

ISSN 2226-4396

ВЕСТНИК

Дагестанской государственной медицинской АКАДЕМИИ



ДАГЕСТАНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ОСНОВАНА В 1932 ГОДУ.

2020 № 2(35)

**НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ**

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

Издается с 2011 года
ежеквартально

Территория распространения:

Российская Федерация
Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информтехнологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР)
ПИ № ФС 77-67724

от 10.11.2016 г., в НЭБ (Научной электронной библиотеке) на сайте www.elibrary.ru, в базе данных РИНЦ (Российского индекса научного цитирования) на основании лицензионного договора № 50-02/2012 от 27.02.2012 г.
ISSN 2226-4396

Ответственный секретарь:

Д.А. Шихнебиев, д.м.н., проф.

Зав. редакцией: Н.Т. Рагимова

Научный редактор:

И.Г. Ахмедов, д.м.н., доцент

Ответственный редактор:

С.А. Магомедова, к.м.н., доцент

Ответственный за рекламу:

С.З. Османов

Перевод: С.Ш. Заирбекова**Технические редакторы:**

З.И. Гусейнова, У.С. Алибекова,

З.У. Мусаева

Цена свободная

Тираж: 2000 экз.

Дата выхода в свет: 23.06.2020 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: vestnikdgma@yandex.ru

Web-page: vestnikdgma.ru

**ВЕСТНИК
ДАГЕСТАНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ
МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ, № 2 (35), 2020**

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

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

А.М. АЛИСКАНДИЕВ, д.м.н., проф.

(Махачкала, Россия)

Г.Р. АСКЕРХАНОВ, д.м.н., проф.

(Махачкала, Россия)

Н.И. БРИКО, д.м.н., проф., акад. РАН

(Москва, Россия)

С.А. БУЛГАКОВ, д.м.н., проф.

(Москва, Россия)

Р.М. ГАЗИЕВ, д.м.н., проф.

(Махачкала, Россия)

Х.М. ГАЛИМЗЯНОВ, д.м.н., проф.

(Астрахань, Россия)

В.Н. ГОРОДИН, д.м.н., доцент

(Краснодар, Россия)

К.Г. ГУРЕВИЧ, д.м.н., проф.

(Москва, Россия)

М.Д. ДИБИРОВ, д.м.н., проф.

(Москва, Россия)

О.М. ДРАПКИНА, д.м.н., проф.

(Москва, Россия)

З.М. ЗАЙНУДИНОВ, д.м.н., проф.

(Москва, Россия)

М.Р. ИВАНОВА, д.м.н., проф.

(Нальчик, Россия)

А.М. ИДАРМАЧЕВ, д.м.н., проф.

(Махачкала, Россия)

М.И. ИСМАИЛОВ, д.м.н., проф.

(Махачкала, Россия)

Н.А. КАСУМОВ, д.м.н., проф.

(Баку, Азербайджан)

В.И. КОЗЛОВСКИЙ, д.м.н., проф.

(Витебск, Беларусь)

И.В. МАЕВ, д.м.н., проф., акад. РАН

(Москва, Россия)

С.М. МАМАТОВ, д.м.н., проф.

(Бишкек, Кыргызстан)

С.Н. МАММАЕВ, д.м.н., проф.

(Махачкала, Россия)

А.Т. МАНШАРИПОВА, д.м.н., проф.

(Алматы, Казахстан)

К.А. МАСУЕВ, д.м.н., проф.

(Махачкала, Россия)

Н.Р. МОЛЛАЕВА, д.м.н., доцент

(Махачкала, Россия)

М.С. МУСУРАЛИЕВ, д.м.н., проф.

(Бишкек, Кыргызстан)

Н.С.-М. ОМАРОВ, д.м.н., проф.

(Махачкала, Россия)

Т.О. ОМУРБЕКОВ, д.м.н., проф.

(Бишкек, Кыргызстан)

А.О. ОСМАНОВ, д.м.н., проф.

(Махачкала, Россия)

Л.Я. ПЛАХТИЙ, д.м.н., проф.

(Владикавказ, Россия)

И.М.-К. РАСУЛОВ, д.м.н., доцент

(Махачкала, Россия)

М.З. САИДОВ, д.м.н., проф.

(Махачкала, Россия)

А.А. СПАССКИЙ, д.м.н., проф.

(Москва, Россия)

Ш.Х. СУЛТОНОВ, д.м.н., проф.

(Душанбе, Таджикистан)

А.А. ХАДАРЦЕВ, д.м.н., проф.

(Тула, Россия)

М.А. ХАМИДОВ, д.м.н., проф.

(Махачкала, Россия)

А.Э. ЭСЕДОВА, д.м.н., проф.

(Махачкала, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Г.А. ГАДЖИМИРЗАЕВ, д.м.н., проф.

(Махачкала, Россия)

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

(Москва, Россия)

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

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

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

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

(Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

С.-М.А. ОМАРОВ, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН

(Махачкала, Россия)

Д.Г. 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

НЕВРОЛОГИЯ	
Возможности оказания специализированной помощи детям со спинальными амиотрофиями 2 типа в контексте коррекции функциональных нарушений мышечного аппарата	
М.Р. Шаймурзин	5
ХИРУРГИЯ	
Совершенствование методов лечения синдрома диабетической стопы с критической ишемией нижних конечностей	
Б.З. Хамдамов, А.Б. Хамдамов, А.Х. Джунаидова	10
АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ	
Влияние уровня витамина D на лечение пациенток с бесплодием, ассоциированным с наружным генитальным эндометриозом	
С.Р. Ахмедова, Н.С.-М. Омаров, А.У. Черкесова.....	20
ПЕДИАТРИЯ	
Клинико-регуляторные характеристики полиорганной дисфункции у доношенных детей, перенесших критическое состояние в периоде новорожденности	
А.Н. Малинин, Л.К. Антонова	24
СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ	
Оторванный «завиток» почечного конца стента	
Н.М. Гусниев, М.У. Усманов, С.С. Маллеев.....	28
Гормонально-активный адренокортикальный рак левого надпочечника, осложненный спонтанным разрывом опухоли	
А.А. Лисицын, В.П. Земляной, Л.И. Великанова, З.Р. Шафигуллина.....	30
Клинический случай вторичного амилоидоза почек на фоне ревматоидного артрита	
О.Б. Поселюгина, А.П. Носенко, П.К. Носенко.....	34
В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ	
Диагностика и лечение COVID-19 и атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2	
Н.У.Чамсутдинов, Д.Н.Абдулманапова.....	40
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
Клиническая характеристика и лабораторная диагностика неполиомиелитной энтеровирусной инфекции	
Л.И. Жукова, А.Ф. Шагина, Г.К. Рафеенко.....	62
Прогностические факторы стабильной ишемической болезни сердца	
Д.З. Панахова, С.Н. Маммаев, А.Ш. Хасаев, О.А. Махачев.....	71
ЮБИЛЕЙ	
К 65-летию профессора Масуева Кубатая Аскандаровича.....	77
К 60-летию профессора Чамсутдинова Наби Умматовича.....	78
К 55-летию профессора Абиевой Эльмиры Гаджибалаевны.....	79
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	81

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

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

Published quarterly since 2011

Territory distribution:

Russian Federation

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

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

Executive Secretary:

D. A. Chikhnebiev, MD, prof.

Head of Editorial: N.T. Ragimova

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

Executic editor: S.A. Magomedova, assoc.

Responsible for advertising:

S.Z. Osmanov

Translation: S.Sh. Zairbekova

Technical Editors:

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

Z.U. Musaeva

Price: free

Circulation: 2,000 cop.

Date of publication: 23.06.2020

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, № 2 (35), 2020

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

DEPUTY EDITOR – PROFESSOR N.U. Chamsutdinov

EDITORIAL BOARD

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

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

EDITORIAL COUNCIL

A.A. Abakarov, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)
S.I. Abakarov, MD, Prof. (Moscow, Russia)
A.A. Abdullayev, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)
Z.A. Abusuyeva, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)
R.M.-O. Agayev, MD, Prof. (Baku, Azerbaijan)
S.Sh. Akhmedkhanov, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)
G.D. Akhmedov, MD, Prof. (Moscow, Russia)
B.G. Alekyan, 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)
D.G. Ioseliani, MD, Prof. (Moscow, Russia)
A.M. Khadzibayev, MD, Prof. (Tashkent, Uzbekistan)
M.T. Kudaev, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)
M.M. Magomedov, MD, Prof. (Moscow, Russia)
A.G. Magomedov, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)
O.A. Makhachev, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)
M.Yu. Marzhokhova, MD, Prof. (Nalchik, Russia)
M.N. Medzhidov, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)
R.T. Medzhidov, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)
S.-M.A. Omarov, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)
D.G. Saidbegov, MD, Prof. (Rome, Italy)
M.Sh. Shamkhalova, MD, Prof. (Moscow, Russia)
V.N. Tsarev, MD, Prof. (Moscow, Russia)
S.A. Varzin, MD, Prof. (St. Petersburg, Russia)
N.D. Yushchuk, MD, Prof. (Moscow, Russia)
Ya.Z. Zaidieva, MD, Prof. (Moscow, Russia)

FOUNDER AND PUBLISHER

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

Contents

NEUROLOGY

Possibilities of providing specialized assistance to children with type 2 spinal amyotrophy in the context of the correction of functional disorders of the muscular system

M.R. Shaimurzin..... 5

SURGERY

Improving treatment methods for diabetic foot syndrome with critical lower limb ischemia (analysis of a series of 330 observations)

B.Z. Khamdamov, A.B. Khamdamov, A.Kh. Dzhunaidova..... 10

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Effect of vitamin D levels on the treatment of patients with infertility associated with external genital endometriosis

S.R. Akhmedova, N.S.-M. Omarov, A.U. Cherkesova..... 20

PEDIATRICS

Clinical and regulatory characteristics of multiple organ dysfunction in full-term infants who have undergone a critical condition in the neonatal period

A.N. Malinin, L.K. Antonova 24

CASE STUDY

Torn "curl" of the renal end of the stent

N.M. Gusniev, M.U. Usmanov, S.S. Malleev..... 28

Hormonally active adrenocortical cancer of the left adrenal gland, complicated by a spontaneous rupture of the tumor

A.A. Lisitcyn, V.P. Zemlyanoy, L.I. Velikanova, Z.R. Shafigullina..... 30

Clinical observation of secondary kidney amyloidosis associated with rheumatoid arthritis

O.B. Poselyugina, A.P. Nosenko, P.K. Nosenko..... 34

TO HELP A PRACTITIONER

Diagnosis and treatment of COVID-19 and SARS-CoV-2 atypical pneumonia

N.U. Chamsutdinov, D.N. Abdulmanapova..... 40

LITERATURE REVIEW

Clinical characteristics and laboratory diagnosis of non-poliomyelitic enteroviral infection

L.I. Zhukova, A.F. Shagina, G.K. Rafeenko..... 62

Prognostic factors of stable coronary artery disease

D.Z. Panakhova, S.N. Mammaev, A.Sh. Khasaev, O.A. Makhachev..... 71

JUBILEE

To the 65th anniversary of Professor Masuev Kubatay Askandarovich 77

To the 60th anniversary of Professor Chamsutdinov Nabi Ummatovich 78

To the 55th anniversary of Professor Abieva Elmira Gadzhibalaevna..... 79

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS..... 81

УДК 616.832-009.54-053.8-085

Возможности оказания специализированной помощи детям со спинальными амиотрофиями 2 типа в контексте коррекции функциональных нарушений мышечного аппарата**М.Р. Шаймурзин**

Республиканский клинический центр нейрореабилитации, Донецк, Украина

Резюме

Продолжающийся поиск эффективной, безопасной и доступной терапии спинальной мышечной атрофии (СМА) диктует необходимость комбинаторного подхода в лечении данной патологии с установлением топико-этиологического паттерна миогенного поражения, определением семиотики двигательных нарушений, модификацией методов нейрореабилитации, базирующихся на принципах терапевтической концепции вовлечения наименее задействованных групп мышц для выравнивания функциональных возможностей мышечного аппарата. Целью исследования явилась оптимизация реабилитационных мероприятий, направленных на коррекцию функциональных возможностей мышечного аппарата у детей со СМА 2 типа. Обследовано 54 ребенка со СМА 2 типа, включая 36 мальчиков (66,7 %) и 18 девочек 29 (33,3 %). Способ формирования выборки – систематический. Основную группу составили 35 детей (64,8 %), у которых применялась разработанная методика лечебной физкультуры с элементами stretch-гимнастики, контрольную – 19 детей (35,3 %), которым проводилось ЛФК по общепринятой методике. Средний возраст пациентов составил $5,6 \pm 0,4$ года. Пациенты оценивались по шкалам L. McPeak и RHS с фиксацией результатов в установленные отметки заболевания: «исходные данные» и «2 года». В результате исследования установлено, что в категории «Шкала L. McPeak» наиболее значимые различия обнаружены для показателей «Дистальные отделы в/к» и «Дистальные отделы н/к» в сравниваемых группах (в среднем на 0,8; $P < 0,0001$). В категории «RHS» показатели статистически значимо различались между двумя сравниваемыми группами (в среднем на 3,9; $P < 0,0001$). Таким образом, предложенный комплекс проактивных реабилитационных мероприятий, направленный на коррекцию наименее задействованных в патологический процесс групп мышц, имеет важное значение с точки зрения перспективы модификации клинического течения заболевания и улучшения качества жизни.

Ключевые слова: спинальные мышечные атрофии, стренч-гимнастика, шкалы L. McPeak, RHS.

Possibilities of providing specialized assistance to children with type 2 spinal amyotrophy in the context of the correction of functional disorders of the muscular system**M.R. Shaimurzin**

Republican Clinical Center for Neurorehabilitation, Donetsk, Ukraine

Summary

The ongoing search for effective, safe and affordable therapy for spinal muscular atrophy (SA) dictates the need for a combinatorial approach in the treatment of this pathology with the establishment of a topical and etiological pattern of myogenic lesion, determination of the semiotics of motor disorders, modification of neurorehabilitation methods based on the principles of the therapeutic concept of involving the least involved muscle groups for alignment of the functional capabilities of the muscle apparatus. The aim of the study was to optimize rehabilitation measures aimed at correcting the functional capabilities of the muscular apparatus in children with type 2 SA. 54 children with type 2 SA were examined, including 36 boys (66.7%) and 18 girls 29 (33.3%). The sampling method is systematic. The main group consisted of 35 children (64.8%), who used the developed method of physiotherapy exercises with elements of stretch gymnastics, the control group - 19 children (35.3%), who underwent exercise therapy according to the generally accepted methodology. The average age of the patients was 5.6 ± 0.4 years. Patients evaluated according to the L. McPeak and RHS scales with fixing the results to the established marks of the disease: "baseline data" and "2 years". As a result of the study, it was found that in the "L. McPeak Scale" category, the most significant differences were found for the indicators "Distal I / C" and "Distal I / C" in the compared groups (average 0.8; $P < 0.0001$). In the "RHS" category, the indicators statistically significantly differed between the two compared groups (average 3.9; $P < 0.0001$). Thus, the proposed complex of proactive rehabilitation measures aimed at correcting muscle groups least involved in the pathological process is important from the point of view of the prospect of modifying the clinical course of the disease and improving the quality of life.

Key words: spinal muscular atrophy, stretch gymnastics, L. McPeak scales, RHS.

Введение

Спинальные амиотрофии (спинальные мышечные атрофии (СМА)) представляют группу про-

грессирующих нервно-мышечных заболеваний, характеризующихся дегенерацией альфамотонейронов спинного мозга и каудальных отделов стволовых структур мозга вследствие дефекта гена выживаемости мотонейрона (SMN 1), локализующегося в области 5q11.2-q13.3 [4]. Клинический паттерн всех типов СМА включает симптомокомплекс вялого пареза (миогенная атрофия и сла-

Для корреспонденции:

Шаймурзин Марк Рафисович – кандидат медицинских наук, заведующий дневным стационаром Республиканского клинического центра нейрореабилитации, врач высшей категории по детской неврологии и функциональной диагностике.

Адрес: Украина, ДНР, 83062, Донецк, проспект Ильича, 80-а.

E-mail: mark04031980@mail.ru

Тел.: +380713360673

Статья поступила 24.03.2020 г., принята к печати 20.05.2020 г.

бость), приводящего к стойкому ограничению функции конечностей с вариабельностью диапазона тяжести, фенотипически обусловленного [1, 2]. За последние 10 лет прогрессивные достижения в области генетических технологий заложили основу не только в области пресимптомной диагностики, но и для системной генной терапии [9]. Вместе с тем современное состояние лекарственной терапии СМА характеризует различные стороны данного раздела медицины: плацебо-контролируемые исследования по изучению эффективности и безопасности большинства методик данного лечения не показали достаточную доказательную базу [10]. Учитывая положительные результаты в последних исследованиях, недавно была одобрена и рекомендована терапия антисмысловыми нуклеотидами (торговое название «Спинраза», лекарственное средство зарегистрировано в ряде стран ЕС, России и США) [8, 10, 11]. Однако определенные сложности доставки этого соединения (интратекальное введение), недоработанные подходы организации инфраструктуры в данном направлении в настоящее время ограничивают полноценность мероприятий в этом сегменте [4, 5].

В то же время, с учетом продолжающегося поиска возможных подходов терапии и активного проведения широкомасштабных клинических исследований по оценке безопасности и переносимости генетических препаратов, думается, ожидаемые результаты позволят критически осветить этот многообещающий подход к лечению [3, 12]. Однако, учитывая сложность и многогранность заболевания, более вероятно, путь вперед будет достаточно сложной задачей. Тем не менее, есть основания для осторожного оптимизма. В конечном счете, для преодоления этих проблем в процессе формирования новой терапевтической стратегии спинальных мышечных атрофий, на данном этапе крайне актуален комбинаторный подход. Тому подтверждением является и тот факт, что контроль и активная нейрореабилитация, направленная на предупреждение развития осложнений, определяющих витальный прогноз, необходимы в настоящее время и на данном этапе развития патологического процесса, учитывая сложность и тяжесть заболевания в целом [13].

Анализируя сложившуюся ситуацию, сегодня назрела необходимость пересмотра концептуальной модели ведения детей со СМА, четкой верификации топико-этиологического паттерна миогенного поражения, определения семиотики двигательных нарушений, разработки новых подходов нейрореабилитации, базирующихся на принципах терапевтической концепции вовлечения наименее задействованных групп мышц, направленной на выравнивание функциональных возможностей мышечного аппарата. Это позволит замедлить дальнейшее развитие двигательных нарушений и осложнений, улучшить качество жизни.

Цель исследования: оптимизация реабилитационных мероприятий, направленных на коррекцию функциональных возможностей мышечного аппарата у детей со спинальными мышечными атрофиями 2 типа.

Материал и методы

Изучены результаты обследования и лечения 54 детей со СМА 2 типа на базе Республиканского клинического центра нейрореабилитации (Донецк), в том числе 36 мальчиков (66,7%) и 18 девочек 29 (33,3%). Исследование проведено с добровольного информированного согласия родителей или других законных представителей пациентов.

Критерии включения пациентов в исследование: генетически верифицированная форма проксимальной СМА с аутосомно-рецессивным типом наследования, соответствие клиническому фенотипу СМА промежуточной формы (II) [6].

Критерии исключения: возраст до 5 лет и старше 12 лет, тяжелая сопутствующая соматическая патология, отсутствие молекулярно-генетического обследования или генетически не верифицированная проксимальная форма СМА с аутосомно-рецессивным типом наследования, пациенты со СМА Верднга-Гоффмана (I), СМА Кугельберга-Веландера III типа, СМА IV типа.

В зависимости от проведенной терапии были сформированы 2 группы. Основную группу составили 35 детей (64,8 %), которым проводилась лечебная физкультура с элементами стретч-гимнастики и массаж, по разработанной методике вовлечения наименее задействованных групп мышц (с этой методикой лечения предварительно были ознакомлены родители детей и получено от них добровольное информированное согласие). Группу сравнения составили 19 детей (35,3%), которым проводился массаж и ЛФК по общепринятой методике. Средний возраст пациентов на начало исследования составил $5,6 \pm 0,4$ года

Пациенты основной группы и группы сравнения прошли тестирование по международной шкале определения мышечной силы по L. McPeak и шкале оценки функциональных возможностей Хаммерсмит (RHS) [7]. Контрольная оценка данных физикального исследования фиксировалась в установленные временные отметки заболевания («исходные данные», «2 года»).

У детей основной группы в лечебном комплексе использовалась лечебная физкультура с элементами stretch-гимнастики, направленная на усиление обменных процессов в менее пораженных мышцах. В основе комплекса упражнений стретч-гимнастикой лежал миостатический рефлекс, способствующий тому, что в насильственно растянутой мышце происходило сокращение мышечных волокон и их активизация [13]. Данный вид гимнастики представлял собой упражнения с нагрузкой, при которых инструктор ЛФК оказывал дозированное сопротивление движениям больного. При этом интенсивность выполнения упражнения по амплитуде движения была максимальной, по степени напряжения мышцы – близка к максимальной; длительность удержания напряжения составляла 10 секунд, длительность интервалов отдыха – 5-7 секунд, количество повторений – 5 раз. В комплекс упражнений включались следующие группы мышц: подъязычная группа мышц, передняя и боковая

прямые мышцы, верхняя и нижняя косые мышцы, разгибатели головы и шейного отдела позвоночника, ротаторы позвоночника, лестничные мышцы, трапециевидная мышца, мышца, грудинно-ключичнососцевидная мышца, сгибатели и разгибатели пальцев и кисти, передняя большеберцовая мышца. На протяжении каждого упражнения нагружалась какая-то одна мышца, а чаще – группа мышц, которые находились в состоянии относительной гипотонии. Курс стренч-гимнастики составлял 14 дней, во время проведения занятий родителей и ребенка обучали индивидуальным занятиям с целью их проведения на дому. После выписки из стационара занятия проводились курсами по 10 дней с 10-дневным перерывом. У детей старшего возраста проводилась ЛФ с элементами аутоиммобилизации. Для усиления терапевтического эффекта проводился специальный, дифференцированный массаж с акцентом на разработку сохранных мышц конечностей и втиранием трофических мазей с содержанием актовегина, хондроитинсульфатов.

Статистическая обработка материала проведена с использованием программы Биостат. Численные данные представлены через среднее арифметическое и стандартное (среднеквадратичное) отклонение. Для оценки статистической значимости межгруппового различия использован t-критерий Стьюдента. Критическим считался уровень статистической значимости $p=0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Для более точной верификации топико-этиологического паттерна миогенного поражения и уточнения семиотики двигательных нарушений и последующей оценки эффективности разработанной терапевтической концепции выравнивания функциональных возможностей мышечного аппарата у детей основной группы и группы сравнения производилась оценка мышечной силы по международной шкале L. McPeak и уровень функциональных возможностей по шкале RHS (табл. 1-2).

Таблица 1

Сравнение двух групп переменной «Группа» по количественным показателям категории «Шкала L. McPeak» и «RHS» в период «Исходные данные»

Показатель	Группа (M±s)		p
	Основная (n=35)	Контрольная (n=19)	
Бальная оценка функциональных возможностей по шкале RHS	15,25 ± 0,81	15,36 ± 0,74	0,9923
Шкала L. McPeak			
Дистальные отделы в/к	3,71 ± 0,58	3,73 ± 0,52	0,7685
Проксимальные отделы в/к	1,98 ± 0,8	2,17 ± 0,83	0,3039
Дистальные отделы н/к	2,63 ± 0,72	2,77 ± 0,63	0,2608
Проксимальные отделы н/к	1,38 ± 0,49	1,53 ± 0,51	0,176

Примечание: н/к – нижние конечности; в/к – верхние конечности.

На основании таблицы 1 можно сделать вывод о том, что в категории «Шкала L. McPeak» все показатели статистически значимо не различаются между двумя сравниваемыми группами. Наиболее однородные распределения между двумя группами

наблюдаются по показателям категории «Шкала L. McPeak»: «дистальные отделы н/к», «проксимальные отделы в/к» и «дистальные отделы в/к» ($p=0,2608$).

Таблица 2

Сравнение двух групп переменной «Группа» по количественным показателям категории «Шкала L. McPeak» в период «2 года»

Показатель	Надгруппы Фенотипический вариант спинальной мышечной атрофии	Группа (M±s)		p
		Основная	Контрольная	
Шкала RHS	СМА 2 типа	13,02 ± 0,28	8,14 ± 0,36	0,019
Шкала L. McPeak				
Дистальные отделы в/к	СМА 2 типа	3,58 ± 0,50	2,64 ± 0,50	0,0018
Проксимальные отделы в/к	СМА 2 типа	1,02 ± 0,16	0,93 ± 0,27	0,9866
Дистальные отделы н/к	СМА 2 типа	2,92 ± 0,36	1,07 ± 0,00	0,0004
Проксимальные отделы н/к	СМА 2 типа	0,65 ± 0,48	0,43 ± 0,51	0,8094

Примечание: н/к – нижние конечности; в/к – верхние конечности

На основании табл.2 можно сделать вывод о том, что в категории «Шкала L. McPeak» 2 из 4 показателей статистически значимо различаются

между двумя сравниваемыми группами. Наиболее значимые различия обнаружены по показателю «Дистальные отделы в/к» в основной группе по от-

ношению к контрольной группе ($p=0,0004$), менее – по показателю «Дистальные отделы н/к» в основной группе по отношению к контрольной группе ($p=0,0004$). Внутри группы «СМА 2 типа» в категории «RHS» показатели статистически значимо различаются между двумя сравниваемыми группами ($p=0,019$).

Полученные результаты исследований позволили констатировать эффективность модифицированной терапевтической стратегии оказания помощи пациентам со СМА 2 типа. Уточнение отдельных аспектов саногенеза, тщательная оценка миогенного паттерна поражения с учетом фенотипических особенностей, подтвержденных цифровыми данными валидизированных международных оценочных шкал мышечной силы и функционального уровня, является основой для разработки и внедрения в реабилитационный процесс эффективных методов лечения, направленных на улучшение двигательных функций.

Заключение

Таким образом, персонифицированный подход к ранней диагностике топико-этиологического паттерна миогенного поражения и двигательных нарушений с последующим выходом на комплекс проактивных реабилитационных мероприятий, направленных на разработку наименее задействованных в патологический процесс групп мышц с целью выравнивания функциональных возможностей, представляет важное значение для пациентов с точки зрения перспективы изменения клинического течения заболевания, предупреждения и минимизации осложнений, улучшения качества жизни.

Литература

1. Забненкова В.В., Дадали Е.Л., Поляков А.В. Проксимальная спинальная мышечная атрофия типов I–IV: особенности молекулярно-генетической диагностики // *Нервно-мышечные болезни*. 2013. № 3. С. 27-31.
2. Побединская А.И., Буянова Г.В., Масленникова Н.В., Смирнов Д.С. Спинальные мышечные атрофии детского возраста // *Педиатрический вестник Южного Урала*. 2015. № 2. С. 79-82.
3. Darras B.T., Mammas I.N., Spandidos D.A. Spinal muscular atrophy, pediatric virology and gene therapy: A challenge of modern weakness and hope // *Exp. Ther. Med*. 2018. V. 15 (4). P. 3671-3672.
4. Dubowitz V. Spinal Muscular Atrophy Revisited // *Neuromuscul. Disord*. 2019. V. 29 (6). P. 413-414.
5. Finkel R.S., Farwell W. Therapy for Spinal Muscular Atrophy // *N. Engl. J. Med*. 2018. V. 378(5). P. 487-488.
6. Kaufmann P., McDermott M.P., Darras B.T. et al. Prospective cohort study of spinal muscular atrophy types 2 and 3 // *Neurology*. 2012. V. 79. P. 1889-1897.
7. Krosschell K.J., Maczulski J.A., Crawford T.O. et al. A modified Hammersmith functional motor scale for use in multi-center research on spinal muscular atrophy // *Neuromuscular Disorders*. 2006. V. 16 (7). P. 417-426.

8. Mendel J.R., Al-Zaidy S., Shell R. et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy // *N. Engl. J. Med*. 2017. V. 16 (7). P. 513-522.
9. Ross L.F., Kwon J.M. Spinal Muscular Atrophy: Past, Present, and Future // *Neoreviews*. 2019. V. 20 (8). e437-e451.
10. Serra-Juhe C., Eduardo F. Tizzano E.F. Perspectives in genetic counseling for spinal muscular atrophy in the new therapeutic era: early pre-symptomatic intervention and test in minors // *European Journal of Human Genetics*. 2019. V. 27. P. 1774–1782.
11. Singh N.N., Lee B.M., Christine J. et al. Mechanistic principles of antisense targets for the treatment of spinal muscular atrophy // *Future Med Chem*. 2015. V. 7 (13). P. 1793-808.
12. Srivastava G., Srivastava P. Spinal muscular dystrophy - a revisit of the diagnosis and treatment modalities // *Int. J. Neurosci*. 201. N 4. P. 1-16.
13. Vaidya S., Boes S. Measuring quality of life in children with spinal muscular atrophy: a systematic literature review // *Qual. Life Res*. 2018. V. 27 (12). P. 3087-3094.

References

1. Zabnenkova V.V., Dadali Ye.L., Polyakov A.V. Proksimal'naya spinal'naya myshechnaya atrofija tipov I–IV: osobennosti molekulyarno-geneticheskoy diagnostiki [Proximal spinal muscular atrophy of types I – IV: features of molecular genetic diagnosis] // *Nervno-myshechnyye bolezni*. 2013. № 3. S. 27-31.
2. Pobedinskaya A.I., Buyanova G.V., Maslennikova N.V., Smirnov D.S. Spinal'nyye myshechnyye atrofii detskogo vozrasta [Spinal muscular atrophy of childhood] // *Pediatricheskij vestnik Yuzhnogo Urala*. 2015. № 2. S. 79-82.
3. Darras B.T., Mammas I.N., Spandidos D.A. Spinal muscular atrophy, pediatric virology and gene therapy: A challenge of modern weakness and hope // *Exp. Ther. Med*. 2018. V. 15 (4). P. 3671-3672.
4. Dubowitz V. Spinal Muscular Atrophy Revisited // *Neuromuscul. Disord*. 2019. V. 29 (6). P. 413-414.
5. Finkel R.S., Farwell W. Therapy for Spinal Muscular Atrophy // *N. Engl. J. Med*. 2018. V. 378(5). P. 487-488.
6. Kaufmann P., McDermott M.P., Darras B.T. et al. Prospective cohort study of spinal muscular atrophy types 2 and 3 // *Neurology*. 2012. V. 79. P. 1889-1897.
7. Krosschell K.J., Maczulski J.A., Crawford T.O. et al. A modified Hammersmith functional motor scale for use in multi-center research on spinal muscular atrophy // *Neuromuscular Disorders*. 2006. V. 16 (7). P. 417-426.
8. Mendel J.R., Al-Zaidy S., Shell R. et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy // *N. Engl. J. Med*. 2017. V. 16 (7). P. 513-522.
9. Ross L.F., Kwon J.M. Spinal Muscular Atrophy: Past, Present, and Future // *Neoreviews*. 2019. V. 20 (8). e437-e451.
10. Serra-Juhe C., Eduardo F. Tizzano E.F. Perspectives in genetic counseling for spinal muscular atrophy in the new therapeutic era: early pre-symptomatic intervention and test in minors // *European Journal of Human Genetics*. 2019. V. 27. P. 1774–1782.
11. Singh N.N., Lee B.M., Christine J. et al. Mechanistic principles of antisense targets for the treatment of spinal muscular atrophy // *Future Med Chem*. 2015. V. 7 (13). P. 1793-808.

12. Srivastava G., Srivastava P. Spinal muscular dystrophy - a revisit of the diagnosis and treatment modalities // Int. J. Neuroscience. 201. N 4. P. 1-16.

13. Vaidya S., Boes S. Measuring quality of life in children with spinal muscular atrophy: a systematic literature review // Qual. Life Res. 2018. V. 27 (12). P. 3087-3094.

УДК 616.13:616.379-008.64-089. 873

Совершенствование методов лечения синдрома диабетической стопы с критической ишемией нижних конечностей (анализ серии из 330 наблюдений)**Б.З. Хамдамов, А.Б. Хамдамов, А.Х. Джунаидова**

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сина, Узбекистан

Резюме

Сравнительный анализ результатов комплексного лечения 330 больных показал, что при выборе тактики лечения синдрома диабетической стопы с признаками критической ишемии нижних конечностей следует отдавать предпочтение комплексному воздействию на все звенья патологического процесса (инфекция, воспалительная реакция, критическое снижение кровообращения), которое будет способствовать достоверному опережению сроков очищения раны от инфекции, сроков рассасывания инфильтрата вокруг раны, насыщения кислородом тканей, появления грануляции и эпителизации. Для этого целесообразным является одновременное совмещение применения внутриартериальных вливаний оксигенированных перфторуглеродов (перфторан) и местной лазерной фотодинамической терапии, которое приводит к сокращению сроков стационарного лечения с $23,5 \pm 3,5$ до $14,5 \pm 1,5$ койко-дней и достоверному уменьшению числа вынужденных высоких ампутаций нижних конечностей с 35,9% до 6,25%, а также количества летальных исходов – с 14,11% до 2,5% случаев.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, критическая ишемия, перфторуглероды, лазерная фотодинамическая терапия.

Improving treatment methods for diabetic foot syndrome with critical lower limb ischemia (analysis of a series of 330 observations)**B.Z. Khamdamov, A.B. Khamdamov, A.Kh. Dzhunaidova**

Bukhara State Medical Institute by Abu Ali Ibn Sina, Uzbekistan

Summary

Relative examination of the outcomes of ultimate cure of 330 patients showed that when choosing a treatment strategy for diabetic foot syndrome with signs of critical lower limb ischemia, attention must be contributed to intricate consequence on each links of the pathological process (infection, inflammatory reaction, critical decrease in blood loss), which will contribute to a reliable advance of the terms of cleaning the wound from infection, the terms of resorption of infiltrate around the wound, oxygen saturation of tissues, the appearance of granulation and epithelization. Because of this aid, it is suggestible to simultaneously mix the use of intra-arterial infusions of oxygenated perfluorocarbons (Perftoran) and local laser photodynamic therapy, that paws the way to the fall in duration of inpatient treatment from 23.5 ± 3.5 to 14.5 ± 1.5 bed days and a significant decline in the high amputation, which are forced to be done, of lower extremities from 35,9% to 6.25%, as well as the number of deaths from 14.11% to 2.5% of cases.

Key words: diabetic foot syndrome, critical ischemia, Perfluorocarbons, laser photodynamic therapy.

Введение

Современная хирургия располагает многими способами лечения синдрома диабетической стопы (СДС). Предложены различные инновационные подходы к лечению, увеличилось число высококвалифицированных специалистов, занимающихся уходом за стопой, доступны современные антибиотики и средства местного лечения, лечебные повязки, рентгенэндоваскулярные вмешательства [4, 5, 6, 16, 19]. Однако, несмотря на все достижения, количество ампутаций при диабете растёт. Каждый час в мире 55 больных диабетом теряют нижнюю конечность, а в экономически развитых странах этот показатель варьирует от 13,7 до 32,3 на 100 тыс. населения, что в свою очередь сопровождается

ся высоким уровнем смертности, затратами на лечение и реабилитацию [12, 14, 18].

Гнойно-некротический процесс на фоне сахарного диабета зачастую сопровождается критической ишемией нижней конечности (КИНК), синдромом системной воспалительной реакции (ССВР), ухудшением иммунного статуса больного и полиорганной недостаточностью, что в свою очередь приводит к неблагоприятному исходу как течения раневого процесса, так и самого заболевания [3, 11, 14, 15, 18, 20].

Несмотря на многочисленные попытки комплексного лечения больных синдромом диабетической стопы при критической ишемии нижних конечностей, усовершенствования методов оперативного лечения, исход заболевания в большинстве случаев мрачен: больные теряют конечность [8, 9, 10], послеоперационные гнойно-некротические осложнения и летальность возрастают, а выжившие больные считаются успехом хирургов [3, 15, 17].

Основной концепцией лечения гнойных ран, по мнению многих исследователей последних лет, является патогенетический подход [1, 7, 18].

С развитием науки и техники при лечении гнойно-воспалительных заболеваний (ГВЗ), в пато-

Для корреспонденции:

Хамдамов Бахтиёр Зарифович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской и госпитальной хирургии, урологии Бухарского медицинского института.

E-mail: dr.hamdamov@mail.ru

Тел.: +998914100097.

Статья поступила 16.02.2020 г., принята к печати 19.05.2020 г.

генезе которых лежит местная гипоксия тканей на фоне критической ишемии, начали использоваться комбинированные методы лечения с применением препаратов группы перфторуглеродов (перфторан) [1, 2, 3]. Перфторан – субмикронная эмульсия с газотранспортными свойствами, содержащая 10об% перфторорганических соединений (ПФОС). Они являются химически инертными соединениями, не подвергающимися метаболическим превращениям в организме человека и животных [1, 2]. Основными газотранспортными компонентами перфторана являются Перфтордекалин и Перфторметилциклогексилперидин. Перфторан многократно увеличивает газообмен, при этом его кислородная ёмкость в несколько раз выше, чем у других кровезаменителей.

Исследователями доказано, что перфторуглероды, растворяясь в мембране эритроцитов, делают их более эластичными и легко деформируемыми, что также уменьшает вязкость крови. Повышение эластичности и деформируемости мембраны эритроцитов улучшает их прохождение через капилляры, а, следовательно, и доставку кислорода тканям. Обладая дезагрегационным действием на тромбоциты, перфторан разрушает тромбоцитарные агрегаты, то есть способствует реканализации сосудистого русла [1, 2].

За последние десятилетия появились исследования, в которых излагаются мнения о получении достаточно хороших результатов лечения критической ишемии нижних конечностей с помощью применения перфторуглеродов, но при этом в доступной литературе нет информации о применении перфторуглеродов в лечении СДС с КИНК. Мало информации о методах и оптимальных способах их применения, а также нет научно обоснованных работ, которые направлены на изучение течения раневого процесса в динамике при использовании перфторуглеродов.

Также до конца нерешенной проблемой остаётся местное лечение раневой инфекции и резистентности патогенных микроорганизмов к антибактериальной терапии. Ежегодно выходит множество публикаций, посвященных лечению гнойных ран. Однако попытки решения вышеуказанной проблематики не увенчались ещё полным успехом, при котором можно было бы предложить оптимальный метод лечения раневой инфекции.

Лазерная фотодинамическая терапия (ЛФДТ) является одним из самых перспективных методов лечения пациентов с гнойно-некротическими заболеваниями [7]. По мнению ряда авторов – это направление является ведущим, которое требует тщательного и дальнейшего развития [13, 17]. В последние годы появились научные публикации, посвященные применению ЛФДТ для лечения гнойных ран, в которых отмечены преимущества ЛФДТ по сравнению с традиционной терапией, в частности выраженный антибактериальный и противовоспалительный эффект. Нужно подчеркнуть, что эффективность ЛФДТ не зависит от спектра чувствительности микроорганизмов к антибиотикам, она является губительной даже для антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов [12]. Использование ЛФДТ не приводит к появлению устойчивости микробов к данной процедуре, а самое главное – метод имеет локальный характер

действия на микроорганизмы, ограничиваясь зоной лазерного облучения сенсibilизированных тканей, что позволяет избегать побочных эффектов, наблюдаемых при применении традиционных методов лечения хирургической инфекции [17]. Одним из основных положительных сторон этого метода является простота его использования, не требующая задействования больших материальных и физических затрат.

Нужно подчеркнуть, что применение вышеуказанных методик лечения в изолированном виде не сможет привести к желаемому эффекту, а комплексное их применение могло бы значительно улучшить результаты лечения больных синдромом диабетической стопы с критической ишемией нижних конечностей.

Все вышеуказанное определяет актуальность разработки патогенетически обоснованных методов лечения, которые, действуя на все звенья патологического процесса (инфекция, воспалительная реакция, критическое снижение кровообращения), могли бы способствовать улучшению результатов лечения у больных синдромом диабетической стопы с признаками критической ишемии нижних конечностей.

Цель исследования: сравнительный анализ эффективности различных схем комплексного лечения синдрома диабетической стопы с критической ишемией нижних конечностей.

Материал и методы

Проанализированы результаты хирургического лечения 330 больных гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей на фоне сахарного диабета и критической ишемией, пролеченных в отделении гнойной хирургии Бухарского многопрофильного медицинского центра за период с 2011 по 2019 год. В соответствии с задачами исследования, все больные разделены на 4 группы: I – контрольная, II, III и IV – основные. Из 330 больных 227 (68,78%) были лицами мужского и 103 (31,22%) женского пола. Большинство больных были в возрасте от 42 до 78 лет, при этом медиана возраста составила 63 года.

Первую (контрольную) группу составили 85 больных синдромом диабетической стопы с признаками критической ишемии конечности, которые получали антибактериальную, инфузионную и дезинтоксикационную терапию, препараты, улучшающие микроциркуляцию – ангиопротекторы, коррекцию уровня гликемии, а также проводилось симптоматическое лечение сопутствующих заболеваний. При хирургической обработке гнойно-некротического очага обеспечивался широкий доступ, производилось его адекватное дренирование, удаление некротизированных тканей, поддерживающих инфекцию. При глубоких флегмонах надпяточного пространства нами выполнялось иссечение всех соединительнотканых структур, фасций, утолщенного перемизия, инфицированных сухожилий, вплоть до ахиллового сухожилия, также выполнялись атипичные гильотинные ампутации стопы в пределах здоровых тканей. После выполнения основных принципов хирургического лечения проводилось местное наложение повязок с водорастворимой мазью офломелид.

Во II группу вошли 82 больных, которым, помимо традиционных мероприятий, проводимых как для пациентов контрольной группы (антибактериальная терапия, антикоагулянты, местное лечение мазью на водорастворимой ПЭГ основе офломелида), с целью улучшения кислородного насыщения тканей поврежденной конечности проводилась катетеризация бедренной артерии для длительных внутриартериальных вливаний перфторана (регистрационный номер Б-250-9502414, дата регистрации РУз 17.01.2014 год).

В III группу вошли 83 больных, которым, помимо вышеуказанных комплексных лечебных процедур, применялась локальная лазерная фотодинамическая терапия (ЛФДТ) раневой поверхности. Способ подразумевал следующее: на раневую поверхность после промывания ее антисептическими растворами и высушивания накладывали фотосенсибилизатор – 0,05% раствор метиленового синего, – относящийся к группе фенотиозинов (катионные азины) с максимумом абсорбции λ_{max} (нм) – 668_{нм} с экспозицией 2-3 минуты. Далее проводилось облучение раневой поверхности лазерным излучением с помощью аппарата АЛТ-Восток модель 03. Расстояние от торца световода до раневой поверхности составляло 1,5-5,0 см при отсутствии теплового дискомфорта у пациента. Экспозиция составляла в первой фазе течения раневого процесса 10 минут, во второй фазе – 5 минут.

В IV группу вошли 80 больных, которым производилась катетеризация бедренной артерии для длительных внутриартериальных вливаний оксигенированного перфторана, а также местное лечение дополнялось проведением лазерной фотодинамической терапии (ЛФДТ), то есть проводилось совмещение обеих методов лечения, примененных в II и III группах.

Всем пациентам проводилось комплексное обследование, включающее клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования, исследование артериального русла нижних конечностей (доплерография, ангиография), микробиологические исследования раневого экссудата. Эффективность кислородного насыщения тканей оценивалась определением $TcPO_2$ ткани раны с помощью транскутанного оксигеметра TCM 2. Нормальными показателями являлись величины 45,5±0,50 мм рт.ст. Всем обследованным больным проводили бактериологическое исследование раневого экссудата. Общее состояние больных при поступлении было среднетяжелое или тяжелое.

Большинство больных поступили к нам в сроки от 7 до 20 суток после начала заболевания и в I фазе течения раневого процесса.

Оценку динамики общих и местных проявлений раневого процесса осуществляли по субъективным критериям (характер раневого отделяемого, рассасывание инфильтрата, уменьшение мест-

ного отека, гиперемии окружающих рану тканей, особенности развития грануляционной ткани и эпителизации) и объективным показателям интоксикации организма (температура тела, лейкоцитоз, лейкоцитарный индекс интоксикации). Математическая обработка полученных результатов проводилась методами вариационной статистики. Численные непрерывные данные представлены через среднее арифметическое и стандартную ошибку. Статистическая значимость межгрупповых различий численных непрерывных данных определялась с помощью критерия Стьюдента. В иных случаях использовали непараметрические статистические критерии. Расчеты производились в программной среде электронных таблиц Microsoft Excel - 2017 с использованием встроенных функций вариационной статистики. Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Из 85 пациентов контрольной группы у большинства было выявлено одно или более сопутствующих заболеваний: ишемическая болезнь сердца – у 21, постинфарктный кардиосклероз – у 17, артериальная гипертензия – у 19, у 7% из них в анамнезе имелось острое нарушение мозгового кровообращения. Диабетическая ретинопатия и нефропатия, выявлены у 25,5% больных. Пациентам до и в процессе лечения определяли парциальное напряжение кислорода тканей вокруг раневой поверхности.

