вируса была выявлена только 3 раза (0,2%), а из 969 анализов крови

– 41(4,2%). Это связывают с недостаточной концентрацией вируса в крови и спинномозговой жидкости в период разгара клинической симптоматики, что, собственно, и исключает роль человека в качестве источника возбудителя инфекции при трансмиссивном механизме передачи вируса Западного Нила.

Для статистической обработки полученного материала использовали критерий Стьюдента (t -критерий) с оценкой достоверности различий сравнимых показателей при $p < 0,05$ 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

Природные очаги ЛЗН впервые в Краснодарском крае были выявлены в 1988 году при изучении циркуляции арбовирусов. При этом штаммы вируса ЛЗН были выделены от комаров *Cx.modestus*, клещей *Dermacentor marginatus* из Отрадненского района, а также из внутренних органов обыкновенной полевки (*Microtus arvalis*) из Темрюкского района Краснодарского края. Отличительной особенностью данных штаммов была принадлежность их к относительно новому 4 генотипу вируса. В последующем у разных видов диких грызунов на территории Краснодарского края были обнаружены антитела вируса ЛЗН, которые при идентификации методом биопроб на мышах-сосунках по общепринятым методикам были отнесены к другим трем известным штаммам вируса ЛЗН. Таким образом, в Краснодарском крае одновременно циркулируют четыре генотипа вируса ЛЗН с превалированием 4 генотипа. В 2019 году Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» в клиническом материале от 8 больных краснодарцев типировал преимущественно 2 генотип вируса Западного Нила.

Видовой состав переносчиков в Краснодарском крае представлен комарами *Cx.p.molestus* и *Cx.p.pipiens*, что подтверждено обнаружением в организме этих двукрылых насекомых рибонуклеиновой кислоты (РНК) вируса ЛЗН методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием тест-системы «АмплиСенс WNV-FL» в лаборатории ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Краснодарском крае». 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 в Краснодарском крае, среднемесячные показатели воздуха с февраля по июнь включительно превышали среднемноголетние 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.

Следует отметить также, что в 2006–2007 гг. сотрудниками Института вирусологии им. Д.И. Ивановского (г. Москва) в Темрюкском районе Краснодарского края проводилось комплексное серологическое исследование биотической среды на предмет инфицированности возбудителями арбовирусных инфекций. Среди обследованных людей антитела к вирусу ЛЗН в сыворотках крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) были обнаружены в 11,7% случаев, в реакции нейтрализации – в 3,3%, в реакции торможения гемагглютинации (РТГА) – в 5,3%. У сельскохозяйственных животных положительными на наличие антител к ЛЗН методом ИФА оказались 11,1% сывороток, методом РТГА – 22,2%. В 2019 году на фоне максимальной за весь период наблюдения заболеваемости ЛЗН в рамках ежегодного мониторинга ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Краснодарском крае» методом ИФА провело исследования крови у 300 человек здорового населения. Антитела к вирусу ЛЗН были обнаружены у 7 (2,3%) человек. Кроме того, методом ПЦР с целью идентификации РНК вируса ЛЗН обследовано 2092 клеща и 2009 комаров, при этом ни в одном случае возбудитель не был выделен.

В июле 2021 года в Федеральном казенном учреждении здравоохранения «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» проведено исследование образцов крови от 15 человек – жителей Краснодарского края методом ПЦР на наличие РНК вируса ЛЗН. Последняя не определялась ни в одной из проб. Кроме того, твердофазным иммуноферментным методом исследовали 288 сывороток здоровых людей Краснодарского края на наличие антител IgM и IgG к вирусу ЛЗН. IgM не определялись ни в одной пробе, а IgG, расцениваемые как положительные результаты, были обнаружены в 27 пробах, то есть у 9,3% обследованных лиц без признаков заболевания.

Первые случаи заболевания ЛЗН людей были зарегистрированы в Краснодарском крае в 1999 году, в то время как официальная регистрация данного заболевания началась в 2010 году. С 2010 по 2018 год регистрировались единичные случаи заболевания ЛЗН. В 2019 году впервые за 20 лет на территории Краснодарского края зарегистрировано 120 случаев заболевания ЛЗН (2,14 на 100 тысяч населения), произошёл рост заболеваемости в 42,8 раза по сравнению с 2018 годом. Случаи ЛЗН регистрировались в 16 муниципальных образованиях края: в городах Анапа (1), Краснодар (76), Новороссийск (1), Выселковском (8), Динском (7), Ейском (14), Кавказском (1), Каневском (1), Краснодарском (1), Ленинградском (1), Павловском (1), Староминском (2), Темрюкском (2), Тимашевском (1), Тихорецком (2), Щербиновском (1) районах.

Многолетние интенсивные показатели заболеваемости ЛЗН в Краснодарском крае таковы: 2010 год – 0,06 на 100000 населения, 2011 год – 0,14, 2012 год – 0,06, 2013, 2014, 2015 и 2017 годы – 0, 2016 – 0,02, 2018 – 0,05, 2019 – 2,14, 2020 – 0,02.

По данным эпидемиологического расследования, все заболевшие ЛЗН отмечали укусы комаров, в том числе и при выезде в природные биотопы.

Многие из пострадавших участвовали в рыбной ловле в районах лиманно-плавной ландшафтно-климатической зоны Краснодарского края и Ростовской области, которые являются местом обитания большого количества водоплавающих птиц и орнитофильных комаров.

Так, например, госпитализированная в 2010 году больная С. проживала в станице Кугоевская Крыловского района. Река Куго-Ея, расположенная вблизи дома заболевшей, является границей Краснодарского края с Ростовской областью. Больной Е., проживающий в г. Краснодаре, накануне заболевания подвергся укусу комара на рыбалке на лимане Рясный Темрюкского района. Житель г. Краснодара больной Д. за несколько дней до заболевания возвратился с рыбной ловли из хутора Тимашевского района. Больной С. связывает свое заболевание с укусами комаров во время рыбалки на реке Кубань в окрестностях г. Краснодара. Возможность инфицирования больных при посещении ими этих биотопов не вызывает сомнения, принимая во внимание высокую численность кровососущих комаров в эпидемические сезоны, а также высокую вероятность трансмиссии вируса Западного Нила от водоплавающих птиц комарам.

Совокупное большинство больных ЛЗН в Краснодарском крае являются жителями г. Краснодара (91,9%), реже – районов края (6,5%) и отдыхающими приезжими (1,6%). В то же время следует отметить тенденцию к увеличению числа заболеваний среди жителей районов Краснодарского края, которых в 2019 году было уже 27,5% (1% – житель Республики Адыгея). Пик заболеваемости приходится на летне-осенние месяцы года: август (46,7% случаев) и сентябрь (38,7% случаев).

Средний возраст заболевших ЛЗН в Краснодарском крае за все годы наблюдения составлял $46,6 \pm 1,8$ лет (минимальный – 8,5 месяцев, максимальный – 82 года). Среди больных преобладают лица 50 лет и старше, удельный вес которых составляет 42,2%. Чаще болеют неработающие лица и пенсионеры (59,4%).

В клинической картине заболевания перманентно преобладают нейроинвазивные формы, что существенно отличается от структуры клинических форм в целом по Российской Федерации с постоянным преобладанием ненейроинвазивных форм ЛЗН. В то же время в 2019 году в Краснодарском крае отмечено увеличение числа ненейроинвазивных форм до 39,2% (по сравнению с 7,1% в 1999 году). Нейроинвазивные формы ЛЗН, зарегистрированные в Краснодарском крае, в большинстве случаев характеризуются среднетяжелым течением серозных менингитов. Нейроинвазивные формы протекают с повышением температуры, зачастую под маской острых респираторных заболеваний, диагностируются у более молодых по возрасту ($43,9 \pm 2,9$ лет против $48,3 \pm 2,2$ лет, $p > 0,05$, по сравнению с нейроинвазивными). Летальных исходов ЛЗН во все сроки наблюдения не зарегистрировано.

Принимая во внимание изменение в 2019 году структуры диагностированных форм ЛЗН, совпавшей с модификацией циркулирующих генотипов

возбудителя с увеличением доли второго генотипа, мы сравнили клинические проявления заболевания у стационарных больных 2019 года и 1999–2018 годов.

Средний возраст госпитализированных больных в 1 группе составил $43,2 \pm 1,9$ лет, а во второй $50,3 \pm 2,5$ лет ($p < 0,05$), при этом большинство пациентов в обеих группах были старше 50 лет. Преобладали женщины (51,6% в первой группе и 66,7% во второй группе, $Q \leq 0,5$), однако прослеживалась тенденция к увеличению доли мужчин в 2019 году.

Пациенты госпитализировались в одинаковые сроки болезни ($6,2 \pm 0,4$ день в первой группе против $7,2 \pm 0,4$ день во второй группе, $p > 0,05$). Средний койко-день в первой группе был достоверно короче

и составлял $19,4 \pm 0,9$ (против $23,5 \pm 1,4$ во второй группе, $p < 0,05$). По клиническим формам в первой группе нейроинвазивных форм было 44 (68,8%) случая, во второй группе – 40 (85,2%, $Q \geq 0,5$), соответственно неинвазивных – 20 (31,2%) и 2 (4,8%, $Q \geq 0,5$). В структуре нейроинвазивных форм в первой группе менингит составлял 43 (97,7%), менингоэнцефалит – 1 (2,3%), во второй группе – 34 (85,0%) и 6 (15,0%), $Q \geq 0,5$ по сравнению с первой группой в обоих случаях. По степени тяжести в первой группе больные распределялись следующим образом: среднетяжелые – 63 (98,4%), тяжелые – 1 (1,6%), во второй – 29 (69,0%) и 13 (31,0%), $Q \geq 0,5$ по сравнению с первой группой в обоих случаях (табл.).

Таблица

Частота клинических симптомов у больных лихорадкой Западного Нила в первой и второй группе

Симптом	Частота встречаемости				Q
	группа 1 (n=64)		группа 2 (n=42)		
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	
Фебрильная температура	55	85,9	22	52,4	0,7
Субфебрилитет	44	68,8	39	92,9	0,7
Вторая волна повышения температуры Т	14	21,9	15	35,7	0,3
Головная боль	50	78,1	41	97,6	0,8
Ригидность мышц затылка	41	64,1	40	95,2	0,8
Очаговая симптоматика поражения головного мозга	7	10,9	8	19,0	0,3
Экзантема	22	34,4	7	16,7	0,4
Гиперемия ротоглотки	30	46,9	8	19,0	0,6
Гепатомегалия	4	6,3	16	38,1	0,8
Увеличение шейных лимфоузлов	12	18,8	2	4,8	0,6
Признаки воспаления спинномозговой жидкости	40	62,8	37	88,1	0,6
Положительная РНК спинномозговой жидкости	1	1,6	1	2,4	0,2
Положительная РНК крови	15	23,4	3	7,1	0,6
Осложненное течение	5	7,8	12	28,6	0,7
Отек-набухание головного мозга	0	0	5	11,9	1,0
Парапарез	0	0	1	2,4	1,0
Эпилепсия	0	0	1	2,4	1,0
Острая сердечно-сосудистая недостаточность	0	0	1	2,4	1,0
Пневмония	1	1,6	2	4,8	0,5
Острая дыхательная недостаточность	0	0	1	2,4	1,0
Постинфекционный астенический синдром	0	0	1	2,4	1,0
Реактивный гепатит	3	4,7	0	0	1,0
Острая почечная недостаточность	1	1,6	0	0	1,0

Примечание: 1 группа – стационарные пациенты с ЛЗН в 2019 г.; 2 группа – стационарные пациенты с ЛЗН в 1999–2018 гг.

Как следует из таблицы, у пациентов с ЛЗН из первой группы достоверно чаще регистрировали фебрильную температуру, признаки катара верхних дыхательных путей в виде гиперемии ротоглотки, шейную лимфаденопатию. У больных второй группы чаще отмечались субфебрилитет, головная боль и ригидность мышц затылка, гепатомегалия. Большая частота симптомов менингеального синдрома у пациентов второй группы сочеталась с большей частотой выявления воспалительных изменений в спинномозговой жидкости преимущественно серозного характера, а также с частотой осложнённого течения заболевания в общем и в виде отека-набухания головного мозга, парапареза, эпилепсии, острой сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности, пневмонии и постинфекционного астенического синдрома. В свою очередь

у пациентов первой группы достоверно чаще отмечались реактивный гепатит и острая почечная недостаточность. Как уже отмечалось, у пациентов первой группы чаще обнаруживали РНК ЛЗН в крови.

Многолетний мониторинг источников и переносчиков на предмет обнаружения вируса, а также людей на наличие антител к нему позволяют считать, что в Краснодарском крае существуют природные очаги ЛЗН с одномоментной циркуляцией всех четырех генотипов вируса. В 2019 году в структуре вирусов произошли изменения в сторону увеличения удельного веса генотипа 2, который, по-видимому, был занесен на территорию края из Европы, либо других европейских областей России вследствие активизации торгово-экономических и туристических связей. Как известно, на всей терри-

тории Южной, Восточной и Центральной Европы циркулируют 1 и 2 генотипы вируса Западного Нила с доминированием 2 генотипа [19]. Многолетняя заболеваемость на территории Краснодарского края характеризуется преимущественно как спорадическая, однако в 1999 и 2019 годах отмечались крупные вспышки ЛЗН, обусловленные природными факторами (высокая температура воздуха, обильные осадки, обилие комаров-переносчиков в эти годы).

Для Краснодарского края, как и для всей России и стран Европы [9], типично превалирование среди заболевших ЛЗН городских жителей мужского пола старших возрастных групп.

Модификация структуры циркулирующих на территории края генотипов вирусов ЛЗН отразилась на изменениях клинической характеристики заболевания ЛЗН. В частности, отмечается тенденция к «омоложению» болезни, увеличению доли заболевших мужчин. Среди клинических форм ЛЗН увеличивается частота неинвазивных и, соответственно, менее тяжелых по течению случаев болезни. Это отражается на укорочении сроков стационарного лечения, уменьшении числа менингитов и менингоэнцефалитов, увеличении гриппоподобных форм заболевания, что может свидетельствовать и об улучшении качества диагностики.

В лабораторном подтверждении ЛЗН увеличилась доля положительных ПЦР крови. Принимая во внимание почти одинаковые сроки госпитализации ($6,2 \pm 0,4$ день в 2019 году против $7,2 \pm 0,4$ дня в 1999-2018 гг., $p > 0,05$), можно утверждать, что это связано с более современными диагностическими технологиями, или с более точным отбором кандидатов для обследования. В то же время нельзя исключить и фактор интенсивности и продолжительности вирусемии, обусловленной превалированием нового II генотипа вируса ЛЗН, циркулирующего в 2019 году. Данный факт настораживает не только в отношении влияния на клиническую картину заболевания, но и на эпидемический процесс в целом в плане увеличения разнообразия источников возбудителя инфекция, включая человека.

Прошедшие две крупные вспышки ЛЗН в крае обязывают эпидемиологическую, энтомологическую и лечебно-профилактическую службы Краснодарского края к ряду действий, которые позволят предотвратить возникновение опасных эпидемиологических проявлений очагов ЛЗН в будущем: мониторинг популяции комаров на инфицированность вирусом Западного Нила и на места их возможного выплода, что определит границы очагов и риски заражения населения ЛЗН. Важно обеспечить комплекс дезинсекционных мероприятий и гидротехнических работ, направленных на снижение численности переносчиков вируса ЛЗН до уровня предписываемого Федеральным законом санитарно-эпидемиологического благополучия населения. Необходимо взаимодействие санитарной и коммунальной служб, направленное на улучшение санитарно-эпидемиологического состояния подвальных помещений и других искусственных мест выплода синантропных комаров. Целесообразно продол-

жить изучение иммунной прослойки жителей Краснодарского края, особенно проживающих в районах лиманно-плавневой зоны.

Несмотря на то, что в целом врачебная диагностика ЛЗН в крае улучшается, что отражается на увеличении частоты верифицированных неинвазивных форм болезни, по-прежнему необходима подготовка и переподготовка врачей различных специальностей по данной проблеме, особенно в межэпидемический период.

Заключение

Таким образом, ЛЗН на территории Краснодарского края требует продолжения и активизации противоэпидемических и профилактических мероприятий, особенно актуальных в связи с прогнозами возможного усугубления эпидемической ситуации, обусловленного риском завоза на территорию Европы более эффективного переносчика заболевания – комара нового варианта или подвида *C. ripiens* из Америки, отличающегося от уже существующих европейских разновидностей [10, 12, 16, 17].

Литература

1. Волкова Н.Н., Мусабаев Э.И., Шерматов В.А. и др. Лихорадка Западного Нила в Узбекистане // Инфекционные болезни. 2012. Т. 10 (2). С. 26–28.
2. Жуков А.В., Филиппов А.Т., Краснова Е.М. Эпидемия лихорадки Западного Нила в Волгоградской области // Здоровье населения и среда обитания. 2000. № 11. С. 8–10.
3. Жукова Л.И., Рафеенко Г.К. Лихорадка Западного Нила в Краснодарском крае (клинико-эпидемиологическое наблюдение) // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2016. № 2. С. 74–80.
4. Красовская Т.Ю., Шарова И.Н., Найденова Е.В. и др. Формирование очага лихорадки Западного Нила на территории Саратовской области // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2013. № 5. С. 36–42.
5. Львов Д.К., Ставченко С.Т., Алексеев В.В. и др. Эпидемиологическая ситуация и прогноз заболеваемости лихорадкой Западного Нила на территории Российской Федерации // Проблемы особо опасных инфекций. 2008. Т. 95 (1). С. 10–12.
6. Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Прилипов А.Г. и др. Расшифровка эпизоотической вспышки среди диких и домашних птиц на юге европейской части России // Вопросы вирусологии. 2008. № 4. С. 18–23.
7. Малецкая О.В., Беляева А.И., Таран Т.В. и др. Эпидемиологическая обстановка по опасным инфекционным болезням на территории Республики Абхазия // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2013. № 5. С. 43–47.
8. Москвитина Э.А., Забашта М.В., Пичурина Н.Л. и др. Экологические и эпидемиологические аспекты лихорадки Западного Нила в Ростовской области // Медицинский вестник Юга России. 2015. № 1 С. 67-72.
9. Онищенко Г.Г., Липницкий А.В., Алексеев В.В. и др. Эпидемическая ситуация по лихорадке Западного Нила в России в 2010 году // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2011. № 3. С. 115–120.

10. Путинцева Е.В., Алексейчик И.О., Чеснокова С.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.
 11. Путинцева Е.В., Смелянский В.П., Антонов В.А. и др. 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.
 12. 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 иммунобиологии. 2011. № 4. С. 97–100.
 13. Стриханов С.Н., Бутенко А.М., Мкртчян М.О. и др. 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.
 14. 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.
 15. James Hadfield, Anderson F. Brito, Daniele M. Swetnam et al. Grubaugh Twenty years of West Nile virus spread and evolution in the Americas visualized by Nextstrain // PLoS Pathog. 2019. V. 15(10). e1008042.
 16. Rebekah C. Kading, Aaron C. Brault, David Beckham J. 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 et al. 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). P.877951.
 18. Vilibic-Cavlek T., Savic V., Petrovic T. 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. et al. Reconstructing the recent West Nile virus lineage 2 epidemic in Europe and Italy using discrete and continuous phylogeography // PLoS One. 2017. V. 12 (7). P.0179679.
 20. Zgomba M., Petric D. Risk assessment and management of mosquito-bom-disease in the European region // Proc. of the 6th Intern. Conference on urban pests. Hungary. 2008. P. 29–39.
- References**
1. Volkova N.N., Musabaev E.I., Shermatov V.A. i dr. Likhoradka Zapadnogo Nila v Uzbekistane [West Nile fever in Uzbekistan] // Infekcionnye bolezni. 2012. T.10 (2). S.26–8.
 2. Zhukov A.V., Filippov A.T., Krasnova E.M. Epidemiya likhoradki Zapadnogo Nila v Volgogradskoy oblasti [West Nile fever epidemic in the Volgograd region] // Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya. 2000. № 11. S.8–10.
 3. Zhukova L.I., Rafeenko G.K. Likhoradka Zapadnogo Nila v Krasnodarskom krae (kliniko-epidemiologicheskoye nablyudeniye) [West Nile fever in the Krasnodar Territory (clinical and epidemiological observation)] // Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2016. № 2. S. 74–80.
 4. Krasovskaya T.Yu., Sharova I.N., Najdenova E.V. i dr. Formirovaniye ochaga likhoradki Zapadnogo Nila na territorii Saratovskoy oblasti [Formation of a focus of West Nile fever on the territory of the Saratov region] // Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2013. № 5. S.36–42.
 5. L'vov D.K., Stavchenko S.T., Alekseev V.V. i dr. Epidemiologicheskaya situatsiya i pro-gnoz zaboлевayemosti 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 infekcij. 2008. T.95 (1). S.10–12.
 6. L'vov D.K., Shchelkanov M.Yu., Prilipov A.G. i dr. Rashifrovka epi-zooticheskoy vspyshki 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.
 7. Maleckaya O.V., Belyaeva A.I., Taran T.V. i dr. Epidemiologicheskaya obstanovka po opasnym infektsionnym boleznyam na territorii Respubliki Abkhaziya [Epidemiological situation of dangerous infectious diseases in the territory of the Republic of Abkhazia] // Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2013. № 5. S. 43–47.
 8. Moskvitina E.A., Zabashta M.V., Pichurina N.L. i dr. Ekologicheskiye i epidemiologicheskkiye aspekty likhoradki Zapadnogo Nila v Rostovskoy oblast [Ecological and epidemiological aspects of West Nile fever in the Rostov region] // Medicinskij vestnik Yuga Rossii. 2015. № 1. S.67–72.
 9. Onishchenko G.G., Lipnickij A.V., Alekseev V.V. i dr. Epidemiologicheskaya situatsiya po likhoradke Zapadnogo Nila v Rossii v 2010 godu [The epidemic situation of West Nile fever in Russia in 2010] // Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2011. № 3. S.115–120.
 10. Putinceva E.V., Aleksejchik I.O., Chesnokova S.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 infekcij. 2020. №1. S.51–60.
 11. Putinceva E.V., Smelyanskiy V.P., Antonov V.A. i dr. 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 infekcij. 2010. V.104 (2). S.14–17.
 12. Sergiev V.P., Ganushkina L.A., Filatov N.N. Novyye i vozvrashchayushchiesya perenoschiki virusnykh likhoradok – угроза epidemicheskikh oslozhneniy na yuge Yevropy i Rossii [New and returning vectors of viral fevers-the threat of epidemic complications in southern Europe and Russia] // Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2011. №4. S.97–100.
 13. Strihanov S.N., Butenko A.M., Mkrтчян M.O. i dr. Vyavleniye zaboлевayemosti likhoradkoy Zapadnogo Nila v Krasnodarskom krae [Identification of the incidence of West Nile fever in the Krasnodar Territory] // Materialy nauchno-prakticheskoy konferencii «Infekcionnye bolezni na rubezhe XXI veka». Moskva, 2000. Chast' 2. S.52–53.
 14. Strihanov S.N., Butenko A.M., Shishkina E.O. Klinicheskoye techeniye likhoradki Zapadnogo Nila [Clinical course of West Nile fever] // Materialy nauchno-prakticheskoy konferencii «Infekcionnye bolezni na rubezhe XXI veka». Moskva, 2000. Chast' 2. S.52.
 15. James Hadfield, Anderson F. Brito, Daniele M. Swetnam et al. Grubaugh Twenty years of West Nile virus spread

- and evolution in the Americas visualized by Nextstrain // PLoS Pathog. 2019. V.15 (10). e1008042.
16. Rebekah C., Kading, Aaron C. Brault et al. 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 et al. 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. Vilbic-Cavlek T., Savic V., Petrovic T. 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. et al. Reconstructing the recent West Nile virus lineage 2 epidemic in Europe and Italy using discrete and continuous phylogeography // PLoS One. 2017. V.12 (7). 0179679.
 20. Zgomba M., Petric D. Risk assessment and management of mosquito-bom-disease in the European region // Proc. of the 6th Intern. Conference on urban pests. Hungary. 2008. P. 29–39.

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
Тел.: 89882434150

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
Тел.: +7(918)3050587

Рафеенко Галина Кузьминична – ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ
E-mail: fguz_epid@mail.ru
Тел.: +7(918)3876602

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: wanykow@rambler.ru
Тел.: +7(928)4054418

УДК 616.37-008.6-07-089

Клинические факторы риска развития инфицированного панкреонекроза**С.В. Михайлузов¹, М.Р. Иманалиев², Е.В. Моисеенкова³**¹ ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" МЗ РФ, Москва;² ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Махачкала;³ Городская клиническая больница №15 имени О.М. Филатова, Москва**Резюме**

С целью оценки значимости клинических факторов в развитии инфицированного панкреонекроза проанализирована частота развития гнойных осложнений у 159 больных на фоне комплексного лечения стерильного панкреонекроза. В результате исследования выделены несколько клинических критериев с последующим определением их роли в развитии инфицированного панкреонекроза. Статистически доказана значимость острых скоплений жидкости, сформированных на ранних сроках аутолиза поджелудочной железы и исходной тяжести состояния больных в качестве предикторов развития гнойных осложнений панкреонекроза.

Ключевые слова: факторы риска, инфицированный панкреонекроз, предикторы гнойных осложнений

Clinical risk factors of the developing of infected pancreatic necrosis**S.V.Mikhaylusov¹, M.R.Imanaliev², E.V. Moiseenkova³**¹ FSAEI HE "Russian National Research Medical University by N.I. Pirogov" MH RF, Moscow;² FSBEI HE "Dagestan State Medical University" MH RF, Makhachkala;³ City Clinical Hospital No.15 by O.M. Filatov, Moscow**Summary**

For the purpose of evaluation the significance of clinical factors in the development of infected pancreatic necrosis, we analyzed the incidence of purulent complications in 159 patients during the complex treatment of sterile pancreatic necrosis. As a result of the study, several clinical criteria were identified with the subsequent determination of their role in the development of infected pancreatic necrosis. The significance of acute accumulations of fluid formed in the early stages of pancreatic autolysis and the initial severity of the patient's condition as predictors of the development of purulent complications of pancreatic necrosis has been statistically proven.

Key words: risk factors, infected pancreatic necrosis, predictors of purulent complications.

Введение

Острый панкреатит занимает третье место по частоте встречаемости среди ургентной абдоминальной патологии [10, 11]. При этом почти четверть заболевших составляют пациенты с панкреонекрозом (ПН) [8, 11]. Наряду с достигнутыми успехами в диагностике и лечении аутолиза поджелудочной железы на ранних сроках заболевания [12], сохраняется целый ряд нерешенных вопросов, в том числе в прогнозировании развития гнойных осложнений. Инфицированный ПН (ИПН) диагностируется в 21-39% наблюдений [7, 11], в трети случаев он имеет распространенный характер и является определяющим в структуре общей летальности в хирургическом стационаре. При этом ранняя диагностика ИПН позволяет своевременно

начать лечебные мероприятия, минимизировать развитие осложнений и число летальных исходов. Для этого используются различные лабораторные и инструментальные методы диагностики [6, 9, 13]. В то же время считаем целесообразным рассмотрение клинических критериев раннего прогнозирования ИПН.

Цель исследования: изучение возможностей применения клинических критериев раннего прогнозирования развития инфицированного панкреонекроза.

Материал и методы

В исследование включены 159 больных ПН, госпитализированных в клинику в 2013 и 2014 гг. со стерильным ПН (в потоке поступления). В разные годы группы больных с различным течением заболевания (с гнойными осложнениями и без таковых) были сопоставимы по возрасту, полу, давности заболевания, конституциональным особенностям, коморбидным состояниям, частоте встречаемости ферментативного перитонита и гнойных осложнений ($p > 0,05$). В работе использовалась классификация ОП, принятая в Атланте в 1992 году. Средний возраст пациентов составил 47,9 лет (мини-

Для корреспонденции:

Михайлузов Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" МЗ РФ.

Адрес: 111539. г. Москва, ул. Вешняковская, 23.

E-mail: S. mikhailusov@yandex. ru.

Тел. (раб): 84953752391

Статья поступила 17.01.2022 г., принята к печати 24.02.2022 г.

мальный – 19, максимальный – 87). Среди них мужчин было 91 (57,2%), женщин – 68 (42,8%). В 30,2% случаев ПН развился на фоне желчнокаменной болезни. При поступлении в стационар отмечено, что в 22% наблюдений (у 35 человек) давность заболевания составила ≥ 3 суток, в 55,3% (у 88) – до суток. Тяжесть состояния пациентов оценивалась исходно и в динамике по многофакторным балльным шкалам SAPS и SOFA. Почти в четверти наблюдений подтвержден ИПН (у 40 больных (25,2%)). Гнойные осложнения диагностированы в процессе комплексного лечения с помощью инструментальных методик (ультразвукового исследования и мультиспиральной компьютерной томографии), тонкоигольных диагностических пункций под контролем ультразвука с последующими бактериологическими исследованиями и микроскопией материала, а также подтверждены интраоперационно и данными аутопсии.

Во всех случаях лечебная программа осуществлялась согласно единой доктрине. Лечение пациентов ПН после верификации диагноза проводилось в условиях отделения реанимации. Основу терапии на фоне лабораторного мониторинга составили многокомпонентная инфузионная терапия, подавление секреторной активности поджелудочной железы при гиперамилаземии с использованием синтетических аналогов соматостатина, устранение острой блокады большого сосочка двенадцатиперстной кишки с помощью лечебной дуоденоскопии, обезболивание и профилактика пареза желудочно-кишечного тракта (эпидуральная пролонгированная анестезия, эндоскопическая назоинтестинальная интубация с ранним введением электролитных смесей и энтерального питания). При нарушении витальных функций использовались искусственная вентиляция легких и методы экстракорпоральной детоксикации (низкопоточная вено-венозная гемофильтрация), лапароскопическое дренирование брюшной полости при панкреатогенном перитоните с последующим лаважем, подавление секреторной активности желудка, иммунотерапия. Абсолютным показанием к хирургическому лечению (малоинвазивному и оперативному) считали подтверждение ИПН.

Статистический анализ выполнен с помощью программы StatPlus Professional 2009 с целью выявления закономерностей и экстраполяции полученных результатов в анализируемой группе пациентов. Для этого использованы параметры описательной статистики, сравнения независимых групп (непараметрический метод кси-квадрат), анализ взаимосвязи двух признаков (таблица сопряженности, корреляционная связь по Спирмену). Изучались количественные и качественные признаки с целью определения типа и вида распределения. Достоверные различия интерпретировались при $p < 0,05$. Положительный знак корреляции указывал на прямую связь признаков, отрицательный – на обратную. Исходя из данных таблицы сопряженности, принимали во внимание относительный риск (ОР) и отношение шансов (ОШ) исхода в выделенных подгруппах с развитием гнойных осложнений ПН и без них при анализе различных клини-

ческих критериев. ОР – если доверительный интервал был более единицы, то риск ИПН повышен в подгруппе без рассматриваемого клинического признака. ОШ – если доверительный интервал составлял < 1 , то шанс развития изучаемого события (развития гнойных осложнений) расценивался как более высокий у больных с рассматриваемым клиническим критерием.

При рассмотрении значимости каждого из клинических признаков в прогнозировании гнойных осложнений ПН согласно частоте встречаемости выделены две подгруппы пациентов: 1-я подгруппа – без наличия признака, 2-я – с наличием изучаемого признака.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе результатов комплексной диагностики и лечения принимали во внимание общеклинические факторы (возраст, исходную тяжесть состояния по шкалам SAPS и SOFA), особенности течения ПН с развитием местных осложнений заболевания (подтверждение острых скоплений жидкости, ферментативного перитонита); системных расстройств, потребовавших искусственную вентиляцию легких и экстракорпоральную детоксикацию; коморбидных состояний (патологии сердечно-сосудистой и центральной нервной систем, ожирение III-IV степени, хроническая алкогольная интоксикация, сахарный диабет II типа).

Актуальность прогнозирования ИПН подчеркивают прямые корреляционные связи между частотой развития гнойных осложнений и сроками нахождения больных на стационарном лечении ($r=0,3885$; $p < 0,001$), а также показателем общей летальности ($r=0,2996$; $p=0,0001$).

С учетом того, что при любом остром хирургическом заболевании прослеживаются особенности течения патологического процесса у лиц преклонного возраста, была проанализирована частота встречаемости гнойных осложнений ПН в различных возрастных группах на фоне комплексного лечения ПН. У лиц моложе 65 лет гнойные осложнения ПН верифицированы в 30 случаях из 130 (23,1%). Тогда как у лиц более преклонного возраста (≥ 65 лет) – у 10 из 29 ($p=0,2006$). На фоне отсутствия статистически достоверных различий не выявлена и достоверная корреляционная связь между возрастом и частотой развития гнойных осложнений ПН ($r=0,0678$; $p=0,3961$). Согласно проведенному анализу мы сочли возможным сделать вывод о том, что отдельно возраст больных ПН не следует считать значимым прогностическим критерием развития ИПН.

Острые скопления жидкости возникают в ранние сроки как осложнение острого панкреатита, располагаются внутри и вне поджелудочной железы и никогда не имеют стенок из грануляционной или фиброзной ткани. Указанные жидкостные скопления являются следствием экссудативной воспалительной реакции на некробиотические процессы в ткани железы. Согласно классификации Атланты, острые скопления жидкости являются подтверждением тяжелого течения ПН, являясь одним из

наиболее благоприятных субстратов для инфицирования, особенно при наличии секвестров. По данным литературы, острые скопления жидкости повышают риск развития гнойных осложнений ПН [1, 16]. В потоке исследования в выделенной группе пациентов они диагностированы в 30,2% случаев (у 48 из 159 пациентов). Причем следует отметить, что без жидкостных скоплений, сформированных на ранних сроках лечения стерильного ПН, гнойные осложнения верифицированы реже (в 22 наблюдениях из 111 (19,8%)), чем с жидкостными скоплениями (у 18 пациентов из 48 (37,5%)) ($p=0,0183$). Статистически доказано, что риск и шанс развития ИПН выше при формировании острых скоплений жидкости на ранних сроках лечения стерильного ПН ($OR=0,529$, 95% ДИ 0,313-0,892; $ОШ=0,412$, 95% ДИ 0,195-0,870). При этом прослеживается прямая корреляционная связь между частотой острых жидкостных скоплений и ИПН ($r=0,1871$; $p=0,0182$). Таким образом, острые скопления жидкости можно считать значимым предиктором гнойных осложнений ПН.

В большинстве наблюдений течение стерильного ПН осложнилось развитием *ферментативно-го перитонита* (у 129 пациентов из 159 (81,1%)). Отмечено, что, чем выше активность α -амилазы крови, тем выше активность α -амилазы выпота в брюшной полости ($r=0,2357$; $p=0,0072$). При отсутствии перитонита гнойные осложнения развились в 7 случаях из 30 (23,3%), тогда как с перитонитом – в 33 из 129 (25,6%) ($p=0,7983$). При этом «в потоке» пациентов отсутствует достоверная корреляционная связь между показателями активности α -амилазы выпота и частотой развития ИПН ($r= - 0,0608$; $p=0,4935$). Таким образом, в повседневной работе наличие ферментативного перитонита, даже с высокой активностью α -амилазы выпота, не следует считать значимым фактором риска ИПН.

Согласно литературным данным, чаще чем у каждого десятого больного подтверждается сочетание острого панкреатита с *желчнокаменной болезнью* [3, 14, 15]. При этом развитие острого ферментативного холецистита расценивается как вторичное осложнение. В 5-7 % в генезе аутолиза поджелудочной железы основное значение отводится нарушению нормального оттока желчи в двенадцатиперстную кишку с возникновением билиарно-панкреатического рефлюкса. В «потоке» госпитализированных больных ПН в течение двух лет желчнокаменная болезнь явилась фоновым заболеванием в 48 случаях из 159 (30,2%). В настоящее время тенденция к увеличению частоты встречаемости калькулезного поражения билиарного тракта сохраняется, несмотря на возрастающую хирургическую активность при желчнокаменной болезни. У больных ПН без желчнокаменной болезни гнойные осложнения подтверждены в процессе лечения в 28 наблюдениях из 111 (25,2%), с калькулезной патологией желчного пузыря – в 12 из 48 (25%) ($p=0,976$). Достоверной корреляционной связи между частотой встречаемости желчнокаменной болезни и развитием ИПН также не выявлено ($r= - 0,0024$; $p=0,9762$).

Рассматривая *вколоченный камень в большом сосочке двенадцатиперстной кишки*, вызывающий острую блокаду и являющийся одним из пусковых механизмов развития аутолиза поджелудочной железы, мы не выявили достоверных различий частоты развития гнойных осложнений ПН в 1-й подгруппе (38 из 150 (25,3%)) и во 2-й (2 из 5) ($p=0,8345$). Не подтвердилась и корреляционная связь между признаками ($r= - 0,0166$; $p=0,8358$). Исходя из полученных данных, отдельно рассматривать различные формы желчнокаменной болезни в качестве предиктора ИПН не следует.

Сегодня все чаще практические врачи обращают внимание на ситуации, когда urgentные хирургические заболевания сочетаются с патологией различных органов систем. В связи с этим выделяется понятие *коморбидности* (полиморбидности, мультиморбидности, полипатии, мультифатальных заболеваний). Период формирования полиморбидности с развитием органов нарушений начинается с 45 лет, прогрессируя к 60 годам [4]. Впервые определение ко- или полиморбидности дал американский ученый А.Р. Feinstein в 1970 году [18]. В настоящем исследовании частота коморбидных состояний при ПН (без учета хронической алкогольной интоксикации) не зависела от гендерных различий. У женщин это подтверждено в 20 наблюдениях из 68 (29,4%), у мужчин – в 30 из 91 (33%) ($p=0,6329$). Клиническое значение коморбидности заключается в возможном утяжелении течения основного заболевания, изменениях привычной клинической картины, а порой является независимым фактором риска летального исхода. Основными причинами фатального исхода при коморбидной патологии являются острые и хронические формы кардио- и цереброваскулярных заболеваний: гипертоническая болезнь, постинфарктный кардиосклероз, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, хроническая ишемия головного мозга [4]. В настоящем исследовании отмечено, что чем чаще встречаются коморбидные состояния у больных ПН, тем выше летальность ($r=0,228$; $p=0,0038$). При этом увеличиваются затраты на диагностику и лечение сопутствующих заболеваний, удлиняется койко-день и снижается оперативная активность в хирургических отделениях [4]. По литературным данным, деструктивные процессы в тканях поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки также значительно осложняют и утяжеляют клинические проявления сопутствующей патологии, создавая синдром взаимного отягощения [11]. В нашем исследовании статистический анализ показал отсутствие достоверных различий в частоте встречаемости ИПН в подгруппе пациентов без выраженной соматической патологии (у 26 из 109 (23,9%)) и с таковой (у 14 из 50 (28%)) ($p=0,5758$), а также отсутствие корреляционной связи между частотой встречаемости указанных признаков и ИПН ($r=0,0444$; $p=0,5786$). Таким образом, наличие тяжелой соматической патологии не следует отдельно расценивать в качестве фактора риска развития гнойных осложнений ПН.

При ПН частой фоновой патологией является *хроническая алкогольная интоксикация*, так как она имеет общий патогенез с основным заболеванием и отягощает его течение, вплоть до летального исхода. Хроническая алкогольная интоксикация включает в себя жировой гепатоз, полинейропатию, энцефалопатию, нарушение сократимости миокарда, вторичный энергетический и иммунодефицит [15]. Регулярное злоупотребление алкоголем приводит к полисистемной патологии: поливисцеропатии, гепатитам и циррозу печени, кардиомиопатии, энцефалопатии, нефропатии, хронической обструктивной болезни легких, дистрофическим изменениям ткани поджелудочной железы. У пациентов настоящего исследования хроническая алкогольная интоксикация подтверждена почти в каждом десятом наблюдении (в 19 из 159 (11,9%)). У пациентов без алкогольной интоксикации гнойные осложнения ПН развились в 37 случаях из 140 (26,4%), с данной патологией – в 3 из 19 ($p=0,3159$). Не подтвердилась и достоверная корреляционная связь между частотой встречаемости хронической алкогольной интоксикации и гнойных осложнений ($r= - 0,0795$; $p=0,319$). Это позволяет сделать заключение об отсутствии значимости данного состояния в определении прогноза неблагоприятного течения аутолиза ПЖ – инфицирования.

Среди сопутствующих ПН заболеваний обратили внимание на наличие *сахарного диабета II типа*. Данная патология встречается у больных хирургического профиля достаточно часто [5]. Согласно литературным данным, при ПН у больных сахарным диабетом, вследствие резистентности к инфекции и выраженности капиллярнопатии, чаще отмечаются гнойно-септические осложнения, в том числе и местные (абсцессы и флегмоны сальниковой сумки и забрюшинной клетчатки) [2]. В анализируемой группе пациентов сахарный диабет II типа к моменту госпитализации верифицирован в 14 случаях из 159 (8,8%) (у 5 – инсулинозависимый). При этом статистически достоверных различий в частоте встречаемости гнойных осложнений в 1-й подгруппе (в 36 из 145 (24,8%)) и во 2-й (в 4 из 14) не получено ($p=0,7579$). Доказано отсутствие достоверных различий числа наблюдений ИПН в обеих подгруппах и отсутствие корреляционной связи между частотой встречаемости сахарного диабета II типа и развитием гнойных осложнений ($r=0,0244$; $p=0,7597$). Таким образом, сахарный диабет II типа отдельно рассматривать в качестве предиктора ИПН не следует.

В качестве одного из клинических факторов, определяющих течение различных абдоминальных заболеваний, следует рассматривать *ожирение*, особенно морбидное. Алиментарно-конституциональное ожирение III-IV степени (ИМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$) встречается у больных хирургического профиля в 10,8-18,6% [4], являясь фоном развития кардио- и цереброваскулярных заболеваний, хронической обструктивной болезни легких, сахарного диабета, тромбозов легочной артерии, цирроза печени [4, 17]. Ожирение является фактором, значительно отягощающим течение ПН [16], в первую очередь, вследствие повышения внутри-

брюшного давления (парез кишечника, гиповентиляция), задержки жидкости в тканях, гиперкоагуляции, нарушения детоксикационной и белковосинтезирующей функции печени и толерантности к глюкозе [4]. Морбидное ожирение III-IV степени в «потоке» поступающих в стационар больных стерильным ПН нами подтверждено в 17,6% случаев (у 28 из 159 пациентов). Достоверные статистические различия в частоте встречаемости гнойных осложнений заболевания у больных без ожирения (у 31 из 131 (23,7%)) и с ожирением (у 9 из 28) не подтверждены ($p=0,348$). Полученные результаты не подтверждают значимость факта отдельно выделенного морбидного ожирения в прогнозе ИПН.

При стерильном ПН на фоне интоксикации и пареза желудочно-кишечного тракта, в том числе при сопутствующей легочной патологии, подтверждение признаков дыхательной недостаточности в 48 случаях из 159 (30,2%) потребовало проведения *искусственной вентиляции легких*. При этом у пациентов на самостоятельном дыхании на фоне комплексного лечения стерильного ПН гнойные осложнения со стороны сальниковой сумки и забрюшинной клетчатки верифицированы значительно реже (в 15 из 111 (13,5%)), чем при необходимости искусственной вентиляции (25 из 48 (52,1%)) ($p<0,001$). Риск и шанс оказались также выше во 2-й подгруппе (ОР=0,259, 95% ДИ 0,151-0,447; ОШ=0,144, 95% ДИ 0,066-0,315). Таким образом, исходная тяжесть состояния больного ПН, потребовавшая при выраженной дыхательной недостаточности искусственной вентиляции легких уже на ранних сроках лечения, может считаться одним из предикторов развития ИПН. Статистический анализ также показал, что чем чаще приходится прибегать к искусственной вентиляции, тем чаще формируются гнойные осложнения ПН ($r=0,4081$; $p<0,001$).

В настоящем исследовании была проведена оценка влияния исходной тяжести состояния с развитием полиорганной недостаточности для прогноза гнойных осложнений ПН. В нашей клинике при ПН для протезирования нарушенных витальных функций проводится *экстракорпоральная детоксикация* (вено-венозная гемодиализация или гемофильтрация) – способ очищения цельной крови от токсических веществ с помощью экстракорпоральной перфузии. При ее осуществлении во всех случаях показатели шкалы SAPS превышали 9 баллов, SOFA – более 4 баллов. У пациентов, которым лечение проводилось по стандартной схеме (без экстракорпоральной детоксикации), гнойные осложнения развивались значительно реже (у 28 пациентов из 132), чем после вынужденно осуществленной методики (у 12 из 27) ($p=0,0112$). При этом и риск, и шанс развития ИПН статистически выше у пациентов с нарушенными витальными функциями уже на ранних сроках лечения, требовавшими специальной коррекции (ОР=0,477, 95% ДИ 0,280-0,815; ОШ=0,337 95% ДИ 0,142-0,800). Чем чаще приходилось прибегать к использованию указанной методики детоксикации, тем чаще формировались гнойные осложнения ПН ($r=0,201$; $p=0,0111$). Представленные данные ста-

тики подтверждают значимость исходной тяжести состояния в прогнозировании ИПН.