При бактериологическом исследовании было выявлено, что основными возбудителями, которые составляли микробный пейзаж ран, являлись: *S.aureus*, *S.epidermidis*, *P.aeruginosa*, представители семейства Enterobacteriaceae - *Klebsiella* spp, *Proteus* spp, *Enterobacter* spp, семейства Bacillaceae (анаэробы) и грибы рода *Candida*.

Следует отметить, что в большинстве случаев микрофлора гнойных ран была представлена микробными ассоциациями. Все они обладали поливалентной резистентностью ко многим антибактериальным препаратам. В обеих исследуемых группах пациентов до начала лечения были выявлены высокие уровни бактериальной обсемененности ран (10^9 - 10^{10} КОЕ/мл).

После начала лечения загрязненность раневой поверхности микроорганизмами составила 10^5 мт/г, на следующие сутки она возросла до 10^{7-8} мт/г, к 6-7 суткам комплексного лечения у этих больных степень микробной обсемененности стала достоверно снижаться и составляла в среднем 10^{5-6} мт/г, и лишь к 12-14 суткам лечения она стала ниже критического уровня и составила 10^3 микробных тел на 1 г ткани (рис. 1).

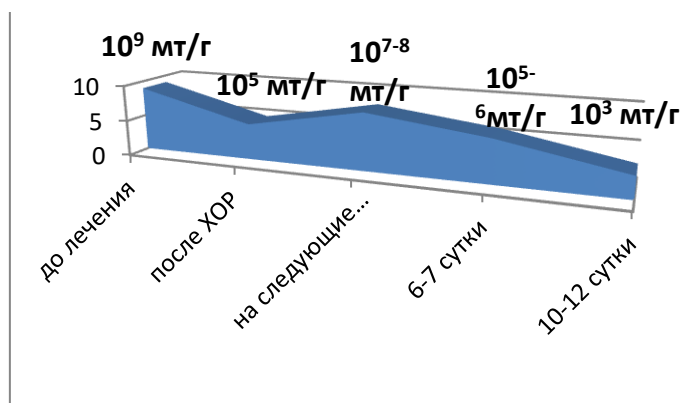


Рис. 1. Динамика микробной обсемененности у больных I группы

Изученные показатели интоксикации организма показали, что в первые сутки лечения температура тела у больных в среднем была равна $38,7 \pm 1,1^\circ\text{C}$. Содержание лейкоцитов в крови при этом составило в среднем $12,5 \pm 2,7 \times 10^9/\text{л}$. Объем средних молекул (МСМ) в среднем был равен $0,185 \pm 0,015$ ед. Отмечалось увеличение показателей лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до $4,2 \pm 1,3$ и $42,4 \pm 2,1$ соответственно. К 3 суткам отмечалась умеренная тенденция к снижению температуры тела (от $38,7 \pm 1,1^\circ\text{C}$ до $37,8 \pm 0,5^\circ\text{C}$), при этом содержание лейкоцитов (L) в крови снизилось в среднем до $8 \pm 0,5 \times 10^9/\text{л}$. Содержание молекул средних масс снизилось до

$0,164 \pm 0,019$ ед. ЛИИ уменьшился к третьим суткам от $4,2 \pm 1,3$ до $2,9 \pm 0,16$ ед, при этом СОЭ снизилась в среднем до $38,6 \pm 2,2$ мм/ч. К пятым суткам лечения у обследованных больных контрольной группы сохранялся незначительный субфебрилитет ($37,5 \pm 0,4^\circ\text{C}$).

К данному сроку лечения сформировалась картина постепенной нормализации показателей интоксикации организма: L, МСМ, ЛИИ и СОЭ. К 7-9 суткам лечения эти показатели, хотя и имели тенденцию к дальнейшему снижению, однако были выше нормы (табл. 1). Так, к 12-14 суткам лечения все анализируемые показатели интоксикации, кроме СОЭ, нормализовались.

Таблица 1

Динамика показателей интоксикации у больных контрольной группы (n=85)

Показатели	Сутки от начала лечения				
	1-е (день поступления)	3-е	5-е	7-9-е	10-12-е
Температура тела	$38,7 \pm 1,1$	$37,8 \pm 0,4^*$	$37,5 \pm 0,4^*$	$37,1 \pm 0,5^*$	$36,5 \pm 0,3^*$
Лейкоциты крови	$12,5 \pm 2,7$	$10,0 \pm 0,5^*$	$9,2 \pm 0,6^*$	$9,1 \pm 0,3^*$	$7,5 \pm 0,5^*$
Объем средних молекул, ед.	$0,185 \pm 0,015$	$0,165 \pm 0,018$	$0,152 \pm 0,015$	$0,132 \pm 0,012$	$0,102 \pm 0,014$
Лейкоцитарный индекс интоксикации, ед.	$4,2 \pm 1,3$	$2,9 \pm 0,16^*$	$1,9 \pm 0,14^*$	$1,7 \pm 0,14^*$	$1,2 \pm 0,11^*$
СОЭ мм/ч	$42,4 \pm 2,1$	$38,6 \pm 2,2^*$	$32,3 \pm 2,4^*$	$26,4 \pm 1,8^*$	$24,4 \pm 1,2^*$

Результаты исследований динамики кислородного насыщения тканей TcPO_2 показали, что у больных контрольной группы в день поступления исходный уровень TcPO_2 был равен $19,5 \pm 2,5$ мм.рт.ст. На фоне проводимой традиционной терапии к 3 суткам TcPO_2 возросло до $25,5 \pm 2,5$ мм.рт.ст, к 5 суткам оно составило $27,5 \pm 3,5$ мм.рт.ст. К 7-9 суткам лечения

TcPO_2 достигало величин, равных $29,5 \pm 1,5$ мм.рт.ст. К 10 суткам насыщение кислородом тканей раны составляло $30,5 \pm 2,5$ мм.рт.ст. Даже к 12-14 суткам лечения TcPO_2 тканей раны все ещё находилось ниже нормальных величин и составляло $32,5 \pm 2,5$ мм.рт.ст, то есть клеточное насыщение TcPO_2 было достоверно ниже нормальных величин (табл. 2).

Таблица 2

Динамика показателей TcPO_2 тканей вокруг раны у обследуемых больных контрольной группы

Показатели	Сутки						
	День поступления	1-е	3-е	5-е	7-9-е	10-е	12-14-е
TcPO_2 у больных I группы	$19,5 \pm 2,5$	$21,5 \pm 2,5$	$25,5 \pm 3,5$	$27,5 \pm 2,5$	$29,5 \pm 1,5$	$30,5 \pm 2,2$	$32,5 \pm 2,5$

Примечание: * $P < 0,05$ – достоверность по отношению к предыдущим суткам лечения, TcPO_2 – кислородное насыщение тканей.

При этом у больных контрольной группы очищение раны от инфекции происходило в среднем к $12,0 \pm 1,5$ суткам. К 7-9-м суткам отмечалось рассасывание инфильтрата вокруг раны. Начало появления грануляций при этом отмечено к 12-14 суткам, а начало эпителизации лишь к 19-22 суткам

лечения. При этом продолжительность стационарного лечения составила $23,5 \pm 3,5$ койко-дней.

На фоне проводимых мероприятий у 21 (35,9%) пациента первой группы были выявлены признаки резкого ухудшения течения раневого процесса и критической ишемии, по причине которых у 17 (20%) больных по жизненным показаниям была выполнена

миопластическая ампутация на уровне верхней трети голени, а в 9 (10,5%) случаях из-за вовлечения в патологический процесс голени, а также атеросклеротической окклюзии бедренной и подвздошных артерий были выполнены вынужденные высокие ампутации на уровне верхней трети бедра. У 7 (8,23%) больных, которым были выполнены малые хирургические операции на стопе, было отмечено ухудшение течения сопутствующих заболеваний, что привело к развитию острого нарушения сердечно-сосудистой деятельности у 3 больных, синдрому системной воспалительной реакции с развитием септического шока у 2 больных и почечной недостаточности на фоне диабетической нефропатии у 2 больных с летальным исходом. Летальность у пациентов, которым были выполнены высокие ампутации на уровне бедра и голени, составила 5 (19,23%) случаев. На фоне общей интубационной анестезии у 2 больных отмечалась неуправляемая гипотония с глубокими нарушениями жизненно важных функций организма, у 2 больных отмечалась тромбоэмболия легочной артерии и у одного больного отмечалось нарастание признаков органических дисфункций, которое закончилось летальным исходом. Общая ле-

тальность в данной группе составила 12 (14,11%) случаев.

Как было выше отмечено, II основную группу представляли 82 больных, которым были выполнены катетеризация бедренной артерии с целью проведения длительных внутриартериальных перфузий оксигенированного перфторана для улучшения кислородного насыщения тканей поврежденной конечности. Больным II группы были выполнены те же объемы хирургических операций, что и у больных I (контрольной) группы.

Характер видового состава микрофлоры ран был идентичным показателям контрольной группы больных, при этом исходный уровень микробной обсемененности ран, как и у больных контрольной группы, составлял 10^{9-10} мт/г. После хирургической обработки раны и начала внутриартериальной перфузии оксигенированного перфторана отмечалось достоверное снижение микробной обсемененности ран, и к 3 суткам лечения она составляла в среднем 10^{5-6} мт/г, а к 4-5 суткам лечения микробная контаминация в ране в среднем снижалась до 10^3 микробных тел на 1 г ткани и ниже (рис. 2).

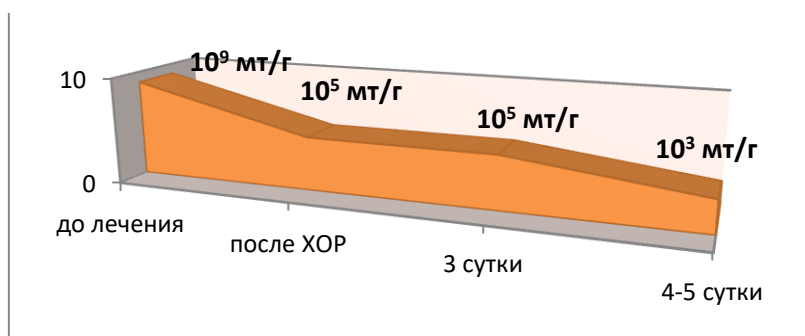


Рис. 2. Динамика микробной обсемененности в процессе лечения у больных II группы
Примечание: ХОР – хирургическая обработка раны

Изучение показателей интоксикации организма у больных II группы в динамике комплексного лечения выявило, что уже к 3 суткам лечения температура тела снижалась от $39 \pm 1,2^\circ\text{C}$ до $37,5 \pm 0,5^\circ\text{C}$, содержание лейкоцитов в крови снизилось в среднем до $9 \pm 1,5 \cdot 10^9$ /л. Показатели молекул средних масс в крови снизлись в среднем до $0,154 \pm 0,017$ ед., ЛИИ на 3 сутки снизился от $4,5 \pm 1,5$ до $2,5 \pm 0,15$ ед., при этом

СОЭ имела тенденцию к снижению до $27,5 \pm 2,5$ мм/ч. К 5 суткам комплексного лечения у пациентов II группы была отмечена нормализация температуры тела ($36,8 \pm 0,4^\circ\text{C}$). В показателях интоксикации организма L, МСМ, ЛИИ и СОЭ крови тоже наметилась более ранняя тенденция к нормализации, чем у больных контрольной группы (табл. 3).

Таблица 3

Динамика показателей интоксикации у больных II группы (n=82)

Показатели	Сутки от начала лечения				
	1-е (день поступления)	3-е	5-е	7-9-е	10-12-е
Температура тела	$39 \pm 1,2$	$37,5 \pm 0,5^*$	$36,8 \pm 0,4^*$	$36,5 \pm 0,3^*$	$36,5 \pm 0,3^*$
Лейкоциты крови	$12,9 \pm 2,5$	$9 \pm 1,5^*$	$8,2 \pm 0,6^*$	$7,1 \pm 0,3^*$	$7 \pm 0,5^*$
Объем средних молекул, ед.	$0,187 \pm 0,015$	$0,155 \pm 0,018$	$0,140 \pm 0,015$	$0,132 \pm 0,012$	$0,102 \pm 0,014$
Лейкоцитарный индекс интоксикации, ед.	$4,5 \pm 1,5$	$2,5 \pm 0,15^*$	$1,2 \pm 0,14^*$	$1 \pm 0,14^*$	$0,9 \pm 0,11^*$
Объем средних молекул, ед.	$42,4 \pm 2,1$	$27,5 \pm 2,5^*$	$20,3 \pm 2,4^*$	$17,4 \pm 1,8^*$	$10,4 \pm 1,2^*$

Примечание: * $P < 0,05$ – достоверность по отношению к предыдущим суткам лечения.

Изучение показателей насыщения тканей кислородом выявило их приблизительно идентичность, то есть в день поступления в стационар TcPO_2 тканей раны составило $19,5 \pm 1,7$ мм рт.ст. При проведении сеанса длительной внутриартериальной перфузии перфторана отмечалось выраженное улучшение показателей насыщения кисло-

родом тканей, которые в первые же сутки возросли до $25,5 \pm 3,5$ мм рт.ст. На фоне комплексного лечения с применением перфузий перфторана к 3 суткам TcPO_2 увеличилось до $34,5 \pm 3,5$ мм рт.ст., и уже к 5 суткам лечения наблюдалось восстановление напряжения кислорода в тканях раны, которое составляло $40,5 \pm 2,5$ мм рт.ст. (табл. 4).

Таблица 4

Динамика показателей ТсРО₂ тканей раны II основной группы больных

Показатели	Сутки					
	День поступления	1	3	5	7-9	10
ТсРО ₂ у больных II основной группы	19,5±1,7	25,5±3,5	34,5±3,5	40,5±2,5	41,5±1,5*	42,5±0,5*

Примечание: * P<0,05 – достоверность по отношению к предыдущим суткам лечения, ТсРО₂ – кислородное насыщение тканей

При этом у пациентов данной группы очищение раны от инфекции и рассасывание инфильтрата вокруг раны происходило к 5±1 суткам. Начало же появления грануляций при этом отмечено к 8-9 суткам, а начало эпителизации к 12-14 суткам лечения. При этом продолжительность стационарного лечения составила 14,5±1,5 койко-дней.

На фоне проводимого комплекса мероприятий из-за глубины гнойно-некротического поражения конечности у 9 (10,9%) больных II группы наблюдалось ухудшение течения раневого процесса и признаков критической ишемии, вследствие чего по жизненным показаниям у 5 (6,1%) больных была выполнена миопластическая ампутация нижней конечности на уровне верхней трети голени, а в 4 (4,87%) случаях были вынуждены прибегнуть к высоким ампутациям на уровне средней и верхней трети бедра. У 3 (3,7%) больных, которым были выполнены малые хирургические вмешательства на уровне стопы, отмечалось прогрессирование полиорганной недостаточности, закончившейся летальным исходом. Послеоперационная летальность у больных основной группы, которым были выполнены высокие ампутации на уровне бедра и голени,

составила 2 (2,43%) случая, причиной в одном случае послужила тромбоэмболия легочной артерии, а в другом – острая сердечно-сосудистая недостаточность. Общая летальность в данной группе составила 6,13% случаев. Сравнительный анализ комплексного лечения больных контрольной и II группы показал, что, если у больных контрольной группы микробная обсемененность ран сохранялась продолжительное время и лишь к 10 суткам лечения данный показатель снижался ниже критического уровня, то у больных, получавших в комплексе лечения внутриаартериальные вливания оксигенированного перфторана, уже к 3-4 суткам лечения микробная контаминация в ране в среднем снижалась до 10³⁻⁴ микробных тел на 1 г ткани и ниже. У больных контрольной группы даже к 12-14 суткам лечения достоверного восстановления кислородного насыщения ТсРО₂ тканей раны не наблюдалось (27,5±1,5 мм рт.ст), в то время как у больных основной группы нормализация показателей кислородного насыщения ТсРО₂ тканей раны отмечалась уже к 5 суткам лечения, составляя 40,5±2,5 мм рт.ст. (табл. 5).

Таблица 5

Сравнительная динамика показателей ТсРО₂ тканей вокруг раны у обследуемых групп больных

Показатели	Сутки						
	День поступления	1	3	5	7-9	10	12-14
ТсРО ₂ у больных I группы	19,5±2,5	21,5±2,5	25,5±3,5	27,5±2,5	29,5±1,5	30,5±2,2	32,5±2,5
ТсРО ₂ у больных II группы	19,5±1,7	25,5±3,5	34,5±3,5	40,5±2,5	41,5±1,5	42,5±0,5	43,2±1,3

Примечание: * P<0,05 – достоверность по отношению к предыдущим суткам лечения.

Включение в комплекс лечебных мероприятий длительных внутриаартериальных перфузий перфторана способствовало полному очищению раны от инфекции и рассасыванию инфильтрата вокруг раны уже на 5 сутки лечения. Процесс начала активной грануляции отмечался к 8-9 суткам лечения, а эпителизация началась к 12-14 суткам. Исследования выявили достоверное опережение этих показателей во II группе на 3-5 суток, по сравнению с I группой. При этом средняя продолжительность лечения уменьшилась с 23,5±3,5 до 14,5±1,5 койко-дней. У больных II группы отмечалось резкое уменьшение количества случаев прогрессирования патологического процесса на стопе и критической ишемии, что наблюдалось лишь у 9 (10,9%) пациентов, в то время как в I группе они были на порядок выше и составляли 21 (35,9%) случаев, при котором была выполнена высокая ампутация нижней конечности на уровне верхней трети голени и бедра. Несмотря на проведение комплекса лечебных мероприятий, летальность у больных контрольной группы составила 14,1%, в то время как у больных основной группы отмечалось резкое снижение ко-

личества летальности, что составило 6,13% от общего количества пролеченных пациентов.

Изучение результатов лечения пациентов III группы (83 больных), которым после хирургической обработки гнойного очага местное лечение дополнялось проведением ЛФДТ, показало следующее. При поступлении в стационар у всех больных, как и в предыдущих группах, имелись признаки интоксикации различной степени выраженности, о чём свидетельствовали изменения лейкоцитарной формулы, а также увеличение показателя ЛИИ до 5,2±0,5 усл.ед. Микробный пейзаж ран составляли те же микроорганизмы, которые были представлены у больных контрольной группы, то есть они были сопоставимы как в отношении возбудителей раневой инфекции, так же в отношении уровня бактериальной обсемененности ран.

Сравнительный анализ результатов, проведенных у больных первой контрольной и III групп показал, что, если исходный уровень микробной обсемененности ран, как и у больных контрольной группы, составлял 10⁹⁻¹⁰ мт/г, то после хирургической обработки раны и начала проведе-

ния местной ЛФДТ показатели микробной обсемененности ран были следующими: на 3 сутки лечения микробная контаминация раневой поверхности в среднем была равна 10^3 - 10^4

КОЕ/мл, на 5 сутки 10^2 - 10^3 КОЕ/мл, на 6-7-сутки лечения посева раневого экссудата микробного роста не давали (табл. 6).

Таблица 6

Показатели микробной обсемененности ран у больных I и III групп

Сроки после лечения	Первая группа	Вторая группа
3 сутки	10^6 - 10^7	10^3 - 10^4
5 сутки	10^5 - 10^6	10^2 - 10^3
7 сутки	10^3 - 10^4	Нет роста
10 сутки	10^2 - 10^3	Нет роста

Показатели микробной обсемененности ран стопы при комплексном лечении у больных III группы несколько отличались от данных больных, отнесенных в первую группу.

Полученные результаты показывают, что на 3 сутки лечения микробная обсемененность ран у больных второй группы составляла в среднем 10^3 - 10^4 КОЕ/мл, а на 5 сутки в среднем 10^2 - 10^3 КОЕ/мл. Начиная с 7 суток при бактериологических исследованиях отмечали отрицательный результат, то есть при посеве раневого экссудата не отмечали роста культур микроорганизмов.

Изучение показателей интоксикации организма у больных III группы в динамике комплексного лечения выявило, что уже к 3 суткам наметилась тенденция к снижению t тела от $39,0 \pm 1,2^\circ\text{C}$ до $37,5 \pm 0,5^\circ\text{C}$, содержание лейкоцитов в крови снизилось в среднем до $8,0 \pm 1,5 \cdot 10^9$ /л. Уровень МСМ в крови уменьшился в среднем до $0,160 \pm 0,017$ ед. При этом ЛИИ имел тенденцию к снижению от $5,2 \pm 0,5$ до $2,0 \pm 0,25$ ед, СОЭ снизилась в среднем до $23,5 \pm 2,5$ мм/ч. К четвертым суткам лечения у обследованных больных основной III группы отмечалась нормализация температурной кривой ($36,8 \pm 0,4^\circ\text{C}$). В показателях интоксикации организ-

ма L, МСМ, ЛИИ и СОЭ крови тоже наметилась более ранняя тенденция к нормализации, чем у больных контрольной группы.

Таким образом, включение в комплекс лечения ран ЛФДТ не только оказывает положительный клинический эффект и снижает показатели интоксикации организма, но и оказывает бактерицидный эффект в короткие сроки после лечения на высеянные возбудители раневой инфекции – грамположительные кокки, грамотрицательные бактерии, анаэробы и *Candida* spp.

Изучение показателей насыщения тканей кислородом показало приблизительную идентичность, то есть в день поступления в стационар $TcPO_2$ тканей раны составило $19,5 \pm 1,5$ мм рт.ст. После начала проведения ЛФДТ отмечалось некоторое улучшение показателей насыщения кислородом тканей, которое первые сутки возросло до $18,5 \pm 2,5$ мм рт.ст. На фоне комплексного лечения с применением ЛФДТ к 3 суткам $TcPO_2$ увеличилось до $27,5 \pm 1,5$ мм рт.ст., к 5 суткам лечения напряжение кислорода в тканях раны составило $28,5 \pm 2,4$ мм рт.ст., к 7-9 суткам $30,5 \pm 1,5$ мм рт.ст., к 12-14 суткам $33,2 \pm 1,3$ мм рт.ст. (табл. 7).

Таблица 7

Сравнительная динамика показателей $TcPO_2$ тканей вокруг раны I и III обследуемых групп больных

Показатели	Сутки						
	День поступления	1	3	5	7-9	10	12-14
$TcPO_2$ у больных I контрольной группы	$19,5 \pm 2,5$	$21,5 \pm 2,5$	$25,5 \pm 3,5$	$27,5 \pm 2,5$	$29,5 \pm 1,5^*$	$30,5 \pm 2,2$	$32,5 \pm 2,5$
$TcPO_2$ у больных III основной группы	$19,5 \pm 1,5$	$21,5 \pm 3,5$	$27,5 \pm 1,5$	$28,5 \pm 2,4$	$30,5 \pm 1,5^*$	$31,5 \pm 0,5$	$33,2 \pm 1,3^*$

Примечание: * $P < 0,05$ – показатель достоверности по отношению к предыдущим суткам лечения.

У пациентов III группы очищение раны от микроорганизмов происходило в среднем к $2,5 \pm 1$ суткам, параллельно этому отмечалось рассасывание инфильтрата вокруг раны. Начало появления грануляций при этом отмечено к 7 суткам, а начало эпителизации к 10 суткам лечения. При этом продолжительность стационарного лечения составила $15,5 \pm 1,5$ койко-дней.

На фоне проведения лазерной фотодинамической терапии у больных III основной группы лишь у 7 (8,43%) пациентов наблюдалось прогрессирование патологического процесса стопы, при этом причиной ухудшения течения раневого процесса была не поддающаяся коррекции критическая ишемия нижних конечностей из-за многоуровневого поражения артерий конечности. Всем пациентам по

жизненным показаниям были выполнены высокие ампутации, в том числе 4 (4,81%) больным миопластическая ампутация на уровне верхней трети голени и 3 (3,61%) больным ампутации на уровне верхней трети бедра. У 3 (3,61%) больных на фоне прогрессирования признаков полиорганной недостаточности наблюдалась остановка сердечной деятельности, приведшая к летальному исходу.

Изучение результатов сравнительного анализа лечения раневой инфекции у больных синдромом диабетической стопы и признаками КИНК показал, что включение местной лазерной фотодинамической терапии в комплекс проводимых лечебных мероприятий способствует сокращению сроков очищения ран от инфекции на 1,5-2 раза, нормализации признаков эндотоксикоза,

а также раннему рассасыванию отека и инфильтрации в области краев ран. Нужно подчеркнуть, что применение вышеуказанных методик лечения у обследуемых групп в изолированном виде не смогло привести к желаемому эффекту, в связи с чем нами было решено комплексное применение перфторуглеродов и ЛФДТ.

Как было выше указано, IV группу составили 80 больных, которым, помимо вышеуказанных комплексных лечебных мероприятий, производилась катетеризация бедренной артерии для длительных внутриартериальных вливаний оксигенированного перфторана, а также местное лечение дополнялось проведением лазерной фотодинамической терапии (ЛФДТ), то есть проводилось совмещение обоих методов лечения исследуемых II и III групп. Все больные по тяжести состояния, распространённости патологического очага были сопоставимы предыдущим группам.

Анализ результатов комплексного лечения больных IV – основной группы показал, что исходный уровень микробной обсемененности ран, как и у больных предыдущих групп, составлял 10^{9-10} мт/г. После хирургической обработки раны, проведения сеанса ЛФДТ и начала внутриартериальной перфузии перфторана отмечалось достоверное снижение микробной обсемененности ран, и уже к 2 суткам лечения она составляла в среднем 10^{3-4} мт/г, а к 3 суткам лечения микробная контаминация в ране в среднем снижалась до 10^3 микробных тел на 1 г ткани и ниже.

Исследования выявили, что у больных IV группы в процессе лечения уже к 2 суткам лечения отмечалось снижение t тела от $39 \pm 1,5^\circ\text{C}$ до $37,2 \pm 0,5^\circ\text{C}$, содержание лейкоцитов в крови снизилось в среднем до $8,5 \pm 1,5 \cdot 10^9$ /л. Уровень МСМ в крови уменьшился в среднем до $0,152 \pm 0,018$ ед. Изменения показателей ЛИИ на третьи сутки лечения имели тенденцию к снижению от $5,3 \pm 1,5$ до $2,4 \pm 0,15$ ед, при этом СОЭ снизилась в среднем до $25,5 \pm 2,5$ мм/ч. К 4-5 суткам лечения у обследованных больных IV группы отмечалась нормализация температурной кривой ($36,8 \pm 0,4^\circ\text{C}$). При этом наблюдалось дальнейшее снижение и нормализация показателей интоксикации организма: L, МСМ, ЛИИ и СОЭ крови. Изучение показателей насыщения тканей кислородом показало приблизительную идентичность с показателями больных II группы, то есть в день поступления TcPO_2 тканей раны составило $19,5 \pm 1,5$ мм рт.ст. После начала длительной внутриартериальной перфузии перфторана отмечалось стремительное улучшение показателей насыщения кислородом тканей, которое в первые же сутки возросло до $25,8 \pm 3,7$ мм рт.ст. На фоне комплексного лечения к 3 суткам TcPO_2 увеличилось до $35,5 \pm 3,5$ мм рт.ст., и уже к 5 суткам лечения наблюдалось восстановление напряжения кислорода в тканях вокруг раны, которое составляло $41,5 \pm 1,5$ мм рт.ст. У больных анализируемой группы, как было выше отмечено, очищение раны от инфекции происходило в среднем к $2 \pm 0,5$ суткам, параллельно этому отмечалось рассасывание инфильтрата вокруг раны. Начало появления грануляций при этом отмечено к 7 суткам, а начало эпителизации к 9 суткам лечения. При этом продолжи-

тельность стационарного лечения составила $12,5 \pm 1,5$ койко-дней.

На фоне проводимого комплекса лечебных мероприятий лишь у 5 (6,25%) больных IV группы отмечалось прогрессирование патологического процесса и признаков КИНК, вследствие чего по жизненным показаниям у 3 (3,75%) больных была выполнена миопластическая ампутация на уровне верхней трети голени, а у 2 (2,5%) были вынуждены прибегнуть к высоким ампутациям на уровне средней трети бедра. Послеоперационная летальность наблюдалась у 2 (2,5%) больных: в одном случае причиной послужила тромбоэмболия легочной артерии, а в другом – прогрессирование признаков полиорганной недостаточности с неуправляемой гипотонией.

Заключение

Таким образом, результаты исследования демонстрируют, что при выборе тактики лечения синдрома диабетической стопы с признаками критической ишемии нижних конечностей следует отдавать предпочтение комплексному воздействию на все звенья патологического процесса (инфекция, воспалительная реакция, критическое снижение кровотока), что может способствовать достоверному опережению сроков очищения раны от инфекции, сроков рассасывания инфильтрата вокруг раны, насыщения кислородом тканей, появления грануляции и эпителизации. Целесообразным является одновременное совмещение применения перфторуглеродов и местной ЛФДТ, которое приводит к сокращению сроков реабилитации и достоверному уменьшению числа вынужденных высоких ампутаций нижних конечностей, также количества летальных исходов.

При традиционных методах лечения синдрома диабетической стопы с критической ишемией нижних конечностей очищение раны от инфекции, процессы заживления и восстановления нормальных показателей насыщения тканей кислородом происходят недостаточно быстро.

Применение длительной внутриартериальной терапии с перфузией оксигенированного перфторана в течение 24-48 часов в комплексном лечении СДС с КИНК способствует стимулированию репаративных процессов, восстановлению парциального напряжения кислорода в тканях поражённых нижних конечностей, создает патогенетически благоприятные условия для уменьшения прогрессирования гнойно-некротических процессов в нижних конечностях, связанных с критической ишемией, что свою очередь приводит к снижению числа вынужденных высоких ампутаций нижних конечностей с 35,9% до 10,9% и летальности с 14,11% до 6,13%, при этом средняя продолжительность лечения сокращается с $23,5 \pm 3,5$ до $14,5 \pm 1,5$ койко-дней.

Включение в комплекс лечебных мероприятий местной лазерной фотодинамической терапии при лечении СДС способствует сокращению сроков очищения ран от инфекции, повышает успех лечения, однако использование данной методики в изолированном виде, при сопутствующей критической ишемии нижних конечностей, оставляет желать лучшего.

Сочетанное использование перфторуглеродов и локальной ЛФДТ способствует одновременному воздействию на все звенья патологического процесса, что приводит к улучшению результатов комплексного лечения, уменьшению числа вынужденных высоких ампутаций с 35,9% до 6,25% и летальности с 14,11% до 2,5% по сравнению с контрольной группой, при этом средняя продолжительность лечения сокращается с 23,5±3,5 до 12,5±1,5 койко-дней.

Литература

1. Аскерханов Г.Р., Шахназаров А.М., Закариев М.З. Изменения микроциркуляции у больных с критической ишемией нижних конечностей и их коррекция при комплексном лечении с применением эмульсии перфторана // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2007. Т. 2, № 2. С. 43-46.
2. Аскерханов Г.Р. Применение эмульсии перфторана в комплексном лечении критической ишемии нижних конечностей // Ангиология и сосудистая хирургия. 2007. № 4. С. 33-37.
3. Ахмедов Р.М., Хамдамов Б.З., Хамдамов И.Б. Оценка способов ампутации на уровне голени при тяжелых формах синдрома диабетической стопы // Проблемы биологии и медицины. 2019. № 4 (113). С. 29-32.
4. Бабаджанов Б.Д., Матмуродов К.Ж., Сатторов И.С., Атаджанов Т.Ш. Анализ эффективности малоинвазивных методов в лечении диабетической гангрены нижних конечностей // Материалы 4-го Международного конгресса "Раны и раневые инфекции". М., 2018. С. 20-22.
5. Галстян Г.Р. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома диабетической стопы // Раны и раневые инфекции. 2015. Т. 2, № 3. С. 63-83.
6. Камалов Т.Т., Исмаилов С.И., Инагамова Д.Т. Новые подходы к прогнозированию вероятности язвообразования и ампутации конечности при синдроме диабетической стопы // Журнал теоретической и клинической медицины. 2017. № 5. С. 75-78.
7. Муродов А.С., Садыков П.П. Оценка эффективности фотодинамической терапии при лечении рожистого воспаления // Хирургия. Восточная Европа. Минск. 2012. № 3. С. 265-266.
8. Мизин А.Г., Удовиченко О.В., Терехин С.А. Критическая ишемия нижних конечностей и ишемические формы синдрома диабетической стопы. Определение и диагностика [Электронный ресурс]. М.: Издательские решения. 2017. 160 с.
9. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей // Российский согласительный документ. М., 2013. 68 с.
10. Покровский А.В., Казаков Ю.И., Лукин И.Б. Критическая ишемия нижних конечностей. Инфраингинальное поражение: монография. Тверь, 2018. 225 с.
11. Ступин В.А., Силина Е.В., Горюнов С.В., Горский В.А. Оценка динамики площади раны и частоты случаев полной эпителизации при лечении синдрома диабетической стопы (результаты многоцентрового исследования) // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2017. № 3. С. 55-60.
12. Тешаев О.Р., Муродов А.С., Садыков Р.Р., Хамдамов Б.З. Improved results of treatment of purulent wounds with complex use photodynamic therapy and CO₂ laser in the experiment // European Science Review. Austria, Vienna. 2016. № 3-4. С. 185-189.
13. Толстых П.И. Теоретические и практические аспекты лазерной фотохимии для лечения гнойных ран // Российский биотерапевтический журнал. 2008. Т. 7, № 7. С. 20-25.
14. Хамдамов Б.З. Оптимизация методов местного лечения гнойно-некротических поражений стопы при сахарном диабете // Журнал. Новый день в медицине. 2018. № 4 (24). С. 112-115.
15. Brownrigg J.R.W., Schaper N.C., Hinchliffe R.J. Diagnosis and assessment of peripheral arterial disease in the diabetic foot // Diabetic Medicine. 2015. V. 32, N 6. P. 738-747.
16. Reaven, Gerald M., and Eve Reaven. Diabetes Mellitus // In Nutritional Aspects of Aging. 1986. V.2. P. 143-150. URL: file:///C:/Users/Owner/Downloads/9781351075145_previ ew.pdf.
17. Khamdamov B.Z., Islomov A.A. Metod of prevention of postoperative complications of surgical treatment of diabetic foot syndrome // European Science Review. Austria, Vienna. 2018. № 9-10. P. 194-196.
18. Palena L.M. et al. Automated Carbon Dioxide Angiography for the Evaluation and Endovascular Treatment of diabetic Patients with Critical Limb Ischemia // Journal of Endovascular Therapy. 2016. Vol.3. P. 40-48.
19. Forouhi, Nita Gandhi, and Nicholas J. Wareham. Epidemiology of Diabetes. Medicine. 2014. Vol.42 (12). P. 698-702.
20. Hingorani A. et al. The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine // Journal of Vascular Surgery. 2016. V. 63, N 2. P. 3-21.

References

1. Askerkhanov G.R., Shakhnazarov A.M., Zakariyev M.Z. Izmneniya mikrotsirkulyatsii u bol'nykh s kriticheskoj ishemiyey nizhnikh konechnostey i ikh korrektsiya pri kompleksnom lechenii s primeneniye emul'sii perftorana [Changes in microcirculation in patients with critical ischemia of the lower extremities and their correction during complex treatment using perftoran emulsion] // Vestnik natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova. 2007. T. 2, № 2. S. 43-46.
2. Askerkhanov G.R. Primeneniye emul'sii perftorana v kompleksnom lechenii kriticheskoj ishemii nizhnikh konechnostey [The use of perftoran emulsion in the complex treatment of critical lower limb ischemia] // Angiologiya i sosudistaya khirurgiya. 2007. № 4. S. 33-37.
3. Akmmedov R.M., Khamdamov B.Z., Khamdamov I.B. Otsenka sposobov amputatsii na urovne goleni pri tyazhelykh formakh sindroma diabeticheskoy stopy [Evaluation of amputation methods at the tibia level in severe forms of diabetic foot syndrome] // Problemy biologii i meditsiny. 2019. № 4 (113). S. 29-32.
4. Babadzhanov B.D., Matmurodov K.ZH., Sattorov I.S., Atadzhanov T.SH. Analiz effektivnosti maloinvazivnykh metodov v lechenii diabeticheskoy ganreny nizhnikh konechnostey [Analysis of the effectiveness of minimally invasive methods in the treatment of diabetic gangrene of the lower extremities] // Materialy 4-go Mezhduнародnogo kongressa "Rany i ranevyeye infektsii". M., 2018. S. 20-22.
5. Galstyan G.R. i dr. Klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu sindroma diabeticheskoy stopy [Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of diabetic foot syndrome] // Rany i ranevyeye infektsii. 2015. T. 2, № 3. С. 63-83.
6. Kamalov T.T., Ismailov S.I., Inagamova D.T. Novyye podkhody k prognozirovaniyu veroyatnosti yazvoobrozovaniya i amputatsii konechnosti pri sindrome diabeticheskoy stopy [New approaches to predicting the probability of ulceration and limb amputation in diabetic foot syndrome] // Zhurnal teoreticheskoy i klinicheskoy meditsiny. 2017. № 5. S. 75-78.
7. Murodov A.S., Sadykov P.P. Otsenka effektivnosti fotodinamicheskoy terapii pri lechenii rozhistogo vospaleniya] // Khirurgiya. Vostochnaya Yevropa. Minsk. 2012. № 3. S. 265-266.

8. Mizin A.G., Udovichenko O.V., Terekhin S.A. Kriticheskaya ishemiya nizhnikh konechnostey i ishemicheskiye formy sindroma diabeticheskoy stopy. Opredeleniye i diagnostika [Evaluation of the effectiveness of photodynamic therapy in the treatment of erysipelas] [Elektronnyy resurs]. M.: Izdatel'skiye resheniya. 2017. 160 s.
9. Natsional'nyye rekomendatsii po vedeniyu patsiyentov s zabolevaniyami arteriy nizhnikh konechnostey [National recommendations for the management of patients with diseases of the arteries of the lower extremities] // Rossiyskiy soglasitel'nyy dokument. M., 2013. 68 s.
10. Pokrovskiy A.V., Kazakov YU.I., Lukin I.B. Kriticheskaya ishemiya nizhnikh konechnostey. Infraingvinal'noye porazheniye [Critical lower limb ischemia and ischemic forms of diabetic foot syndrome. Definition and diagnostics]: monografiya. Tver', 2018. 225 s.
11. Stupin V.A., Silina Ye.V., Goryunov S.V., Gorskiy V.A. Otsenka dinamiki ploshchadi rany i chastoty sluchayev polnoy epitelizatsii pri lechenii sindroma diabeticheskoy stopy (rezul'taty mnogotsentrovogo issledovaniya) [Assessment of the dynamics of the wound area and the frequency of cases of complete epithelization in the treatment of diabetic foot syndrome (results of a multicenter study)] // Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova. 2017. N 3. С. 55-60.
12. Tshaev O.R., Murodov A.S., Sadykov R.R., Khamdamov B.Z. Improved results of treatment of purulent wounds with complex use photodynamic therapy and CO2 laser in the experiment // European Science Review. Austria, Vienna. 2016. N 3-4. P. 185-189.
13. Tolstykh P.I. Teoreticheskiye i prakticheskiye aspekty lazernoy fotokhimii dlya lecheniya gnoynykh ran [Theoretical and practical aspects of laser photochemistry for the treatment of purulent wounds] // Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal. 2008. T. 7, № 7. S. 20-25.
14. Khamdamov B.Z. Optimizatsiya metodov mestnogo lecheniya gnoyno-nekroticheskikh porazheniy stopy pri sakharom diabete [Optimization of methods for local treatment of purulent-necrotic lesions of the foot in diabetes mellitus] // Zhurnal. Novyy den' v meditsine. 2018. N 4 (24). S.112-115.
15. Brownrigg J.R.W., Schaper N.C., Hinchliffe R.J. Diagnosis and assessment of peripheral arterial disease in the diabetic foot // Diabetic Medicine. 2015. V. 32, N 6. P. 738-747.
16. Reaven, Gerald M., and Eve Reaven. Diabetes Mellitus // In Nutritional Aspects of Aging.1986.V.2.P.143-150. URL: file:///C:/Users/Owner/Downloads/9781351075145_previ-ew.pdf.
17. Khamdamov B.Z., Islomov A.A. Metod of prevention of postoperative complications of surgical treatment of diabetic foot syndrome // European Science Review. Austria, Vienna. 2018. № 9-10. P. 194-196.
18. Palena L.M. et al. Automated Carbon Dioxide Angiography for the Evaluation and Endovascular Treatment of diabetic Patients with Critical Limb Ischemia // Journal of Endovascular Therapy. 2016. Vol.3. P. 40-48.
19. Forouhi, Nita Gandhi, and Nicholas J. Wareham. Epidemiology of Diabetes. Medicine.2014. Vol.42 (12). P. 698-702.
20. Hingorani A. et al. The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine // Journal of Vascular Surgery. 2016. V. 63, N 2. P. 3-21.

Сведения о соавторах:

Хамдамов Алишер Бахтиёрович – студент 5 курса лечебного факультета Бухарского медицинского института.
E-mail: mr.llywa@mail.ru
Тел.: +998974423331

Джунаидова Азиза – студентка 4-курса лечебного факультета Бухарского медицинского института.

УДК 618.145-06:618.177-08:615.356

Влияние уровня витамина D на лечение пациенток с бесплодием, ассоциированным с наружным генитальным эндометриозом**С.Р. Ахмедова, Н.С.-М. Омаров, А.У. Черкесова**

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

Резюме

Проведена оценка взаимосвязи между уровнем недостаточности витамина D и эффективностью лечения женщин с бесплодием и наружным генитальным эндометриозом (НГЭ). При определении уровня 25(OH)D в сыворотке крови хемилюминесцентным методом у 240 пациенток с наружным генитальным эндометриозом, проживающих в Республике Дагестан и планирующих беременность, у всех выявлен низкий статус витамина D. В результате проведенных исследований установлено, что после хирургического лечения наилучшие показатели в лечении бесплодия наблюдаются при терапии диеногестом на фоне коррекции дефицита витамина D.

Ключевые слова: наружный генитальный эндометриоз, бесплодие, витамин D.

Effect of vitamin D levels on the treatment of patients with infertility associated with external genital endometriosis**S.R. Akhmedova, N.S.-M. Omarov, A.U. Cherkesova**

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

Summary

The relationship between the level of vitamin D deficiency and the effectiveness of treatment of women with infertility and in (EGE) has assessed. When determining the level of 25 (OH) D in blood serum by the chemiluminescent method in 240 patients with external genital endometriosis, living in the Republic of Dagestan and planning pregnancy, all showed a low status of vitamin D. As a result of the studies, it was found that after surgical treatment the best indicators in the treatment of infertility are observed with dienogest therapy against the background of correction of vitamin D deficiency

Key words: external genital endometriosis, infertility, vitamin D.

Эндометриоз – это комплексная патология, встречающаяся у 7-17% женщин, в 30-50% случаев приводящая к нарушениям репродуктивной функции [1, 3, 10]. Несмотря на то, что имеется много исследований на данную тему, точные механизмы, посредством которых эндометриоз влияет на фертильность, до конца не выяснены. Распространенность эндометриоза у женщин репродуктивного возраста, сложность выбора методов эффективного лечения, направленных на повышение фертильности, рецидивирующее течение заболевания делают весьма актуальным поиск доступных, действенных и к тому же низкокзатратных способов сохранения овариального резерва и восстановления фертильности у женщин. Обобщая данные литературы, мы предположили, что существует взаимосвязь между уровнем витамина D и степенью эффективности восстановления фертильности в рамках традиционного лечения наружного генитального эндометриоза (НГЭ), что и определило выбор цели настоящего исследования [2, 5, 6, 9]. Исследования, доказывающие наличие рецепторов к витамину D в клетках гипофиза, эндометрия, в деци-

дуальной ткани и в плаценте [7, 8, 9], дают возможность предположить, что коррекция его дефицита позитивно скажется на восстановлении фертильности пациенток с НГЭ после хирургического лечения [9, 10].

Цель: провести оценку степени влияния статуса витамина D на эффективность различных подходов в лечении бесплодия у женщин с наружным генитальным эндометриозом.

Материал и методы

Проведено проспективное обследование 240 женщин, страдающих бесплодием с гистологически подтвержденным НГЭ. Протокол исследования в рамках диссертационной работы одобрен этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Все пациентки находились на обследовании и лечении в отделениях оперативной гинекологии №1 и №2 Республиканской клинической больницы г. Махачкалы, а также в кабинете планирования семьи и репродукции.

Критерии включения в исследование: 1. уровень 25(OH)D в сыворотке крови ниже 30 нг/мл; 2. хирургическое вмешательство (лапароскопия или лапаротомия) произведено по причине доброкачественного гинекологического заболевания, показало либо отсутствие видимых эндометриозидных по-

Для корреспонденции:

Ахмедова Саида Рафиковна – заочный аспирант кафедры акушерства и гинекологии факультета последипломного образования ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

E-mail: saida.ahmedova2017@yandex.ru

Тел.: +79282188880

Статья поступила 25.03.2020 г., принята к печати 21.05.2020 г.

ражений, либо гистологически подтвержденные эндометриозные поражения: поверхностный эндометриоз, эндометриозные кисты яичников, глубокий инфильтративный эндометриоз.

Критерии исключения из исследования: 1. беременность; 2. психические заболевания; 3. злокачественные заболевания; 4. возраст моложе 25 лет (в связи с возможностью незавершенного остеосинтеза в этом возрасте); 5. наличие острых воспалительных заболеваний органов малого таза и инфекций, передающихся половым путем; 6. эндокринные заболевания, включая ожирение.

Все пациентки были разделены на группы по 60 человек следующим образом: 1-я группа – после хирургического лечения (ХЛ), 2-я группа – ХЛ + витамин D, 3-я группа – ХЛ + диеногест, 4-я группа – ХЛ + диеногест + витамин D.

Средний возраст пациенток 1-й группы составил $30,7 \pm 1,7$ года и статистически не отличался от среднего возраста пациенток 2-й ($31,4 \pm 2,2$ года), 3-й ($28,4 \pm 2,1$ года) и 4-й групп ($30,1 \pm 1,9$ года). Терапию диеногестом в дозе 2 мг один раз в день проводили в непрерывном режиме в течение 3-6 месяцев. Низкий статус витамина D в динамике выявляли путем определения уровня 25(OH)D в сыворотке крови через 3 дня после приема препаратов витамина D, используя хемилюминесцентный метод с использованием наборов и калибраторов фирмы «Roche Diagnostics» (Германия) для анализатора Architect 2000 (США) в соответствии с международной программой стандартизации определения витамина D – DEQAS. Дефицит витамина D определяется при уровне 25(OH)D в сыворотке крови менее 20 нг/мл, недостаточность витамина D устанавливается при концентрации 25(OH)D в сыворотке крови $>21 < 29$ нг/мл, нормальный уровень витамина D – при концентрации 25(OH)D в сыворотке крови более 30 нг/мл. Выраженным дефицитом витамина D классифицируется состояние, при котором концентрация 25-гидроксикальциферола в крови менее 10 нг/мл [2]. Дозировку холекальциферола определяли в соответствии со степенью недостаточности витамина D, выявленной при первичном обследовании (1300 ЕД на каждые 10 нг/мл), причем курсовая доза в соответствии с рекомендациями [2, 5, 6] составляла 200 тыс. МЕ при терапии недостаточности и 400 тыс. МЕ – дефицита витамина D. Эффективность терапии бесплодия оценивали спустя год после проведения ХЛ или после отмены диеногеста. Интенсивность болевого синдрома, не связанного с менструацией, диспареунию и боль при овуляции определяли в соответствии с 10-балльной визуально-аналоговой шкалой (ВАШ) (Huskisson E., 1974) [1, 3]. Визуально-аналоговая шкала (ВАШ) (visual analogue scale) представляет собой прямую линию длиной 10 см, начало которой соответствует отсутствию боли – «боли нет». Конечная точка на шкале отражает сильную боль – «нестерпимая боль». Пациенткам предлагалось сделать на этой линии отметку, соответствующую интенсивности испытываемых ими в данный момент болей. Расстояние между началом линии («нет болей») и сделанной болевой отметкой измеряют в сантиметрах и округляют до

целого. Каждый сантиметр на ВАШ соответствует 1 баллу. Каждая пациентка отмечала по визуально-аналоговой шкале отдельно следующие параметры: тазовую боль, не связанную с менструациями, дисменорею, диспареунию и боль при овуляции.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica v.6.0 использованном дисперсионного рангового анализа Краскела-Уоллиса для нескольких групп с непараметрическими величинами. Результаты исследования представлены как среднее \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$ [min; max]). Статистически значимыми считались отличия при $p < 0,05$ (95%-й уровень значимости) и при $p < 0,01$ (99%-й уровень значимости).

Результаты исследования и их обсуждение

Уровень витамина D в организме при первичном обследовании в 1-й группе соответствовал $18,2 \pm 5,7$ нг/мл, во 2-й группе – $17,6 \pm 5,3$ [5,2; 9,27] нг/мл, в 3-й группе – $16,1 \pm 3,8$ [4,6; 25,8] нг/мл и в 4-й группе $17,01 \pm 5,4$ [5,1; 27,3] нг/мл. Терапия низкого статуса витамина D была эффективной, и достичь нормального уровня до 30 нг/мл нам удавалось в течение 4-8 недель. В дальнейшем проводилась поддерживающая терапия. Спустя 2 месяца после назначения холекальциферола с целью восстановления статуса витамина D мы сравнили показатели. Во 2-й группе содержание 25(OH)D в сыворотке крови было $38,6 \pm 7,4$ нг/мл ($p_{2-4} = 0,018$), в 4-й группе – $35,6 \pm 4,7$ нг/мл ($p_{1-4} = 0,003$). Причем во 2-й группе уровень 25-гидроксивитамина D выше 50 нг/мл наблюдался у 11,7% обследованных, а в 4-й группе – у 15% ($p_{2-4} = 0,007$). В 1-й и 3-й группах показатели остались прежними – $17,3 \pm 5,3$ нг/мл ($p_{1-2} = 0,004$) и $17,2 \pm 5,1$ нг/мл ($p_{3-4} = 0,003$) соответственно.

Через 1 месяц после хирургического лечения жалобы на болевой синдром отсутствовали у пациенток 2-й и 4-й групп. В 1-й и в 3-й группах, где не проводилась коррекция недостаточности витамина D, у нескольких пациенток жалобы на боли вне и во время менструации сохранились, но интенсивность их значительно снизилась. Через 3 месяца после лапароскопии болевой синдром рецидивировал у пяти пациенток 1-й группы, у трех пациенток во 2-й и 3-й группах и двух женщин в 4-й группе. Спустя 6 месяцев возобновление болевого синдрома по группам уже сильно отличалось по частоте. Так, в группах, не получавших диеногест, частота рецидивирования болевого синдрома в 1,6 раза была выше в группе без коррекции недостаточности витамина D ($p_{1-2} = 0,0057$). В группах (в 3-й и 4-й), с применением гормонального метода лечения в комплексной терапии, частота болевого синдрома наблюдалась реже в 2,2 раза при сравнении 3-й группы с 1-й группой ($p_{1-3} = 0,003$), в 1,7 раза – при сравнении 4-й группы с 2-й группой ($p_{2-4} = 0,061$) и в 2,7 раза – при сравнении 4-й группы с 1-й группой ($p_{1-4} = 0,0029$). Через год наблюдения максимально увеличилось количество пациенток с болевым синдромом в 1-й группе (на $15 \pm 7,8\%$ в сравнении с показателями в 6 месяцев) ($p_1 = 0,004$), во 2-й группе – на $10 \pm 1,7\%$ ($p_2 = 0,0019$), в 3-й группе – на $6,7 \pm 1,8\%$

($p_3=0,0081$) и в 4-й группе – на $5\pm 0,7\%$ ($p_4=0,0072$). В итоге наилучшие показатели в купировании болевого синдрома отмечены в 4-й группе, получившей комбинированную терапию диеногестом на фоне нормального уровня витамина D в организме.

В целом, интенсивность тазовой боли, оцененная по ВАШ у женщин с болевым синдромом, соответствовала в среднем $3,9\pm 0,7$ балла в 1-й группе, $3,1\pm 0,3$ балла – во 2-й группе ($p_{1-2}=0,0083$), $3,5\pm 0,6$ балла – в 3-й группе ($p_{3-4}=0,0055$) и $2,8\pm 0,4$ балла – в 4-й группе ($p_{1-4}=0,0067$) и была в 1,3 раза слабее в группах с нормальным уровнем витамина D. После проведенного лечения у большинства женщин из 3-й и 4-й групп уровень болевых ощущений не превышал 2 балла или вовсе отсутствовали жалобы.

Жалобы на мажущие выделения до и после менструации исчезли у всех пациенток после хирургического лечения, но через 12 месяцев данные симптомы возобновились у 25% женщин 1-й группы ($p_{1-2}=0,0068$), 13,3% женщин – 2-й группы ($p_{2-4}=0,036$), 11,7% пациенток – 3-й группы ($p_{3-4}=0,0075$) и 6,7% – 4-й группы ($p_{1-4}=0,0033$).

Через 1 месяц после лечебно-диагностической лапароскопии нарушения менструального цикла наблюдались у 3-х пациенток в 1-й группе и 2-х – во 2-й группе. Спустя 3 месяца, частота жалоб на нарушение менструальной функции в данных группах увеличилась до 8,3% в 1-й группе и осталась на прежнем уровне 3,3% во 2-й группе ($p_{1-2}=0,0026$). Через 6 месяцев после завершения терапии диеногестом у пациенток 3-й и 4-й групп и спустя 6 месяцев после операции у 1-й и 2-й групп это осложнение встречалось в 10% случаев в 1-й группе ($p_{1-2}=0,0089$), в 6,7% – во 2-й группе ($p_{2-4}=0,0018$), в 3,3% – в 3-й группе ($p_{3-4}=0,0072$) и в 1,7% – в 4-й группе ($p_{1-4}=0,0059$).

Год наблюдения дал следующие результаты – назначение витамина D позволило снизить частоту развития нарушений менструальной функции в 1,6 раз в той ситуации, когда гормональной терапии не проводилось ($p_{1-2}=0,0073$), и в 1,7 раза, когда восстановление и контроль статуса витамина D сопровождался приемом диеногеста ($p_{2-4}=0,061$). Низкий уровень витамина D и отсутствие гормональной коррекции привело к ухудшению этого показателя в 4 раза при сравнении 1-й и 4-й групп ($p_{1-4}=0,0038$).

Исследование показало, что частота наступления беременности заметно отличалась по группам. В 1-й группе факт наступления беременности зафиксирован в 21,7% (13) наблюдений ($p_{1-2}=0,0057$), во 2-й – у 35% (21) пациенток ($p_{2-4}=0,019$), в 3-й – у 48,3% (29) ($p_{3-4}=0,0062$) и в 4-й – 51,7% (31) ($p_{1-4}=0,0037$). Процедуру ЭКО прошли 28,3% пациенток 1-й группы, 25% – 2-й группы, 21,7% – 3-й группы и 21,7% – 4-й группы. Из общего числа в результате ЭКО наступила беременность у 8,3% в 1-й группе, 8,3% – во 2-й группе, 10% – в 3-й группе и 11,7% – в 4-й группе. При рассмотрении частоты наступления клинической беременности только среди женщин, прошедших процедуру ЭКО, выявлены следующие показатели: в 1-й группе – у 29,4%, во 2-й группе – у 33,3%, в 3-й группе – у 40% и у 53,8% – в 4-й группе обследованных. При этом частота неразвивающейся беременности в общем по группам была выше в 13,3% (8) в 1-й группе ($p_{1-2}=0,0093$) и во 2-й группе – 10,0% (6) ($p_{2-4}=0,0087$) и значительно реже в 3-й группе – 6,7% (4) ($p_{3-4}=0,0056$) и в 4-й группе – 5% (2) ($p_{1-4}=0,0007$).

Таблица

Результаты лечения пациенток с наружным генитальным эндометриозом и недостаточностью витамина D

Результат, %	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
до лечения				
Бесплодие	100	100	100	100
Диспареуния	28,3	20,2	31,7	25
Достоверность отличий	$p_{1-2}=0,0175$	$p_{2-4}=0,0413$	$p_{3-4}=0,006$	$p_{1-4}=0,0015$
Дисменорея	75	80	78,3	71,7
Достоверность отличий	$p_{1-2}=0,0141$	$p_{2-4}=0,0096$	$p_{3-4}=0,0171$	$p_{1-4}=0,0182$
после лечения				
Бесплодие	70	56,7	41,7	36,7
Достоверность отличий	$p_{1-2}=0,0028$	$p_{2-4}=0,0053$	$p_{3-4}=0,0046$	$p_{1-4}=0,0071$
Диспареуния	8,3	3,3	1,7	1,7
Достоверность отличий	$p_{1-2}=0,0052$	$p_{2-4}=0,0076$	$p_{3-4}=0,0434$	$p_{1-4}=0,0015$
Дисменорея	11,7	5	0	0
Достоверность отличий	$p_{1-2}=0,0058$	-	-	-

Заключение

В результате проведенного комплексного обследования и лечения женщин с наружным генитальным эндометриозом и дефицитом витамина D, в том случае, когда проводилась коррекция статуса витамина D в организме, отмечены лучшие показатели в лечении бесплодия и таких вторичных эффектов, как дисменорея и диспареуния. Еще более выраженный терапевтический эффект наблюдался на фоне применения диеногеста в течение 3-6 месяцев совместно с холекальциферолом.

Литература

1. Адамян Л.В., Беженарь В.Ф., Геворкян М.А. и др. Эндометриоз: Диагностика, лечение и реабилитация: Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. М., 2013. 66 с.
2. Клинические рекомендации «Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика» Российская Ассоциация Эндокринологов. М., 2015. 75 с.
3. Ярмолинская М.И., Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы. СПб.: Эко-Вектор, 2017. 615 с.
4. Francisco J., Ruis-Flores., Juan A. Garcia-Velasco. Modern management of endometrioma-associated infertility: in favor of ART // J. of Endometriosis and Pelvic Pain Disord. 2016. V. 8. P. 33–80.
5. Harris H.R., Chavarro S., Malspeis S. Dairy-food, calcium, magnesium, and vitamin D intake and endometriosis: a prospective cohort study // Am. J. Epidemiol. 2013. V. 177 (5). P. 420–430.
6. Lerchbaum E., Rabe T. Vitamin D and female fertility // Curr Opin Obstet Gynecol. 2014. V. 26 (3). P. 145-150.
7. Merhi Z., Doswell A., Krebs K., Cipolla M. Vitamin D alters genes involved in follicular development and steroidogenesis in human cumulus granulosa cells // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. V. 99 (6). P. 1137–1145.
8. Paffoni A., Ferrari S., Viganò P., Pagliardini L., Papaleo E., Candiani M. et al. Vitamin D deficiency and infertility: insights from in vitro fertilization cycles // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. V. 99. P. 2372-2376.
9. Pike J.W., Meyer M.B. The vitamin D receptor: new paradigms for the regulation of gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D3 // Rheum. Dis. Clin. North. Am. 2012. V. 38. P. 13-27.
10. Strowitzki T., Faustmann T., Gerlinger C. et al. Safety and tolerability of dienogest in endometriosis: pooled analysis from the European clinical study program // International Journal of Womens Health. 2015. V. 7. P. 393–401.

References

1. Adamyan L.V., Bezhenar' V.F., Gevorkyan M.A. i dr. Endometrioz: Diagnostika, lecheniye i reabilitatsiya: Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh [Endometriosis: Diagnosis, treatment and rehabilitation: Federal clinical guidelines for patient management]. M., 2013. 66 s.
2. Klinicheskiye rekomendatsii «Defitsit vitamina D u vzroslykh: diagnostika, lecheniye i profilaktika». Rossiyskaya Assotsiatsiya Endokrinologov [Clinical recommendations "Vitamin D deficiency in adults: diagnosis, treatment and prevention" Russian Association of Endocrinologists]. M., 2015. 75 s.
3. Yarmolinskaya M.I., Aylamazyan E.K. Genital'nyy endometrioz: Razlichnyye grani problem [Genital endometriosis. Different facets of the problem]. SPb.: Eko-Vektor, 2017. 615 s.
4. Francisco J., Ruis-Flores., Juan A. Garcia-Velasco. Modern management of endometrioma-associated infertility: in favor of ART // J. of Endometriosis and Pelvic Pain Disord. 2016. V. 8. P. 33–80.
5. Harris H.R., Chavarro S., Malspeis S. Dairy-food, calcium, magnesium, and vitamin D intake and endometriosis: a prospective cohort study // Am. J. Epidemiol. 2013. V. 177 (5). P. 420–430.
6. Lerchbaum E., Rabe T. Vitamin D and female fertility // Curr Opin Obstet Gynecol. 2014. V. 26 (3). P. 145-150.
7. Merhi Z., Doswell A., Krebs K., Cipolla M. Vitamin D alters genes involved in follicular development and steroidogenesis in human cumulus granulosa cells // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. V. 99 (6). P. 1137–1145.
8. Paffoni A., Ferrari S., Viganò P., Pagliardini L., Papaleo E., Candiani M. et al. Vitamin D deficiency and infertility: insights from in vitro fertilization cycles // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. V. 99. P. 2372-2376.
9. Pike J.W., Meyer M.B. The vitamin D receptor: new paradigms for the regulation of gene expression by 1, 25-dihydroxyvitamin D3 // Rheum. Dis. Clin. North. Am. 2012. V. 38. P. 13-27.
10. Strowitzki T., Faustmann T., Gerlinger C. et al. Safety and tolerability of dienogest in endometriosis: pooled analysis from the European clinical study program // International Journal of Womens Health. 2015. V. 7. P. 393–401.

Сведения о соавторах:

Омаров Наби Султан-Муратович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии факультета последипломного образования ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.
E-mail: dnc_ramn@mail.ru
Тел.: 89894855170

Черкесова Асният Уллубиевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии факультета последипломного образования ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

УДК 616-053.31-008.6-07

Клинико-регуляторные характеристики полиорганной дисфункции у доношенных детей, перенесших критическое состояние в периоде новорожденности**А.Н. Малинин, Л.К. Антонова**

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет», Тверь

Резюме

Клинические проявления полиорганной дисфункции в зависимости от вегетативной регуляции изучены у 55 доношенных детей, перенесших критическое состояние при рождении, на 5-е сутки и в 1 месяц жизни. В работе использовался вегетотестер "Полиспектр-8Е/88 (2000 Гц, 12 бит) фирмы "Нейрософт" (Россия). Полиорганная дисфункция клинически проявлялась поражением 5 систем и сопровождалась выраженной симпатической активацией и снижением парасимпатической активности. В возрасте 1 месяца у детей, перенесших критическое состояние, отмечалась положительная динамика с клинической симптоматикой в виде угнетения центральной нервной системы, гипертензионно-гидроцефального и судорожного синдромов на фоне ослабления симпатической напряженности и повышения парасимпатической активности.

Ключевые слова: доношенные дети, критические состояния, полиорганная дисфункция, вегетативная регуляция.

Clinical and regulatory characteristics of multiple organ dysfunction in full-term infants who have undergone a critical condition in the neonatal period**A.N. Malinin, L.K. Antonova**

FSBEI HE "Tver State Medical University", Tver

Summary

Clinical manifestations of multiorgan dysfunction depending on autonomic regulation studied in 55 full-term children who suffered a critical condition at birth, for the 5th day and 1 month of life. The work used a vegetotester "Polyspectra-8E/88 (2000 Hz, 12 bits) of the company (Neurosoft (Russia). Polyorgan dysfunction was clinically manifested by the defeat of 5 systems and was accompanied by a pronounced sympathetic activation and decreased parasympathetic activity. At the age of 1 month, children who suffered from a critical condition, there was a positive dynamics with clinical symptoms in the form of depression of the central nervous system, hypertension-hydrocephal and convulsive syndromes against the background of easing of sympathetic tension and increased parasympathetic activity.

Key words: full-term babies, critical conditions, multi-organ dysfunction, autonomic regulation.

Введение

Патология неонатального периода и, в частности, полиорганная дисфункция, занимает одно из ведущих мест в формировании здоровья будущего поколения. Она вносит существенный вклад в детскую инвалидность и смертность. Критическими принято называть состояния, при которых у новорожденных утрачена или сильно нарушена одна или несколько жизненно важных функций, что требует их искусственного восполнения либо существенной терапевтической поддержки [1]. Большинство авторов основными причинами критических состояний называют гипоксию, врожденные пороки развития и инфекционные заболевания. По различным данным, частота рождения детей в асфиксии составляет 1–1,5%. Отмечено, что гипоксия плода занимает лидирующее положение в структу-

ре причин поражения центральной нервной системы (ЦНС), составляя от 30% до 80%, а асфиксия в родах является ведущей в структуре летальности [4, 6].

Известно, что сочетание гипоксических и токсико-септических состояний у новорожденных в фазе разгара клинических проявлений сопровождается значительным повышением симпатической (СТ) и снижением парасимпатической (ПСТ) активности [2]. В то же время, если острая гипоксия комбинируется с существующей хронической, то наблюдается значительное ослабление защитной СТ напряженности, свидетельствующей об истощении адаптационного потенциала [5].

Неотложные состояния предъявляют повышенные требования к системе вегетативной регуляции, функциональный резерв которой во многом предопределяет исход критического состояния. Наиболее уязвимыми в этом плане являются дети периода новорожденности, адаптационно-регуляторные механизмы которых достаточно напряжены за счет естественных для этого периода приспособительных реакций, обусловленных незрелостью функциональных систем у новорожденных, реализующих адаптивность к патологическим воздействиям различного характера [3].

Для корреспонденции:

Антонова Людмила Кузьминична – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры поликлинической педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» МЗ РФ

E-mail antonova.lk@vandex.ru

Тел.: 89206934682.

Статья поступила 19.03.2020 г., принята к печати 13.05.2020 г.

Цель исследования: изучить роль вегетативной регуляции у доношенных детей, перенесших критическое состояние в периоде новорожденности, в оформлении клинических проявлений полиорганной дисфункции на первом месяце жизни.

Материал и методы

Проведено сравнительное контролируемое исследование в возрасте 5 дней и 1 месяца жизни 55 доношенных детей (гестационный возраст – 39,1±2,3 нед., масса тела – 3490,6±595,3 г), перенесших критическое состояние в периоде новорожденности и составивших основную (1-ю группу). Группа сравнения (2-я группа) – 33 доношенных ребенка с перинатальным поражением ЦНС без жизнеугрожающих состояний (гестационный возраст – 38,8±2,3 нед., масса тела – 3319,2±459,2 г). Группа контроля (3-я группа) – 31 здоровый доношенный ребенок (гестационный возраст – 38,8±1,5 нед., масса тела – 3355,4±80,5 г), выписанные из родильного дома домой в удовлетворительном состоянии и не получавшие какого-либо лечения.

В работе использовался вегетотестер "Полиспектр-8Е/88" (2000 Гц, 12 бит) фирмы "Нейрософт" (Россия). Мониторинг 50 мм/с и амплитудой 10 мм/мв на коротких участках составлял 5 минут, с антитренирующей фильтрацией низкой частоты 35 Гц, стандартной высокой частоты 50 Гц и режекторной фильтрацией – 0,05 Гц. Экстрасистолы из анализа исключались. Исследовались показатели кардиоинтервалограммы (КИГ): индекс централизации Мо,с; репрезентативные маркеры СТ (Sl, усл.ед. и АМо,%) и ПСТ (ΔX,с) активности.

Проверка выборки на вид распределения показателей выявила отсутствие у большей их части нормального распределения, что стало основанием для применения непараметрических статистических критериев Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. Статистическая обработка результатов исследования проводилась по общепринятым методикам вариационной статистики в пакете прикладных лицензионных программ «Microsoft Office 2010» и «Statistica for Windows 6.0». Критическим считался уровень статистической значимости $p=0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что 24 (42,1%) ребенка основной группы родились в состоянии тяжелой асфиксии, тогда как в группе сравнения тяжелая асфиксия была диагностирована лишь у 1 (2,9%) ребенка; в группе контроля таких случаев не было (все $p<0,05$). Низкая оценка по шкале Апгар (менее 36) в основной группе у 5 (8,8%) детей сохранялась и на 10 минуте, тогда как в группе сравнения лишь у 1 (2,9%) ребенка фиксировались явления асфиксии средней степени тяжести.

Клиническая симптоматика полиорганной дисфункции у новорожденных 5 дней жизни с критическими состояниями при рождении проявлялась поражением ЦНС (100%), дыхательной (91,2%), сердечно-сосудистой (63,2%), мочевыделительной (54,4%), пищеварительной (52,7%) систем и, в меньшей степени, гепатобилиарной (14,5%).

Как показали результаты исследования, у детей основной группы к концу 1-го месяца клинические проявления полиорганной дисфункции, выявленные в 5 дней, хоть и носили менее манифестный характер, но отличались рядом особенностей. Так, в неврологическом статусе 37 (72,5%) детей выявлялись признаки синдрома угнетения, а у 11 (21,6%) был диагностирован судорожный синдром, у 10% сохранялось soporозное сознание. Обращал на себя внимание и факт увеличения в этой группе частоты гипертензионно-гидроцефального синдрома, диагностированного почти у половины – 24 (47,1%) детей, что было расценено как следствие геморрагических и инфекционных поражений головного мозга у детей основной группы. 29,4% детей сохраняли признаки поражения дыхательной системы. Кроме того, при обследовании в 1 месяц у детей основной группы были выявлены признаки вегетовисцеральных расстройств, таких как мраморность – у 15 (29,4%), срыгивания – у 9 (17,6%), в единичных случаях – кожный гипергидроз, бледность и акроцианоз, приглушенность тонов сердца. У детей группы сравнения вышеописанные нарушения встречались в единичных случаях.

Полученные показатели КИГ у обследованных детей представлены в табл. 1.

Таблица 1

Показатели кардиоинтервалограммы у обследованных новорожденных (M±m)

Показатели	1 группа (основная), n=55		2 группа (сравнения), n=33		3 группа (контроль), n=31	
	5 дней	1 месяц	5 дней	1 месяц	5 дней	1 месяц
Мо, с	0,47±0,01	0,42±0,01	0,42±0,01	0,38±0,01	0,44±0,01	0,39±0,01
АМо, %	83,8±2,52	64,4±2,82*	57,8±2,68**	65,8±4,42	53,7±2,93**	58,1±2,64
ΔX, с	0,10±0,02	0,17±0,01*	0,17±0,01**	0,16±0,02	0,18±0,01**	0,18±0,01
Sl, усл.ед	2334±365	956±279*	523±70,3**	772±134	464±88,4**	462±43,7***

Примечание: * - статистическая значимость различий величины показателей у обследованных детей в 1 месяц к данным 5 дней; ** - у новорожденных 5 дней групп сравнения и контроля к данным 5 дней новорожденных основной группы; *** - у детей контроля к данным основной группы в возрасте 1 месяца. Все $p<0,05$.

Как видно из данных табл. 1, достоверное различие динамических изменений величины показателей вегетативной регуляции (BP) у обследованных 1-го месяца к данным 5 дней коснулось только детей, перенесших критическое состояние при

рождении. В этой группе к 1 месяцу по сравнению с 5 днями жизни регистрировалось снижение СТ активности: индекса напряжения Sl, усл.ед. в 4,1 раза и показателя степени централизации АМо,% на 23,2% (все $p<0,05$). В этот же временной период (1

месяц) у этих детей регистрировался весьма значительный прирост репрезентативного маркера ПСТ ($\Delta X, c$) – на 70%, к данным, полученным на 5-е сутки после рождения ($p < 0,05$).

При сравнении данных 5 дней жизни было установлено, что уровень показателей SI, усл.ед. и АМо, % в группе сравнения был значительно меньше, чем в основной группе, на 77,6% и 31% соответственно, а $\Delta X, c$, наоборот, выше на 70% (все $p < 0,05$). К этому следует добавить, что SI, усл.ед. и АМо, % у детей контроля в 5 дней также оказались ниже, чем на 5-е сутки у детей основной группы, соответственно на 35,9% и 80,1%, а $\Delta X, c$ сравнительно выше (все $p < 0,05$).

Необходимо отметить, что у детей контрольной группы 1-го месяца жизни индекс напряжения

SI, усл. ед. оказался на 51,7% ниже, чем в основной группе ($p < 0,05$). Следует констатировать, что динамика СТ-ПСТ показателей у детей, перенесших критическое состояние при рождении, подтверждает ранее выявленную закономерность ослабления уже в течение 1-го месяца жизни СТ напряженности.

Важным представился результат наблюдения за доношенными детьми, перенесшими критическое состояние после рождения, который позволил ретроспективно выделить две подгруппы детей: с благоприятным и неблагоприятным (умершие и дети, имеющие обширную лейкомаляцию) исходом. Не менее важными оказались данные СТ-ПСТ показателей КИГ (табл. 2).

Таблица 2

Показатели кардиоинтервалографии у детей 5 дней жизни в зависимости от исхода полиорганной дисфункции ($M \pm m$)

Показатели	Дети с благоприятным исходом, n=41	Дети с неблагоприятным исходом, n=14
Mo, c	0,47±0,05	0,46±0,06
АМо, %	79,5±2,9	96,5±2,6*
$\Delta X, c$	0,12±0,019	0,04±0,009*
SI, усл. ед	1497,6±234,7	4783,1±1027,3*

Примечание: * - статистическая значимость различий величины показателей у детей с благоприятным исходом к данным детей с неблагоприятным исходом.

Анализ данных таблицы 2 позволил выявить выраженную СТ активацию у детей с неблагоприятным исходом. В сравнении с данными, полученными у детей с благоприятным исходом, индекс напряжения регуляторных систем SI, усл.ед. и показатель централизации управления АМо, % при прогнозируемом неблагоприятном исходе оказались в 3,2 раза и 1,2 раза выше, что свидетельствовало о высокой эрготропной напряженности в системе ВР (все $p < 0,05$). При этом СТ гиперактивность у детей с неблагоприятным исходом сопровождалась снижением ПСТ: $\Delta X, c$ на 66,7% к данным группы детей с благоприятным исходом ($p < 0,05$).

Полученные результаты исследования показали, что выраженность клинических проявлений полиорганной дисфункции у детей, перенесших критическое состояние при рождении, ассоциировалась с высокой СТ напряженностью. Очевидно, что перенесенное при рождении критическое состояние является довольно мощным стресс-фактором, требующим для нивелирования перехода к режиму максимальной СТ интенсивности. Следует полагать, что степень эрготропной активации соответствует силе стрессорного воздействия перенесенного критического состояния. В такой редакции гиперсимпатикотония, выявленная у детей с неблагоприятным исходом, носит защитный характер. Тем не менее необходимо иметь в виду, что в данной ситуации манифестная гиперсимпатикотония приводит к перенапряжению и срыву адаптационных возможностей вегетативной регуляции. Следует также отметить, что повышение СТ и ее снижение сопровождалось соответствующей реакцией ПСТ противоположной направленности, что носило, на наш взгляд, ком-

пенсаторный характер: повышение ПСТ ограничивало СТ подъем, снижение, наоборот, приводило к СТ напряженности, что, на наш взгляд, позволяет отслеживать состояние адаптационных возможностей вегетативной регуляции.

Важным представляется и положительная динамика клинической симптоматики полиорганной дисфункции уже в течение 1-го месяца жизни детей, перенесших критическое состояние при рождении, что свидетельствует о начале на данном этапе стабилизации адаптационно-регуляторных процессов, поскольку уровень СТ к 1 месяцу жизни у детей основной группы все еще оставался выше, чем у здоровых детей. Выявленный факт говорит об отсроченности процессов адаптации детей, перенесших критическое состояние.

Следует полагать, что вегетативно-регуляторная верификация степени выраженности клинических проявлений полиорганной дисфункции является надежным инструментом в диагностике не только исхода патологии, но и эффективности реабилитационных мероприятий и прогноза.

Выводы

1. Полиорганная дисфункция, как следствие перенесенного при рождении критического состояния, проявляется на 5-е сутки выраженной клинической симптоматикой со стороны центральной нервной, дыхательной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной и пищеварительной систем; в течение первого месяца жизни у этих детей отмечается положительная динамика клинической ремиссии с остаточными явлениями в виде синдрома угнетения, судорожного и гипертензионно-гидроцефального синдромов.

2. Перенесенное при рождении критическое состояние представляется фактором максимальной агрессии, непреложным условием нивелирования которого следует считать создание в системе вегетативной регуляции высокой эрготропной напряженности, степень выраженности которой определяет компенсаторный характер парасимпатикотонии.
3. Показатели вариабельности сердечного ритма, идентифицирующие уровень симпатопарасимпатической доминантности, могут служить надежным маркером состояния вегетативно-регуляторной адаптации, а также степени тяжести полиорганной дисфункции, как следствия перенесенного критического состояния при рождении, динамики ее клинических проявлений и ее исхода.

Литература

1. Александрович Ю.С. Синдром полиорганной недостаточности у новорожденных // Анестезиология и реаниматология. 2008. № 1. С. 11-14.
2. Алимов А.В. Характеристика адаптивных реакций у новорожденных с токсико-септическими состояниями, перенесших перинатальную гипоксию // Педиатрия. 2003. № 4. С. 115.
3. Антонова Л.К., Стручкова И.В., Блинецова Е.А. Возрастные изменения вариабельности сердечного ритма у здоровых детей // Вариабельность сердечного ритма: материалы Всероссийской научно-практической конференции с межд. участием. Чебоксары, 2014. С. 14-18.
4. Лекманов А.У. Достижения и проблемы педиатрической анестезиологии и интенсивной терапии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019. Т. 16, № 2. С. 34-43.
5. Харламова Н.В., Чаша Т.В., Климова Н.Ю. и др. Показатели функционального состояния вегетативной нервной системы и вегетативной регуляции у новорожденных детей в зависимости от лечения перинатального поражения ЦНС // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2007. № 3 (55). С. 121-122.
6. Шайтор В.М., Панова Л.Д. Неотложная неонатология: краткое руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 318 с.

References

1. Aleksandrovich Ju.S. Sindrom poliorgannoj nedostatochnosti u novorozhdjonnyh // Anesteziologija i reanimatologija [Multiorgan Insufficiency Syndrome in newborns] // Anesthesiology and resuscitation. 2008. №1. S.11-14.
2. Alimov A.V. Charakteristika adaptivnyh reakcij u novorozhdjonnyh s toksiko-septicheskimii sostojanijami, perenjossih perinatal'nuju gipoksiju [Characteristics of adaptive reactions in newborns with toxic-septic conditions, who have suffered perinatal hypoxia] // Pediatrija. 2003. № 4. S.115.
3. Antonova L.K., Struchkova I.V., Bliznetsova E.A. Vozrastnye izmenenija variabel'nosti serdechnogo ritma u zdorovyh detej [Age changes in heart rate variability in healthy children] // Variabel'nost' serdechnogo ritma: Materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii s mezhd. uchastiem. Cheboksary. 2014. S. 14-18.
4. Lekmanov A.U. Dostizhenija i problemy pediatricheskoj anesteziologii i intensivnoj terapii [Achievements and problems of pediatric anesthesiology and intensive care] // Vestnik anesteziologii i reanimatologii. 2019. T. 16. № 2. S. 34-43.
5. Harlamova N.V., Chasha T.V., Klimova N. Ju. i dr. Pokazateli funkcional'nogo sostojanija vegetativnoj nervnoj sistemy i vegetativnoj reguljacii u novorozhdjonnyh detej v zavisimosti ot lechenija perinatal'nogo porazhenija CNS [Indicators of the functional state of the autonomic nervous system and autonomic regulation in newborn children, depending on the treatment of perinatal lesion of the central nervous system] // Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra sibirskogo otdelenija rossijskoj akademii medicinskih nauk 2007. № 3 (55). S. 121-122.
6. Shajtor V.M., Panova L.D. Neotlozhnaja neonatologija: kratkoe rukovodstvo dlja vrachei [Emergency Neonatology: A Brief Guide for Physicians]. Moskva: GEOTAR-Media. 2018. 318 s.

Сведения о соавторе:

Малинин Александр Николаевич – кандидат медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии Государственного автономного учреждения здравоохранения Московской области «Клинская городская больница»,
 Адрес: 141601, Московская область, г. Клин, ул. Победы, владение 2.
 E-mail: sahsa0482@mail.ru
 Тел.: 8 (49624) 7-00-07.

УДК 616.61-002.2-089

Оторванный «завиток» почечного конца стента**Н.М. Гусниев¹, М.У. Усманов², С.С. Маллеев²**¹ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Махачкала;²ГБУ РД «Республиканский урологический центр», Махачкала**Резюме**

Основным методом внутреннего дренирования верхних мочевых путей является стентирование мочеточников. В то же время при нарушении техники данный метод сопряжен с возможностью серьезных осложнений, в том числе и казуистических. Представлен случай одного из таких осложнений – отрыв почечного конца стента при его удалении, оставшийся не замеченным в течение 14 месяцев. При удалении стента врачом не было проведено контрольное ультразвуковое исследование и не оценена целостность удаленного стента. В результате «завиток» почечного конца стента, оставшийся в почечной лоханке, пришлось удалить, выполнив пиелотомию.

Ключевые слова: стентирование мочеточника, осложнения, пиелотомия

Torn "curl" of the renal end of the stent**N.M. Gusniev¹, M.U. Usmanov², S.S. Malleev²**¹FSBEI HE "Dagestan State Medical University" MH RF, Makhachkala;²SBI RD "Republican Urological Center", Makhachkala**Summary**

The main method of internal drainage of the upper urinary tract is stenting of the urine. At the same time, with a violation of technology, this method is fraught with the possibility of serious complications, including casuistic ones. A case of one of these complications is presented - a tear-off of the renal end of the stent when it is removed, which remained unnoticed for 14 months. When the stent was removed, the doctor did not conduct a control ultrasound examination and the integrity of the removed stent was not evaluated. As a result, the "curl" of the renal end of the stent remaining in the renal pelvis had to be removed by performing a pyelotomy.

Key words: ureteral stenting, complications, pyelotomy.

В настоящее время основным методом внутреннего дренирования верхних мочевых путей является стентирование мочеточников. Преимущество данного способа перед пункционной нефростомией очевидны: легкость установки, отсутствие контакта с внешней средой, предупреждение обструктивного пиелонефрита и быстрая активизация пациентов [1, 2]. Методика внедрена в клиническую практику Республиканского урологического центра и широко внедряется в клиническую практику урологических отделений городских больниц Республики Дагестан.

Вместе с тем при нарушении техники методика сопряжена с возможностью серьезных осложнений, в том числе и казуистических.

Представляем случай одного из таких осложнений – отрыв почечного конца стента при его удалении, оставшийся не замеченным в течение 14 месяцев. При удалении стента врачом не было проведено контрольное ультразвуковое исследование и не оценена целостность удаленного стента. В результате «завиток» почечного конца стента,

оставшийся в почечной лоханке, ввиду инкрустации солями пришлось удалить, выполнив пиелотомию.

Больная Н., 1983 г.р., поступила в Республиканский урологический центр 14.03.2019 г. с жалобами на боли в поясничной области слева, тошноту, общую слабость. Из анамнеза: в декабре 2017 года после операции кесарева сечения появились боли в поясничной области слева. 23.01.2018 г. при УЗИ выявлен гидронефроз слева, и урологом одного из городов Республики Дагестан установлен стент в левую почку. 25.02.2018 г. стент был удален, однако у больной периодически появлялись боли в поясничной области слева. Стали нарастать ультразвуковые признаки гидронефроза. Лечилась по месту жительства, однако обострения клинической картины пиелонефрита продолжались. Через 14 месяцев после удаления стента пациентка обратилась в Республиканский урологический центр. При поступлении: общее состояние удовлетворительное, пульс 74 уд/мин, артериальное давление 120/80 мм рт.ст. Суточный диурез 1,5 литра. Стул регулярный. В легких – везикулярное дыхание. ЧДД-16 в мин. Печень и селезенка не увеличены. Над лоном имеется послеоперационный рубец от кесарева сечения.

Пальпация правой почки безболезненна, симптом Пастернацкого отрицательный. Пальпация левой почки болезненная, симптом Пастернацкого слабо положительный. Общий анализ крови:

Для корреспонденции:

Гусниев Наби Магомедзагирович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры урологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: Махачкала, ул.М.Гаджиева, 45 А, кв.15.

Тел.: 89898962741

Статья поступила 31.03.2020 г., принята к печати 12.05.2020 г.

гемоглобин – 110 г/л, лейкоциты – $5,7 \times 10^9$ /л, СОЭ – 20 мм/ч. Общий анализ мочи: плотность – 1010 г/л, лейкоциты – 15-20 в п/з., эритроциты – 25-30 в п/з, проба Зимницкого: плотность мочи 1008-1020 г/л. Биохимический анализ крови: глюкоза – 3,9 ммоль/л, общий белок – 64,9 г/л, мочевины – 2,4 ммоль/л, креатинин – 67 мкмоль/л, билирубин – 11,0 мкмоль/л. Кровь на сифилис, СПИД, гепатит В и С отрицательны.

При УЗИ правая почка 10x4 см, толщина паренхимы до 1,6 см, ЧЛС не расширена. Левая почка размерами 10,1-4,3 см, толщина паренхимы до 1,6 см, лоханка расширена до 2 см, В лоханке определяется фрагмент стента «завиток» до 3 см в длину. Мочевой пузырь без особенностей. При рентгенографии на обзорном снимке мочевой системы в проекции левой почки определяется фрагмент стента до 3 см в длину. На экскреторной урограмме через 10 и 20 минут функция почек сохранена, слева расширение лоханки и визуализируется фрагмент стента (завиток) длиной 3 см (рис. 1, 2).

Выставлен клинический диагноз – инородное тело (фрагмент стента – «завиток») в лоханке левой почки, гидронефроз слева 2 степени, хронический пиелонефрит.

25.03.2019 г. выполнена неудачная попытка удаления «завитка» стента путем уретероскопии. Поэтому 25.03.2019 г. проведена операция: люмботомия, пиелотомия с удалением «завитка» стента из лоханки левой почки. Послеоперационный период протекал гладко. Заживление раны первичным натяжением. Швы сняты на 8 сутки.



Рис. 1. Обзорная рентгенограмма: в проекции левой почки линейное рентгенположительное образование – завиток от стента



Рис. 2. Экскреторная урограмма: «завиток» от почечного конца стента в лоханке левой почки

Осмотрена через 1 год. Жалоб нет, общий анализ крови и мочи в пределах нормы, на УЗИ почки нормальных размеров, расширения чашечно-лоханочной системы не наблюдается.

Литература

1. Мартов А.Г., Ергаков Д.В., Новиков А.Б. Современные возможности улучшения качества жизни пациентов с внутренними стентами // Урология. 2018. № 2. С. 134-140.
2. Шкодкин С.В., Коган М.И., Любушкин А.В., Мирошниченко О.В. Осложнения стентирования верхних мочевыводящих путей // Урология. 2015. № 1. С. 94-98.

References

1. Martov A.G., Yergakov D.V., Novikov A.B. Sovremennyye vozmozhnosti uluchsheniya kachestva zhizni patsiyentov s vnutrennimi stentami [Modern opportunities to improve the quality of life of patients with internal stents] // Urologiya. 2018. № 2. S. 134-140.
2. Shkodkin S.V., Kogan M.I., Lyubushkin A.V., Miroshnichenko O.V. Oslozhneniya stenti-rovaniya verkhnikh mochevyvodyashchikh putey [Complications of stenting of the upper urinary tract] // Urologiya. 2015. № 1. S. 94-98.

Сведения о соавторах:

Усманов Марат Усманович – заместитель главного врача по лечебной части ГБУ РД «Республиканский урологический центр».
Тел.: 89604160601

Маллеев Саид Сабирович – врач-уролог ГБУ РД «Республиканский урологический центр».
E-mail: said.malleev94@mail.ru
Тел.: 89285930089

УДК 616.45-006.6-06-089.168

Гормонально-активный адренокортикальный рак левого надпочечника, осложненный спонтанным разрывом опухоли**А.А. Лисицын, В.П. Земляной, Л.И. Великанова, З.Р. Шафигуллина**

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Резюме

Представлен редкий клинический случай спонтанного разрыва опухоли надпочечника, осложненный кровотечением в забрюшинное пространство. Пациентка, страдающая адренокортикальной карциномой, проходила плановое стационарное обследование в отделении эндокринологии клиники имени Э.Э.Эйхвальда СЗГМУ им. И.И.Мечникова.

Ключевые слова: адренокортикальная карцинома, спонтанный разрыв опухоли надпочечника, экстренная адреналэктомия

Hormonally active adrenocortical cancer of the left adrenal gland, complicated by a spontaneous rupture of the tumor**A.A. Lisitsyn, V.P. Zemlyanoy, L.I. Velikanova, Z.R. Shafigullina**

FSBEI HE "North-Western State Medical University by I.I. Mechnikov" MH RF, St. Petersburg

Summary

A rare clinical case of spontaneous rupture of an adrenal tumor complicated by bleeding into the retroperitoneal space presented. A patient suffering from adrenocortical carcinoma underwent a planned in-patient examination in the endocrinology department of the E.E. Eichwald Clinic of the North-Western Medical University named after I.I. Mechnikov.

Key words: adrenocortical carcinoma, spontaneous rupture of an adrenal tumor, emergency adrenal ectomy.