Для определения особенностей течения ПН была проведена оценка значимости сочетания нескольких клинических признаков. Были выделены группы пациентов. В группу А включены больные с SAPS >9 баллов, с коморбидными состояниями и искусственной вентиляцией легких в ранние сроки лечения стерильного ПН. В группу Б вошли пациенты с исходной тяжестью состояния по шкале SAPS <9 баллов, без сопутствующей патологии (коморбидных состояний), в лечении которых не потребовалась искусственная вентиляция. В группе А значительно чаще подтверждено развитие гнойных осложнений (у 6 из 9 пациентов), чем в группе Б (у 15 из 105 (14,3%)) ($p=0,0001$). Риск и шанс развития ИПН оказались статистически выше именно в группе А (ОР=4,417, 95% ДИ 2,417-0,011; ОШ=12,000, 95% ДИ 2,705-53,236). Таким образом, сочетание указанных клинических факторов риска можно считать значимым в повседневной работе для прогнозирования ИПН.

Выводы

1. При прогнозировании развития гнойных осложнений ПН следует проводить комплексную оценку клинической ситуации с анализом особенностей течения основного заболевания и сопутствующей патологии.
2. Среди клинических значимых факторов риска развития ИПН особое внимания следует обращать на наличие острых скоплений жидкости, сформированных в ранние сроки лечения стерильного аутолиза поджелудочной железы, а также тяжесть состояния пациентов, потребовавшую искусственной вентиляции легких и инструментального протезирования нарушенных витальных функций организма при SAPS >9 баллов, в том числе на фоне коморбидных состояний.

Литература

1. Беляев М.В., Билокур А.А., Велькер С.И. и др. Минимально инвазивные вмешательства при острых жидкостных скоплениях у больных тяжелым деструктивным панкреатитом // *Анналы хирургической гепатологии*. 2013. № 3. С.79-85.
2. Буткевич А.Ц., Чадаев А.П., Лапин А.Ю. и др. Открытые дренирующие операции в хирургическом лечении распространенного инфицированного панкреонекроза. Москва: Граница, 2001. 390 с.
3. Васильев Ю.В., Селезнева Э.Я., Дубцова Е.А. Билиарный панкреатит // *Клиническая и экспериментальная гастроэнтерология*. 2011. № 7. С.79-84.
4. Верткин А.Л., Ховасова Н.О. Коморбидность – новая патология. Технологии ее профилактики и лечения // *Архив внутренней медицины*. 2013. № 4 (12). С. 68–72.
5. Вильям М. Кеттайл, Рональд А. Арки. Патофизиология эндокринной системы. Москва: БИНОМ, 2001. 335 с.
6. Винокуров М.М., Савельев В.В., Хлебный Е.С. и др. Прогностическое значение состояния прооксидантной и антиоксидантной систем организма у больных со стерильным панкреонекрозом // *Хирургия*. 2010. № 12. С. 38-43.

7. Гольцов В.Р., Багненко С.Ф., Луфт В.М. и др. Нутритивная поддержка в лечении острого деструктивного панкреатита // *Анналы хирургической гепатологии*. 2009. № 1(14). С. 18-22.
8. Горский В.А., Ковальчук Л.В., Агапов М.А. и др. Анти-медиаторная терапия в комплексном лечении острого деструктивного панкреатита // *Хирургия*. 2010. № 3. С. 54-61.
9. Дюжева Т.Г., Джус Е.В., Шеффер А.В. и др. Конфигурация некроза поджелудочной железы и дифференцированное лечение острого панкреатита // *Анналы хирургической гепатологии*. 2013. № 1 (18). С. 92-102.
10. Ермолов А.С., Иванов П.А., Гришин А.В. и др. Патогенетические подходы к лечению острого панкреатита // *Хирургия*. 2007. № 5. С. 4-8.
11. Нестеренко Ю.А., Лаптев В.В., Михайлузов С.В. Диагностика и лечение деструктивного панкреатита. Москва: БИНОМ, 2004. 304 с.
12. Никифоров Ю.В., Михайлузов С.В., Моисеенкова Е.В. и др. Комплексное лечение стерильного панкреонекроза // *Общая реаниматология*. 2009. Т. 5. № 3. С. 57-64.
13. Островский В.К., Родионов П.Н., Макаров С.В. Оценка тяжести течения и определения прогноза у больных острым панкреатитом // *Хирургия*. 2011. № 8. С. 58-60.
14. Парфенов И.П., Ярош А.Л., Солошенко А.В. и др. Прогноз развития острого билиарного панкреатита // *Хирургия*. 2010. № 8. С. 47-50.
15. Пугаев А.В., Ачкасов Е.Е. Острый панкреатит. Москва: Профиль, 2007. 336 с.
16. Родман Г.В., Шалаева Т.И., Плоткин Д.В. и др. Синдром системной воспалительной реакции и риск развития полиорганной недостаточности у пациентов с острым некротическим панкреатитом // *Вестник РГМУ*. 2012. № 3. С. 4-10.
17. Шурыгин Д.Я., Вязицкий П.О., Сидоров К.А. Ожирение. Москва: Медицина, 1980. 264 с.
18. Feinstein A.R. Pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic disease // *J. Chron. Disease*. 1970. V. 23. N 7. P. 455-468.

Reference

1. Belyaev M.V., Bilokur A.A., Velker S.I. i dr. Minimal'no invazivnye vmeshatel'stva pri ostryh zhidkostnyh skopleniyah u bol'nyh tyazhelym destruktivnym pankreatitom [Minimally invasive intervention for acute fluid accumulations in patients with severe necrotizing pancreatitis] // *Annali hirurgicheskoi gepatologii*. 2013. № 3. S.79-85.
2. Butkevich A.C., Chadaev A.P., Lapin A.Yu. i dr. Otkrytye dreniruyushchie operacii v hirurgicheskom lechenii rasprostranennogo infitsirovannogo pankreonekroza [Open drain surgery in the surgical treatment of extensive infected pancreatic necrosis]. Moscow: Granica, 2001. 390 s.
3. Vasilev Yu.V., Selezneva E.Ya., Dubcova E.A. Biliarnyj pankreatit [Biliary pancreatitis] // *Klinicheskaya i eksperimental'naya gastroenterologiya*. 2011. № 7. S.79-84.
4. Vertkin A.L., Hovasova N.O. Comorbidity is the new pathology. The technology of its prevention and treatment // *Arhiv vnutrennei medicini*. 2013. № 4 (12). S.68–72.
5. Vilyam M. Kettail, Ronald A. Arki. Patofiziologiya endokrinnoj sistemy [Pathophysiology of the endocrine system]. M.: BINOM, 2001. 335 s.
6. Vinokurov M.M., Savelev V.V., Hlebnii E.S. i dr. Progностическое значение sostoyaniya prooksidantnoj i antioksidantnoj sistem organizma u bol'nyh so steril'nyim pankreonekrozom [Prognostic value of the state of prooxidant and antioxidant systems in patients with sterile pancreatic necrosis] // *Hirurgiya*. 2010. №12. S. 38-43.

7. Golcov V.R., Bagnenko S.F., Luft V.M. i dr. Nutritivnaya podderzhka v lechenii ostrogo destruktivnogo pankreatita [Nutritional support in the treatment of acute destructive pancreatitis] // Annali hirurgicheskoi gepatologii. 2009. № 1(14). S. 18-22.
8. Gorskii V.A., Kovalchuk L.V., Agapov M.A. i dr. Antimedia-tornaya terapiya v kompleksnom lechenii ostrogo destruktivnogo pankreatita [Antimediator therapy in the complex treatment of acute destructive pancreatitis] // Hirurgiya. 2010. № 3. S. 54-61.
9. Dyujeva T.G., Djus E.V., Sheffer A.V. i dr. Konfiguraciya nekroza podzheludochnoj zhelezy i differencirovanoe lechenie ostrogo pankreatita [The configuration of the necrosis of the pancreas and differentiated treatment of acute pancreatitis] // Annali hirurgicheskoi gepatologii. 2013. №1 (18). S.92–102.
10. Ermolov A.S., Ivanov P.A., Grishin A.V. i dr. Patogeneticheskie podhody k lecheniyu ostrogo pankreatita [Pathogenetic approaches to the treatment of acute pancreatitis] // Hirurgiya. 2007. № 5. S. 4- 8.
11. Nesterenko Yu.A., Laptsev V.V., Mihailusov S.V. Diagnostika i lechenie destruktivnogo pankreatita [Diagnosis and treatment of destructive pancreatitis]. Moscow: BINOM, 2004. 304 s.
12. Nikiforov Yu.V., Mihailusov S.V., Moiseenkova E.V. i dr. Kompleksnoe lechenie steril'nogo pankreonekroza [A comprehensive treatment of sterile necrotizing pancreatitis] // Obschaya reanimatologiya. 2009. T.3, № 5. S.57-64.
13. Ostrovskii V.K., Rodionov P.N., Makarov S.V. Ocenka tyazhesti techeniya i opredeleniya prognoza u bol'nyh ostrym pankreatitom [Assessment of severity and prognosis in patients with acute pancreatitis] // Hirurgiya. 2011. № 8. S. 58-60.
14. Parfenov I.P., Yarosh A.L., Soloshenko A.V. i dr. Prognoz razvitiya ostrogo biliarnogo pankreatita [The prognosis of acute biliary pancreatitis] // Hirurgiya. 2010. № 8. S.47-50.
15. Pugaev A.V., Achkasov E.E. Ostryj pankreatit [Acute pancreatitis]. Moscow: Profil, 2007. 336 s.
16. Rodoman G.V., Shalaeva T.I., Plotkin D.V. i dr. Sindrom sistemnoj vospalitel'noj reakcii i risk razvitiya poliorgannoj nedostatochnosti u pacientov s ostrym nekroticheskim pankreatitom [The systemic inflammatory response syndrome and risk of development of multiple organ failure in patients with acute necrotizing pancreatitis] // Vestnik RGMU. 2012. № 3. S.4-10.
17. Shurigin D.Ya., Vyazickii P.O., Sidorov K.A. Ozhirenie [Obesity]. M.: Medicina, 1980. 264 s.
18. Feinstein A.R. Pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic disease // J. Chron. Disease. 1970. V. 23, N 7. P. 455-468.

Сведения о соавторах:

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

E-mail: imanalievmr@mail.ru

Тел.: 89168443234

Моисееenkova Елена Валерьевна – кандидат медицинских наук, врач-хирург городской клинической больницы №15 имени О.М. Филатова.

E-mail:e.v.moiseenkova@yandex.ru

Тел.: 89852444784

УДК 618.14-006.36-055.2-06

Осложнения миомы матки беременных и небеременных женщин различного возраста (анализ серии наблюдений)**С.Г. Гараева**

Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А.М. Алиева, Баку

Резюме

Проанализированы результаты обследования и лечения 138 беременных и 176 небеременных женщин с осложнениями миомы матки в возрасте от 20 до 45 лет. У беременных с миомой матки такие осложнения, как спонтанный выкидыш (11,6%), задержка развития плода (11,6%), преждевременные роды (8%), слабость родовой деятельности (5%), чаще встречались в основном среди женщин до 30 лет. Развитие таких осложнений, как кровотечение во время родов (24,6%) и рост миомы матки (25,4%), имело прямую корреляцию с возрастом беременной женщины. Самым частым из всех осложнений был рост числа и размеров миоматозных узлов (25,4%), который регистрировался во всех возрастных группах. Маточные кровотечения, возникавшие во время родов, в большинстве случаев являлись причиной неудачного родоразрешения. У обследованных небеременных женщин самыми часто встречающимися осложнениями были бесплодие (41%), дисменорея (30,1%), а также частое мочеиспускание (21,6%). Дисменорея чаще отмечалась в возрасте 20-25 лет с максимумом в 36-40 лет. Бесплодие наблюдалось чаще и почти во всех возрастных группах с максимумом у женщин в возрасте 26-30 лет. Учащенное мочеиспускание чаще отмечено у женщин 40-45 лет.

Ключевые слова: миома матки, беременность, спонтанный выкидыш, маточное кровотечение, рост миомы, задержка развития плода, угроза преждевременных родов, преэклампсия, родовая слабость, бесплодие.

Complications of uterine fibroids in pregnant and non-pregnant women of different ages (analysis of a series of observations)**S.G. Garaeva**

Azerbaijan State Institute for Advanced Training of Doctors by A.M. Aliyev, Baku

Summary

The results of examination and treatment of 138 pregnant and 176 non-pregnant women with complications of uterine fibroids aged 20 to 45 years analyzed. In pregnant women with uterine myoma, complications such as spontaneous miscarriage (11.6%), fetal growth retardation (11.6%), and premature birth (8%), weakness of labor (5%) were more common among women under 30 years of age. The development of such complications as bleeding during childbirth (24.6%) and the growth of uterine fibroids (25.4%) had a direct correlation with the age of the pregnant woman. The most frequent of all complications was an increase in the number and size of myomatous nodes (25.4%), which recorded in all age groups. Uterine bleeding that occurred during childbirth, in most cases, was the cause of unsuccessful delivery. In the examined non-pregnant women, the most common complications were infertility (41%), dysmenorrhea (30.1%), and frequent urination (21.6%). Dysmenorrhea more often noted at the age of 20-25 years with a maximum at 36-40 years. Infertility observed more often and in almost all age groups with a maximum in women aged 26-30 years. Frequent urination more often observed in women 40-45 years old.

Key words: uterine fibroids, pregnancy, spontaneous miscarriage, uterine bleeding, fibroid growth, fetal growth retardation, threatened preterm birth, preeclampsia, birth weakness, infertility.

Введение

Восстановление репродуктивного здоровья населения и его защита являются важной медицинской и социальной проблемой современности. Несмотря на бурное развитие медицины и внедрение новых технологий, проблема осложнения эмбрионального развития, вызванная миомой матки в разные периоды беременности и в зависимости от возраста, остается открытой [4, 12].¹ Миома матки, чаще всего встречающаяся у женщин репродуктив-

ного возраста, в последнее время часто наблюдается у молодых женщин [1, 2, 3].

У женщин репродуктивного возраста миома матки, в зависимости от формы и локализации, в той или иной степени отрицательно влияет на репродуктивную систему и является основной причиной затруднения благоприятного завершения беременности [7, 8, 9, 12]. Одним из широко распространенных осложнений миомы матки у беременных женщин является сильное маточное кровотечение во время родов. Во многих случаях не удается остановить кровотечение и часто приходится выполнять ампутацию матки или даже ее экстирпацию для спасения жизни матери [10, 11].

Ампутация или экстирпация матки не только лишает женщину будущих родов, также нарушает вегетативно-кровеносную систему и даже приводит к нарушениям психоэмоционального состояния.

Для корреспонденции:

Гараева Севиндж Галиб – кандидат медицинских наук, доцент и заочный докторант кафедры акушерства и гинекологии Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей им. А.М. Алиева

e-mail: dr.mushvig.hasanli@gmail.com

Статья поступила 24.02.2021 г., принята к печати 20.02.2022 г.

Вышеуказанные обстоятельства делают актуальным изучение осложнений миомы матки как у беременных женщин в разные периоды развития эмбриона, так и небеременных с целью установления причины подобных осложнений и для проведения адекватных лечебных мероприятий.

Цель исследования: изучить частоту и характер осложнений миомы матки беременных и небеременных женщин в возрастном аспекте.

Материал и методы

В исследование были включены 314 пациенток, поступивших в Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии и Центр здоровья города Баку с различными осложнениями миомы матки в период с 2011 по 2020 год. Из них 138 (44%) были беременные и 176 (56%) – небеременные женщины в возрасте от 20 до 45 лет (табл. 1).

Таблица 1

Распределение пациенток с миомой матки по возрасту среди беременных и небеременных

Группа пациенток	Возраст пациенток (лет)				
	20-25	26-30	31-35	36-40	41-45
Беременные (n=138)	20 14,5%	26 18,8%	31 22,5%	33 23,9%	28 20,3%
Небеременные (n=176)	19 10,8%	37 21%	40 22,7%	48 27,3%	32 18,2%
Всего (n=314)	39 12,4%	63 20,1%	71 22,6%	81 25,8%	60 19,1%

При этом критериями включения пациенток в исследование являлись: наличие миомы матки, подтвержденной по результатам УЗИ и (или) МРТ. Критериями исключения служили: отказ от участия в исследовании; наличие сопутствующих гинекологических патологий, в том числе аденомиоз и ретроцервикальный эндометриоз; наличие у пациенток онкологического заболевания, гиперплазии эндометрия, воспаления органов малого таза.

Всем пациенткам, включенным в настоящее исследование, проводили клинические и биохимические анализы крови, мочи, ультразвуковое исследование, магнитно-резонансную томографию по показаниям. Учитывая рекомендации некоторых авторов [5, 9], за беременными также велось динамическое наблюдение со скринингом развития миоматозного узла и с проведением всех мер профилактики и лечения осложнений миомы матки.

Полученные результаты исследования подвергнуты статистической обработке. Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы Microsoft Office Excel. Используемые методы статобработки приведены по ходу изложения материала. Критическим считался уровень статистической значимости различия $p=0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

На основе анамнеза и проведенных инструментальных, биохимических исследований у пациенток, включенных в данное исследование, были выявлены различные осложнения миомы матки (табл. 2). Как видно из таблицы, у беременных чаще всего наблюдались кровотечения во время родов и прогрессирование роста миомы, а у небеременных – бесплодие, дисменорея и учащенное мочеиспускание.

Подробный анализ обследованных беременных женщин с миомой матки показал, что у 96 пациенток из 138 (70%) миома матки была обнаружена в период беременности, а у 42 (30%) женщин осложненное течение миомы матки было известно до наступления беременности.

Различные осложнения у беременных женщин с миомой матки вначале рассмотрены в динамике развития беременности в различные триместры беременности (табл. 3).

Из таблицы 3 видно, что из 138 беременных в первом триместре осложнения были у 14 (10%), во втором триместре у 44 (32%) и в третьем триместре у 80 (58%) женщин.

Если в первом триместре отмечено 3 вида осложнений, то во втором и третьем соответственно до 6 и 9 видов осложнений.

Спонтанный выкидыш произошел в первом триместре в 21,4% случаев, во втором в 22,7%, в третьем триместре в 3,8% случаев. Как мы видим, у беременных миомой матки вероятность спонтанного выкидыша наиболее высокая была в первом и во втором триместрах, а минимальная в третьем триместре.

Кровотечение во время родов больше отмечалось в третьем триместре (26,3%), чем в первом (21,4%) и втором триместрах (22,7%).

Задержка развития плода в большем числе случаев отмечена в первом и втором триместрах по сравнению с третьим. Данное осложнение у беременных с миомой матки отмечено в 14,3% и 18,2% случаев соответственно в первом и втором триместрах. В третьем триместре это наблюдалось в 7,5% случаев. Из всех 16 беременных женщин с миомой матки, у которых имелась задержка развития плода, в 50% беременность завершилась мертворождением. У остальных 8 (50%) беременных были преждевременные роды, осуществленные с помощью кесарева сечения.

Истмико-цервикальная недостаточность обнаруживалась во втором (6,8%) и третьем (3,8%) триместрах. Беременных с данным осложнением было 6, из которых у 2 беременность завершилась спонтанным выкидышем, а у остальных 4 пациенток были преждевременные роды (родоразрешение осуществлено с помощью хирургических методов).

Таблица 2

Осложнения миомы матки у беременных и небеременных женщин

Вид осложнения		Количество женщин
Беременные женщины		
1	Спонтанный выкидыш плода	16 (11,6%)
2	Кровотечение во время родов	34 (24,6%)
3	Задержка развития плода	16 (11,6%)
4	Истмико-цервикальная недостаточность	6 (4,3%)
5	Преэклампсия	8 (5,8%)
6	Неправильное положение плода	5 (3,6%)
7	Угрожающие преждевременные роды	11 (8%)
8	Слабость родовой деятельности	7 (5%)
9	Прогрессирование роста миомы	35 (25,4%)
Всего		138
Небеременные женщины		
1	Аномальное кровотечение	11 (6,3%)
2	Дисменорея	53 (30,1%)
3	Бесплодие	72 (41%)
4	Анемия	2 (1%)
5	Учащенное мочеиспускание	38 (21,6%)
Всего		176

Таблица 3

Осложнения миомы матки у беременных пациенток по триместрам (n = 138)

Осложнение миомы	Триместр			F; p
	I	II	III	
Спонтанный выкидыш плода	3 (21,4%)	10 (22,7%)	3 (3,8%)	F=5,326 p = 0,008
Кровотечение во время родов	3 (21,4%)	10 (22,7%)	21 (26,3%)	F=13,450 p < 0,001
Задержка развития плода	2 (14,3%)	8 (18,2%)	6 (7,5%)	F=5,326 p = 0,008
Истмико-цервикальная недостаточность	—	3 (6,8%)	3 (3,8%)	F=2,763 p = 0,074
Преэклампсия	—	—	8 (10%)	p < 0,001
Неправильное положение плода	—	2 (4,5%)	3 (3,8%)	F=2,333 p = 0,139
Угрожающие преждевременные роды	—	—	11 (13,8%)	p < 0,001
Слабость родовой деятельности	—	—	7 (8,7%)	p < 0,001
Прогрессирование роста миомы	6 (43%)	11 (25%)	18 (22,5%)	F=4,981 p = 0,009
Всего женщин с осложнениями по триместрам	14 (10%)	44	80	

Примечание: F – интегральное значение критерия Фишера-Снедекора для всех градаций изучаемого фактора.

Преэклампсию среди обследованных беременных женщин наблюдали лишь в третьем триместре в 10% случаев. При данном осложнении, имевшем место у 8 женщин из общего числа обследованных беременных, в 6 случаях нам удалось снизить артериальное давление после применения адекватного лечения (назначали нифедипин по 10

мг 2 раза день в течение 7-10 дней), а у 2 женщин проведено кесарево сечение, одна из которых завершена ампутацией матки из-за невозможности остановки кровотечения.

Неправильное положение плода отмечалось в 4,5% случаев во втором и в 3,8% случаев в третьем триместре. Это осложнение помешало завер-

шению родов естественным путем, в связи с чем этим беременным родоразрешение было осуществлено путем кесарева сечения.

Угрожающие преждевременные роды отмечались в 13,8% случаях лишь в третьем триместре, и пришлось осуществить вынужденные преждевременные роды с применением оперативного вмешательства. Причиной применения такой тактики явилось наличие миом слишком больших размеров в районе шейки матки и в истмической зоне, которые переходя границы таза ограничивали возможности естественных родов.

Слабость родовой деятельности также отмечалась в третьем триместре в 8,7% случаев у беременных с наличием миомы матки.

Прогрессирование роста миомы было в наибольшем проценте случаев у беременных в первом (43%) и далее во втором (25%) и третьем (22,5%) триместрах.

Таким образом, у всех обследованных беременных женщин с миомой матки отмечены различные осложнения гестационного периода. В первом триместре больше всего отмечено увеличение размеров миомы матки (43%), угроза спонтанного выкидыша (21,4%), а также кровотечения во время родов (21,4%). Во втором триместре также больше всего отмечено увеличение размеров миомы матки (25%), далее, как и в первом триместре наблюдалась больше всего угроза спонтанного выкидыша и кровотечения во время родов (соответственно в 22,7% случаев для каждого осложнения). В третьем триместре больше всего отмечалось кровотечение во время родов (26,3%) и прогрессирование роста миомы (22,5%).

Среди всех осложнений наиболее опасным для жизни пациенток было аномальное кровотечение из матки, имевшее место у 34 (24,6%) из 138 обследованных беременных, с наибольшей частотой – в третьем триместре. Из них только у 4 (11,8%) беременных удалось остановить кровотечение, применяя консервативную терапию. У остальных 30 (88%) беременных женщин не удавалось остановить кровотечение, поэтому пришлось применить хирургическое вмешательство, в том числе в 11 (36,7%) случаях выполнена ампутация матки.

Как видно из таблицы 3, наибольшее количество женщин с осложнениями и наибольшее количество осложнений наблюдалось в третьем триместре по сравнению со вторым и первым, то есть с нарастанием срока беременности росло как количество женщин с осложнениями, так и само количество осложнений.

Статистический анализ выявил достоверную значимость триместра беременности для спонтанного выкидыша плода, кровотечений во время родов, задержки развития плода, угрожающих преждевременных родов, слабости родовой деятельности, прогрессирования роста миомы. При этом в том триместре, где выявлен больший процент встречаемости, именно в этом триместре ожидается наибольшая вероятность развития данной патологии. А такие патологии, как истмико-цервикальная недостаточность и неправильное положение плода, не показали статистически значимую зависимость от триместра беременности и могут развиваться в любой срок беременности.

Анализ осложнений миомы матки в период беременности, связанных с возрастом обследованных женщин, представлен в таблице 4.

Таблица 4

Осложнения миомы матки у беременных по возрастному аспекту (n =138)

Осложнения	Возраст беременных женщин					F; p
	20-25	26-30	31-35	36-40	41-45	
Спонтанный выкидыш	3 (15,0%)	4 (15,4%)	4 (12,9%)	3 (9,1%)	2 (7,1%)	F=0,260 p = 0,903
Кровотечение во время родов	4 (20,0%)	5 (19,2%)	7 (22,6%)	9 (27,3%)	9 (32,4%)	F=1,336 p = 0,265
Задержка развития плода	3 (15,0%)	4 (15,4%)	6 (19,4%)	3 (9,1%)	—	F=1,895 p = 0,120
Истмико-цервикальн. недостаточность	—	—	1 (3,2%)	3 (9,1%)	2 (7,1%)	F=1,932 p = 0,136
Преэклампсия	2 (10,0%)	—	3 (9,7%)	3 (9,1%)	—	F=1,917 p = 0,129
Неправильное положение плода	2 (10,0%)	2 (7,7%)	—	—	1 (3,6%)	F=1,250 p = 0,322
Угроза преждевременных родов	2 (10%)	3 (11,5%)	2 (6,5%)	2 (6%)	2 (7%)	F=2,500 p = 0,054
Слабость родовой деятельности	3 (15,0%)	4 (15,4%)	—	—	—	F=4,750 p = 0,004
Прогрессирование роста миомы	1 (5,0%)	4 (15,4%)	8 (25,8%)	10 (30,3%)	12 (42,9%)	F=3,778 p = 0,006
Всего женщин с осложнениями по возрасту	20 (14,5%)	26 (18,9%)	31 (22,5%)	33 (23,9%)	28 (20,3%)	F=1,145 p = 0,334

Примечание: F – интегральное значение критерия Фишера-Снедекора для всех градаций изучаемого фактора.

Преждевременный спонтанный выкидыш плода чаще всего встречался у беременных женщин в возрасте 26-30 лет (15,4%). После 30 лет частота

встречаемости данного осложнения уменьшалась и у беременных женщин в возрасте 41-45 лет составила всего 7,1%.

Частота развития маточного кровотечения во время родов была очень высокой по сравнению с другими видами осложнений во всех возрастных группах и также имела прямо пропорциональную зависимость с возрастом беременной женщины. Так, у беременных 20-25 лет она составляла 20,0% в группе 26-30 лет – 19,2 %, в группе 31-35 лет – 22,6%, а в группе 41-45 лет достигало 32,4%. Следовательно, это осложнение имело корреляцию с возрастом и было более выражено в основном в старших возрастных группах.

Задержка развития плода у беременных больше всего отмечена у пациенток в возрасте 31-35 лет (19,4%), а у пациенток в возрасте 41-45 лет вообще не регистрировалась.

Истмико-цервикальная недостаточность среди беременных женщин до 30 лет не отмечалась. В последующих возрастных группах больше регистрировалась в возрасте 36-40 лет (9,1%) и далее в группе 41-45 лет (7,1%).

У беременных с миомой матки преэклампсия отмечалась почти с одинаковой частотой только в возрастных группах 20-25 лет (10,0%), 31-35 (9,7%) и 36-40 лет (9,1%).

Неправильное положение плода установлено в основном для беременных женщин с осложненной миомой матки в возрасте 20-25 лет (10,0%) и 26-30 лет (7,7%) .

Угроза преждевременных родов была характерна в основном для молодых беременных женщин. Так, в группе 20-25 лет и 26-30 лет эта патология составляла соответственно 10,0% и 11,5%. В группе 31-35 лет угроза преждевременных родов составила 6,5% и в более старших возрастных группах 36-40 лет и 41-45 лет – соответственно 6% и 7%.

Слабость родовой деятельности отмечалась только у молодых в группе 20-25 лет (15,0%) и 26-30 лет (15,4%). В группе 31-35 лет и старше это осложнение не наблюдалось.

Рост миомы матки был самым часто встречающимся осложнением у беременных женщин с осложненной миомой матки, причем число и размеры миоматозных узлов росли по мере увеличения возраста женщины. Так, рост миомы матки во время беременности в группе 20-25 лет составлял 5,0 %, у беременных 26-30 лет – 15,4%, у женщин 31-35 лет – 25,8%. Максимальное количество случаев данного осложнения наблюдалось в самой старшей возрастной группе – почти у половины женщин 41-45 летнего возраста.

Таким образом, у беременных с миомой матки такие осложнения, как спонтанный выкидыш, задержка развития плода, преждевременные роды, слабость родовой деятельности, чаще встречаются среди женщин до 30 лет. Развитие таких осложнений, как кровотечение во время родов и рост миомы матки, имело прямую корреляционную связь с возрастом беременной женщины. Из всех осложнений чаще отмечался рост числа и размеров миоматозных узлов.

В развитии таких патологий, как спонтанный выкидыш плода, кровотечение во время родов, задержка развития плода, угрожающие преждевременные роды, истмико-цервикальная недостаточность и неправильное положение плода, возраст пациентки не имел статистически значимого влияния. Вместе с тем слабость родовой деятельности, прогрессирование роста миомы статистически значимо различались в различных возрастных группах ($p < 0,05$). Так, слабость родовой деятельности больше всего встречалась в возрасте 26-30 лет (15,4%), а прогрессирование миомы матки – в возрасте 41-45 лет (42,9%). Причем линия тренда идет по возрастающей в зависимости от возраста беременных.

Результаты изучения характера различных осложнений у небеременных с миомой матки представлены в таблице 5.

Таблица 5

Частота встречаемости осложнений миомы матки у небеременных женщин по возрастным группам

Осложнения	Возраст небеременных женщин					F; p
	20-25	26-30	31-35	36-40	41-45	
Аномальное кровотечение	—	—	2 (5%)	3 (6,3%)	6 (18,8%)	F=6,462 p < 0,001
Дисменорея	7 (36,8%)	10 (27,0%)	16 (40%)	15 (31,3%)	5 (15,6%)	F=4,720 p < 0,001
Бесплодие	7 (36,8%)	19 (51,4%)	16 (40%)	20 (41,7%)	10 (31,3%)	F=7,124 p < 0,001
Анемия	—	—	—	—	2 (6,3%)	F=12,02 p < 0,001
Учащенное мочеиспускание	5 (26,3%)	8 (21,6%)	6 (15%)	10 (20,8%)	9 (28,1%)	F=0,908 p = 0,500
Всего женщин с осложнениями по возрасту	19 (10,8%)	37 (21%)	40 (22,7%)	48 (27,3%)	32 (18,2%)	F=2,632 p = 0,010

Примечание: F – интегральное значение критерия Фишера-Снедекора для всех градаций изучаемого фактора.

Как видно из табл. 5, аномальное маточное кровотечение наблюдалось после 30 лет и частота его встречаемости имела четкую корреляцию с возрастом женщины с миомой матки. Так, в группе 31-35 и 36-40 лет аномальное кровотечение матки

встречалось соответственно в 5% и 6,3% у пациенток указанной возрастной группы. В группе 41-45 лет процент встречаемости аномальных кровотечений уже утроился, то есть максимум случаев

кровотечения у небеременных женщин отмечался в возрасте старше 41 года (18,8%).

Дисменорея у обследованных небеременных пациенток с миомой матки была одним из часто встречающихся осложнений и регистрировалась у 52 (30,1%) из 176 обследованных женщин. Максимальная частота была в возрастной группе 31-35 лет (40%) и в последующих возрастных группах снижалась.

Бесплодие у обследованных небеременных пациенток с миомой во всех возрастных группах было также одним из часто встречаемых осложнений и наблюдалось у 72 (41%) женщин из 176 обследованных пациенток. Самая высокая частота отмечалась в возрастной группе 26-30 лет (51,4%).

Анемия как осложнение миомы матки у небеременных женщин выявлялась только у женщин самой старшей возрастной группы, то есть после 40 лет (6,3%).

Частое мочеиспускание у небеременных женщин обнаружено у 38 (21,6%) из 176 во всех возрастных группах. При этом максимальная частота выявлялась в самой старшей возрастной группе, то есть у женщин 41-45 лет (28,1%) ($p < 0,05$).

Заключение

Таким образом, у обследованных небеременных женщин с миомой матки наиболее часто встречающимися осложнениями были бесплодие (41%), дисменорея (30,1%), а также частое мочеиспускание (21,6%). Дисменорея чаще отмечалась в возрастной группе 20-25 лет с максимумом встречаемости в 36-40-летней группе женщин. Высокий процент бесплодия был характерен для всех возрастных групп, с максимумом у женщин в возрасте 26-30 лет. Учащенное мочеиспускание в наибольшем количестве случаев отмечено у женщин 40-45 лет. Статистически значимым является фактор триместра для таких патологий, как спонтанный выкидыш плода, кровотечение во время родов, задержка развития плода, угрожающие преждевременные роды, слабость родовой деятельности, прогрессирование роста миомы, а фактор возраста – для таких патологий, как слабость родовой деятельности и прогрессирование роста миомы.

Результаты наших исследований у беременных и небеременных женщин с миомой матки показали различные осложнения в зависимости от возраста. У беременных с миомой матки такие осложнения, как спонтанный выкидыш (11,6%), задержка развития плода (11,6%), преждевременные роды (8%), слабость родовой деятельности (5%), чаще встречались у женщин до 30 лет. Развитие таких осложнений, как кровотечение во время родов (24,6%) и рост миомы матки (25,4%), имело четкую пропорциональную зависимость с возрастом беременной женщины, то есть, чем больше был возраст беременной, тем в большем проценте случаев регистрировались указанные осложнения. При этом маточные кровотечения, возникавшие во время родов, в большинстве случаев являлись причиной неудачного родоразрешения. Наиболее частым из

всех осложнений был рост числа и размеров миоматозных узлов (25,4%), который регистрировался во всех возрастных группах.

Анализ характера осложнений у беременных с миомой матки по триместрам показал, что в первом триместре больше всего отмечено увеличение размеров миомы матки (43%), угроза спонтанного выкидыша (21,4%) и кровотечение во время родов (21,4%). Во втором триместре также больше всего отмечено увеличение размеров миомы матки (25%), угроза спонтанного выкидыша и кровотечение во время родов (соответственно в 22,7% случаев для каждого осложнения). В третьем триместре больше всего наблюдалось кровотечение во время родов (26,3%) и прогрессирование роста миомы (22,5%).

У обследованных небеременных женщин с миомой матки наиболее часто встречающимися осложнениями были бесплодие (41%), дисменорея (30,1%), а также частое мочеиспускание (21,6%). В возрастном аспекте дисменорея чаще отмечалась в возрасте 20-25 лет с максимумом в 36-40-летней группе женщин. Бесплодие имело высокий процент встречаемости почти во всех возрастных группах, с максимумом у женщин в возрасте 26-30 лет. Учащенное мочеиспускание в наибольшем количестве случаев отмечено у женщин 40-45 лет.

Литература

1. Басина Е.И. Сравнительный анализ клинической эффективности консервативной миомэктомии и эмболизации маточных артерий в качестве методов лечения миомы матки // Аспирантский вестник Поволжья. 2015. № 1. С.7-15.
2. Воскресенский С.Л., Грудинская Е.Н., Тескова М.Л. и др. Клинические и гормональные изменения при миоме матки в репродуктивном возрасте // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2018. № 2. С.155-162.
3. Гараева С.Г. О миоме матки // Сборник международной научно-практической конференции. Львов, 2013. С.14-17.
4. Железная А.А., Чайка В.В., Жихарский Р.В. и др. Гемостаз маточных кровотечений при субмукозной миоме // Здоровье семьи XXI век: материалы XIV международной научной конференции, 28 апреля -05 мая 2010 года. Римини, Италия. Ч. I Rimini-Perem, 2010. С. 164-166.
5. Михалевич С.И., Капуста А.В. Родоразрешение женщин с миомой матки больших размеров // Экстренная медицина. 2013. № 7. С. 61-63.
6. Можейко Л.Ф. Миома матки: Современный взгляд на этиопатогенез, классификацию, диагностику и лечение // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2018. № 3. С. 291-300.
7. Орлова В.С., Колесников Ю.В., Набережнев Ю.И., Калашников И. В. Медицинские и социальные аспекты репродуктивного населения на примере Белгородской области // Акушерство и гинекология. 2008. №1. С.50-60.
8. Пересада О.А. Репродуктивное здоровье женщин: руководство для врачей. Москва: МИА, 2009. 680 с.
9. Стрижаков А.Н. Доброкачественные заболевания матки. Москва: ГЕОТАР-Медиа, 2010. 288 с.
10. Тихомиров А.Л. Миома-патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения. Москва, 2013. 319 с.

11. Arthur R., Kachura J., Liu G. et al. Laparoscopic myomectomy versus uterine artery embolization: Long-term impact on markers of ovarian reserve // J. Obstet Gynecol. Can. 2014. V. 36(3). P. 240-247.
12. Bulum S.E. Uterine fibroidis // Engl J. Med. 2013. V. 369 (14). P.1344-1355.

References

1. Basina Ye.I. Sravnitel'nyy analiz klinicheskoy effektivnosti konservativnoy miomektomii i embolizatsii matochnykh arteriy v kachestve metodov lecheniya miomy matki [Comparative analysis of the clinical efficacy of conservative myomectomy and uterine artery embolization as a treatment for uterine fibroids] // Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya. 2015. № 1. S. 7-15.
2. Voskresenskiy S.L., Grudinskaya Ye.N., Teskova M.L. i dr. Klinicheskiye i gormonal'nyye izmeneniya pri miome matki v reproduktivnom vozraste [Clinical and hormonal changes in uterine myoma in reproductive age] // Reproktivnoye zdorov'ye. Vostochnaya Yevropa. 2018. № 2. S.155-162.
3. Garayeva S.G. O miome matki [About uterine myoma] // Sbornik mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii. L'vov, 2013. S.14-17.
4. Zheleznaya A.A., Chayka V.V., Zhikharskiy R.V. i dr. Gemostaz matochnykh krovotечeniy pri submukoznoy miome [Hemostasis of uterine bleeding in submucosal myoma] // Zdorov'ye sem'i XXI vek: materialy XIV mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii, 28 aprelya -05 maya 2010 goda. Rimin, Italiya. Ch. I.Rimini-Rerem, 2010. S. 164-166.
5. Mikhalevich S.I., Kapusta A.V. Rodorazresheniye zhenshchin s miomoy matki bol'shikh razmerov [Delivery of women with large uterine fibroids] // Ekstrennaya meditsina. 2013. № 7. S. 61-63.
6. Mozheyko L.F. Mioma matki: Sovremennyy vzglyad na etiopatogenez, klassifikatsiyu, diagnostiku i lecheniye [Uterine fibroids: A modern view on etiopathogenesis, classification, diagnosis and treatment] // Reproktivnoye zdorov'ye. Vostochnaya Yevropa. 2018. № 3. S. 291-300.
7. Orlova V.S., Kolesnikov Yu.V., Naberezhnev Yu.I., Kalashnikov I.V. Meditsinskiye i sotsial'nyye aspekty reproduktivnogo naseleniya na primere Belgorodskoy oblasti [Medical and social aspects of the reproductive population on the example of the Belgorod region] // Akusherstvo i ginekologiya. 2008. №1. S.50-60.
8. Peresada O.A. Reproktivnoye zdorov'ye zhenshchin: rukovodstvo dlya vrachey [Women's Reproductive Health: A Guide for Physicians]. M.: MIA. 2009. 680 s.
9. Strizhakov A.N. Dobrokachestvennyye zabolevaniya matki [Benign diseases of the uterus]. M.: GEOTAR-Media, 2010. 288 s.
10. Tikhomirov A.L. Mioma-patogeneticheskoye obosnovaniye organosokhranyayushchego lecheniya [Myoma-Pathogenetic substantiation of organ-preserving treatment]. M.: 2013. 319 s.
11. Arthur R., Kachura J., Liu G. et al. Laparoscopic myomectomy versus uterine artery embolization: Long-term impact on markers of ovarian reserve // J. Obstetrics and Gynecology Can. 2014. V. 36(3). P. 240-247.
12. Bulum S.E. Uterine fibroidis // Engl. J. Med. 2013. V. 369 (14). P. 1344-1355.

УДК 618.39-089.888

Наш опыт применения медикаментозного аборта в качестве современного метода регуляции рождаемости**Э.Р. Аскерханова^{1,2}, И.Н. Гарунова¹, Г.Р. Аскерханов^{1,2}, Н.С.-М. Омаров¹**¹ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Махачкала;²ОАО «Медицинский центр им. Р.П. Аскерханова», Махачкала**Резюме**

Исследование посвящено изучению клинической эффективности применения препаратов пенкрофтон (мифепристон) производства фирмы «Пенкрофт Фарма» (Россия) и мизопрофтон с целью медикаментозного прерывания беременности. Под нашим наблюдением находилось 131 женщина в возрасте от 18 до 43 лет в сроке беременности до 6 недель. Применяли сочетание мифепристона (600 мг) с мизопрофтоном (400 мг) через 36-48 часов. Позитивный результат установлен в 96,2% случаев. Частота осложнений не превышала 3,8%. Метод является альтернативой хирургическому аборту, максимально эффективен, безопасен и приемлем на ранних сроках беременности, способствует сохранению репродуктивного здоровья и снижению материнской смертности.

Ключевые слова: медикаментозный аборт, пенкрофтон (мифепристон), беременность, профилактика осложнений, репродуктивное здоровье.

Our experience of using medical abortion as a modern method of fertility regulation**E.R. Askerkhanova^{1,2}, I.N. Garunova¹, G.R. Askerkhanov^{1,2}, N.S.-M. Omarov¹**¹FSBEI HE "Dagestan State Medical University" MH RF, Makhachkala;²JSC "Medical Center by R.P. Askerkhanov", Makhachkala**Summary**

The study is devoted to the study of the clinical efficacy of the drug pencrofton (mifepristone) manufactured by Pencroft Pharma (Russia) and misoprostol for the purpose of medical abortion. Under our supervision there were 131 women aged 18 to 43 years in pregnancy up to 6 weeks. A combination of mifepreston (600 mg) with misoprostol (400 mg) was used 36-48 hours later. A positive result was established in 96.2% of cases. The complication rate did not exceed 3.8%. The method is an alternative to surgical abortion, the most effective, safe and acceptable in early pregnancy, helps to maintain reproductive health and reduce maternal mortality.

Key words: medical abortion, Pencrofton (Mifepristone), pregnancy, prevention of complications, reproductive health.

Введение

Искусственное прерывание беременности в виде аборта является серьезной проблемой охраны репродуктивного здоровья женщин. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно во всем мире 22% беременностей заканчиваются искусственными абортами, т.е. 46 млн женщин прибегают к данной процедуре [10].

Несмотря на то, что ситуация в отношении абORTов в России улучшается, уровень их до сих пор остается одним из самых высоких в Европе и в мире. Актуальность проблемы абORTов в России связана также с тем, что в структуре причин материнской смертности аборт продолжает занимать ведущее место – 19,6% [3].

Искусственный аборт, особенно первый, оказывает неблагоприятное влияние на женский организм и является одной из частых причин гинекологических заболеваний и нарушения детородной функции [4, 9, 15, 16].

К возможным последствиям искусственного аборта относятся: травмы шейки и тела матки, кровотечения, воспалительные заболевания матки и придатков, нарушения менструального цикла, внематочная беременность, бесплодие, гипофункция яичников, синдром поликистозных яичников, заболевания шейки матки, истмико-цервикальная недостаточность, невынашивание беременности, повышение риска развития рака эндометрия и молочных желез. Наибольшую опасность, несомненно, представляет инфицированный аборт. Частота осложнений при проведении хирургического аборта колеблется в пределах 10-58% случаев [3, 8].

Одним из наиболее безопасных методов искусственного прерывания беременности, альтернативных хирургическому аборту, является медикаментозный аборт. Медикаментозный аборт повышает безопасность прерывания беременности и является достаточно приемлемым методом. Безопасность метода обусловлена: отсутствием риска, связанного с анестезией, отсутствием риска осложнений, связанных с хирургическим вмешательством (механическим повреждением эндометрия, миометрии, сосудов матки, травмой цервикального канала); снижением риска развития восходящей инфекции и связанных с ней осложнений; неинвазивностью метода, что исключает опасность заражения ВИЧ-инфекцией, гепатитом В, С и др., отсутствием психоэмоциональной травмы, возникающей при хирургическом аборте; отсутствием неблагоприятного влияния на дальнейшую репродук-

Для корреспонденции:

Аскерханова Эмина Рашидовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, акушер-гинеколог ОАО «Медицинский центр им. Р.П. Аскерханова».