Адренокортикальная карцинома – это редкое злокачественное поражение коркового слоя надпочечника, которое в большинстве случаев диагностируется случайно [2]. Нередко в связи с отсутствием специфических симптомов своевременная постановка диагноза оказывается сложной. Особенно это касается гормонально-неактивных адренокортикальных карцином, поскольку влияние такой опухоли на самочувствие пациента минимально. Однако при этой патологии возможны urgentные состояния, связанные с особенностями течения онкологического процесса.

В настоящем наблюдении представлен редкий случай экстренного оперативного вмешательства у молодой пациентки, причиной которого был спонтанный разрыв адренокортикального рака левого надпочечника. Пациентка готовилась к плановой операции по удалению опухоли левого надпочечника. Однако острый болевой синдром в левых отделах живота и спины, данные КТ брюшной полости (увеличение объема опухоли в надпочечнике и распространение геморрагического содержимого в левое околопочечное и забрюшинное пространство) позволили быстро установить диагноз и провести экстренное оперативное вмешательство с использованием открытого трансабдоминального доступа.

Приводим наблюдение.

Пациентка Б., 22 года, находилась в отделении эндокринологии клиники им. Э.Э.Эйхвальда СЗГМУ им. И.И.Мечникова, где проходила плановое обследование и подготовку к переводу в хирургическое отделение для проведения плановой операции по поводу объемного образования левого надпочечника, синдрома Иценко-Кушинга. На фоне полного благополучия у больной внезапно появились острые выраженные боли в левых отделах живота с иррадиацией в левую половину грудной клетки и поясничную область. В течение 5 минут боли приобрели невыносимый характер. Из дополнительных жалоб пациентка отмечала наличие слабости, головокружение и тошноту. При осмотре: АД 130/80 мм рт.ст., пульс 68 ударов в мин., сатурация кислорода – 98%. При физикальном осмотре: живот мягкий, симметричный, не вздут, при пальпации умеренно болезненный в мезогастррии слева, симптом поколачивания по пояснице слева положительный, симптомы раздражения брюшины отрицательные. В экстренном порядке было выполнено КТ брюшной полости и забрюшинного пространства. Подтверждена опухоль левого надпочечника 13x10см, окруженная большой забрюшинной гематомой, распространяющейся от левого поддиафрагмального пространства до подвздошной области (рис. 1, 2). В клиническом анализе крови отклонений не было выявлено. Полученные данные позволили диагностировать разрыв опухоли, осложненный массивным кровотечением в забрюшинное пространство, и определить необходимость экстренного хирургического вмешательства.

Для корреспонденции

Лисицын Александр Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии им. И.И. Грекова ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» МЗ РФ.

Адрес: Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

E-mail: aleksandr.lisitsyn@szgmu.ru

Тел.: 89213244516

Статья поступила 10.05.2020 г., принята к печати 25.05.2020 г.



Рис. 1. Больная Б., 22 года. Компьютерная томография. На сагиттальном срезе определяется опухоль левого надпочечника с формированием гематомы



Рис. 2. Больная Б., 22 года. Компьютерная томография. Аксиальный срез, где представлена опухоль, окруженная гематомой

При обследовании, выполненных ранее, были выявлены признаки АКР (адrenокортикального рака). На КТ брюшной полости с контрастированием опухоль имела большие размеры, структурную неоднородность с множественными участками некроза, с диапазоном плотности от 10 до 46 НУ, коэффициентом вымывания контрастного вещества 35%. При исследовании стероидного профиля мочи методом газовой хромато-масс-спектрометрии были получены биомаркеры, характерные для АКР [2]. Так, дегидроэпиандростерон ДНА – 6593 (25-265) мкг/сут, тетрагидро-11-дезоксикортизол (ТНС) – 2447 (10-30) мкг/сут, прегнантриол – 1228 (300-700) мкг/сут, 5 β -прегнен-3 β ,16 α ,20 α -триол – 8112 (0-150) мкг/сут, андростендиол – 17 β -1125 (45-100) мкг/сут, 16 β -ОН-ДНА – 4937 (25-300) мкг/сут, 17-гидроксипрегненолон – 884 (0-20) мкг/сут. Высокие уровни тетрагидрокортизона (ТНЕ) – 9414 (500-2000) мкг/сут, тетрагидрокортизола (ТНФ) – 10506 (200-700) мкг/сут, allo-ТНФ – 3001 (200-750) мкг/сут,

тетрагидрокортикетерона – 185 (15-100) мкг/сут, алло-тетрагидрокортикетерона – 160 (15-100) мкг/сут, α -корталон – 1761 (200-600) мкг/сут свидетельствовали о повышении глюкокортикоидной активности опухоли. Гормональная активность опухоли была установлена и на основании данных иммунохемилюминесцентного анализа. Синдром Иценко-Кушинга был установлен на основании повышения уровней кортизола в крови в 9 ч (681 нмоль/л) и 21 ч (739 нмоль/л), свободного кортизола в слюне (71 нмоль/л), нарушения ритма секреции кортизола и отсутствия подавления уровня кортизола в крови после подавляющего дексаметазонового теста с 2 мг (756 нмоль/л). Увеличение уровней в крови ДЭА-С (5,4 мкг/мл) и андростендиона (5,8 нг/мл) свидетельствовало об увеличении андрогенной функции коры надпочечника. Исследования кортикостероидов в крови и моче методом высокоэффективной жидкостной хроматографии также указывали на увеличение глюкокор-

тикоидной функции коры надпочечников. Повышенная экскреция свободного кортизола (2033мкг/с), свободного кортизона (1076мкг/с) и 6 β -гидроксикортизола с мочой (3293мкг/с) были маркерами злокачественности образования коры надпочечников с глюкокортикоидной активностью.

Учитывая urgency ситуации, больная в экстренном порядке была взята в операционную. Произведена срединная лапаротомия. При ревизии брюшной полости на фоне небольшого количества серозного выпота в малом тазу, геморрагического пропитывания брыжейки тощей и нисходящего отдела толстой кишки, отсутствия отдаленных метастазов, обнаружено объемное образование забрюшинного пространства, занимающее всю его левую половину от диафрагмы до подвздошной области. После вскрытия ретроперитонеального пространства эвакуировано около 1,5 литров крови со сгустками. Визуализировано образование размерами около 15x20см, плотно-эластичной консистенции, резко имbibированное кровью. В области нижнего полюса опухоли обнаружен разрыв капсулы размерами около 4,0x3,0 см, откуда отмечено диффузное поступление крови. Произведено удаление опухоли. Послеоперационный период осложнился острым тромбофлебитом глубоких вен левой голени и тромбоемболией мелких ветвей легочной артерии правого легкого. На 23 сутки пациентка была выписана на амбулаторное лечение.

Гистологическое заключение операционного материала: образование размерами 12x8x6 см, весом 320 г. Ткань опухоли состоит из крупных ацидофильных клеток, содержащих в цитоплазме оптически пустые включения и пигмент коричневого цвета. Ядра клеток округлой формы, с многочисленными фокусами, содержащими крупные клетки с уродливыми гиперхромными ядрами (рис. 3). Определяются многочисленные поля «географического» опухолевого некроза (рис. 4). Видны множественные митозы, в том числе и патологические (от 2-8 митозов в 1 поле зрения при увеличении 400) (рис. 5). Отмечается инвазия в сосуды, очаговая лимфоплазмочитарная инфильтрация. По шкале L.M.Weiss 7 баллов.

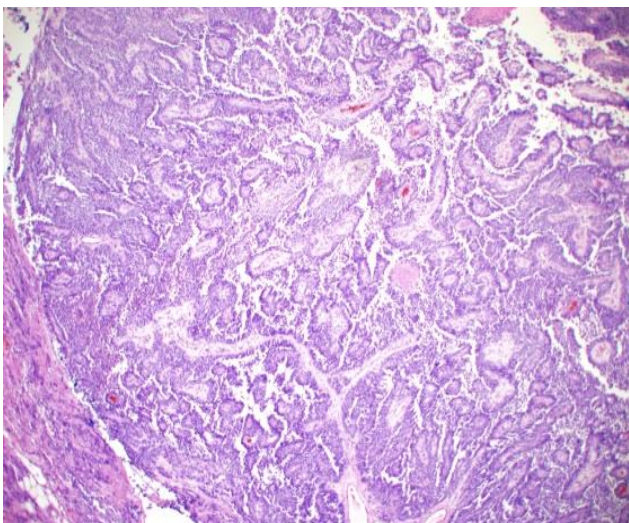


Рис. 3. Гистофотограмма операционного материала (образование левого надпочечника) больной Б. 22 лет. Выраженный клеточный полиморфизм, множественные железистоподобные и трабекулярные структуры. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x100

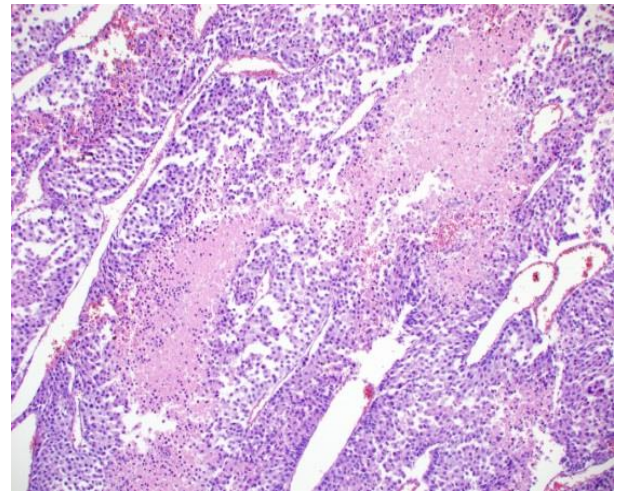


Рис. 4. Гистофотограмма операционного материала (образование левого надпочечника) больной Б. 22 лет. Географический опухолевый некроз. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x100

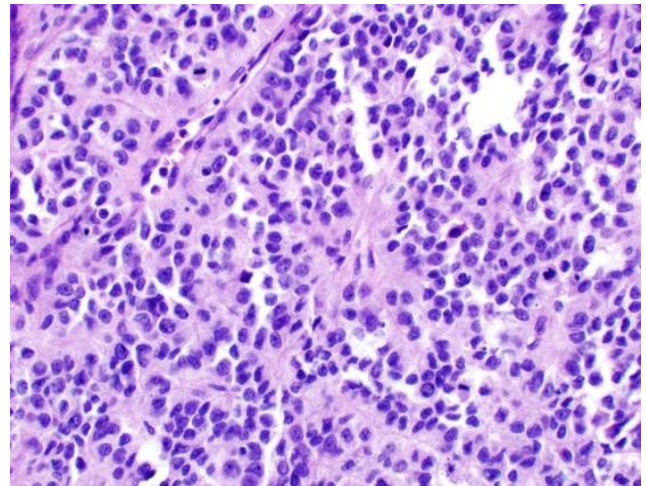


Рис. 5. Гистофотограмма операционного материала (образование левого надпочечника) больной Б. 22 лет. Множественные митозы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x400

Обсуждение: Рак коркового слоя надпочечника является крайне редким онкологическим заболеванием. Частота встречаемости составляет около 1-2 случая на 1 миллион человек в год [2]. В 30% случаев раковое поражение коркового слоя надпочечника выявляется случайно, что ведет к поздней диагностике и развитию осложнений. [10] Гормональная активность аденокортикального рака диагностируется в 60% случаев, при этом около 30% обусловлена избыточной продукцией кортизола, 20% – андрогенов, 10% – эстрогенов и 2% – альдостерона [1, 2, 5, 6, 7, 9, 10]. Вместе с этим около 35% опухолей имеют мультигормональную активность. Результатом гормональной секреции опухоли являются такие клинические проявления, как синдром Кушинга, синдром вирилизации, феминизации или смешанный синдром Кушинга-вирилизация.

В нашем наблюдении констатировано повышение уровня кортизола в сыворотке крови в 9 и 21 часов, экскреция с мочой свободного кортизола, кортизона и 6 β -гидроксикортизола больше 1000 мкг/сут, отсутствие подавления кортизола в сыворотке крови с 2 мг дексаметазона, увеличение

уровня DHEA-S в сыворотке крови и экскреции с мочой биомаркеров адренокортикального рака (андрогенов, глюкокортикоидных метаболитов и их предшественников).

Таким образом, лабораторные данные, полученные методами иммуноанализа, высокоэффективной жидкостной хроматографии и газовой хроматографии-масс-спектрометрии, соответствовали синдрому Кушинга, ассоциированного с адренокортикальным раком. В связи с тем, что в клетках адренокортикального рака нарушена согласованная экспрессия стероидных ферментов, это приводит к неэффективной продукции гормонов. Поэтому в плазме и моче отмечается повышение предшественников андрогенов, минералокортикоидов и глюкокортикоидов. Данные изменения мы видим в представленных показателях стероидного профиля мочи, полученного методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии. Также большую диагностическую ценность в проведении дифференциальной диагностики представляют результаты визуализирующих методов исследования (КТ, МРТ, ПЭТ).

Спонтанный разрыв опухоли встречается достаточно редко [12]. Анализируя современную литературу, можно сказать, что самопроизвольный разрыв опухоли надпочечника чаще всего встречается среди миелолипом, феохромоцитом и метастазов [3, 11]. Работ, посвященных разрыву рака надпочечника, и особенно гормонально активных адренокортикальных карцином, крайне мало, в связи с этим причина такого осложнения остается неизученной [11, 12]. Нельзя исключить, что данный процесс обусловлен быстрым ростом опухоли с последующим распада опухоли надпочечника и внутриопухолевого кровоизлияния, с дальнейшим разрывом капсулы и продолжением кровотечения в забрюшинное пространство [12, 13].

Таким образом, поздняя диагностика опухолевого поражения надпочечника является ещё одним фактором возникновения такого осложнения. Подтверждением данного обстоятельства служит и то, что все случаи спонтанного разрыва опухоли были связаны с крупными образованиями.

Литература

1. Abiven-Lepage G., Coste J., Tissier F. et al. Adrenocortical carcinoma and pregnancy: Clinical and biological features and prognosis // Eur. J. Endocrinol. 2010. N 163. P. 793–800.
2. Allolio B., Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2006. V. 91, N 6. P. 2027–2037.

3. Amano T., Takemae K., Niikura S. et al. Retroperitoneal hemorrhage due to spontaneous rupture of adrenal myelolipoma // Int. J. Urol. 1999. N 6. P. 585-588.
4. Bussani R., Camilot D., Trombetta C. et al. Chance diagnosis of low stage non-metastasized adrenal cortical carcinoma in a young woman with retroperitoneal hemorrhage // Pathol. Res. Pract. 2003. N 199. P. 761-763.
5. Dackiw A.P., Lee J.E., Gagel R.F. et al. Adrenal cortical carcinoma // World J. Surg. 2001. N 25. P. 914-926.
6. Gicquel C., Bertherat J., Le Bouc Y. et al. Pathogenesis of adrenocortical incidentalomas and genetic syndromes associated with adrenocortical neoplasm // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. 2000. N 29. P.1
7. Joao R., Raul C.R., Barry D.F. Imaging findings in pediatric adrenocortical carcinoma // Pediatr. Radiol. 2000. N 30. P. 45-51.
8. Leung L.Y., Leung W.Y., Chan K.F. et al. Ruptured adrenocortical carcinoma as a cause of paediatric acute abdomen // Pediatr. Surg. Int. 2002. N 18. P. 730-732.
9. Ng L., Libertino J.M. Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment // J. Urol. 2003. N 169. P. 5-11.
10. Sturgeon C., Kebebew E. Laparoscopic adrenalectomy for malignancy // Surg. Clin. North. Am. 2004. N 84. P. 755-774.
11. Sumino Y., Tasaki Y., Satoh F. et al. Spontaneous rupture of adrenal pheochromocytoma // J. Urol. 2002. N 168. P. 188-189.
12. Suyama K., Beppu T., Isiko T. et al. Spontaneous rupture of adrenocortical carcinoma // Am. J. Surg. 2007. N 194. P. 77-78.
13. Velikanova L.I., Shafigullina Z.R., Lisitsin A.A. et al. Different types of urinary steroid profiling obtained by high-performance liquid chromatography and gas chromatography-mass spectrometry in patients with adrenocortical carcinoma // Journal Horm. Cancer. 2016. N 7. P. 327-335.

Сведения о соавторах:

Земляной Вячеслав Петрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии им. И. И. Грекова ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» МЗ РФ, заслуженный врач РФ, декан хирургического факультета СЗГМУ им. И. И. Мечникова.

Великанова Людмила Иосифовна – доктор биологических наук, профессор, заведующая НИЛ хроматографии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» МЗ РФ.

Шафигуллина Зульфия Рифгатовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии им. акад. В. Г. Баранова ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» МЗ РФ.

УДК 616.61-003.821-06:616.72-002.77

Клинический случай вторичного амилоидоза почек на фоне ревматоидного артрита**О.Б. Поселюгина, А.П. Носенко, П.К. Носенко**

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» МЗ РФ

Резюме

Продемонстрировано клиническое наблюдение вторичного амилоидоза почек, развившегося у пациентки через 22 года с момента дебюта ревматоидного артрита. Недостаточный контроль за активностью заболевания и самостоятельная отмена пациенткой некоторых препаратов базисной терапии ревматоидного артрита привели к увеличению темпов прогрессирования АА-амилоидоза, вовлечению в патологический процесс почек с развитием нефротического синдрома и хронической почечной недостаточности. Показана важность своевременного назначения патогенетической терапии в полном объеме и необходимость приверженности пациентов к проводимому лечению при данной патологии. Акцентируется внимание на особенностях поражения почек при вторичном амилоидозе, диагностике и принципах дальнейшего ведения пациентов.

Ключевые слова: вторичный амилоидоз, почки, ревматоидный артрит, нефропатия.

Clinical observation of secondary kidney amyloidosis associated with rheumatoid arthritis**O.B. Poselyugina, A.P. Nosenko, P.K. Nosenko**

FSBEI HE "Tver State Medical University" MH RF

Summary

The clinical observation of secondary renal amyloidosis, which developed in the patient 22 years after the onset of rheumatoid arthritis, demonstrated. Inadequate control over the activity of the disease and the patients self-canceling of some drugs for the basic therapy of rheumatoid arthritis led to an increase in the rate of progression of AA amyloidosis, involvement in the pathological process of the kidneys with the development of nephrotic syndrome and chronic renal failure. The importance of the timely appointment of pathogenetic therapy in full and the need for patient commitment to treatment with this pathology are shown. Attention is focused on the features of kidney damage in secondary amyloidosis, diagnosis and the principles of further management of patients.

Key words: secondary amyloidosis, kidneys, rheumatoid arthritis, nephropathy.

Введение

Амилоидоз – это группа заболеваний, отличительным признаком которых является отложение в тканях и органах фибриллярного гликопротеида амилоида [3]. Вторичный амилоидоз (АА) – вариант амилоидоза, который развивается при хронических воспалительных заболеваниях. Встречаемость АА-амилоидоза в несколько раз превышает остальные формы (первичный, диализный, семейный и прочие), развивается у 5% больных с хроническими воспалительными заболеваниями [2]. Одним из органов мишеней при АА-амилоидозе, определяющих прогноз для жизни, являются почки. В среднем доля АА-амилоидной нефропатии в структуре заболеваний почек в Европе составляет 2,5–2,8%, а среди болезней, приведших к хронической почечной недостаточности (ХПН) – 1% (в соответствии с

данными Европейской ассоциации диализа и трансплантации). Вторичный амилоидоз почек (АП) является, как правило, осложнением длительно текущих воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит (РА), анкилозирующий спондилит, псориаз, псориатический артрит, туберкулез, остеомиелит, опухоли [6]. В настоящее время ведущее место (43%) среди всех причин вторичного амилоидоза занимают воспалительные заболевания суставов [5].

Диагностика амилоидоза основывается в первую очередь на данных биопсии тканей. Для амилоида характерно ярко-зеленое свечение из-за свойства двулучепреломления при окрашивании материала Конго красным в поляризованном свете. Биопсийный материал может быть получен из слизистой губ, кожи, почки, подкожной жировой клетчатки, костного мозга, прямой кишки, почек, печени или сердца. Отложения всегда располагаются внеклеточно и являются аморфными. Иммуногистологические исследования позволяют распознавать различные формы системного амилоидоза. Масс-спектрометрия обеспечивает анализ состава амилоидного белка и в настоящее время является золотым стандартом для диагностики типа амилоидоза [7].

Для корреспонденции:

Поселюгина Ольга Борисовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 170100, Тверь, ул.Советская, д. 4.

E-mail: poselubina@mail.ru

Тел.: +79105392042

Статья поступила 29.12.2019 г., принята к печати 18.05.2020 г.

Наиболее типичным признаком АП считают нефропатию, которая проявляется протеинурией и развитием почечной недостаточности. Развитию клинически выраженного амилоидоза предшествует стадия бессимптомного течения заболевания, выявляемая по результатам нефробиопсии [12]. В этот период при реактивном амилоидозе преобладают клинические проявления основного заболевания (например, гнойного процесса в легких, туберкулеза, ревматоидного артрита и т. д.). Далее развиваются протеинурическая и нефротическая стадии заболевания. Клинически нефротическая стадия проявляется классическим нефротическим синдромом со всеми его признаками: с развитием массивной протеинурии (с потерей белка с мочой более 3-5 граммов в сутки), гипопроteinемией с гипоальбуминемией, гиперхолестеринемией, липидурией с отеками до степени анасарки. В мочевом осадке находят гиалиновые, а по мере нарастания протеинурии – зернистые цилиндры. Возможны микро- и макрогематурия, лейкоцитурия без признаков пиелонефрита. На заключительном этапе развивается ХПН, которая, по мере прогрессирования, в большинстве случаев является причиной смерти пациентов [13].

Несмотря на то, что базисная терапия ревматоидного артрита уменьшает риск развития амилоидоза, пациенты с хроническими аутоиммунными заболеваниями остаются в зоне высокого риска по развитию амилоидоза почек, значительно снижающего качество жизни пациентов и отягощающего прогноз для жизни [11]. Таким образом, представляется актуальным изучение клинических случаев вторичного амилоидоза почек с целью их анализа и поиска возможных эффективных тактик ведения пациентов с аутоиммунной патологией.

В качестве иллюстрации приводим собственное наблюдение вторичного амилоидоза почек, развившегося у пациентки, страдающей ревматоидным артритом (РА).

Больная З., 58 лет, в марте 2013 года поступила в ревматологическое отделение ГБУЗ «Областная клиническая больница» Тверской области с жалобами на постоянные боли в правом локтевом, левом лучезапястном суставах, чувство скованности по утрам более 2-х часов, боль в тазобедренных суставах при физической нагрузке и чувство слабости в ногах после нагрузки, отечность голеней, а также лучезапястного и локтевого суставов, редкий сухой кашель.

Из анамнеза заболевания известно, что впервые боли в коленных, локтевых, лучезапястных суставах появились около 20 лет назад.

В 1992 г. в Научно-исследовательском институте ревматологии имени В. А. Насоновой города Москвы был диагностирован серопозитивный ревматоидный артрит, развернутая стадия заболевания, – и назначено лечение, включающее в себя

сульфасалазин и нестероидные противовоспалительные средства.

С 1997 года к лечению были добавлены преднизолон по 15 мг в сутки, с 1998 года – метотрексат и дипроспан внутрисуставно. Несмотря на проводимую противовоспалительную терапию, сохранялась высокая активность заболевания (DAS 28 >5,1, индекс рассчитан по количеству припухших и болезненных суставов, скорости оседания эритроцитов, общей оценке больным состояния здоровья в мм по 100 миллиметровой визуальной аналоговой шкале, согласно клиническим рекомендациям по ведению пациентов с ревматоидным артритом) [6]. На протяжении последующих 10 лет пациентка не обращалась к ревматологам, самостоятельно отменила преднизолон и метотрексат. Для уменьшения болевого синдрома в суставах применяла нестероидные противовоспалительные препараты, которые приносили ей временное улучшение.

В 2009 году проведено 10 инфузий ремикейда, на фоне которых боли в суставах беспокоили намного меньше.

В очередной раз за медицинской помощью пациентка обратилась спустя 4 года. В связи с недостаточным противовоспалительным эффектом проводимой терапии, с марта 2013 г. начата генно-инженерная биологическая терапия селективным иммунодепрессантом абатацептом по 750 мг в сутки, один раз в четыре месяца на протяжении 10 месяцев, после введения которого отмечалась положительная динамика в состоянии больной в виде уменьшения интенсивности болей в суставах.

В феврале 2014 г. у пациентки диагностирован коксартроз левого тазобедренного сустава 3–4 стадии, по поводу которого в апреле того же года проведено его эндопротезирование. Послеоперационный период протекал без осложнений.

В мае 2014 г. вновь отмечено ухудшение состояния пациентки, проявляющееся повышением температуры до фебрильных цифр с ознобами, нарастанием общей слабости, появлением одышки при ходьбе. По данным проведенной компьютерной томографии (КТ) легких, диагностировано двустороннее интерстициальное поражение легких. Пациентка была госпитализирована в ревматологическое отделение Областной клинической больницы (Тверь) для проведения дифференциального диагноза поражения легких (ревматоидное легкое, обструктивные болезни, лекарственное поражение). При обследовании в клиническом анализе крови обращала на себя внимание ускоренная СОЭ до 45 мм/ч, лейкоциты находились на верхней границе нормы. Ревматоидный фактор более чем в 3 раза превышал границу нормы, С-реактивный белок++++, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду высоко позитивны. В анализах мочи выявлена массивная протеинурия до 5 г/л в разовом анализе, суточная протеинурия до 0,84 грамма в сутки с нарушением азотвыделительной

функции почек. Впервые было отмечено повышение креатинина крови в диапазоне от 134 до 166 мкмоль/л, мочевины до 10 ммоль/л. Лабораторные изменения соответствовали картине нефротического синдрома. На основании этого впервые был заподозрен амилоидоз почек, предположительно связанный с длительным течением РА, его высокой активностью и недостаточной эффективностью лечения. На обзорных рентгенограммах кистей и дистальных отделов стоп отмечались характерные изменения суставов, соответствующие III-IV стадии по модифицированной классификации РА по Штейнброкеру [4]. Проведена коррекция лечения: снижена доза преднизолона, препараты метотрексат и абатацепт отменены, в качестве базового назначен препарат, обладающий противовоспалительным, иммунодепрессивным, противоревматическим и антипролиферативным действием – лефлуномид в дозе 20 мг в день. Пациентка была выписана с рекомендациями по приему данного препарата в указанной дозе, с осмотром ревматолога через 3 месяца.

В июле 2014 г. пациентка проходила стационарное лечение и обследование в нефрологическом отделении Московской медицинской академии имени Сеченова. По данным биопсии слизистой прямой кишки было подтверждено развитие амилоидоза почек. Иммуногистологическое исследование амилоидных отложений верифицировало АА-амилоидоз. На основании этого произведена коррекция лечения. В связи с сохраняющейся почечной недостаточностью, развитием гиперхолестеринемии, лефлуномид был отменен. Пациентке назначены статины, антикоагулянты и ритуксимаб – препарат, обладающий противоопухолевой и иммуномодулирующей активностью, представляющий собой химерное моноклональное антитело мыши/человека, которое специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20 [2], – в дозе по 500 мг дважды. На фоне указанной терапии пациентка отметила уменьшение одышки, отекающего синдрома, улучшение самочувствия. Была выписана с рекомендациями – повторить курсы ритуксимаба через 6 месяцев (для поддержания эффекта).

В январе 2015 г. вновь отмечено ухудшение самочувствия в виде нарастания одышки, отеков ног, уменьшения количества выделяемой мочи, в связи с чем пациентка была госпитализирована в стационар. Ухудшение состояния расценено как нарастание проявлений амилоидоза почек, развитие развернутого клинически нефротического синдрома. В биохимическом анализе крови (БАК) отмечалось снижение общего белка до 47 г/л, альбумина – до 25 г/л, повышение холестерина до 8,0 ммоль/л, содержание креатинина составило 110 мкм/л, мочевины 5,0 ммоль/л, калия 4,7 ммоль/л. В общем анализе мочи: протеинурия до 6,0 г/л, мочевого осадок без особенностей. Пациентка получила следующую терапию: метипред по 8 мг в сут-

ки, бисопролол по 2,5 мг утром, аторвастатин по 40 мг вечером, спиронолактон по 50 мг утром, эуфиллин, фуросемид, антикоагулянты, проводилось переливание свежезамороженной плазмы с целью коррекции гипопроteinемии. Поскольку показатели креатинина и мочевины находились в пределах нормы, была возобновлена терапия лефлуномидом в дозе 20 мг в сутки. На фоне проведенного лечения достигнут положительный диурез, уменьшились отеки ног, нормализовались показатели белка и альбумина крови, повысилась скорость клубочковой фильтрации (СКФ) до 49 мл/мин. Была выписана с рекомендациями продолжить прием амбулаторно метипреда, аторвастатина, спиронолактона, лефлуномида и введение фраксипарина.

В мае 2015 г. течение РА осложнилось развитием интерстициальной пневмонии. После введения двух инфузий ритуксимаба самочувствие улучшилось: уменьшилась одышка, боли в суставах, отеки ног.

С 2017 г. у пациентки диагностировано стойкое повышение креатинина крови, свидетельствующее о развитии ХПН. По данным биохимического исследования крови, отмечено повышение уровня мочевины до 11,3 ммоль/л и креатинина до 137,1 мкмоль/л крови, СКФ снизилась до 36 мл/мин. Нефрологом проведена коррекция лечения и с нефропротективной целью назначены малобелковая диета, кетостерил, альфакальцидол.

В мае 2019 г. у пациентки снова усилились боли в суставах кистей, в правом локтевом, тазобедренных суставах, появилась отечность голеней, в связи с чем была госпитализирована в ревматологическое отделение.

На момент госпитализации состояние пациентки удовлетворительное. Кожные покровы бледные. Избыточного питания, индекс массы тела составил 35. Периферические лимфоузлы не увеличены. Перкуторно над легкими легочный звук. Дыхание везикулярное, выслушивается над всеми полями легких, ослаблено в нижних отделах, хрипов нет. ЧДД 18 в мин. АД 120/80 мм рт.ст. Пульс 68 в минуту, ритмичный. Границы относительной сердечной тупости в пределах нормы. Тоны сердца ритмичные, глухие, шумов нет. Язык влажный, чистый. Живот не вздут, при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень и селезенка не увеличены. Мочеиспускание свободное. Отмечается отечность нижней трети голеней. Диурез снижен до 800 мл. При осмотре опорно-двигательной системы выявлена "ревматоидная кисть": утолщены и деформированы лучезапястные, пястнофаланговые суставы обеих кистей, при пальпации – болезненность плечевых, локтевых суставов, лучезапястных, пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых суставов обеих кистей, коленных, голеностопных суставов; припухлость правого локтевого, лучезапястных, пястно-фаланговых суставов. В общем ан. крови от

14.05.2019 г.: лейкоцитоз до $10,6 \times 10^9/\text{л}$. В БАК: гиперхолестеринемия (6,7 ммоль/л), гиперкреатининемия (170,7 мкм/л), повышение уровней мочевины крови до 13 ммоль/л и С-реактивного белка до 16,0 мг/л, ускорение СОЭ до 53 мм/час. Уровень антител к цитруллинированному виментину (MCV) свидетельствовал о высокой активности аутоиммунного воспалительного процесса [8], нарастал до 70,66 (норма до 20), в то время как показатели антинуклеарных антител и антител к циклическому цитруллинированному пептиду были в норме (1,14 и 28,26 соответственно). В общем анализе мочи: умеренная протеинурия до 1 г/л; при этом суточная протеинурия составила 0,75 г в сутки. Рентгенография суставов кистей и дистальных отделов стоп от 21.05.2019 г. выявила Rg-картину РА 4 стадии. КТ грудной клетки от 22.05.2019 г.: интерстициальный фиброз в нижних долях обоих легких, участок локального пневмосклероза в S6 правого легкого. Указанные изменения легочной ткани расценены как развившийся интерстициальный пневмонит, свидетельствующий о поражении легких на фоне РА высокой активности. Эхокардиографическое исследование от 27.05.2019 г.: гипертрофия миокарда левого желудочка (толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка составили 1,3 см, фракция выброса 60%), диастолическая дисфункция 1 типа (соотношение пика E к пику A менее 1), уплотнение стенок аорты.

При УЗИ органов брюшной полости: печень расположена обычно, форма не изменена, размеры увеличены (длина правой доли 150, ширина 130 мм; левая – соответственно 70 и 100 мм), повышенной эхогенности, отмечается обеднение сосудистого рисунка; воротная вена 9 мм, общий желчный проток имеет внутренний диаметр 3 мм, внутрипеченочные желчные протоки не расширены; желчный пузырь – стенки пузыря уплотнены, утолщены до 3-х мм, конкременты не определяются; поджелудочная железа визуализируется, контуры ее четкие, расположена в типичном месте, не увеличена в размерах, умеренно повышенной эхогенности, зернистой структуры; почки расположены в типичном месте, размеры правой почки: длина 108 мм, ширина 51 мм; левой почки: длина 109 мм, ширина 50 мм; контуры обеих почек ровные, нечеткие, форма и положение обычные, толщина паренхимы до 15 мм, повышенной эхогенности за счет коркового слоя, мелкозернистой структуры, признаки нарушения оттока мочи и конкременты не определяются.

Был поставлен клинический диагноз: основное заболевание – M05.3 ревматоидный артрит с вовлечением других органов и систем: ревматоидный артрит, поздняя стадия заболевания, серопозитивный (РФ+, АЦЦП+), с внесуставными проявлениями (пневмонит, дыхательная недостаточность 1 ст., кожный васкулит, леченный глюкокортикостероидами и цитостатиками, активность 2 степени, эро-

зивный). Осложнения основного заболевания – амилоидоз почек, вторичный (по данным нефробиопсии от 2014 года); хроническая болезнь почек 3 В стадия (СКФ 39 мл/мин). ХПН 2А стадия; эндопротезирование правого коленного сустава (2010), левого тазобедренного сустава (2014). Сопутствующий диагноз – транзиторная артериальная гипертензия 1 ст.

Согласно поставленному диагнозу, было проведено лечение: эуфиллин и фуросемид внутривенно капельно, иммуноглобулин 5 мг внутримышечно, ритуксимаб (ацеллбия) 500 мг и солумедрол 250 мг внутривенно, диазепам внутримышечно, per os омепразол по 20 мг 2 раза в день, биспролол 2,5 мг 2 раза в день, аторвастатин 40 мг 1 раз в день, ацекардол 75 мг 1 раз в день, лефлуномид 20 мг в обед, гидроксихлорохин по 200 мг вечером, преднизолон по 6 мг после завтрака. Физиолечение включало в себя применение переменного магнитного поля на правый локтевой, левый лучезапястный суставы ежедневно, синусоидально-модулированные токи на правый локтевой, левый лучезапястный суставы, лечебную физкультуру.

Проведенное лечение было эффективным – исчезли боли и чувство скованности в суставах, возрос диурез, значительно уменьшились отеки на ногах, улучшилось общее самочувствие. В общем ан. крови уменьшилось количество лейкоцитов до $9,32 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ до 33 мм/час. В общем ан. мочи от 27.05.19 г. протеинурия уменьшилась до 0,69 г/л. В БАК от 27.05.2019 г. содержание креатинина уменьшилось до 127,1 мкмоль/л, СКФ повысилась до 40,44 мл/мин. Пациентка была выписана с рекомендациями продолжать лечение: омепразол по 20 мг 2 раза в день, биспролол 2,5 мг 2 раза в день, аторвастатин 40 мг 1 раз в день, ацекардол 75 мг 1 раз в день, лефлуномид 20 мг в обед, гидроксихлорохин по 200 мг вечером, преднизолон по 6 мг после завтрака, повторная инъекция ритуксимаба через 2 недели, диспансерное наблюдение у ревматолога и нефролога не реже 1 раза в 6 месяцев.

В приведенном клиническом наблюдении вторичный амилоидоз почек развился через 22 года с момента дебюта РА. Недостаточный контроль за активностью заболевания и самостоятельная отмена пациенткой некоторых препаратов базисной терапии привели к увеличению темпов прогрессирования АА-амилоидоза.

При определении пациента в группу риска по развитию амилоидной нефропатии (при диагностированном РА) рекомендовано исследование утренней порции мочи на микроальбуминурию, которая является наиболее ранним критерием развития амилоидоза почек и соответствует латентной стадии заболевания, является обратимой при своевременной терапии [11]. Появление у пациента постоянной микроальбуминурии в сочетании с последующим выявлением отложений амилоида в пира-

мидах почек при биопсии подкожно-жировой клетчатки или прямой кишки свидетельствует о скором развитии (в течение ближайших 5-7 лет) протеинурической стадии, что подтверждает необходимость проведения терапии амилоидоза уже на ранних стадиях заболевания [10]. В нашем клиническом случае была упущена возможность ранней диагностики амилоидоза почек, который был выявлен у пациентки уже на протеинурической стадии, когда правильно подобранная патогенетическая терапия могла бы затормозить процесс прогрессирования амилоидоза.

Одним из необходимых методов диагностики прогрессирования амилоидоза является постоянный мониторинг почечной функции [9]. В данной клинической ситуации имел место недостаточный контроль за состоянием почечной функции пациентки, который должен был начат сразу после постановки диагноза РА.

В настоящее время существует много показателей, с помощью которых можно оценить функцию почек, одним из таковых является цистатин С, более чувствительный по сравнению с креатинином крови [1]. Однако в данном случае были использованы стандартные биохимические показатели оценки функции почек: уровень сывороточного креатинина и скорость клубочковой фильтрации – что затруднило раннюю диагностику амилоидной нефропатии у пациентки.

Более того, одной из важнейших проблем в диагностике и лечении амилоидоза почек на фоне РА является низкая приверженность пациентов с РА к выполнению врачебных рекомендаций [5]. В нашем случае это выразилось в самостоятельной отмене пациенткой некоторых препаратов и нерегулярности ее повторных посещений лечащего врача.

В настоящее время развитие у пациентки хронической болезни почек 3В стадии (СКФ 39 мл/мин) свидетельствует о необратимости поражения почек и определяет прогноз заболевания. Поэтому тактика ведения пациентки должна базироваться на принципах нефропротекции, позволяющих замедлить прогрессирование почечной недостаточности и отсрочить начало лечения заместительной почечной терапии.

Можно полагать, что представленное клиническое наблюдение вторичного амилоидоза почек позволит более пристально наблюдать врачам за пациентами с хроническими воспалительными заболеваниями, особенно с РА, своевременно назначать патогенетическую терапию и оценивать ее эффективность, диагностировать поражение почек на ранней, обратимой, стадии заболевания, когда функция почек сохранена, достигая длительной ремиссии болезни.

Литература

1. Давидович И. М. Клиническое наблюдение вторичного системного амилоидоза // Дальневосточный медицинский журнал. 2018. № 3. С. 13-15.
2. Морозов С. Л. Молекулярная нефропатология: новые возможности диагностики заболеваний почек // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017. № 3. С. 32-36.
3. Мухин Н. А. Нефрология: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 608 с.
4. Нефрология. Клинические рекомендации / под ред. Е. М. Шилова. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 816 с.
5. Оранский С. П. Поражение почек при ревматоидном артрите: связь с факторами сердечно-сосудистого риска // Нефрология. 2017. № 5. С. 42-47.
6. Ревматология. Клинические рекомендации / под ред. Е. Л. Насонова. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с.
7. Саркисова И. А. Ревматоидный артрит как ведущая причина развития вторичного АА-амилоидоза // Нефрология и диализ. 2016. Т. 8, № 1. С. 15-26.
8. Трухан Д. И. Нефрология. Эндокринология. Гематология. СПб.: СпецЛит, 2017. 253 с.
9. Шулутоко Б. И. Вторичные нефропатии. Кликоморфологическое исследование. Л.: Медицина, 2017. 208 с.
10. Фомина Г. Н. и др. Опыт применения генно-инженерных препаратов у пациента с ревматоидным артритом, осложненным АА-амилоидозом почек // Вестник КазГМУ, 2018. № 2. С. 780.
11. El-Zoghby Z. et al. Intra-tubular amyloidosis // Kidney Int. 2017. V. 72, N 10. P. 128-130
12. Jebakumar D. et al. Educational Case: Dysproteinemic Nephropathies: Renal Amyloidosis as an Example // eCollection. 2019. Jan-Dec. P. 246-256.
13. Koumou G. C., Sinomono D., Merzouk S. Renal amyloidosis in nephrology // Pan African Medical Journal. 2019. N 15. P. 34-35.

References

1. Davidovich I. M. Klinicheskoe nablyudenie vtorichnogo sistemnogo amiloidoza [Clinical observation of secondary systemic amyloidosis] // Dalnevostochnyi medicinskii zhurnal. 2018. №3. S. 13 -15.
2. Morozov S. L. Molekulyarnaya nefropatologiya: novye vozmozhnosti diagnostiki zabozevanii pochechek [Molecular nephropathology: new possibilities for the diagnosis of kidney diseases] // Rossijskii vestnik perinatologii i pediatrii. 2017. № 3. S. 32 -36.
3. Muhin N. A. Nefrologiya [Nephrology]. Nacionalnoe rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media, 2018. 608 s.
4. Nefrologiya. Klinicheskie rekomendacii [Nephrology. Clinical recommendations] / pod red. E. M. SHilova. 2-e izd., ispr. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2016. 816 s.
5. Oranskij S. P. Porazhenie pochechek pri revmatoidnom artrite: svyaz s faktorami serdechno-sosudistogo riska [Kidney damage in rheumatoid arthritis: a relationship with cardiovascular risk factors] // Nefrologiya. 2017. № 5. S. 42-47.
6. Revmatologiya. Klinicheskie rekomendacii [Rheumatology. Clinical recommendations] / pod red. E. L. Nasonova. 2-e izd., ispr. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2010. 752 s.
7. Sarkisova I. A. Revmatoidnyi artrit kak vedushchaya prichina razvitiya vtorichnogo AA-amiloidoza [Rheumatoid arthritis as a leading cause of the development of secondary AA amyloidosis] // Nefrologiya i dializ. 2016. T.8, №1. S. 15-26.

8. Truhan D. I. Nefrologiya. Endokrinologiya. Gematologiya [Nephrology. Endocrinology]. SPb: SpecLit, 2017. 253 s.
9. SHulutko B. I. Vtorichnye nefropatii. Kliniko-morfologicheskoe issledovanie [Secondary nephropathy. Clinical and morphological study]. L.: Medicina, 2017. 208 s.
10. Fomina G. N. i dr. Opyt primeneniya genno-inzhenernyh preparatov u pacienta s revmatoidnym artritom, oslozhnennym AA-amiloidozom pochek [Experience in the use of genetically engineered drugs in a patient with rheumatoid arthritis complicated by AA amyloidosis of the kidneys] // Vestnik KazGMU. 2018. №2. S. 780.
11. El-Zoghby Z. et al. Intra-tubular amyloidosis // Kidney Int. 2017. V. 72, № 10. P. 128-130
12. Jebakumar D. et al. Educational Case: Dysproteinemic Nephropathies: Renal Amyloidosis as an Example // eCollection. 2019. Jan-Dec. P. 246 -256.
13. Koumou G. C., Sinomono D., Merzouk S. Renal amyloidosis in nephrology. Pan African Medical Journal. 2019. № 15. P. 34-35.

Сведения о соавторах:

Носенко Анна Павловна – студентка 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» МЗ РФ.

E-mail: an.nevskaya@yandex.ru

Тел.: +79108355507

Носенко Павел Константинович – студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» МЗ РФ.

E-mail: paveloknosenko@gmail.com

Тел.: +79806252767

УДК 578.834.11:616.98-07-085

Диагностика и лечение COVID-19 и атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2**Н.У.Чамсутдинов, Д.Н.Абдулманапова**

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

Резюме

Представлены клинические рекомендации по COVID-19 для практикующих врачей на основе обзора литературы и собственных наблюдений авторов. Публикация данных клинических рекомендаций продиктована чрезвычайной актуальностью проблемы, в связи с пандемией COVID-19, охватившей более 200 стран мира, в том числе и Российскую Федерацию. Заболевание протекает с поражением многих органов и систем организма и соответственно с разнообразной клинической симптоматикой, с которой по сегодняшний день не сталкивались врачи. Проявления COVID-19 остаются не совсем изученными. При этом летальность в среднем по миру составляет 5,3%, в России -1,4%. Погибают преимущественно от осложнений со стороны легких, протекающих в виде атипичной пневмонии и развивающегося острого респираторного дистресс-синдрома. По данным ВОЗ, CDC, FDA, NIH, в настоящее время нет лекарств и вакцин, которые бы доказали свою эффективность в лечении и профилактике SARS-CoV-2 и атипичной пневмонии, вызванной этой инфекцией. В связи с чем ВОЗ было разрешено назначение препаратов с предполагаемой эффективностью «off-label». В статье авторами обсуждаются современные сведения по этиологии, патогенезу, патоморфологии, особенностям клинического течения и диагностики данного заболевания. Особое внимание уделено вопросам лечения коронавирусной инфекции и атипичной пневмонии, с учетом имеющейся в литературе информации и собственного опыта авторов. Обсуждаются возможности использования некоторых лекарственных средств, в том числе и иммунодепрессантов, в лечении COVID-19. В конце статьи представлены возможные схемы лечения коронавирусной инфекции и атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, а также рекомендуемые дозы лекарственных средств.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, эпидемиология, этиология, патогенез, клиническая картина, диагностика, атипичная пневмония, лечение

Diagnosis and treatment of COVID-19 and SARS-CoV-2 atypical pneumonia**N.U. Chamsutdinov, D.N. Abdulmanapova**

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

Summary

Clinical recommendations on COVID-19 are presented for practitioners based on a review of the literature and their own observations of the authors. The publication of these clinical recommendations is dictated by the extreme urgency of the problem, in connection with the COVID-19 pandemic, which covered more than 200 countries of the world, including the Russian Federation. The disease occurs with damage to many organs and systems of the body and, accordingly, with a variety of clinical symptoms that doctors have not encountered to date. Manifestations of COVID-19 remain not entirely understood. Moreover, mortality on average in the world is 5.3%, in Russia -1.4%. They die mainly from complications from the lungs, proceeding in the form of SARS and developing acute respiratory distress syndrome. According to WHO, CDC, FDA, NIH, there are currently no drugs or vaccines that have proven effective in the treatment and prevention of SARS-CoV-2 and SARS caused by this infection. In this connection, WHO was allowed to prescribe drugs with the alleged effectiveness of the "off-label". In the article, the authors discuss modern information on the etiology, pathogenesis, pathomorphology, features of the clinical course and diagnosis of this disease. Particular attention is paid to the treatment of coronavirus infection and SARS, taking into account the information available in the literature and the authors' own experience. The possibilities of using certain drugs, including immunosuppressants in the treatment of COVID-19, are discussed. At the end of the article, possible treatment regimens for coronavirus infection and SARS caused by SARS-CoV-2, as well as recommended doses of drugs are presented.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, epidemiology, etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, SARS, treatment

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) ежегодно преподносят нам «сюрпризы» в виде эпидемий. Некоторые из этих вирусов являются высококонтагиозными и приводят нередко к осложнениям, угрожающим зачастую жизни людей. Среди наиболее изученных из них являются вирусы гриппа, некоторые штаммы которых явились

причиной известных всему миру пандемий, унесших миллионы жизней (табл. 1).

Наибольшее количество жизней унесла так называемая «Испанка», для которой характерна была высокая контагиозность. При низкой контагиозности высокую летальность дал птичий грипп, при котором погибал почти каждый второй заразившийся. Также высокая летальность при низкой контагиозности отмечалась при новом птичьим гриппе, унесшем жизни более чем 1/3 заразившихся.

XXI век преподнес трагические «сюрпризы» в виде коронавирусной инфекции, некоторые штаммы которой были чрезвычайно агрессивны. Коронавирусы являются РНК-содержащими вирусами,

Для корреспонденции:

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

E-mail: nauchdoc60@mail.ru

Тел.: +79604094661.

Статья поступила 03.06.2020 г., принята к печати 15.06.2020 г.

вызывающими у человека от легких форм ОРВИ (штаммы HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 и HKU1) до тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) (штаммы SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2). Впервые мир столкнулся с агрессивным штаммом коронавируса инфекции, получившей название SARS-CoV в 2002 году. Получил он такое название в связи с тем, что явился причиной развития у людей атипичной

пневмонии, вызывающий тяжелый ОРДС (SARS — severe acute respiratory syndrome). При невысокой контагиозности летальность от этой инфекции составила 9,6%. С 2004 года новых случаев атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV, не зарегистрировано. Более агрессивным оказался MERS-CoV, который показал очень высокую летальность при низкой контагиозности (погиб каждый третий зараженный).

Таблица 1

Сравнительный анализ пандемий, вызванных различными штаммами гриппа и коронавируса

Годы	Вирус	Заболели	Умерло	Летальность, %
1889-1890	Возможно, H3N8/H2N2/Азиатский, или Русский грипп (Азия, Россия, Европа, Сев. Америка, Африка)	-	1 млн	-
1918-1919	H1N1 – Испанский грипп	550 млн.	50-100млн	9,1-18,2
1957-1958	H2N2 – Азиатский грипп	-	2 млн	-
1968-1969	H3N2 – Гонконгский грипп	-	1 млн	-
1977-1979	Возможно, H1N1 – Скрытая пандемия, Второй Русский грипп	-	300 000	-
2002	SARS CoV, атипичная пневмония	8096	774	9,6
2003	H5N1 – Птичий грипп	861	455	52,8
2009	H1N1 – Свиной грипп	1 632 000	284500	17,4
2012	MERS-CoV. Коронавирус ближневосточного респираторного синдрома	2519	866	34,4
2013	H7N9 – Новый птичий грипп	1568	616	39,3
2019	SARS-Cov-2, атипичная пневмония	2707728	190857	7

В декабре 2019 года в Ухане (Китай), началась вспышка новой коронавирусной инфекции, получившей название SARS-CoV-2 и явившейся причиной пандемии. По состоянию на 18.06.2020 года

пандемия охватила 209 стран, количество зараженных составило 8.501.519., умерших – 453717, летальность – 5,3%.

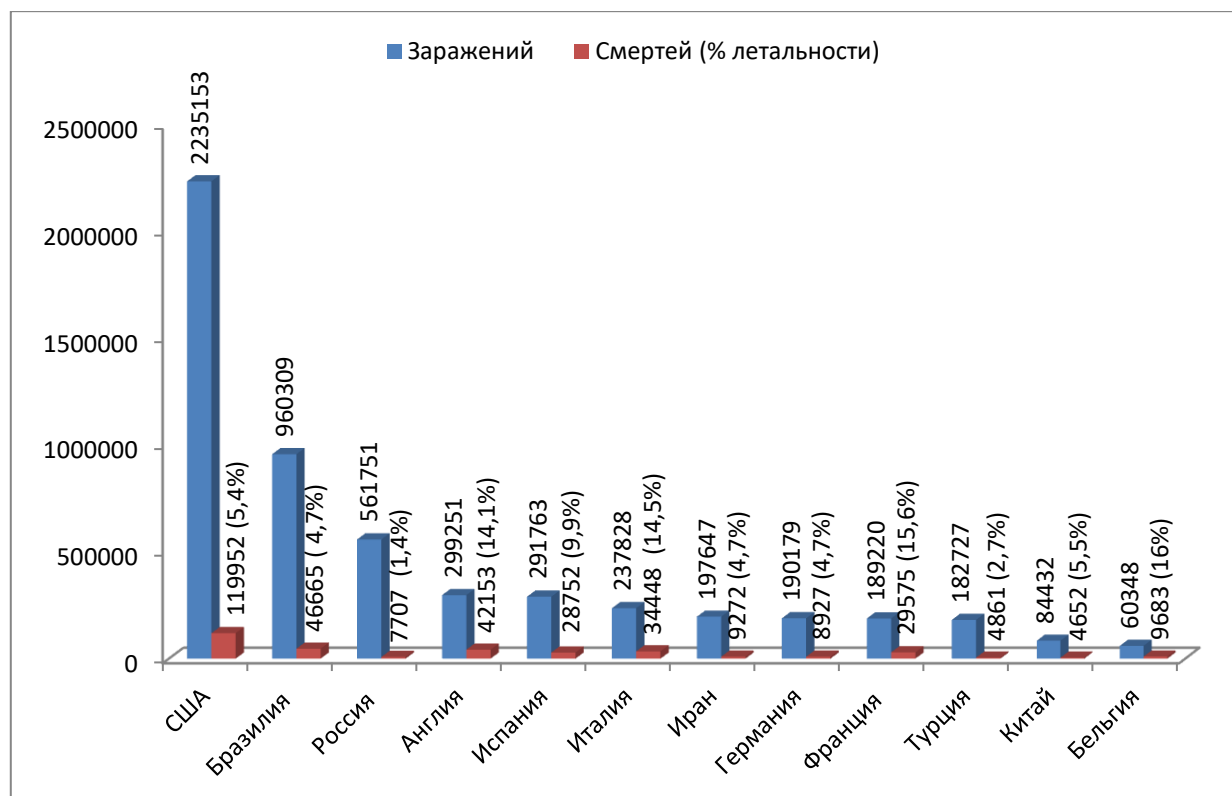


Рисунок. Показатели заражений коронавирусом, смертности и % летальности отдельно взятых стран на 18.06.2020 г. (URL: <https://coronavirus-monitor.ru/>)

В первую тройку по количеству зараженных вошли США, Бразилия и Россия, по летальности – Бельгия (16%), Франция (15,6%), Италия (14,5%)

(рисунок). В Великобритании летальность составила 14,1%. Самая низкий процент летальности от COVID-19 в России (1,4%). Наиболее высокая ле-

тальность среди регионов России отмечалась в Республике Дагестан. По официальным данным Республики Дагестан на 18.06.2020 года количество зараженных в республике коронавирусом SARS-CoV-2 составило 6927 человек, умерших 338, летальность – 4,9%. При этом умерших от внебольничной пневмонии в период пандемии в республике по данным Министерства здравоохранения Республики Дагестан составило более 800 человек. Если сложить цифры летальности в республике от COVID-19 и внебольничной пневмонии, получаются довольно трагические цифры.

Пути передачи инфекции. SARS-CoV-2 имеет много схожего с SARS-CoV. Генетическая последовательность его на 79% сходна с SARS-CoV. Вирус продолжает мутировать, что соответственно может влиять на клиническую картину и несколько менять ее. Основным источником инфекции является больной человек, в том числе в инкубационном периоде. Инкубационный период составляет от 2 до 14 суток, в среднем 5-7 суток [25, 30, 36]. Хотя появились сообщения о том, что инкубационный период может составлять 24 дня [4]. Менее чем у 1% симптомы появляются после 14 дней. При комнатной температуре вирус способен сохранять жизнеспособность на различных объектах окружающей среды в течение 3 суток. Показано, что SARS-CoV-2 выживает в виде аэрозоля (< 5 мкм) до 3-х часов, на меди до 4-х часов, на картоне до 24 часов, на пластике и стали до 72 часов [16].

Установлены следующие пути передачи инфекции:

- ✓ Воздушно-капельный (передается при кашле, чихании и разговоре на расстоянии <2 метров) [2, 36].
- ✓ Воздушно-пылевой [2].
- ✓ Контактный (при контакте со слизистыми) во время рукопожатий и других видов непосредственного контакта с инфицированным, от прикосновения к лицу (глаза, нос, губы), при оказании медицинской помощи, через пищевые продукты, через поверхности и предметы, зараженные вирусом [2, 36].
- ✓ Фекально-оральный. Установлено, что РНК вируса выявляется в кале, а нуклеокапсидный белок вируса – в цитоплазме эпителиальных клеток желудка, двенадцатиперстной и прямой кишки. Этот путь распространения инфекции ограничен [2, 36].
- ✓ Вертикальный путь передачи (от матери к плоду) минимален [58].
- ✓ Передача инфекции в закрытых помещениях (тюрьмы, больницы, хосписы и др.). Контакт между людьми в закрытых учреждениях и потенциальная опасность загрязнения окружающей среды являются важными факторами, которые могут усилить передачу инфекции [36].

Наиболее распространенным путем передачи инфекции считается воздушно-капельный. По данным китайских ученых, передача вируса происходила у них в основном бытовым путем в семьях [36]. Т.е. болели целыми семьями. То же самое происходило и у нас в Дагестане. Взрослые более восприимчивы к вирусу, чем дети. Число инфици-

рованных детей не превышает 2% от общего числа инфицированных в мире [29].

К группе высокого риска по развитию COVID-19 относят: пожилой возраст (> 60 лет), иммунодефицитные состояния (медикаментозная иммуносупрессия, ВИЧ-инфекция и др.), эпидемиологические факторы, работа в системе здравоохранения (врачи и вспомогательный персонал), наличие хронических заболеваний (бронхолегочные заболевания; сердечно-сосудистые заболевания, преимущественно артериальная гипертензия и ИБС; метаболические заболевания, преимущественно сахарный диабет, реже – ожирение; рак; болезни почек и хроническая почечная недостаточность)

Патогенез. Патоморфология. Вирус SARS-CoV-2, попадая в человеческий организм, проникает в клетки-мишени посредством ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ-2) и трансмембранного гликопротеина CD147, рецепторы которых расположены практически повсеместно: на эпителиальных клетках бронхолегочной системы, желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих путей, сердечно-сосудистой и центральной нервной системы, эндотелии кровеносных сосудов и др. [45]. Установлено, что АПФ2 имеет сродство с S-гликопротеинами некоторых коронавирусов, включая вирусы SARS-CoV и SARS-CoV-2, и является, таким образом, «ахиллесовой пятой» для проникновения вируса в клетку [34]. Предполагается, что SARS-CoV-2 может, подавляя АПФ-2, приводить к токсическому избыточному накоплению ангиотензина II и брадикинина, что вызывает ОРДС, отёк лёгких, миокардит и др. осложнения [46].

Преимущественно рецепторы к АПФ2 расположены в легких и основной мишенью для вируса являются альвеолоциты II типа, поэтому SARS-CoV-2 в первую очередь поражает дыхательные пути. Однако инфекция может приводить к симптомам заболеваний, связанных с другими органами и системами организма: нервной (с симптомами поражения ЦНС вследствие проникновения вируса в головной мозг, тромбоз сосудов головного мозга), пищеварительной (коронавирусный гепатит, панкреатит, гастрит, колит, энтерит, синдром «раздраженного желудка и кишечника» и др.), сердечно-сосудистой (развиваются системная коагулопатия, острый коронарный синдром, миокардит, перикардит, сосудистые тромбозы, преимущественно венозные, в том числе сосудов нижних конечностей, основного ствола и ветвей легочной артерии, мезентериальных сосудов, почек, селезенки и др.), почек (поражение клубочкового аппарата, гломерулонефрит, тромбоз сосудов почек, острая почечная недостаточность и др.), кожи (различные кожные проявления и высыпания, причиной которых является, скорее всего, развивающийся у этих пациентов капиллярит) и др. Причиной полисистемности поражения является, по всей видимости, то, что рецепторы к АПФ-2 и CD147 расположены повсеместно, и то, что мы имеем дело с аутоиммунным воспалительным поражением органов и систем организма, запущенным вирусом SARS-CoV-2.

У 20% пациентов вирус приводит к развитию пневмонита, сопровождающегося диффузным по-

вреждением альвеол и наслоением бактериальной флоры, с развитием уже вторичной бактериальной пневмонии на фоне имеющегося пневмонита. Т.е. бактериальная пневмония развивается уже на фоне разрушенного легкого – пневмонита. У 5% пациентов развивается тяжелый пневмонит, прогрессирование которого приводит к развитию ОРДС. Различают экссудативную и пролиферативную стадии поражения легких при этой инфекции [2, 53].

□ Внедрение вируса сопровождается десквамацией бронхиального и бронхиолярного эпителия. В экссудативную стадию, вследствие непосредственного прямого цитопатического поражения вирусом альвеолоцитов II типа и так называемого «цитокинового шторма», развивается двустороннее диффузное альвеолярное повреждение, внутриальвеолярный отек, внутриальвеолярное кровоизлияние и острый бронхиолит. Выявляются пласты десквамированных уродливых пневмоцитов, гиалиновые мембраны, выстилающие внутреннюю поверхность бронхиол, альвеолярных ходов и альвеол. В просветах капилляров, артериол и венул определяются обтурирующие фибриновые (гиалиновые) тромбы, в альвеолах – скопление фибрина и эритроцитов, по типу альвеолярно-геморрагического синдрома. В эпителии бронхов, цитоплазме альвеолоцитов II типа и в макрофагах выявляются вирусные частицы [1], а в интерстиции легких – мононуклеарные воспалительные инфильтраты, с преобладанием лимфоцитов [4, 36].

□ В продуктивную стадию (с 7 суток от начала заболевания) выявляются единичные гиалиновые мембраны, а в просветах альвеол – фибрин и полиповидная фибробластическая ткань. Та же картина выявляется в части респираторных терминальных бронхиол, т.е. развивается облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией. Развивается также плоскоклеточная метаплазия альвеолярного эпителия, в просветах альвеол определяются скопления сидерофагов. Могут появляться ателектазы и фиброателектазы. Утолщаются межальвеолярные перегородки за счет лимфоидной инфильтрации, пролиферации альвеолоцитов II типа и накопления коллагена [1].

Таким образом, выявляющаяся гистологическая картина аутопсийного материала указывает на тяжелое иммунное повреждение легких у пациентов с COVID-19 [33].

Классификация

Кодирование COVID-19 по МКБ-10 [2]

- U07.1 – Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован (подтвержден лабораторным тестированием независимо от тяжести клинических признаков или симптомов)
- U07.2 – Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус не идентифицирован (COVID-19 диагности-

руется клинически или эпидемиологически, но лабораторные исследования неубедительны или недоступны)

- Z03.8 – Наблюдение при подозрении на коронавирусную инфекцию
- Z22.8 – Носительство возбудителя коронавирусной инфекции
- Z20.8 – Контакт с больным коронавирусной инфекцией
- Z11.5 – Скрининговое обследование с целью выявления коронавирусной инфекции
- B34.2 – Коронавирусная инфекция неуточненная (кроме COVID-19)
- B33.8 – Коронавирусная инфекция уточненная (кроме COVID-19)
- Z29.0 – Изоляция

Дополнение: При наличии пневмонии, вызванной COVID-19, рубрики J12-J18 используются в качестве дополнительных кодов. При летальных исходах рубрики XXI класса МКБ-10 не используются.

Классификация по степени тяжести [2]

Легкое течение: температура <38 °С, кашель, слабость, боли в горле.

Среднетяжелое течение: температура >38 °С, ЧДД >22/мин, одышка при физической нагрузке, изменения при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения (объем поражения минимальный или средний; КТ 1-2), SpO₂ < 95%, СРБ в крови >10 мг/л.

Тяжелое течение: ЧДД >30/мин, SpO₂ ≤ 93%, PaO₂/FiO₂ ≤ 300 мм рт.ст.; снижение уровня сознания, агитация; нестабильная гемодинамика (систолическое АД <90 мм рт.ст. или диастолическое АД <60 мм рт.ст., диурез <20 мл/час); изменения в легких при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения (объем поражения значительный или субтотальный; КТ 3-4); лактат артериальной крови > 2 ммоль/л; qSOFA > 2 балла.

Крайне тяжелое течение: ОДН с необходимостью респираторной поддержки (инвазивная вентиляция легких), септический шок, полиорганная недостаточность, изменения в легких при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения критической степени (объем поражения значительный или субтотальный; КТ 4), или картина ОРДС.

Клинические варианты течения: острая респираторная вирусная инфекция (поражение только верхних отделов дыхательных путей); пневмония без ДН; ОРДС (пневмония с ОДН); сепсис, септический (инфекционно-токсический) шок; тромбозы и тромбоземболии [2].

Клиническая картина

Среди заболевших не наблюдается гендерных различий (табл.2). По данным разных авторов, с незначительным преимуществом болеют мужчины. Средний возраст пациентов от 50 до 59 лет. По результатам авторов данной статьи, в Республике Дагестан сохраняется та же тенденция, т.е. с незначительным преимуществом болеют мужчины. При этом средний возраст заболевших по Республике Дагестан составил 50,4 года.

Таблица 2

Возрастно-половые особенности больных COVID-19

Мужчины, %		62	54,3	58,1	54,2	44,5	55,9	56	51,1	50,7	52,7	54,1
Женщины, %		38	45,7	41,9	45,8	55,5	44,1	44	48,9	49,3	47,3	45,9
Средний возраст	50	56	56	47	57,6	57	51,9	59	51	57	50,4	54,2
Литература	37	56	49	25	17	28	38	30	36	55	*	Средние показатели

Примечание: * - данные авторов статьи по Республике Дагестан.

Симптомы заболевания можно разделить на основные (респираторные) и дополнительные. К основным симптомам заболевания относятся:

- Повышение температуры тела (у 82-99%) [2, 8, 17, 22, 25, 26, 28, 36, 38, 47, 49, 54, 56]. Среднее время развития лихорадки от начала заболевания составляет 0,77 дня [21]. Преимущественно имеет место субфебрильная температура. Фебрильная лихорадка появляется при средне-тяжелых и тяжелых формах инфекции, а также при присоединении бактериальной пневмонии. Этим пациентам необходимо проводить суточную термометрию.
- Кашель (у 48,2-81,8%) [8, 17, 25, 28, 36, 38, 47, 49, 56, 59]. При этом у 20% пациентов причиной кашля является развитие пневмонита. Время от начала болезни до кашля в среднем составляет 7 дней [49]. Сухой кашель встречается у 59,4-82% пациентов [17, 47, 49], с мокротой – у 4,4-33,7% [17, 25, 28, 36, 38, 56]. Появление гнойной мокроты ассоциируется присоединением бактериальной пневмонии.
- Одышка (у 18,7-55%) [2, 8, 17, 25, 29, 36, 38]. При этом причиной появления одышки чаще всего является развитие пневмонита. Время от начала болезни до появления одышки в среднем составляет 5-7 дней. Наиболее тяжелая одышка появляется на 6-8 день инфицирования [49, 56].
- Дискомфорт или ощущение заложенности в грудной клетке (>20%) [2].
- Утомляемость (у 11-69,6%) [2, 17, 25, 36, 47, 49, 56].

Среди дополнительных симптомов, по данным литературы, выделяют: озноб (у 11,5%) [25, 36], миалгии (у 11,1-44%) [2, 8, 17, 28, 36, 39, 47, 56], спутанность сознания (у 9%) [2], головные боли (у 8-13,6%) [2, 8, 17, 25, 28, 36, 38], кровохарканье (у 0,9-5,1%) [2, 28, 36], диарею (у 2-8%) [2, 8, 25, 28, 36, 38, 56], тошноту и рвоту (у 4-5%) [25, 36, 56], боль в горле (у 11-13,9%) [25, 36, 38], насморк и заложенность носа (у 4,8%) [36], снижение обоняния и вкуса (у 30-68%) [22, 26, 54], конъюнктивит (у 0,8%) [36], кожные проявления (сыпи, крапивница, розовый лишай, эритема и др.) [2]. Время от начала болезни до госпитализации, по данным разных авторов, составляет в среднем 7-11 дней [17, 49, 56].

Описаны редкие случаи, когда COVID-19 протекал с картиной острого живота, болью в верхних его отделах, а у некоторых пациентов и в нижних отделах, которые сопровождались тошнотой, рвотой, без респираторных симптомов с изменениями на КТ легких [6, 40]. Описан случай развития у пациента острого SARS-CoV-2 панкреатита, а затем уже пневмонии и ОРДС. Развитие панкреатита авторами объясняется связыванием вируса SARS-

CoV-2 посредством локальных островковых рецепторов АПФ2 поджелудочной железы, прямым цитопатическим эффектом вируса или опосредованным иммунным ответом, индуцированного вирусом [3].

Исследовано 17 пациентов с синдромом Кавасаки в возрасте до 18 лет (3,7-16,6; средний возраст – 7,5 лет), поступивших в Педиатрическую клинику Парижского университета с 27 апреля по 7 мая 2020 года. 14 из них (82%) имели признаки SARS-CoV-2 (ПЦР-подтверждение, обнаружение IgG). Все пациенты имели желудочно-кишечные симптомы, развившиеся на ранних стадиях заболевания до начала основных проявлений синдрома Кавасаки и проявлявшиеся острой болью в животе, рвотой, диареей. У троих была картина острого живота, одного из них прооперировали с подозрением на аппендицит. У этих пациентов позднее был диагностирован асептический перитонит [44].

Нами наблюдался пациент 44 лет, у которого заболевание началось с картины острого живота и на 6-й день появились респираторные симптомы. На КТ-легких имелась картина двустороннего полисегментарного, преимущественно нижнедолевого пневмонита, осложненного впоследствии бактериальной пневмонией. У другого пациента 38 лет, заболевание началось с субфебрильной температуры и плевральных болей, не связанных с актом дыхания. На КТ-легких отсутствовали изменения. Приведенные данные говорят о том, что заболевание носит системный характер, с вовлечением и серозных оболочек.

У 80% пациентов заболевание обычно протекает в легкой форме без пневмонии с последующим выздоровлением в течение первых 7 дней [50]. Многие из этих пациентов расценивают свое состояние как «простуда». У 20% пациентов заболевание осложняется пневмонией, 5-6% из них являются пациентами отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [5, 36].

У 50% пациентов заболевание протекает бессимптомно [34]. Бессимптомное его течение является «ахиллесовой пятой» COVID-19 [19]. При этом у бессимптомных пациентов могут выявляться положительные тесты мазка из зева и носа на SARS-CoV-2 и КТ-изменения в легких в виде «матового стекла».

У лиц пожилого и старческого возраста возможно атипичное течения заболевания. При этом у них могут быть неврологические (делирий, бред), офтальмологические (конъюнктивит), кардиальные (тахикардия, артериальная гипотензия) и другие проявления [2].

У детей заболевание чаще протекает в легкой форме. При этом чуть более половины детей имеют легкие симптомы простуды или не имеют симптомов вообще. Лишь у 2,5% детей отмечалось тяжелое течение [29, 36].

В более тяжелой форме COVID-19 протекает при наличии сопутствующих заболеваний. У пациентов с тяжелой формой заболевания среди сопутствующих заболеваний чаще встречаются: артериальная гипертензия – у 9,5-32,4% [17, 25, 28, 38, 39, 49, 56], сахарный диабет – у 7,4-26,7% [17, 25, 28, 38, 41, 49, 52, 56], ИБС – у 2,5-14,4% [25, 28, 38, 52, 55] и цереброваскулярные заболевания – 1,4-16,7% [25, 49]. Реже встречаются: рак – у 0,9-7,2% [17, 25, 28, 38, 39, 49, 56], ХОБЛ – у 1,1-3% [25, 28, 38, 56], гепатиты – у 2,1-3% [25, 38], ХПН – у 0,7% [25], туберкулез легких – у 4,5% [39]. Курильщики составили 7% пациентов [56].

Лабораторно-инструментальная диагностика COVID-19

Перечень необходимых исследований для диагностики COVID-19

1. Суточная термометрия
2. ПЦР-диагностика мазка с зева и носа с целью выявления РНК SARS-CoV-2.
3. ИФА-тест с определением в крови IgM и IgG к SARS-CoV-2. IgM появляется к концу 1-й недели заражения, достигает пика к концу 2-й недели и в течение последующих 2-х недель концентрация их постепенно падает. С 3-й недели или чуть раньше определяется IgG. Определение IgG свидетельствует о перенесенной ранее инфекции.
4. Клинический развернутый анализ крови+тромбоциты.
5. Расширенная коагулограмма, в т.ч. Д-димер.
6. Биохимический анализ крови (СРБ, ЛДГ, АЛТ, АСТ, креатинкиназа, альбумин, тропонин I, ферритин, прокальцитонин, лактат, мочевины, креатинин, электролиты, билирубин, глюкоза, мозговой натрий-уретический пептид – NT-proBNP/BNP).
7. При ОДН ($SpO_2 < 90\%$): исследование газов артериальной крови с определением PaO_2 , $PaCO_2$, pH, бикарбонатов, лактата.
8. Пульсоксиметрия. КТ легких. ЭКГ.

Важное значение для выявления заболевания, отслеживания контактов, поиска источников инфекции и мониторинга эффективности лечения имеет определение РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР-диагностики. Материалом для исследования могут быть: мазок из носа и зева, мокрота, бронхоальвеолярный лаваж, назофарингеальный аспират, кровь, кал, биопсийный материал легких. При этом чувствительность метода при использовании в качестве биоматериала мазка из носа составляет 60-85%, мокроты – 72%, слюны – 52-82%, бронхоальвеолярного лаважа – 92%, плазмы крови – 0-12%, кала – 12-21%, мочи – 0 [7]. Наиболее ценным в диагностическом плане является бронхоальвеолярный лаваж. Диагностическая же ценность самой бронхоскопии незначительна, а риск заражения медперсонала при проведении этой процедуры высок, что является сдерживающим фактором его проведения.

Однократное проведение ПЦР-диагностики недостаточно, т.к. результат может быть и отрицательным. Желательно, как минимум, трехкратное исследование на предмет выявления SARS-CoV-2. Более достоверен ИФА крови с определением антител IgM и IgG против вируса SARS-CoV-2. Чувствительность теста составляет 95%, специфичность – 98%.

При осложнении заболевания развитием бактериальной пневмонии обязательным является бактериологическое и/или ПЦР-исследование мокроты или бронхоальвеолярного лаважа для идентификации возбудителя пневмонии.

Чрезвычайно важными в диагностике COVID-19 являются исследования общего и биохимического анализа крови. По данным разных авторов, у 15-50,5% пациентов с COVID-19 выявляется анемия [8, 56], у 9,1-37,2% – лейкопения [8, 25, 28, 38, 56], у 16,8-24,2% – лейкоцитоз, который чаще всего является проявлением присоединившейся бактериальной пневмонии [8, 25, 28, 38, 56], у 35,4-83,2% – лимфопения [8, 25, 28, 38, 47, 49, 56], у 52,9% – эозинопения [55], у 7-36,2% – тромбоцитопения [25, 56], у 41,8-84,8 – увеличение СОЭ [8, 38], у 12-98% – снижение альбуминов [8, 38, 56], у 17% – увеличение тропонина I, причиной которого чаще является вовлечение миокарда и развитие миокардита [56], у 21,3-31% – увеличение АЛТ [8, 25, 38, 56], у 22,2-35,4% – увеличение АСТ [8, 25, 38], у 39,9-75,8% – увеличение ЛДГ [8, 25, 38, 47, 49, 56], у 13-21,3% – увеличение креатинкиназы [8, 25, 38, 56], у 10,5-18,2% – увеличение билирубина, причиной которого является, по всей видимости, развитие у этих пациентов стеатогепатита [8, 25, 38], у 3-4,5% – увеличение креатинина, что связано с поражением почек и развитием почечной недостаточности [8, 38, 56], у 6-58% – увеличение протромбинового времени [47, 49, 56], у 42% – увеличение Д-димера [55, 56], у 58,3-83,9% – увеличение СРБ [8, 28, 38], у 62,6-80% – увеличение ферритина [8, 55, 56]. Увеличивается также количество фибриногена в крови и уровень IL-6, определение которого в рутинной клинической практике обычно не проводится. Значительное его увеличение является предиктором летального исхода.

При этом к характерным лабораторным маркерам инфицирования SARS-CoV-2 можно отнести лейкопению, нейтропению, лимфопению, эозинопению (при тяжелом течении вплоть до анэозинофилии), тромбоцитопению, увеличение СРБ, увеличение ферритина, увеличение Д-димера. Высокие цифры Д-димера являются также предикторами развития тромбозов.

Пандемия COVID-19 показала высокую информативность высокоразрешающей КТ в диагностике SARS-CoV-2, осложненной развитием пневмонита и бактериальной пневмонии. При этом нередко КТ-изменения в легких выявляются у пациентов до появления положительных тестов на РНК вируса, определяемых посредством ПЦР-диагностики, а также у лиц с асимптомным течением заболевания.

На ранней стадии заболевания, когда имеются умеренные клинические проявления, на КТ наблюдается поражение, ограниченное одним или несколькими сегментами, преимущественно в обеих легких. Прогрессирование заболевания приводит к увеличению объема поражения, а заполнение альвеол приводит к увеличению плотности инфильтрации. На КТ при этом могут выявляться: многочисленные двусторонние субплевральные уплотнения по типу «матового стекла», в том числе с консолидацией и/или с симптомом «бульжной мостовой», или многочисленные двусторонние округлые уплотнения по типу «матового стекла» в глубине легочной ткани, в том числе с консолидацией и/или

с симптомом «булыжной мостовой», или участки уплотнения легочной ткани в виде сочетания «матового стекла» и консолидации с симптомом «обратного ореола» как проявленияе организующейся пневмонии [2]. Преимущественно поражаются нижние отделы легких. Возможен незначительный плевральный выпот, который встречается редко. С конца 2-й и начала 3-й недели заболевания обычно происходит разрешение бактериальной пневмонии и продолжается фиброзирование.

По данным разных авторов, на КТ у 56,4-100% пациентов с COVID-19 выявляется «матовое стекло» [25, 38, 49, 56], у 59% – консолидация [56], у 72,4-75% – 2-сторонняя легочная инфильтрация [8, 38, 56], у 25-41,9% – локальное пятнистое затенение [8, 25, 38], у 51,8% – 2-стороннее пятнистое затенение [25], у 14,7% – интерстициальные изменения [25].

Для рентгенологической оценки выраженности изменений в легких у пациентов с COVID-19 используется визуальная шкала: КТ-0 (отсутствие характерных проявлений), КТ-1 (минимальный объем/распространенность < 25% объема легких), КТ-2 (средний объем/распространенность 25 – 50% объема легких), КТ-3 (значительный объем/распространенность 50 – 75% объема легких), КТ-4 (критический объем/распространенность > 75% объема легких) [2].

Пульсоксиметрия. Пульсоксиметрия является скрининговым методом, позволяющим выявлять пациентов с гипоксемией, определять тактику лечения и своевременно решать вопрос о целесообразности респираторной поддержки пациентов.

ЭКГ. Учитывая токсичность ряда лекарственных средств, используемых в лечении заболевания (противомаларийные препараты, азитромицин и др., приводящие к удлинению интервала QT), развивающуюся у этих пациентов коагулопатию и риск развития опасных сердечно-сосудистых событий (аритмии, ОКС и др), электролитные нарушения и др., снятие ЭКГ является необходимым инструментальным методом исследования пациентов с COVID-19. У пациентов, входящих в группу риска (ИБС, аритмии, пожилой возраст и др.) и получающих кардиотоксичные препараты, ЭКГ необходимо снимать ежедневно. Пациентам же, находящимся в ОРИТ, необходим постоянный ЭКГ-мониторинг.

Ключевые критерии диагностики COVID-19:

- Постепенное появление основных и/или дополнительных симптомов COVID-19 (инкубационный период от 2 до 14 суток, в среднем 5-7 суток).
- За 2 недели до появления симптомов COVID-19:
 - ✓ нахождение в стране или регионе с имеющейся вспышкой COVID-19;
 - ✓ контакт с людьми, находившимися в стране или регионе с имеющейся вспышкой COVID-19;
 - ✓ контакт с людьми, у которых лабораторно был подтвержден COVID-19.
- Наличие лабораторных маркеров инфицирования SARS-CoV-2 (лейкопения, нейтропения, лимфопения, эозинопения/или аэозинофилия, тромбоцитопения, увеличение СРБ, увеличение ферритина, увеличение Д-димера)
- Появление характерных КТ-проявлений коронавируса пневмонита
- Снижение сатурации кислорода как проявление поражения легких

- Наличие осложнений COVID-19 (представлены ниже).

Осложнения

- Атипичная пневмония, встречается у 15-20% инфицированных пациентов SARS-CoV-2 [52]. Чаще отмечается у лиц старше 60 лет. Среднее время от появления первых симптомов до появления пневмонии – 5,88 дней [21, 25].
- ДН, развивается у 54% пациентов с атипичной пневмонией [56]. Длительность от начального симптома до ДН у большинства пациентов составляет > 7 дней. Кроме того, у многих пациентов, особенно у пожилых людей, имела место так называемая «тихая гипоксемия», т.е. ДН и гипоксемия развивались без одышки [52].
- ОРДС, развивается у 3-32% пациентов с атипичной пневмонией [8, 25, 38, 56]. Время от начала болезни до развития ОРДС в среднем составляет 8-12 дней [49, 56].
- Острая сердечная недостаточность развивается у 13-17% пациентов [38, 56].
- Острая почечная недостаточность развивается у 3-15% пациентов [8, 38, 56].
- Сепсис [8, 25, 38, 49, 56]. Время от начала болезни до его развития составляет 9-10 дней [56].
- Септический шок развивается у 4-30,6% пациентов с атипичной пневмонией [8, 25, 38, 49, 56].
- ДВС-синдром, коагулопатия, тромбозы и эмболии, развиваются у 19% пациентов с SARS-CoV-2 [56].
- Полиорганная недостаточность (нарушение функций многих органов и систем – сердце, почки, печень и др.)

Летальность. Летальность при инфицировании SARS-CoV-2 и его осложнениях составляет 1-15% в различных странах мира [8, 17, 25, 28, 47, 38, 39, 49]. Время от начала болезни до смерти/выписки составляет 18-22 дней [56].

Причинами смерти у пациентов с COVID-19, по данным литературы, являются: у 53-94,1% пациентов – ДН и ОРДС, у 7,4% – фульминантный миокардит и острая сердечная недостаточность, у 38% – острая дыхательная и острая сердечная недостаточность, у 7,4% – причина смерти не определена [39]. С возрастом смертность увеличивалась, причем самая высокая смертность отмечалась среди людей старше 80 лет [36]. Наибольшая летальность была в группах пациентов с коморбидными состояниями. У 7,6% пациентов, умерших от COVID-19, среди сопутствующих заболеваний был рак [36], у 8,4-26% – артериальная гипертензия [36, 56], у 9,2-31% – диабет [36, 56], у 10,2-24% – ИБС [31, 36, 56], у 4% – хронические болезни почек [56], у 15,3% – хроническая сердечная недостаточность [31], у 8-14,2% – ХОБЛ [31, 36] и 9,4-12,5% пациентов были курильщиками [31, 49, 56].

К предикторам летального исхода, вызванного COVID-19, относятся:

- Пожилой возраст > 60 лет [17, 36, 51], сопутствующие заболевания – ИБС [17, 25, 36], артериальная гипертензия [17, 25, 36, 51], цереbroваскулярные заболевания [17, 25], хронические

бронхолегочные заболевания [25, 36], диабет [25, 36, 51], рак [36].

- Поражение сердца, вызванное SARS-CoV-2 [41].
- Вторичная инфекция.
- Изменение ряда лабораторных показателей крови: анемия (гемоглобин < 70 г/л) [41]; тромбоцитопения [41]; лейкоцитоз $> 10 \cdot 10^9$ /л и нейтрофилия (являются свидетельством присоединения бактериальной пневмонии) [17, 41]; лейкопения $< 3 \cdot 10^9$ /л, нейтропения $< 1 \cdot 10^9$ /л, лимфопения $< 1 \cdot 10^9$ /л (коррелируется с выраженной гипоксемией) [17, 51, 52]; эозинопения и анэозинофилия [14]; высокие цифры СРБ > 75 мг/л (коррелируются с выраженной гипоксемией и тяжестью течения) [17, 39, 51, 52], увеличение более 3-5 норм печеночных трансаминаз (АСТ, АЛТ, что коррелируется с поражением печени и высоким риском ОКС), значительное увеличение ЛДГ (предполагает высокий риск развития инфаркта миокарда) [41, 51], увеличение прокальцитонина (является свидетельством присоединения бактериальной пневмонии) [41], увеличение ферритина > 700 нг/мл (предполагает риск развития "цитокинового шторма") [14, 41, 51], IL-6 > 40 пг/мл (предполагает риск развития "цитокинового шторма") [41, 56], тропонина I (предполагает высокий риск развития инфаркта миокарда) [17], миоглобина (предполагает высокий риск развития инфаркта миокарда) [17], Д-димера > 1500 (предполагает высокий риск тромбозов, в том числе венозных и сердечно-сосудистых катастроф) [17, 41, 51].

Лечение

По данным ВОЗ, CDC, FDA, NIH, в настоящее время нет лекарств и вакцин, которые бы доказали свою эффективность в лечении и профилактике SARS-CoV-2 и атипичной пневмонии, вызванной этой инфекцией [10, 11, 12]. Однако эмпирическое назначение различных схем лекарственной терапии при этом заболевании позволило врачам разных стран рекомендовать для лечения те препараты и те схемы лечения, которые показали свою клиническую эффективность. Согласно рекомендациям ВОЗ, у пациентов с COVID-19 возможно назначение препаратов с предполагаемой эффективностью «off-label», при этом их применение должно соответствовать этическим нормам, рекомендованным ВОЗ.

Основными направлениями лечения являются: этиотропная, патогенетическая и симптоматическая терапия. При развитии осложнений SARS-CoV-2 – их лечение. К примеру, при осложнении развитием пневмонита – гемодинамическая и респираторная (при $SpO_2 < 90\%$) поддержка пациента, при присоединении бактериальной пневмонии – антибактериальная терапия. Можно выделить следующие основные группы препаратов этиотропной и патогенетической терапии, которые, возможно, могут быть рекомендованы в лечении в режиме «off-label»:

I. Препараты этиотропной терапии:

- Противомаларийные препараты (хлорохин, гидроксихлорохин, мефлохин)

- Противовирусные препараты (лопинавир+ритонавир, ремдесивир, фавипиравир, умифеновир, препараты интерферонов – ИФН- $\beta 1b$, ИФН- $\alpha 2b$).

- Индукторы интерферонов (циклоферон, галавит и др.).

- Азитромицин.

II. Препараты патогенетической терапии:

- Препараты генной инженерии (тоцилизумаб, саримулаб, олокизумаб, возможно и другие),

- Иммунодепрессанты (должны быть рассмотрены как возможные кандидаты в лечение SARS-CoV-2 и его осложнений).

- Ингибиторы киназ (барицитиниб, возможно и другие).

- Антикоагулянты, антиагреганты (возможно и тромболитики при наличии показаний и тяжелом течении заболевания).

Противомаларийные препараты (хлорохин, гидроксихлорохин, мефлохин) оказывают разнонаправленное фармакологическое действие: противомаларийное, противопаразитарное, цитотоксическое, противовоспалительное, иммунодепрессивное и противовирусное. Противовирусная активность хлорохина и гидроксихлорохина проявляется тем, что они препятствуют слиянию коронавируса с рецепторами АПФ-2 [47, 50]. Противовирусная активность их была доказана в лечении пациентов с ОРВИ, SARS-CoV, MERS-CoV, ВИЧ, Эболы. Предполагается, что иммуномодулирующая активность этих препаратов может синергически усиливать их противовирусное действие [50]. Имеется определенный опыт применения этих препаратов в лечении COVID-19 [2]. Нежелательным проявлением противомаларийных препаратов считается удлинение интервала QT, что становится фактором риска развития аритмий, в связи с чем необходим мониторинг интервала QT у этих пациентов.

Согласно рекомендаций Американской группы экспертов по лечению COVID-19, существует недостаточно клинических данных, чтобы говорить «за» или «против» использования хлорохина и гидроксихлорохина для лечения COVID-19. Они не рекомендуют использовать хлорохин в высоких дозах (600 мг два раза в день в течение 10 дней) для лечения COVID-19. Эта же группа, за исключением клинических испытаний, рекомендует не использовать комбинацию гидроксихлорохина с азитромицином из-за потенциальной токсичности [11]. В то же время проведенные в Марселе (Франции) исследования показали, что гидроксихлорохин, а также комбинация его с азитромицином приводит к снижению вирусной нагрузки, сокращает время выделения вируса COVID-19 и приводит к клиническому улучшению [20]. По данным ФМБА России, который проводил клинические исследования с участием 347 пациентов с COVID-19, у 78% пациентов со среднетяжелым течением отмечалась положительная клиническая динамика при применении мефлохина. Противомаларийные препараты включены в 7-ю версию временных методических рекомендаций МЗ РФ по лечению инфекции COVID-19 от 03.06.2020 г. [2].

Противовирусные препараты

Лопинавир/ритонавир, ингибитор ВИЧ-1 и ВИЧ-2 протеаз. Подавляет активность вируса. Разработан для лечения ВИЧ. Использовался для лечения ОРВИ, в том числе коронавирусной (MERS-CoV). Предварительные данные по этому препарату при лечении пациентов с COVID-19 были оптимистичными, однако результаты последних исследований позволяют более сдержанно относиться к его назначению. Эффективность его в лечении COVID-19 является спорной [50]. Препарат удлиняет интервал QT, что увеличивает риск развития аритмий. Американская группа экспертов по лечению COVID-19 рекомендует не применять лопинавир/ритонавир или другие ингибиторы протеазы ВИЧ для лечения COVID-19, за исключением случаев проведения клинических испытаний [11]. По сравнению с ремдесивиром, лопинавир/ритонавир широко доступен и имеет установленный профиль токсичности и взаимодействия с лекарственными препаратами [32]. Препарат включен в 7-ю версию временных методических рекомендаций МЗ РФ по лечению инфекции COVID-19 от 03.06.2020 г. [2].

Умифеновир (арбидол). Подавляет активность вирусов гриппа А и В, а также коронавируса, ассоциированного с тяжелым ОРДС. Взаимодействует с гемагглютинином вируса, не допуская слияния липидной оболочки вируса и мембран клеток. Кроме того, является индуктором интерферонов, т.е. обладает иммуномодулирующим действием. Стимулирует гуморальный и клеточный иммунитет, что способствует повышению устойчивости к воздействию вирусов. Препарат включен в 7-ю версию временных методических рекомендаций МЗ РФ по лечению инфекции COVID-19 от 03.06.2020 г. [2].