E-mail: emina.askerkhanova@mail.ru.

Тел.: 89896582493, 89285216066.

Статья поступила 11.03.2021 г., принята к печати 9.02.2022 г.

тивную функцию, что особенно важно для первобеременных, предоставлением женщине права выбора метода. При медикаментозном аборте на ранних сроках частота осложнений не велика и не превышает 0,1-5,4% [6, 11, 14, 17]. Следует отметить и высокую удовлетворенность (95-98%) пациенток качеством медицинской помощи при данном методе прерывания беременности.

Известно также, что риск осложнений снижается при прерывании беременности в наиболее ранние сроки. Медикаментозный аборт с использованием мифепристона и простагландина наиболее эффективен при сроке беременности до 6 недель [1, 2, 5, 7].

Успешный медикаментозный аборт определяется как полное прерывание беременности без необходимости хирургического вмешательства. Эффективность медикаментозного аборта составляет 95-98% на ранних сроках беременности (42 дня от 1-го дня последней менструации или 6 недель беременности) [12, 13].

Неудача метода возможна в 2-5% случаев и зависит от некоторых индивидуальных особенностей организма женщины и исходного состояния ее здоровья. Метод считается неэффективным в случаях продолжающейся беременности, неполного изгнания плодного яйца, кровотечения. В случае неэффективности метода прибегают к хирургическому аборту.

Цель исследования: изучить клиническую эффективность и безопасность препарата пенкрофтон (мифепристон), производства фирмы «Пенкрофт Фарма» (Россия), с мизопростолом с целью прерывания беременности на ранних сроках в I триместре.

Материал и методы

Под нашим наблюдением в Медицинском центре им. Р.П. Аскерханова находилась 131 женщина в возрасте от 18 до 43 лет в сроке беременности до 6 недель, желавшая прервать беременность. Средний возраст обследованных составил $31,4 \pm 1,2$ года. 48% обследованных были учащимися вузов и техникумов, 40% – домохозяйки, 12% – служащие; 91% – городские жительницы.

Нежелательная беременность повторно была в 28 (21,3%) случаях. Контингент женщин в 48 (36,6%) случаях включал первобеременных, не состоящих в браке. Паритет обследованных женщин был следующего характера: 33 (25,1%) женщины имели по 1 здоровому ребенку и не подвергались искусственному аборту; 37 (28,2%) женщин имели по 2 здоровых ребенка, из них у 17 беременность ранее не прерывали, а 20 женщин имели в анамнезе 1-2 искусственных аборта. У 13 (9,9%) женщин в анамнезе было до 3 родов; из них 8 женщин 2 раза подвергались вакуум-аспирации для прерывания нежеланной беременности. 18 (13,7%) женщин ранее прибегали к медикаментозному прерыванию беременности без осложнений.

Среди обследованных гинекологическая патология в анамнезе выявлена у 34 (25,9%) женщин: среди них хронические воспалительные заболевания органов малого таза – у 17; псевдоэрозия шейки матки – у 12; миома матки «малых размеров» – у 5. В прошлом родоразрешение путем кесарева сечения проведено у 17 (12,9%) женщин, среди них повторное – у 4.

Экстрагенитальная патология установлена у 28 (21,3%) женщин, в структуру ее входили: хронический бронхит – у 7; хронический гастрит – у 11, колит – у 3. Исходной железодефицитной анемией легкой степени страдали 17 (12,9%) человек.

В Медицинском центре им. Р.П. Аскерханова операция искусственного прерывания беременности медикаментозным способом внедрена с 2007 г. Имеется официальная лицензия и все условия для проведения этой операции. Мы последовательно выполняли протокол медикаментозного прерывания беременности в I триместре согласно существующим клиническим рекомендациям [5].

Во время 1-го визита пациентки проводилось ее консультирование о методах прерывания беременности. При желании женщины и отсутствии противопоказаний для проведения медикаментозного аборта пациентку информировали об особенностях действия препарата, сути метода, возможных побочных эффектах, осложнениях и необходимости строгого выполнения врачебных рекомендаций. Перед прерыванием беременности проводились следующие исследования: общий анализ крови, анализ крови на RW, ВИЧ, УЗИ органов малого таза, мазок на степень чистоты влагалищного секрета. Перед прерыванием беременности проводились и дополнительные исследования по показаниям: коагулограмма, анализ мочи, группа крови и резус-фактор (у первобеременных). Проводились также сбор анамнеза и гинекологическое исследование. Результаты занесли в амбулаторную карту пациентки.

Женщина во время 2-го визита должна принять решение относительно нежелательной беременности. В случае принятия решения о прерывании беременности медикаментозным способом, она подписывает в присутствии врача бланк информированного согласия.

Во время 2-го визита пациентка для прерывания беременности в присутствии врача принимала препарат пенкрофтон (мифепристон) в дозе 600 мг (3 таблетки) однократно. Через 36-48 часов пациентка принимала второй препарат: мизопростол в дозе 400 мкг (2 таблетки). После приема мизопростола у большинства пациенток через 2-3 часа начинались появляться кровянистые выделения; в среднем через 6-8 часов происходила экспульсия плодного яйца, которую могли констатировать сами пациентки. В случае отсутствия эффекта повторную дозу мизопростола (400 мг) женщины принимали на следующий день через 18-24 часа.

Контрольный визит для оценки эффективности медикаментозного аборта проводился не ранее 10-14 дней от приема мифепристона. Более ранняя оценка эффективности метода могла привести к увеличению ложной диагностики несостоявшегося аборта.

Оценка эффективности метода осуществлялась на основании констатации положительного исхода, подтвержденного гинекологическим осмотром (нормальные размеры матки, отсутствие болезненных ощущений, незначительные слизисто-кровянистые выделения), ультразвуковым исследованием (отсутствие плодного яйца в матке, а также его элементов и оценка состояния эндометрия). По показаниям проводился общий анализ крови.

В случае выявления неэффективности медикаментозного аборта (неполный аборт или прогрессирующая беременность) на контрольном визите женщине проводилась вакуум-аспирация содержимого полости матки.

Во время контрольного визита пациентки обсуждались вопросы контрацепции и реабилитационные мероприятия (по показаниям).

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы Microsoft Office Excel (Microsoft, США). Определяли среднюю арифметическую величину (M), среднюю ошибку и процентное выражение ряда данных (%).

Результаты исследования и их обсуждение

Эффективность медикаментозного аборта по данным исследования составила 96,2%, т.е. полный аборт произошел у 126 женщин. Прерывание беременности протекало по типу менструальноподобной реакции. Течение периода после приема мизопростола в большинстве случаев имело сходный характер: на 10-15-е сутки кровянистые выделения имели скудный характер у 116 (88,5%); обильный – у 9 (6,8%); у 6 (4,5%) пациенток эти выделения отсутствовали. В случае продолжения кровотечения после 14-15 дней в 15% случаев был рекомендован гормональный гемостаз гестагенами по схеме. При проведении ультразвукового скрининга особое внимание уделяли состоянию полости матки: расширение полости матки за счет жидкой крови со сгустками отмечены у 72 (54,9%) женщин в среднем до $5,1 \pm 1,3$ мм, при этом толщина срединного М-ЭХО составляла $10,6 \pm 1,4$ мм, эндометрий имел четкие границы и структурно соответствовал поздней пролиферативной фазе.

Осложнение послеабортного периода в виде кровотечения отмечено в 2 случаях: в 1 случае при наличии рубца на матке (кесарево сечение произведено за 6 месяцев до медикаментозного аборта). У данной пациентки обнаружена также киста влагалища размером с куриное яйцо. Во 2 случае у пациентки была миома матки до 7-8 недель беременности с интрамуральным расположением узла. В обоих случаях с целью остановки кровотечения пришлось прибегнуть к хирургическому гемостазу. По данным ультразвуковой диагностики в послеабортном периоде у 8 (6,1%) женщин выявлена гематома, которая опорожнилась с наступлением очередной менструации. В 4 (3,05%) случаях послеабортный период осложнился плацентарным полипом; в дальнейшем у 1 женщины с целью удаления полипа проведена гистероскопия. В 3-х (2,3%) случаях после очередных менструаций самостоятельно произошло «рождение» полипов и восстановление архитектоники полости матки.

Неэффективность медикаментозного аборта имела место у 5 (3,8%) женщин, поэтому им проведен хирургический метод прерывания беременности в виде вакуум-аспирации. В 2 (1,5%) случаях прерывание беременности не произошло по причине прогрессирования беременности. В 3 (2,3%) случаях процедура закончилась неполным абортом (имела место задержка плодного яйца в полости матки). В 1 случае у больной в послеабортном пе-

риодe развилось обострение двухстороннего хронического аднексита, что потребовало проведения антибактериальной терапии.

Анализ наблюдения за побочными эффектами медикаментозного прерывания беременности показал, что большинство пациенток (87%) не предъявляли каких-либо жалоб. Побочные реакции (тошнота, рвота, диарея, слабость, головокружение, лихорадка) отмечались у 2-10% женщин.

Наиболее типичными являлись два побочных эффекта – боль (связана со спастическим сокращением матки) и вагинальное кровотечение. Эти симптомы были ожидаемы и связаны с самим процессом прерывания беременности. Перед выпиской из стационара пациентам были рекомендованы обезболивающие и спазмолитические препараты. Спазмолитические препараты (баралгин, ношпа) были использованы в 18% случаев после приема мизопростола.

После благополучного завершения аборта все женщины были информированы об использовании эффективных методов контрацепции, так как после прерывания беременности происходит достаточно быстрое восстановление овуляции и повышается вероятность наступления новой непланируемой беременности.

Заключение

Анализ проведенного исследования свидетельствует о высокой эффективности прерывания беременности российским препаратом пенкрофтон (мифепристон) в сочетании с мизопростолом: положительный эффект на ранних сроках беременности был достигнут в 96,2% случаев; частота осложнений составила 3,8%, что согласуется с литературными данными. Использование данного метода в практике акушера-гинеколога будет способствовать сохранению установившейся в стране тенденции к увеличению рождаемости, профилактике невынашивания, снижению числа абортот и материнской смертности от них.

Литература

1. Белокриницкая Т.Е. и др. Сравнительная оценка клинического течения медикаментозного аборта с 200 мг и 600 мг мифепристона: проспективное когортное исследование // Акушерство и гинекология. 2014. № 3. С.81-86.
2. Дикке Г.Б. Медикаментозный аборт в амбулаторной практике. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 384 с.
3. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Основные показатели деятельности службы охраны здоровья матери и ребенка в Российской Федерации. Москва, 2014. 30 с.
4. Медицинские критерии приемлемости методов контрацепции РФ. Москва. 2012. 242 с.
5. Медикаментозное прерывание беременности: клинические рекомендации МЗ РФ (протокол лечения). Москва, 2015. 29 с.
6. Прилепская В.Н., Гус А.И., Белоусов Д.М., Кузмин А.А. Тактика ведения женщин при подозрении на наличие остатков плодного яйца в полости матки после медикаментозного аборта // Гинекология. 2011. № 6 (13). С. 48-52.
7. Плойко Е.Э. Совершенствование схемы медикаментозного аборта // Акушерство и гинекология. 2013. № 3. С.107-111.

8. Радзинский В.Е., Дикке Г.Б., Манухин И.Б. Женщине нужно удобство. А что нужно нам? // Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2015. № 5 (28). С. 96-105.
9. Репродуктивный потенциал России: версии и контра-версии. Пост-релиз и материалы научной программы VII Общероссийского научно-практического семинара (Сочи, 5-8 сентября 2015 года). Москва: Status praesens, 2018. 36 с.
10. Роль работников здравоохранения в предоставлении медицинской помощи по безопасному прерыванию беременности и контрацепции после аборта. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2016. 92 с.
11. Спирина Е.А. Влияние антипрогестинов и простагландина E₁, используемых в качестве медикаментозного прерывания беременности, на процессы липидпероксидации и антиоксидантный потенциал крови у женщин // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2019. N2(31). С. 39-42.
12. Тусупкалиев А.Б., Абдурахманова А.А., Байтова А.Т. Медикаментозный аборт // Академический журнал Западной Сибири. 2016. Т.12, №1 (62). С. 38-40.
13. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin N143: medical management of first-trimester abortion // Obstet. Gynecol. 2014. V. 123 (3). P. 676-692.
14. Best practice in comprehensible abortion care RCOY // Best Practice Paper. 2015. № 2.
15. Bettahar K.A., Pinton T., Boisrame A. et al. Medical induced abortion // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod (Paris). 2016. V. 45 (10). P. 1490-1514.
16. Kulier R. et al. Medical methods for first trimester abortion // Cochrane Data base of Systematic Reviews. 2011. V. 1: CD002855.
17. World Health Organization Clinical Practice Handbook. For Safe Abortion. Geneva: WHO. 2014. 72 p.
7. Ployko Ye.E. Sovershenstvovaniye skhemy medikamentoznogo aborta [Improving the scheme of medical abortion] // Akusherstvo i ginekologiya. 2013. № 3. S.107-111.
8. Radzinskiy V.Ye., Dikke G.B., Manukhin I.B. Zhenshchine nuzhno udobstvo. A chto nuzhno nam? [A woman needs convenience. And what do we need?] // Status Praesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyy brak. 2015. № 5 (28). S. 96-105.
9. Reproductivnyy potentsial Rossii: versii i kontraversii. Post-reliz i materialy nauchnoy programmy VII Obshcherossiyskogo nauchno-prakticheskogo seminar (Sochi, 5-8 sentyabrya 2015 goda) [Reproductive potential of Russia: versions and contraversions. Post-release and materials of the scientific program of the VII All-Russian Scientific and Practical Seminar (Sochi, September 5-8, 2015)]. Moskva: Status praesens, 2018. 36 s.
10. Rol' rabotnikov zdravookhraneniya v predostavlenii meditsinskoj pomoshchi po bezopasnomu preryvaniyu beremennosti i kontratsepsii posle aborta [The role of health workers in providing care for safe abortion and post-abortion contraception]. Zheneva: Vsemirnaya organizatsiya zdravookhraneniya, 2016. 92 s.
11. Spirina Ye.A. Vliyaniye antiprogestinov i prostaglandina E₁, ispol'zuyushchikhsya v kachestve medikamentoznogo preryvaniya beremennosti, na protsessy lipidperoksidatsii i antioksidantnyy potentsial krovi u zhenshchin [The effect of anti-progestins and prostaglandin E₁, used as a medical abortion, on the processes of lipid peroxidation and the antioxidant potential of blood in women] // Vestnik Dagestanskoj gosudarstvennoy meditsinskoj akademii. 2019. N2(31). S. 39-42.
12. Tusupkaliyev A.B., Abdurakhmanova A.A., Baitova A.T. Medikamentoznyy abort [Medical abortion] // Akademicheskij zhurnal Zapadnoy Sibiri. 2016. T.12, №1 (62). S. 38-40.
13. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin N143: medical management of first-trimester abortion // Obstet. Gynecol. 2014. V. 123 (3). P. 676-692.
14. Best practice in comprehensible abortion care RCOY // Best Practice Paper. 2015. № 2.
15. Bettahar K.A., Pinton T., Boisrame A. et al. Medical induced abortion // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod (Paris). 2016. V. 45 (10). P. 1490-1514.
16. Kulier R. et al. Medical methods for first trimester abortion // Cochrane Data base of Systematic Reviews. 2011. V. 1: CD002855.
17. World Health Organization Clinical Practice Handbook. For Safe Abortion. Geneva: WHO. 2014. 72 p.

Reference

1. Belokrinitskaya T.Ye. i dr. Sravnitel'naya otsenka klinicheskogo techeniya medikamentoznogo aborta s 200 mg i 600 mg mifepristona: prospektivnoye kogortnoye issledovaniye [Comparative evaluation of the clinical course of medical abortion with mifepristone 200 mg and 600 mg: a prospective cohort study] // Akusherstvo i ginekologiya. 2014. № 3. S.81-86.
2. Dikke G.B. Medikamentoznyy abort v ambulatornoy praktike [Medical abortion in outpatient practice]. Moskva: GEOTAR-Media, 2020. 384 s.
3. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii. Osnovnyye pokazateli deyatel'nosti sluzhby okhrany zdorov'ya materi i rebenka v Rossiyskoy Federatsii [Ministry of Health of the Russian Federation. Key performance indicators of the maternal and child health service in the Russian Federation]. Moskva, 2014. 30 s.
4. Meditsinskiye kriterii priyemlemosti metodov kontratsepsii RF [Medical criteria for the acceptability of RF contraceptive methods]. Moskva. 2012. 242 s.
5. Medikamentoznoye preryvaniye beremennosti: klinicheskiye rekomendatsii MZ RF (protokol lecheniya) [Medical termination of pregnancy: clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation (treatment protocol)]. Moskva, 2015. 29 s.
6. Prilepskaya V.N., Gus A.I., Belousov D.M., Kuzemin A.A. Taktika vedeniya zhenshchin pri podozrenii na nalichiyе ostatkov plodnogo yaytsa v polosti matki posle medikamentoznogo aborta [Tactics of managing women with suspected presence of remnants of the fetal egg in the uterine cavity after medical abortion] // Ginekologiya. 2011. № 6 (13). S. 48-52.
7. Garunova Irina Nasrullayevna – врач-гинеколог ОАО «Медицинский центр им. П.П. Аскерханова». E-mail: dgarunova@mail.ru Тел.: 89674074433.
8. Askerkhanov Gamid Rashidovich – доктор медицинских наук, профессор, зав.кафедрой хирургических болезней ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ; генеральный директор ОАО «Медицинский центр им. П.П. Аскерханова». E-mail: info@askerkhanov.ru Тел.: 8(8722)515899.
9. Omarov Nabi Sultan-Muradovich – доктор медицинских наук, профессор, зав.кафедрой акушерства и гинекологии ФПК ППС ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ. E-mail: sitoru@gmail.com Тел.: 89894855170.

УДК 618.5-089.61-055.2-06:616.34

Особенности течения послеоперационного периода у родильниц при кесаревом сечении с применением и без применения предоперационной механической подготовки кишечника**Д.Р. Меджидова, Е.М. Шифман, Н.С.-М. Омаров, А.М. Роненсон**

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

Резюме

Одной из особенностей программы ускоренного восстановления родильниц после кесарева сечения является отказ от механической подготовки кишечника к родам, которая вызывает дискомфорт, связанный с более длительным парезом кишечника в послеоперационном периоде, приводящим к дегидратации и электролитным нарушениям. Цель исследования – сравнение особенностей течения послеоперационного периода у родильниц при кесаревом сечении с применением предоперационной механической подготовки кишечника и отказом от нее. Обследованы 105 родильниц, разделенные на 2 группы: 1 группу составили 48 родильниц с ведением предоперационного периода традиционно, с применением очистительной клизмы перед операцией; во 2 группу вошли 57 родильниц, по программе ускоренного восстановления, с отказом от механической очистки кишечника. Парез желудочно-кишечного тракта развился у 4 (8,3%) женщин 1 группы, во 2 группе – 1 (1,7%). Первое отхождение газов отмечали в 1 группе – через $2,3 \pm 0,5$ сут, во 2 группе – через $1,0 \pm 0,5$ сут после операции ($p < 0,05$). Первая дефекация наступала на $2,5 \pm 1,5$ сут в 1 группе и на $1,5 \pm 0,5$ сут во 2-ой ($p > 0,05$). Ослабление перистальтики кишечника отмечалось через 2 часа после операции у 6 родильниц в 1 группе и у 4 во 2 группе. В нашем исследовании мы также не смогли выявить достоверных различий частоты осложнений в послеоперационном периоде при кесаревом сечении в группах, получавших и не получавших предоперационную подготовку кишечника. Отказ от традиционной предоперационной подготовки упрощает процесс подготовки родильниц к операции, сохраняет координированную перистальтику желудочно-кишечного тракта, позволяет уменьшить объем инфузии и снижает риск осложнений и паралитической кишечной непроходимости. Плановое кесарево сечение рекомендуется выполнять без механической подготовки кишечника.

Ключевые слова: абдоминальное родоразрешение, периоперационный период, предоперационная подготовка, механическая очистка кишечника, программа ускоренного выздоровления, фаст-трек хирургия, глюкозосодержащий напиток, послеоперационный период, перистальтика кишечника.

Features of the course of the postoperative period in puerperas with caesarean section with and without preoperative mechanical bowel preparation**D.R. Medzhidova, E.M. Shifman, N.S.-M. Omarov, A. M. Ronenson**

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

Summary

One of the features of the program for the accelerated recovery of puerperas after caesarean section is the refusal to mechanically prepare the intestines for childbirth, which causes discomfort associated with longer intestinal paresis in the postoperative period, leading to dehydration and electrolyte disturbances. The purpose of the study was to compare the features of the course of the postoperative period in puerperas with caesarean section, with the use of preoperative mechanical bowel preparation and its refusal. 105 puerperas were examined, divided into 2 groups: group 1 consisted of 48 puerperas, with traditional preoperative management, using a cleansing enema before surgery; group 2 included 57 puerperas, according to the accelerated recovery program, with the rejection of mechanical bowel cleansing. Paresis of the gastrointestinal tract developed in 4 (8.3%) women of the 1st group, in the 2nd group - 1 (1.7%). The first passage of gases was noted in the 1st group - after 2.3 ± 0.5 days, in the 2nd group - after 1.0 ± 0.5 days, after surgery ($p < 0.05$). The first defecation occurred on 2.5 ± 1.5 days in group 1 and 1.5 ± 0.5 days in group 2 ($p > 0.05$). The weakening of intestinal peristalsis was noted 2 hours after the operation in 6 puerperas in group 1 and in 4 in group 2. In our study, we were also unable to identify significant differences in the incidence of complications in the postoperative period for caesarean section in groups that received and did not receive preoperative bowel preparation. Rejection of traditional preoperative preparation simplifies the process of preparing puerperas for surgery, maintains coordinated peristalsis of the gastrointestinal tract, reduces the volume of infusion and reduces the risk of complications and paralytic ileus. A planned caesarean section is recommended to be performed without mechanical bowel preparation.

Key words: abdominal delivery, perioperative period, preoperative preparation, mechanical bowel cleansing, accelerated recovery program, fast track surgery, glucose-containing drink, postoperative period, intestinal peristalsis.

Введение

В клиническую практику активно внедряется программа ускоренного восстановления (ПУВ) с

использованием многокомпонентной системы мер, направленных на снижение стрессовой реакции организма при хирургической травме и способствующих улучшению результатов оперативного пособия [3].

Одна из особенностей предоперационной стратегии ПУВ – отказ от механической подготовки кишечника. В течение многих лет очистительная клизма рутинно применялась перед плановыми

Для корреспонденции:

Меджидова Джаминат Расуловна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФПК ППС ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 367009, Республика Дагестан, Махачкала, ул. Камалова, 25/1

E-mail: dzhamilya-med@mail.ru.

Тел.: 89898638677

Статья поступила 23.03.2021 г., принята к печати 22.02.2022 г.

операциями [10]. Недостатками механической подготовки являются неудобство и дискомфорт для пациентов, связанные с более длительным парезом кишечника в послеоперационном периоде. Введение жидкости при очистительной клизме может приводить к дегидратации и электролитным нарушениям, а также вызывает воспалительные изменения в стенке кишечника [8, 9]. В связи с чем ряд европейских хирургических ассоциаций исключил механическую подготовку кишечника из рекомендаций для плановой абдоминальной хирургии [13, 17].

Результатов, полученных в ходе исследований по поводу отказа от подготовки кишечника перед проведением плановой операции кесарева сечения (КС), нет. Описывая методику ПУВ в акушерстве, ряд авторов [1, 3, 4, 7, 9, 17] ссылаются на данные, полученные в колоректальной хирургии, и выводы сделаны относительно снижения рисков осложнений при операции на кишечнике. Поэтому данный пункт ПУВ в акушерстве требует проведения исследований и уточнения.

Предоперационная подготовка кишечника в плановом абдоминальном родоразрешении давно превратилась в догму, ее необходимость и безопасность мало обсуждают в отечественной литературе. Основными задачами подготовки кишечника считают освобождение его от содержимого, уменьшение численности микрофлоры и, как следствие, снижение риска несостоятельности швов и септических осложнений [10].

Во время проведения очистительных клизм повышается внутрипросветное давление в толстом кишечнике, происходит локальное раздражение его барорецепторов, что приводит к дискоординации перистальтики кишечника, спазму одних отделов и расширению других. Состояние спазма наблюдается в анатомических сфинктерах, в том числе в зоне илеоцекального угла, при этом развивается баугинеоспазм, который препятствует эвакуации кишечного содержимого из тонкой кишки в толстую.

Кроме того, усугублению дискоординации перистальтики кишечника способствует отсутствие рефлекторной стимуляции желудка при длительном периоперационном голоде.

Все это сопровождается нарушением функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), болями в животе, слабостью и плохо переносится больными. Таким образом, еще до операции создаются неблагоприятные условия для нормального функционирования ЖКТ [15].

В англоязычной литературе последних лет широко обсуждается вопрос о целесообразности подготовки кишечника к плановым операциям. Описаны работы, в которых сравнивали результаты лечения больных, получавших и не получавших предоперационную механическую подготовку кишечника [14, 15]. В большинстве работ авторы не смогли обнаружить, что подготовка кишечника обеспечивала какие-либо преимущества [2, 4]. Более того, по данным ряда авторов, отсутствие подготовки кишечника способствует уменьшению риска сердечно-сосудистых и легочных осложнений [2, 4].

Некоторые авторы пришли к выводу, что применение современных хирургических технологий и эффективной антибиотикопрофилактики позволяет в большинстве ситуаций безопасно отказаться от использования общепринятых способов подготовки кишечника к плановым операциям [1, 7, 11].

Еще одна из особенностей стратегии ПУВ – применение глюкозосодержащих смесей (ГСН) в периоперационном периоде [3]. В зарубежной литературе довольно часто сообщается о снижении количества послеоперационных осложнений при использовании пероральной углеводной нагрузки в периоперационный период [5, 12, 16].

В наших исследованиях [6], проведенных ранее, показано влияние периоперационного голода при КС на развитие гипогликемии у новорожденных в раннем неонатальном периоде. А также отмечено снижение риска развития гипогликемии у новорожденных с применением глюкозосодержащих напитков согласно ПУВ [6].

В отечественной литературе почти не отражено влияние отказа от очистительных клизм на периоперационный период, что и послужило одной из причин данного исследования.

Цель исследования: сравнение течения послеоперационного периода у родильниц при кесаревом сечении с применением предоперационной механической подготовки кишечника и отказом от нее.

Материал и методы

Исследование одобрено на заседании этического комитета ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России 17.04.2018г. Критерии включения: доношенная беременность, рубец на матке после двух и более операций кесарева сечения, поперечное положение плода, патология костей таза (анатомический узкий таз 3-4 степени сужения). Критерии исключения: преждевременные роды, макросомия плода, многоплодная беременность, презклампсия любой степени тяжести, массивная кровопотеря (более 30 процентов объема циркулирующей крови), беременные с высоким риском гнойно-септических осложнений, сахарный диабет, ожирение и другая соматическая и акушерская патология.

В исследование были включены 105 родильниц, средний возраст $28 \pm 0,43$ лет, которым проводилось плановое кесарево сечение под спинальной анестезией.

Выделены две группы родильниц.

1 группа – контрольная (n=48), куда вошли родильницы, у которых периоперационный период велся традиционно: очистительная клизма перед операцией, антибиотикопрофилактика, периоперационное голодание.

2 группа – основная (n=57), ее составили родильницы, периоперационный период которых велся по программе ускоренного восстановления: отказ от механической очистки кишечника, антибиотикопрофилактика за час до операции и углеводный напиток пациентке за 2 часа до операции.

Анализировали частоту послеоперационных гнойно-септических осложнений: инфильтрат по-

слеоперационной раны, эндометрит, перитонит, несостоятельность швов на матке. Определяли парез ЖКТ по наличию тошноты, рвоты, дню первого отхождения газов и первой дефекации. Перистальтику кишечника определяли с помощью ультразвукового исследования на аппарате GE VOLUSON E10, производитель: GE Healthcare Austria GmbH.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы Microsoft Office Excel (Microsoft, США). Количественные параметры оценивали с помощью среднего значения и стандартного отклонения. Определение достоверности различий средних величин осуществляли с помощью t-критерия Стьюдента. Достоверными считали различия при степени вероятности безошибочного прогноза не менее 95% ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

В нашем исследовании группы не имели статистически значимых различий по клиническим показателям (срок гестации, антропометрические параметры, оценка по шкале Апгар) (табл. 1), основными показаниями для планового кесарева сечения являлись: рубец после операций КС – в 72,9% случаев в основной группе и в 74,3% в контрольной группе, миопия высокой степени – в 12,5% и 10,3% соответственно, поперечное положение плода в 1 (2,1%) случае в основной группе и тазовое предле-

жание плода в 12,5% и 15,4% соответственно по группам.

Таблица 1
Основные клинические характеристики рожениц (M ± SD)

Показатель	Группы	
	основная (n = 57)	контрольная (n = 48)
Возраст, годы	32 ± 0,38	23 ± 0,48
Рост, м	1,61 ± 0,13	1,62 ± 0,09
Вес, кг	68,4 ± 4,5	66,9 ± 5,1
Паритет родов, абс.	2,1 ± 1,1*	2,2 ± 1,2
Интергенетический интервал, лет	4,1 ± 1,7*	4,3 ± 1,4
Срок гестации, нед.	38,1 ± 0,2*	38,4 ± 0,3

Примечание: * $p < 0,05$ в сравниваемых группах

Летальных исходов в наблюдаемых группах больных не отмечено. Инфильтрат послеоперационной раны выявлен у 3 (6,2%) женщин 1 группы и у 2 (3,5%) женщин 2 группы.

В обоих наблюдениях таких осложнений, как эндометрит, перитонит и несостоятельность послеоперационного шва, не наблюдалось.

Клинически выраженный послеоперационный парез кишечника, потребовавший назначения антихолинэстеразных препаратов и клизм, развился у 4 (8,3%) женщин 1 группы и у 1 (1,7%) пациентки 2 группы (табл. 2).

Таблица 2
Динамика основных клинических показателей в основной и контрольной группах в послеоперационном периоде

Показатель	Группы	Через 2 часа после операции	Через 6 часов	Через 12 часов	Через 24 часа	
		n ₁ =57 n ₂ =48	n ₁ =57 n ₂ =48	n ₁ =57 n ₂ =48	n ₁ =57 n ₂ =48	
Тошнота	1	9,2 ± 0,38	3	0	0	
	2	4,3 ± 0,42*	0	0	0	
Рвота	1	3,2 ± 0,28	0	0	0	
	2	1 ± 0,21*	0	0	0	
Вздутие живота	1	7,4 ± 0,42	14,5 ± 0,64	7,2 ± 0,38	2	
	2	2 ± 0,24*	6,4 ± 0,32*	3 ± 0,2*	0	
Сухость во рту	1	6,2 ± 0,35	19,2 ± 0,58	0	0	
	2	2 ± 0,22*	2 ± 0,14*	0	0	
Отхождение газов	1	3 ± 0,2	42,2 ± 2,1	48,4 ± 2,34	48,2 ± 1,44	
	2	8,4 ± 0,42*	55,3 ± 2,46*	57,2 ± 3,1*	57,2 ± 2,7*	
Отхождение стула	1	0	2 ± 0,16	45,1 ± 2,15	44,2 ± 1,56	
	2	0	5,2 ± 0,26*	55,2 ± 2,8*	57,2 ± 3,2*	
Перистальтика кишечника	Ослабленная	1	6,3 ± 0,36	4,2 ± 0,25	2	0
		2	4,4 ± 0,25*	1 ± 0,14*	0	0
	Активная или нормальная	1	42,6 ± 2,2	44,4 ± 2,4	46,2 ± 2,1	48,1 ± 1,64
		2	53,4 ± 2,75*	56,6 ± 2,55*	57,4 ± 3,1*	57,4 ± 2,4*

Примечание: * - $p < 0,01$ в сравниваемых группах.

Первое отхождение газов отмечали достоверно раньше у больных 2 группы – через 1 ± 0,5 сут после операции, тогда как в 1 группе – через 2,3 ± 0,5 сут ($p < 0,01$). При этом первая дефекация

наступала несколько позже у больных, получавших предоперационную подготовку кишечника на 2,5 ± 1,5 сут в 1 группе и на 1,5 ± 0,5 сут во 2 группе ($p > 0,05$).

При ультразвуковом исследовании определялось ослабление перистальтики кишечника через 2 часа после операции у 6 родильниц в 1 группе и у 4 во 2 группе.

В 1 группе через 6 часов ослабление перистальтики наблюдалось у 4 пациенток, и через 12 часов у 2 пациенток перистальтика оставалась вялой.

Во 2 группе через 6 часов перистальтика была ослаблена у одной родильницы, но уже через 12 часов восстановилась.

В нашем исследовании мы также не смогли выявить достоверных различий частоты осложнений в послеоперационном периоде при кесаревом сечении в группах, получавших и не получавших предоперационную подготовку кишечника.

Отказ от традиционной предоперационной подготовки позволил значительно упростить и сократить процесс подготовки родильниц к операции, сохранить координированную перистальтику ЖКТ, уменьшить объем инфузионной терапии и снизить риск стресс-индуцированных осложнений и паралитической кишечной непроходимости.

Заключение

По частоте септических осложнений между группами больных, получавших и не получавших предоперационную подготовку кишечника, достоверных различий не обнаружено. Риск развития послеоперационного пареза кишечника оказался больше в группе родильниц с применением механической подготовки кишечника. Плановые операции кесарева сечения рекомендуется выполнять без традиционной механической подготовки кишечника. Алгоритм определения объема при операционной подготовки нуждается в дальнейшем изучении.

Литература

1. Ачкасов С.И., Суровегин Е.С., Сушков О.И., Лукашевич И.В., Савушкин А.В. Результаты внедрения программы ускоренного выздоровления в колопроктологии // Колопроктология. 2018. № 2 (64). С. 32-39.
2. Гуменюк Л.Н., Хайретдинова З.З., Пучкина Г.А. Биохимические и психосоциальные аспекты концепции Fast Track surgery у пациенток хирургического профиля с коморбидным метаболическим синдромом в гинекологической практике // Ульяновский медико-биологический журнал. 2020. № 3. С. 70–81.
3. Затевахин И.И., Пасечник И.Н., Губайдуллин Р.Р., Решетников Е.А., Березенко М.Н. Ускоренное восстановление после хирургических операций: мультидисциплинарная проблема // Хирургия. 2015. № 9. С. 4-8.
4. Зитта Д.В., Терехина Н.А., Субботин В.М. Клинико-биохимическая оценка эффективности программы оптимизации периоперационного ведения больных в плановой колоректальной хирургии // Колопроктология. 2015. Т. 52, № 2. С.18-25.
5. Луфт В.М., Дмитриев А.В. Концепция «быстрая метаболическая оптимизация» при предоперационной подготовке пациентов в абдоминальной хирургии // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2017. № 10. С. 65-71.

6. Меджидова Д.Р., Шифман Е.М., Куликов А. В., Нурмагомедова М.Н. Традиционный голод перед операцией кесарева сечения: что такое хорошо и что такое плохо? // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2018. № 5(4). С. 208-212.
7. Мешков А.В., Мешков А.В., Кривошеков Е.П. Предоперационная подготовка толстой кишки при стенозирующем колоректальном раке в специализированном онкологическом центре // Фундаментальные исследования. 2015. Т. 4, № 1. С. 779-782.
8. Попов Д.А., Надточей Е.А., Куц Э.В., Мироненко В.А. Оценка эффективности и безопасности предоперационной подготовки кардиохирургических больных с использованием осмотического лаважа кишечника // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2016. № 58 (5). С. 281-286.
9. Семёнова Ю.А. Принципы многокомпонентной программы быстрого выздоровления в колоректальной хирургии: подходы и положительные эффекты // Новости хирургии. 2012. № 20 (5). С. 116-122.
10. Тарасов С.Л., Лавинский Р.В., Бирюков А.В. Стационар замещающие технологии в лечении больных хирургического профиля // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. 2018. № 1. С. 372–373.
11. Хубезов Д.А., Родимов С.В., Пучков Д.К., Луканин Р.В., Юдина Е.А. Особенности применения протокола ускоренной реабилитации в колоректальной хирургии // Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. 2016. № 1. С. 134-141.
12. Adamova Z., Slovacek R. Effects of preoperative carbohydrate drinks on postoperative outcome after colorectal surgery // Eur. Surg. 2017. N 49 (4). С.180–186.
13. Aluri S., Wrench I. J. Enhanced recovery for obstetric surgery: a UK wide survey of practice // Int. J. Obstet. Anesth. 2014. N 23. P.157-60.
14. Ertas I.E., Ince O., Emirdar V., Gultekin E., Biler A., Kurt S. Influence of preoperative enema application on the return of gastrointestinal function in elective Cesarean sections: a randomized controlled trial [published online ahead of print, 2019 Aug 9] // J. Matern Fetal Neonatal Med. 2019. P.1-5.
15. Muzii L., Bellati F., Zullo M. A., Mancini N., Angioli R., Panici P.B. Mechanical bowel preparation before gynecologic laparoscopy: a randomized, single-blind, controlled trial // Fertil Steril. 2006. N 85 (3). P. 689-693.
16. Weledji E P., Njong S.N., Chichom A. et al. The effects of preoperative carbohydrate loading on the metabolic response to surgery in a low resource setting // Int. J. Surg. Open. 2017. N 8. P.18–23.
17. Wilson R., Douglas et al. Guidelines for Antenatal and Preoperative care in Cesarean Delivery: Enhanced Recovery After Surgery Society Recommendations (Part 1) // American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2018. V. 219, N 6. P.523.

References

1. Achkasov S.I., Surovegin E.S., Sushkov O.I., Lukashovich I.V., Savushkin A.V. Rezul'taty vnedreniya programmy uskorennoy vyzdorovleniya v koloproktologii [Results of the implementation of the accelerated recovery program in coloproctology] // Koloproktologiya, 2018. № 2 (64). S.32-39.
2. .Gumenyuk L.N., Hajretdinova Z.Z., Puchkina G.A. Biohimicheskie i psihosocial'nye aspekty koncepcii Fast Track surgery u pacientok hirurgicheskogo profilya s komorbidnym metabolicheskim sindromom v ginekologicheskoy praktike [Biochemical and psychosocial aspects of the Fast Track surgery concept in surgical patients with comorbid metabolic syndrome in gynecolog-

- ical practice] // Ul'yanovskij mediko-biologicheskij zhurnal. 2020. № 3. S. 70–81.
3. Zatevahn I.I., Pasechnik I.N., Gubajdullin R.R., Reshetnikov E.A., Berezenko M.N. Uskorennoe vostanovlenie posle hirurgicheskikh operacij: multidisciplinarnaya problema [Accelerated recovery after surgical operations: a multidisciplinary problem] // Hirurgiya. 2015. №9. S.4-8.
 4. Zitta D.V., Teryohina N.A., Subbotin V.M. Kliniko-biohimicheskaya ocenka effektivnosti programmy optimizacii perioperacionnogo vedeniya bol'nyh v planovoj kolorektal'noj hirurgii [Clinical and biochemical evaluation of the effectiveness of the program for optimizing perioperative management of patients in elective colorectal surgery] // Koloproktologiya. 2015. T.52, № 2. S.18-25.
 5. Luft V.M., Dmitriev A.V. Konceptiya «bystraya metabolicheskaya optimizaciya» pri predoperacionnoj podgotovke pacientov v abdominal'noj hirurgii [The concept of "rapid metabolic optimization" in the preoperative preparation of patients in abdominal surgery] // Hirurgiya. Zhurnal im. N.I.Pirogova. 2017.10. S.65-71
 6. Medzhidova D.R., Shifman E.M., Kulikov A.V., Nurmagomedova M.N. Tradicionnyj golod pered operaciej kesa- reva secheniya: chto takoe horosho i chto takoe ploho? [Traditional hunger before caesarean section: what is good and what is bad?] // Arhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegiryova. 2018. № 5(4). S. 208-212.
 7. Meshkov A.V., Meshkov A.V., Krivoshchekov E.P. Pre- doperacionnaya podgotovka tolstoj kishki pri steno- zirushchem kolorektal'nom rake v specializirovannom onkologicheskom centre [Preoperative preparation of the colon in stenosing colorectal cancer in a specialized on- cological center] // Fundamental'nye issledovaniya. 2015. № 1. T.4. S. 779-782.
 8. Popov D.A., Nadtochej E.A., Kuc E.V., Mironenko V.A. Ocenka effektivnosti i bezopasnosti predoperacionnoj podgotovki kardiohirurgicheskikh bol'nyh s ispol'zovaniem osmoticheskogo lavazha kishechnika [Evaluation of the effectiveness and safety of preoperative preparation of cardiac surgery patients using osmotic intestinal lavage] // Grudnaya i serdechno-sosudistaya hirurgiya. 2016. № 58 (5). S.281-286.
 9. Semyonova Yu.A. Principy mnogokomponentnoj pro- grammy bystrogo vyzdorovleniya v kolorektal'noj hirurgii: podhody i polozhitel'nye efekty [Evaluation of the effec- tiveness and safety of preoperative preparation of cardiac surgery patients using osmotic intestinal lavage] // Novosti hirurgii. 2012. № 20(5). S.116-122.
 10. Tarasov S.L., Lavinskij R.V., Biryukov A.V. Stacionar- zameshchayushchie tekhnologii v lechenii bol'nyh hirur- gicheskogo profilya [Evaluation of the effectiveness and safety of preoperative preparation of cardiac surgery pa- tients using osmotic intestinal lavage] // Al'manah Insti- tuta hirurgii im. A.V. Vishnevskogo. 2018. №1. S.372– 373.
 11. Hubezov D.A., Rodimov S.V., Puchkov D.K., Lukanin R.V., Yudina E.A. Osobennosti primeneniya protokola uskorennoj reabilitacii v kolorektal'noj hirurgii [Features of the accelerated rehabilitation protocol in colorectal sur- gery] // Ros. med.-biol. vestn. im. akad. I.P. Pavlova. 2016. №1. S. 134-141.
 12. Adamova Z, Slováček R. Effects of preoperative carbo- hydrate drinks on postoperative outcome af- ter colorec- tal surgery. Eur Surg 2017. № 49 (4). C.180–186.
 13. Aluri S, Wrench I.J. Enhanced recovery for obstetric sur- gery: a UK wide survey of practice // Int J Obstet Anesth. 2014. №23. P.157-60
 14. Ertas IE, Ince O, Emirdar V, Gultekin E, Biler A, Kurt S. Influence of preoperative enema application on the return of gastrointestinal function in elective Cesarean sections: a randomized controlled trial [published online ahead of print, 2019 Aug 9] // J Matern Fetal Neonatal Med. 2019. P.1-5.
 15. Muzii L., Bellati F., Zullo M.A., Mancini N., Angioli R., Panici P.B. Mechanical bowel preparation before gynecologic laparoscopy: a randomized, single-blind, controlled trial // Fertil Steril. 2006.№ 85(3). P.689-693.
 16. Weledji E.P., Njong S.N., Chichom A. et al. The effects of preoperative carbohydrate loading on the metabolic re- sponse to surgery in a low resource setting // Int. J. Surg. Open. 2017. № 8. P.18–23.
 17. Wilson R., Douglas et al. Guidelines for Antenatal and Preoperative care in Cesarean Delivery: Enhanced Re- covery After Surgery Society Recommendations (Part 1) // American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2018. V. 219. N 6, P. 523.

Сведения о соавторах:

Шифман Ефим Муевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского, президент Ассоциации акушерских анесте-зиологов-реаниматологов, эксперт по анестезиологии и реаниматологии Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (г. Москва).
 Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2
 E-mail: eshifman@mail.ru.
 Тел.: (495) 681-6000.

Омаров Наби Султан-Мурадович – профессор, заведу-ющий кафедрой акушерства и гинекологии ФПК ППС ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.
 Адрес: 367000, Республика Дагестан, Махачкала, ул. Николаева, 4/6
 E-mail: sitoru@gmail.com
 Тел.: 8(963) 407-74-12

Роненсон Александр Михайлович – кандидат медицин-ских наук, ассистент кафедры анестезиологии, реанима-тологи и интенсивной терапии ФГБОУ ВО Тверского ГМУ МЗ РФ, заведующий отделением анестезиологии и ре-анимации ГБУЗ ТО «ОКПЦ им. Е.М. Бакуниной».
 E-mail: a.ronenson@mail.ru
 Тел.: 89038003367

УДК 616.155-053.2

Клинический случай мастоцитоза в практике врача педиатра**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

Мастоцитоз — группа редко встречающихся заболеваний, обусловленных пролиферацией тучных клеток в различных органах и тканях. В статье приведены данные в отношении распространенности, клинических проявлений и лечения мастоцитоза, а также собственное клиническое наблюдение. Представленный клинический случай содержит в себе особенности течения данного заболевания у ребенка первого года жизни. Дебют заболевания в раннем детском возрасте (2,5 месяца) привел к сложности диагностики данного процесса. Представленное клиническое наблюдение отражает актуальность проблемы во врачебной практике. Своевременная диагностика данного заболевания улучшает прогноз и способствует повышению качества жизни ребенка.