Фавипиравир, производное пиразинкарбоксамиды. Ингибирует фермент, синтезирующий матричную РНК вируса, т.е. подавляет его репликацию. Применяется против вирусов с одноцепочечной РНК (грипп, желтая лихорадка, лихорадка Западного Нила, вирусы Flaviviridae и Arenaviridae, Bunyaviridae, арбовирусы группы А семейства Togaviridae, афтозная лихорадка). В эксперименте показал высокую эффективность при лечении энтеровирусов и лихорадки долины Рифт. Применяется для лечения гриппа в Японии и США, эффективно подавляет репликацию вируса Эболы, желтой лихорадки, чикунгуни, норовируса и энтеровируса [30]. Воздействует на штаммы гриппа, устойчивые к лечению ремантадином, осельтамивиром, занамивиром. Применялся в лечении COVID-19 во многих странах (Китае, Японии, Италии), в том числе в комбинации с интерфероном-2 α или балоксавир марбоксилем. Сообщения о результатах самые разнообразны. Китайцы отмечают высокую эффективность препарата. Лекарство продемонстрировало хорошие результаты в ходе испытания в городе Ухань и Шэньчжэне. Однако итальянские и японские врачи отметили, что доказательства эффективности его применения в лечении пациентов с COVID-19 довольно скудны. Корейцы отказались от применения этого препарата. На момент написания статьи в России проходят клинические испытания препарата "Авифавир" (российский аналог

фавипиравира). Препарат включен в 7-ю версию временных методических рекомендаций МЗ РФ по лечению инфекции COVID-19 от 03.06.2020 г. [2].

Ремдесивир, аналог аденина, ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ [32]. Обеспечивает угнетение синтеза РНК вируса. Проявляет противовирусную активность против ряда одноцепочечных РНК-содержащих вирусов: вирус Эбола, респираторно-синцитиальный вирус, вирус Джунда, вирус лихорадки Ласса, вирус Нипах, вирус Хендра, а также коронавирусов (MERS и SARS-CoV). Использовался в лечении SARS-CoV и MERS-CoV и показал хорошую противовирусную активность в отношении этих инфекций. Применялся в США в лечении COVID-19. Установлено, что ремдесивир значительно улучшает легочную функцию и облегчает течение ОРДС. ВОЗ признала ремдесивир как противовирусный препарат для лечения COVID-19. Терапевтическая эффективность и безопасность фавипиравира и ремдесивира нуждаются в подтверждении клиническими исследованиями у пациентов с COVID-19 [49]. Проведенный анализ пациентов с тяжелым течением COVID-19, получавших лечение ремдесивиром в США, Европе, Канаде и Японии, показал, что клиническое улучшение наблюдалось у 68% исследованных [27]. На момент написания статьи препарат проходит клинические испытания во многих странах, в том числе в Чехии, США, Китае. На основании предварительных данных Американской группы экспертов по лечению COVID-19 ремдесивир рекомендован для лечения COVID-19 госпитализированным пациентам с тяжелым течением болезни и не рекомендован к использованию для лечения легкой или средней степени тяжести заболевания вне клинических испытаний [11]. Итальянскими врачами продемонстрирована эффективность комбинации инвитро хлорохина и ремдесивира в ингибировании репликации SARS-CoV-2. Признана также эффективная комбинация ремдесивира с интерфероном бета-1b [33].

Азитромицин. Кроме антибактериального, у препарата были выявлены иммуномодулирующие, противовоспалительные и противовирусные свойства. Предполагается, что азитромицин уменьшает хемотаксис нейтрофилов к легким путем блокирования цитокинов (IL-6,8) и тем самым снижает цитокиновую агрессию. Препарат также ингибирует фактор роста фибробластов. Противовирусный эффект его связывают с индукцией IFN-стимулированных генов, что ослабляет вирусную репликацию [23]. Предполагается также, что азитромицин препятствует проникновению вируса, благодаря влиянию его на рецептор CD147 [45]. До конца механизм действия азитромицина не изучен. Однако включение его в схемы лечения коронавирусной инфекции показало высокую клиническую эффективность. Применялся в лечении COVID-19 в Ухани, во Франции и ряде других стран. Была отмечена эффективность его комбинации с хлорохином и гидроксихлорохином. Ранее препарат применялся в лечении идиопатических интерстициальных пневмоний, в том числе и у пациентов с бронхолитами. Назначение его помогало улучшить функцию легких и выживаемость пациентов. К нежелательным его побочным действиям относит-

ся удлинение интервала QT, что увеличивает риск развития аритмий. Препарат включен в 7-ю версию временных методических рекомендаций МЗ РФ по лечению инфекции COVID-19 от 03.06.2020 г. [2].

Препараты интерферонов

ИФН- α 2b. Обладает противовирусным, иммуномодулирующим, противовоспалительным и противоопухолевым действием. Подавляет трансляцию матричной РНК вируса и блокирует его репродукцию при проникновении в клетку. В виде назального спрея применяется для лечения гриппа и ОРВИ. Механизм действия назальных форм ИФН- α 2b основан на подавлении размножения вируса непосредственно «на входе» в организм – во внутренней оболочке носа. Интраназальное его введение показало свою клиническую эффективность в лечении пациентов с COVID-19 и было включено в 7-ю версию временных методических рекомендаций МЗ РФ по лечению инфекции COVID-19 от 03.06.2020 г. [2].

ИФН- β 1b. Обладает антипролиферативным, противовирусным и иммуномодулирующим действием. Первоначально был рекомендован для лечения рассеянного склероза. Наличие у препарата противовирусной, противовоспалительной и иммуномодулирующей активности явилось теоретическим обоснованием применения его у пациентов с COVID-19. Предполагается, что он обладает способностью стимулировать синтез противовоспалительных цитокинов. Препарат включен в 7-ю версию временных методических рекомендаций МЗ РФ по лечению инфекции COVID-19 от 03.06.2020 г. [2].

Индукторы интерферонов

Циклоферон (мелглюмина акридонат)

Обладает противовирусным антимикробным, иммуномодулирующим, противовоспалительным, антипролиферативным и противоопухолевым (уничтожение клеток с генетическими мутациями и подавление роста новообразований) действием. Усиливает выработку интерферонов. Эффективен в отношении вирусов герпеса, гриппа и других возбудителей ОРВИ. Подавляет репродукцию вируса на ранних сроках (1-5 сут.) инфекционного процесса. Повышает неспецифическую резистентность организма в отношении вирусных и бактериальных инфекций.

Галавит (аминодигидрофалазиндион натрия)

Обладает иммуномодулирующим и противовоспалительным действием. Нормализует фагоцитарную активность макрофагов, бактерицидную активность нейтрофилов и цитотоксическую активность НК-клеток. Повышает резистентность организма к инфекционным заболеваниям бактериальной, вирусной и грибковой этиологии, способствует элиминации возбудителя из организма. Повышает функциональную активность антител, опосредованно регулирует выработку эндогенных интерферонов (ИФН- α , ИФН- γ) клетками-продуцентами. Ингибирует избыточную выработку провоспалительных цитокинов (FNA- α , IL-1, IL-6 и др.). Снижает уровень аутоагрессии.

Авторами статьи были применены различные схемы лечения с использованием противовирусных препаратов и индукторов интерферона, которые неплохо зарекомендовали себя в лечении пациен-

тов (табл. 5-6): гриппферон (или виферон в свечах) + умифеновир (или циклоферон, или галавит в инъекциях)+азитромицин в течение 10 дней. При этом хорошо работала комбинация: виферон+циклоферон+азитромицин, гриппферон+умифеновир+азитромицин. Обоснованием применения этих схем явилось отсутствие на тот период в аптечной сети Республики Дагестан противовирусных лекарственных средств, рекомендованных МЗ РФ для лечения пациентов с COVID-19.

Препараты генной инженерии

Тоцилизумаб, рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело к человеческому рецептору IL-6. Селективно подавляет рецепторы IL-6. Применяется в лечении ревматоидного и ювенильного идиопатического артрита. Использовался в лечении COVID-19 в Китае и Италии. Применяется в этих странах и сегодня. Теоретическим обоснованием его применения явилось подавление «цитокинового шторма» у этих пациентов. Препарат включен в 7-ю версию временных методических рекомендаций МЗ РФ по лечению инфекции COVID-19 от 03.06.2020 г. [2].

Силтуксимаб, моноклональное антитело к рецептору IL-6. Теоретическим обоснованием его применения у пациентов с COVID-19 явилось подавление «цитокинового шторма». На момент написания статьи препарат проходит клинические испытания в Италии. Показано, что препарат способен улучшать состояние пациентов с COVID-19.

Саримулаб (кевзар), Человеческое моноклональное антитело (подтип IgG1) к рецептору IL-6. Ингибирует IL-6, т.е. подавляет «цитокиновый шторм». Применяется в лечении ревматоидного артрита. Проводятся клинические исследования по его применению у пациентов с COVID-19 во многих странах (Италии, Испании, Германии, Франции, Канаде, России). Препарат включен в 7-ю версию временных методических рекомендаций МЗ РФ по лечению инфекции COVID-19 от 03.06.2020 г. [2].

Олокизумаб (артлегия), гуманизованное моноклональное антитело. Относится к изотипу IgG4/каппа. Селективно связывается с IL-6 и эффективно нейтрализует его эффекты. Нашел достойное применение в лечении ревматоидного артрита. Установлено, что он предупреждает развитие «цитокинового шторма». На момент написания статьи проходят клинические испытания в России у пациентов с COVID-19. Препарат включен в 7-ю версию временных методических рекомендаций МЗ РФ по лечению инфекции от 03.06.2020 г. [2].

Анакинра, рекомбинантный человеческий антагонист рецептора IL-1. Блокируя каскад реакций IL-1, анакинра снижает воспаление. Последнее явилось теоретическим обоснованием его применения в лечении пациентов с COVID-19 для ослабления «цитокинового шторма».

Канакинумаба, человеческое моноклональное антитело IgG1/каппа изотипа к IL-1 β . Оказывает противовоспалительное действие за счет ингибирования IL-1 β . Препарат хорошо себя зарекомендовал в ревматологии, в том числе в лечении аутовоспалительных синдромов (криопирин-ассоциированный

периодический синдром, семейный холодовой ауто-воспалительный синдром и др.). Теоретическим обоснованием его применения у пациентов с COVID-19 является его способность прерывать «цитокиновый шторм». Однако делать какие-то выводы по канакинумабу и анакинре пока рано, т.к. при COVID-19 «цитокиновый шторм» идет преимущественно за счет IL-6. Насколько ингибиторы IL-1 будут препятствовать этому, пока говорить рано, хотя противовоспалительный эффект этих препаратов не оспаривается. Канакинумаб включен в 7-ю версию временных методических рекомендаций МЗ РФ по лечению инфекции COVID-19 от 03.06.2020 г. [2].

Леронлимаб (PRO-140), гуманизированное моноклональное антитело, антагонист цитокиновых рецепторов CCR5. Используется в лечении ВИЧ-инфекции. Апробирован в лечении COVID-пневмоний в Нью-Йорке. Препарат усиливает иммунный ответ и подавляет «цитокиновый шторм» у пациентов с тяжелыми COVID-пневмониями.

Левилимаб, рекомбинантное человеческое моноклональное антитело к рецептору IL-6. Отечественный препарат от коронавирусной инфекции COVID-19, ингибитор IL-6. Изначально был разработан для лечения ревматоидного артрита. По данным Минздрава России на 12 мая 2020 года было одобрено проведение его клинических испытаний в России.

Иммунодепрессанты. Выявляемая морфологическая картина легких у пациентов с COVID-19 очень напоминает некоторые формы идиопатических интерстициальных пневмоний, в частности неспецифическую интерстициальную пневмонию, криптогенную организирующую пневмонию и острую интерстициальную пневмонию Хаммена-Рича, с той лишь разницей, что в ответ на вирусную агрессию в легких стремительно развиваются гипериммунная реакция и цитокиновое повреждение органов и систем с участием не только IL-6. У пациентов с COVID-19, находившихся в ОРПТ, в крови, помимо IL-6, находят высокие показатели многих цитокинов и хемокинов: IL-2, IL-7, IL-10, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, TNF- α , IL-1Ra [107]. Цитокиновая агрессия приводит к развитию патоморфологических изменений в легких, которые уже на 7-е сутки заболевания переходят в продуктивную фазу с развитием в последующем массивного фиброза. Т.е. имеется смешанный вариант патоморфологических изменений в легких: присутствуют воспаление и фиброз. При этом, возможно, имеются некоторые общие с идиопатическими интерстициальными пневмониями патогенетические и в первую очередь иммунные механизмы поражения легких, пусковым механизмом которых явился SARS-CoV-2. Мы имеем дело не с обычной бактериальной пневмонией, и поэтому повсеместная тактика назначения этим пациентам антибактериальных препаратов не всегда обоснована. Если рентгенолог дает заключение о полисегментарной, чаще всего двусторонней пневмонии, это не значит, что мы тут же должны назначать антибактериальные лекарственные средства. Мы имеем дело с тяжелыми пневмониями, пусковым механизмом развития которых являются чрезмерно агрессивные

штаммы коронавируса, приводящие к системному иммунопатологическому повреждению органов и тканей и прежде всего легких. COVID-19 приводит к поражению многих органов и систем организма: в первую очередь бронхолегочной системы и сосудов (преимущественно вены, реже – артерии), сердца, мочевыделительной, пищеварительной, центральной нервной систем и др. Последнее предполагает расширение спектра используемых для лечения иммунодепрессантов (помимо рекомендуемых Минздравом России тоцилизумаба, сарилумаба, олокизумаба и канакинумаба) и целесообразность рассмотрения включения в терапию этих пациентов и в первую очередь у пациентов с пневмониями различных комбинаций генно-инженерных препаратов, иммунодепрессантов и цитостатиков, с целью минимизировать активность воспалительного процесса, подавить так называемый «цитокиновый шторм» и предотвратить развитие и прогрессирование ОРДС, а также массивного фиброза легких.

Болезнь по сегодняшний день до конца не изучена. Не известно, как в дальнейшем будут развиваться патоморфологические изменения в легких и интимах сосудов, в первую очередь системы легочной артерии, разовьется ли в дальнейшем фиброз сосудов, в том числе ветвей легочной артерии, и т.д. С целью профилактики прогрессирования фиброза легких, а также интимы сосудов, считаем необходимым рассмотреть возможность изучения длительного применения некоторых иммунодепрессантов. Ниже рассмотрены препараты – возможные кандидаты для применения в лечении пациентов с COVID-19 (иммунодепрессанты, ингибиторы киназ, колхицин).

Сиrolимус (рапамицин), иммунодепрессант, использующийся для предотвращения отторжения органов при трансплантации почек. Блокирует экспрессию вирусного белка и высвобождение вириона. Препарат предотвращает активацию Т и В-клеток путем ингибирования их ответа на IL-2. Проведенные исследования показали, что у пациентов с тяжелой пневмонией H1N1 и ОДН, находящихся на ИВЛ, сиrolимус в сочетании с глюкокортикостероидами (ГКС) способствуют снижению вирусной нагрузки (выведению вируса на 7 день лечения), что ассоциируется с улучшением результатов лечения, сатурации кислорода и с сокращением времени нахождения пациентов на ИВЛ [48].

Микофенолат мофетил (селлсепт), иммунодепрессант, ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы. Используется для предотвращения отторжения органов при трансплантации. Ингибирует синтез гуанозинового нуклеотида посредством селективного подавления инозинмонофосфатдегидрогеназы, что приводит к подавлению пролиферации Т- и В-лимфоцитов и снижению продукции цитокинов. Вследствие ингибирования инозинмонофосфатдегидрогеназы могут проявляться антимикробный, противогрибковый, противовирусный, противоопухолевый и иммуносупрессивный эффекты [18]. Показана противовирусная активность препарата против флавивирусов и парамиксовирусов, ортопоксвирусов, вирусов верблюжьей оспы, коровьей оспы, оспы обезьян, птичьих реовирусов, вирусов Денге [32].

Циклоспорин. Было показано, что циклоспорин эффективно ингибирует репликацию вирусов: SARS-CoV и MERS-CoV в клеточной культуре. При этом незначительная часть клеток сохраняла восприимчивость к коронавирусной инфекции. Т.е. репликация вируса не может быть полностью устранена, что может привести к развитию резистентности к циклоспорину [15].

Пирфенидон. Препарат хорошо зарекомендовал себя в лечении идиопатических интерстициальных пневмоний, и в первую очередь идиопатического легочного фиброза. Пирфенидон обладает антифиброзирующим (ослабляет пролиферацию фибробластов) и противовоспалительным действием (подавляет синтез и высвобождение провоспалительных цитокинов, включая TNF- α и IL-1 β).

Имеются данные литературы о том, что 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин и микофеноловая кислота, используемые в онкологии, являются селективными ингибиторами как атипичной пневмонии, так и MERS-CoV. Предполагается, что их действие направлено на папаиноподобную протеазу, которая играет ключевую роль в созревании вируса и антагонизме к стимуляции интерферона. [9].

Ингибиторы киназ. Использование ингибиторов Янус-киназ, нацеленных на IL-6 и другие цитокины с янус-киназозависимой сигнализацией, является одним из способов сдерживания избыточного уровня цитокиновой сигнализации. Продемонстрирована возможность применения ингибиторов киназ в качестве лекарственных препаратов у пациентов с SARS-CoV и MERS-CoV. Рассматривалась возможность использования иматиниба, дазатиниба, селуметиниба и траметиниба [57].

В лечении COVID-19 рядом врачей была продемонстрирована клиническая эффективность барицитиниба, который с успехом использовался в ревматологии. Было предположено, что барицитиниб может нарушать эндоцитоз SARS-CoV-2 в ранние стадии распространения вируса, а также ингибировать сигнализацию ряда цитокинов, участвующих в патогенезе пневмонии и возникновении «цитокинового шторма». Однако, как было установлено позднее, барицитиниб увеличивает тромбозмболический риск (вследствие часто развивающегося при его применении тромбоцитоза), что должно быть сдерживающим фактором при его назначении у пациентов с COVID-19, т.к. у них развиваются коагулопатия и нарушения свертываемости крови [42]. Препарат включен в 7-ю версию временных методических рекомендаций МЗ РФ по лечению инфекции COVID-19 от 03.06.2020 г. [2].

Представляет интерес и препарат тофацитиниб, который ингибирует JAK1, -2, -3 и в меньшей степени – тирозинкиназу-2. Посредством ингибирования JAK1 и JAK3 блокирует передачу сигнала в отношении ряда цитокинов (IL-2,-4,-7,-9,-15, -21). Кроме этого, препарат приводит к ослаблению передачи сигнала под действием дополнительных провоспалительных цитокинов (IL-6 и γ -интерферон). Препарат включен в 7-ю версию временных методических рекомендаций МЗ РФ по лечению инфекции COVID-19 от 03.06.2020 г. [2].

Определенный интерес представляет ингибитор протеинкиназ нинтеданиб, который хорошо зарекомендовал себя в лечении идиопатических интерстициальных пневмоний, и в первую очередь идиопатического легочного фиброза. Известно, что препарат блокирует рецепторы фактора роста эндотелия сосудов 1-3, рецепторы тромбоцитарного фактора роста α и β и рецепторы фактора роста фибробластов 1-3. Взаимодействует с АТФ-связывающим участком этих рецепторов и блокирует внутриклеточную передачу сигналов, что очень важно для пролиферации и выживания эндотелиальных и периваскулярных клеток у пациентов с COVID-19.

Таким образом, считаем целесообразным расширить клинические испытания по возможности применения некоторых иммунодепрессантов, в том числе и ингибиторов киназ, в качестве патогенетических средств лекарственной терапии COVID-19.

Колхицин. Колхицин используется при многих воспалительных заболеваниях, таких как семейная средиземноморская лихорадка, амилоидоз, болезнь Бехчета, подагра, системная склеродермия и др. В последние годы колхицин был признан ингибитором криопиринина (NLRP3-инфламмосома), который, как известно, ответственен за синтез ряда провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-18 и др.) и системный воспалительный процесс. Как известно, IL-1 β посредством активации нейтрофилов запускает процесс образования IL-6 и TNF α . Активатором криопиринина могут быть вирусы (аденовирус, вирус гриппа), бактерии, химические раздражители и др. Ингибирование криопиринина и опосредованное снижение количества провоспалительных цитокинов может быть теоретическим обоснованием его клинической апробации в лечении пациентов с COVID-19.

Антикоагулянты. Антиагреганты. Тромболитики. Патогенетическим обоснованием применения антикоагулянтов и антиагрегантов у пациентов с COVID-19 является развивающаяся у них коагулопатия, приводящая к риску развития тромбозов и эмболий, в том числе и ветвей легочной артерии при легочной локализации процесса с развитием пневмонита. Коагулопатия ассоциируется с высокой летальностью. Маркером коагулопатии является высокий уровень Д-димера. Профилактика тромбозмболических осложнений с применением низкомолекулярных гепаринов рекомендована всем госпитализированным пациентам. При отсутствии низкомолекулярных гепаринов можно применять нефракционированный гепарин. Применение гепаринов является обязательным при осложнении заболевания развитием пневмонита. Антикоагулянтная терапия низкомолекулярными гепаринами улучшает прогноз у пациентов с тяжелым течением COVID-19, осложненным развитием пневмонита. Гепарин имеет широкий фармакотерапевтический диапазон, который недостаточно сегодня изучен. Предполагаются следующие фармакологические эффекты гепарина: прямое противовирусное действие, противовоспалительное действие (связано со снижением уровня провоспалительных цитокинов), протективное действие на эндотелий сосудов, противотромботическое действие, профилактика и лечение микротромбоза ветвей легочной артерии, профилактика развития ОРДС, тромботических

осложнений ДВС-синдрома и сепсиса [43]. Гепарин оказывает непосредственное влияние на микроциркуляторную дисфункцию и, возможно, уменьшает повреждение органов-мишеней, в том числе и легких. Наряду с гепаринами, возможно, обосновано назначение пациентам и антиагрегантов: ацетилсалициловая кислота (Аспирин Кардио, Тромбо АСС, кардиомагнил), клопидогрел.

Сегодня уже появляются работы о целесообразности назначения этим пациентам и тромболитиков. Тромболитики могут быть рекомендованы лишь при тяжелом течении заболевания. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 коагулопатия сопровождается отложением фибрина в эндотелии сосудов, что является причиной развития полиорганной недостаточности и окклюзионных событий (инфаркты, инсульты). Считается, что причиной развития ОРДС у пациентов с COVID-19 является отложение фибрина в ветвях легочной артерии. Заметное увеличение Д-димера (в 3-4 раза) ассоциируется с высокой летальностью, что является следствием активации свертывания крови от инфекции/сепсиса, «цитокинового шторма» и наступающей полиорганной недостаточности [13]. Последнее увеличивает показания для назначения фибринолитиков у пациентов с коагулопатиями и кандидатов на окклюзионные события. Выявляемые при патоморфологическом исследовании легких у пациентов с COVID-пневмониями в просветах капилляров, артериол и венул обтурирующие тромбы, в альвеолах – скопления фибрина и эритроцитов предполагают целесообразность проведения пациентам с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания тромболитической терапии, при отсутствии противопоказаний для их применения.

Кортикостероиды. Лечение ГКС сегодня не рекомендовано у пациентов с COVID-19. Показаниями для их применения являются осложнения, развивающиеся у некоторых пациентов, а именно: ОРДС и инфекционно-токсический шок [51].

ВОЗ не рекомендует их применение для рутинного использования. Однако, по мнению ряда исследователей, ГКС, обладающие противовоспалительной активностью, все же были бы полезны ковидным пациентам с «цитокиновым штормом» для предотвращения легочного фиброза [27]. Показанием для назначения ГКС вместе с генно-инженерными препаратами является индуцированный COVID-19 вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз [2].

Согласно рекомендаций Американской группы экспертов по лечению COVID-19, у пациентов с рефрактерным шоком терапия низкими дозами ГКС предпочтительнее терапии без кортикостероидов. Им рекомендуется при септическом шоке внутривенное введение гидрокортизона 200 мг в сутки либо в виде инфузии, либо в виде прерывистых доз [11].

Согласно рекомендации по клиническому ведению COVID-19 Национального института инфекционных заболеваний "L. Spallanzani", ГКС назначаются при тяжелой ДН. В клинических рекомендациях отмечается обязательное назначение ГКС при применении тоцилизумаба (метилпреднизолон 1 мг / кг ежедневно внутривенно в течение 5 дней, затем 40 мг ежедневно в течение 3 дней и затем 10

мг ежедневно в течение 2 дней, или дексаметазон 20 мг ежедневно внутривенно в течение 5 дней, затем 10 мг ежедневно в течение 3 дней и далее по 5 мг ежедневно в течение 2 дней) [33]. Кортикостероиды включены в 7-ю версию временных методических рекомендаций МЗ РФ по лечению инфекции COVID-19 от 03.06.2020 г. [2].

Бронходилататоры. Использование может рассматриваться у конкретных пациентов с бронхообструктивным синдромом и ОРДС как временная мера. При наличии сопутствующей БА пациентам с COVID-19 согласно рекомендаций GINA-2020 необходимо продолжать применение бронходилататоров (продолженных ингаляционных β_2 -агонистов и/или М-холиноблокаторов) и ингаляционных ГКС. Такой же подход должен быть и к пациентам с сопутствующей ХОБЛ.

Ингибиторы АПФ и сартаны. В литературе обсуждается роль РААС и ИАПФ-2 в развитии COVID-19 и насколько опасно или оправдано назначение ИАПФ и сартанов у этих пациентов. В настоящее время нет исследований, которые бы оценивали эффекты ингибиторов РААС у пациентов с COVID-19. Однако резкая отмена ингибиторов РААС у пациентов сердечно-сосудистого риска может привести к неблагоприятным исходам. Имеются литературные сообщения о том, что АПФ-2 противодействует активации РААС. По всей видимости, ИАПФ скорее всего могут быть полезными, чем вредными у пациентов с COVID-19. Отмена ИАПФ и сартанов может оказаться более рискованной у этих пациентов. Если пациент принимал ИАПФ или сартаны до инфицирования SARS-CoV-2, то он, вероятно, должен продолжать их прием. Установлено, что использование ингибиторов АПФ не сопровождалось повышением риска госпитальной смерти, так же как и использование сартанов [31]. [31].

Антибактериальные препараты. Нами уже оговаривалось, что назначение антибиотиков пациентам с COVID-19 не целесообразно, т.к. мы имеем дело с тяжелым иммуновоспалительным пневмонитом, развившимся в результате инфицирования SARS-CoV-2. Однако и с назначением их медлить нельзя. Показанием для их назначения является формирование на фоне имеющегося пневмонита бактериальной пневмонии (повышение прокальцитонина $>0,5$ нг/мл, лейкоцитоз $>10 \times 10^9$ /л, появление гнойной мокроты). Антибактериальные препараты, используемые для лечения бактериальной пневмонии желателен вводить внутривенно. До идентификации микробного возбудителя проводится комбинированная эмпирическая антибактериальная терапия. При этом надо расспросить пациента о предшествующей терапии антибиотиками. Эмпирическая антибактериальная терапия проводится двумя препаратами, из представленных ниже в любой комбинации: амоксициллин/клавулановая кислота, цефалоспорины 3 поколения (цефотаксим, цефтриаксон), цефалоспорины 5 поколения (цефтаролин фосамил), макролиды (азитромицин, кларитромицин, ровамицин), респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин). После идентификации возбудителя (получение результатов микробиологической и/или ПЦР диагностики) необхо-

димо модифицировать антибактериальную терапию. Желательно проводить комбинированную терапию (назначать одновременно два, а при необходимости и три антибактериальных препарата) с учетом клинической ситуации, этиологического фактора, чувствительности к антибиотикам и тяжести течения пневмонии. В табл. 3. представлена антибактериальная терапия пневмоний с учетом этиологического агента и клинической ситуации.

Таблица 3

Антибактериальная терапия пневмоний у пациентов с COVID-19 в зависимости от этиологического агента и клинической ситуации

Микроорганизм/клиническая ситуация	Рекомендуемые препараты
S. pneumoniae, чувствительный к пенициллину	Амоксициллин/клавулановая кислота, цефтаролин, линезолид
S. pneumoniae, резистентный к пенициллину	Цефотаксим, цефтриаксон, цефтаролин, линезолид, респираторные фторхинолоны, ванкомицин
S. aureus, чувствительный к метициллину	Цефазолин, цефтаролин
S. aureus, резистентный к метициллину	Ванкомицин, цефтаролин, линезолид
Пациенты с факторами риска инфицирования Pseudomonas aeruginosa	Пиперациллин/тазобактам, карбапенемы, цефалоспорины IV поколения, респираторные фторхинолоны, аминогликозиды III поколения, ванкомицин
Беременные, роженицы, родильницы <input type="checkbox"/> Вторичная вирусно-бактериальная пневмония (наиболее вероятные возбудители: S. pneumoniae, S.aureus и Haemophilus influenza) <input type="checkbox"/> Третичная вирусно-бактериальная пневмония (наиболее вероятные возбудители: метициллинрезистентные штаммы S.aureus и Haemophilus influenza)	<p>Цефалоспорины 3 поколения+макролид, Защищенный аминопенициллин+макролид</p> <p>Цефалоспорины 4 поколения, макролиды, карбапенемы, ванкомицин, линезолид (в различных комбинациях)</p>

Примечание: при беременности противопоказаны тетрациклины, фторхинолоны

При проведении антибактериальной терапии необходимо учитывать, что применение некоторых комбинаций препаратов могут вызывать развитие побочных действий. Так нефротоксичными и ототоксичными являются следующие комбинации антибиотиков: цефалоспорины+аминогликозиды, аминогликозиды+гликопептиды, цефалоспорины+фторхинолоны. При их совместном применении требуется тщательный контроль за возможным развитием симптомов ототоксичности (шум в ушах, головокружение и снижение слуха) и нефротоксичности. Макролиды и респираторные фторхинолоны способны удлинять интервал QT, поэтому при применении этих препаратов, а также при применении их вместе с противомаларийными препаратами и лопинавиром/литонавиром необходим ЭКГ-мониторинг. Не желательными комбинациями являются макролиды+линкозамиды (клиндамицин), из-за антагонизма при совместном их применении.

К рекомендованным комбинациям антибактериальных препаратов относятся:

- Цефтриаксон, цефотаксим + амоксициллин/клавулановая кислота
- ИГЗБ, или цефалоспорины 3-5 поколений, или карбапенемы + макролиды, или респираторные фторхинолоны, или амикацин, или клиндамицин
- Макролиды + цефалоспорины 3-5 поколений, или респираторные фторхинолоны
- Цефтаролина фосамил, или линезолид, или ванкомицин + азитромицин, или макролиды, или респираторные фторхинолоны
- Амикацин + ИГЗБ, или ванкомицин, или респираторные фторхинолоны, или цефалоспорины 3-5 поколений
- Ванкомицин + карбапенемы, или цефепим, или клиндамицин
- Ванкомицин, или линезолид + респираторные фторхинолоны, или макролиды, или ИГЗБ
- Клиндамицин + амикацин
- Карбапенемы + клиндамицин, или линезолид, или ванкомицин, или макролиды, или амикацин
- Амикацин + клиндамицин + респираторные фторхинолоны
- Цефтриаксон, или цефотаксим, или цефтаролина фосамил + респираторные фторхинолоны + макролиды
- Карбапенемы + клиндамицин + линезолид, или ванкомицин
- ИГБЛ + клиндамицин + линезолид, или ванкомицин
- ИГБЛ, или цефалоспорины, или карбапенемы + амикацин + макролиды, или респираторные фторхинолоны

Примерная схема антибактериальной терапии. На 1 этапе можно начать с комбинации макролидов с цефалоспорины 3 поколения. Если данная схема не работает на 2 этапе можно назначить ИГЗБ + респираторные фторхинолоны. Если и эта схема не работает то на 3 этапе могут быть назначены ванкомицин, или телаванцин, или карбапенемы + ванкомицин, или карбапенемы+амикацин, или амикацин + линезолид, или клиндамицин+амикацин.

Пациентам с факторами риска инфицирования Pseudomonas aeruginosa целесообразны следующие комбинации антибактериальных препаратов:

- Пиперациллин/тазобактам, или карбапенемы + респираторные фторхинолоны, или макролиды, или амикацин
- Цефалоспорины 3-4 поколений, или карбапенемы, или пиперациллин/тазобактам + амикацин, или респираторные фторхинолоны + ванкомицин, или линезолид
- Карбапенемы, или ИГЗБ + линезолид, или, ванкомицин, или телаванцин
- Пиперациллин/тазобактам, или цефепим, или меропенем, или имипенем/циластатин + амикацин + респираторные фторхинолоны

Способы введения и дозы антибактериальных препаратов представлены в табл.4, в табл. 5 - схемы этиотропной и патогенетической терапии COVID-19, в табл. 6 – рекомендуемые дозы принимаемых лекарственных средств этиотропной и патогенетической терапии, в табл.7 – симптоматическая терапия, проводимая у пациентов с пневмонией.

Таблица 4

Способы введения и дозы антибактериальных препаратов (желательно вводить в/венно)

Препарат	Разовая доза/кратность /способ введения
Ингибиторзащищенные бета-лактамы	
Амоксициллин/клавулановая кислота	1,2 г/каждые 6-8 часов / (в/в)
Цефоперазон/сульбактам	2-4 г/каждые 12 часов / (в/в)
Пиперациллин/тазобактам	4,5 г/каждые 6-8 часов / (в/в)
Цефалоспорины	
Цефотаксим (3 поколения)	1-2 г /каждые 6-8 часов / (в/в, в/м). Максим. до 12 г/сутки
Цефтриаксон (3 поколения)	2 г/каждые 24 часа / (в/в) 2 г/каждые 12 часов / (в/в)
Цефепим (4 поколения)	0,5-1-2 г / каждые 8 часов / (в/в, в/м)
Цефтаролина фосамил (5 покол.)	0,6 г / каждые 12 часов / (в/в)
Аминогликозиды	
Амикацин	15 мг/кг/каждые 24 часа/(в/в); 7,5 мг/кг/каждые 12 часов/(в/м)
Макролиды	
Азитромицин	500 мг / каждые 24 часа / (в/в; п/о)
Ровамицин	1,5-3 млн.МЕ/каждые 8-12 часов/(в/в)
Кларитромицин	0,5 г / каждые 12 часов / (в/в)
Респираторные фторхинолоны	
Левифлоксацин	500 мг/каждые 12 -24 часа/ (в/в)
Моксифлоксацин	400 мг/каждые 24 часа (в/в)
Оксазолидиноны	
Линезолид	600 мг /каждые 12 часов/(в/в)
Карбапенемы	
Эртапенем	1 г/каждые 24 часа/ (в/в, в/м)
Имипенем/Циластатин (Тиенам)	500-1000мг / (в расчете на имипенем)/каждые 6-8 часов/(в/в)
Меропенем	0,5-1г/каждые 8 часов/(в/в)
Дорипенем	0,5-1г/каждые 8 часов/(в/в)
Гликопептиды	
Ванкомицин	15–20 мг/кг/ каждые 12 часов/(в/в)
Телаванцин	10 мг/кг /каждые 24 часа / (в/в)
Линкозамиды	
Клиндамицин	300 мг/каждые 12 часов (в/в, в/м). При тяжелых инфекциях до 1,2-2,7 г/сутки в 3-4 приема. Макс.раз.доза в/м-600мг, в/в-1,2 г в течение 1 часа

Таблица 5

Схемы этиотропной и патогенетической терапии COVID-19[§]

Легкое течение	1 схема. ИФН α -2 β (гриппферон назальные капли/спрей) + умифеновир, или циклоферон, или галавит + азитромицин При сопутствующей коагулопатии и высоком риске сердечно-сосудистых событий+профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов и/или антиагрегантов
Среднетяжелое течение	ИФН α -2 β , или ИФН β -1b + фавипиравир, или лопинавир/ритонавир, или противомаларийный препарат + азитромицин + тофацитиниб, или олокизумаб + низкомолекулярные гепарины п/к в лечебной дозе + антиагреганты в тб
Тяжелое и крайне тяжелое течение	1 схема. Фавипиравир, или лопинавир/ритонавир, или противомаларийный препарат +азитромицин +препарат генной инженерии*# 2 схема. Фавипиравир, или лопинавир/ритонавир, или противомаларийный препарат + ИФН α -2 β , или ИФН β -1b +препарат генной инженерии*# 3 схема. Фавипиравир, или лопинавир/ритонавир, или противомаларийный препарат + ИФН α -2 β , или ИФН β -1b + азитромицин +препарат генной инженерии*# При всех схемах+низкомолекулярные гепарины в лечебной дозе+антиагреганты <i>Рассмотреть целесообразность в/в введения тромболитиков (при отсутствии противопоказаний)</i>
COVID-19 индуцированный вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз («цитокиновый шторм»)	Подключить глюкокортикостероиды** Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, проявляется лихорадкой, гепато-спленомегалией, панцитопенией (анемия, выраженная лейкопения, нейтропения, лимфопения, эозинопения вплоть до анэозинофилии, тромбоцитопения), гиперферритинемией, >СРБ, >СОЭ коагулопатией с >Д-димера, гипофибриногенемией, гипертриглицеридемией и неврологическими нарушениями вследствие системного воспалительного ответа

Примечание: * -предпочтительней тоцилизумаб, ** - при наличии противопоказаний к ГКС использовать схемы для пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания, # - при наличии противопоказаний к препаратам генной инженерии – тофацитиниб, § - с целью гепатопротекции всем пациентам со среднетяжелым, тяжелым и крайне тяжелым течениями COVID-19 желательно принимать адеметионин в тб по 400 мг 2 раза в день (при необходимости и в/в капельно). Пациентам с COVID-19, осложненной пневмонитом и бактериальной пневмонией рекомендована прональная позиция, что способствует улучшению оксигенации и снижению летальности. Общее время нахождения пациента на животе – не менее 16 часов в сутки (по 6-8 часов 2 раза в день). **Противопоказания для прона-позиции:** нарушение сознания (угнетение или агитация); гипотензия; недавняя операция на брюшной или грудной полостях; массивное кровотечение; повреждения спинного мозга; нарушения ритма, которые могут потребовать дефибрилляции и/или НМС.

Рекомендуемые дозы препаратов этиотропной и патогенетической терапии COVID-19

Противомаларийные препараты**	
Хлорохин (делагил, тб/250 мг)	По 500 мг 2 раза в день внутрь в течение 7 дней
Гидроксихлорохин, тб/200мг (иммард, плаквенил)	В первые сутки по 400 мг 2 раза в день внутрь, затем по 200 мг 2 раза в день в течение 6 дней
Мефлохин, тб/250мг	1-й день: 250 мг каждые 8 часов; 2-й день: 250 мг каждые 12 ч. 3-й-7-й дни: 250 мг 1 раз в день
Противовирусные препараты	
#*Лопинавир+ Ритонавир, тб/суспензия	400 мг лопинавира/100 мг ритонавира каждые 12 часов внутрь в течение 14 дней
Фавипиравир, тб/200 мг	При массе тела <75 кг, в 1-й день по 1600мг 2 раза в день, 2-14 дни по 600мг 2 раза в день. При массе тела >75 кг, в 1-й день по 1800мг 2 раза в день, 2-14 дни по 800мг 2 раза в день [10]
Рекомбинантный ИФН α -2 β , \checkmark Гриппферон, капли/спрей назальные 10 тыс.МЕ/1мл; 1 доза/500 МЕ	По 3 капли в каждый носовой ход 5 раз в день (5-7 дней)
*Рекомбинантный ИФН β -1b, р-р /д/п/к введения 8млн.МЕ/0,5 мл/1мл	По 8 млн МЕ подкожно через день (всего 7 инъекций)
*Умифеновир, капс/100мг	По 2 капсулы 4 раза в день 5-7 дней
#Азитромицин, тб/500мг	По 500 мг 1 раз в день 5-7 дней
*Циклоферон, тб/150мг, амп/2мл/250мг	По 4 мл в/мышечно через день (5 инъекций), затем по 2мл в/мышечно через день (10 инъекций), или внутрь по 3-4 тб 1,2,4,6,8, 11, 14, 17, 20, 23 сутки
*Галавит, пор. д/пригот. р-ра д/в/м введения фл/50мг/100мг, Тб, п/я/25мг	Нач.доза 200мг однократно, затем по 100мг 2 раза/сут до купирования интоксикации и воспаления. Последующее продолжение курса по 100мг с интервалом 72 ч. Курс 20-25 инъекций, или по 2тб 2 раза в день 10дней, затем в той же дозе через день еще 10 дней
Препараты генной инженерии	
Тоцилизумаб, концентрат д/пригот.р-ра д/инфузий 400 мг/20 мл: фл. 1 или 4 шт.	400 мг в/в капельно медленно в 100 мл физ.р-ра (в течение не менее 1 часа), при недостаточном эффекте повторить введение через 12 часов в той же дозе (при сохранении фебрильной лихорадки >12 часов после первой инфузии, отсутствии снижения уровня СРБ, при исключении инфекционных осложнений).
Сарилумаб, шприц-ручка/200 мг	Однократно: 200-400мг (1-2 шприц-ручки) развести в 100 мл 0,9% раствора NaCl и вводить в/в капельно в течение 60 минут, при недостаточном эффекте (см. для тоцилизумаба) повторить введение через 12 ч.
Олокизумаб (артлегиа), 1мл/160 мг	0,4 мл подкожно (в область бедра или передней брюшной стенки) однократно
Показания для препаратов генной инженерии: объем поражения легких >50% (КТЗ); <SpO ₂ ; СРБ>60 мг/л, или его рост в 3 раза на 8-14 дни болезни; лихорадка >38 ⁰ С в течение 5 дней; лейкоциты < 3-3,5*10 ⁹ /л; лимфоциты < 1*10 ⁹ /л; IL6>40 пк/мл; ферритин>500 нг/мл	
Противопоказания для препаратов генной инженерии: иммуносупрессивная терапия при трансплантации органов; активные инфекционные заболевания (в т.ч. туберкулез); нейтропения<0,5х10 ⁹ /л; повышение АСТ/АСТ>5 норм; тромбоцитопения<50*10 ⁹ /л; беременность (нежелателен)	
Ингибиторы Янус-киназ	
Тофацитиниб, тб/5мг/10мг	По 10 мг 2 раза в сутки в течение 7-14 дней
Противопоказания: сепсис, подтвержденный другими патогенами; лимфопения<0,5*10 ⁹ /кл/л; нейтропения <0,5*10 ⁹ /л, гемоглобин<80 г/л, клиренс креатинина<30 мл/мин, тяжелая печеночная недостаточность, активный гепатит В,С; активный туберкулез; ТВГ/ТЭЛА в анамнезе; возраст >75 лет и прием ЦОГ-2 ингиб. (осторожно)	
Глюкокортикостероиды	
Метилпреднизолон, фл/250мг, тб/4мг/16мг	У пациентов с COVID-19 индуцированным вторичным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом: Метилпреднизолон 1 мг/кг ежедневно внутривенно, или дексаметазон 20мг ежедневно внутривенно. По мере стабилизации состояния пациента, ежедневно отменяют суточную дозу в/в вводимых стероидов на 25%, с последующей полной их отменой. По мере необходимости перейти на поддерживающие дозы ГКС.
Дексаметазон, амп/1мл/4мг, тб/0,5мг	
Антикоагулянты**	
Надропарин кальция, шприцы по 0,3 мл/2850 МЕ; 0,4 мл/ 3800 МЕ; 0,6 мл /5700 МЕ; 0,8 мл /7600 МЕ; 1 мл/9500 МЕ.	Профилактическая доза: при весе <70кг - по 0,4мл 1 раз/сутки п/кожно, при весе>70 кг по 0,6мл Лечебная доза: 86 МЕ/кг 2 р/сутки п/кожно
Эноксапарин натрий, шприцы по 0,4 мл/40мг; 0,6 мл/60 мг; 0,8 мл/80 мг; 1мл/100мг.	Профилактическая доза: при весе <70кг - по 0,4мл 1 раз/сутки п/кожно, при весе>70 кг по 0,6мл Лечебная доза: по 1мг/кг 2 раза в день п/кожно
При их отсутствии - нефракционированный гепарин.	Профилактическая доза: по 5000ЕД 2-3раз/сутки п/кожно. Лечебная доза: в/в болюсом 80ЕД/кг (максимально 5000ЕД) и инфузия с начальной скоростью 18ЕД/кг/ч под контролем анти-Ха активности
Противопоказания для гепаринов: кровотечение, уровень тромбоцитов в крови <25*10 ⁹ /л, выраженная почечная недостаточность (для низкомолекулярных гепаринов)	
Антиагреганты**	
Кардиомагнил, тб/150мг	По 1тб 2 раза в день после еды
Тромбо АСС, тб/100мг	По 1тб 2 раза в день после еды
Клопидогрел, тб/75мг	По 1 тб в день

Примечание: ³ - противомаларийные препараты удлиняют интервал QT, противопоказаны при беременности, не назначать при аритмиях и стенокардии, с осторожностью назначать лицам пожилого возраста; * - противопоказан при беременности; ** - с целью гастропротекции применять Н₂блокаторы или ингибиторы протонной помпы, и/или гастропротекторы (де-нол, вентер); # - удлиняют интервал QT

Симптоматическая терапия у пациентов с атипичной пневмонией

Гемодинамическая поддержка/регидратация	<input type="checkbox"/> Проводится пероральная регидратация <input type="checkbox"/> По показаниям – инфузионная терапия: <ul style="list-style-type: none"> • Сбалансированные кристаллоидные растворы (раствор Рингера, изотонический раствор натрия хлорида и др.) • Не использовать гипотонические растворы/растворы крахмала • При появлении признаков гиперволемии (снижение диуреза, >повышении АД, появление влажных хрипов в легких, <снижении гематокрита) уменьшить объем вводимых растворов или прекратить инфузию • С целью профилактики отека мозга и легких инфузионную терапию проводят на фоне форсированного диуреза с применением в/в 20-40 мг фуросемида
Респираторная поддержка (проводится до 14 суток и более)	<input type="checkbox"/> Показаниями для оксигенотерапии являются: артериальная гипоксемия, тахипноэ (ЧДД>25 в минуту), сатурация кислорода SpO ₂ <90%. Цель: увеличить SpO ₂ до 96-98%. Используется высокопоточная оксигенация или длительная до 18 час/сутки малопоточная неинвазивная ИВЛ с использованием носовых или лицевых масок, подключенных к дыхательному аппарату. <input type="checkbox"/> Показания для интубации трахеи и инвазивной ИВЛ: неэффективность высокопоточной оксигенотерапии или неинвазивной ИВЛ, крайне тяжелое состояние, ЧДД>35 в минуту, цианоз, тяжелая гипоксемия (PaO ₂ <55-60 мм рт.ст); SpO ₂ <90% на фоне инсuffляционной оксигенации, тяжелый ацидоз (pH<7,25) и гиперкапния (PaCO ₂ >60 мм рт.ст.); нарушение сознания и психики, глубокая кома, сердечно-сосудистые осложнения (тяжелая гипотония, шок), остановка дыхания. <input type="checkbox"/> При тяжелой рефракторной гипоксемии показано проведение экстракорпоральной мембранной оксигенации. Показанием для проведения является ОРДС средней тяжести и тяжелого течения с длительностью проведения ИВЛ не более 5 суток.
При выраженной интоксикации (дискомфорт в животе, тошнота и/или рвота)	Энтеросорбенты (кремния диоксид коллоидный, полиметилсилоксана полигидрат и др.)
С целью отхождения мокроты	Щелочное питье (можно теплую гидрокарбонатную минеральную воду), муколитики (ацетилцистеин, мукосольвин по 200 мг 3 раза в день, или 600 мг однократно, или карбоцистеин по 1-2 капс/375 750 мг 3 раза в день) и мукорегуляторы (бромгексин по 1-2 тб/80-160 мг 3 раза в день, или амброксол, лазолван по 1 тб/30мг, или 1 чайной ложке/30мг 3 раза в день, или ласольван ретард по 1 капс/75 мг 1 раз в сутки)
Лихорадка	Парацетамол по 500-1000 мг (при t тела > 38,0-38,5 °С)
Плеврит и плевральные боли	Найз, тб по 100мг 2 раза в день внутрь, или мовалис, тб по 7,5 мг 2 раза внутрь, или другие нестероидные противовоспалительные препараты
Бронхообструктивный синдром	В экстренных ситуациях при обструкции бронхов – беродуал (ДАИ, фенотерол 50мкг/ипратропия бромид 20 мкг) в виде ингаляции аэрозоля по 2-4 вдоха*. С целью длительной бронходилатации применяются пролонгированные формы ингаляционных β ₂ -агонистов (сальметерол, в суточной дозе до 100-200 мкг, или формотерол в суточной дозе 12-24 мкг и другие), или пролонгированные формы М-холиноблокаторов (тиотропия бромид, респимат ДАИ/2,5мкг по 2 вдоха 1р/сутки и другие). При неэффективности монотерапии используют комбинированные формы β ₂ -агонистов и М-холиноблокаторов в одном ингаляторе: гликопиррония 0,05 мг/индакатерола 0,11мг, по 1 вдоху 1 р/сутки, или тиотропия 2,5 мкг/олодатерола 2,5 мкг, по 2 вдоха 1 р/сутки и другие. Препараты резерва – теофиллины в/в. При необходимости - ингаляционные и системные ГКС
Инфекционно-токсический шок	<input type="checkbox"/> Респираторная поддержка <input type="checkbox"/> Гемодинамическая поддержка. В/в капельное введение кристаллоидных растворов в дозе 30мл/кг (в течение 30 минут и менее вводится до 1 литра раствора). Общий объем гемоделиции составляет до 3 литров в сутки. При появлении гиперволемии – уменьшить объем вводимой жидкости или прекратить инфузию. Не использовать гипотонические растворы/растворы крахмала <input type="checkbox"/> Вазопрессоры (норэпинефрин, эпинефрин, дофамин) применяются при отсутствии эффекта от инфузионной терапии. <input type="checkbox"/> При неэффективности перечисленных мер используют ГКС в дозе 120 мг и более (по преднизолону). <input type="checkbox"/> Коррекция показателей КЩР, электролитного баланса.