Ключевые слова: мастоцитоз, клинический случай, дети.

Clinical case of mastocytosis in the practice of a pediatrician**N.A. Belykh, I.V. Piznyur, N.A. Anikeeva, A.V. Zakharova**

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

Summary

Mastocytosis is a group of rare diseases caused by the proliferation of mast cells in various organs and tissues. The article presents data on the prevalence, clinical manifestations and treatment of mastocytosis, as well as its own clinical observation. The presented clinical case contains the features of the course of this disease in a child of the first year of life. The debut of the disease in early childhood (2.5 months) led to the complexity of diagnosing this process. The presented clinical observation reflects the relevance of the problem in medical practice. Timely diagnosis of this disease improves the prognosis and improves the quality of life of the child.

Key words: mastocytosis, clinical case, children.

Мастоцитоз представляет группу гематологических новообразований, характеризующихся накоплением и активацией атипичных тучных клеток в одном или нескольких органах/тканях [1]. У детей заболевание протекает в виде кожной формы, у взрослых оно носит системный характер и включает в себя поражение костного мозга и/или других внутренних органов [2].

Первое упоминание о заболевании описано в 1869 г. E. Nettleship и W. Tay в виде случая крапивницы у девочки 2-х лет, у которой на коже возникали бурые пятна. В 1878 г. A. Sangster предложил название «пигментная крапивница» [3]. Именно под этим названием заболевание прочно вошло в медицинскую практику. В 1887 г. P. Unna определил гистологическую природу заболевания, а термин «мастоцитозы» был предложен в 1936 г. A. Sezary [4].

Мастоцитоз считается орфанным заболеванием. Истинная распространенность мастоцитоза в

общей популяции на сегодняшний день неизвестна. Эпидемиологических исследований, позволяющих определить точную частоту и распространенность мастоцитоза в общей популяции, не проводилось. В Соединенных Штатах Америки данной патологией страдают до 200 000 человек, в Великобритании – 1 на 150 000 населения, соотношение мужчин и женщин – от 1:1 до 1:3 [5]. В 70-75% случаев заболевание впервые проявляется у детей в возрасте от 1 до 12 месяцев, но может выявляться и у новорожденных, а также в более старшем возрасте. Кожные формы в России наиболее распространены на Кавказе.

Классификация мастоцитоза (ВОЗ, 2016) включает следующие клинические варианты: кожная форма, системный мастоцитоз и локализованные опухоли тучных клеток [2]. При каждом варианте накопление тучных клеток ограничивается кожей, тогда как при системном мастоцитозе поражаются внутренние органы, включая костный мозг. Среди форм кожного мастоцитоза выделяют пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз (ППКМ), т.е. пигментную крапивницу (*urticaria pigmentosa*), диффузный кожный мастоцитоз и мастоцитому кожи. ППКМ является наиболее распространенной формой кожного мастоцитоза в любом возрасте, но чаще всего манифестирует в первом полугодии жизни. Данная форма мастоцитоза может протекать в мономорфном и полиморфном вариантах.

Для корреспонденции:

Белых Наталья Анатольевна – доктор медицинских наук, зав. 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 17.01.2022 г., принята к печати 25.02.2022 г.

При этом мономорфный ППКМ характеризуется преимущественно длительным прогредиентным течением, полиморфный вариант имеет благоприятный прогноз с высокой вероятностью самопроизвольного регресса [7].

При мономорфном ППКМ небольшие, круглые, в основном плоские, пятнисто-папулезные высыпания коричневого или красного цвета обычно располагаются на теле симметрично, за исключением кожи лица, ладоней и подошв. Количество элементов варьирует от единичных до множественных [8]. При полиморфном варианте ППКМ элементы более крупные, различного размера, располагаются на теле асимметрично. Цвет, форма и объем поражений могут варьировать, но чаще всего – в виде пятен, бляшек или узелков. Характерной особенностью полиморфной формы ППКМ у детей, в отличие от взрослых, является локализация высыпаний на коже головы (боковых отделов лба), шеи и конечностей. Узелки, выявляющиеся у младенцев, могут трансформироваться в бляшки или папулы к возрасту 5-10 лет. Полиморфный ППКМ обычно регрессирует спонтанно в период пубертата, а при мономорфном варианте может быть диагностирован системный мастоцитоз.

При обширных поражениях кожи у детей раннего возраста выявляется повышенный уровень триптазы в сыворотке крови, который обычно снижается со временем. По данным I. Álvarez-Twose et al. (2012), для полиморфного варианта ППКМ характерны более низкий уровень сывороточной триптазы и благоприятный исход по сравнению с мономорфным вариантом ППКМ [10]. В случае повышенного уровня триптазы на фоне обширных поражений кожи нередко присутствует симптоматика со стороны органов кровообращения (тахикардия, гипотония и др.) [11].

При мастоцитозе дети могут страдать от желудочно-кишечных (до 40%), респираторных (13%) и неврологических (6-18%) расстройств [9, 12]. До 9% детей могут иметь анафилаксию [6].

На сегодняшний день патогенетическая терапия мастоцитоза не разработана, рекомендуется в основном симптоматическое лечение (пероральные антигистаминные препараты 2-го поколения и ингибиторы кальциневрина). При мастоцитоме, связанной с гиперемией или гипотонией после механического раздражения, возможно хирургическое лечение [11].

Ниже приводится клинический случай.

Пациент Д., 2020 года рождения, славянской национальности. Из анамнеза известно, мальчик от 3-й беременности, 1-я беременность – медицинский аборт, 2-я беременность закончилась родами (здоровая девочка 2014 г.р.). Данная беременность протекала на фоне ОРВИ во 2-м триместре, хронического пиелонефрита, ожирения 1 степени. На протяжении всей беременности мать имела вредные привычки (табакокурение и употребление алкогольных напитков). Роды 2-е, срочные. При рождении масса тела – 2640 г, длина тела – 47 см, окружность головы – 33 см, окружность груди – 31

см, оценка по шкале Апгар – 7/8 баллов. Ребенок был выписан из роддома на 5 сутки, в периоде новорожденности отмечалась неонатальная желтуха. Мальчик рос и развивался соответственно возрасту, находился на грудном вскармливании до 2 месяцев. Привит БЦЖ-М в роддоме, в дальнейшем ребенок не вакцинирован из-за отказа матери. Аллергологический анамнез не отягощен.

В возрасте 2-х месяцев при плановом осмотре в детской поликлинике участковым педиатром описана легкая иктеричность кожных покровов. В общем анализе крови отмечалась анемия 1 степени (Hb – 101 г/л), эозинофилия (12%); общий анализ мочи – без патологий, копрограмма – в норме. В биохимическом анализе крови имело место повышение уровня общего билирубина за счет непрямого (36,1-4,3-31,8 ммоль/л). Проведено обследование: УЗИ органов брюшной полости, тазобедренных суставов, нейросонография – без патологии. ЭхоКГ – открытое овальное окно, гемодинамика в норме. Мальчик осмотрен узкими специалистами: неврологом – выявлена мышечная дистония, хирургом – выявлена паховая грыжа справа, офтальмологом – здоров.

Согласно данным анамнеза было установлено, что в 2,5-месячном возрасте у ребенка стали появляться высыпания на коже живота в области левого верхнего квадранта. Элементы возвышались над поверхностью кожи, багрово-красного цвета, неправильной формы, склонные к слиянию, диаметром 0,5-0,7 см. Высыпания периодически краснели и набухали при трении, купании в теплой воде. Педиатром по месту жительства данные высыпания были расценены как гемангиома живота.



Рисунок. Ребенок с пигментной крапивницей в возрасте 6 месяцев

В 3-х месячном возрасте ребенок был консультирован дерматологом ГБУ РО «Областной клинический кожно-венерологический диспансер», описан положительный симптом Дарье-Унны (по-

краснение и набухание при трении элементов). Выставлен диагноз: мастоцитоз; пигментная крапивница. Ребенку был назначен прием фенистила в возрастной дозе в течение 2-х недель, эмоленты для наружной терапии.

В возрасте 4-х месяцев отмечается появление новых элементов справа, багрово-красного цвета, неправильной формы, склонных к слиянию, диаметром 0,5 см.

В дальнейшем при осмотре в течение 6 месяцев появление новых элементов на коже не наблюдалось (рисунок). Продолжается динамическое наблюдение за пациентом.

Заключение

Кожная форма мастоцитоза часто протекает под маской различных кожных заболеваний, поэтому очень важна своевременная диагностика. Благоприятный исход заболевания характерен для детей с типичным течением болезни и при возникновении ее в возрасте до 2 лет. Из-за вероятности перехода в старшем возрасте кожного мастоцитоза в системный вариант необходимо осуществлять диспансерное наблюдение за ребёнком, страдающим этим заболеванием.

Литература

1. Белых Н.А., Амелина В.В. Значение дефицита витамина D в формировании бронхообструктивного синдрома у детей // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2019. Т. 7. № 2. С. 261-273.
2. Касихина Е.И., Круглова Л.С., Ващенко М.О., Майоров Р.Ю. Анализ факторов риска, влияющих на течение мастоцитоза кожи у детей: одномоментное исследование // Вопросы современной педиатрии. 2020. Т. 19. № 6. С. 526-530.
3. Коновалова Е.Ю., Лаврова А.Е., Преснякова М.В. Дисфункция эндотелия и нарушение тромбоцитарного звена гемостаза при развитии фиброза печени у детей с аутоиммунным гепатитом // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2018. Т. 26. № 4. С. 500-510.
4. Лебедева Т.Ю. и др. Мастоцитоз у детей // Верхневолжский медицинский журнал. 2012. Т. 10, № 3. С. 26-32.
5. Меликян А. Л. и др. Мастоцитоз (обзор литературы и описание клинических случаев) // Терапевтический архив. 2014. Т. 86. № 12. С. 127-134.
6. Arock M. et al. New developments in the field of mastocytosis and mast cell activation syndromes: a summary of the Annual Meeting of the European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) 2019 // Leukemia and Lymphoma. 2020. V. 61. N 5. P 1075-1083.
7. Branford W. A. Edward Nettles hip (1845-1913) and the description of urticaria pigmentosa // Int. J. Dermatol. 1994. V. 33. N 3. P. 214-216.
8. Brockow K. et al. Mediator-Related Symptoms and Anaphylaxis in Children with Mastocytosis // Int. J. Mol. Sci. 2021. V. 22. N 5. P. 2684.
9. Brockow K. Epidemiology, prognosis, and risk factors in mastocytosis // Immunol. Allergy Clin. North Am. 2014. V. 34, N 2. P. 283-95.
10. Hartmann K. et al. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology // J. Allergy Clin. Immunol. 2016. V. 137. N 1. P. 35-45.
11. Lieberman P. et al. Epidemiology of anaphylaxis: Findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group // J. Allergy Clin. Immunol. 2016. V. 137. N 1. P. 35-45.
11. Lange M. et al. Molecular Background, Clinical Features and Management of Pediatric Mastocytosis: Status 2021 // Int. J. Mol. Sci. 2021. V. 22. N 5. P. 2586.
12. Lieberman P. et al. Epidemiology of anaphylaxis: Findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2006. V. 97. N 5. P. 596-602.
13. Valent P. et al. Advances in the Classification and Treatment of Mastocytosis: Current Status and Outlook toward the Future // Cancer Res. V. 77. N 6. P. 1261-1270.

References

1. Belykh N.A., Amelina V.V. Znachenie defitsita vitamina D v formirovani bronxoobstruktivnogo sindroma u detej [The value of vitamin D deficiency in the formation of broncho-obstructive syndrome in children] // Nauka molody`x (Eruditio Juvenium). 2019. T. 7. № 2. S. 261-273.
2. Kasixina E.I., Kругlova L.S., Vashhenko M.O., Majorov R.Yu. Analiz faktorov riska, vliyayushhix na techenie mastocitoza kozhi u detej: odnomomentnoe issledovanie [Analysis of risk factors influencing the course of skin mastocytosis in children: a cross-sectional study] // Voprosy` sovremennoj pediatrii. 2020. T. 19. № 6. S. 526-530.
3. Konovalova E.Yu., Lavrova A.E., Presnyakova M.V. Disfunkciya e`ndoteliya i narushenie trombotitsarnogo zvena gemostaza pri razvitii fibroza pecheni u detej s autoimunny`m gepatitom [Endothelial dysfunction and violation of platelet hemostasis in the development of liver fibrosis in children with autoimmune hepatitis] // Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova. 2018. T. 26. № 4. S. 500-510.
4. Lebedeva T.Yu. i dr. Mastocitoz u detej [Mastocytosis in children] // Verxnevolzhskij medicinskij zhurnal. 2012. T. 10. № 3. S. 26-32.
5. Melikyan A.L. i dr. Mastocitoz (obzor literatury` i opisanie klinicheskix sluchaev) [Mastocytosis (literature review and description of clinical cases)] // Terapevticheskij arhiv. 2014. T. 86. № 12. S. 127-134.
6. Arock M. et al. New developments in the field of mastocytosis and mast cell activation syndromes: a summary of the Annual Meeting of the European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) 2019 // Leukemia and Lymphoma. 2020. V. 61. N 5. P 1075-1083.
7. Branford W.A. Edward Nettles hip (1845-1913) and the description of urticaria pigmentosa // Int J Dermatol. 1994. V. 33. N 3. P. 214-6.
8. Brockow K. Epidemiology, prognosis, and risk factors in mastocytosis // Immunol. Allergy Clin North Am. 2014. V. 34. N 2. P. 283-95.
9. Brockow K. et al. Mediator-Related Symptoms and Anaphylaxis in Children with Mastocytosis // Int. J. Mol. Sci. 2021. V. 22. N 5. P. 2684.
10. Hartmann K. et al. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology // J. Allergy Clin. Immunol. 2016. V. 137. N 1. P. 35-45.
11. Lieberman P. et al. Epidemiology of anaphylaxis: Findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group //

- Ann Allergy Asthma Immunol. 2006. V. 97. N 5. P. 596–602.
12. Lange M. et al. Molecular Background, Clinical Features and Management of Pediatric Mastocytosis: Status 2021 // Int. J. Mol. Sci. 2021. V. 22. N 5. P. 2586.
13. Valent P. et al. Advances in the Classification and Treatment of Mastocytosis: Current Status and Outlook toward the Future // Cancer Res. V. 77. N 6. P. 1261-1270.

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 5 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 616.633.979.733:616-07-08-053.2

Порфирия: трудный диагноз в практике педиатра**А.В. Бурлуцкая, А.В. Статова, О.В. Долбнева, И.А. Солтыева, Ю.В. Писоцкая, Д.В. Устюжанина**

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

Резюме

Представлен клинический случай порфирии – группы наследственных заболеваний, в основе которых лежит нарушение порфиринового обмена, что приводит к увеличению содержания в организме порфиринов или их предшественников. Проявлениями этого заболевания являются нервно-психические, желудочно-кишечные расстройства, гемолитические кризы, фотодерматоз. Представленный клинический случай порфирии у мальчика 8 лет интересен тем, что несмотря на сложность патологии и полиорганность поражения, был достигнут положительный результат в лечении ребенка. Проведен ретроспективный анализ анамнестических данных, течения заболевания, лабораторной и инструментальной диагностики и лечения.

Ключевые слова: порфирия, трансаминаза, асцит, отечный синдром, синдром цитолиза.

Porphyria: a difficult diagnosis in pediatric practice**A.V. Burlutskaya, A.V. Statova, O.V. Dolbneva, I.A. Soltieva, Y.V. Pisotskaya, D.V. Ustyuzhanina**

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

Summary

A clinical case of porphyria, a group of hereditary diseases based on a violation of porphyrin metabolism, which leads to an increase in the content of porphyrins or their precursors in the body, is presented. The manifestations of this disease are neuropsychiatric, gastrointestinal disorders, hemolytic crises, photodermatosis. The presented clinical case of porphyria in an 8-year-old boy is interesting in that, despite the complexity of the pathology and multiple organ involvement, a positive result was achieved in the treatment of the child. A retrospective analysis of anamnestic data, the course of the disease, laboratory and instrumental diagnostics and treatment was carried out.

Key words: porphyria, transaminase, ascites, edematous syndrome, cytolysis syndrome

Порфирии представляют собой группу заболеваний, характеризующихся нарушением биосинтеза гема. Причиной развития болезни являются дефекты ферментов, участвующих в биосинтезе, вследствие чего в органах и тканях происходит накопление порфиринов или их предшественников в токсических концентрациях [7, 5]. Термин «порфирия» ввел в практику J. Waldensrom в 1931г. вместо предложенного ранее H. Gunter термина «гематопорфирия». Каждый тип порфирии связан с дефектом одного из восьми ферментов, участвующего в синтезе гема [2, 4, 12].

Распространенность острых форм порфирий составляет 7-12 случаев на 100 тысяч населения. Бессимптомное носительство дефектов встречается намного чаще, приблизительно 50-100 случаев на 100 тысяч человек [7, 12].

Порфирии подразделяются на эритропоэтические и печеночные в зависимости от ткани, где происходит патологическое отклонение порфиринового обмена [6].

К печёночным порфириям относятся: порфирия, обусловленная дефицитом дегидратазы δ-аминолевулиновой кислоты, поздняя кожная пор-

фирия (ПКП), varieгатная порфирия, наследственная копропорфирия, острая перемежающаяся порфирия. К эритропоэтическим порфириям относятся: эритропоэтическая протопорфирия и врождённая эритропоэтическая порфирия (болезнь Гюнтера).

В зависимости от клинических проявлений порфирии подразделяются на острые (нейровисцеральные) и неострые (формы с поражением кожных покровов) [6].

Острые формы порфирий: порфирия, обусловленная дефицитом дегидратазы δ-аминолевулиновой кислоты, наследственная копропорфирия, острая перемежающаяся порфирия, varieгатная порфирия. Формы порфирий, протекающие с поражением кожных покровов: varieгатная порфирия, наследственная копропорфирия, поздняя кожная порфирия (ПКП), эритропоэтическая протопорфирия, врождённая эритропоэтическая порфирия. Поздняя кожная порфирия является единственной формой, которая обусловлена как генетическими факторами, так и факторами окружающей среды, приводящими к снижению активности уропорфириноген декарбоксилазы в печени.

Реализовать генетическое носительство и спровоцировать клиническую манифестацию острой порфирии могут: лекарственные препараты (нестероидные противовоспалительные средства, барбитураты, антибактериальные препараты и др.), инсоляция, бактериальные и вирусные инфекции (особенно HBV, HCV, CMV), голодание, алкоголь, менструальный цикл, беременность [6].

Для корреспонденции:

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

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

E-mail: gpmed2@lenta.ru.

Тел.: +79186798244.

Статья поступила 2.12.2021 г., принята к печати 15.02.2022 г.

Все вышеперечисленные факторы повышают потребление конечного продукта биосинтеза – гема или оказывают стимулирующее воздействие на активность первого фермента биосинтеза – синтазы δ-аминолевулиновой кислоты. В результате ускоряется синтез всех промежуточных продуктов метаболизма порфиринов. На этапе участия дефектного фермента происходит избыточное накопление метаболитов в токсических концентрациях, что приводит к обострению заболевания. Накопление порфобилиногена и δ-аминолевулиновой кислоты оказывает токсическое воздействие на все отделы нервной системы, приводя к сегментарной демиелинизации нервных волокон с нарушением нервной проводимости [6].

Дефект фермента специфичен для каждой формы порфирии, что определяет особенности клинической картины заболевания и характерный для нее биохимический синдром [1].

Клинические проявления острых порфирий характеризуются преобладанием неврологических нарушений, затрагивающих все отделы нервной системы. Быстро развиваются парезы, параличи, боли в шее, пояснице, верхних и нижних конечностях, животе. В тяжелых случаях нарушается функция дыхательной мускулатуры. Парез диафрагмы проявляется «парадоксальным дыханием»: при вдохе отмечается усиление экскурсии грудной клетки, брюшная стенка при этом западает. Грозными симптомами острой порфирии служат бульбарные расстройства – нарушения глотания и исчезновение голоса. Из-за поражения кишечника часто наблюдаются тошнота, рвота, запоры. Характерной для порфирий является анемия разной степени тяжести (уровень гемоглобина может снижаться до 70 г/л), которая обусловлена нарушением образования гема и сопутствующими инфекционными процессами. Часто в дебюте острых порфирий наблюдается выделение мочи красного цвета [7, 9]. Кожная форма характеризуется накоплением порфиринов в дерме, что вызывает фототоксическое действие при снижении активности ферментов поздних этапов биосинтеза гема [3]. Избыточное содержание порфиринов в коже подвергается активному воздействию определенных волн спектра солнечного излучения, вследствие чего образуются реактивные частицы (например, супероксид аниона), повреждающие клетки базальной мембраны. Повторные атаки приводят к развитию нескольких слоев базальных мембран и образованию пласта кровеносных сосудов в поверхностных слоях дермы [6]. Гипертрихоз и пигментирование кожи наблюдаются в периорбитальных областях при эритропоэтических порфириях и поздней кожной порфирии.

Дифференциальную диагностику острых порфирий стоит проводить со всеми заболеваниями, которые сопровождаются: абдоминальными болями, кожными проявлениями, выделением окрашенной мочи, развитием симметричных полиневритов конечностей, бульбарными нарушениями, энцефалопатиями, психическими нарушениями [6].

Подтвердить диагноз можно с помощью лабораторного исследования. Для качественного опре-

деления порфиринов в моче проводят пробу с реактивом Эрлиха. Однако результат должен быть также подтвержден количественными тестами методом ионно-обменной хроматографии (определением порфиринов в суточной моче), так как при исследовании качественными методами возможны ложноположительные результаты до 30% [6, 14]. Заключительным этапом диагностики порфирий у больных и особенно у бессимптомных носителей является проведение ДНК-анализа.

Все порфирии, кроме спорадической формы поздней кожной порфирии, являются наследственно обусловленными, вследствие чего полное их излечение невозможно. Профилактика приступов позволяет добиваться многолетнего латентного течения болезни. При развитии тяжелых осложнений острых порфирий (паралич дыхательной мускулатуры, бульбарный синдром, гипонатриемия) существует угроза летального исхода. Это обуславливает необходимость ранней диагностики и лечения данного заболевания. При тяжелом течении врожденной эритропоэтической порфирии показана трансплантация костного мозга. При порфириях, протекающих с поражением кожных покровов, возможно развитие склеродермоидных процессов.

Приводим описание клинического случая порфирии у ребенка.

Мальчик 8 лет поступил в гастроэнтерологическое отделение с жалобами на зуд кожных покровов и кожные высыпания в виде папул, пустул и корочек, мочу красного цвета, пастозность голеней и стоп.

Анамнез заболевания: С 4-х лет у ребенка наблюдались кожные симптомы, характеризующиеся покраснением, появлением пузырей и эрозий на участках тела, подверженных ультрафиолетовой инсоляции. Болеет с июня 2020 года, когда мать заметила изменение цвета мочи. В июле обратились к педиатру по месту жительства, назначен биохимический анализ крови, где было выявлено повышение уровня трансаминаз: АСТ до 405 Ед/л, АЛТ до 220 Ед/л. 23.07.2020 г. мальчик госпитализирован в ЦРБ с диагнозом: гепатит неуточненной этиологии. Проводилась инфузионная терапия, антибактериальная терапия. Со слов матери, после внутривенного введения реамберина появились отеки лица, туловища и конечностей, кожные поражения (папулы, пустулы на тыльной стороне ладоней и предплечий). Госпитализирован в реанимационное отделение ЦРБ. 25.07.2020 г. переведен в Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Специализированная клиническая детская инфекционная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ СКДИБ МЗ КК), где находился с 25.07.2020 г. по 29.07.2020 г. с диагнозом: «Гепатит неуточненной этиологии. Порфирия?» 29.07.2020 г. ребенок переведен в отделение гастроэнтерологии ГБУЗ ДККБ МЗ КК с диагнозом: «Гепатит неуточненной этиологии. Порфирия?» для дальнейшей диагностики и лечения.

Объективный статус. При поступлении общее состояние ребенка тяжелое за счет выражен-

ного интоксикационного синдрома, анемии тяжелой степени, печеночной недостаточности, полисерозита, коагулопатии смешанного генеза и цитолитического синдрома. Уровень сознания по шкале Глазго 15 баллов (норма). Зрачки D=S, фотореакции сохранены. Менингеальных симптомов нет. Температура тела 36,7 0С. Рвоты, судорог нет. Кожные покровы смуглые с бронзовым оттенком на открытых участках, подверженных инсоляции, с множественными мацерациями и корками, суховатые. Симптом Никольского положительный. Видимые слизистые иктеричные, чистые, умеренно влажные. Тургор тканей снижен. Эластичность кожи снижена. Отечность кистей, стоп, боковых поверхностей туловища и живота. Дыхание спонтанное, ритмичное, с умеренным участием вспомога-

тельной мускулатуры в акте дыхания, ЧД = 25-27 в минуту, SpO₂=99-100%. Аускультативно дыхание проводится по всем полям, жесткое, резко ослабленное в задне - нижних отделах, хрипы проводного характера. Тоны сердца приглушенные, ритмичные, ЧСС = 113-125 в минуту. Пульс на периферических сосудах удовлетворительного качества. АД = 98/65 – 92/61 мм рт.ст. Живот симметричный, увеличен в размерах, глубокой пальпации недоступен. Печень +8,0 см, селезенка +5,0 см из-под края реберной дуги. Диурез самостоятельный, моча красного цвета. Стул оформлен.

Временная шкала. Хронология развития заболевания, ключевые события представлены на рисунке.



Рисунок. Хронология развития заболевания: ключевые события

Лабораторные исследования.

В первые сутки после госпитализации в общем анализе крови выявлен лейкоцитоз до 18,95x10⁹/л (норма 5-12x10⁹/л), снижение уровня гемоглобина до 73 г/л (норма 110-145 г/л), ретикулоцитоз 41% (норма 3-12%), ускорение СОЭ до 42 мм/ч (норма 1-8 мм/ч).

В биохимическом анализе крови: билирубин общий 63.1 мкмоль/л (норма 0-21 мкмоль/л), билирубин прямой 47.3 мкмоль/л (норма 0-7 мкмоль/л), АСТ до 476 Ед/л (норма 0-40 Ед/л), АЛТ до 343 Ед/л (норма 0-40 Ед/л), ГГТ до 334 Ед/л (норма 0-17 Ед/л), липаза 86 Ед/л (норма 0-60 Ед/л), СРБ 19 мг/л (норма 0-10 мг/л), медь 55.6 мкмоль/л (норма 11-24 мкмоль/л), церуллоплазмин 0,28 (норма), прокальцитонин <0,5 нм/мл (референтный интервал 0,00-0,050 нг/мл).

В коагулограмме: протромбиновое время 14,4 сек (норма 9,4-12,5 сек).

В биохимическом анализе мочи: амилаза 308,6 Ед/л (норма 0-190 Ед/л).

В общем анализе мочи: уробилиноген (тест-полоска) 70 мкмоль/л (норма <17 мкмоль/л).

Иммуноферментное исследование: IgE общий 235,3 МЕд/мл (норма <100 МЕд/мл).

Суточная моча на порфирины (референтные значения): уропорфирины 15,00 нмоль/сутки (0-30); гептакарбоксил 1,37 нмоль/сутки (0-9); гексакарбоксил 1,03 нмоль/сутки (0-9); пентакарбоксил 0,38 нмоль/сутки (0-10); копропорфирин-1 – 7,17 нмоль/сутки (0-230); копропорфирин-3 – 12,33 нмоль/сутки (0-113); порфобилиноген 0,04 мкмоль/сутки (0-2,2).

Определение чувствительности к антибиотикам: оксациллин – резистентный, гентамицин – чувствительный, цефазолин – чувствительный, цефуроксим – чувствительный, азитромицин – резистентный, бензилпенициллин/для грам +/- – чувствительный, линезолид – чувствительный, амоксициллин/клавуланат – чувствительный, ванкомицин – чувствительный.

Исследование на посев слизи из зева: бактериологически обнаружены – умеренный рост Enterococcus faecium, рост единичных колоний Candida albicans, обильный рост Streptococcus viridans, умеренный рост Staphylococcus epidermidis.

Исследование иммунного статуса: p-ANCA – положительный ++; c-ANCA – отрицательный; Ат к антигенам печени (иммуноблот): Ат IgG к aIg IgG (AMA-M2) – отрицательный результат.

Аутоантитела IgG к антигенам печени: Sp 100, gp 210, SLA\LP, LKM-1, LC1, F-Actin, Actinin, Tropomyosin – отрицательный результат;

Проведена пункция костного мозга с трепано-биопсией: данных за заболевание крови нет. ПАГТ – положительный (++); аллоантитела к антигенам эритроцитов не выявлены.

Инструментальные исследования. Электрокардиограмма (ЭКГ): синусовая тахикардия, ЧСС 103 в минуту, горизонтальное положение электрической оси сердца. Нарушение процессов реполяризации в миокарде.

Компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости, головного мозга: признаки полисинусита, хронической бронхообструкции. Малый выпот в плевральной полости. Не исключен асцит. Лимфаденопатия брюшной полости. КТ-признаки видимой патологии головного мозга отсутствуют.

УЗИ гепатобилиарной зоны с цветовым доплеровским картированием кровотока: эхографические признаки значимой гепатоспленомегалии с диффузными изменениями паренхимы печени и признаками портальной гипертензии (печеночная форма). Явления асцита.

УЗИ почек с цветовым доплеровским картированием: эхографические признаки умеренно выраженных диффузных изменений паренхимы почек. Не исключается удвоение ЧЛС правой почки.

ЭхоКГ с цветным и спектральным доплеровским анализом: данных за увеличение полостей сердца и дефектов перегородки не выявлено. Сократительная способность миокарда не изменена. Признаки минимального гидроперикарда.

ЭФГДС: поверхностный гастродуоденит, катаральный бульбит.

По данным жалоб, анамнеза, объективного осмотра, параклинических и инструментальных исследований пациенту выставлен клинический диагноз. Основной: порфирия (гемолитический криз, фотодерматоз). Осложнение: хронический гепатит, вторичный, тяжелой степени. Портальная гипертензия (печеночная форма). Анемия тяжелой степени. Печеночная энцефалопатия. Полисерозит (асцит, гидроторакс, минимальный гидроперикард, отек голеней и стоп). Сопутствующий: синдром системной воспалительной реакции. Хронический гастродуоденит, ассоциированный с *Helicobacter pylori*, обострение.

Назначено лечение. Антибактериальная терапия: меропенем, ванкомицин, затем сабвиксин, линезолид; нейропротекторы: холина альфосцерат, кортексин; ингибиторы протонной помпы: омепразол; гепатопротекторы: самеликс. Инфузионная терапия (глюкозо-солевые растворы). Проведено переливание эритроцитарной взвеси; симптоматическая терапия: урсодезоксихолиевая кислота, дюфалак, креон; местная терапия: обработка кожных покровов.

В результате проведенного лечения состояние ребенка улучшилось. Пациент выписан из отделения в удовлетворительном состоянии с купированием явлений полисерозита, анемии, асцита, нормализацией кожных проявлений.

Проведены телемедицинские консультации с ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева, Научным центром здоровья детей г. Москвы и Российской детской клинической больницей г. Москвы: клинический диагноз подтвержден, лечение согласовано.

Заключение

Порфирия интересна как редко встречающаяся патология с полиморфной клинической картиной, что представляет сложности для своевременной диагностики. Постановка диагноза затруднена при отсутствии возможностей для проведения генетического анализа, качественных и количественных тестов содержания порфобилиногена. Это приводит к низкой выявляемости больных с порфириями и сохраняет риск летальных случаев или глубокой инвалидизации в исходе данных заболеваний. Описанный клинический случай является примером диагностики и лечения этого заболевания. Несмотря на редкость, сложность патологии и полиорганность поражения, был правильно поставлен диагноз и своевременно начата терапия, что позволило достигнуть положительного результата в лечении ребенка. Представленный случай будет полезен для специалистов в области педиатрии, гастроэнтерологии, неврологии, генетики, дерматовенерологии, которые наблюдают таких больных в клинической практике.

Литература

1. Авдей Г.М., Кулеш С.Д., Хоперский П.Г., Орловская Т.Ю., Алунович Д. Н. Острая перемежающаяся порфирия // Медицинские новости. 2019. №11 (302). С. 56-59.
2. Беседина Е.А., Кравцова Н.В., Анчутин П.Е., Беседина Д.Ю., Нечаева В.Д., Юсуфова А.Ю., Алиев Б.Н. «Пурпурная тайна» или острая перемежающаяся порфирия у девочки 16 лет // Мать и Дитя в Кузбассе. 2019. № 1 (76). С. 67-70.
3. Кривошеев А.Б., Куприянова Л.Я., Кондратова М.А. Двойные порфирии: обзор литературы и анализ клинического наблюдения // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2018. Т. 21(2). С.120-124.
4. Ли О.Ю., Цыганок Т.Н. Случай острой вариетатной порфирии // Тихоокеанский медицинский журнал. 2017. № 3. С.89-91.
5. Нечаев В.М., Дамулин И.В., Баранов С.А., Шульпекова Ю.О., Баранская Е.К., Попова И.Р., Макеева Н.П., Кардашева С. С. Абдоминальная боль при заболеваниях периферической нервной системы // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019. Т.14(2). С. 407-412.
6. Пустовойт Я.С., Кравченко С.К., Шмаков Р.Г., Савченко В.Г. Диагностика и лечение острых порфирий. 2018. С.4; 8; 13.
7. Тимофеева Н.Ю., Кострова О.Ю., Стручко Г.Ю., Стоменская И.С., Геранюшкина Е.И., Малинина А.В. Роль лабораторной диагностики в верификации острой порфирии (клинический случай) // Медицинский альманах. 2018. № 2 (53). С. 27-29.

8. Edel Y., Mamet R., Snast I., Kaftory R., Mazor S., Hodak E., Lapidoth M., Elis A., Molad Y., Levi A. Epidemiology of cutaneous porphyria in Israel: a nationwide cohort study // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2020. T. 34(1). С. 184-187.
9. Kaftory R., Edel Y., Snast I., Lapidoth M., Mamet R., Elis A., Hodak E., Levi A. Greater disease burden of variegated porphyria than hereditary coproporphyrin: An Israeli nationwide study of neurocutaneous porphyrias // Mol. Genet. Metab. Rep. 2021.
10. Ma L., Tian Y., Peng C., Zhang Y., Zhang S. Recent advances in the epidemiology and genetics of acute intermittent porphyria // Intractable Rare Dis Res. 2020. V. 9(4). P.196-204.
11. Saadi T. Porphyria: The Neglected Diagnosis // Isr. Med. Assoc. J. 2019. V. 21(4). P. 283-284.
12. Yasuda M., Chen B., Desnick R.J. Recent advances on porphyria genetics: Inheritance, penetrance & molecular heterogeneity, including new modifying/causative genes // Mol. Genet. Metab. 2019. V. 128. P. 320-331.
13. Phillips J.D. Heme biosynthesis and the porphyrias // Molecular. Genetics and Metabolism. 2019. V. 128(3). P. 164-177.
14. Stölzel U., Doss M. O., Schuppan D. Clinical Guide and Update on Porphyrias // Gastroenterology. 2019. V. 157(2). P. 365-381.
15. Frank J. Neurokutane Porphyrien // Hautarzt. 2016. V. 67, N 3. P. 221-225.
7. Timofeyeva N.Yu., Kostrova O.Yu., Struchko G.Yu., Stomenskaya I.S., Geranyushkina Ye.I., Malinina A.V. Rol' laboratornoy diagnostiki v verifikatsii ostroy porfirii (klinicheskiy sluchay) [The role of laboratory diagnostics in the verification of acute porphyria (clinical case)] // Meditsinskiy al'manakh. 2018. № 2 (53). S. 27-29.
8. Edel Y., Mamet R., Snast I., Kaftory R., Mazor S., Hodak E., Lapidoth M., Elis A., Molad Y., Levi A. Epidemiology of cutaneous porphyria in Israel: a nationwide cohort study // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2020. T. 34(1). S. 184-187.
9. Kaftory R., Edel Y., Snast I., Lapidoth M., Mamet R., Elis A., Hodak E., Levi A. Greater disease burden of variegated porphyria than hereditary coproporphyrin: An Israeli nationwide study of neurocutaneous porphyrias // Mol. Genet. Metab. Rep. 2021.
10. Ma L., Tian Y., Peng C., Zhang Y., Zhang S. Recent advances in the epidemiology and genetics of acute intermittent porphyria // Intractable Rare Dis Res. 2020. V. 9(4). P.196-204.
11. Saadi T. Porphyria: The Neglected Diagnosis // Isr. Med. Assoc. J. 2019. V. 21(4). P. 283-284.
12. Yasuda M., Chen B., Desnick R.J. Recent advances on porphyria genetics: Inheritance, penetrance & molecular heterogeneity, including new modifying/causative genes // Mol. Genet. Metab. 2019. V. 128. P. 320-331.
13. Phillips J. D. Heme biosynthesis and the porphyrias // Molecular. Genetics and Metabolism. 2019. V. 128(3). P. 164-177.
14. Stölzel U., Doss M. O., Schuppan D. Clinical Guide and Update on Porphyrias // Gastroenterology. 2019. V. 157(2). P. 365-381.
15. Frank J. Neurokutane Porphyrien // Hautarzt. 2016. V. 67(3). P. 221-225.

References

1. Avdey G.M., Kulesh S.D., Khoperskiy P.G., Orlovskaya T.Yu., Apunevich D.N. Ostraya peremezhayushchayaya porfiriya [Acute intermittent porphyria] // Meditsinskiye novosti. 2019. № 11 (302). S. 56-59.
2. Besedina Ye. A., Kravtsova N.V., Anchutin P. Ye., Besedina D. Yu., Nechayeva V. D., Yusufova A. Yu., Aliyev B.N. «Purpurnaya tayna» ili ostraya peremezhayushchayaya porfiriya u devochki 16 let ["Purple mystery" or acute intermittent porphyria in a 16-year-old girl] // Mat' i Ditya v Kuzbasse. 2019. № 1 (76). S. 67-70.
3. Krivosheyev A.B., Kupriyanova L.Ya., Kondratova M.A. Dvoynyye porfirii: obzor literatury i analiz klinicheskogo nablyudeniya [Double porphyrias: literature review and analysis of clinical observation] // Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney. 2018. T. 21(2). S.120-124.
4. Li O.Yu., Tsyganok T.N. Sluchay ostroy varyiegatnoy porfirii [A case of acute variegated porphyria] // Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal. 2017. № 3. S. 89-91.
5. Nechayev V.M., Damulin I.V., Baranov S.A., Shul'pekova YU.O., Baranskaya Ye.K., Popova I.R., Makeyeva N.P., Kardasheva S.S. Abdominal'naya bol' pri zabolevaniyakh perifericheskoy nervnoy sistemy [Abdominal pain in diseases of the peripheral nervous system] // Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza. 2019. T.14(2). S.407-412.
6. Pustovoyt Ya.S., Kravchenko S.K., Shmakov R.G., Savchenko V.G. Diagnostika i lecheniye ostrykh porfiriy [Diagnosis and treatment of acute porphyrias]. 2018. S.4,8, 13

Сведения о соавторах:

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

Адрес: 350040, г. Краснодар, ул. Ким, 147, кв.4.

E-mail: astatova@yandex.ru.

Тел.: +79181725346.

Писоцкая Юлия Васильевна – клинический ординатор кафедры педиатрии № 2 ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 350053, Краснодар, ул. Западный Обход, 42, кв.13.

E-mail: ms.pisotskaya2017@gmail.com.

Тел.: +79892800522

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

Адрес: Краснодар, ул. пр. Затонный, д.26.

E-mail: lili.colin@mail.ru

Тел.:+79952013041

УДК 616.89-008.441.13-036

Роль генов алкогольдегидрогеназы и альдегиддегидрогеназы в формировании алкогольной зависимости**С.Р. Шамсиева¹, Н.Р. Моллаева¹, В.А. Орлов²**¹ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Махачкала;²ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 4 им. П.Б. Ганнушкина ДЗМ», Москва**Резюме**

Алкогольная зависимость – хроническое рецидивирующее заболевание, в этиологии которой, наряду с различными поведенческими, средовыми, психологическими и физиологическими факторами, большую роль играет генетическая предрасположенность. На сегодняшний день наиболее значимыми генетическими факторами являются однонуклеотидные полиморфизмы генов ферментов метаболизма алкоголя, алкогольдегидрогеназы (АДГ) и альдегиддегидрогеназы (АцДГ), распространенность изоформ которых различается в различных популяциях и этнических группах. Понимание генетических факторов риска станет ключом к разработке персонализированных подходов к лечению данной категории пациентов.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, алкогольдегидрогеназа, альдегиддегидрогеназа, генетическая предрасположенность, однонуклеотидные полиморфизмы

The role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase genes in the formation of alcohol dependence**S.R. Shamsieva¹, N.R. Mollaeva¹, V.A. Orlov²**¹FSBEI HE "Dagestan State Medical University" MH RF, Makhachkala;²SBHCl "Psychiatric Clinical Hospital No. 4 by P.B. Gannushkin of Moscow Health Department"**Summary**

Alcohol dependence is a chronic remitting disease of complex etiology, including behavioral, environmental, psychological and physiological factors. The most important role in the development of the disease plays genetic predisposition. At present the most significant genetic factors are single nucleotide polymorphisms in genes involved in alcohol metabolism: alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase. Various isoforms of these enzymes demonstrate differential prevalence in different populations and ethnic groups. Understanding of genetic risk factors may become a key to the development of personalized approaches to the treatment of patients with alcohol dependence.

Key words: alcohol dependence, alcohol dehydrogenase, aldehyde dehydrogenase, genetic predisposition, single nucleotide polymorphisms

Алкогольная зависимость (F10 по МКБ-10) – психиатрическое заболевание, характеризующееся чрезмерным, неконтролируемым употреблением алкоголя, вызывающим социальную дезадаптацию и разрушительные последствия для здоровья как мужчин, так и женщин любого возраста. Как известно, 5,1% общего глобального бремени болезней и травм обусловлено алкоголем [9].

В РФ распространенность алкоголизма и алкогольных психозов (установленных впервые в жизни) на 100000 человек населения уменьшилась с 122,5 в 2007 г. до 53,2 в 2017 г. Численность больных, состоящих на учете в лечебно-профилактических организациях, также сократилась с 1482,2 до 888,2 на 100000 населения в 2007-2017 гг. соответственно [7].

Алкогольная зависимость (АЗ) – сложное заболевание, обусловленное различными генетическими и средовыми факторами. Чувствительность к алкоголю – количественный признак, определяемый со-

вокупным эффектом различных генов и их взаимодействия со средовыми факторами [35]. Близнецовые, семейные исследования и исследования приемных детей продемонстрировали, что наследуемость АЗ составляет около 50% [48]. Генетическими факторами может быть объяснена индивидуальная вариабельность некоторых аспектов АЗ (например, характера употребления алкоголя, субъективной и физиологической реакции на алкоголь, тяги к употреблению и эффективности фармакотерапии) и коморбидных психиатрических симптомов (например, депрессии и тревоги) [19]. Понимание генетических основ АЗ является необходимой предпосылкой для выявления лиц с повышенным риском развития заболевания и разработки эффективных стратегий профилактики и лечения [17].

С целью обобщения имеющихся литературных данных о роли алкогольдегидрогеназы и альдегиддегидрогеназы в формировании алкогольной зависимости нами проведен поиск опубликованных работ в электронных базах Medline (Pubmed) и Elibrary. Для поиска англоязычных статей использовались ключевые слова «alcohol dependence», «genetic candidates», «alcohol-use disorder», «aldehyde dehydrogenase», «alcohol dehydrogenase», «single nucleotide polymorphisms». Для поиска русскоязычных статей были использованы следующие ключевые

Для корреспонденции:

Моллаева Наида Раджабовна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой психиатрии, наркологии и медицинской психологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

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

E-mail: naidagma@mail.ru.

Тел.: 89064827219

Статья поступила 16.11.2021 г., принята к печати 9.02.2022 г.

слова: «алкогольная зависимость», «алкогольдегидрогеназа», «альдегиддегидрогеназа», «ожирение».

Оценка приемлемости англоязычных оригинальных источников осуществлялась в несколько этапов: просматривались заголовки, аннотации и полнотекстовые статьи. Кроме того, осуществлялся дополнительный поиск ссылок из документов.

Публикации отдельных наблюдений, исследования на животных, а также статьи, в которых были приведены предварительные результаты наблюдений или дублировались результаты исследований, были исключены из анализа.

Ферменты, перерабатывающие алкоголь.

После употребления внутрь этанол полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте, преимущественно в желудке и проксимальных отделах тонкого кишечника [16]. Основной путь элиминации этанола – окисление его до ацетальдегида и дальнейшее превращение в кислоту и воду. Печень – основной орган, в котором осуществляется метаболизм употребляемых алкогольных напитков (этанола). Основные ферменты, участвующие в реакции – алкогольдегидрогеназа (АДГ), альдегиддегидрогеназа (АЛДГ), цитохром P450 (CYP2E1) и каталаза. Обычно метаболизм алкоголя идет по окислительному пути, хотя существуют и неокислительные пути метаболизма этанола. АДГ, цитохром

P450 и каталаза участвуют в окислительном метаболизме алкоголя. Основной путь окислительного метаболизма алкоголя в печени осуществляется при участии АДГ, в результате образуется ацетальдегид, высокореактивный и токсический продукт, вызывающий повреждение тканей и, возможно, участвующий в формировании АЗ через его метаболиты, изохинолины [43].

Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) этих генов связаны в большинстве случаев с возможной предрасположенностью к формированию расстройств, связанных с употреблением алкоголя [3, 31, 46]. Эти полиморфизмы могут также служить и защитными факторами в отношении развития заболеваний [37, 39, 44].

Алкогольдегидрогеназа. АДГ – семейство сложных ферментов, у человека выделяют семь различных генов АДГ. Продуктом генов ADH1A, ADH1B и ADH1C являются родственные белки, функционирующие как в виде гомо- так и гетеродимеров и обеспечивающие окисление большей части алкоголя в печени [49]. Из этих трех генов для двух известны полиморфизмы. Кинетические свойства и распространение вариантов аллелей в популяции для генов ADH1B и ADH1C представлены в таблице.

Таблица

Свойства полиморфных форм алкогольдегидрогеназы и альдегиддегидрогеназы человека и частота их встречаемости в различных популяциях [49]

Аллель	число rs	Сайт полиморфизма	Частота встречаемости в различных популяциях			
			Европейская	Азиатская	Африканская	Афро-американская
ADH1B*1		Arg48, Arg370	0,992-1,000	0,229-0,261	1,000	1,000
ADH1B*2	rs1229984	His48, Arg370	0,000-0,008	0,739-0,771	0,000	0,000
ADH1B*3	rs2066702	Arg48, Cys370	0,000	0,000	0,217-0,500	0,267
ADH1C*1	rs698	Arg272, Ile350	0,523-0,527	0,927-0,975	0,938-0,958	0,800
ADH1C*2		Gln272, Val350	0,473-0,477	0,025-0,073	0,042-0,062	0,200
ALDH2*1	rs698	Glu504	1,000	0,718-0,890	1,000	1,000
ALDH2*2	rs671	Lys504	0,000	0,110-0,282	0,000	0,000

Несмотря на значительное различие кинетических свойств в условиях *in vitro*, эксперименты *in vivo*, основанные на пероральном приеме алкоголя, продемонстрировали незначительные различия генотипов ADH1B [34]. В то же время более поздние клэмп-исследования введения алкоголя с последующим мониторингом его концентрации для поддержания постоянного значения в крови продемонстрировали значительные различия по скорости элиминации алкоголя у мужчин еврейской национальности с различными генотипами ADH1B. Так, скорость элиминации алкоголя значительно увеличивается в зависимости от количества копий ADH1B*2, в то время как для генотипов ADH1C выявлены лишь минимальные различия [36]. Аллель ADH1B*2 широко распространен в Азии, особенно в северо-восточной части (т.е. в Китае, Японии и Корее). У 84–92% ханьцев (крупная этническая группа в Китае), тайваньцев и американцев китай-

ского происхождения имеется не менее одного аллеля ADH1B*2, включая 40-60% гомозигот по аллелю ADH1B*2 [18]. Аллель ADH1B*2 также широко распространен у японцев. В рамках 10 исследований употребления алкоголя в Японии, у 81-100% участников обнаруживалось не менее одного аллеля ADH1B*2, причем 34-71% были по нему гомозиготны [18]. Данный аллель относительно распространен в ближневосточных популяциях (частота около 20%), но редко встречается в Европе и Африке. В целом, частота встречаемости аллеля составляет <4% в большинстве популяций европейского происхождения; данный аллель отсутствовал у 90 обследуемых европейского происхождения, включенных в проект по генотипированию HarMap. В большинстве африканских популяций данный аллель также отсутствует [23].

В исследовании М.Р. Хантемировой с соавт. (2017) для аллеля ADH1B *48His были выявлены

специфические особенности метаболизма алкоголя, связанного с повышенным риском развития АЗ в популяции западных бурят и русских по сравнению с самодийскими этносами [8].

Взаимосвязь полиморфизма АДГ и расстройств, связанных с употреблением алкоголя. В азиатских популяциях, где распространен аллель ADH1B*2, получены убедительные данные о защитном действии данного аллеля в отношении развития АЗ. В нескольких исследованиях, включавших разнообразные этнические группы, частота встречаемости аллеля ADH1B*2 была значимо ниже у пробандов с АЗ по сравнению с контрольной группой [21, 25, 26]. Исследование, проведенное у ханьцев китайского происхождения, проживающих в Тайване, продемонстрировало снижение относительного риска АЗ до 0,2 у носителей одного аллеля ADH1B*2 и до 0,12 у гомозигот по данному аллелю [11]. В ходе мета-анализа также был продемонстрирован мощный защитный эффект аллеля ADH1B*2 у лиц азиатского происхождения ($p < 10^{-36}$) [26]. Кроме того, роль гена ADH1B в формировании предрасположенности к развитию АЗ продемонстрирована в популяционном лонгитюдном исследовании, проведенном в Тайване; менее активный аллель ADH1B*1 был идентифицирован как фактор риска развития АЗ с отношением шансов 5,87 по сравнению с другими аллелями ADH1B [14]. Несмотря на сложности выявления эффекта аллеля ADH1B*2 на характер употребления алкоголя у европейцев, проведенный мета-анализ продемонстрировал отношение шансов на уровне 0,65 ($p = 0,04$) у зависимых от алкоголя лиц без осложнений зависимости [26]. Другой анализ трех крупных выборок американцев европейского происхождения продемонстрировал мощное защитное действие аллеля ADH1B*2 в отношении формирования АЗ, сходный с наблюдаемым в азиатских популяциях ($p = 6,6 \cdot 10^{-10}$) [10].

Механизм наблюдаемого защитного действия гена ADH1B малоизучен. В связи с тем, что аллель ADH1B*2 кодирует высокоактивный изофермент АДГ b2, предполагается, что более высокая скорость окисления алкоголя, по крайней мере временно, приводит к повышению уровня ацетальдегида. Такое накопление ацетальдегида, учитывая его токсичность, может оказывать защитное действие в отношении формирования АЗ [16]. Некоторые исследователи предполагают наличие влияния ADH1B*2 на уровень ответа на алкоголь. Так, среди американцев азиатского происхождения с генотипом ALDH2*1/*2 и ADH1B*2/*2 была более высокая вероятность возникновения вызванной приемом алкоголя рвоты и субъективного «плохого самочувствия» в течение 30 минут после употребления алкоголя, по сравнению с пациентами с генотипом ADH1B*1/*2 [15]. Наличие аллеля ADH1B*2 также было связано с гиперчувствительностью к алкоголю в скандинавской популяции [28]. В ходе исследования, включавшего 8000 жителей Копенгагена, у 3,78% участников был выявлен аллель ADH1B*2. У употребляющих алкоголь обследуемых с наличием данного аллеля был повышен риск реакций повышенной чувствительности к алкоголю, проявляющихся в виде астмоподобных симптомов, ринита и гиперемии лица на фоне при-

ема алкоголя (отношение шансов для аллелей ADH1B*1/*1 и ADH1B*1/*2 по сравнению с ADH1B*2/*2, 1,82; 95% ДИ, 1,04–3,17). Авторы предполагают, что высвобождение гистамина из тучных клеток в результате воздействия ацетальдегида провоцирует реакции гиперчувствительности, включая спровоцированную приемом алкоголя астму [28].

В исследовании С.А. Боринской (2013) проводилась оценка частоты аллелей АДГ в российской популяции мужчин без АЗ, 10,6% из которых были гетерозиготными носителями аллеля ADH1B*48His. Было показано, что носители данного аллеля потребляли на 21,6% меньше алкоголя в год по сравнению с теми, у кого данного аллеля выявлено не было [1].

В популяции шорцев (коренное население юга Западной Сибири) гомозиготные генотипы ADH1B*AA и ALDH2*AA чаще выявлялись у больных хроническим алкоголизмом по сравнению с группой контроля [6].

Альдегиддегидрогеназа. Среди более 10 известных на сегодняшний день подтипов альдегиддегидрогеназы (ALDH) значимая роль в окислении ацетальдегида определена только для ALDH1A1, ALDH1B1 и ALDH2. Считается, что митохондриальный подтип ALDH2 играет центральную роль в метаболизме ацетальдегида у человека. Вариант аллеля ALDH2*2, возникающий в результате однонуклеотидной замены, приводит к замещению лизина на глутаминовую кислоту в положении 487 зрелой субъединицы полипептида [20, 42]. ALDH2*2 – распространенный вариант, встречающийся приблизительно у 40% популяции Восточной Азии, включая ханьцев китайского происхождения, японцев и корейцев, и редко встречается в других этнических группах [33]. По оценкам, около 540 миллионов человек (около 8% мировой популяции) являются носителями аллеля ALDH2*2 [32]. Гомозиготы по ALDH2*2 демонстрируют практически полное отсутствие активности ALDH2, в то время как у гетерозигот отмечается лишь значительное снижение активности фермента. Дефицит ALDH2 рассматривается в качестве доминантного отрицательного признака в отношении характера употребления алкоголя [45]. У лиц восточно-азиатского происхождения, не имеющих ALDH2, отмечается очень быстрое накопление ацетальдегида в кровотоке после приема алкоголя [34], что приводит к покраснению лица, тахикардии, головной боли, тошноте и другим физически неприятным реакциям [40]. Таким образом, взаимосвязь ALDH2*2 и снижения употребления алкоголя у лиц азиатского происхождения хорошо задокументирована [29, 41]. Генетические эпидемиологические исследования указывают на то, что у гомозигот по аллелю ALDH2*2 наблюдается значимый защитный эффект в отношении развития АЗ; напротив, у гетерозигот по данному аллелю регистрируется только частичный защитный эффект (составляющий около 60%) [24, 47].

Влияние аллеля ALDH2*2 в отношении снижения потребления алкоголя и уменьшения распространенности АЗ, по-видимому, нарастает по мере увеличения количества имеющихся в организме аллелей ALDH2*2. Среди 3171 пробанда с АЗ в Японии у 10,5% был выявлен аллель ALDH2*2. Во всех случаях выявления данного аллеля пробанды

были гетерозиготами по данному аллелю ALDH2*1/*2, что позволяет говорить о практически полном подавлении развития АЗ у гомозигот по ALDH2*2 вследствие выраженного покраснения лица и других неприятных эффектов, возникающих в результате приема алкоголя, в то время как у гетерозигот по ALDH2*1/*2 защитный эффект в отношении АЗ оказывается неполным [12, 21].

Однако неактивная форма ALDH2 не всегда демонстрирует связь со снижением риска АЗ, а активная форма ALDH2 не всегда связана с повышением риска ее развития. У лиц с генотипом ALDH2*1/*2 и ADH1B*1/*1 отношение шансов развития АЗ было значительно выше ($p < 0,05$) [22]. Мета-анализ исследований, проведенных в азиатской популяции, демонстрирует, что наличие одного аллеля ALDH2*2 связано со снижением риска развития АЗ в 4-5 раз, а наличие двух аллелей ALDH2*2 – в 8-9 раз. Данный мета-анализ также продемонстрировал наличие комбинированного влияния аллелей ALDH2*2 и ADH1B*2 на риск развития АЗ [30]. У обследуемых гомозиготных по аллелю ALDH2*1 наличие одного аллеля ADH1B*2 было связано со снижением риска развития АЗ до 20% по сравнению с лицами, не имеющими аллелей ADH1B*2 [30]. У обследуемых гетерозиготных по аллелю ALDH2*2 наличие одного аллеля ADH1B*2 было связано со снижением риска развития АЗ до 17%, а двух аллелей ADH1B*2 – со снижением риска развития АЗ до 10% по сравнению с лицами, не имеющими ни одного аллеля ADH1B*2. Эти результаты позволяют предполагать, что как ALDH2, так и ADH1B вносят индивидуальный вклад в защитный эффект в отношении АЗ. Степень защитного действия может быть еще более выраженной при наличии комбинации двух аллелей (т.е. существует взаимодействие двух генов).

Физиологические основы преодоления защитного действия у пациентов, гетерозиготных по ALDH2*2 с синдромом АЗ, остаются невыясненными.

Опубликованы результаты проведения нагрузочной пробы с алкоголем у пациентов с АЗ с наличием аллеля ALDH2*2 и при его отсутствии. Регистрировались уровни алкоголя, ацетальдегида, ацетата, а также показатели функционирования сердечно-сосудистой системы в ответ на введение алкоголя [13]. Профиль изменения концентрации ацетальдегида у пациентов с АЗ с генотипом ALDH2*1/*2 и у лиц с тем же генотипом при отсутствии АЗ были сопоставимы. У пациентов с АЗ и генотипом ALDH2*1/*2 была обнаружена значительно менее выраженная психологическая и физиологическая реакция на алкоголь по сравнению с обследуемыми с таким же генотипом и отсутствием АЗ, что позволяет предполагать, что физиологическая толерантность и/или врожденная низкая чувствительность могут играть ключевую роль в преодолении защитного эффекта высокого уровня ацетальдегида.

В приведенных выше исследованиях алкоголь вводили перорально, что может приводить к колебаниям уровня алкоголя в крови в результате особенностей всасывания у отдельных участников. Вариативность уровня алкоголя в рамках экспериментальной процедуры может влиять на субъективный эффект алкоголя. Однако введение алкоголя в рам-

ках клэмп-теста, позволяющее поддерживать постоянный уровень алкоголя в крови в течение всего исследования, позволяет избежать этих проблем [38].

Таким образом, употребление алкоголя и психосоциальные последствия злоупотребления представляют собой серьезную проблему общественно-здравоохранения в современном обществе. В последние годы наше понимание вклада генетических факторов в развитие психиатрических и поведенческих нарушений при АЗ сильно расширилось [4]. Генетические эпидемиологические исследования позволили нам понять взаимодействие генетических и средовых факторов и их влияние на риск развития заболевания, а статистические и молекулярно-генетические исследования позволяют нам выявлять все больше специфических генов [1, 5, 26]. Исследования генетического сцепления и генетических ассоциаций уже в течение нескольких десятилетий используются для картирования и выявления локусов генома и генов, лежащих в основе генетической уязвимости в отношении заболеваний, связанных со злоупотреблением алкоголем. Эти подходы демонстрируют умеренную эффективность в отношении выявления нескольких генов, вносящих вклад в развитие расстройств, связанных со злоупотреблением алкоголя.

Взаимосвязь влияния аллелей генов алкогольдегидрогеназы и альдегиддегидрогеназы в формировании алкогольной зависимости представляется крайне обширной и интересной темой для проведения дальнейших научных исследований. Изучение распространенности полиморфных вариантов указанных генов позволит выявить наиболее значимые для данного заболевания генетические факторы в различных популяциях.

Литература

1. Боринская С.А., Гуреев А.С., Орлова А.А. и др. Распределение частот аллелей по полиморфизму 174G/C регуляторного участка гена интерлейкина 6 (IL6) в населении России и мира // Генетика. 2013. Т. 49, № 1. С. 113.
2. Голыгина С.Е., Емельянов А.С., Сахаров А.В. Распространенность полиморфизмов гена E-селектина (Leu544Phe, Ser128Arg) среди пациентов с алкогольной зависимостью в Забайкальском регионе // Психическое здоровье. 2018. № 3. С. 32-34.
3. Иванов В.П., Куцева Н.С. Влияние полиморфизма генов ферментов метаболизма этанола на риск развития алкогольных психозов // Наркология. 2013. № 8. С. 51-54.
4. Николишин А.Е., Бродянский В.М., Чупрова Н.А. Динуклеотидный полиморфизм (rs67175440) гена трансмембранного переносчика дофамина SLC6A3, ассоциированного с повышенным риском развития алкогольной зависимости типа 2 по Клонинджеру // Психическое здоровье. 2018. № 5. С. 20-21.
5. Соловьева М.Г., Николишин А.Е., Щурина А.В., Чупрова Н.А. Протективный эффект аллеля DEL (RS45460698) гена бета-субъединицы 5-HT3 рецептора (HTR3B) в отношении риска развития зависимости от алкоголя, но не зависимости от опиатов // Вопросы наркологии. 2017. № 9. С. 75-88.
6. Солопёкин Н.В., Лавряшина М.Б., Ульянова М.В. и др. Исследование риска подверженности алкоголизму коренного населения юга Западной Сибири по данным молекулярно-генетических маркеров // Вестник

- Кемеровского государственного университета. 2013. № 1 (53). С. 39-43.
7. Федеральная служба государственной статистики [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/#. (дата обращения: 21.10.2018).
 8. Хантемирова М.Р., Осипова Л.П., Воронина Е.Н. и др. Полиморфизм генов-кандидатов формирования алкогольной зависимости в популяциях коренных этносов и русских Сибири // *Беляевские чтения: тезисы докладов Международной конференции, посвященной 100-летию со дня рождения академика АН СССР Д.К. Беляева*. 2017. С. 155.
 9. Шевцова И.А., Стрекалова С.А. Статистика заболеваемости алкогольной зависимостью и алкогольными психозами в Российской Федерации // *Проблемы науки*. 2016. № 11(12). С. 57-58.
 10. Bierut L.J., Goate A.M., Breslau N. et al. ADH1B is associated with alcohol dependence and alcohol consumption in populations of European and African ancestry // *Mol. Psychiatry*. 2012. N 17. P. 445-450.
 11. Chen C.C., Lu R.B., Chen Y. C. et al. Interaction between the functional polymorphisms of the alcohol-metabolism genes in protection against alcoholism // *Am. J. Hum. Genet.* 1999. N 65. P.795-807.
 12. Chen Y.C., Lu R.B., Peng G.S. et al. Alcohol metabolism and cardiovascular response in an alcoholic patient homozygous for the ALDH2*2 variant gene allele // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1999. N 23. P.1853-1860.
 13. Chen Y.C., Peng G.S., Tsao T. P. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamics basis for overcoming acetaldehyde-induced adverse reaction in Asian alcoholics, heterozygous for the variant ALDH2*2 gene allele // *Pharmacogenet Genomics*. 2009. N 19. P. 588-599.
 14. Cheng A.T., Gau S.F., Chen T.H. et al. A 4-year longitudinal study on risk factors for alcoholism // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2004. N 61. P.184-191.
 15. Cook T.A., Luczak S.E., Shea S.H. et al. Associations of ALDH2 and ADH1B genotypes with response to alcohol in Asian Americans // *J. Stud Alcohol*. 2005. N 66. P.196-204.
 16. Crabb D.W., Matsumoto M., Chang D. et al. Overview of the role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase and their variants in the genesis of alcohol-related pathology // *Proc. Nutr. Soc.* 2004. N 63. P.49-63.
 17. Ducci F., Goldman D. Genetic approaches to addiction: genes and alcohol // *Addiction*. 2008. №103. P.1414-1428.
 18. Eng M.Y., Luczak S.E., Wall T.L. ALDH2, ADH1B, and ADH1C genotypes in Asians: A literature review // *Alcohol Res. Health*. 2007. N 30. P. 22-27.
 19. Enoch M. Genetic influences on response to alcohol and response to pharmacotherapies for alcoholism // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2014. N 123. P.17-24.
 20. Gross E.R., Zambelli V.O., Small B.A. et al. A personalized medicine approach for Asian Americans with the aldehyde dehydrogenase 2*2 variant // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2015. N 55. P.107-27.
 21. Higuchi S., Matsushita S., Masaki T. et al. Influence of genetic variations of ethanol-metabolizing enzymes on phenotypes of alcohol-related disorders // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2004. N 1025. P. 472-480.
 22. Higuchi S., Matsushita S., Murayama M. et al. Alcohol and aldehyde dehydrogenase polymorphisms and the risk for alcoholism // *Am. J. Psychiatry*. 1995. N152. P.1219-1221.
 23. Hurley T.D., Edenberg H.J. Genes encoding enzymes involved in ethanol metabolism // *Alcohol. Res.* 2012. N 34. P. 339-344.
 24. Kim D.J., Choi I., Park B.L. et al. Major genetic components underlying alcoholism in Korean population // *Hum. Mol. Genet.* 2008. N 17. P. 854-858.
 25. Konishi T., Luo H. R., Calvillo M. et al. ADH1B*1, ADH1C*2, DRD2 (-141C Ins), and 5-HTTLPR are associated with alcoholism in Mexican American men living in Los Angeles // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2004. № 28. P. 1145-1152.
 26. Laas K., Reif A., Akkermann K., Kiive E. et al. Neuropeptide S receptor gene variant and environment: contribution to alcohol use disorders and alcohol consumption // *Addict. Biol.* 2015. № 20 (3). P. 605-616.
 27. Li H., Mukherjee N., Soundararajan U. et al. Geographically separate increases in the frequency of the derived ADH1B*47His allele in eastern and western Asia // *Am. J. Hum. Genet.* 2007. № 81. P. 842-846.
 28. Linneberg A., Gonzalez-Quintela A., Vidal C. et al. Genetic determinants of both ethanol and acetaldehyde metabolism influence alcohol hypersensitivity and drinking behaviour among Scandinavians // *Clin. Exp. Allergy*. 2010. № 40. P. 123-130.
 29. Luczak S., Yarnell L., Prescott C. et al. Effects of ALDH2_2 on alcohol problem trajectories of Asian American college students // *J. Abnorm. psychol.* 2014. N 123. P. 130-140.
 30. Luczak S.E., Glatt S.J., Wall T.L. Meta-analyses of ALDH2 and ADH1B with alcohol dependence in Asians // *Psychological Bulletin*. 2006. N 132. P. 607-621.
 31. Masaoka H., Ito H., Soga N. et al. Aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) and alcohol dehydrogenase 1B (ADH1B) polymorphisms exacerbate bladder cancer risk associated with alcohol drinking: gene-environment interaction // *Carcinogenesis*. 2016. N 37(6). P. 583-588.
 32. Matsumoto A. Fundamental Properties of Aldehyde Dehydrogenase 2 (ALDH2) and the Importance of the ALDH2 Polymorphism // *Nihon Eiseigaku Zasshi*. 2016. N 71(1). P. 55-68.
 33. Matsumoto A. Importance of an Aldehyde Dehydrogenase 2 Polymorphism in Preventive Medicine // *Nihon Eiseigaku Zasshi*. 2018. N 73(1). P. 9-20.
 34. Matsushita S., Higuchi S. Genetic differences in response to alcohol // *Handb. Clin. Neurol.* 2014. N 125. P. 617-27.
 35. Morozova T.V., Mackay T.F., Anholt R.R. Genetics and genomics of alcohol sensitivity // *Mol. Genet Genomics*. 2014. N 289. P. 253-269.
 36. Neumark Y.D., Friedlander Y., Durst R. et al. Alcohol dehydrogenase polymorphisms influence alcohol-elimination rates in a male Jewish population // *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2004. N 28. P.10-14.
 37. Peng G.S., Chen Y.C., Tsao T.P. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic basis for partial protection against alcoholism in Asians, heterozygous for the variant ALDH2*2 gene allele // *Pharmacogenet Genomics*. 2007. N 17(10). P. 845-855.
 38. Ramchandani V.A., O'Connor S. Studying alcohol elimination using the alcohol clamp method // *Alcohol Res Health*. 2006. N 29. P. 286-290.
 39. Rivera-Meza M., Quintanilla M. E., Tampier L. et al. Mechanism of protection against alcoholism by an alcohol dehydrogenase polymorphism: development of an animal model // *FASEB J.* 2010. N 24(1). P. 266-274.
 40. Rizzo W.B. Fatty aldehyde and fatty alcohol metabolism: review and importance for epidermal structure and function // *Biochim Biophys Acta*. 2014. N 1841(3). P. 377-389.
 41. Salulha S., Chaudhury S., Menon P. et al. Allelic variants of ADH, ALDH and the five factor model of personality in alcohol dependence syndrome // *Ind. Psychiatry J.* 2014. N 23. P. 44-51.
 42. Sanchez A.C., Li C., Andrews B. et al. AAV Gene Therapy for Alcoholism: Inhibition of Mitochondrial Aldehyde Dehydrogenase Enzyme Expression in Hepatoma Cells // *Hum Gene Ther.* 2017. N 28 (9). P.717-725.
 43. Teixeira T.M., da Silva H.D., Goveia R.M. et al. First description and evaluation of SNPs in the ADH and ALDH genes in a population of alcoholics in Central-West Brazil // *Alcohol*. 2017. N 65. P. 37-43.

44. Wall T.L., Shea S.H., Luczak S.E. et al. Genetic associations of alcohol dehydrogenase with alcohol use disorders and endophenotypes in white college students // *J. Abnorm. Psychol.* 2005. N 114(3). P. 456-465.
45. Yagi T., Fujiishi K., Hasegawa A. et al. Aldehyde dehydrogenase 2 genotype in tolerability of alcohol contained in paclitaxel in Japanese breast cancer patients // *Breast Cancer.* 2018.
46. Yokoyama A., Mizukami T., Yokoyama T. Genetic polymorphisms of alcohol dehydrogenase-1B and aldehyde dehydrogenase-2, alcohol flushing, mean corpuscular volume, and aerodigestive tract neoplasia in Japanese drinkers // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015. N 815. P.265-279.
47. Yokoyama A., Yokoyama T., Mizukami T. et al. Alcohol Dehydrogenase-1B (rs1229984) and Aldehyde Dehydrogenase-2 (rs671) Genotypes and Alcoholic Ketosis Are Associated with the Serum Uric Acid Level in Japanese Alcoholic Men // *Alcohol Alcohol.* 2016. N 51(3). P. 268-274.
48. Ystrom E., Reichborn-Kjennerud T., Aggen S.H., Kendler K. S. Alcohol dependence in men: reliability and heritability // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2011. N 35. P.1716–1722.
49. Zhu E.C., Soundy T.J., Hu Y. Genetics of Alcoholism // *S. D. Med.* 2017. V. 70(5). P.225-227.
- of the south of Western Siberia according to molecular genetic markers] // *Vestnik Kemerovskogo gosudarstvennogo universiteta.* 2013. № 1 (53). S. 39-43.
7. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoy statistiki [Federal State Statistics Service] [Elektronnyy resurs]. Rezhim dostupa: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/#. (data obrashcheniya: 21.10.2018).
8. Khantemirova M.R., Osipova L.P., Voronina Ye. N. i dr. Polimorfizm genov-kandidatov formirovaniya alkogol'noy zavisimosti v populyatsiyakh korennykh etnosov i russkikh Sibiri [Polymorphism of candidate genes for the formation of alcohol dependence in the populations of indigenous ethnic groups and Russians of Siberia] // *Belyayevskiyechteniya: tezisy dokladov Mezhdunarodnoy konferentsii, posvyashchennoy 100-letiyu so dnya rozhdeniya akademika AN SSSR D.K. Belyayeva.* 2017. S. 155.
9. Shevtsova I.A., Strekalova S.A. Statistika zabolevaniya alkogol'noy zavisimost'yu i alkogol'nymi psikhozami v Rossiyskoy Federatsii [Statistics of alcohol dependence and alcoholic psychosis in the Russian Federation] // *Problemy nauki.* 2016. № 11(12). S. 57-58.
10. Bierut L.J., Goate A.M., Breslau N. et al. ADH1B is associated with alcohol dependence and alcohol consumption in populations of European and African ancestry // *Mol. Psychiatry.* 2012. N 17. P.445–450.
11. Chen C.C., Lu R.B., Chen Y.C. et al. Interaction between the functional polymorphisms of the alcohol-metabolism genes in protection against alcoholism // *Am. J. Hum. Genet.* 1999. № 65. P.795–807.
12. Chen Y.C., Lu R.B., Peng G.S. et al. Alcohol metabolism and cardiovascular response in an alcoholic patient homozygous for the ALDH2*2 variant gene allele // *Alcohol Clin Exp Res.* 1999. N 23. P.1853–1860.
13. Chen Y.C., Peng G.S., Tsao T.P. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamics basis for overcoming acetaldehyde-induced adverse reaction in Asian alcoholics, heterozygous for the variant ALDH2*2 gene allele // *Pharmacogenet Genomics.* 2009. №19. P.588–599.
14. Cheng A.T., Gau S.F., Chen T.H. et al. A 4-year longitudinal study on risk factors for alcoholism // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2004. № 61. P.184–191.
15. Cook T.A., Luczak S.E., Shea S.H. et al. Associations of ALDH2 and ADH1B genotypes with response to alcohol in Asian Americans // *J Stud. Alcohol.* 2005. № 66. P.196–204.
16. Crabb D.W., Matsumoto M., Chang D. et al. Overview of the role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase and their variants in the genesis of alcohol-related pathology // *Proc Nutr Soc.* 2004. №63. P.49–63.
17. Ducci F., Goldman D. Genetic approaches to addiction: genes and alcohol // *Addiction.* 2008. №103. P.1414–1428.
18. Eng M.Y., Luczak S.E., Wall T.L. ALDH2, ADH1B, and ADH1C genotypes in Asians: A literature review // *Alcohol Res Health.* 2007. №30. P. 22–27.
19. Enoch M. Genetic influences on response to alcohol and response to pharmacotherapies for alcoholism // *Pharmacol Biochem Behav.* 2014. № 123. P.17–24.
20. Gross E.R., Zambelli V.O., Small B.A. et al. A personalized medicine approach for Asian Americans with the aldehyde dehydrogenase 2*2 variant // *Ann. Rev. Pharmacol Toxicol.* 2015. № 55. P.107-127.
21. Higuchi S., Matsushita S., Masaki T. et al. Influence of genetic variations of ethanol-metabolizing enzymes on phenotypes of alcohol-related disorders // *Ann. N Y Acad. Sci.* 2004. № 1025. P. 472–480.
22. Higuchi S., Matsushita S., Murayama M. et al. Alcohol and aldehyde dehydrogenase polymorphisms and the risk for alcoholism // *Am. J. Psychiatry.* 1995. № 152. P.1219–1221.
23. Hurlley T.D., Edenberg H.J. Genes encoding enzymes involved in ethanol metabolism // *Alcohol Res.* 2012. № 34. P.339–344.

References

1. Borinskaya S.A., Gureyev A.S., Orlova A.A. i dr. Raspredeleniye chastot alleley po polimorfizmu 174G/C regul'yatornogo uchastka gena interleukina 6 (IL6) v naselenii Rossii i mira [Distribution of allele frequencies according to polymorphism of the 174G/C regulatory region of the interleukin 6 (IL6) gene in the population of Russia and the world] // *Genetika.* 2013. T. 49. № 1. S. 113.
2. Golygina S.Ye., Yemel'yanov A.S., Sakharov A.V. Rasprostranennost' polimorfizmov gena Yeselektina (Leu544Phe, Ser128Arg) sredi patsiyentov s alkogol'noy zavisimost'yu v Zabaykal'skom regione [Prevalence of polymorphisms of the E-selectin gene (Leu544Phe, Ser128Arg) among patients with alcohol dependence in the Trans-Baikal region] // *Psikhicheskoye zdorov'ye.* 2018. № 3. S. 32-34.
3. Ivanov V.P., Kushcheva N.S. Vliyaniye polimorfizma genov fermentov metabolizma etanola na risk razvitiya alkogol'nykh psikhozov [The effect of gene polymorphism of alcohol metabolizing enzymes on the development of alcoholic psychosis] // *Narkologiya.* 2013. № 8. S. 51-54.
4. Nikolishin A.Ye., Brodyanskiy V.M., Chuprova N.A. Dinukleotidnyy polimorfizm (rs67175440) gena transmembrannogo perenoschika dofamina SLC6A3, assotsirovannogo s povyshennym riskom razvitiya alkogol'noy zavisimosti tipa 2 po Klonindzheru [Dinucleotide polymorphism (rs67175440) of the trans-membrane dopamine transporter gene SLC6A3 is associated with an increased risk of developing alcohol dependence type 2 according to Cloninger] // *Psikhicheskoye zdorov'ye.* 2018. № 5. S. 20-21.
5. Solov'yeva M.G., Nikolishin A.Ye., Shchurina A.V., Chuprova N.A. Protektivnyy effekt alleleya DEL (RS45460698) gena beta-sub'yedinity 5-NTZ retseptora (HTR3B) v otnoshenii riska razvitiya zavisimosti ot alkogolya, no ne zavisimosti ot opiatov [Protective effect of the DEL allele (RS45460698) of the 5-HT3 receptor beta subunit gene (HTR3B) in relation to risk development of dependence on alcohol, but not dependence on opiates] // *Voprosy narkologii.* 2017. № 9. S. 75-88.
6. Solopokin N.V., Lavryashina M.B., Ul'yanova M.V. i dr. Issledovaniye riska podverzhennosti alkogolizmu korenogo naseleniya yuga Zapadnoy Sibiri po dannym molekulyarno-geneticheskikh markerov [Study of the risk of exposure to alcoholism among the indigenous population

24. Kim D.J., Choi I.G., Park B.L. et al. Major genetic components underlying alcoholism in Korean population // *Hum Mol Genet.* 2008. № 17. P. 854–858.
25. Konishi T., Luo H.R., Calvillo M. et al. ADH1B*1, ADH1C*2, DRD2 (-141C Ins), and 5-HTTLPR are associated with alcoholism in Mexican American men living in Los Angeles// *Alcohol Clin Exp Res.* 2004. № 28. P.1145–1152.
26. Laas K., Reif A., Akkermann K., Kiive E. et al. Neuropeptide S receptor gene variant and environment: contribution to alcohol use disorders and alcohol consumption // *Addict Biol.* 2015. № 20 (3). P. 605-16.
27. Li H., Mukherjee N., Soundararajan U. et al. Geographically separate increases in the frequency of the derived ADH1B*47His allele in eastern and western Asia // *Am. J Hum Genet.* 2007. № 81. P. 842–846.
28. Linneberg A., Gonzalez-Quintela A., Vidal C. et al. Genetic determinants of both ethanol and acetaldehyde metabolism influence alcohol hypersensitivity and drinking behaviour among Scandinavians // *Clin. Exp. Allergy.* 2010. № 40. P.123–130.
29. Luczak S., Yarnell L., Prescott C. et al. Effects of ALDH2_2 on alcohol problem trajectories of Asian American college students // *J. Abnorm psychol.* 2014. №123. P.130–140.
30. Luczak S.E., Glatt S.J., Wall T.L. Meta-analyses of ALDH2 and ADH1B with alcohol dependence in Asians // *Psychological Bulletin.* 2006. №132. P. 607–621.
31. Masaoka H., Ito H., Soga N. et al. Aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) and alcohol dehydrogenase 1B (ADH1B) polymorphisms exacerbate bladder cancer risk associated with alcohol drinking: gene-environment interaction // *Carcinogenesis.* 2016. № 37(6). P.583-588.
32. Matsumoto A. Fundamental Properties of Aldehyde Dehydrogenase 2 (ALDH2) and the Importance of the ALDH2 Polymorphism // *Nihon Eiseigaku Zasshi.* 2016. № 71(1). P. 55-68.
33. Matsumoto A. Importance of an Aldehyde Dehydrogenase 2 Polymorphism in Preventive Medicine // *Nihon Eiseigaku Zasshi.* 2018. №73(1). P. 9-20.
34. Matsushita S, Higuchi S. Genetic differences in response to alcohol // *Hand. Clin Neurol.* 2014. № 125. P. 617-27.
35. Morozova T.V., Mackay T.F., Anholt R.R. Genetics and genomics of alcohol sensitivity // *Mol. Genet Genomics.* 2014. № 289. P. 253–269.
36. Neumark Y.D., Friedlander Y., Durst R. et al. Alcohol dehydrogenase polymorphisms influence alcohol-elimination rates in a male Jewish population// *Alcohol Clin Exp Res.* 2004. № 28. P.10–14.
37. Peng G.S., Chen Y.C., Tsao T.P. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic basis for partial protection against alcoholism in Asians, heterozygous for the variant ALDH2*2 gene allele // *Pharmacogenet Genomics.* 2007. № 17(10). P.845-855.
38. Ramchandani V.A., O'Connor S. Studying alcohol elimination using the alcohol clamp method // *Alcohol Res. Health.* 2006. № 29. P. 286–290.
39. Rivera-Meza M., Quintanilla M.E., Tampier L. et al. Mechanism of protection against alcoholism by an alcohol dehydrogenase polymorphism: development of an animal model // *FASEB J.* 2010. № 24(1). P.266-274.
40. Rizzo W.B. Fatty aldehyde and fatty alcohol metabolism: review and importance for epidermal structure and function // *Biochim Biophys Acta.* 2014. № 1841(3). P.377-389.
41. Salulha S., Chaudhury S., Menon P. et al. Allelic variants of ADH, ALDH and the five factor model of personality in alcohol dependence syndrome // *Ind Psychiatry J.* 2014. № 23. P.44–51.
42. Sanchez A.C., Li C., Andrews B. et al. AAV Gene Therapy for Alcoholism: Inhibition of Mitochondrial Aldehyde Dehydrogenase Enzyme Expression in Hepatoma Cells // *Hum Gene Ther.* 2017. № 28(9). P. 717-725.
43. Teixeira T.M., da Silva H.D., Goveia R.M. et al. First description and evaluation of SNPs in the ADH and ALDH genes in a population of alcoholics in Central-West Brazil // *Alcohol.* 2017. № 65. P.37-43.
44. Wall T.L., Shea S.H., Luczak S.E. et al. Genetic associations of alcohol dehydrogenase with alcohol use disorders and endophenotypes in white college students // *J. Abnorm Psychol.* 2005. № 114 (3). P. 456-465.
45. Yagi T., Fujiishi K., Hasegawa A. et al. Aldehyde dehydrogenase 2 genotype in tolerability of alcohol contained in paclitaxel in Japanese breast cancer patients // *Breast Cancer.* 2018.
46. Yokoyama A., Mizukami T., Yokoyama T. Genetic polymorphisms of alcohol dehydrogenase-1B and aldehyde dehydrogenase-2, alcohol flushing, mean corpuscular volume, and aerodigestive tract neoplasia in Japanese drinkers // *Adv Exp Med Biol.* 2015. №815. P.265-279.
47. Yokoyama A., Yokoyama T., Mizukami T. et al. Alcohol Dehydrogenase-1B (rs1229984) and Aldehyde Dehydrogenase-2 (rs671) Genotypes and Alcoholic Ketosis Are Associated with the Serum Uric Acid Level in Japanese Alcoholic Men // *Alcohol Alcohol.* 2016. N 51(3). P. 268-274.
48. Ystrom E., Reichborn-Kjennerud T., Aggen S. H., Kendler K. S. Alcohol dependence in men: reliability and heritability // *Alcohol Clin Exp Res.* 2011. N 35. P.1716–1722.
49. Zhu E. C., Soundy T. J., Hu Y. Genetics of Alcoholism // *S D Med.* 2017. V. 70(5). P. 225-227.

Сведения о соавторах:

Шамсиева Саламат Рустамовна – заочный аспирант кафедры психиатрии, наркологии, медицинской психологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ
E-mail: shamsieva_salamat@mail.ru.
Тел.: 89382041525

Орлов Владимир Алексеевич – кандидат медицинских наук, заведующий 5 психиатрическим отделением ГБУЗ «ПКБ № 4 им. П.Б. Ганнушкина ДЗМ»
Адрес: 107076, РФ, г. Москва, ул. Потешная, д.3.
E-mail: theabbot@mail.ru.
Тел.: 89263637590

УДК [578.834:616.9]-02:616.31:

Влияние новой коронавирусной инфекции на состояние полости рта**Ю.И. Тиньяева, А.А. Гогичаева, А.А. Ремизова**

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

Резюме

В статье изложены актуальные вопросы, связанные с появлением во всем мире новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. В связи с высоким распространением COVID-19 неуклонно растет и количество заболевших с различными проявлениями в органах и системах организма человека. Этот факт ставит ряд вопросов в решении новых задач для клиницистов разных специальностей медицины. Не исключением стали и стоматологи, ведь полость рта играет ключевую роль в патогенезе и распространении возбудителя коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, новая коронавирусная инфекция, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания полости рта, заболевания пародонта.

Impact of novel coronavirus infection on oral health**Yu.I. Tingaeva, A.A. Gogichaeva, A.A. Remizova**

FSBEI HE "North Ossetian State Medical Academy" MH RF, Vladikavkaz

Summary

The article presents topical issues related to the emergence of a new coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus worldwide. Due to the high spread of COVID-19, the number of cases with various manifestations in the organs and systems of the human body is steadily increasing. This fact sets a number of questions in solving new problems for clinicians of different specialties of medicine. Dentists are no exception, because the oral cavity plays a key role in the pathogenesis and spread of the causative agent of coronavirus infection.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, new coronavirus infection, cardiovascular diseases, oral diseases, periodontal diseases.

2019 год был ознаменован обнаружением в Китае тяжелой респираторной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2. В январе 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила чрезвычайную ситуацию в связи с быстрым распространением инфекции по всему миру. Генеральный директор ВОЗ доктор Тедрос Адханом Гебрейесус 30 января 2020 г. объявил вспышку нового коронавируса чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение (ЧСЗМЗ). Эта самая высокая градация риска, которую присваивает ВОЗ. На тот момент в 18 странах за пределами Китая было зафиксировано 98 случаев заболевания без летальных исходов.

11 марта 2020 г., в связи со стремительным увеличением числа случаев заболевания за пределами Китая, Генеральный директор ВОЗ заявил, что вспышку COVID-19 можно охарактеризовать как пандемию.

Все больше клинических данных доказывают, что наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями у пациентов с COVID-19, приводящими к ухудшению прогноза и более высокому уровню смертности, являются артериальная гипертензия, диабет и ожирение, при которых эндотелиальная дисфункция, как известно, является ключевым определяющим фактором [3]. В выпуске Евро-

пейского респираторного журнала [3] два исследовательских письма подчеркивают риск тромбоза глубоких вен и острой тромбоэмболии легочной артерии при COVID-19 [9,16]. Эти данные дополняют и расширяют исследования авторов [17, 18, 29, 33], подтверждающие основную эндотелиальную дисфункцию при SARS-CoV-2, сопровождающуюся повышенным риском венозной тромбоэмболии, системного васкулита, апоптоза эндотелиальных клеток и воспаления в различных органах.

Некоторые авторы [1, 7, 37] отмечают, что на фоне COVID-19 наблюдается увеличенное тромбообразование, следствием которого является возникновение коагулопатий и развитие тромбоэмболии сосудов. Также описано возникновение при COVID-19 микроангиопатии с наличием воспаления и тромбоза в мелких сосудах без признаков тромбоэмболии. Данное явление связывают не только с активацией процессов тромбообразования, но и с возможным непосредственным воздействием вируса SARS-CoV-2 на эндотелий, а также выраженным иммунным воспалением, запускающим процессы «иммунотромбоза» [27, 39, 43].

По мнению ряда авторов, изменения, происходящие в сердечно-сосудистой системе вследствие инфицирования человека новой коронавирусной инфекцией, не могут не отражаться на состоянии полости рта и тканей пародонта [44].

По сообщениям американского ученого Уоробэй, составляющего хронологию начала распространения вируса, удалось найти медицинские записи, в которых указано, что проблемы со здоровьем у первого заболевшего COVID-19 41-летнего бухгалтера из города Ухань в начале декабря 2019 года начались после лечения зуба 8 декабря 2019 года.

Для корреспонденции:

Тиньяева Юлия Игоревна – аспирант кафедры стоматологии №3 ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ РФ.

E-mail: julia.tingaeva@yandex.ru

Тел.: 89272744000

Статья поступила 24.12.2021 г., принята к печати 24.02.2022 г.

По данным ряда авторов, у пациентов с новой коронавирусной инфекцией в 100% случаев отмечались заболевания пародонта. В зависимости от возраста пациента и степени тяжести перенесенной коронавирусной инфекции отмечались явления гингивита или пародонтита. Гигиена полости рта оказалась неудовлетворительной, отмечалось обильное количество мягкого зубного налета, над- и поддесневого зубного камня. Можно предположить, что развитие и обострение заболеваний пародонта обусловлено проведением антибиотикотерапии вследствие нарушения баланса микрофлоры полости рта [44].

Проведенное в 2020 г. исследование [35] по изучению особенностей кровотока выявило выраженные нарушения кровоснабжения тканей пародонта у пациентов с COVID-19, что подтверждается снижением показателя микроциркуляции во всех возрастных группах. Подтверждают показатели сатурации кислорода, которые оказались значительно ниже у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Кровоточивость десен отмечалась в двух старших возрастных группах: у пациентов в возрасте 45-54 года в 20% случаев, в 55-64 года – в 18,5% случаев. Меньше четверти пациентов предъявляли жалобы на гиперестезию зубов, распространенность которой с возрастом снижалась, что можно объяснить, возможно, отложением заместительного дентина в пульпе зубов у пациентов старших возрастных групп. Результаты данного исследования позволяют говорить о высоком риске развития патологических процессов в пародонте и других органах полости рта у пациентов с COVID-19 в ближайшие и отдаленные сроки, что диктует необходимость разработки профилактических мер, направленных на их предупреждение [34].