Примечание: *- Все аэрозольные ингаляторы лучше применять через спейсер. GINA 2020 и ВОЗ не рекомендуют использование небулайзеров у пациентов с COVID-19.

Литература

1. Черняев А.Л., Самсонова М.В. COVID-19. Патологическая анатомия (Обзор). URL: http://www.patolog.ru/sites/default/files/covid_dlya_sayta.pdf.
2. Профилактика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические реко-

- мендации МЗ РФ. Версия 7. 2020. 165 с. URL: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_MR_COVID-19_v7.pdf.
3. Aloysius M.M., Thatti A., GuptaAnjalika, Sharma N., Bansal P., Goyal H. COVID-19 presenting as acute pancreatitis // Pancreatology. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S142439032030154X> (access date: 01.06.2020).

4. Barton L.M., Duval E.J., Stroberg E., Ghosh S., Mukhopadhyay S. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. // *Am. J. Clin. Pathol.* 2020. XX. P. 1-9. URL: http://www.patolog.ru/sites/default/files/covid-19_autopsies_oklahoma.pdf (access date: 25.05.2020).
5. Brogan G., Campbell N., Durie M., Nickson C. Coronavirus disease. 2019 (COVID-19). URL: <https://litfl.com/coronavirus-disease-2019-covid-19/> (access date: 26.05.2020).
6. Blanco-Colino R., Vilallonga R., Martín R., Petrola C., Armengol M. Suspected Acute Abdomen as an Extrapulmonary Manifestation of Covid-19 Infection. Sospecha de abdomen agudo como manifestación extrapulmonar de infección por Covid-19 // *Cirugía Española*. 2020. URL: <https://www.sciencedirect.com/> (access date: 22.05.2020).
7. Chan J.F., Yip C.C., To K.K., Tang T.H., Wong S.C. et al. Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/HeI real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay validated *in vitro* and with clinical specimens // *J. Clin. Microbiol.* 2020. V. 58 (5). e00310-20. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7180250/> (access date: 23.05.2020).
8. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. 2020. URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/characteristics-of-nCoV-patients-Wuhan-Lancet-1-29-2020.pdf>. (access date: 27.05.2020).
9. Cheng K.W., Cheng S.C., Chen W.Y., Lin M.H., Chuang S.J. Thiopurine analogs and mycophenolic acid synergistically inhibit the papain-like protease of Middle East respiratory syndrome coronavirus // *Antiviral Research*. 2015. V. 115. P. 9-16.
10. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. WHO. URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (access date: 01.06.2020).
11. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. U.S. Food and Drug Administration. An official website of the United States government. URL: <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov> (access date: 23.05.2020).
12. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Centers for Disease Control and Prevention. URL: <https://www.cdc.gov/> (access date: 23.05.2020).
13. COVID-19 and coagulopathy: frequently asked questions Version 2.0. // American Society of Hematology. 2020. URL: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-coagulopathy> (access date: 24.05.2020).
14. Cron RQ, Chatham WW. The Rheumatologist's Role in Covid-19 // *J. Rheumatol.* 2020. URL: <http://www.jrheum.org/content/47/5/639.long> (access date: 24.05.2020).
15. De Wilde A.H., Raj V.S., Oudshoorn D., Bestebroer T.M., van Nieuwkoop S., Limpens R.W. et al. MERS-coronavirus replication induces severe *in vitro* cytopathology and is strongly inhibited by cyclosporin A or interferon-alpha treatment // *J. Gen. Virol.* 2013. V. 94 (Pt 8). P. 1749–1760.
16. Doremalen N., Bushmaker T., Morris D.H., Holbrook M.G., Gamble A. et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared With SARS-CoV-1 // *N. Engl. J. Med.* 2020. V. 382 (16). P. 1564-1567.
17. Du R.H., Liang L.R., Yang C.Q., Wang W., Cao T.Z. et al. Predictors of Mortality for Patients with COVID-19 Pneumonia Caused by SARS-CoV-2: A Prospective Cohort Study // *Eur. Respir. J.* 2020 URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7144257/> (access date: 22.05.2020).
18. Dyall J., Gross R., Kindrachuk J., Johnson R.F., Olinger G.G. et al. Middle East Respiratory Syndrome and Severe Acute Respiratory Syndrome: Current Therapeutic Options and Potential Targets for Novel Therapies // *Drugs*. 2017. V. 77. P. 1935-1966.
19. Gandhi M., Yokoe D.S., Havlir D.V. Asymptomatic Transmission, the Achilles' Heel of Current Strategies to Control Covid-19 // *The new england journal of medicine*. URL: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMe2009758?articleTools=true> (access date: 22.05.2020).
20. Gautret P, Lagier J.C., Parola P., Hoang V.T., Meddeb L. et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial // *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2020. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102549/> (access date: 23.05.2020).
21. Gaythorpe K., Imai N., Cuomo-Dannenburg G., Baguelin M., Bhatia S. et al. Symptom progression of COVID-19. Imperial College London (11.03.2020). URL: <https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/sph/ide/gida-fellowships/Imperial-College-COVID19-symptom-progression-11-03-2020.pdf> (access date: 20.05.2020).
22. Giacomelli A., Pezzati L., Conti F. et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. 2020. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7184514/> (access date: 21.05.2020).
23. Gielen V., Johnston S.L., Edwards M.R. Azithromycin induces anti-viral responses in bronchial epithelial cells // *Eur. Respir. J.* 2010. V. 36 (3). P. 646-654. URL: <https://erj.ersjournals.com/content/36/3/646.long> (access date: 29.05.2020).
24. Grein J., Ohmagari N., Shin D., Diaz G., Asperges E. et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19 // *The New England Journal of Medicine*. 2020. URL: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2007016> (access date: 31.05.2020).
25. Guan W., Ni Z., Hu Yu, Liang W., Ou C. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China // *N. Engl. J. Med.* 2020. V. 382. P.1708-1720.
26. Iacobucci G. Sixty seconds on . . . anosmia // *BMJ*. 2020. V. 368. P1202. URL: <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m1202.long> (access date: 20.05.2020).
27. Jesús V., Marco C., Stephen P., Umberto M.G. Rationale for Prolonged Corticosteroid Treatment in the Acute Respiratory Distress Syndrome Caused by Coronavirus Disease 2019 // *Critical Care Explorations*. 2020. V. 2. Issue 4. P. e0111.
28. Kui L., Fang Y.Y., Deng Y., Liu W., Wang M.F., Ma J.P. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province // *Chinese Medical Journal*. 2020. V. 133. Issue 9. P.1025-1031.
29. Lee P.I., Hu Y.L., Chen P.Y., Huang Y.C., Hsueh. P.R. Are Children less Susceptible to COVID-19? // *J. Microbiol Immunol Infect.* 2020. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102573/> (access date: 31.05.2020).
30. Li Q., Guan X., Wu P., Wang X., Zhou L. et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia // *N. Engl. J. Med.* 2020. V. 382(13). P.1199-1207.

31. Mehra M.R., Desai S.S., Kuy S.R., Henry T.D., Patel A.N. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19 // *The new england journal of medicine*. 2020. URL: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2007621> (access date: 29.05.2020).
32. Nair V., Shu Q. Inosine monophosphate dehydrogenase as a probe in antiviral drug discovery // *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*. 2007. V. 18. P. 245-258.
33. Nicastrì E., Petrosillo N., Bartoli T.A. et al. National institute for the infectious diseases "L. Spallanzani", IRCCS. Recommendations for COVID-19 clinical management // *Infect Dis. Rep.* 2020. N 12. P. 8543.
34. Nishiura H., Kobayashi T., Suzuki A. et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19) // *Int J. Infect. Dis.* 2020. URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.03.20248v2> (access date: 20.05.2020).
35. Ou X., Liu Y., Lei X., Li P., Mi D., Ren L. et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV // *Nature Communications*. 2020. V. 11 (1). P. 1620.
36. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020. URL: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf> (access date: 22.05.2020).
37. Rio C., Malani P.N. COVID-19-New Insights on a Rapidly Changing Epidemic // *JAMA*. 2020. V. 323 (14). P.1339-1340.
38. Rodriguez-Morales A.J., Cardona-Ospina J.A., Gutiérrez-Ocampo E., Villamizar-Peña R., Holguin-Rivera Y. et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis // *Travel Med. Infect. Dis.* 2020. V. 34. P.101623.
39. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China // *Intensive Care Med.* 2020. V. 46. P. 846-848.
40. Sellevoll H.B., Saeed U., Young V.S., Sandbæk G., Gundersen K., Mala T. About the authors Acute abdomen as an early symptom of COVID-19 // *Tidsskr Nor Lægeforen.* 2020. URL: <https://tidsskriftet.no/en/2020/04/kort-kasuistikk/acute-abdomen-early-symptom-covid-19> (access date: 23.05.2020).
41. Shi S., Qin M., Shen B., Cai Y., Liu T. et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China // *JAMA Cardiol.* 2020. e200950. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7097841/> (access date: 27.05.2020).
42. Spinelli F.R., Conti F., Gadina M. HiJAKing SARS-CoV-2? The potential role of JAK inhibitors in the management of COVID-19 // *Science Immunology*. 2020. V. 5. Issue 47, eabc5367.
43. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19 // *J. Thromb Haemost.* 2020. V. 18. Issue 5. P. 1020-1022.
44. Toubiana J., Poirault C., Corsia A., Bajolle F., Fourgeaud J. et al. Outbreak of Kawasaki disease in children during COVID-19 pandemic: a prospective observational study in Paris, France. URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.10.20097394v1.full.pdf> (access date: 25.05.2020).
45. Ulrich H., Pillat M.M. CD147 as a Target for COVID-19 Treatment: Suggested Effects of Azithromycin and Stem Cell Engagement // *Stem Cell Rev Rep.* 2020. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7167302/> (access date: 23.05.2020).
46. Van de Veerdonk F., Netea M.G., van Deuren M., van der Meer J.W., de Mast Q. et al. Kinins and Cytokines in COVID-19: A Comprehensive Pathophysiological Approach. 2020. URL: <https://www.preprints.org/manuscript/202004.0023/v1> (access date: 27.05.2020).
47. Vincent M.J., Bergeron E., Benjannet S. et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread // *Virology*. 2005. N 2. P. 69. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1232869/> (access date: 19.05.2020).
48. Wang C.H., Chung F.T., Lin S.M., Huang S.Y., Chou C.L. et al. Adjuvant treatment with a mammalian target of rapamycin inhibitor, sirolimus, and steroids improves outcomes in patients with severe H1N1 pneumonia and acute respiratory failure // *Crit. Care Med.* 2014. V. 42 (2). P. 313-321.
49. Wang D., Hu B., Hu Ch., Zhu F., Liu Xing et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China // *JAMA*. 2020. V. 323 (11). P. 1061-1069.
50. Wang M., Cao R., Zhang L. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro // *Cell. Res.* 2020. V. 30(3). P. 269-271.
51. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X. et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China // *JAMA Intern. Med.* 2020. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7070509/> (access date: 17.05.2020).
52. Xie J., Tong Zh., Guan X., Du B., Qiu H., Slutsky A.S. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China // *Intensive Care Med.* 2020. V. 46. P. 837-840.
53. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L. Et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // *Lancet Respir Med.* 2020. № 8. P. 420-422.
54. Yan C.H., Faraji F., Prajapati D.P., Boone C.E., De Conde A.S. Association of chemosensory dysfunction and Covid-19 in patients presenting with influenza-like symptoms // *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2020. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32279441/> (access date: 27.05.2020).
55. Zhang J.J., Dong X., Cao Y.Y., Yuan Y.Y., Yang Y.B. et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China // *Allergy*. 2020. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32077115/> (access date: 16.05.2020).
56. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y. Et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet*. 2020. V. 395. P. 1054-1062.
57. Zhou Y., Hou Y., Shen J., Huang Y., Martin W., Cheng F. Network-based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2 // *Cell Discovery*. 2020. № 6. P. 14.
58. Zhu H, Wang L, Fang C, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia // *Transl Pediatr.* 2020. V. 9 (1). P. 1-60.

References

1. Chernyaev A.L., Samsonova M.V. COVID-19. Patologicheskaya anatomiya [COVID-19. Pathological Anatomy (Review)]. URL:

- http://www.patolog.ru/sites/default/files/covid_dlya_sayta.pdf.
2. Profilaktika i lechenie novej koronavirusnoj infekcii (COVID-19) [Prevention and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)] / Vremennye metodicheskie rekomendacii MZ RF. Versiya 6. 2020. 164 S. URL: https://www.rosminzdrav.ru/ministry/med_covid19.
 3. Aloysius M.M., Thatti A., GuptaAnjalika, Sharma N., Bansal P., Goyal H. COVID-19 presenting as acute pancreatitis // *Pancreatology*. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S142439032030154X> (access date: 01.06.2020).
 4. Barton L.M., Duval E.J., Stroberg E., Ghosh S., Mukhopadhyay S. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. // *Am. J. Clin. Pathol.* 2020.XX. P.1-9. URL: http://www.patolog.ru/sites/default/files/covid-19_autopsies_oklahoma.pdf (access date: 25.05.2020).
 5. Brogan G., Campbell N., Durie M., Nickson C. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). URL: <https://litfl.com/coronavirus-disease-2019-covid-19/> (access date: 26.05.2020).
 6. Blanco-Colino R., Vilallonga R., Martín R., Petrola C., Armengol M. Suspected Acute Abdomen as an Extrapulmonary Manifestation of Covid-19 Infection Sospecha de abdomen agudo como manifestación extrapulmonar de infección por Covid-19 // *Cirugía Española*. 2020. URL: <https://www.sciencedirect.com/> (access date: 22.05.2020).
 7. Chan J.F., Yip C.C., To K.K., Tang T.H., Wong S.C. et al. Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/HeI real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay validated in vitro and with clinical specimens // *J. Clin. Microbiol.* 2020. V. 58 (5). e00310-20. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7180250/> (access date: 23.05.2020).
 8. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. 2020. URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/characterstics-of-nCoV-patients-Wuhan-Lancet-1-29-2020.pdf>. (access date: 27.05.2020).
 9. Cheng K.W., Cheng S.C., Chen W.Y., Lin M.H., Chuang S.J. Thiopurine analogs and mycophenolic acid synergistically inhibit the papain-like protease of Middle East respiratory syndrome coronavirus // *Antiviral Research*. 2015. V. 115 .P. 9-16.
 10. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. WHO. URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (access date: 01.06.2020).
 11. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. U.S. Food and Drug Administration. An official website of the United States government. URL: <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov> (access date: 23.05.2020).
 12. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Centers for Disease. Control and Prevention. URL: <https://www.cdc.gov/> (access date: 23.05.2020).
 13. COVID-19 and coagulopathy: frequently asked questions Version 2.0. // American Society of Hematology. 2020. URL: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-coagulopathy> (access date: 24.05.2020).
 14. Cron RQ, Chatham WW. The Rheumatologist's Role in Covid-19 // *J Rheumatol.* 2020. URL: <http://www.jrheum.org/content/47/5/639.long> (access date: 24.05.2020).
 15. De Wilde A.H., Raj V.S., Oudshoorn D., Bestebroer T.M., van Nieuwkoop S., Limpens R.W. et al. MERS-coronavirus replication induces severe in vitro cytopathology and is strongly inhibited by cyclosporin A or interferon-alpha treatment // *J. Gen. Virol.* 2013. Vol.94 (Pt 8). P.1749–1760.
 16. Doremalen N., Bushmaker T., Morris D.H., Holbrook M.G., Gamble A. et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared With SARS-CoV-1 // *N. Engl. J. Med.* 2020. V. 382 (16). P. 1564-1567.
 17. Du R.H., Liang L.R., Yang C.Q., Wang W., Cao T.Z. et al. Predictors of Mortality for Patients with COVID-19 Pneumonia Caused by SARS-CoV-2: A Prospective Cohort Study // *Eur. Respir. J.* 2020 URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7144257/> (access date: 22.05.2020)
 18. Dyal J., Gross R., Kindrachuk J., Johnson R.F., Olinger G.G. et al. Middle East Respiratory Syndrome and Severe Acute Respiratory Syndrome: Current Therapeutic Options and Potential Targets for Novel Therapies // *Drugs*. 2017. V. 77. P. 1935-1966.
 19. Gandhi M., Yokoe D.S., Havlir D.V. Asymptomatic Transmission, the Achilles' Heel of Current Strategies to Control Covid-19 // *The new england journal of medicine*. URL: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMe2009758?articleTools=true> (access date: 22.05.2020).
 20. Gautret P, Lagier J.C., Parola P., Hoang V.T., Meddeb L. et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial // *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2020. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102549/> (access date: 23.05.2020).
 21. Gaythorpe K., Imai N., Cuomo-Dannenburg G., Baguelin M., Bhatia S. et al. Symptom progression of COVID-19. Imperial College London (11.03.2020). URL: <https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/sph/ide/gida-fellowships/Imperial-College-COVID19-symptom-progression-11-03-2020.pdf> (access date: 20.05.2020).
 22. Giacomelli A., Pezzati L., Conti F. et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study.2020. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7184514/> (access date: 21.05.2020).
 23. Gielen V., Johnston S.L., Edwards M.R. Azithromycin induces anti-viral responses in bronchial epithelial cells // *Eur. Respir. J.* 2010. V.36 (3). P.646-654. URL: <https://erj.ersjournals.com/content/36/3/646.long> (access date: 29.05.2020).
 24. Grein J., Ohmagari N., Shin D., Diaz G., Asperges E. et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19 // *The New England Journal of Medicine*. 2020. URL: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2007016> (access date: 31.05.2020)
 25. Guan W., Ni Z., Hu Yu, Liang W., Ou C. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China // *N. Engl. J. Med.* 2020. V. 382. P. 1708-1720.
 26. Iacobucci G. Sixty seconds on . . . anosmia // *BMJ*. 2020. V. 368. P. 1202. URL: <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m1202.long> (access date: 20.05.2020).
 27. Jesús V., Marco C., Stephen P., Umberto M.G. Rationale for Prolonged Corticosteroid Treatment in the Acute Respiratory Distress Syndrome Caused by Coronavirus Disease 2019 // *Critical Care Explorations*. 2020. V. 2. Issue 4. P. e0111.

28. Kui L., Fang Y.Y., Deng Y., Liu W., Wang M.F., Ma J.P. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province // *Chinese Medical Journal*. 2020. V. 133. Issue 9. P. 1025-1031.
29. Lee P.I., Hu Y.L., Chen P.Y., Huang Y.C., Hsueh P.R. Are Children less Susceptible to COVID-19? // *J. Microbiol Immunol Infect.* 2020. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102573/> (access date: 31.05.2020).
30. Li Q., Guan X., Wu P., Wang X., Zhou L. et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia // *N. Engl J. Med.* 2020. V. 382 (13). P.1199-1207.
31. Mehra M.R., Desai S.S., Kuy S.R., Henry T.D., Patel A.N. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19 // *The new england journal of medicine.* 2020. URL: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2007621> (access date: 29.05.2020).
32. Nair V., Shu Q. Inosine monophosphate dehydrogenase as a probe in antiviral drug discovery // *Antiviral Chemistry & Chemotherapy.* 2007. V. 18. P. 245-258.
33. Nicastrì E., Petrosillo N., Bartoli T.A. et al. National institute for the infectious diseases "L. Spallanzani", IRCCS. Recommendations for COVID-19 clinical management // *Infect Dis Rep.* 2020. N 12. P. 8543.
34. Nishiura H., Kobayashi T., Suzuki A. et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19) // *Int J. Infect. Dis.* 2020. URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.03.20020248v2> (access date: 20.05.2020).
35. Ou X., Liu Y., Lei X., Li P., Mi D., Ren L. et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV // *Nature Communications.* 2020. V. 11 (1). P. 1620.
36. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020. URL: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf> (access date: 22.05.2020).
37. Rio C., Malani P.N. COVID-19-New Insights on a Rapidly Changing Epidemic // *JAMA.* 2020. V. 323 (14). P. 1339-1340.
38. Rodriguez-Morales A.J., Cardona-Ospina J.A., Gutiérrez-Ocampo E., Villamizar-Peña R., Holguin-Rivera Y. et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis // *Travel Med. Infect. Dis.* 2020. V. 34. P. 101623.
39. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China // *Intensive Care Med.* 2020. V.46.P.846-848.
40. Sellevoll H.B., Saeed U., Young V.S., Sandbæk G., Gundersen K., Mala T. About the authors Acute abdomen as an early symptom of COVID-19 // *Tidsskr Nor Lægeforen* 2020. URL: <https://tidsskriftet.no/en/2020/04/kort-kasuistikk/acute-abdomen-early-symptom-covid-19> (access date: 23.05.2020).
41. Shi S., Qin M., Shen B., Cai Y., Liu T. et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China // *JAMA Cardiol.* 2020. e200950. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7097841/> (access date: 27.05.2020).
42. Spinelli F.R., Conti F., Gadina M. HiJAKing SARS-CoV-2? The potential role of JAK inhibitors in the management of COVID-19 // *Science Immunology.* 2020. V. 5. Issue 47, eabc5367.
43. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19 // *J. Thromb Haemost.* 2020. V .18 .Issue 5. P. 1020-1022.
44. Toubiana J., Poirault C., Corsia A., Bajolle F., Fourgeaud J. et al. Outbreak of Kawasaki disease in children during COVID-19 pandemic: a prospective observational study in Paris, France. URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.10.20097394v1.full.pdf> (access date: 25.05.2020).
45. Ulrich H., Pillat M.M. CD147 as a Target for COVID-19 Treatment: Suggested Effects of Azithromycin and Stem Cell Engagement // *Stem Cell Rev Rep.* 2020. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7167302/> (access date: 23.05.2020).
46. Van de Veerdonk F., Netea M.G., van Deuren M., van der Meer J.W., de Mast Q. et al. Kinins and Cytokines in COVID-19: A Comprehensive Pathophysiological Approach. 2020. URL: <https://www.preprints.org/manuscript/202004.0023/v1> (access date: 27.05.2020).
47. Vincent M.J., Bergeron E., Benjannet S. et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread // *Virology.* 2005. № 2. P. 6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1232869/> (access date: 19.05.2020).
48. Wang C.H., Chung F.T., Lin S.M., Huang S.Y., Chou C.L. et al. Adjuvant treatment with a mammalian target of rapamycin inhibitor, sirolimus, and steroids improves outcomes in patients with severe H1N1 pneumonia and acute respiratory failure // *Crit. Care. Med.* 2014. V.42(2). P. 313-321.
49. Wang D., Hu B., Hu Ch., Zhu F., Liu Xing et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China // *JAMA.* 2020. V. 323 (11). P.1061-1069.
50. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro // *Cell. Res.* 2020. V. 30 (3). P. 269–271.
51. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X. et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China // *JAMA Intern. Med.* 2020. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7070509/> (access date: 17.05.2020)
52. Xie J, Tong Zh., Guan X., Du B., Qiu H., Slutsky A.S. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China // *Intensive Care Med.* 2020. V. 46. P. 837-840.
53. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L. Et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // *Lancet Respir Med.* 2020. N 8. P. 420-422.
54. Yan C.H., Faraji F., Prajapati D.P., Boone C.E., De Conde A.S. Association of chemosensory dysfunction and Covid-19 in patients presenting with influenza-like symptoms // *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2020. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32279441/> (access date: 27.05.2020).
55. Zhang J.J., Dong X., Cao Y.Y., Yuan Y.Y., Yang Y.B. et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China // *Allergy.* 2020. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32077115/> (access date: 16.05.2020).
56. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y. Et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet.* 2020. V. 395. P. 1054–1062.

-
57. Zhou Y., Hou Y., Shen J., Huang Y., Martin W., Cheng F. Network-based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2 // Cell Discovery. 2020. N 6. P. 14.
58. Zhu H Wang L Fang C. et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia // Transl Pediatr. 2020. V.9 (1). P. 51–60.
-

Сведения о соавторе:

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 616.98:578.835.1-078

Клиническая характеристика и лабораторная диагностика неполиомиелитной энтеровирусной инфекции**Л.И. Жукова¹, А.Ф. Шагина^{1,2}, Г.К. Рафеенко^{1,3}**¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Краснодар;²ГБУЗ «Клинический центр профилактики и борьбы со СПИД» МЗ Краснодарского края, Краснодар;³ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Краснодарском крае», Краснодар**Резюме**

В статье представлен обзор литературных сведений о клинической картине неполиомиелитных энтеровирусных инфекций в многолетней динамике в соответствии с изменяющейся структурой основных циркулирующих разновидностей возбудителей в разных регионах мира. Особое внимание уделено многообразию синдромов заболевания, нацеливающих врачей всех специальностей на необходимость обследования больных с соответствующими клиническим признаками на энтеровирусные инфекции. Приводятся данные о современных методах лабораторной диагностики и критериях постановки диагноза энтеровирусной инфекции.

Ключевые слова: неполиомиелитные энтеровирусные инфекции, клиническая характеристика, лабораторная диагностика

Clinical characteristics and laboratory diagnosis of non-polio enteroviral infection**L.I. Zhukova¹, A.F. Shagina^{1,2}, G.K. Rafeenko^{1,3}**¹ FSBEI HE "Kuban State Medical University" MH RF, Krasnodar;² SBHI "Clinical Center for the Prevention and Control of AIDS" MH of Krasnodar Territory, Krasnodar;³ FBHI "Center for Hygiene and Epidemiology in the Krasnodar Territory", Krasnodar**Summary**

The article provides an overview of the literature on the clinical picture of non-polio enterovirus infections in the long-term dynamics in accordance with the changing structure of the main circulating varieties of pathogens in different regions of the world. Particular attention is paid to the variety of disease syndromes that target physicians of all specialties to the need to examine patients with relevant clinical signs for enterovirus infections. Data are provided on modern laboratory diagnostic methods and criteria for diagnosing enterovirus infection.

Key words: non-polio enterovirus infections, clinical characteristics, laboratory diagnostics

Неполиомиелитная энтеровирусная инфекция (НЭВИ) сохраняет свою актуальность в течение последних десятилетий вследствие повсеместного распространения, периодических вспышек заболевания, разнообразия клинических проявлений, включая тяжелые последствия вплоть до летальных исходов [3, 9, 10, 18]. География научных публикаций о НЭВИ, вызванных вирусами типа ЕСНО и Коксаки, в нашей стране и во всем мире представлена достаточно широко [2, 6, 17, 15, 34]. К настоящему времени в мире насчитывается более 120 серотипов энтеровирусов человека, обуславливающих полиморфизм клинических проявлений заболевания от малых форм болезни в виде ящуроподобного заболевания, катарального, кишечного и других синдромов до серьезных неврологических форм в виде асептического менингита и даже полиомиелитоподобных проявлений [1, 6, 19, 20, 22]. Ликвидация в

большинстве регионов мира энтеровирусов полиомиелита с выключением последних из естественной природной циркуляции активизировало эпидемический процесс неполиомиелитных энтеровирусов, которые теперь представляют серьезную проблему для здравоохранения во всем мире [5, 23]. Известно, что постоянно возникают новые штаммы энтеровирусов, зарождение которых происходит преимущественно в регионе Юго-Восточной Азии, в том числе в Китае и сопредельных государствах. Неблагополучная глобальная эпидемическая ситуация создает предпосылки циркуляции разнообразных серотипов энтеровирусов и угрозу завоза энтеровирусов в нашу страну из-за рубежа [16, 18].

Все вышеизложенное определило цель нашего исследования, заключающуюся в анализе литературных данных по характеристике основных клинических признаков энтеровирусной (неполио) инфекции, сведения о которых будут способствовать улучшению диагностики данной группы заболеваний врачами разных медицинских специальностей.

Энтеровирусные болезни подразделяют на типичные формы: герпангина; эпидемическая миалгия; асептический серозный менингит;

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.

E-mail: goukova@mail.ru

Тел.: (8918)4695517

Статья поступила 19.03.2020 г., принята к печати 21.05.2020 г.

синдром HFMD («Hand, foot and mouth disease», синонимы: синдромы «рот-рука-нога», ящуроподобный, экзантема лица и конечностей, везикулярный стоматит с экзантемой) и атипичные формы (инаппарантная; малая болезнь («летний грипп»); катаральная (респираторная) форма; энцефалитическая форма; энцефаломиокардит новорождённых; полиомиелитоподобная (спинальная) форма; эпидемический геморрагический конъюнктивит; увеит; нефрит; панкреатит. Нередко встречаются сочетанные клинические формы энтеровирусных заболеваний [21, 42]. Считается, что 85% случаев НЭВИ протекает бессимптомно [1, 44].

Вызываемые неполиомиелитными энтеровирусами клинические синдромы являются отображением избирательного воздействия отдельных типов вирусов на органы и ткани человека. Так, например, вирусы Коксаки В 3 разрушают нейроны, энтеровирус 71 типа вызывает экзантему полости рта и конечностей с возможными последующими неврологическими осложнениями (асептический менингит, острый вялый паралич и энцефалит), а также серьезные системные расстройства (отек легких и кардиореспираторный коллапс), особенно у детей до 5 лет [27, 48]. Доказаны свойства кардио- и панкреотропности некоторых серотипов ЕСНО и Коксаки В вирусов [38].

Вирусы различных серотипов могут выделяться от больных с одной и той же клинической формой болезни, как и одинаковый серотип может вызвать различные проявления заболевания. Частота клинических проявлений НЭВИ, их тяжесть в разных регионах мира, в разные годы и сезоны года неидентичны. Так, в Приморском крае Российской Федерации в 2006 – 2011 гг. энтеровирусная инфекция в 52,7% случаев протекала в виде малой болезни, в 21% — серозного менингита, в 11% — эпидемической миалгии, в 8,4% — энтеровирусной диареи, в 6% — инфекционной экзантемы, в 0,9% — герпангины преимущественно в среднетяжелых формах (89,1%) и без летальных исходов [15]. В Хабаровском крае и в г. Хабаровске в 2007, 2008, 2009 и 2011 гг. среди всех других клинических форм энтеровирусной инфекции преобладал (более 50% случаев) энтеровирусный менингит. Менее 50% случаев приходилось на герпетическую ангину, реже – экзантему, малую болезнь, острые гастроэнтериты. В г. Комсомольске-на-Амуре чаще всего регистрировали менингит, на втором месте – малую болезнь, на третьем - герпангину. При этом в районах края преобладала герпангина, а за ней следовал менингит. Групповая вспышка произошла в 2013 году в поселке Охотск, где было зафиксировано 120 случаев герпангины, что составило 59% от всех клинических диагнозов герпангины в районах края [15]. В эти же годы энтеровирусная инфекция в г. Хабаровске среди детей от 1 года до 14 лет в период летнего подъема проявлялась в форме «малой болезни» или симптомов острого респираторного заболевания [15].

В г. Санкт-Петербурге в структуре клинических форм энтеровирусных инфекций доминировали серозные менингиты, обусловленные серотипами ЕСНО-6, -11, -30, пик которых приходился на осенне-зимние месяцы, регистрировали также полиорганные поражения с преобладанием изменений в центральной нервной системе и вовлечением сердечно-сосудистой системы [22]. Клинико-эпидемиологический анализ групповой заболеваемости энтеровирусной инфекцией Коксаки А16 детей детского сада в Оренбургской области продемонстрировал наибольшую частоту синдрома HFMD легкого течения, практически не требовавшего медикаментозной терапии [14]. Аналогичные данные приводят клиницисты из Екатеринбурга, отметившие доброкачественное течение синдрома HFMD даже в сочетании с менингитом, вызванным энтеровирусом ЕСНО 6 [14].

В 2013 году на всей территории России отмечался подъем заболеваемости энтеровирусными инфекциями, вызванными разнообразными типами циркулирующих вирусов с доминированием ЕСНО 30 генотипа Н; распространением на территории европейской части России ЭВ71-С4, относящегося к юго-восточной филогенетической линии и проявляющего генетические связи с китайскими штаммами [13]. Клинические формы энтеровирусной инфекции были представлены серозными менингитами (45%), герпангиной (17%), острыми респираторными инфекциями (10,9%), HFMD (2,5%), «малой болезнью» (6,2%), гастроэнтеритами (8,5%), прочими формами (26%), что в целом соответствовало структуре клинических форм НЭВИ в целом по России за длительный период наблюдения с 2006 по 2012 год [13].

Э.Н. Симовоньян [19] выделила такие клинические особенности НЭВИ, вызванной энтеровирусом 71 типа у организованных детей в возрасте 3–7 лет, как циклическое среднетяжелое течение без патологии нервной системы, с появлением в первые два дня болезни лихорадки, HFMD, катарального, лимфопролиферативного синдромов, конъюнктивита, головной боли. Отмечена типичность второго этапа заболевания на 3–6 дни болезни у 37,9% детей, сопровождающегося присоединением симптоматики менингита и менингоэнцефалита с общемозговым, менингеальным и энцефалитическим синдромами, изменением в спинномозговой жидкости, свидетельствующими о серозном воспалении.

Доброкачественность течения энтеровирусных серозных менингитов с коротким лихорадочным периодом и непродолжительным менингеальным синдромом отмечалось в г. Москве [14] и в Новгородской области [1]. Менингиты чаще вызывались энтеровирусами ЕСНО6, ЕСНО30, Коксаки А. Следует отметить, что в 2014 году в целом по России в структуре клинических форм энтеровирусной инфекции среди детей и подростков отмечался наибольший удельный вес

серозных менингитов, с меньшей частотой регистрировали герпангину и HFMD [20].

В 2016 году среди госпитализированных взрослых больных Красноярского края превалировал синдром HFMD (53,3%), реже заболевание протекало в виде гастроэнтерита (26,7%) и острого респираторного синдрома [16]. В этот же год на территориях России, где чаще диагностировали энтеровирусный менингит, в качестве этиологического агента были детектированы энтеровирусы ECHO 30, принадлежавшие к разным вариантам генотипа H. В то же время на территориях, где ведущей клинической формой был HFMD, вирусологически выявляли вирусы Коксаки А6 разных генетических групп [5, 22, 16]. Вирусы Коксаки В1 – 6 выделили от больных со спорадическими энтеровирусными менингитами (3,6% случаев), а также у детей из организованных коллективов без клинических проявлений инфекции, с острыми вялыми параличами и контактных с ними лиц [16].

Структура клинических проявлений НЭВИ постоянно меняется, соответствуя смене главенствующих в циркуляции энтеровирусов. Так, например, в Екатеринбурге в 1980–1984 гг. ведущими были вирусы Коксаки В (преимущественно Коксаки В4), в 2003–2010 гг. – вирусы ECHO (преимущественно серотипы ECHO-11 и ECHO-3), а в настоящее время – вирусы Коксаки типов – В2, В4, В5, ECHO – 30, 11 и 7. В клинической картине болезни в 1980–1984 гг. с большей частотой и выраженностью проявлялись симптомы общеинфекционного синдрома (лихорадка, вялость и слабость), катаральные явления (кашель, насморк), конъюнктивит. В настоящее время отмечается изменение выраженности синдрома церебральной гипертензии в виде урежения частоты рвоты, но увеличения продолжительности головной боли на фоне регистрации полного менингеального комплекса [8, 13]. Некоторые авторы подмечают особенности неврологического статуса в виде дополнительных неврологических симптомов – неустойчивости в позе Ромберга, подергивание в ногах при пяточно-коленной пробе, а также невысокий цитоз нейтрофильного характера в ликворе [10].

В крупном регионе Юга России – Краснодарском крае в структуре НЭВИ в 2008 – 2016 годы доминирующей клинической формой был серозный менингит, удельный вес которого колебался от 55,6% до 100,0%. Сезон 2017 года отличался большим разнообразием клинических форм. Помимо серозного менингита, который по-прежнему встречался наиболее часто (62%), диагностировали острое респираторное заболевание (14,5%), герпангину (10%), менингоэнцефалит (4,5%), полинейропатию (2,7%). Изменения клинической картины соотносились с модификацией структуры энтеровирусов, выделенных от больных в разные годы наблюдения. Так, в 2009 – 2012 годы превалировали ECHO 6 (2009 г. – 11%, 2011 г. – 20%, 2012 г. – 27,2%). С 2013 года начался рост

заболеваний, обусловленных ECHO 30 (2013 г. – 24,5%, 2014 г. – 84,5%, 2015 г. – 8,3%, 2016 г. – 34,2%). В 2017 году пейзаж выделенных от больных вирусов изменился, лидирующие позиции занял энтеровирус 71 типа – 25(50%) и Коксаки В 3 – 14(28%), удельный вес которых в период 2002 – 2016 гг. был невелик и составлял 5% и 7% соответственно [8, 9].

В Саратовской области в 2017 г. у детей встречались как изолированные формы энтеровирусных инфекций – менингит, везикулезный фарингит, ринофарингит, экзантема (76,5% случаев), так и комбинированные формы – менингит с поражением верхних дыхательных путей, ринофарингит с энтеритом (23,5% случаев) [13]. В этот же период (2016, 2017 гг.) на территории Хабаровского края среди клинических форм энтеровирусной инфекции доминировали герпетические ангины, что было связано с широкой циркуляцией энтеровирусов из группы Коксаки А - 8 и 10 с возрастной пораженностью детей до 15 лет [15]. В общем по России в 2017 г. превалировал HFMD, вызванный Коксаки А и энтеровирусом 71 типа, и только в Саратовской области чаще всего диагностировали энтеровирусный менингит, обусловленный ECHO 18 (65%) [16].

В странах ближнего зарубежья энтеровирусы наиболее часто, как и в России, вызывали серозные менингиты и HFMD преимущественно у детей 7-12 лет и более раннего возраста [21].

В Белоруссии в структуре клинических форм НЭВИ с 2008 по 2012 год господствовали гастроэнтериты (39–53%) и фарингиты (28–39%). Изменение структуры заболеваний произошло в 2013 г. и характеризовалось возрастанием доли энтеровирусных менингитов на 9,4% и фарингитов на 3,4% [2].

Анализ вспышек НЭВИ в мире продемонстрировал наиболее часто регистрируемую форму заболевания – HFMD. В то же время все большую тревогу вызывает неблагоприятно складывающаяся эпидемическая ситуация по острому вялому параличу/миелиту, связанную с энтеровирусом D68 [5]. В этой связи дискутируется вопрос, не является ли энтеровирус D68 новым вирусом полиомиелита [44, 33]?

Клиническая картина у пациентов с энтеровирусной инфекцией в Испании во время вспышек с 2010 по 2012 год была представлена типичным HFMD, а также случаями с атипичной сыпью, развитием онихомадезиса после перенесенной HFMD. В большинстве клинических образцов был идентифицирован энтеровирус Коксаки А6, в меньшем числе случаев – Коксаки А16 и энтеровирус А71 [28].

Многолетний (с 2001 по 2016 год) мониторинг энтеровирусной инфекции во Вьетнаме продемонстрировал преимущественно диагностируемую форму заболевания в виде HFMD разной степени тяжести, обусловленную вирусами тридцати шести типов. Наиболее часто клинические проявления НЭВИ ассоциировали с вирусами ECHO-A71, Коксаки А6, А10, и А16. При этом самая высокая заболеваемость НЭВИ и

наибольшее количество летальных случаев были связаны с ростом активности энтеровируса ЕСНО-A71 [7]. Большинство типично протекающих серозных менингитов на территории Палестины в 2018 году были вызваны энтеровирусом ЕСНО18(50%) и Коксаки В5 (35%) [37].