Кроме пародонта, патологические изменения на фоне COVID-19 могут проявляться и на слизистой полости рта. Многие авторы и многочисленные опубликованные отчеты о серии случаев заболевания показывают, что изменения слизистой оболочки могут предшествовать или сопровождать заболевание новой коронавирусной инфекцией [8, 10, 21, 24].

Попадая на слизистую оболочку полости рта, вирус разрушает эпителиальные клетки и вызывает местные воспалительные реакции, которые обычно проявляются внезапным началом с образованием одиночных или множественных пузырей и язв. Наиболее распространенными участками поражения являются язык (38%), слизистая оболочка губ (26%) и небо (22%). Частота поражения полости рта была почти одинаковой у обоих полов (49% женщин и 51% мужчин). Пациенты старшей возрастной группы с тяжелой формой заболевания COVID-19 имели более распространенные и тяжелые поражения полости рта [11, 24].

Одним из признаков COVID-19 выступает появление язв и эрозий на слизистой оболочке полости рта. Язык (спинка и боковая граница) является наиболее распространенным местом их обнаружения, затем – твердое небо и слизистая оболочка щек. Болезненные язвы появляются либо по отдельности (единичные язвы), либо в виде множественных крошечных язв. Эти множественные мелкие язвы позже сливаются в большие язвы, покры-

тые желтоватым фибринозным налетом, напоминающим многоформную эритему. В одном исследовании также сообщалось о язвах, эрозиях и кровавой корке на слизистой оболочке губ, а также небных и десневых петехиях [14, 21].

По данным исследователей [24], стресс и иммуносупрессия, связанные с COVID-19, были предполагаемой причиной возникновения вторичного герпетического гингивостоматита. Есть небольшой процент пациентов с проявлениями на слизистой оболочке полости рта при новой коронавирусной инфекции, указывающие на буллезные элементы, содержащие кровь, которые чаще наблюдаются на мягком небе, языке и щеках. Они представляют собой коричнево-черные единичные или множественные поражения и могут появляться после начала фармакотерапии COVID-19 [26].

В нескольких исследованиях [15, 20] сообщалось о петехиях на нижней губе, небе и слизистой оболочке ротоглотки. В качестве возможных причин петехий была предложена тромбоцитопения, вызванная инфекцией COVID-19 или назначение различных препаратов для лечения инфекции.

По данным авторов [24, 27], поражения полости рта, включая хейлит, глоссит, появились у пациентов с COVID-19 с болезнью Кавасаки (КавакОВИД).

При осмотре полости рта у 36 (40%) из 90 пациентов были выявлены пигментации в области прикрепленной десны на верхней и нижней челюсти и у 2 (2,2%) пигментации только в области твердого неба. У 10 (11,1%) пациентов встречалось лентиго в области верхней или нижней губы. Геморрагические проявления встречались у 12 (13,3%) пациентов, анамнез которых не был отягощен. У данных больных был выражен цианоз губ, на слизистой оболочке внутренней поверхности губ отмечался выраженный сосудистый рисунок, цвет слизистой оболочки рта варьировал от привычного бледно-розового до цианотичного. Также отмечались точечные кровоизлияния на слизистой губ и щек. Обращала на себя внимание выраженная ксеродермия лицевой области и ангулярный хейлит у 21 (23,3%) пациента. У 80 пациентов (88,8%) при осмотре слизистой оболочки языка отмечался налет от белого, светло-желтого до коричневого оттенка, который при поскабливании легко удалялся, сосочки были выражены на всей поверхности равномерно, без признаков гиперкератоза. [42]

В одном из первых исследований [10] в среднем у 46% переболевших COVID-19 отмечалась ксеростомия. Сухость во рту может подвергать человека более высокому риску заражения, так как снижаются защитные барьерные свойства слизистой оболочки полости рта против вирусов. Это происходит за счет уменьшения секреции противовирусных компонентов слюны [20]. Высокая вирусная нагрузка в слюне и носовом секрете может быть патогенным фактором, участвующим в развитии изменений полости рта, связанных с инфекцией COVID-19, что указывает на прямое воздействие вируса на ткани полости рта [17].

Известно, что полость рта выступает как зеркало, отображающее состояние здоровья человека. В литературе встречаются исследования, указывающие на проявления COVID-19 в ротовой поло-

сти, объясняющие, что слизистая оболочка языка, твердого неба и других отделов рта выступает как портал для проникновения вируса через ACE2, располагаясь на клетках-мишенях [5].

Появляется все больше свидетельств о наличии поражений тканей полости рта, связанных с заражением COVID-19. В одном исследовании, проводимом при помощи анкетирования среди пациентов, у которых был подтвержден COVID-19 на основании теста полимеразной цепной реакции (ПЦР), были выявлены различные проявления в полости рта. Всего в анкетирование было включено 573 пациента. Из них у 71 (7%) отмечали изменения в полости рта, среди которых выделяли неприятный запах изо рта (10,5%), ксеростомию (47,6%), появление различных язв (20,4%). У некоторых из заболевших (28,3%) наблюдались один или два признака одновременно [1].

В другом исследовании, в котором приняли участие 58 мужчин и 70 женщин, начальными симптомами были кашель (59,4%), слабость (47,7%), миалгия (46,9%), лихорадка (42,2%), головная боль (40,6%), нарушение обоняния (38,3%), нарушение вкуса (32,8%), боль в горле (26,6%), насморк (26,6%) и заложенность носа (22,7%), около 56% сообщили о ксеростомии [6].

В ретроспективном исследовании, проводимом в отделении неотложной помощи больницы Умберто I (Рим, Италия) в период с 6 марта по 30 апреля 2020 года, обследовано 326 пациентов с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2. Было выявлено, что наиболее распространенным симптомом было нарушение вкуса (59,5%; $n = 66$), за которым следовали ксеростомия (45,9%; $n = 51$) и иные дисфункции (41,4%; $n = 46$). Наиболее тяжелым симптомом была обонятельная дисфункция со средним баллом тяжести 8,5 (диапазон: 5-10). В целом у 74,5% ($n = 38$) пациентов отмечалась ксеростомия, у 78,8% ($n = 52$) – нарушение вкуса и у 71,1% ($n = 33$) – нарушение обоняния. Пациенты сообщили, что все симптомы появились до постановки диагноза COVID-19. Большинство пациентов сообщили только об одном из перечисленных симптомов (45,9%, $n = 51$), 37 (33,3%) человек сообщили об ассоциации двух симптомов и 23 (20,7%) – об ассоциации трех симптомов одновременно [17, 18, 40].

Результаты исследования в итальянской больнице показали, что у 67,2% пациентов было по крайней мере одно из оральных проявлений, в то время как около 32,8% не имели никаких симптомов, связанных с полостью рта. Вкусовая дисфункция имела различные проявления: 34,5% потеряли чувствительность к соли, 29,3% потеряли чувствительность к сладкому, а 25,9% приобрели извращенную вкусовую чувствительность. К наименее распространенным жалобам относились изменения слизистых щек и десен [17].

Влияние COVID-19 на слюнные железы, по данным ряда авторов, проявляется по-разному. Одни предъявляют жалобы на боль и отек в области околоушных (13,8%) и поднижнечелюстных (10,3%) слюнных желез, а другие (39,7%) указывают на сухость во рту. После попадания в организм возбудителя SARS-CoV-2 происходит присоединение вируса к эпителиальным клеткам на протоке

слюнных желез, а затем размножение в них и выделение через слюну в полость рта [20].

Основываясь на традиционном механизме острого воспалительного повреждения [21, 25, 35], разрушенные участки будут восстанавливаться за счет процессов пролиферации фибробластов и образования волокнистой соединительной ткани, затрагивающим как ацинусы, так и протоки. Это приводит к гипосекреции, вызывая вероятность отложения неорганических солей на стенках протоков и образования сиалолитаза, способствуя стенозу и расширению протоков [17, 24]. Кроме того, расширение протоков также уменьшает поток слюны, влекущее за собой образование слизистых пробок, которые блокируют выделение слюны, что еще больше усугубляет обструкцию [10].

Парадоксально, но слюна является ценным секретом для быстрой и точной диагностики COVID-19. Быстрые серологические тесты с использованием крови или плазмы и традиционные тесты с использованием образцов дыхательных путей требуют квалифицированных специалистов и базовой инфраструктуры для сбора и обработки материала. Они увеличивают негативное воздействие на медицинский персонал, причиняют дискомфорт пациентам и не могут быть собраны пациентами самостоятельно. Образцы слюны могут быть альтернативой для диагностического тестирования COVID-19. Это дает преимущество в том, что оно менее инвазивно и его легче собирать с меньшими затратами. Материал также может быть безопасно собран самостоятельно, а также проанализирован в более короткие сроки для подтверждения диагноза [9, 11, 30, 36].

Диагностика с использованием слюны возможна, поскольку местная иммунная система слюнных желез вырабатывает иммуноглобулин M и иммуноглобулин G. Кроме того, образцы слюны содержат вирус в трансмиссивной форме [30].

Нарушение вкуса у пациентов с COVID-19 описывается как гипогевзия – снижение чувства вкуса, дисгевзия – изменение или искажение чувства вкуса и агевзия – полная потеря вкуса. В систематическом обзоре Амориша душ Сантуша и др. (проанализировано 33 поперечных исследования, 10 220 пациентов) был проведен большой и всесторонний анализ распространенности, начала и продолжительности симптомов каждого из ранее зарегистрированных расстройств вкуса (дисгевзия, гипогевзия и агевзия). Они сообщили, что общая распространенность расстройств вкуса составила 45%, в том числе 38% – при дисгевзии, 35% – при гипогевзии, 24% – при агевзии, со средней продолжительностью 15 дней, после чего пациенты полностью выздоровели. Что касается тяжести COVID-19, то наблюдалась связь между дисгевзией и легкими или умеренными случаями COVID-19, с коэффициентом шансов 2,09 по сравнению с тяжелыми случаями. Что касается региональных различий в распространенности расстройств вкуса у пациентов с COVID-19, то были затронуты 53% пациентов из Северной Америки, 50% европейских пациентов и 27% азиатских пациентов. Кроме того, соотношение шансов для мужчин и женщин с расстройствами вкуса составило 1,64 [25].

По данным авторов [34], сообщалось, что 29% пациентов с нарушениями обоняния или вкуса все еще имели стойкие признаки этих симптомов после выздоровления. Также в публикации [33, 34] при исследовании 200 переболевших коронавирусной инфекцией выявили, что из 125 пациентов с нарушениями вкуса и запаха во время острой фазы COVID-19 38,5% сообщили только о частичном восстановлении вкуса, а у 11,5% вообще не было восстановления.

По данным исследования, 97 % пациентов отмечали неприятный запах изо рта, вероятно, обусловленный нарушениями вкусовой и обонятельной чувствительности. Все пациенты отметили восстановление вкуса в различные сроки после выздоровления, в то время как 25 % пациентов заявили о снижении обоняния после выздоровления [41, 44].

В новом систематическом обзоре, опубликованном в *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*, Sedaghat и соавт. отметили, что anosmia без назальной обструкции может быть высокоспецифичным маркером COVID-19. CDC привел интересные данные по тестированию на COVID-19 у медицинских работников. Из 5000 человек, которые отмечали симптомы заболевания, 750 (16%) отмечали потерю обоняния или вкуса [2].

Интересные предварительные данные также были получены в результате анализа мобильного приложения COVID Symptom Tracker. Приложение было создано совместными усилиями Massachusetts General Hospital, Boston, Stanford University, California и King College, London. Из 400 000 человек, отмечающих 1 или несколько симптомов, 18% имели потерю обоняния или вкуса. Для сравнения, 10% отмечали лихорадку и 53% – усталость. Только 1702 из 400 000 человек провели тест на COVID-19. Из них у 579 результат оказался положительным и у 1123 – отрицательным. Предполагается, что 59% человек с положительным результатом теста имели потерю обоняния или вкуса, тогда как этот показатель составил только 18% среди лиц с отрицательным результатом теста. [4]

Таким образом, в настоящий момент нет точных доказательств, первичными либо вторичными являются поражения полости рта при COVID-19. Остается открытым вопрос: какие изменения и осложнения происходят в пародонте в связи с заражением человека новой коронавирусной инфекцией.

Исходя из сказанного выше, можно сделать вывод, что не только перед стоматологами, но и перед всем мировым медицинским сообществом стоят актуальные задачи, связанные с профилактикой и минимизацией осложнений у пациентов с SARS-CoV-2. Забегая вперед, можно предположить, что больным с COVID-19 потребуются специализированная стоматологическая помощь, включая разработку новых методов лечения и профилактики заболеваний полости рта.

Литература

1. Македонова Ю.А., Поройский С.В., Гаврикова Л.М., Афанасьева О. Ю. Проявление заболеваний слизистой полости рта у больных, перенесших COVID-19 // Вестник ВолГМУ. 2021. № 1 (77). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/proyavlenie-zabolevaniy-sлизистой-polosti-rta-u-bolnyh-perenessih-covid-19>.
2. Ремизова А.А., Дзгоева М.Г., Тингаева Ю.И., Хубулов С.А., Гутнов В.М., Битаров П.А. и др. Состояние тканей зубов и особенности микроциркуляции пародонта у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // Фармакофор. 2021. Т. 12. № 2. С. 6-13.
3. Хабадзе З.С., Соболев К.Э., Тодуа И.М., Морданов О.С. Изменения слизистой оболочки полости рта и общих показателей при COVID-19 (SARS-CoV-2): одностороннее описательное исследование // Эндодонтия Today. 2020. Т. 18. № 2. С. 4-9.
4. Явелов И. С. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2020. Т. 8. № 27. С. 4-13.
5. Abubakr N., Salem Z. A., Kamel A. H. M. Oral manifestations in mild-to-moderate cases of COVID-19 viral infection in the adult population // Dent. Med. Probl. 2021. V. 58. N 1. P. 7-15.
6. Afonina I.S., Zhong Z., Karin M., Beyaert R. Limiting inflammation-the negative regulation of NF-κB and the NLRP3 in inflammasome // Nat. Immunol. 2017. V. 18. P. 861-869.
7. Amorim J. D., Normando A. G. C., Carvalho da Silva R. L., Acevedo A. C., De Luca Canto. G., Sugaya N. et al. Oral manifestations in patients with COVID-19: a living systematic review // J. Dent. Res. 2021. V. 100. P. 141-154.
8. Ault A. Sudden Loss of Taste and Smell Should Be Part of COVID-19 Screen. Medscape. 2020.
9. Becker R.C. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy // J. Thromb. Thrombolys. 2020. V. 50. N 1. P. 54-67.
10. Bednash J.S., Mallampalli R.K. Regulation of inflammasomes by ubiquitination // Cell Mol. Immunol. 2016. V. 13. P. 722-728.
11. Bhujel N. et al. Oral mucosal lesions in patients with COVID-19: a systematic review // Br. J. Oral Maxillofac. Surg. 2021. V. 59. N 9. P. 1024-1030.
12. Biadsee A., Biadsee A., Kassem F., Dagan O., Masarwa S., Ormianer Z. Olfactory and Oral Manifestations of COVID-19: Sex-Related Symptoms-A Potential Pathway to Early Diagnosis // Otolaryngol. Head Neck Surg. 2020 V. 163. N 4. P. 722-728.
13. Bikdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D. et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up // JACC. 2020. V.19. N 3. P. 310-318.
14. Bompard F., Monnier H., Saab I. et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia // Eur. Respir. J. 2020. V. 56.
15. Brandão T.B., Gueiros L.A., Melo T.S., Prado-Ribeiro A.C. et al. Oral lesions in patients with SARS-CoV-2 infection: could the oral cavity be a target organ? // Oral Surg., Oral Med Oral Pathol. Oral Radiol. 2021. V.131. N 2. P. 45-51.
16. Chen L., Zhao J., Peng J. et al. Detection of SARS-CoV-2 in saliva and characterization of oral symptoms in COVID-19 patients // Cell Prolif. 2020. V. 53.
17. Chigurupati R., Panchal N., Henry A. M., Batal H., Sethi A., D'innocenzo R., Mehra P., Krishnan D. G., Roser S. M. Considerations for Oral and Maxillofacial Surgeons in COVID-19 Era: Can We Sustain the Solutions to Keep Our Patients and Healthcare Personnel Safe? // J. Oral Maxillofac. Surg. 2020. V. 78. N 8. P. 1241-1256.
18. Ciccarese G., Drago F., Boatti M., Porro A., Muzic S.I., Parodi A. Oral erosions and petechiae during SARS-CoV-2 infection // J. Med. Virol. V. 93. P. 129-132.
19. Corchuelo J., Ulloa F.C. Oral manifestations in a patient with a history of asymptomatic COVID-19 (Case Report) // Int. J. Infect. Dis. 2020. V. 100. P.154-157.
20. Criel M., Falter M., Jaeken J. et al. Venous thromboembolism in SARS-CoV-2 patients: only a problem in ventilated ICU patients, or is there more to it? // Eur. Respir. J. 2020. V. 56.

21. Danzi G.B., Loffi M., Galeazzi G. et al. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? // *Eur. Heart J.* 2020. V. 41. P. 1858.
22. Dolhnikoff M., Duarte-Neto A.N., de Almeida Monteiro R.A. et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19 // *J Thromb. Haemost.* 2020. V. 18. P. 1517–1519.
23. El Kady D. M., Gomaa E. A., Abdella W. S. et al. Oral manifestations of COVID-19 patients: An online survey of the Egyptian population // *Clin. Exp. Dent Res.* 2021. N 7. P. 852–860.
24. Fantozzi P. J., Pampena E., Di Vanna D., Pellegrino E., Corbi D. et al. Xerostomia, gustatory and olfactory dysfunctions in patients with COVID-19 // *Am. J. Otolaryngol.* 2020. V. 41. N 6.
25. Farid H., Khan M., Jamal S., Ghafoor R. Oral manifestations of Covid-19 (A literature review) // *Rev. Med. Virol.* 2021. V. 58. P.123-136.
26. Farshidfar N., Hamedani S. Hyposalivation as a potential risk for SARS-CoV-2 infection: Inhibitory role of saliva // *Oral Diseases.* 2021. V. 27. N 3. P. 750–751.
27. Harrison J.D., Epivatianos A. Production of microliths and sialadenitis in rats by a short combined course of isoprenaline and calcium gluconate // *Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol.* 1992. V. 73. P. 585-590.
28. Huertas A., Montani D., Savale L., Pichon J., Tu Ly et al. Endothelial cell dysfunction: a major player in SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? // *European Respiratory Journal.* 2020. V. 56. N1.
29. Hwang S.M., Chung G., Kim Y.H., Park C.K. The role of maresins in inflammatory pain: function of macrophages in wound regeneration // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. V. 20. P. 5849.
30. Iranmanesh B., Khalili M., Amiri R., Zartab H., Aflatoonian M. Oral manifestations of COVID-19 disease: A review article // *Dermatologic Therapy.* 2021. V. 34. N 1. P.14578.
31. Khurshid Z., Asiri, F.Y., Al Wadaani H. Human Saliva: Non-Invasive Fluid for Detecting Novel Coronavirus (2019-nCoV) // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020. V. 17. P. 2225.
32. Koch M., Iro H., Zenk J. Role of sialoscopy in the treatment of Stensen's duct strictures // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2008. V. 117. P. 271-278.
33. Labé P, Ly A, Sin C, et al. Erythema multiform and Kawasaki disease associated with COVID-19 infection in children // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020. V. 34. N 10. P. 539-541.
34. Lax S.F., Skok K., Zechner P. et al. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 with Fatal Outcome: Results from a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series // *Ann. Intern. Med.* 2020. V. 173. N 5. P. 350-361.
35. Martín Carreras-Presas C., Amaro Sánchez J., López-Sánchez A.F., Jané-Salas E., Somacarrera Pérez M.L. Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection // *Oral Dis.* 2021. V. 27(Suppl. 3). P. 710–712.
36. Nguyen N.N., Hoang V.T., Lagier J.C., Raoult D., Gautret P. Long-term persistence of olfactory and gustatory disorders in COVID-19 patients // *Clin. Microbiol. Infect.* 2021. V. 7. N 6. P. 931-932.
37. Nouchi, J. Chastang, M. Miyara, J. Lejeune, A. Soares et al. Prevalence of hyposmia and hypogeusia in 390 COVID-19 hospitalized patients and outpatients: a cross-sectional study // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2021. V. 40. P. 691-697.
38. Poissy J., Goutay J., Caplan M. et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: awareness of an increased prevalence // *Circulation.* 2020. V. 142. P. 184–186.
39. Thachil J., Tang N., Gando S. et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19 // *J. Thromb. Haemost.* 2020. V. 18. N 5. P. 1023-1026.
40. To K.K., Tsang O.T., Yip C.C., Chan K.H., Wu T.C., Chan J.M. et al. Consistent Detection of 2019 Novel Coronavirus in Saliva // *Clin. Infect. Dis.* 2020. V. 71. N15. P. 841-843.
41. Ullah W., Saeed R., Sarwar U. et al. COVID-19 complicated by acute pulmonary embolism and right-sided heart failure // *JACC Case Rep.* 2020. N2. P. 1379–1382.
42. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 // *Lancet.* 2020.
43. Xu H., Zhong L., Deng J. et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa // *Int. J. Oral Sci.* 2020. V. 12. N1.
44. Yan C.H., Faraji F., Prajapati D.P., Boone C.E., DeConde A.S. Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms // *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2020. V. 10(7). P. 806-813.

References

1. Makedonova Yu.A., Poroykiy S.V., Gavrikova L.M., Afanas'yeva O.YU. Proyavleniye zabolevaniy slizistoy polosti rta u bol'nykh, perenesshih COVID-19 [The manifestation of diseases of the oral mucosa in patients who have undergone Covid-19] // *Vestnik VoIGMU.* 2021. № 1 (77). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/proyavleniye-zabolevaniy-slizistoy-polosti-rta-u-bolnyh-perenesshih-covid-19>.
2. Remizova A.A., Dzgoyeva M.G., Tingayeva YU.I., Khubulov S.A., Gutnov V.M., Bitarov P.A. i dr. Sostoyaniye tkaney zubov i osobennosti mikrotsirkulyatsii parodonta u patsiyentov s novoy koronavirusnoy infektsiyey COVID-19 [The state of dental tissues and features of periodontal microcirculation in patients with a new coronavirus infection COVID-19] // *Farmakofor.* 2021. T.12. № 2. S. 6-13.
3. Khabadze Z.S., Sobolev K.E., Todua I.M., Mordanov O.S. Izmneniya slizistoy obolochki polosti rta i obshchikh pokazateley pri COVID-19 (SARS-CoV-2): odnotsentrovoye opisatel'noye issledovaniye [Oral mucosal and global changes in COVID 19 (SARS-CoV-2): a single center descriptive study] // *Endodontiya Today.* 2020. T. 18. № 2. S. 4-9.
4. Yavelov I. S. COVID-19 i serdechno-sosudistyye zabolevaniya [COVID-19 and cardiovascular diseases] // *Mezhdunarodnyy zhurnal serdtsa i sosudistykh zabolevaniy.* 2020. T. 8, № 27. C. 4-13.
5. Abubakr N., Salem Z.A., Kamel A.H.M. Oral manifestations in mild-to-moderate cases of COVID-19 viral infection in the adult population // *Dent. Med. Probl.* 2021. V. 58. N 1. P. 7-15.
6. Afonina I. S., Zhong Z., Karin M., Beyaert R. Limiting inflammation—the negative regulation of NF-κB and the NLRP3 in inflammasome // *Nat. Immunol.* 2017. V. 18. P. 861-869.
7. Amorim J.D., Normando A.G.C., Carvalho da Silva R.L., Acevedo A.C., De Luca Canto. G., Sugaya N. et al. Oral manifestations in patients with COVID-19: a living systematic review // *J. Dent. Res.* 2021. V. 100. P. 141-154.
8. Ault A. Sudden Loss of Taste and Smell Should Be Part of COVID-19 Screen. *Medscape.* 2020.
9. Becker R.C. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy // *J. Thromb. Thrombolys.* 2020. V. 50. N 1. P. 54-67.
10. Bednash J.S., Mallampalli R. K. Regulation of inflammasomes by ubiquitination // *Cell Mol. Immunol.* 2016. V. 13. P. 722-728.
11. Bhujel N. et al. Oral mucosal lesions in patients with COVID-19: a systematic review // *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2021. V. 59. N 9. P. 1024-1030.
12. Biadsee A., Biadsee A., Kassem F., Dagan O., Masarwa S., Ormianer Z. Olfactory and Oral Manifestations of COVID-19: Sex-Related Symptoms-A Potential Pathway to Early Diagnosis // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2020. V. 163. N 4. P. 722-728.

13. Bikdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D. et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up // *JACC*. 2020. V.19. N 3. P. 310-318.
14. Bompard F., Monnier H., Saab I. et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia // *Eur. Respir. J.* 2020. V. 56.
15. Brandão T. B., Gueiros L. A., Melo T. S., Prado-Ribeiro A.C. et al. Oral lesions in patients with SARS-CoV-2 infection: could the oral cavity be a target organ? // *Oral Surg., Oral Med Oral Pathol. Oral Radiol.* 2021. V.131. N2. P. 45-51.
16. Chen L., Zhao J., Peng J. et al. Detection of SARS-CoV-2 in saliva and characterization of oral symptoms in COVID-19 patients // *Cell Prolif.* 2020. V. 53.
17. Chigurupati R., Panchal N., Henry A.M., Batal H., Sethi A., D'innocenzo R., Mehra P., Krishnan D.G., Roser S.M. Considerations for Oral and Maxillofacial Surgeons in COVID-19 Era: Can We Sustain the Solutions to Keep Our Patients and Healthcare Personnel Safe? // *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2020. V. 78. N 8. P.1241-1256.
18. Ciccicarese G., Drago F., Boatti M., Porro A., Muzic S.I., Parodi A. Oral erosions and petechiae during SARS-CoV-2 infection // *J. Med. Virol.* V. 93. P. 129-132.
19. Corchuelo J., Ulloa F.C. Oral manifestations in a patient with a history of asymptomatic COVID-19 (Case Report) // *Int. J. Infect. Dis.* 2020. V. 100. P. 154-157.
20. Criel M., Falter M., Jaeken J. et al. Venous thromboembolism in SARS-CoV-2 patients: only a problem in ventilated ICU patients, or is there more to it? // *Eur. Respir. J.* 2020. V. 56.
21. Danzi G.B., Loffi M., Galeazzi G. et al. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? // *Eur. Heart J.* 2020. V. 41. P. 1858.
22. Dolhnikoff M., Duarte-Neto A.N., de Almeida Monteiro R.A. et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19 // *J Thromb. Haemost.* 2020. V. 18. P. 1517–1519.
23. El Kady D.M., Gomaa E.A., Abdella, W.S. et al. Oral manifestations of COVID-19 patients: An online survey of the Egyptian population // *Clin. Exp. Dent Res.* 2021. N 7. P. 852– 860.
24. Fantozzi P. J., Pampena E., Di Vanna D., Pellegrino E., Corbi D. et al. Xerostomia, gustatory and olfactory dysfunctions in patients with COVID-19 // *Am. J. Otolaryngol.* 2020. V. 41. N 6.
25. Farid H., Khan M., Jamal S., Ghafoor R. Oral manifestations of Covid-19 (A literature review) // *Rev. Med. Virol.* 2021. V. 58. P.123-136.
26. Farshidfar N., Hamedani S. Hyposalivation as a potential risk for SARS-CoV-2 infection: Inhibitory role of saliva // *Oral Diseases.* 2021. V. 27. N 3. P. 750–751.
27. Harrison J.D., Epivatianos A. Production of microliths and sialadenitis in rats by a short combined course of isoprenaline and calcium gluconate // *Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol.* 1992. V. 73. P. 585-590.
28. Huertas A., Montani D., Savale L., Pichon J., Tu Ly et al. Endothelial cell dysfunction: a major player in SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? // *European Respiratory Journal.* 2020. V. 56. N1.
29. Hwang S.M., Chung G., Kim Y.H., Park C.K. The role of maresins in inflammatory pain: function of macrophages in wound regeneration // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. V. 20. P. 5849.
30. Iranmanesh B., Khalili M., Amiri R., Zartab H., Aflatoonian M. Oral manifestations of COVID-19 disease: A review article // *Dermatologic Therapy.* 2021. V. 34. N 1. P.14578.
31. Khurshid Z., Asiri, F.Y., Al Wadaani H. Human Saliva: Non-Invasive Fluid for Detecting Novel Coronavirus (2019-nCoV) // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020. V. 17. P. 2225.
32. Koch M., Iro H., Zenk J. Role of sialoscopy in the treatment of Stensen's duct strictures // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2008. V. 117. P. 271-278.
33. Labé P, Ly A, Sin C, et al. Erythema multiform and Kawasaki disease associated with COVID-19 infection in children // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020. V. 34. N 10. P. 539-541.
34. Lax S.F., Skok K., Zechner P. et al. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 with Fatal Outcome: Results from a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series // *Ann. Intern. Med.* 2020. V. 173. N 5. P. 350-361.
35. Martín Carreras-Presas C., Amaro Sánchez J., López-Sánchez A.F., Jané-Salas E., Somacarrera Pérez M.L. Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection // *Oral Dis.* 2021. V. 27(Suppl. 3). P.710– 712.
36. Nguyen N.N., Hoang V.T., Lagier J.C., Raoult D., Gautret P. Long-term persistence of olfactory and gustatory disorders in COVID-19 patients // *Clin. Microbiol. Infect.* 2021. V. 7. N 6. P. 931-932.
37. Nouchi, J. Chastang, M. Miyara, J. Lejeune, A. Soares et al. Prevalence of hyposmia and hypogeusia in 390 COVID-19 hospitalized patients and outpatients: a cross-sectional study // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2021. V. 40. P. 691-697.
38. Poissy J., Goutay J., Caplan M. et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: awareness of an increased prevalence // *Circulation.* 2020. V. 142. P. 184–186.
39. Thachil J., Tang N., Gando S. et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19 // *J. Thromb. Haemost.* 2020. V. 18. N 5. P. 1023-1026.
40. To K. K., Tsang O. T., Yip C. C., Chan K. H., Wu T. C., Chan J.M. et al. Consistent Detection of 2019 Novel Coronavirus in Saliva // *Clin. Infect. Dis.* 2020. V. 71. N15. P. 841-843.
41. Ullah W., Saeed R., Sarwar U. et al. COVID-19 complicated by acute pulmonary embolism and right-sided heart failure // *JACC Case Rep.* 2020. N 2. P.1379–1382.
42. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 // *Lancet.* 2020.
43. Xu H., Zhong L., Deng J. et al. High expression of ACE 2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa // *Int. J. Oral Sci.* 2020. V. 12. N1.
44. Yan C.H., Faraji F., Prajapati D.P., Boone C.E., DeConde A.S. Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms // *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2020. V. 10(7). P. 806-813.

Сведения о соавторах:

Гогичаева Аза Азаматовна – старший лаборант кафедры стоматологии №1 ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ РФ.
E-mail: chibirova.1996@mail.ru
Тел.: 89188314400

Ремизова Анна Александровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой стоматологии №3 ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ РФ.
E-mail: annasas@mail.ru
Тел.: 89031794840

УДК 615.357-08:616.9:578.834.1

Вся правда о глюкокортикостероидах при COVID-19**Н.У. Чамсутдинов, Д.Н. Абдулманапова**

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

Резюме

Данные по применению глюкокортикостероидов (ГКС) у пациентов с COVID-19 противоречивы. На сегодняшний день отсутствуют убедительные доказательства относительно целесообразности использования их в качестве упреждающей терапии у этой категории пациентов. Обзор литературы посвящен изучению побочных действий ГКС и их влияния на клиренс вируса SARS-CoV-2, тяжесть течения COVID-19 и смертность. В обзор литературы включены данные клинических исследований, систематических сообщений и мета-анализов, опубликованных за 2020-2022 годы по применению ГКС у пациентов с COVID-19. Проводился поиск в базах данных MEDLINE, PubMed, Cochrane Library, medRxiv, Embase и Web of Science, в журналах Lancet's и основных англоязычных медицинских журналах, а также на веб-сайтах ВОЗ, CDC, FDA, NIH, IDSA. Использовались ключевые слова: "SARS-CoV-2", "COVID-19", "COVID-19, glucocorticosteroids", "COVID-19, prednisolone", "COVID-19, dexamethasone", "COVID-19, methylprednisolone", "COVID-19, complications", "COVID-19, mortality", "COVID-19, glucocorticosteroids, mortality", "glucocorticosteroids, side effects", "COVID-19, steroid-induced complications", "COVID-19, severe acute respiratory distress syndrome", "COVID-19, predictors of lethality". Было изучено 245 статей, из которых были включены и проанализированы в нашей работе 30 статей. ГКС широко используются в лечении пациентов с COVID-19, в том числе и после выписки из стационара. Как показали результаты обзора литературы, их раннее и длительное применение задерживает клиренс вируса, увеличивает риск тяжелого течения заболевания и высокой смертности. Применение ГКС может быть рекомендовано кислородотребным пациентам, а также в лечении «цитокинового шторма». Наличие у препарата многочисленных и разнообразных побочных действий диктует целесообразность обдуманного и рационального назначения их пациентам с COVID-19, с учетом возможных рисков развития их побочных действий.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, клиренс SARS-CoV-2, осложнения COVID-19, лечение, глюкокортикостероиды, стероид-индуцированные осложнения, смертность.

The whole truth about glucocorticosteroids in COVID-19**N.U. Chamsutdinov, D.N. Abdulmanapova**

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

Summary

Data on the use of glucocorticosteroids (GCS) in patients with COVID-19 are conflicting. To date, there is no convincing evidence regarding the advisability of using it as a preventive therapy in this category of patients. The literature review is devoted to the study of the side effects of corticosteroids and their impact on the clearance of the SARS-CoV-2 virus, the severity of COVID-19 and mortality. The literature review includes data from clinical studies, systematic reports and meta-analyses published for 2020-2022 on the use of corticosteroids in patients with COVID-19. The databases MEDLINE, PubMed, Cochrane Library, medRxiv, Embase and Web of Science, Lancet's and major English-language medical journals, as well as the websites of WHO, CDC, FDA, NIH, IDSA were searched. Keywords were used: "SARS-CoV-2", "COVID-19", "COVID-19, glucocorticosteroids", "COVID-19, prednisolone", "COVID-19, dexamethasone", "COVID-19, methylprednisolone", "COVID-19, complications", "COVID-19, mortality", "COVID-19, glucocorticosteroids, mortality", "glucocorticosteroids, side effects", "COVID-19, steroid-induced complications", "COVID-19, severe acute respiratory distress syndrome", "COVID-19, predictors of lethality". 245 articles were studied, of which 30 articles were included and analyzed in our work. GCS are widely used in the treatment of patients with COVID-19, including after discharge from the hospital. As the results of the literature review showed, their early and long-term use delays the clearance of the virus and increases the risk of severe disease and high mortality. The use of corticosteroids can be recommended for oxygen-demanding patients, as well as in the treatment of cytokine storm. The presence of numerous and varied side effects of the drug dictate the expediency of deliberate and rational prescribing to patients with COVID-19, taking into account the possible risks of developing their side effects.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, SARS-CoV-2 clearance, COVID-19 complications, treatment, glucocorticosteroids, steroid-induced complications, mortality.

Пандемия COVID-19 продолжает свое «факельное шествие» по миру. Характерной особенностью SARS-CoV-2 является постоянная мутация вируса, приводящая к «ускользанию» от этиотроп-

ной и патогенетической терапии, а также полиорганность поражения. Последнее является одной из причин высокой летальности от COVID-19. При этом пациенты преимущественно погибают от развития вирусной интерстициальной пневмонии и ее осложнений, а также от несовершенности лечения COVID-19, в том числе и от ятрогенных поражений органов.

Иммунный ответ организма является ключевым фактором, определяющим эту инфекцию. Первые дни заболевания характеризуются высокой вирусной нагрузкой, которая у 20% населения при-

Для корреспонденции:

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

E-mail: nauchdoc60@mail.ru

Тел.: +79604094661.

Статья поступила 27.02.2022 г, принята к печати 10.03.2022 г.

водит к развитию вирусной интерстициальной пневмонии. Активная репликация вируса в нижних дыхательных путях сопровождается уже в первую неделю заболевания развитием двустороннего диффузного альвеолярного повреждения вследствие цитопатического поражения эндотелия сосудов легких и альвеолоцитов II типа, а также в результате иммунного ответа организма в виде цитокиновой агрессии с участием преимущественно IL-6 и других провоспалительных цитокинов (IL-2, IL-7, IL-10, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, TNF- α , IL-1Ra).

Несмотря на снижение вирусной нагрузки в конце экссудативной и начале продуктивной стадии морфологических изменений в легких, у пациентов нередко развивается дыхательная недостаточность. Доказано, что у пациентов с тяжелым течением заболевания уровни цитокинов значительно выше, чем у пациентов с легкой и умеренной тяжестью течения COVID-19. Это подтверждает утверждение о том, что высокие уровни цитокинов являются причиной массивного повреждения альвеол и развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Развитие неконтролируемой гиперовоспалительной реакции приводит к полиорганной недостаточности с высоким риском смертности [20].

Поэтому общепризнанной является тактика упреждающей противовоспалительной терапии, а при развитии «цитокинового шторма» – подавления цитокиновой агрессии. Последнее является решающим для предотвращения развития и прогрессирования ОРДС и полиорганной недостаточности [15].

При этом в лечении данной категории пациентов предпринимаются попытки применения различных препаратов, обладающих противовоспалительным и антицитокиновым действием, в том числе ингибиторы янус-киназ (барицитиниб, тофацитиниб) и ингибиторы различных интерлейкинов: 6, 1 α , 1 $\alpha\beta$, 17 и других, а также их комбинации [20].

С начала пандемии и по сегодняшний день бурно обсуждается роль глюкокортикостероидов (ГКС) в лечении пациентов с COVID-19 [17]. Было высказано предположение, что мощные противовоспалительные эффекты ГКС могут предотвратить цитокиновую агрессию или смягчить развитие «цитокинового шторма», уменьшить площадь поражения легочной паренхимы и вероятность развития ОРДС и полиорганной недостаточности, а также предотвратить прогрессирование легочного фиброза [14, 28].

Действительно, ГКС являются классическими противовоспалительными и иммуносупрессивными препаратами, которые блокируют высвобождение ряда провоспалительных цитокинов [20]. ГКС используются уже более полувека для лечения широкого спектра заболеваний. Сегодня ГКС являются популярными препаратами у врачей разных специальностей. Они действительно доказали свою высокую эффективность в лечении многих системных аутовоспалительных заболеваний, в том числе нашли достойное место в ревматологической практике, аллергологии, нефрологии, пульмонологии и реаниматологии.

С целью изучения целесообразности применения ГКС в лечении пациентов с COVID-19,

осложненной развитием вирусной интерстициальной пневмонии, нами проведен обзор литературы. В обзор включены данные клинических исследований, систематических сообщений и мета-анализов, опубликованных за 2020-2022 годы по применению ГКС у пациентов с COVID-19. Проводился поиск в базах данных MEDLINE, PubMed, Cochrane Library, medRxiv, Embase и Web of Science, в журналах Lancet's и основных англоязычных медицинских журналах, а также на веб-сайтах ВОЗ, CDC, FDA, NIH, IDSA. Использовались ключевые слова: "SARS-CoV-2", "COVID-19", "COVID-19, glucocorticosteroids", "COVID-19, prednisolone", "COVID-19, dexamethasone", "COVID-19, methylprednisolone", "COVID-19, complications", "COVID-19, mortality", "COVID-19, glucocorticosteroids, mortality", "glucocorticosteroids, side effects", "COVID-19, steroid-induced complications", "COVID-19, severe acute respiratory distress syndrome", "COVID-19, predictors of lethality". Было изучено 245 статей и национальных рекомендаций ряда стран по лечению COVID-19, 30 из которых были включены в данный обзор.

С начала 2020 года по сегодняшний день было проведено множество исследований для оценки безопасности и эффективности терапии ГКС пациентов с COVID-19. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендовала использовать терапию ГКС у пациентов с тяжелым и критическим COVID-19. В настоящее время протокол лечения большинства госпитализированных пациентов с COVID-19 во многих странах мира основан на различных схемах лечения, в которую входят ГКС. Очевидно, повальное увлечение ГКС во многих странах мира связано с тем, что они легкодоступны и недорогие [17]. ГКС явились так называемой «палочкой-выручалочкой» для перегруженных от пациентов систем здравоохранения многих стран мира, в том числе и России.

Нередко применение ГКС у пациентов с COVID-19 начинают с амбулаторного этапа. В некоторых ковидных госпиталях врачи пытаются заменить таргетную терапию ГКС. При этом дозы дексаметазона у пациентов варьируют от 20 до 32 мг и выше, метилпреднизолона – до 500 мг и выше. Нередко многие пациенты получают ГКС весь период нахождения в ковидном госпитале, а также после выписки из стационара.

Однако целесообразность применения ГКС у пациентов с COVID-19, осложненной вирусной интерстициальной пневмонией, является спорной, особенно у кислороднепотребных пациентов. Остается множество нерешенных вопросов, которые являются предметом дискуссий. Ответы на многие из них по сегодняшний день не найдены. Хотелось бы представить наиболее острые из них.

1. Насколько безопасны ГКС в лечении пациентов с COVID-19?
2. Влияют ли ГКС на репликацию вируса?
3. Являются ли ГКС причиной высокой летальности пациентов с COVID-19?
4. Насколько увеличивают ГКС риск тромбоэмболических осложнений у пациентов с COVID-19?

5. Какова частота ятрогенных поражений внутренних органов у пациентов с COVID-19 при применении ГКС?
7. Каковы четкие показания для назначения ГКС, их оптимальные дозировки и длительность применения у пациентов с COVID-19?
8. Каковы меры профилактики и лечения ятрогенных поражений внутренних органов при лечении ГКС?

Целесообразность применения ГКС в лечении тяжелых инфекций бактериального или вирусного происхождения всегда была спорной. Сдерживающим фактором их применения было наличие множества их побочных действий. На сегодняшний день известны следующие побочные действия ГКС, которые встречались у пациентов с COVID-19.

- Влияние на гемопоэз. При применении ГКС в периферической крови снижается количество лимфоцитов, моноцитов, базофилов, эозинофилов и развивается нейтрофильный лейкоцитоз [3, 23]. Подобные изменения крови встречаются и у пациентов с COVID-19, получающих ГКС. Последнее является причиной диагностических ошибок при интерпретации анализов крови у пациентов с COVID-19. Врачи могут идти по ложному пути, связывая лейкоцитоз с бактериальной инфекцией, а лимфопению и эозинопению развитием гипервоспаления, проводя при этом необоснованно таргетную терапию.
- ГКС обладают иммуносупрессивным действием, что приводит к повышенной восприимчивости к инфекциям, особенно при использовании высоких доз и, в частности, при совместном применении с ингибиторами янус-киназы или генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [3, 26, 29]. При этом увеличивается риск развития вторичных бактериальных инфекций (сепсис, бактериальная пневмония и др.), оппортунистических грибковых инфекций легких (кандидоз, аспергиллез, мукормикоз), реактивации скрытых инфекций (вирусный гепатит В, герпесвирусные инфекции, стронгилоидоз, туберкулез и другие) [1, 2, 9, 19, 21, 26, 30, 35].
- Гипергликемия и стероидный диабет могут стать последствиями применения ГКС, способными нарушить контроль гликемии и привести к диабетическому кетоацидозу [6, 26, 27, 35, 38, 51].
- Нервные и психические расстройства: эпилептиформные судороги, когнитивные нарушения, бессонница, изменчивость настроения, эйфория, делирий, депрессия, паранойя, слабоумие, акатизия, острый психоз и другие [3, 19, 26, 31, 41].
- Применение высоких доз ГКС может привести к водно-электролитному дисбалансу, способствующему задержке натрия и воды, выведению кальция, отекам [9, 40]. Последнее может быть причиной развития артериальной гипертензии и стойкой сердечной недостаточности [3, 39].
- Гипокалиемия, развивающаяся при применении ГКС, подвергает пациента риску развития аритмий [3, 26, 37, 40].
- Развитие стероид-индуцированных гастритов, язв и желудочно-кишечных кровотечений [3, 19, 26].

- Острая перфорация внутренних органов и острый панкреатит [3, 19].
- Подавление функции надпочечников [3, 26].
- Увеличение веса и перераспределение жира. Повышается липолиз в тканях конечностей, что способствует накоплению жира преимущественно в области лица (лунообразное лицо), плечевого пояса, задней части шеи («горб буйвола») и живота (усеченное ожирение) [3, 26].
- Повышенный сердечно-сосудистый риск смертности [3, 19, 26].
- Тромботические осложнения, в том числе риск развития тромбозов (артерий и вен) и инфаркт различных органов (сердца, мозга, кишечника, легких и др.) [3, 19, 21]. Эти осложнения нередко являются причиной смерти у пациентов с COVID-19.
- Снижение всасывания кальция в кишечнике, его выход из костей, повышение выведения кальция почками. Развивается гипокальциемия, гиперкальциурия. Это приводит к развитию остеопороза и увеличению риска переломов костей [3, 26].
- Аvascularный некроз костей [3, 31, 26].
- Влияние на белковый обмен сопровождается развитием стероидной миопатии, которую сложно дифференцировать с миопатией, индуцированной COVID-19 [3, 9, 19].
- Длительная терапия ГКС может способствовать развитию постковидного синдрома (long-COVID) [28].

Перечисленные побочные действия ГКС диктуют целесообразность обдуманного и рационального назначения их пациентам с вирусными пневмониями, с учетом возможных рисков развития их побочных действий.

Проведенный мета-анализ смертности, включающий 21 независимое исследование у пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной вирусами гриппа, показал неблагоприятную связь с терапией ГКС [29]. Было установлено, что терапия ГКС приводит к ухудшению клинических исходов, включая вторичные бактериальные инфекции и смерть [31, 22, 29].

Изучалась также целесообразность применения ГКС при ближневосточном респираторном синдроме (БВРС) и гриппе. У этих пациентов применение ГКС приводило к задержке клиренса вируса [6, 31, 33]. Кроме того, они чаще нуждались в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [6]. Мета-анализ 2019 года 10 исследований на 6548 пациентах с гриппозной пневмонией подтвердил тот факт, что применение ГКС связано с повышенным риском смертности [33].

Мета-анализ 53 исследований (18 многоцентровых и 35 одноцентровых) с участием 15710 пациентов с COVID-19 показал, что применение ГКС у пациентов с COVID-19 задерживало клиренс вируса и эти пациенты чаще попадали в отделение интенсивной терапии [38].

Был проведен мета-анализ также 35 исследований с участием 3385 участников на предмет выявления задержки клиренса вируса SARS-CoV-2 на фоне лечения ГКС. Для выявления SARS-CoV-2 изучались мазки из зева и носа, а также мокрота и бронхоальвеолярный лаваж. Было установлено, что среднее время выделения вируса у пациентов, по-

лучавших лечение ГКС, составило 28,3 дня, у пациентов, не получавших ГКС, – 16,2 дня [13]. При этом отмечалось, что ГКС задерживают клиренс вируса в основном у тех, кто принимает высокие и средние дозы этих препаратов. По всей видимости, ГКС подавляют иммунный, преимущественно Т-клеточный ответ больного на внедрение вируса, что и является причиной задержки клиренса вируса, его активной репликации и цитопатического повреждения клеточных мишеней, преимущественно альвеолярного эпителия [3, 13, 25, 27].

Проведено перспективное, многоцентровое, рандомизированное контролируемое исследование пациентов с COVID-19, осложненной развитием вирусной пневмонии. При этом доказано, что раннее применение метилпреднизолона может подавлять иммунные клетки ($CD4^+$ Т-клетки, $CD8^+$ Т-клетки и NK-клетки), что замедляет выделение вируса. Лихорадка является очень распространенным симптомом у пациентов с COVID-19, осложненной развитием вирусной пневмонии. Паника перед ней и «цитокиновым штормом» заставляет врачей идти на назначение ГКС. Обладая мощным иммуносупрессивным действием, ГКС приводят к еще большему сбою иммунной системы человека и утяжеляют течение заболевания. Авторами высказано предположение, что ГКС не следует добавлять к стандартной терапии COVID-19. Решение о применении ГКС следует оценивать в соответствии с тяжестью течения заболевания и его необходимостью [36].

Данные по летальности у пациентов, получавших ГКС, в литературе не однозначны. Установлено, что рутинное применение ГКС относится к факторам риска развития тяжелого течения COVID-19 и высокой летальности [8, 10, 25, 29, 33, 39, 40]. Проанализированы 73 исследования с участием 21350 пациентов с COVID-19. Общая смертность пациентов с COVID-19, получавших ГКС, была выше, чем у пациентов, не получавших их. В целом, пациенты с COVID-19, получавшие ГКС, чаще находились в критическом состоянии, имели более длительный срок пребывания в больнице и более высокую смертность. Среди побочных эффектов отмечались: суперинфекция, аспергиллез легких, гипергликемия, гипокалиемиа [9].

Схожие данные были получены в ретроспективном многоцентровом когортном исследовании у пациентов с тяжелым течением COVID-19, получавших ГКС. По данным авторов, высокая летальность была связана с более высокой вирусной нагрузкой, вследствие иммуносупрессивного действия ГКС и задержки выведения вируса [23].

Проведено ретроспективное, одноцентровое исследование 258 пациентов, госпитализированных в стационар с диагнозом COVID-19. Результаты исследования также показывают, что раннее введение ГКС (в первые несколько дней после появления симптомов) до введения противовирусных препаратов может привести к дальнейшему ухудшению респираторного статуса, увеличить потребность в неотложной помощи у некоторых пациентов с COVID-19 и частоту поступления в отделение интенсивной терапии [34]. В то же время пациенты, получавшие ГКС в течение десяти дней после начала приема

противовирусных препаратов, имели значительно более низкие показатели поступления в отделение интенсивной терапии (81,3% против 42,9%, $p=0,011$), интубации (75% против 37,1%, $p=0,012$) и необходимости в переводе на экстракорпоральную мембранную оксигенацию (31,3% против 8,6%, $p=0,039$ соответственно) [34].

Одной из причин высокой летальности пациентов с COVID-19 является поражение эндотелия сосудов, что приводит к развитию эндотелиитов, значительно увеличивающих риск развития тромботических событий (церебральных, коронарных, мезентериальных и др.) [23]. Применение у этих пациентов ГКС еще более усугубляет тромботический риск, т.к. они повышают фактор свертывания и концентрацию фибриногена. При этом даже применение антикоагулянтов недостаточно защищает этих пациентов от тромботических событий [28].

Неоднозначны в литературе данные по рекомендуемым дозам ГКС и зависимости применяемых доз с тяжестью течения COVID-19. Проведен ретроспективный анализ 1379 пациентов с COVID-19. 506 пациентов (55,9% мужчин и 54,1% женщин), средний возраст которых составил 73 года (IQR: 60-81), в течение первых 2-х недель получали среднюю дозу метилпреднизолона – 30 мг/сутки (IQR: 24-34мг). 873 пациента (59,6% мужчин и 40,4% женщин), средний возраст которых составил 69 лет (IQR: 59-76), в течение первых 2-х недель получали среднюю дозу метилпреднизолона – 78 мг/сутки (IQR: 59-108мг). Пациенты, получавшие высокие дозы ГКС, чаще попадали в ОРИТ в сравнении с пациентами, получавшими низкие дозы ГКС (67,8% против 42,3%, $p<0,001$), чаще нуждались в использовании аппарата ИВЛ (28,1% против 11%, $p<0,001$). Кроме того, у пациентов, получавших высокие дозы ГКС, чаще развивались осложнения в сравнении с пациентами, получавшими низкие дозы ГКС. Так, инсульт развился у 5,4% пациентов, получавших высокие дозы ГКС, и у 3,2% – получавших низкие его дозы ($p=0,057$; острое повреждение почек развилось у 36,5% и 25,1% пациентов соответственно ($p=0,001$); венозная тромбоэмболия – у 10,6% против 4,6% соответственно ($p=0,001$); внутрибольничные инфекции – у 15,2% против 6,1% ($p=0,001$); кандидемия – у 3,6% против 1,2% ($p=0,009$); госпитальная летальность – у 40,7% против 18,6% ($p=0,001$) [21].

Схожие результаты дает ретроспективное многоцентровое исследование, проведенное с целью изучения влияния ГКС на летальность у пациентов с тяжелым течением COVID-19, осложненным ОРДС. Проведено исследование 774 (мужчин было 452 (58%), женщин 322 (42%)) пациентов. Средний возраст составил 64 года (IQR: 54-73 года). При этом метилпреднизолон получали 396 пациентов (96,8%) и преднизолон – 32 пациента (7,8%). Средняя суточная доза составила в эквиваленте на гидрокортизон 200 мг (IQR 200-400 мг). Установлено, что у пациентов, получавших лечение ГКС, в сравнении с пациентами, не получавшими их, чаще развивались повреждение миокарда (у 15,6% против 10,4% соответственно, $p=0,041$), острое повреждение печени (у 18,3% против 9,9%, $p=0,001$),

шок (у 22% против 12,6%, $p < 0,001$), необходимость в ИВЛ (у 38,1% против 19,5%, $p < 0,001$) и 28-дневная смертность от всех причин (у 44,3% против 31%, $p < 0,001$). При этом высокая доза (>200 мг) и раннее начало (≤ 3 дней с момента госпитализации) терапии ГКС были связаны с более высокой 28-дневной смертностью. У этих же пациентов отмечалась задержка клиренса вируса SARS-CoV-2 [25].

В проспективное исследование COVIP были включены 3082 тяжелобольных пациентов с COVID-19, находившихся на лечении в 207 отделениях интенсивной терапии 35 стран. Возраст пациентов составлял 70 лет и старше. Из указанных пациентов 2115 пациентов получали ГКС, а 967 пациентов получали лечение без ГКС. Исследования показали, что 30-дневная смертность составила 53% в группе, получавшей ГКС, и 42% в группе, не получавших их ($p < 0,001$). Результаты исследования ставят под сомнение целесообразность применения ГКС у пожилых пациентов с COVID-19. При этом побочные эффекты лечения ГКС у пожилых пациентов могут перевесить потенциальные преимущества препаратов этой группы. По мнению авторов, решение об использовании ГКС должно быть индивидуально адаптировано, в первую очередь с учетом возраста, сопутствующих заболеваний и других факторов [18].

Был проведен мета-анализ 7 исследований, в которых приняли участие 2214 пациентов с COVID-19, не нуждающихся в кислороде (стероидная группа – 833 пациента, группа без ГКС – 1381 пациент). Проведенный мета-анализ позволил авторам прийти к мнению, что применение ГКС у пациентов с COVID-19, не нуждающихся в кислороде, приводит к более высокой средней продолжительности вирусного клиренса, лихорадки, более длительному нахождению в стационаре, более высоким шансам прогрессирования тяжелого заболевания и высокой смертности. По мнению ряда авторов, необходимо удерживать клиницистов от использования ГКС в ситуациях, не требующих респираторной поддержки у пациентов с COVID-19 [14, 32].

Встречаются и противоречивые работы. Так, проведен ретроспективный анализ 226 госпитализированных пациентов с подтвержденным COVID-19. Пациенты были разделены на 2 группы: получавшие и не получавшие ГКС. Изучалось влияние ГКС на госпитальную смертность. Авторами было отмечено, что ГКС не снижали и не увеличивали госпитальную смертность. Однако при применении ГКС наблюдалось увеличение числа бактериальных и грибковых инфекций [30].

Таким образом, показания, а также дозы ГКС у пациентов с COVID-19 не имеют четких единых рекомендаций. Одним из первых исследований по ГКС явилось открытое контролируемое исследование RECOVERY, в которое вошли 6425 пациентов, из которых 2104 участников получали дексаметазон в дозе 6мг/сутки в течение 10 дней и 4321 – получали лечение без дексаметазона. Было доказано, что использование дексаметазона, в отличие от стандартного лечения, снижает 28-дневную летальность гос-

питализированных пациентов с COVID-19, которым требуется респираторная поддержка [14].

Впоследствии исследование RECOVERY легли в основу клинических рекомендаций ВОЗ, а также национальных рекомендаций многих стран по применению ГКС у пациентов с COVID-19. Согласно рекомендациям ВОЗ от 02.09.2020 г. и последних рекомендаций от 14.01.2022 г. оправдано применение ГКС у кислородпотребных пациентов (пациентов с тяжелым или критическим COVID-19). Рекомендовано применение дексаметазона (внутривенно или внутрь) в дозе 6мг/сутки в течение 7-10 дней, или другие ГКС в эквиваленте на 6 мг дексаметазона (гидрокортизон 160мг/сутки, метилпреднизолон 32 мг/сутки, преднизолон 40 мг/сутки). В то же время в этих рекомендациях отмечается, что введение системных ГКС могут повышать риск смерти при введении пациентам с нетяжелым COVID-19 [39].

Тех же подходов к ГКС придерживаются BMJ Rapid, NIH, IDSA, COVID - протокола BWH и Австралийской рабочей группы. Согласно этих рекомендаций оправдано применение ГКС у кислородпотребных пациентов в следующих дозировках: дексаметазон по 6мг/сутки в/в или внутрь в течение 7-10 дней, или другие ГКС в эквиваленте на 6 мг дексаметазона (гидрокортизон 150мг/сутки, или метилпреднизолон 32 мг/сутки, или преднизолон 40 мг/сутки) [7, 11, 16, 29, 39].

Согласно рекомендациям NIH системная терапия ГКС улучшает клинические исходы и снижает смертность у госпитализированных пациентов с COVID-19, которым требуется дополнительный кислород, предположительно, за счет смягчения системной воспалительной реакции, вызванной COVID-19, которая может привести к повреждению легких и полиорганной недостаточности [29]. Этих же принципов придерживаются COVID- протокола BWH [12].

По данным NIH лечение дексаметазоном после выписки из стационара не должно продолжаться, т.к. применение ГКС может привести к нежелательным явлениям. Ведь безопасность и эффективность системных ГКС у амбулаторных пациентов не установлена. Как правило, применение ГКС связано с нежелательными побочными их действиями (гипергликемии, психоневрологическими симптомами, вторичными инфекциями, тромбозами и др.), которые трудно выявлять и контролировать в амбулаторных условиях [29].

В последних 15 рекомендациях Минздрава России также предлагается не использовать ГКС для перорального и внутривенного введения для лечения легких форм COVID-19, в том числе в амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях. Согласно этих же рекомендаций ГКС являются препаратами первого выбора для лечения больных с «цитокиневым штормом» (первичным гемофагоцитарным лимфогистоцитозом и вторичным синдромом активации макрофагов/гемофагоцитарным лимфогистоцитозом) Там же отмечается, что ГКС угнетают все фазы воспаления, синтез широкого спектра провоспалительных медиаторов, увеличение концентрации которых в рамках «цитокиневых шторма» ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при COVID-19 и риском развития ОРДС и сепсиса [2]. При этом дозы ГКС в

России отличаются от тех, которые предлагает ВОЗ и многие национальные рекомендации ряда стран. У кислородпотребных пациентов на фоне приема ГИБП рекомендуется в/в применение дексаметазона в дозе 6-20 мг/сутки (в 1-2 введения), или метилпреднизолона в разовой дозе 60 мг внутривенно каждые 6-8 часов. При наличии противопоказаний для назначения ГИБП рекомендовано применение метилпреднизолона в дозе 250 мг/сутки (в 1-2 введения). У пациентов с синдромом активации макрофагов метилпреднизолон рекомендован в разовой дозе 125 мг 3-4 раза в день, дексаметазон – в дозе 6-20 мг/сутки (на фоне проведения таргетной терапии ГИБП). При этом в течение 3-4 суток пациенты получают полную дозу ГКС, а затем при снижении активности воспаления (купирование лихорадки, стабильное снижение уровня СРБ, активности АЛТ и/или АСТ, ЛДГ сыворотки крови) рекомендовано снижение дозы на 20-25% в первые 2 суток, а затем на 50% каждые 1-2 суток до полной отмены препарата. При этом согласно рекомендациям Минздрава России пациенты, получающие ГКС, должны наблюдаться на предмет возникновения побочных эффектов (гипергликемия, артериальная гипертензия, эрозивно-язвенное поражение верхних отделов ЖКТ и др.) [2].

Заключение

Обобщая обзор литературы, представляем основные рекомендации по применению ГКС у пациентов с COVID-19.

1. Не использовать ГКС в лечении пациентов с легкими формами COVID-19. Рутинное применение у пациентов с COVID-19 ГКС является фактором риска развития тяжелого течения COVID-19 и причиной высокой летальности. Надо отойти от практики рутинного применения всем пациентам ГКС, раннее назначение которых приводит к активной репликации вируса, увеличению площади поражения легочной паренхимы, развитию ОРДС, «цитокинового шторма» и смерти [2, 4, 5, 16, 23, 29].
2. ГКС могут быть рекомендованы кислородпотребным пациентам при наличии высокой лабораторной активности и недостаточной эффективности препаратов таргетной терапии.
3. Проведение таргетной терапии ГИБП рекомендовано под прикрытием ГКС [2, 4, 5].
4. ГКС являются препаратами первого выбора для лечения больных с вторичным синдромом активации макрофагов/гемофагocитарным лимфогистоцитозом [2]. При этом рекомендовано их применение вместе с ГИБП [5].
5. Попытки заменить таргетную терапию кортикостероидами являются необоснованными и нежелательными [4, 5].
6. При наличии противопоказаний к применению ГИБП и ингибиторов янус-киназ рекомендовано применение коротким курсом ГКС [2, 4].
7. Хотя ГКС и показали свою пользу у кислородпотребных пациентов с COVID-19, риск, который они несут, не следует принижать. Рекомендуются разумное и обоснованное их применение, с учетом оценки соотношения риска и пользы.
8. Многими авторами отмечено, что применение ГКС в высоких дозах связано с высоким риском смерти у пациентов с тяжелым COVID-19. Высокие дозы ГКС следует применять с осторожностью у тяжелобольных пациентов, чтобы избежать усугубляющих осложнений.
9. ГКС необходимо применять с осторожностью при сахарном диабете, артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, ожирении, признаках активной бактериальной инфекции, высокой тромботической активности [2, 4, 5].
10. Учитывая высокую тромботическую активность у пациентов с COVID-19, применение ГКС должно проводиться под прикрытием антикоагулянтов [2].
11. С целью профилактики развития лекарственно-индуцированных язв и желудочно-кишечных кровотечений, пациентам, принимающим ГКС, необходимо принимать антисекреторные препараты (ингибиторы протонной помпы, или H₂-блокаторы) и/или гастроцитопротекторы (вен-тер, де-нол, ребамипид) в зависимости от клинической ситуации [1, 4].
12. Гипергликемия может быть показателем тяжелого течения COVID-19 и связана с риском увеличения смертности у этих пациентов. С целью профилактики стероид-индуцированной гипергликемии определить целесообразность применения ГКС, а при необходимости их применения определить минимально оптимальную дозу. Пациентам, получающим ГКС, необходим обязательный мониторинг уровня глюкозы крови. При развитии гипергликемии применять противодиабетические лекарственные средства [1, 4].
13. Пациенты, получающие ГКС, в особенности одновременно с ГИБП, должны наблюдаться на предмет возможного развития оппортунистических инфекций. При нарастании признаков ДН и появлении лихорадки при нормальных, умеренно повышенных или высоких лабораторных показателях активности воспаления (СОЭ, лейкоциты крови, СРБ, прокальцитонин) необходимо предположить развитие оппортунистической инфекции и провести следующие исследования:
 - микробиологическое исследование мокроты, бронхоальвеолярного лаважа, или эндотрахеального аспирата на бактерии и грибы, а также ПЦР-исследование на ДНК к микобактериям туберкулеза, пневмоцисте, аспергиллам, цитомегаловирусу;
 - определение в крови и бронхоальвеолярном лаваже маннана и галактоманнана;
 - исследование крови на IgA и IgM к грибам рода аспергиллы;
 - ПЦР-исследование крови на ДНК к пневмоцисте, аспергиллам, цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна-Барра, вирусу простого герпеса 1 и 2 типов [2].

Литература

1. Абдулманапова Д.Н., Чамсутдинов Н.У. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): нерешенные вопросы диагностики и лечения. Махачкала, 2021. 100 с.

2. Профилактика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Временные методические рекомендации МЗ РФ. Версия 15. 2022. 244 с. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf (дата обращения 26.02.2022).
3. Регистр лекарственных средств России. URL: <https://www.rlsnet.ru> (дата обращения: 25.02.2022).
4. Чамсутдинов Н. У., Абдулманапова Д. Н. Тактика лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): нерешенные проблемы пульмонологии // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2021. № 3. С. 42-54.
5. Чамсутдинов Н. У. Протокол лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), осложненной вирусной интерстициальной и бактериальной пневмонией. 2-е изд., перераб. и доп. Махачкала, 2022. 23 с.
6. Arabi Y. M., Mandourah Y., Al-Hameed F. et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018. V. 197, N 6. P.757-767. URL: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201706-1172OC> (access date: 06.02.2022).
7. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. URL: https://files.magicapp.org/guideline/21052a5c-3014-48ae-8585-edad2ee2e716/published_guideline_6050-51_0.pdf (access date: 25.02.2022).
8. Brogan G., Campbell N., Durie M. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). URL: <https://litfl.com/coronavirus-disease-2019-covid-19/> (access date: 20.12.2020).
9. Cano E. J., Fuentes X. F., Campioli C. C. et al. Impact of corticosteroids in COVID-19 outcomes: systematic review and meta-analysis // *Chest.* 2020. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33129791/> (access date: 06.02.2022).
10. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // Centers for Disease. Control and Prevention. URL: <https://www.cdc.gov/> (access date: 05.09.2021).
11. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and differentials. BMJ Best Practice. URL: <https://bestpractice.bmj.com/topics/engb/3000201/treatment-algorithm#patientGroup-0-2> (access date: 25.02.2022).
12. COVID-19 Protocols. Brigham and Women's Hospital COVID-19 Clinical Guidelines. URL: <https://bwh.covidprotocols.org/> (access date: 04.02.2022).
13. Danying Y., Xiaobao Zh., Can Ch. et al. Characteristics of Viral Shedding Time in SARS-CoV-2 Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Frontiers in Public Health.* 2021. V. 9. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2021.652842/full> (access date: 06.02.2022).
14. Horby P., Lim W.S., Emberson J.R. et al. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19 // *N. Engl. J. Med.* 2021. V. 384, N 8. P. 693-704. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7383595/> (access date: 24.02.2022).
15. Ikeda S., Misumi T., Izumi S. et al. Corticosteroids for hospitalized patients with mild to critically-ill COVID-19: a multicenter, retrospective, propensity score-matched study // *Sci. Rep.* 2021. V. 11. URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-90246-y> (access date: 04.02.2022).
16. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. URL: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> (access date: 20.12.2020)
17. Johns M., George S., Taburyanskaya M. et al. A Review of the Evidence for Corticosteroids in COVID-19 // *Journal of Pharmacy Practice.* 2021. URL: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0897190021998502> (access date: 24.10.2021).
18. Jung Ch., Wemly B., Fjølner J. et al. Steroid use in elderly critically ill COVID-19 patients // *European Respiratory J.* 2021. URL: <https://erj.ersjournals.com/content/early/2021/06/10/13993003.00979-2021> (access date: 26.10.2021).
19. Kam M., Yonghang S., Ghimire S. Corticosteroids in COVID-19: We Should Be Mindful of Their Acute Toxicities // *The J. of Clinical Pharmacology.* 2021. V. 61, Issue 10. P.1301-1302. URL: <https://accp1.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcph.1936> (access date: 27.10.2021).
20. Khiali S., Entezari-Maleki T. Therapeutic Application of Corticosteroids in COVID-19: A Focus on Optimum Dose and Duration of Therapy // *The Journal of Clinical Pharmacology.* 2021. V.61. Issue 9. P.1145-1148. URL: <https://accp1.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcph.1929> (access date: 04.04.2022)
21. Kumar G., Patel Dh., Hererra M. et al. Do high-dose corticosteroids improve outcomes in hospitalized COVID-19 patients? // *J. of Medical Virology.* 2021. URL: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.27357?__cf_chl_jschl_tk__=pmd_nYnn1JTDFuL3YJgiiPfqWUSTJnDXDegVqKdQYCPm0FI-1635266005-0-gqNtZGzNAiWjcnBszQu9 (access date: 26.10.2021).
22. Lansbury L.E., Rodrigo Ch., Leonardi-Bee J. et al. Corticosteroids as Adjunctive Therapy in the Treatment of Influenza: An Updated Cochrane Systematic Review and Meta-analysis // *Critical Care Medi.* 2020. V. 48, Issue 2. P. e98-e106. URL: https://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/2020/02000/Corticosteroids_as_Adjunctive_Therapy_in_the.29.aspx (access date: 06.02.2022).
23. Li Y., Li J., Ke J. et al. Adverse Outcomes Associated With Corticosteroid Use in Critical COVID-19: A Retrospective Multicenter Cohort Study // *Frontiers in Medicine.* 2021. Vol.8. P.103. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.604263/full> (access date: 03.09.2021).
24. Li X., Xu Sh., Yu M. et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2020. V. 146. Issue 1. P.110-118. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674920304954> (access date: 06.02.2022).
25. Liu J., Zhang Sh., Dong X. et al. Corticosteroid treatment in severe COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome // *J. Clin. Invest.* 2020. V.130, N12. P. 6417-6428. URL: <https://www.jci.org/articles/view/140617> (access date: 26.10.2021).
26. Mark D., Coggins C. Steroid-related risks // *Today's Geriatr. Med.* 2014. N 7. P.8.
27. Matthay M. A., Wick K. D. Corticosteroids, COVID-19 pneumonia, and acute respiratory distress syndrome // *J. Clin. Invest.* 2020. V.130, N12. P. 6218-6221. URL: <https://www.jci.org/articles/view/143331> (access date: 23.10.2021).
28. Mishra G. P., Mulani J. Corticosteroids for COVID-19: the search for an optimum duration of therapy // *The Lancet Resp. Med.* V. 9. Issue 1. URL: [https://www.thelancet.com/article/S2213-2600\(20\)30530-0/fulltext#%20](https://www.thelancet.com/article/S2213-2600(20)30530-0/fulltext#%20) (access date: 23.10.2021).
29. National Institutes of Health. COVID-19 treatment. URL: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/immunomodulators/corticosteroids/> (access date: 05.02.2022).
30. Obata R., Maeda T., Rizk D. et al. Increased Secondary Infection in COVID-19 Patients Treated with Steroids in New York City // *Jpn J. Infect. Dis.* 2021. V.74, N 4. P. 307-315. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33390434/> (access date: 27.10.2021).
31. Russell C.D., Millar J.E., Baillie J.K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury // *Lancet.* 2020. V.395 (10223). P.473-475.

32. Sahu A. K., Mathew R., Bhat R. et al. Steroids use in non-oxygen requiring COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis // *An International Journal of Medicine*. 2021. URL: <https://academic.oup.com/qjmed/advance-article/doi/10.1093/qjmed/hcab212/6339640> (access date: 27.10.2021).
33. Sanders J. M., Monogue M. L., Jodlowski T.Z. et al. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review // *JAMA*. 2020. V.323, N18. P. 1824–1836.
34. Shionoya Y., Taniguchi T., Kasai H. et al. Possibility of deterioration of respiratory status when steroids precede antiviral drugs in patients with COVID-19 pneumonia: A retrospective study // *PLoS ONE*. 2021. V.16, N9. P. e0256977. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0256977> (access date: 27.10.2021).
35. Singh A.K., Singh R., Joshi S.R. et al. Mucormycosis in COVID-19: A systematic review of cases reported worldwide and in India // *Diabetes Metab Syndr*. 2021. V.15, N 4. P. 102146. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8137376/> (access date: 31.10.2021)
36. Tang X., Feng Y.-M., Ni J.X. et al. Early Use of Corticosteroid May Prolong SARS-CoV-2 Shedding in Non-Intensive Care Unit Patients with COVID-19 Pneumonia: A Multicenter, Single-Blind, Randomized Control Trial // *Respiration* 2021. V. 100. P. 116-126. URL: <https://www.karger.com/Article/FullText/512063#> (access date: 27.10.2021).
37. Van der Hoof C.S., Heeringa J., Brusselle G.G. et al. Corticosteroids and the Risk of Atrial Fibrillation // *Arch. Intern Med*. 2006. V. 166, N9. P. 1016–1020. URL: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/410283> (access date: 11.02.2022).
38. Wang J., Yang W., Chen P. et al. The proportion and effect of corticosteroid therapy in patients with COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis // *PLoS ONE*. 2021. V.16, N 4. P. e0249481. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0249481> (access date: 06.02.2022).
39. World Health Organization. URL: <https://www.who.int/> (access date: 04.06.2021).
40. Yan Zh., Liu J, Zhou Y. et al. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis // *J. of Infection*. V.81, Issue 1. P.e13-e20. URL: [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(20\)30191-2/fulltext](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30191-2/fulltext) (access date: 31.10.2021).
41. Zazzara M., Penfold R. et al. Probable delirium is a presenting symptom of COVID-19 in frail, older adults: a cohort study of 322 hospitalised and 535 community-based older adults // *Age Ageing* 2021. V. 50. P.40-48.
- virus Infection (COVID-19) Treatment Tactics: Unsolved Problems in Pulmonology] // *Vestnik Dagestanskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. 2021. № 3. S. 42-54.
5. Chamsutdinov N.U. Protokol lecheniya pacientov s novoj koronavirusnoj infekciej (COVID-19), oslozhnennoj virusnoj intersticial'noj i bakterial'noj pnevmoniej [Protocol for the treatment of patients with novel coronavirus infection (COVID-19) complicated by viral interstitial and bacterial pneumonia]. 2-e izd., pererab. i dop.Mahachkala, 2022. 23 s
6. Arabi Y.M., Mandourah Y., Al-Hameed F. et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2018. V.197, N 6. P.757-767. URL: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201706-1172OC> (access date: 06.02.2022).
7. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. URL: https://files.magicapp.org/guideline/21052a5c-3014-48ae-8585-edad2ee2e716/published_guideline_6050-51_0.pdf (access date: 25.02.2022).
8. Brogan G., Campbell N., Durie M. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). URL: <https://litfl.com/coronavirus-disease-2019-covid-19/> (access date: 20.12.2020).
9. Cano E.J., Fuentes X.F., Campioli C.C. et al. Impact of corticosteroids in COVID-19 outcomes: systematic review and meta-analysis // *Chest*. 2020. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33129791/> (access date: 06.02.2022).
10. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // Centers for Disease. Control and Prevention. URL: <https://www.cdc.gov/> (access date: 05.09.2021).
11. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and differentials. BMJ Best Practice. URL: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000201/treatment-algorithm#patientGroup-0-2> (access date: 25.02.2022).
12. COVID-19 Protocols. Brigham and Women's Hospital COVID-19 Clinical Guidelines. URL: <https://bwh.covidprotocols.org/> (access date: 04.02.2022).
13. Danying Y., Xiaobao Zh., Can Ch. et al. Characteristics of Viral Shedding Time in SARS-CoV-2 Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Frontiers in Public Health*. 2021. V. 9. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2021.652842/full> (access date: 06.02.2022).
14. Horby P., Lim W.S., Emberson J.R. et al. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 // *N. Engl. J. Med*. 2021. V. 384. N 8. P. 693-704. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7383595/> (access date: 24.02.2022).
15. Ikeda S., Misumi T., Izumi S. et al. Corticosteroids for hospitalized patients with mild to critically-ill COVID-19: a multicenter, retrospective, propensity score-matched study // *Sci. Rep*. 2021. V.11. URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-90246-y> (access date: 04.02.2022).
16. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. URL: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> (access date: 20.12.2020)
17. Johns M., George S., Taburyanskaya M. et al. A Review of the Evidence for Corticosteroids in COVID-19 // *Journal of Pharmacy Practice*. 2021. URL: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0897190021998502> (access date: 24.10.2021).
18. Jung Ch., Wemy B., Fjølner J. et al. Steroid use in elderly critically ill COVID-19 patients // *European Respiratory J*. 2021. URL: <https://erj.ersjournals.com/content/early/2021/06/10/13993003.00979-2021> (access date: 26.10.2021).
19. Kam M., Yonghang S., Ghimire S. Corticosteroids in COVID-19: We Should Be Mindful of Their Acute Toxicities // *The J. of Clinical Pharmacology*. 2021. V. 61, Issue10. P.1301-1302. URL:

References

1. Abdulmanapova D.N., Chamsutdinov N.U. Novaya koronavirusnaya infekciya (COVID-19): nereshennye voprosy diagnostiki i lecheniya [Novel coronavirus infection (Covid-19): unresolved issues of diagnosis and treatment]. Mahachkala, 2021. 100 s.
2. Profilaktika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19) [Prevention and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)] // *Vremennye metodicheskie rekomendacii MZ RF. Versiya 15*. 2022. 244 s. URL: https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf (data obrashcheniya: 26.02.2022).
3. Registr lekarstvennyh sredstv Rossii. [Register of medicines of Russia]. URL: <https://www.rlsnet.ru> (data obrashcheniya: 25.02.2022).
4. Chamsutdinov N.U., Abdulmanapova D.N. Taktika lecheniya pacientov s novoj koronavirusnoj infekciej (COVID-19): nereshennye problemy pul'monologii [New Corona-

- <https://accp1.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcph.1936> (access date: 27.10.2021).
20. Khiali S., Entezari-Maleki T. Therapeutic Application of Corticosteroids in COVID-19: A Focus on Optimum Dose and Duration of Therapy // *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2021. V.61, Issue 9. P.1145-1148. URL: <https://accp1.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcph.1929> (access date: 04.04.2022)
 21. Kumar G., Patel Dh., Hererra M. et al. Do high-dose corticosteroids improve outcomes in hospitalized COVID-19 patients? // *J. of Medical Virology*. 2021. URL: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.27357?__cf_chl_jschl_tk__=pmd_nYnn1JTDFuL3YJgilPfQWUSTJnDXDegVqKDqYCPmOFI-1635266005-0-ggNtZGzNAiWjcnBszQu9 (access date: 26.10.2021).
 22. Lansbury L.E., Rodrigo Ch., Leonardi-Bee J. et al. Corticosteroids as Adjunctive Therapy in the Treatment of Influenza: An Updated Cochrane Systematic Review and Meta-analysis // *Critical Care Medi*. 2020. V. 48, Issue 2. P. e98-e106. URL: https://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/2020/02000/Corticosteroids_as_Adjunctive_Therapy_in_the.29.aspx (access date: 06.02.2022).
 23. Li Y., Li J., Ke J. et al. Adverse Outcomes Associated With Corticosteroid Use in Critical COVID-19: A Retrospective Multicenter Cohort Study // *Frontiers in Medicine*. 2021. V 8. P.103. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.604263/full> (access date: 03.09.2021).
 24. Li X., Xu Sh., Yu M. et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020. V. 146, Issue 1. P.110-118. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674920304954> (access date: 06.02.2022).
 25. Liu J., Zhang Sh., Dong X. et al. Corticosteroid treatment in severe COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome // *J. Clin. Invest*. 2020. V. 130, N 12. P. 6417-6428. URL: <https://www.jci.org/articles/view/140617> (access date: 26.10.2021).
 26. Mark D., Coggins C. Steroid-related risks // *Today's Geriatr. Med*. 2014. N7. P.8.
 27. Matthay M. A., Wick K. D. Corticosteroids, COVID-19 pneumonia, and acute respiratory distress syndrome // *J. Clin. Invest*. 2020. V. 130, N12. P.6218-6221. URL: <https://www.jci.org/articles/view/143331> (access date: 23.10.2021).
 28. Mishra G. P., Mulani J. Corticosteroids for COVID-19: the search for an optimum duration of therapy // *The Lancet Resp. Med*. V. 9, Issue 1. URL: [https://www.thelancet.com/article/S2213-2600\(20\)30530-0/fulltext#%20](https://www.thelancet.com/article/S2213-2600(20)30530-0/fulltext#%20) (access date: 23.10.2021).
 29. National Institutes of Health. COVID-19 treatment. URL: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/immunomodulators/corticosteroids/> (access date: 05.02.2022).
 30. Obata R., Maeda T., Rizk D. et al. Increased Secondary Infection in COVID-19 Patients Treated with Steroids in New York City // *Jpn J. Infect. Dis*. 2021. V. 74, N 4. P. 307-315. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33390434/> (access date: 27.10.2021).
 31. Russell C.D., Millar J.E., Baillie J.K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury // *Lancet*. 2020. V.395 (10223). P. 473-475.
 32. Sahu A.K., Mathew R., Bhat R. et al. Steroids use in non-oxygen requiring COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis // *An International Journal of Medicine*. 2021. URL: <https://academic.oup.com/qjmed/advance-article/doi/10.1093/qjmed/hcab212/6339640> (access date: 27.10.2021).
 33. Sanders J.M., Monogue M.L., Jodlowski T.Z. et al. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review // *JAMA*. 2020. V.323. N18. P. 1824–1836.
 34. Shionoya Y., Taniguchi T., Kasai H. et al. Possibility of deterioration of respiratory status when steroids precede antiviral drugs in patients with COVID-19 pneumonia: A retrospective study // *PLoS ONE*. 2021. V. 16, N 9. P. e0256977. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0256977> (access date: 27.10.2021).
 35. Singh A.K., Singh R., Joshi S.R. et al. Mucormycosis in COVID-19: A systematic review of cases reported worldwide and in India // *Diabetes Metab Syndr*. 2021. V. 15, N (4). P. 102146. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8137376/> (access date: 31.10.2021).
 36. Tang X., Feng Y.-M., Ni J. X. et al. Early Use of Corticosteroid May Prolong SARS-CoV-2 Shedding in Non-Intensive Care Unit Patients with COVID-19 Pneumonia: A Multicenter, Single-Blind, Randomized Control Trial // *Respiration* 2021. V. 100. P. 116-126. URL: <https://www.karger.com/Article/FullText/512063#> (access date: 27.10.2021).
 37. Van der Hoof C. S., Heeringa J., Brusselle G. G. et al. Corticosteroids and the Risk of Atrial Fibrillation // *Arch. Intern Med*. 2006. V. 166, N9. P. 1016–1020. URL: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/410283> (access date: 11.02.2022).
 38. Wang J., Yang W., Chen P. et al. The proportion and effect of corticosteroid therapy in patients with COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis // *PLoS ONE*. 2021. V. 16, N 4. P. e0249481. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0249481> (access date: 06.02.2022).
 39. World Health Organization. URL: <https://www.who.int/> (access date: 04.06.2021).
 40. Yan Zh., Liu J., Zhou Y. et al. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis // *J. of Infection*. V. 81, Issue 1. P. e13-e20. URL: [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(20\)30191-2/fulltext](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30191-2/fulltext) (access date: 31.10.2021).
 41. Zazzara M., Penfold R. et al. Probable delirium is a presenting symptom of COVID-19 in frail, older adults: a cohort study of 322 hospitalised and 535 community-based older adults // *Age Ageing*. 2021. V. 50. P. 40-48.

Сведения о соавторах:

Абдулманапова Джарият Набиевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

E-mail: dgmafakter2014@mail.ru

Тел.: +79604094661

УДК 618.146-006.6-078

Цервикальный скрининг**Э.К. Баринава¹, М.Г. Бун¹, Т.Н. Зулумян¹, Д.Г. Арыutin^{1,2}, Г. М. Меркадо¹**¹Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва;²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана» Департамента здравоохранения г. Москвы**Резюме**

В современной медицинской практике существуют скрининговые программы по выявлению рака шейки матки, которые в качестве первичного теста используют: цитологию (Пап-тест), или определение высокогенных штаммов вируса папилломы человека, или котестинг (Пап-тест) в соединении с генотипированием высокогенных штаммов вируса папилломы человека. В диагностике рака шейки матки по-прежнему основное место занимает цитологическое исследование мазков с шейки матки. В современной практике используются две технологии цитологического исследования: традиционная и жидкостная цитология. В статье представлен обзор литературы, посвященной анализу скрининговых мероприятий. Основное внимание уделено современным методам диагностических критериев рака шейки матки. Большое число публикаций, посвященных сравнительному анализу эффективности подходов, оптимальной частоте скрининговых визитов для разных возрастных групп, вызывает у многих докторов чувство растерянности. Программа скрининга рака шейки матки направлена на снижение заболеваемости и смертности от этой онкопатологии за счет выявления и лечения предраковых состояний.

Ключевые слова: скрининг, цервикальный скрининг, рак шейки матки.

Cervical screening**E.K. Barinova¹, M.G. Bun¹, T.N. Zulumyan¹, D.G. Aryutin^{1,2}, G.M. Mercado¹**¹Medical Institute of FSAEI HE "Peoples' Friendship University of Russia", Moscow;²SBIH "City Clinical Hospital No. 29 by N.E. Bauman" of the Department of Health, Moscow**Summary**

In modern medical practice, today there are screening programs for the detection of cervical cancer, which are used as a primary test: cytology (Pap test), or the determination of high-gene strains of the human papillomavirus, or cotesting (Pap test) in conjunction with genotyping high-gene strains of human papillomavirus. In the diagnosis of cervical cancer, as before, the main place occupied by a cytological examination of smears from the cervix. In modern practice, two technologies for cytological examination used: traditional and liquid cytology. The article presents a review of the literature devoted to the analysis of screening activities. The main attention paid to modern methods of diagnostic criteria for cervical cancer. A large number of publications devoted to a comparative analysis of the effectiveness of approaches, the optimal frequency of screening visits for different age groups, makes many doctors feel confused. The cervical cancer-screening program aims to reduce morbidity and mortality from this cancer by identifying and treating precancerous lesions.

Key words: screening, cervical screening, cervical cancer.

Рак шейки матки (РШМ) является вторым по частоте диагностики онкологическим заболеванием у женщин, а также третьим по причине смерти от рака среди женщин в наименее развитых странах [34]. Около 90% смертей от РШМ диагностируется в развивающихся странах мира. Большой географический разброс частоты встречаемости РШМ отражает различия в доступности скрининга и в распространенности инфекции вируса папилломы человека (ВПЧ). Однако, несмотря на новые диагностические возможности, в том числе и в развитых странах, РШМ по-прежнему представляет собой серьезную проблему общественного здравоохранения. Так, ежегодно в Европе диагностируется более 58 000 новых случаев РШМ, среди которых 24 000 смертельных. Согласно данным за 2020 год, заболеваемость в Европе составила 12,9, а

смертность 5,3 на 100 000 населения соответственно. Самые высокие показатели смертности зарегистрированы в Болгарии (12,4 на 100 000), а самые низкие в Финляндии (2,1 на 100 000 населения) [13]. Относительная пятилетняя выживаемость европейских женщин с диагнозом «рак шейки матки» в 2000–2007 гг. составила 62% и варьируется от 57% в Восточной Европе до 67% в Северной Европе. Выживаемость была особенно низкой (<55%) в Болгарии, Латвии и Польше, а самой высокой в Норвегии (71%) [39]. Также установлено, что выживаемость снижалась с увеличением возраста на момент постановки диагноза: с 81% для 15 – 44-летних до 34% для женщин старше 75 лет [34].

Тенденция к увеличению заболеваемости в развивающихся странах объясняется ранним началом половой жизни и определенными видами сексуального поведения, такими как большое количество сексуальных партнеров и нерегулярное использование презервативов. Эпидемия ВИЧ также сказывается на статистике заболеваемости раком шейки матки. ВИЧ-инфицированные женщины, являясь иммунологически скомпрометированными,

Для корреспонденции:

Баринава Эбеча Кебедовна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

E-mail: barinovaek@inbox.ru

Тел.: 89266954073

Статья поступила 15.12.2021 г., принята к печати 24.02.2022 г.

имеют более высокий риск персистенции вируса, что связано с повышенным риском прогрессирования до предраковых поражений шейки матки по сравнению с ВИЧ-неинфицированными. Подсчитано, что среди ВИЧ-инфицированных женщин 10-15% имеют онкогенные типы ВПЧ [48].

В диагностике РШМ по-прежнему основное место занимает цитологическое исследование мазков с шейки матки. В современной практике используются две технологии цитологического исследования: традиционная и жидкостная цитология.

При традиционном методе исследования полученный материал наносят тонким слоем на специально обработанное обезжиренное стекло с последующей фиксацией мазка составом во избежание высыхания клеток. Следует подчеркнуть, что только тщательное соблюдение методики, включая фиксацию, способно обеспечить сохранность клеточных структур и возможность адекватной цитологической оценки. Существенным ограничением данного теста является значительная доля неадекватных образцов для исследования [34].

При жидкостном цитологическом исследовании (LBC – liquidbasedcytology) собранный материал помещается в специально приготовленную за консервированную среду, из которой в лаборатории с помощью технического оборудования готовятся стандартизированные тонкослойные препараты. К несомненным достоинствам данной методики относится сокращение количества неадекватных мазков и частоты артефактов, связанных с поздней фиксацией и/или ее отсутствием, а также избежание загрязнения проб эритроцитами, воспалительным экссудатом и другими неклеточными элементами. Кроме того, в связи с тем, что при жидкостной цитологии используются автоматизированные методики, возможно облегчение рутинной работы врача-цитолога и снижение частоты ложных результатов, связанных с человеческим фактором [34]. Подтверждение этому имеется и в мета-анализе Arbuneta, – показатели чувствительности и специфичности у обоих цитологических методов равноценны, однако при жидкостной цитологии продемонстрировано достоверно меньше неадекватных результатов [35]. Согласно данным Huangetal, этот анализ повышает чувствительность цитологического метода: увеличение вероятности обнаружения всех значимых изменений до 91,8% при HSIL и до 98% при LSIL [22].

Однако согласно данным других исследований, разные виды тестов не показали существенной разницы в относительной частоте выявления, чувствительности и специфичности для диагностики CIN II и выше [23]. С другой стороны, чувствительность LBC для обнаружения поражений составляет 42 – 73%, а специфичность – от 61,6% до 80,1% на основании результатов исследования ATHENA [51]. Эти преимущества жидкостной цитологии, а также достижения в области компьютерных технологий являются основными факторами, которые привели к разработке автоматизированных методов скрининга в цитологии шейки матки [35].

Традиционно при оценке результатов цитологических мазков применялась классификация по Папаниколау. Однако существенным недостатком данной классификации является отсутствие оценки изменений, обусловленных ВПЧ. Более современное понимание патогенеза РШМ, в частности роли папилломовирусной инфекции (ПВИ), повлекло создание современной терминологической системы Бетесда (TBS – terminology Bethesda System). Система отчетов о результатах цитологических исследований шейки матки Bethesda принята в США в 1988 году, с тех пор она претерпела несколько модификаций [49]. В общем виде система подразделяет цитологические мазки на 3 большие категории: норма, мазки неопределенного значения – ASCUS, внутриэпителиальные поражения низкой (LSIL) и высокой (HSIL) степени.

В настоящее время система Бетесда принята в большинстве стран, однако несмотря на учет вклада ПВИ в формирование заключения, за последние несколько лет обозначились и негативные аспекты данной классификации. Например, возникли дополнительные расходы при получении мазков категории ASCUS, связанные с необходимостью пересмотра. Таким образом, цитологический метод исследования на протяжении многих лет является стандартным методом диагностики и скрининга РШМ, снижая заболеваемость на 60–90%, а смертность на 90% [34].

Другим, не менее важным диагностическим критерием является ВПЧ-тестирование, направленное на обнаружение фрагментов ДНК вируса папилломы человека в материале, полученном из соскоба шейки матки. Чувствительность ВПЧ-тестирования (88-100%) значительно превышает чувствительность цитологического анализа (68-86%), а специфичность (68-97%) лишь немного уступает цитологическому исследованию (78-99%) [7,17]. Согласно данным множества авторов, чувствительность и прогностическая значимость отрицательного теста на ВПЧ в сочетании с нормальным цитологическим результатом близка к 100% [7, 31].

Существуют три категории молекулярно-биологических методов ВПЧ-тестирования: неамплификационные, амплификационные и амплификация сигнала. При выборе важно учитывать, чтобы ВПЧ-тест выявлял не менее 13 генотипов вируса высокого онкогенного риска, к которым относятся типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 [45]. Также желательно, чтобы тестовая система имела внутренний контроль, который позволял бы оценить адекватность взятого материала для понимания диагностической значимости тестирования.

Несмотря на то, что ВПЧ-тестирование имеет высокую диагностическую значимость в выявлении CIN II и CIN III, их положительный результат приводит к большому количеству неоправданных манипуляций со стороны врача в связи с отсутствием четкого алгоритма действий. Тем не менее отрицательный результат теста на ВПЧ более обнадеживает, чем отрицательный цитологический тест, так как цитологический тест имеет больше шансов

быть ложноотрицательным, что может привести к задержке в получении соответствующего лечения [30].

К визуальным методам диагностики РШМ относится кольпоскопия, которая представляет собой высокоинформативный, широкодоступный и недорогой метод диагностики заболеваний ШМ, существенно повышающий эффективность обследования женщин и во многих случаях избавляющий пациентку от инвазивных методов диагностики и лечения [7].

Кольпоскопия – краеугольный камень в диагностике РШМ. С одной стороны, в сочетании со скринингом и лечением предраковых заболеваний кольпоскопия сыграла ключевую роль в снижении заболеваемости и смертности от РШМ за последние 50 лет. Внедрение кольпоскопии с последующей прицельной биопсией обеспечило точную идентификацию заболеваний шейки матки и помогло избежать гипердиагностики с последующим ненужным каскадом инвазивных манипуляций [12]. Организация службы кольпоскопии в разных странах предполагает либо наличие специализированных клиник кольпоскопии, либо широкое внедрение данного метода диагностики в практику амбулаторных гинекологов [5].

С другой стороны, точность и воспроизводимость данной методики существенно ограничена из-за отсутствия стандартизированной терминологии, единых практических рекомендаций по его проведению, единых мер обеспечения его качества [12]. Частота ложноотрицательных результатов (пропущенное плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени/инвазивный рак) при кольпоскопии зависит от опыта кольпоскописта, количества и объема биопсийного материала и колеблется от 13% до 69% [10]. По данным Volanteetal., чувствительность кольпоскопии для LSIL составляет 1-51%, для HSIL – 63% (n=16292) [46].

Гистологическое исследование материала шейки матки является окончательным методом диагностики злокачественных поражений. Этот метод мог бы служить «золотым стандартом» диагностики, однако его ограничивают технические сложности, трудности в оценке некоторых патологий и возможные осложнения [2].

Материал для гистологического исследования получают путем прицельной точечной биопсии, кюретажа, эксцизии, конизации, ампутации шейки матки или в результате более объемных операций.

В амбулаторной практике материал для гистологии получают при помощи точечной или эксцизионной биопсии под контролем кольпоскопии.

Согласно данным Stoleretal. [43], из числа 17 599 женщин в возрасте 16-26 лет, которым была проведена прицельная биопсия, было выделено 28% женщин с гистологическим заключением CIN II. Однако при последующей петлевой электроэксцизии у 48% женщин с диагнозом CIN II было обнаружено CIN III. Полученные данные свидетельствуют о том, что почти у каждой второй женщины результаты прицельной биопсии неадекватны, а заключения на основании такой биопсии недооце-

нивают степень злокачественного поражения шейки матки [2].

Относительно новым направлением в диагностике РШМ является иммуногистохимическое исследование. Канцерогенез связан с нарастанием числа молекулярно-генетических повреждений эпителия шейки матки. Некоторые продукты этого процесса можно использовать как прогностические и диагностические маркеры опухолевой прогрессии в будущих скрининговых системах или при таргетной терапии. Тесты, основанные на экспрессии молекулярных маркеров, учитывают патогенетические механизмы трансформации и, возможно, в будущем дополнят или полностью заменят современные методы диагностики [2].

Основываясь на влиянии ВПЧ на контроль клеточного цикла, наиболее изученными иммуномаркерами являются p16INK4A и MIB-1.

Маркер p16INK4a представляет собой ген-супрессор опухолевого роста, который кодирует белок, участвующий в регуляции клеточного цикла, является эффективным иммуномаркером для обнаружения HSIL как в цитологических, так и в гистологических препаратах. Однако регулярное выявление p16INK4A в цитологических препаратах затруднено из-за отсутствия стандартизированных критериев для положительных результатов окрашивания (ядерное против ядерного и цитоплазматического) и отсутствия понимания минимального порога положительного значения в доброкачественном эпителии из-за метаплазии и атрофии [41].

Антитело MIB-1 обнаруживает антиген Ki-67 – маркер клеточной пролиферации, экспрессируемый во время активных фаз клеточного цикла. Сам по себе MIB-1 имеет ограниченное применение при цитологии, и его лучше использовать в сочетании с p16INK4A. Pintoetal. пришли к выводу, что двойное окрашивание по p16INK4A и MIB-1 улучшает точность обнаружения HSIL в образцах жидкостной цитологии [40]. Комбинация этих иммуномаркеров также обычно используется в гистологических препаратах для дифференциации атрофии от HSIL [41].

Во многих странах, еще несколько десятилетий назад, РШМ был одной из основных причин смертности среди женского населения. Опираясь на основные диагностические критерии, удалось ввести скрининговые программы, спланированные государством, благодаря которым выживаемость значительно увеличилась: с 61% в 1999–2001 годах до 65% в 2005–2007 годах [34]. В развитых странах снижение заболеваемости и смертности от РШМ также связано с доступностью вакцинации против ВПЧ [24]. Поскольку переход ПВИ от стадии инфицирования до стадии злокачественного заболевания занимает в среднем около 10-15 лет, цель такого скрининга – диагностировать болезнь в ранней стадии и лечить пациенток в период предраковых изменений.

Систематические обзоры и мета-анализы обсервационных исследований и по крайней мере одно рандомизированное исследование представляют последовательные и убедительные дока-

зательства того, что цервикальный скрининг ведет к снижению смертности от РШМ [11, 23]. В рандомизированном исследовании, которое охватывало более 130000 пациенток в сельских районах Индии, однократный скрининг на ВПЧ на протяжении всей жизни снизил смертность от РШМ на 50 % по сравнению с отсутствием скрининга (12,7 против 25,8 на 100 000 человек, коэффициент опасности [HR] 0,52, 95% ДИ 0,33–0,83) [46]. В США в 1950-х годах был введен скрининг, используя Пап-тест, и к середине 1980-х годов заболеваемость раком шейки матки снизилась на 70% [18]. В мета-анализе 12 исследований случай-контроль, мазок Папаниколау ассоциировался со снижением риска последующего инвазивного РШМ на 35% (ОР 0,35, 95% ДИ 0,30–0,41) [11].

Однако имеются и отрицательные стороны скрининга. И тестирование на ВПЧ, и Пап-тест связаны с ложноположительными результатами, которые приводят к повторному тестированию, контрольным обследованиям и последующим вмешательствам. Хирургическое лечение (например, эксцизия или конизация) могут негативно влиять на исходы беременности и родов [14].

На данный момент доступные скрининговые программы включают Пап-тест и тестирование на ВПЧ по отдельности или в комбинации. Скрининг относится к обследованию бессимптомных пациентов, у которых все предыдущие скрининговые тесты на РШМ были отрицательными.

Если результаты Пап-теста в комбинации с ВПЧ-тестом отличаются от нормы, то врач в зависимости от возможностей выбирает стратегию дальнейших действий в зависимости от предыдущих результатов и основного риска развития РШМ.

Интервал скрининга по Пап-тесту – каждые три года. Данный временной промежуток обусловлен тем, что частота высоко злокачественных цитологических аномалий очень низка в течение последующих трех лет после нормального Пап-теста (от 10 до 66 на 10 000) [19]. Обобщение нескольких исследований с участием пациентов в возрасте от 21 до 29 лет дало основание полагать, что пожизненный риск смерти от РШМ будет аналогичным: 0,03, 0,05 и 0,05 на 1000 пациентов при скрининге ежегодно, каждые два года и каждые три года соответственно [25].

Скрининг для тестирования на ВПЧ выполняется отдельно, без цитологического исследования шейки матки; интервал скрининга для тестирования на ВПЧ – каждые пять лет. ACS рекомендует начинать скрининг в возрасте 25 лет с одобренного FDA первичного тестирования на ВПЧ (например, Cobas, BD Onclarity) каждые пять лет [15].

Согласно одной из модели микросимуляции от USPSTF (A United States Preventive Services Task Force) стратегии скрининга, которые включали тестирование на ВПЧ или тест на ВПЧ с последующим Пап-тестом, были связаны с меньшим количеством смертей от РШМ по сравнению со стратегиями скрининга, которые включали только Пап-тестирование (от 0,23 до 0,29 смертей на 1000 пациентов по сравнению с 0,30 до 0,76 смертей на 1000 пациентов при скрининге, включающем Пап-

тест) [27]. Также в нескольких исследованиях было показано, что первичное тестирование на ВПЧ является чувствительным тестом для выявления потенциальных предшественников РШМ во время начального этапа скрининга [52]. В систематическом обзоре USPSTF скрининг по ВПЧ-тестированию среди пациентов в возрасте от 25 до 65 лет был связан с более частым выявлением цервикальной интраэпителиальной неоплазии CIN III по сравнению с одним только Пап-тестом. Несмотря на эти результаты, в других испытаниях, включенных в этот обзор, совместное тестирование не увеличивало исходную частоту выявления CIN III по сравнению с одним только тестом Папаниколау [38]. Объединенный анализ четырех рандомизированных контролируемых исследований скрининга РШМ на основе ВПЧ-тестирования в сравнении с традиционной цитологией показал, что скрининг на основе ВПЧ-тестирования обеспечивает на 60–70% большую защиту от инвазивного рака по сравнению со скринингом на основе цитологии. Полученные данные подтверждают эффективность теста на ВПЧ с определенными временными интервалами, начиная с 30-летнего возраста [34]. Аналогичным образом в крупном европейском метаанализе скрининг с тестированием на ВПЧ (в основном как совместное тестирование) был связан с более низким уровнем заболеваемости раком шейки матки по сравнению с тестом Папаниколау при медиане наблюдения 6,5 лет (соотношение показателей 0,60, 95% ДИ 0,40–0,89) [32]. Хотя некоторые исследования показывают, что совместное или отдельное тестирование на ВПЧ может фактически снизить частоту РШМ (за счет выявления и лечения предшествующих поражений), другие данные полагают, что результаты выявления РШМ аналогичны результатам только одного Пап-теста [32, 38].

При комбинированном тестировании берется и мазок по Папаниколау, и тест на ВПЧ. Периодичность скрининга для совместного тестирования – каждые пять лет [38]. Обзор четырех рандомизированных исследований, проведенный USPSTF, показал схожее количество выявленных случаев рака при тестировании каждые пять лет по сравнению с одним только мазком Папаниколау каждые три года [16].

Однако многие исследования демонстрируют, что частое и раннее тестирование на ВПЧ связано с увеличением числа положительных результатов, что может привести к ненужным диагностическим процедурам и лечению. Важно понимать, что ПВИ часто регрессирует с течением времени, а положительные результаты способствуют увеличению количества ненужных кольпоскопий, особенно у молодых пациенток. Инфицирование ВПЧ крайне распространено, но в большинстве случаев оно преходяще и не прогрессирует в РШМ. Только у части женщин с хронической инфекцией ВПЧ могут возникнуть изменения в ШМ, приводящие к раку. И даже в случае предраковых изменений в клетках ШМ требуются годы для их преобразования в инвазивный рак. Таким образом, проведение Пап-теста и теста на высокопатогенные штаммы ВПЧ

каждые 5 лет обеспечивает превосходный баланс с достижением чрезвычайно низких уровней неоплазии и позволяет избежать потенциального вреда экзогенного вмешательства [14].

В одном из модельных исследований пациенток в возрасте более 30 лет комбинация Пап-теста и ВПЧ каждые пять лет была так же эффективна, как скрининг, только Пап-тестом каждые три года [16]. В другом модельном исследовании пациенток в возрасте 40 лет совместное тестирование каждые пять лет приводило к уменьшению количества проводимых кольпоскопий по сравнению с совместным тестированием каждые три года, с минимальным изменением риска рака в течение жизни (0,39 % против 0,61 %) [47]. Однако отмечается, что повышенный риск рака при менее частом скрининге не является минимальным и что ежегодное Пап-тестирование должно быть золотым стандартом, используемым для сравнения в таких исследованиях [29]. Согласно последним рекомендациям Американского онкологического общества, скрининг следует начинать в возрасте 21 года [25]. Молодые девушки до 21 года не должны проходить обследование ни с помощью Пап-теста, ни с помощью теста на ВПЧ. Во-первых, РШМ у женщин до 25 лет обнаруживают редко, а до 21 года крайне редко (0,1% всех случаев), тогда как частота цитологических изменений, обусловленных транзиторной ВПЧ-инфекцией, напротив, высока. Большинство поражений низкой степени у молодых женщин спонтанно регрессирует, и вирус самоэлиминируется без медицинского вмешательства [27].

Таким образом, наиболее рациональным подходом в скрининговой программе по раку шейки матки является вторичная профилактика, построенная на определении высокоонкогенных типов ВПЧ в комбинации с цитологией по Папаниколау (II, A) [34].

Женщины в возрасте от 21 до 29 лет должны проходить обследование с помощью мазка Папаниколау каждые 3 года. Тест на ВПЧ следует использовать в этом возрасте только при отклонении от нормы Пап-теста. Женщины в возрасте от 30 до 65 лет должны проходить скрининг с помощью Пап-теста и теста на ВПЧ (совместное тестирование) каждые 5 лет. Такой тип обследования предпочтительнее и улучшает раннюю диагностику РШМ, но также допустимо продолжение скрининга по Пап-тесту каждые 3 года. Данных недостаточно, чтобы поддерживать более длительный интервал между тестами в этой возрастной группе после ряда отрицательных тестов [48].

Дальнейшие исследования, направленные на выявление новых клинически значимых диагностических критериев, создание более точных и доступных скрининговых мероприятий, разработку единых клинических и методических рекомендаций, позволит своевременно диагностировать и лечить малейшие патологические изменения шейки матки и улучшить прогноз по РШМ. Кроме того, несмотря на множество усилий и внедренных государственных скрининговых программ по всему миру, РШМ до сих пор считается нерешенной проблемой.

Литература

1. Рак шейки матки: Клинические рекомендации. 2020. Режим доступа: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_shejki_matki.pdf.
2. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция / под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой. Москва: Издательство «Статуспрезент», 2016. 831 с.
3. ACOG Practice bulletin in Cervical Cancer Screening and Prevention // ACOG. 2014. V. 134. N 4. P. Confirmed 2018.
4. Al-Asadi, S.Y.R., Al-Malak, M.K. Over expression of p16ink4a associated with high grade lesions of (CIN) and cervical cancer (study applied on women infected with HPV in Basrah, Iraq) // Eurasian Journal of Biosciences. 2020. V. 14(1). P. 2079-2087.
5. Allende G. et al. Evaluation of the effectiveness of high-risk human papilloma self-sampling test for cervical cancer screening in Bolivia // BMC infectious diseases. 2020. V. 20. N.1. P. 1-9.
6. Al-Saleh W., Delvenne P., Greimers R. et al. Assessment of Ki-67 antigen immune staining in squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix. Correlation with the histologic grade and human papillomavirus type // American journal of clinical pathology. 1995. V. 104. N 2. P. 154-160.
7. Arbyn M. et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis // The Lancet Global Health. 2020. V. 8. N. 2. P. 191-203.
8. Arend F. et al. Correlations of UICC tumor stage and tumor regression on T2-weighted MRI sequences during definitive radiotherapy of cervical cancer // Tumor Journal. 2021. V. 107. N. 2. P. 139-144.
9. Castle P. E. et al. Relationships of p16 immunohistochemistry and other biomarkers with diagnoses of cervical abnormalities: implications for LAST terminology // Archives of pathology & laboratory medicine. 2020. V. 144. N. 6. P. 725-734.
10. Cho B. J. et al. Classification of cervical neoplasms on colposcopic photography using deep learning // Scientific reports. 2020. V. 10, N. 1. P. 1-10.
11. Dessalegn Mekonnen B. Cervical cancer screening uptake and associated factors among HIV-Positive women in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis // Advances in Preventive Medicine. 2020.
12. Duggan M. A., Anderson W. F., Altekruse S. et al. The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program and Pathology: Toward Strengthening the Critical Relationship // The American journal of surgical pathology. 2016. V. 40. N 12. P. 94-102.
13. EUCAN International Agency for Research on Cancer [Электронный ресурс]. URL: <http://eco.iarc.fr/eucan> (21 January 2021, date last accessed).
14. Feldman A.S., Goodman A., Peipert J.F. et al. Screening for cervical cancer in resource-rich settings. 2021.
15. Fontham E.T., Wolf A., Church T. R. et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society // CA: a cancer journal for clinicians. 2020. V. 70. N 5. P. 321-346.
16. Franklin M. et al. Prevalence of Cervical Cancer Over screening: Review of a Wellness Registry // CIN: Computers, Informatics, Nursing. 2020. V. 38. N 9. P. 459-465.
17. Geneva: World Health Organization Comprehensive Cervical Cancer Control: A Guide to Essential Practice. 2014. 2nd edition.
18. Gibb R. K., Martens M. G. The impact of liquid-based cytology in decreasing the incidence of cervical cancer //

- Reviews in obstetrics & gynecology. 2011. V. 4. Suppl. 1. P. 2 – 11.
19. Ginfalean G. et al. Cervical Cancer Screening: Pap Test And Its Alternatives. A Review With Visualization Using Adjutant // SEA—Practical Application of Science. 2020. V. 8. N 24. P. 353-361.
 20. Han S. et al. Prognostic value of volume-based metabolic parameters of 18F-FDG PET/CT in uterine cervical cancer: a systematic review and meta-analysis // American Journal of Radiology. 2018. P. 1112-1121.
 21. High grade lesions of (CIN) and cervical cancer (study applied on women infected with HPV in Basrah, Iraq) // Eurasian Journal of Biosciences. 2020. V. 14. N 1. P. 2079-2087.
 22. Huang T. W., Lin T. S., Lee J.S. Sensitivity studies of AutoPap System Location-Guided Screening of cervical-vaginal cytologic smears // Acta cytologica. 1999. V. 43. N 3. P. 363–368.
 23. Jiang Y. et al. Identification of circulating MicroRNAs as a promising diagnostic biomarker for cervical intraepithelial neoplasia and early cancer: a meta-analysis // Bio Med research international. 2020.
 24. Joura E. A., Giuliano A. R., Iversen O. E. et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women // The New England journal of medicine. 2015. V. 372. N 8. P. 711–723.
 25. Kaufman H. W. et al. Contributions of liquid-based (Papanicolaou) cytology and human papillomavirus testing in cotesting for detection of cervical cancer and pre-cancer in the United States // American Journal of Clinical Pathology. 2020. V. 154. N 4. P. 510-516.
 26. Khan M. J., Werner C. L., Darragh T. M. et al. ASCCP Colposcopy Standards: Role of Colposcopy, Benefits, Potential Harms, and Terminology for Colposcopic Practice // Journal of lower genital tract disease. 2017. V. 21. N 4. P. 223–229.
 27. Kim J. J., Burger E. A., Regan C. et al. Screening for Cervical Cancer in Primary Care: A Decision Analysis for the US Preventive Services Task Force // JAMA. 2018. V. 320. N 7. P. 706–714.
 28. Kim S. M., Choi H. S., Byun J. S. Overall 5-year survival rate and prognostic factors in patients with stage IB and IIA cervical cancer treated by radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection // International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2000. V. 10. N 4. P. 305–312.
 29. Kinney W., Wright T. C., Dinkelspiel H. E. et al. Increased cervical cancer risk associated with screening at longer intervals // Obstetrics and gynecology. 2015. V. 125. N 2. P. 311–315.
 30. Koliopoulos G., Nyaga V.N., Santesso N. et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population // The Cochrane database of systematic reviews. 2017. V. 8. N 8. P. 85-87.
 31. Kosz K. et al. Relationship between HPV and HIV. Prevalence, molecular mechanisms and screening of HPV among HIV infected women // Journal of Education, Health and Sport. 2020. V. 10. N. 7. P. 127-137.
 32. Liverani C.A. et al. Cervical cancer screening guidelines in the post-vaccination era: review of the literature // Journal of Oncology. 2020. V. 2020.
 33. Maissi E., Marteau T.M., Hankins M. et al. Psychological impact of human papillomavirus testing in women with borderline or mildly dyskaryotic cervical smear test results: cross sectional questionnaire study // BMJ. 2004. V. 328. N 7451. P. 1293.
 34. Marth C., Landoni F., Mahner S. et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Annals of Oncology. 2017. V. 28. Suppl. 4. P.72 – 83.
 35. Martínez-Más J. et al. Classifying Papanicolaou cervical smears through a cell merger approach by deep learning technique // Expert Systems with Applications. 2020. V. 160. P. 113707.
 36. Massad L. S., Einstein M. H., Huh W. K. et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors // Obstetrics and gynecology. 2013. V. 121. N 4. P. 829–846.
 37. Melnikow J., Henderson J.T., Burda B. U. et al. Screening for Cervical Cancer With High-Risk Human Papillomavirus Testing: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force // JAMA. 2018. V. 320. N 7. P. 687–705.
 38. Nayar R., Wilbur D.C. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: A Historical Perspective // Acta cytologica. 2017. V. 61. N 4–5. P. 359–372.
 39. O'Connor M. et al. Health-related quality of life in women after colposcopy: results from a longitudinal patient survey // Quality of Life Research. 2021. P. 1-12.
 40. Prigenzi K.C. et al. Dual p16 and Ki-67 expression in liquid-based cervical cytological samples compared to Pap cytology findings, biopsies, and HPV testing in cervical cancer screening: A diagnostic accuracy study // Acta cytologica. 2018. V. 62. N. 2. P.104-114.
 41. Roe C.J., Hanley K.Z. Updates in Cervical Cytology: The 90-Year-Long Journey from Battle Creek to Today // Surgical pathology clinics. 2018. V. 11. N 3. P. 589–599.
 42. Root-Bernstein R. Innate receptor activation patterns involving TLR and NLR synergisms in COVID-19, ALI/ARDS and sepsis cytokine storms: a review and model making novel predictions and therapeutic suggestions // International Journal of Molecular Sciences. 2021. V. 22. N. 4. P. 2108.
 43. Ruan Y. et al. Evaluation of the accuracy of colposcopy in detecting high-grade squamous intraepithelial lesion and cervical cancer // Archives of gynecology and obstetrics. 2020. V. 302. N 6. P.1529-1538.
 44. Sant M., Chirlaque Lopez M.D., Agresti R. et al. Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999-2007: Results of the EUROCARE-5 study // European journal of cancer (Oxford, England: 1990). 2015. V. 51. N 15. P. 2191–2205.
 45. Schiffman M., Rodriguez A.C., Chen Z. et al. A population-based prospective study of carcinogenic human papillomavirus variant lineages, viral persistence, and cervical neoplasia // Cancer research. 2010. V. 70. N 8. P. 3159–3169.
 46. Srinivas V. et al. Community-based Mobile Cervical Cancer Screening Program in Rural India: Successes and Challenges for Implementation // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2021. V. 22. N 5. P. 1393-1400.
 47. Sroczynski G. et al. Reducing overtreatment associated with overdiagnosis in cervical cancer screening- A model-based benefit-harm analysis for Austria //International journal of cancer. 2020. V. 147. N 4. P. 1131-1142.
 48. Tsikouras P., Zervoudis S., Manav B. et al. Cervical cancer: screening, diagnosis and staging // Journal of B.U.ON.: official journal of the Balkan Union of Oncology. 2016. V. 21. N 2. P. 320–325.
 49. Vink F. J. et al. Classification of high-grade cervical intraepithelial neoplasia by p16ink4a, Ki-67, HPV E4 and FAM19A4/miR124-2 methylation status demonstrates considerable heterogeneity with potential consequences for management // International Journal of Cancer. 2021. V. 149. N 3. P. 707-716.
 50. Volante R., Giubilato P., Ronco G. Quality of colposcopy and treatment: data from the national survey of Italian organized cervical screening programs // Epidemiologia e prevenzione. 2008. V. 32. N 2. Suppl. 1. P. 69–76.

51. Wright T. C. J., Stoler M. H., Behrens C. M. et al. Interlaboratory variation in the performance of liquid-based cytology: insights from the ATHENA trial. // *International journal of cancer*. 2014. V. 134. N 8. P. 1835–1843.
52. Wright T.C.J., Stoler M.H., Behrens C.M. et al. Interlaboratory variation in the performance of liquid-based cytology: insights from the ATHENA trial. // *International journal of cancer*. 2014. V. 134. N 8. P. 1835–1843.

References

1. Rak sheyki matki: Klinicheskiye rekomendatsii [Cervical cancer: Clinical guidelines]. 2020. Rezhim dostupa: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_sheyki_matki.pdf.
2. Sheyka matki, vlagalishche, vul'va [Cervix, vagina, vulva. Physiology, pathology, colposcopy, aesthetic correction] // *Fiziologiya, patologiya, kol'poskopiya, esteticheskaya korrektsiya / pod red. S.I. Rogovskoy, Ye.V. Lipovoy*. Moskva: Izdatel'stvo «Statusprezens», 2016. 831 s.
3. ACOG Practice bullet in Cervical Cancer Screening and Prevention // ACOG. 2014. V. 134. N 4. P. Confirmed 2018.
4. Al-Asadi, S.Y.R., Al-Malak, M.K. Over expression of p16ink4a associated with high-grade lesions of (CIN) and cervical cancer (study applied on women infected with HPV in Basrah, Iraq) // *Eurasian Journal of Biosciences*. 2020. V. 14 (1). P. 2079-2087.
5. Allende G. et al. Evaluation of the effectiveness of high-risk human papilloma self-sampling test for cervical cancer screening in Bolivia // *BMC infectious diseases*. 2020. V. 20. N.1. P. 1-9.
6. Al-Saleh W., Delvenne P., Greimers R. et al. Assessment of Ki-67 antigen immune staining in squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix. Correlation with the histologic grade and human papillomavirus type // *American journal of clinical pathology*. 1995. V. 104. N 2. P. 154–160.
7. Arbyn M. et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis // *The Lancet Global Health*. 2020. V. 8. N. 2. P. 191- P.203.
8. Arend F. et al. Correlations of UICC tumor stage and tumor regression on T2-weighted MRI sequences during definitive radiotherapy of cervical cancer // *Tumor Journal*. 2021. V. 107. N. 2. P. 139-144.
9. Castle P.E. et al. Relationships of p16 immunohistochemistry and other biomarkers with diagnoses of cervical abnormalities: implications for LAST terminology // *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2020. V. 144. N. 6. P. 725-734.
10. Cho B.J. et al. Classification of cervical neoplasms on colposcopic photography using deep learning // *Scientific reports*. 2020. V. 10. N. 1. P. 1-10.
11. Dessalegn Mekonnen B. Cervical cancer screening uptake and associated factors among HIV-Positive women in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis // *Advances in Preventive Medicine*. 2020.
12. Duggan M.A., Anderson W.F., Altekruse S. et al. The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program and Pathology: Toward Strengthening the Critical Relationship // *The American journal of surgical pathology*. 2016. V. 40. N 12. P. 94-102.
13. EUCAN International Agency for Research on Cancer [Электронный ресурс]. URL: <http://eco.iarc.fr/eucan> (21 January 2021, date last accessed).
14. Feldman A.S., Goodman A., Peipert J.F. et al. Screening for cervical cancer in resource-rich settings. 2021.
15. Fontham E.T., Wolf A., Church T. R. et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society // *CA: a cancer journal for clinicians*. 2020. V. 70. N 5. P. 321–346.
16. Franklin M. et al. Prevalence of Cervical Cancer Over screening: Review of a Wellness Registry // *CIN: Computers, Informatics, Nursing*. 2020. V. 38. N 9. P. 459-465.
17. Geneva: World Health Organization Comprehensive Cervical Cancer Control: A Guide to Essential Practice. 2014. 2nd edition.
18. Gibb R. K., Martens M. G. The impact of liquid-based cytology in decreasing the incidence of cervical cancer // *Reviews in obstetrics & gynecology*. 2011. V. 4. Suppl. 1. P. 2 – 11.
19. Ginfalean G. et al. Cervical Cancer Screening: PapTest And Its Alternatives. A Review With Visualization Using Adjutant // *SEA-Practical Application of Science*. 2020. V. 8. N 24. P. 353-361.
20. Han S. et al. Prognostic value of volume-based metabolic parameters of 18F-FDG PET/CT in uterine cervical cancer: a systematic review and meta-analysis // *American Journal of Radiology*. 2018. P. 1112-1121.
21. High grade lesions of (CIN) and cervical cancer (study applied on women infected with HPV in Basrah, Iraq) // *Eurasian Journal of Biosciences*. 2020. V. 14. N1. P. 2079-2087.
22. Huang T.W., Lin T.S., Lee J.S. Sensitivity studies of AutoPap System Location-Guided Screening of cervical-vaginal cytologic smears // *Acta cytologica*. 1999. V. 43. N 3. P. 363–368.
23. Jiang Y. et al. Identification of circulating MicroRNAs as a promising diagnostic biomarker for cervical intraepithelial neoplasia and early cancer: a meta-analysis // *Bio Med re-search international*. 2020.
24. Joura E.A., Giuliano A.R., Iversen O.E. et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women // *The New England journal of medicine*. 2015. V. 372. N 8. P. 711–723.
25. Kaufman H.W. et al. Contributions of liquid-based (Papani-colaou) cytology and human papillomavirus testing in cotesting for detection of cervical cancer and pre-cancer in the United States // *American Journal of Clinical Pathology*. 2020. V.154. N 4. P. 510-516.
26. Khan M. J., Werner C. L., Darragh T. M. et al. ASCCP Colposcopy Standards: Role of Colposcopy, Benefits, Potential Harms, and Terminology for Colposcopic Practice // *Journal of lower genital tract disease*. 2017. V. 21. N 4. P. 223–229.
27. Kim J.J., Burger E.A., Regan C. et al. Screening for Cervical Cancer in Primary Care: A Decision Analysis for the US Preventive Services Task Force // *JAMA*. 2018. V. 320. N 7. P. 706–714.
28. Kim S.M., Choi H.S., Byun J.S. Overall 5-year survival rate and prognostic factors in patients with stage IB and IIA cervical cancer treated by radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection // *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2000. V. 10. N 4. P. 305–312.
29. Kinney W., Wright T.C., Dinkelspiel H.E. et al. Increased cervical cancer risk associated with screening at longer intervals // *Obstetrics and gynecology*. 2015. V. 125, N 2. P. 311–315.
30. Koliopoulos G., Nyaga V.N., Santesso N. et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population // *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017. V. 8. N 8. P. 85-87.
31. Kosz K. et al. Relationship between HPV and HIV. Prevalence, molecular mechanisms and screening of HPV among HIV infected women // *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. V. 10. N. 7. P. 127-137.

32. Liverani C.A. et al. Cervical cancer screening guidelines in the post-vaccination era: review of the literature // *Journal of Oncology*. 2020. V. 2020.
33. Maissi E., Marteau T.M., Hankins M. et al. Psychological impact of human papillomavirus testing in women with borderline or mildly dyskaryotic cervical smear test results: cross sectional questionnaire study // *BMJ*. 2004. V. 328. N 7451. P. 1293.
34. Marth C., Landoni F., Mahner S. et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Annals of Oncology*. 2017. V. 28. N Suppl. 4. P.72 – 83.
35. Martínez-Más J. et al. Classifying Papanicolaou cervical smears through a cell merger approach by deep learning technique // *Expert Systems with Applications*. 2020. V. 160. P. 113707.
36. Massad L.S., Einstein M.H., Huh W.K. et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors // *Obstetrics and gynecology*. 2013. V. 121. N 4. P. 829–846.
37. Melnikow J., Henderson J.T., Burda B.U. et al. Screening for Cervical Cancer With High-Risk Human Papillomavirus Testing: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force // *JAMA*. 2018. V. 320. N 7. P. 687–705.
38. Nayar R., Wilbur D.C. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: A Historical Perspective // *Acta cytologica*. 2017. V. 61. N 4–5. P. 359–372.
39. O'Connor M. et al. Health-related quality of life in women after colposcopy: results from a longitudinal patient survey // *Quality of Life Research*. 2021. P. 1-12.
40. Prigenzi K.C. et al. Dual p16 and Ki-67 expression in liquid-based cervical cytological samples compared to Pap cytology findings, biopsies, and HPV testing in cervical cancer screening: A diagnostic accuracy study // *Acta cytologica*. 2018. V. 62. N. 2. P.104-114.
41. Roe C.J., Hanley K.Z. Updates in Cervical Cytology: The 90-Year-Long Journey from Battle Creek to Today // *Surgical pathology clinics*. 2018. V. 11. N 3. P. 589–599.
42. Root-Bernstein R. Innate receptor activation patterns involving TLR and NLR synergisms in COVID-19, ALI/ARDS and sepsis cytokine storms: a review and model making novel predictions and therapeutic suggestions // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. V. 22. N. 4. P. 2108.
43. Ruan Y. et al. Evaluation of the accuracy of colposcopy in detecting high-grade squamous intraepithelial lesion and cervical cancer // *Archives of gynecology and obstetrics*. 2020. V. 302. N 6. P.1529-1538.
44. Sant M., Chirlaque Lopez M.D., Agresti R. et al. Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999-2007: Results of the EUROCARE-5 study // *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 2015. V. 51. N 15. P. 2191–2205.
45. Schiffman M., Rodriguez A.C., Chen Z. et al. A population-based prospective study of carcinogenic human papillomavirus variant lineages, viral persistence, and cervical neoplasia // *Cancer research*. 2010. V. 70. N 8. P. 3159–3169.
46. Srinivas V. et al. Community-based Mobile Cervical Cancer Screening Program in Rural India: Successes and Challenges for Implementation // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2021. V. 22. N 5. P. 1393-1400.
47. Sroczynski G. et al. Reducing overtreatment associated with overdiagnosis in cervical cancer screening- A model-based benefit-harm analysis for Austria // *International journal of cancer*. 2020. V. 147. N 4. P. 1131-1142.
48. Tsikouras P., Zervoudis S., Manav B. et al. Cervical cancer: screening, diagnosis and staging // *Journal of B.U.ON.: official journal of the Balkan Union of Oncology*. 2016. V. 21. N 2. P. 320–325.
49. Vink F.J. et al. Classification of high-grade cervical intraepithelial neoplasia by p16ink4a, Ki-67, HPV E4 and FAM19A4/miR124-2 methylation status demonstrates considerable heterogeneity with potential consequences for management // *International Journal of Cancer*. 2021. V. 149. N 3. P. 707-716.
50. Volante R., Giubilato P., Ronco G. Quality of colposcopy and treatment: data from the national survey of Italian organized cervical screening programs // *Epidemiologia e prevenzione*. 2008. V. 32. N 2. Suppl. 1. P. 69–76.
51. Wright T. C. J., Stoler M. H., Behrens C. M. et al. Interlaboratory variation in the performance of liquid-based cytology: insights from the ATHENA trial. // *International journal of cancer*. 2014. V. 134. N 8. P. 1835–1843.
52. Wright T.C.J., Stoler M.H., Behrens C.M. et al. Interlaboratory variation in the performance of liquid-based cytology: insights from the ATHENA trial. // *International journal of cancer*. 2014. V.134. N 8. P. 1835–1843.

Сведения о соавторах:

Бун Мария Георгиевна – ординатор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

E-mail: Villeroymar@yandex.ru

Тел.: 89060998161

Зулумян Татевик Ншановна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

E-mail: zulum@mail.ru

Тел.: 89295039904

Арютин Дмитрий Геннадьевич – кандидат медицинских наук, зав. гинекологическим отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана» Департамента здравоохранения г. Москвы, ассистент ФПК МР кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

Адрес: 111020 г. Москва, Госпитальная пл., д. 2.

E-mail: aryutin@mail.ru

Тел.: 89037729538

Мэркадо Гэррера Мария Луиса – ординатор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

E-mail: mlmh26@hotmail.com

Тел.: 89266537416

К 85-летию профессора Ашурбекова Тажидина Рамазановича



Ашурбеков Тажидин Рамазанович родился 5 марта 1937 г. в с. Кочюр Курахского района ДАССР. В 1956 г. окончил Белиджинскую среднюю школу. В 1964 г. окончил лечебный факультет ДГМИ. С 1964 г. по 1966 г. работал судебно-медицинским экспертом Бюро судебно-медицинской экспертизы МЗ РД. С 1966 г. по 1969 г. учился в аспирантуре на кафедре судебной медицины и права 2-го МГМИ им. Н.И. Пирогова. В 1969 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Материалы к применению эмиссионного спектрального анализа при судебно-медицинском исследовании волос и синтетических волокон». С 1969 по 1989 год – ассистент кафедры судебной медицины и права ДГМИ. С 1983 по 1986 год – стажер-исследователь при кафедре судебной медицины и права 2-го МГМИ им. Н.И. Пирогова. За период прохождения докторантуры на базе Института атомной энергии им. И.В. Курчатова и на базе лаборатории радиоспектроскопии Института физической химии АН СССР подготовил диссертацию по теме «Радиационно-индуцированные парамагнитные центры и микроэлементы волос». Успешно защитил докторскую диссертацию по названной теме на закрытом совете по защите диссертаций в Институте фотобиологии АН СССР г. Минска. В 1989 г. ему присвоено звание профессора кафедры судебной медицины ДГМИ. За период преподавательской работы неоднократно проходил курсы повышения квалификации на базе центральных вузов страны. Т.Р. Ашурбековым выполнена большая научная работа. Им опубликованы в центральной и республиканской печати 250 научных

работ по различным проблемам судебной медицины и экспертной практики, судебной психиатрии, судебной психологии, криминалистике, радиационной биофизики, экологии и охраны окружающей среды. Из них 8 рационализаторских предложений, 5 информационных писем, 35 методических разработок для самостоятельной подготовки студентов к занятиям, 5 учебных пособий, 2 монографии и 3 учебника. Учебные пособия и методические разработки внедрены в учебный процесс ДГМУ, на кафедрах уголовного права и криминалистики ДГУ, Института финансов и права, Института стоматологии, филиала Ростовского государственного университета. Т.Р. Ашурбеков оказывает теоретическую и практическую помощь врачам судебно-медицинским экспертам при выполнении сложных экспертиз, читает лекции и проводит практические занятия с ординаторами и курсантами на курсах повышения квалификации. Профессор Т.Р. Ашурбеков пользуется уважением и авторитетом среди студенчества и коллектива ДГМУ. Основные научные труды: Судебная психиатрия (1995); Судебная медицина (в соавт.) (2003); Судебно-медицинская стоматология (в соавт.) (2003); Судебная психиатрия (в соавт.) (2006); Сборник ситуационных задач по судебной медицине (в соавт.) (2007); Методические указания к изучению курса судебной медицины для студентов юридического факультета (в соавт.) (2007); Методические указания к изучению курса судебной психиатрии для студентов юридического факультета (в соавт.) (2008); Судебная медицина в вопросах и ответах (в соавт.) (2008); Судебная психиатрия в вопросах и ответах (в соавт.) (2011); Судебная экспертиза в предварительном следствии (в соавт.) (2012); Юридическая психология: учебник для вузов (2013); Судебная медицина: курс лекций для вузов (2014); Судебная медицина: учебник (2016); Идентификация волос человека и шерсти животных по их химическому составу применительно к производству медицинской и криминалистической экспертизы: монография (2014); Судебная медицина: учебник (в соавт.) (2016); Основы судебной медицины: учебное пособие (в соавт.) (2021); Судебная медицина: учебник (в соавт.) (2021); Криминалистика: учебник для вузов (2021).

Государственные награды и звания: медали «Ветеран труда» (1992); «Заслуженный деятель науки РД» (1993); Почетная грамота Госсовета РД (1997); медаль «За трудовую доблесть» (2007). Включен в энциклопедию «Лучшие люди России» (2010).

Ректорат, редакция журнала «Вестник ДГМА», коллеги поздравляют Ашурбекова Тажидина Рамазановича с юбилеем, желают здоровья, творческих успехов, научных достижений и профессионального долголетия.

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

1. Правила публикации материалов в журнале

1.1. В журнале публикуются статьи научно-практического содержания, обзоры, лекции, клинические наблюдения, информационные материалы, рецензии, дискуссии, письма в редакцию, краткие сообщения, информация о научной, учебной и общественной жизни вуза, поздравления юбиляров. Материал, предлагаемый для публикации, должен являться оригинальным, не опубликованным ранее в других печатных изданиях. Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по следующим научным специальностям: 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 полутоновые 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, требованиям к оформлению и направляют ее на рецензирование специалисту, доктору наук, имеющему наиболее близкую к теме статьи научную специализацию.

Рецензенты уведомляются о том, что присланные им рукописи являются частной собственностью авторов и содержат сведения, не подлежащие разглашению. Рецензентам не разрешается делать копии статей, рецензирование проводится конфиденциально.

Сроки рецензирования определяются ответственным секретарем журнала.

В рецензии должно быть указано: а) соответствует ли содержание статьи ее названию; б) в какой мере статья соответствует современным достижениям в рассматриваемой области науки; в) какова форма подачи материала, соответствует ли она содержанию; г) целесообразно ли опубликование рецензируемой работы; д) каковы главные достоинства и недостатки статьи.

Рецензирование проводится анонимно. Автору статьи предоставляется возможность ознакомиться с текстом рецензии. Нарушение анонимности возможно лишь в случае заявления рецензента о плагиате или фальсификации материала, изложенного в статье.

Если рецензия содержит рекомендации по исправлению и доработке статьи, ответственный секретарь журнала направляет автору текст рецензии с предложением учесть рекомендации при подготовке нового варианта статьи или аргументированно их опровергнуть. Переработанная автором статья повторно направляется на рецензирование.

В случае, когда рецензент не рекомендует статью к публикации, редколлегия может направить статью на переработку с учетом сделанных замечаний, а также направить ее другому рецензенту. Текст отрицательной рецензии направляется автору. Окончательное решение о публикации статьи принимается редколлегией журнала и фиксируется в протоколе заседания редколлегии.

После принятия редколлегией журнала решения о допуске статьи к публикации ответственный секретарь журнала информирует об этом автора и указывает сроки публикации. Текст рецензии направляется автору.

Оригиналы рецензий хранятся в редакции журнала в течение 5 лет.

Подписано в печать 22.03.2022 г. Формат 60x84^{1/8}
Усл.п.л. 11. Тираж 2000 экз. Гарнитура "Arial".
Печать офсетная. Бумага мелованная. Заказ №1194.

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