В Англии описаны 30 случаев тяжелой энтеровирусной инфекции, включая сепсис, миокардит, менингит и энцефалит. Летальность составила 10% (из группы сепсиса и миокардита). Из оставшихся в живых 19% имели отдаленные последствия в виде дисфункции миокарда, неврологических проблем [32]. Описан необычный случай вирусной инфекции Коксаки В2 у 42-летнего мужчины с явлениями полиорганной дисфункции, требующей дистальной панкреатэктомии, спленэктомии, почечного диализа и искусственной вентиляции легких [36]. Есть данные о том, что HFMD, обусловленный ЕСНО 71, может вызывать тяжелые угрожающие жизни неврологические и системные осложнения, сопровождающиеся энцефалитом ствола мозга, асептическим менингитом, энцефаломиелиитом, полиомиелитоподобным параличом и сердечно-легочной недостаточностью, и, следовательно, может привести к смерти. Особенно часто такое неблагоприятное течение болезни регистрируют в странах Азиатско-Тихоокеанского региона, включая Китай, Тайвань, Малайзию, Японию, Сингапур, Вьетнам, Корею [41]. Вышеперечисленное привело к признанию ЕСНО 71, с момента эффективного контроля за полиомиелитом, как наиболее важного нейротропного вируса [50, 46, 49].

Тяжелым течением респираторных проявлений и неврологическими осложнениями отличались заболевания, вызванные энтеровирусом D68 (EV-D68), наблюдавшиеся в 2018 году во Франции в старших возрастных группах [26, 35]. В Уэльсе (Великобритания) данная разновидность вируса поражала преимущественно детей, большинство из которых (94,0%) нуждались в госпитализации, а 17% – в реанимационных мероприятиях. У всех заболевших энтеровирусная инфекция протекала с респираторными симптомами; бронхиолитом (60,0%) и реже – с острым вялым миелиитом [47]. Тяжелое течение НЭВИ, обусловленной EV-D68, отмечалось осенью 2018 года во время вспышки в северной Италии. Среди госпитализированных доминировала клиническая картина тяжелой острой респираторной инфекции [40, 43]. Симптоматика тяжелого астмоподобного заболевания была продемонстрирована в эксперименте с EV-D68, вызывающего IL-17-зависимое воспаление дыхательных путей и гиперчувствительность [43]. Интересен факт, что одновременно инфицироваться несколькими серотипами энтеровирусов может иммунокомпromетированный человек.

В литературе приводятся данные о том, что энтеровирусные инфекции, вызванные Коксаки А6, могут протекать атипично, маскируясь под такие заболевания, как герпетическая экзема Капоши, мультиформная эритема, синдром Стивенса –

Джонсона и другие аллергические экзантемы, ветряная оспа, синдром Джанотти – Крости, васкулит, сифилис, дерматофития. Высыпания могут локализоваться на коже головы, на лице, на губах, шее, туловище, в перианальной области, распространяться по всему телу. Элементы сыпи могут быть в виде пузырей, эрозий, петехий, пурпуры. Встречаются нагноение высыпаний, десквамация эпителия, а также дистрофия ногтевой пластины с последующим отслоением – онихомадезис. У пациентов с атопическим дерматитом высыпания распространялись на области экзематозных поражений и напоминали герпетическую экзему (*eczema coxsackium*) [30].

Энтеровирусы, вероятно, являются недооцененной причиной акушерских и неонатальных осложнений. Так, в литературе представлены данные о значении энтеровирусов в развитии осложнений беременности и репродуктивных потерь, показана взаимосвязь врожденных пороков, патологии новорожденных с энтеровирусной инфекцией у беременных [4]. Описан случай развития на 6 день жизни у доношенного ребенка одной из наиболее тяжелых форм НЭВИ – энцефаломиеокардита новорожденных [4]. Не исключено, что энтеровирусы могут быть одним из триггеров тяжелого гемафагоцитарного синдрома в педиатрической практике [12]. Доказана этиологическая роль энтеровирусов (39,6%) для сепсиса новорожденных [39]. В этой связи исследование на энтеровирусы с помощью ПЦР следует обсуждать во время беременности и после родов в случае фебрильного синдрома без явной бактериальной причины и признаков сердечной недостаточности плода или необъяснимой гибели плода [39].

Несколько десятилетий назад на основе результатов исследования на животных и сероэпидемиологии была выдвинута гипотеза о том, что энтеровирусные инфекции могут приводить к диабету 1-го типа (СД1) [25]. Было показано, что скорость прогрессирования диабета 1 типа значительно выше у людей, у которых в течение 4 месяцев обнаруживали энтеровирусную РНК в сыворотке крови, особенно энтеровирусов серогруппы А [25].

В литературе приводятся данные о популяционной связи между энтеровирусами и атеросклерозом [11]. Описан синдром Хопкинса, развившийся у ребенка с острым вялым параличом после инфекции нижних дыхательных путей, обусловленной энтеровирусом D68 [31]. В продольном исследовании Christian R. Kahrs et al., 2018 [29], доказана ассоциация поздней целиаки с НЭВИ. Имеются работы, авторы которых предполагают наличие связи энтеровирусов с развитием синдрома Шегрена, болезни Грейвса, карциноидной опухоли, диабета центрального генеза у новорожденного [5].

Клинический диагноз НЭВИ требует лабораторного подтверждения. В диагностике энтеровирусных инфекций используются электронно-микроскопические методы выявления

вирусных частиц в пробах, иммуноферментные методы обнаружения вирусных антигенов или специфических антител, другие серологические методы для выявления тех же маркеров с применением специфических антисывороток и, наконец, методы диагностики с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления вирусной рибонуклеиновой кислоты (РНК). Верифицируют диагноз, в соответствии с действующими на территории Российской Федерации санитарными правилами СП 3.1.2950-11 "Профилактика энтеровирусной (неполио) инфекции" Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, при обнаружении энтеровирусов или их РНК в стерильных типах клинического материала; выявлении энтеровирусов или их РНК в нестерильных типах клинического материала при наличии этиологически расшифрованной вспышки энтеровирусной инфекции и при наличии у пациента характерной для данной вспышки клинической картины заболевания; выявлении энтеровирусов или их РНК в нестерильных типах клинического материала при отсутствии вспышки и соответствии их серо- или генотипа специфичной клинической картине заболевания (HFMD, герпангина, острого геморрагического конъюнктивита, увеита и других); выявлении энтеровирусов или их РНК в двух пробах нестерильных клинических материалов разных типов.

Не вызывает сомнений, что метод выявления нуклеиновых кислот с помощью полимеразной цепной реакции является основным клиническим и эпидемиологическим методом лабораторной диагностики при энтеровирусных инфекциях [45]. В частности, применение молекулярно-генетических методов при эпидемиологических расследованиях вспышек и групповых заболеваний НЭВИ позволяет идентифицировать энтеровирусы, выделенные от больных, а также выявить завозные случаи инфекции.

В то же время в диагностике НЭВИ есть и проблемы. Так, исследователи из Нигерии задались вопросом: что, если феномен ассоциации различных серотипов энтеровирусов с одним и тем же клиническим проявлением и наоборот является лишь отражением того факта, что за всю историю изучения энтеровирусов не удалось полностью каталогизировать каждый присутствующий в любом образце изолят вируса? В этой связи усилия специалистов должны быть направлены на разработку чувствительных и высокоспецифичных методов для обнаружения энтеровирусов в фекалиях и других образцах, которые могут позволить лучше выявлять и идентифицировать энтеровирусы, когда они присутствуют, и правильно распознавать представителей разных видов и, в частности, представителей одного и того же вида, присутствующих в одном и том же образце. Такие технологии, как цифровая ПЦР, секвенирование следующего поколения с использованием специфических для энтеровирусов библиотек и их слияние с клеточной культурой,

могут помочь в достижении поставленной цели [5, 24].

В заключение отметим, что неполиомиелитная энтеровирусная инфекция отличается значительным полиморфизмом и степенью выраженности клинических проявлений, что, наряду с отсутствием патогномичных симптомов, усложняет постановку предварительного диагноза.

Необходимо учитывать, что одной из наиболее распространенных в мире клинических форм энтеровирусной инфекции является hand-foot-and-mouth disease, или HFMD. Большинство из стран Азиатско-Тихоокеанского региона являются эндемичными в отношении ЭВИ, протекающей в форме HFMD. В последние годы вызывает опасения в плане эпидемического распространения энтеровирус D68, который является причиной респираторных заболеваний различной степени тяжести, а также острых вялых параличей и миелитов.

В Российской Федерации на протяжении с 2006 по 2015 год преобладающей формой НЭВИ были серозные менингиты, реже диагностировали «малую болезнь» и герпангину. В последние пять лет структура клинических форм энтеровирусной инфекции разнообразилась, появились HFMD, острые гастроэнтериты, острые респираторные синдромы, свидетельствующие об улучшении качества диагностики данного заболевания. В то же время практически не диагностируются редкие формы энтеровирусной инфекции, с которыми, по-видимому, чаще сталкиваются врачи разных специальностей, в алгоритмы обследования которых диагностика энтеровирусной этиологии в большинстве случаев не включается, несмотря на рекомендации, содержащиеся в нормативных документах Российской Федерации.

Литература

1. Александров И.А., Архипов Г.С., Кириллова Е.Н. Результаты исследования клинического материала от больных и лиц с подозрением на энтеровирусную инфекцию на территории Новгородской области за 2007-2013 годы // Вестник Новгородского государственного университета. 2015. Т. 85(2). С. 68–71.
2. Амвросьева Т. В., Поклонская Н.В., Зуева В.Л. и др. Энтеровирусные инфекции в Республике Беларусь // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2014. Т. 19(5). С. 37–43.
3. Анохин В.А. Энтеровирусные инфекции: современные особенности // Практическая медицина. 2014. Т. 85 (9). С. 52–59.
4. Богданова А.В., Самодова О.В., Кригер Е.А. и др. Энтеровирусная инфекция у новорожденного // Детские инфекции. 2015. № 1. С. 63–64.
5. Бутакова Л.В., Троценко О.Е., Сапега Е.Ю. Энтеровирусная инфекция: обзор ситуации в мире на современном этапе в условиях активизации миграционных процессов // Здоровье населения и среда обитания. 2018. Т. 301 (4). С. 55–60.
6. Гейдарова Н.Ф. Оценка влияния энтеровирусной инфекции на состояние новорожденных // Фундаментальные исследования. 2014. № 4. С. 72–75.

7. Голицына Л.Н., Нгуен Т.Т., Романенкова Н.И. и др. Энтеновирусная инфекция в социалистической Республике Вьетнам // Инфекция и иммунитет. 2019. Т. 9 (3–4). С. 467–475.
8. Жукова Л.И., Рафеенко Г.К., Городин В.Н. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика энтеровирусных неполиомиелитных инфекций в Краснодарском крае // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2018. № 5. С. 9–15.
9. Жукова Л.И., Рафеенко Г.К., Ларин Ф.И. и др. Энтеновирусные неполиомиелитные инфекции в Краснодарском крае // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2014. № 4. С. 13–17.
10. Козловская О.В., Катанахова Л.Л., Камка Н.Н. и др. Эпидемиологические, клинические и диагностические особенности энтеровирусной инфекции у детей и взрослых // Вестник СурГУ. Медицина. 2018. Т. 36 (2). С. 56–60.
11. Кутихин А.Г., Южалин А.Е., Брусина Е.Б. и др. Роль вирусов в развитии атеросклероза: данные эпидемиологических исследований // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2013. Т. 70 (3). С. 24–32.
12. Мазанкова Л.Н., Родионовская С.Р., Чебуркин А.А. и др. Гемофагоцитарный синдром в практике инфекциониста // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2017. Т. 96 (4). С. 95–102.
13. Михайлова Е.В., Левин Д.Ю., Каральский С.А. и др. Клинико-эпидемиологические особенности энтеровирусной инфекции у детей в Саратовской области // Инфекционные болезни. 2019. Т. 17 (1). С. 67–71. DOI: 10.20953/1729-9225-2019-1-67-71.
14. Петрова И.С., Шишов А.С., Базарова М.В. и др. Особенности течения энтеровирусных инфекций с менингитом у взрослых в эпидемическом сезоне 2013 года // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2014. № 3. С. 15–21.
15. Резник В.И., Присяжнюк Е.Н., Савосина Л.В. и др. Энтеновирусные инфекции в Хабаровском крае // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2018. Т. 34. С. 53–69.
16. Романенкова Н.И., Голицына Л.Н., Бичурина М.А. и др. Заболеваемость энтеровирусной инфекцией и особенности циркуляции неполиомиелитных энтеровирусов на некоторых территориях России в 2017 году // Журнал инфектологии. 2018. Т. 10 (4). С. 124–133.
17. Рустамова Л.И., Алиева Н.Н., Кулиева З.М. и др. Результаты эпидемиологического надзора за энтеровирусными гастроэнтеритами в Азербайджане на социосистемном, клеточном и субклеточном уровнях // Российский медицинский журнал. 2015. Т. 21 (2). С. 36–39.
18. Сергеев В.И., Трясолобова М.А., Кудреватых Е.В. и др. Проявления эпидемического процесса и пути передачи возбудителя энтеровирусного серозного менингита // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2015. № 6. С. 87–90.
19. Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б., Бовтало Л.Ф. и др. Клинико-лабораторная характеристика инфекции, вызванной энтеровирусом-71 // Детские инфекции. 2014. № 3. С. 12–19.
20. Убеева И.П., Саганов Б.Ж., Убеева Е.А. и др. Особенности эпидемического процесса и клинические проявления энтеровирусной инфекции в Бурятии в 2012–2014 гг. // Вестник Бурятского государственного университета. 2015. № 12. С. 3–6.
21. Усачёва Е.В., Рябоконт Е.В., Камышный А.М. и др. Энтеновирусные инфекции: современные клинико-эпидемиологические особенности // Запорожский медицинский журнал. 2017. № 2. С. 162–167.
22. Хохлова З.А., Гилёва Р.А., Середа Т.В. и др. Клинико-эпидемиологические особенности энтеровирусного менингита в период сезонной вспышки 2015 года // Журнал инфектологии. 2016. Т. 8 (3). С. 83–91.
23. Яговкин Э.А., Онищенко Г.Г., Попова А.Ю. и др. Состояние и перспективы разработки вакцин для специфической профилактики энтеровирусной (неполио) инфекции // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2016. Т. 15 (4). С. 74–82.
24. Abdolnabi Shabani, Manoochehr Makvandi, Alireza Samarbafzadeh et al. Echovirus 30 and coxsackievirus A9 infection among young neonates with sepsis in Iran // Iran J. Microbiol. 2018. V. 10 (4). P. 258–265.
25. Amir-Babak Sioofy-Khojine, Sami Oikarinen, Hanna Honkanen et al. Molecular epidemiology of enteroviruses in young children at increased risk of type 1 diabetes // PLoS One. 2018. V. 13 (9). e0201959.
26. Antonin Bal, Marina Sabatier, Thierry Wirth et al. Emergence of enterovirus D68 clade D1, France, August to November 2018 // Euro Surveill. 2019. V. 24 (3). P. 1800699.
27. Audrey Mirand, François Vié le Sage, Bruno Pereira et al. Ambulatory Pediatric Surveillance of Hand, Foot and Mouth Disease as Signal of an Outbreak of Coxsackievirus A6 Infections, France, 2014–2015 // Emerg Infect Dis. 2016 V. 22 (11). P. 1884–1893.
28. Cabrerizo M., Tarragó D., Muñoz-Almagro C. et al. Molecular epidemiology of enterovirus 71, coxsackievirus A16 and A6 associated with hand, foot and mouth disease in Spain // Clin Microbiol Infect. 2014. V. 20 (3). P. 150–156.
29. Christian R. Kahrs, Katerina Chuda, German Tapia et al. Enterovirus as trigger of coeliac disease: nested case-control study within prospective birth cohort // BMJ. 2019. V. 364. P. l231.
30. Eben Jones, Timesh D. Pillay, Fengfeng Liu et al. Outcomes following severe hand foot and mouth disease: A systematic review and meta-analysis // Eur. J. Paediatr. Neurol. 2018. V. 22 (5). P. 763–773.
31. Fumie Hayashi, Shintaro Hayashi, Dai Matsuse et al. Hopkins syndrome following the first episode of bronchial asthma associated with enterovirus D68: a case report // BMC Neurol. 2018. V. 18. P. 71.
32. Hans de Graaf, Emanuela Pelosi, Andrea Cooper et al. Severe Enterovirus Infections in Hospitalized Children in the South of England. // Pediatr. Infect. Dis. J. 2016. V. 35 (7). P. 723–727.
33. Hayley Cassidy, Randy Poelman, Marjolein Knoester et al. Niesters Enterovirus D68 – The New Polio? // Front Microbiol. 2018. N 9. P. 2677.
34. Jiratchaya Puenpa, John Mauleekoonphairoj, Piyada Linsuwanon et al. Prevalence and Characterization of Enterovirus Infections among Pediatric Patients with Hand Foot Mouth Disease, Herpangina and Influenza Like Illness in Thailand, 2012 // PLoS One. 2014. V. 9 (6). P. 98888.
35. Jolene R. Bowers, Michael Valentine, Veronica Harrison et al. Genomic Analyses of Acute Flaccid Myelitis Cases among a Cluster in Arizona Provide Further Evidence of Enterovirus D68 Role // mBio. 2019. V. 10 (1). P. 02262-18.
36. Kali A. Hopkins, Mahmoud H. Abdou et al. Coxsackie B2 Virus Infection Causing Multiorgan Failure and Cardiogenic Shock in a 42-Year-Old Man // Tex. Heart Inst. J. 2019. V. 46(1). P. 32–35.
37. Kamal Dumaidi, Amer Al-Jawabreh, Fekri Samarah et al. Genetic diversity of the enteroviruses detected from cerebrospinal fluid (CSF) samples of patients with suspected aseptic meningitis in northern West Bank,

- Palestine in 2017 // *PLoS One*. 2018. V. 13 (12). P. 202243.
38. Kevin Messacar, Alexis Burakoff, W. Allan Nix et al. Notes from the Field: Enterovirus A71 Neurologic Disease in Children — Colorado, 2018 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018. V. 67 (36). P. 1017–1018.
 39. Khediri Z., Vauloup-Fellous C., Benachi A. et al. Adverse effects of maternal enterovirus infection on the pregnancy outcome: a prospective and retrospective pilot study // *Viol. J*. 2018. V. 15. P. 70.
 40. Laura Pellegrinelli, Federica Giardina, Giovanna Lunghi et al. Emergence of divergent enterovirus (EV) D68 sub-clade D1 strains, northern Italy, September to October 2018 // *Euro Surveill*. 2019. V. 24 (7): 1900090.
 41. Le Nguyen Thanh Nhan, Nguyen Thi Thu Hong et al. Severe enterovirus A71 associated hand, foot and mouth disease, Vietnam, 2018: preliminary report of an impending outbreak // *Euro Surveill*. 2018. V. 23 (46). P.1800590.
 42. Maria Dolores Fernandez-Garcia, Manasi Majumdar et al. Identification and whole-genome characterization of a recombinant Enterovirus B69 isolated from a patient with Acute Flaccid Paralysis in Niger, 2015 // *Sci Rep*. 2018. N 8. P. 2181.
 43. Marjolein Knoester, Jelte Helfferich, Randy Poelman et al. Twenty-nine Cases of Enterovirus-D68–associated Acute Flaccid Myelitis in Europe 2016. A Case Series and Epidemiologic Overview // *Pediatr Infect Dis J*. 2019. V. 38 (1). P. 16–21.
 44. Nguyen Thi Thuy Chinh B'Krong, Ngo Ngoc Quang Minh, Phan Tu Qui et al. Enterovirus serotypes in patients with central nervous system and respiratory infections in Viet Nam 1997–2010 // *Viol. J*. 2018. V. 15. P. 69.
 45. Nyo Min, Prevltha Dawn Sakthi Vale, Anng Anng Wong et al. Circulating Salivary miRNA hsa-miR-221 as Clinically Validated Diagnostic Marker for Hand, Foot, and Mouth Disease in Pediatric Patients // *EBioMedicine*. 2018. V. 31. P. 299–306.
 46. Rubén González-Sanz, Didac Casas-Alba, Cristian Launes et al. Molecular epidemiology of an enterovirus A71 outbreak associated with severe neurological disease, Spain, 2016. *Euro Surveill*. 2019 Feb 14; 24(7): 1800089.
 47. Simon Cottrell, Catherine Moore, Malorie Perry, Ember Hilvers et al. Prospective enterovirus D68 (EV-D68) surveillance from September 2015 to November 2018 indicates a current wave of activity in Wales // *Euro Surveill*. 2018. V. 23 (46). P. 1800578.
 48. Wen Yi Thong, Audrey Han, S J Furene Wang et al. Enterovirus infections in Singaporean children: an assessment of neurological manifestations and clinical outcomes // *Singapore Med. J*. 2017 V. 58 (4). P. 189–195.
 49. Ying-Fu Chen, Lan Hu, Feng Xu, Cheng-jun Liu et al. A case report of a teenager with severe hand, foot, and mouth disease with brainstem encephalitis caused by enterovirus 71 // *BMC Pediatr*. 2019. V. 19. P. 59.
 50. Yu-Kang Chang, Kou-Huang Chen, Kow-Tong Chen. Hand, foot and mouth disease and herpangina caused by enterovirus A71 infections: a review of enterovirus A71 molecular epidemiology, pathogenesis, and current vaccine development // *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*. 2018. V. 60. P. 70.
- with suspected enterovirus infection in the Novgorod region for 2007-2013 // *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2015. T. 85(2). S. 68–71.
2. Amvos'yeva T. V., Poklonskaya N.V., Zuyeva V.L. i dr. Enterovirusnyye infektsii v respublike Belarus' [Enterovirus infections in the Republic of Belarus] // *Epidemiologiya i infektsionnyye bolezni*. 2014. T. 19(5). S. 37–43.
 3. Anokhin V.A. Enterovirusnyye infektsii: sovremennyye osobennosti [Enterovirus infections: modern features] // *Prakticheskaya meditsina*. 2014. T. 85 (9). S. 52–59.
 4. Bogdanova A.V., Samodova O.V., Kriger Ye.A. i dr. Enterovirusnaya infektsiya u novorozhdennogo [Enterovirus infection in a newborn] // *Detskiye infektsii*. 2015. № 1. S. 63–64.
 5. Butakova L.V., Trotsenko O.Ye., Sapega Ye.YU. Enterovirusnaya infektsiya: obzor situatsii v mire na sovremennom etape v usloviyakh aktivizatsii migratsionnykh protsessov [Enterovirus infection: a review of the situation in the world at the present stage in the context of the activation of migration processes] // *Zdorov'ye naseleniya i sreda obitaniya*. 2018. T. 301 (4). S. 55–60.
 6. Geydarova N.F. Otsenka vliyaniya enterovirusnoy infektsii na sostoyaniye novorozhdennykh [Evaluation of the effect of enterovirus infection on the condition of newborns] // *Fundamental'nyye issledovaniya*. 2014. № 4. S. 72–75.
 7. Golitsyna L.N., Nguyen T.T., Romanenkova N.I. i dr. Enterovirusnaya infektsiya v sotsialisticheskoy respublike V'yetnam [Enterovirus infection in the socialist republic of Vietnam] // *Infektsiya i immunitet*. 2019. T. 9 (3–4). S. 467–475.
 8. Zhukova L.I., Rafeyenko G.K., Gorodin V.N. i dr. Kliniko-epidemiologicheskaya kharakteristika enterovirusnykh nepoliomiyelitnykh infektsiy v Krasnodarskom kraye [Clinical and epidemiological characteristics of enteroviral non-polio infections in the Krasnodar Territory] // *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2018. № 5. S. 9–15.
 9. Zhukova L.I., Rafeyenko G.K., Larin F.I. i dr. Enterovirusnyye nepoliomiyelitnyye infektsii v Krasnodarskom kraye [Enteroviral non-polio infections in the Krasnodar Territory] // *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2014. № 4. S. 13–17.
 10. Kozlovskaya O.V., Katanakhova L.L., Kamka N.N. i dr. Epidemiologicheskkiye, klinicheskkiye i diagnosticheskkiye osobennosti enterovirusnoy infektsii u detey i vzroslykh [Epidemiological, clinical and diagnostic features of enterovirus infection in children and adults] // *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2018. T. 36 (2). S. 56–60.
 11. Kutikhin A.G., Yuzhalin A.Ye., Brusina Ye.B. i dr. Rol' virusov v razvitiy ateroskleroza: dannyye epidemiologicheskikh issledovaniy [The role of viruses in the development of atherosclerosis: data from epidemiological studies] // *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika*. 2013. T. 70 (3). S. 24–32.
 12. Mazankova L.N., Rodionovskaya S.R., Cheburkin A.A. i dr. Gemofagotsitarnyy sindrom v praktike infektsionista [Hemophagocytic syndrome in the practice of an infectious disease specialist] // *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2017. T. 96 (4). S. 95–102.
 13. Mikhaylova Ye.V., Levin D.YU., Karal'skiy S.A. i dr. Kliniko-epidemiologicheskkiye osobennosti enterovirusnoy infektsii u detey v Saratovskoy oblast [Clinical and epidemiological features of enterovirus infection in children in the Saratov region] // *Infektsionnyye bolezni*. 2019. T. 17 (1). S. 67–71.
 14. Petrova I.S., Shishov A.S., Bazarova M.V. i dr. Osobennosti techeniya enterovirusnykh infektsiy s meningitom u vzroslykh v epidemicheskoy sezone 2013

References

1. Aleksandrov I.A., Arkhipov G.S., Kirillova Ye.N. Rezul'taty issledovaniya klinicheskogo materiala ot bol'nykh i lits s podozreniyem na enterovirusnyuyu infektsiyu na territorii Novgorodskoy oblasti za 2007-2013 gody [The results of the study of clinical material from patients and individuals

- godu [Peculiarities of the course of enteroviral infections with meningitis in adults in the epidemic season of 2013] // *Epidemiologiya i infeksionnyye bolezni*. 2014. № 3. S. 15–21.
15. Reznik V.I., Prisyazhnyuk Ye.N., Savosina L.V. i dr. Enterovirusnyye infektsii v Khabarovskom kraye [Enterovirus infections in the Khabarovsk Territory] // *Dal'nevostochnyy zhurnal infeksionnoy patologii*. 2018. T. 34. S. 53–69.
 16. Romanenkova N.I., Golitsyna L.N., Bichurina M.A. i dr. Zablevayemost' enterovirusnoy infektsiyey i osobennosti tsirkulyatsii nepoliomiyelitnykh enterovirusov na nekotorykh territoriyakh Rossii v 2017 godu [The incidence of enterovirus infection and features of the circulation of non-polio enteroviruses in some territories of Russia in 2017] // *Zhurnal infektologii*. 2018. T. 10 (4). S. 124–133.
 17. Rustamova L.I., Aliyeva N.N., Kuliyeva Z.M. i dr. Rezultaty epidemiologicheskogo nadzora za entovirusnymi gastroenteritami v Azerbaydzhanе na sotsekosistemnom, kletochnom i subkletochnom urovnyakh [The results of epidemiological surveillance of entoviral gastroenteritis in Azerbaijan at the socioecosystem, cellular and subcellular levels] // *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015. T. 21 (2). S. 36–39.
 18. Sergevnin V.I., Tryasolobova M.A., Kudrevatykh Ye.V. i dr. Proyavleniya epidemicheskogo protsessa i puti peredachi vzbuditelya enterovirusnogo seroznogo meningita [Manifestations of the epidemic process and transmission of the causative agent of enterovirus serous meningitis] // *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2015. № 6. S. 87–90.
 19. Simovan'yan E.N., Denisenko V.B., Bovtalo L.F. i dr. Kliniko-laboratornaya kharakteristika infektsii, vyzvannoy enterovirusom-71 [Clinical and laboratory characteristics of enterovirus-71 infection] // *Detskiye infektsii*. 2014. № 3. S. 12–19.
 20. Ubeyeveva I.P., Caganov B.ZH., Ubeyeveva Ye.A. i dr. Osobennosti epidemicheskogo protsessa i klinicheskiye proyavleniya enterovirusnoy infektsii v Buryatii v 2012–2014 gg. [Features of the epidemic process and clinical manifestations of enterovirus infection in Buryatia in 2012–2014] // *Vestnik Buryatskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2015. № 12. S. 3–6.
 21. Usachova Ye.V., Ryabokon' Ye.V., Kamyshnyy A.M. i dr. Enterovirusnyye infektsii: sovremennyye kliniko-epidemiologicheskiye osobennosti [Manifestations of the epidemic process and transmission of the causative agent of enterovirus serous meningitis] // *Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal*. 2017. № 2. S. 162–167.
 22. Khokhlova Z.A., Gilova R.A., Sereda T.V. i dr. Kliniko-epidemiologicheskiye osobennosti enterovirusnogo meningita v period sezonnoy vspyshki 2015 goda [Clinical and epidemiological features of enteroviral meningitis during the seasonal outbreak of 2015] // *Zhurnal infektologii*. 2016. T. 8 (3). S. 83–91.
 23. Yagovkin E.A., Onishchenko G.G., Popova A.YU. i dr. Sostoyaniye i perspektivy razrabotki vaksin dlya spetsificheskoy profilaktiki enterovirusnoy (nepolio) infektsii [The state and prospects of developing vaccines for specific prophylaxis of enterovirus (non-polio) infection] // *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika*. 2016. T. 15 (4). S. 74–82.
 24. Abdolnabi Shabani, Manoochehr Makvandi, Alireza Samarbafzadeh et. al. Echovirus 30 and coxsackievirus A9 infection among young neonates with sepsis in Iran // *Iran J. Microbiol*. 2018. V. 10 (4). P. 258–265.
 25. Amir-Babak Sioofy-Khojine, Sami Oikarinen, Hanna Honkanen et. al. Molecular epidemiology of enteroviruses in young children at increased risk of type 1 diabetes // *PLoS One*. 2018. V. 13 (9). e0201959.
 26. Antonin Bal, Marina Sabatier, Thierry Wirth et. al. Emergence of enterovirus D68 clade D1, France, August to November 2018 // *Euro Surveill*. 2019. V. 24 (3). P. 1800699.
 27. Audrey Mirand, François Vié le Sage, Bruno Pereira et. al. Ambulatory Pediatric Surveillance of Hand, Foot and Mouth Disease as Signal of an Outbreak of Coxsackievirus A6 Infections, France, 2014–2015 // *Emerg Infect Dis*. 2016 V. 22 (11). P. 1884–1893.
 28. Cabrerizo M., Tarragó D., Muñoz-Almagro C. et. al. Molecular epidemiology of enterovirus 71, coxsackievirus A16 and A6 associated with hand, foot and mouth disease in Spain // *Clin Microbiol Infect*. 2014. V. 20 (3). P. 150–156.
 29. Christian R. Kahrs, Katerina Chuda, German Tapia et. al. Enterovirus as trigger of coeliac disease: nested case-control study within prospective birth cohort // *BMJ*. 2019. V. 364. P. l231.
 30. Eben Jones, Timesh D. Pillay, Fengfeng Liu et. al. Outcomes following severe hand foot and mouth disease: A systematic review and meta-analysis // *Eur. J. Paediatr. Neurol*. 2018. V. 22 (5). P. 763–773.
 31. Fumie Hayashi, Shintaro Hayashi, Dai Matsuse et. al. Hopkins syndrome following the first episode of bronchial asthma associated with enterovirus D68: a case report // *BMC Neurol*. 2018. V. 18. P. 71.
 32. Hans de Graaf, Emanuela Pelosi, Andrea Cooper et. al. Severe Enterovirus Infections in Hospitalized Children in the South of England. // *Pediatr. Infect. Dis. J*. 2016. V. 35 (7). P. 723–727.
 33. Hayley Cassidy, Randy Poelman, Marjolein Knoester et. al. Niesters Enterovirus D68 – The New Polio? // *Front Microbiol*. 2018. N 9. P. 2677.
 34. Jiratchaya Puenpa, John Mauleekoonphairoj, Piyada Linsuwanon et. al. Prevalence and Characterization of Enterovirus Infections among Pediatric Patients with Hand Foot Mouth Disease, Herpangina and Influenza Like Illness in Thailand, 2012 // *PLoS One*. 2014. V. 9 (6). P. 98888.
 35. Jolene R. Bowers, Michael Valentine, Veronica Harrison et. al. Genomic Analyses of Acute Flaccid Myelitis Cases among a Cluster in Arizona Provide Further Evidence of Enterovirus D68 Role // *mBio*. 2019. V. 10 (1). P. 02262-18.
 36. Kali A. Hopkins, Mahmoud H. Abdou, M. Azam Hadi. Coxsackie B2 Virus Infection Causing Multiorgan Failure and Cardiogenic Shock in a 42-Year-Old Man // *Tex. Heart Inst. J*. 2019. V. 46(1). P. 32–35.
 37. Kamal Dumaidi, Amer Al-Jawabreh, Fekri Samarah et. al. Genetic diversity of the enteroviruses detected from cerebrospinal fluid (CSF) samples of patients with suspected aseptic meningitis in northern West Bank, Palestine in 2017 // *PLoS One*. 2018. V. 13 (12). P. 202243.
 38. Kevin Messacar, Alexis Burakoff, W. Allan Nix et. al. Notes from the Field: Enterovirus A71 Neurologic Disease in Children - Colorado, 2018 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018. V. 67 (36). P. 1017–1018.
 39. Khediri Z., Vauloup-Fellous C., Benachi A. et. al. Adverse effects of maternal enterovirus infection on the pregnancy outcome: a prospective and retrospective pilot study // *Virology*. 2018. V. 15. P. 70.
 40. Laura Pellegrinelli, Federica Giardina, Giovanna Lunghi et. al. Emergence of divergent enterovirus (EV) D68 sub-clade D1 strains, northern Italy, September to October 2018 // *Euro Surveill*. 2019. V. 24 (7): 1900090.
 41. Le Nguyen Thanh Nhan, Nguyen Thi Thu Hong, Le Nguyen Truc Nhu et. al. Severe enterovirus A71 associated hand, foot and mouth disease, Vietnam,

- 2018: preliminary report of an impending outbreak // Euro Surveill. 2018. V. 23 (46). P.1800590.
42. Maria Dolores Fernandez-Garcia, Manasi Majumdar, Ousmane Kebe et. al. Identification and whole-genome characterization of a recombinant Enterovirus B69 isolated from a patient with Acute Flaccid Paralysis in Niger, 2015 // Sci Rep. 2018. N 8. P. 2181.
43. Marjolein Knoester, Jelte Helfferich, Randy Poelman et. al. Twenty-nine Cases of Enterovirus-D68-associated Acute Flaccid Myelitis in Europe 2016. A Case Series and Epidemiologic Overview // Pediatr Infect Dis J. 2019. V. 38 (1). P. 16–21.
44. Nguyen Thi Thuy Chinh B'Krong, Ngo Ngoc Quang Minh, Phan Tu Qui et. al. Enterovirus serotypes in patients with central nervous system and respiratory infections in Viet Nam 1997–2010 // Virol J. 2018. V. 15. P. 69.
45. Nyo Min, Previtha Dawn Sakthi Vale, Anng Anng Wong et. al. Circulating Salivary miRNA hsa-miR-221 as Clinically Validated Diagnostic Marker for Hand, Foot, and Mouth Disease in Pediatric Patients // EBioMedicine. 2018. V. 31. P. 299–306.
46. Rubén González-Sanz, Didac Casas-Alba, Cristian Launes et. al. Molecular epidemiology of an enterovirus A71 outbreak associated with severe neurological disease, Spain, 2016. Euro Surveill. 2019 Feb 14; 24(7): 1800089.
47. Simon Cottrell, Catherine Moore, Malorie Perry et. al. Prospective enterovirus D68 (EV-D68) surveillance from September 2015 to November 2018 indicates a current wave of activity in Wales // Euro Surveill. 2018. V. 23 (46). P. 1800578.
48. Wen Yi Thong, Audrey Han, S J Furene Wang et. al. Enterovirus infections in Singaporean children: an assessment of neurological manifestations and clinical outcomes // Singapore Med. J. 2017 V. 58 (4). P. 189–195.
49. Ying-Fu Chen, Lan Hu, Feng Xu et. al. A case report of a teenager with severe hand, foot, and mouth disease with brainstem encephalitis caused by enterovirus 71 // BMC Pediatr. 2019. V. 19. P. 59.
50. Yu-Kang Chang, Kou-Huang Chen, Kow-Tong Chen. Hand, foot and mouth disease and herpangina caused by enterovirus A71 infections: a review of enterovirus A71 molecular epidemiology, pathogenesis, and current vaccine development // Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo. 2018. V. 60. P. 70.

Сведения о соавторах:

Рафеевко Галина Кузьминична – ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, заместитель главного врача по лабораторной деятельности ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Краснодарском крае».
E-mail: fguz_epid@mail.ru
Тел.: (8918)3876602

Шагина Анфиса Федоровна – аспирант кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, врач-инфекционист ГБУЗ «Клинический центр профилактики и борьбы со СПИД» МЗ Краснодарского края.
E-mail: anfisas@mail.ru
Тел.: (8918)1458331

УДК 616.127-005.4-037

Прогностические факторы стабильной ишемической болезни сердца**Д.З. Панахова¹, С.Н. Маммаев¹, А.Ш. Хасаев¹, О.А. Махачев^{1,2}**¹ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Махачкала;²ГБУ РД «НКО «Дагестанский центр кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии», Махачкала**Резюме**

На сегодняшний день сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются одной из главных причин смертности населения, причём большую долю среди всех ССЗ занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС). В связи с этим мировым научным сообществом большое внимание уделяется изучению новых методов диагностики, лечения, профилактики и прогнозирования исходов ИБС. Наиболее частой и в то же время наиболее прогностически благоприятной формой ИБС является стабильная стенокардия. Однако индивидуальный прогноз жизни каждого пациента со стабильной стенокардией может значительно варьировать в зависимости от анатомических особенностей поражения коронарного русла, наличия коморбидности, проводимого лечения и комплаентности пациента. В связи с современными принципами персонализированной медицины, представляет большой интерес прогностическая оценка течения стабильной стенокардии у каждого пациента и изучение факторов, которые могут положительно или негативно повлиять на прогноз жизни пациентов с этой патологией.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия, прогноз жизни, коморбидность.

Prognostic factors of stable coronary artery disease**D.Z. Panakhova¹, S.N. Mammaev¹, A.Sh. Khasaev¹, O.A. Makhachev^{1,2}**¹FSBEI HE «Dagestan State Medical University» MH RF, Makhachkala;²SBI RD «Scientific and clinical Association «Dagestan center of cardiology and cardiovascular surgery», Makhachkala**Summary**

Today, cardiovascular disease (CVD) remains one of the main causes of mortality, with coronary artery disease (CAD) occupying a large proportion of all CVDs. In this regard, the world scientific community pays great attention to the study of new methods of diagnosis, treatment, prevention and prediction of outcomes of CAD. The most frequent and, at the same time, the most prognostically favorable form of CAD is stable angina pectoris. However, the individual life prognosis of each patient with stable angina pectoris can vary significantly depending on the anatomical features of the coronary lesion, the presence of comorbidity, treatment and patient compliance. In connection with the modern principles of personalized medicine, it is of great interest to prognostic assessment of the course of stable angina in each patient and the study of factors that can positively or negatively affect the prognosis of life of patients with this pathology.

Key words: coronary artery disease, stable angina pectoris, life prognosis, comorbidity.

В большинстве стран мира заболевания сердечно-сосудистой системы (ССЗ) являются ведущей причиной преждевременной смертности населения. Данные доклада Всемирной организации здравоохранения «Мировая статистика здравоохранения» свидетельствуют, что летальность от ССЗ среди населения Земли ежегодно достигает 17,9 млн человек, при этом 7,4 млн смертей происходят вследствие ишемической болезни сердца (ИБС) [13]. По данным демографического ежегодника России, в 2018 году смертность от ИБС составляла около 24,8% от общей смертности всего населения страны [2].

В связи с вышеизложенным, представляет большой интерес появление новых методов диагностики, лечения, профилактики и прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при ИБС, которые аккумулируются в клинических рекомендациях в соответствии с результатами

завершившихся в последнее время клинических исследований. В 2019 г. представлены новые рекомендации ESC (European Society of Cardiology) по ведению пациентов с хроническими коронарными синдромами (ХКС), а экспертами Российского кардиологического общества подготовлен проект Российских рекомендаций по стабильной ИБС. Следует обратить внимание на новое название Европейских рекомендаций 2019 г., в которых впервые введено понятие ХКС. Тогда как в рекомендациях 2013 г. фигурирует стабильная болезнь коронарных артерий (БКА) [3]. В настоящее время определение ХКС представляется как динамический патологический процесс накопления атеросклеротических бляшек (обструктивного и/или необструктивного характера) в эпикардальных артериях и функциональных изменений микроваскулярного русла, ведущий к изменению коронарного кровотока, который находится под влиянием образа жизни, может быть модифицирован фармакологической терапией и инвазивными вмешательствами (реваскуляризации) или регрессии естественного течения болезни.

В соответствии с клиническим многообразием пациентов, имеющих или возможно имеющих ХКС, в рекомендациях ESC от 2019 года определены 6

Для корреспонденции:

Панахова Диана Зейнуллаховна – аспирант кафедры госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

E-mail: panakhova92@mail.ru

Тел.: 8(988)6319625

Статья поступила 26.02.2020 г., принята к печати 19.05.2020 г.

наиболее распространенных клинических сценариев [9]:

1. пациенты с подозрением на ИБС, симптомами стабильной стенокардии и/или одышкой;

2. пациенты с вновь развившейся хронической сердечной недостаточностью (ХСН) или систолической дисфункцией левого желудочка и подозрением на ИБС;

3. бессимптомные или симптомные, но стабильные пациенты, перенесшие острый коронарный синдром (ОКС) <1 года назад, или пациенты с недавней реваскуляризацией;

4. пациенты с давностью установления диагноза или проведения реваскуляризации более 1 года;

5. пациенты, имеющие стенокардию с возможным вазоспастическим или микрососудистым патогенезом болезни;

6. бессимптомные пациенты, у которых ИБС установлена на основании скрининга.

В нашей стране в медицинской литературе и при формулировке диагноза традиционно используются термины «ИБС», «хроническая ИБС» или «стабильная ИБС» как эквиваленты «coronary artery disease», «БКА» или «ХКС» [3].

Наиболее часто диагностируемой формой ИБС является стабильная стенокардия. Стабильная стенокардия – клинический синдром, характеризующийся дискомфортом в груди, который возникает при физическом напряжении или эмоциональном стрессе. Приступ возникает при одном и том же уровне нагрузки и проходит в течение 1–5 мин. после ее прекращения [4].

По данным Фремингемского исследования, в 40,7% случаев стенокардия напряжения является первым проявлением ИБС у мужчин и в 56,5% – у женщин [10]. По данным Европейской ассоциации кардиологов, распространенность стенокардии в популяционных исследованиях увеличивается с возрастом и составляет от 0,1-1% среди женщин в возрасте 45-54 лет до 10-15% в возрасте 65-70 лет, у мужчин от 2-5% (45-54 лет) до 10-20% (65-74 лет). Данные Фремингемского исследования свидетельствуют, что для мужчин и женщин, страдающих стабильной стенокардией, 2-летняя частота острого инфаркта миокарда (ИМ) и сердечно-сосудистой смерти составляет 14,3 и 5,5% у мужчин и 6,2% и 3,8%, соответственно, у женщин [6].

Считается, что пациенты со стабильной стенокардией имеют относительно хороший прогноз. По данным клинических испытаний антиангинальной и профилактической терапии и/или реваскуляризации, частота ежегодной смертности составляет 1,2–2,4% в год, с ежегодным уровнем сердечной смерти 0,6–1,4% и нефатального ИМ между 0,6% в исследовании RITA-2 (Second Randomized Intervention Treatment of Angina) и 2,7% – в исследовании COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) [4, 12]. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о высоком риске сердечно-сосудистых событий у пациентов со стабильной стенокардией в отличие от данных более поздних клинических исследований: APSIS (The Angina Prognosis Study in Stockholm), IONA (Impact of nicorandil in angina study), ACTION (A Coronary

disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS), INVEST (International Verapamil-Trandolapril Study), TIBET (The Total Ischaemic Burden European Trial), в которых прогноз больных хронической ИБС оказался относительно благоприятным — ежегодная смертность составила 1–2% [10].

Однако внутри популяции со стабильной стенокардией индивидуальный прогноз может варьировать значительно, по крайней мере, в 10 раз, в зависимости от исходных клинических, функциональных и анатомических факторов [6].

Прогностическая оценка – важная часть диагностики при стабильной стенокардии. С одной стороны, необходимо идентифицировать пациентов с более серьезными формами болезни, у которых результат может быть улучшен при более агрессивном ведении, включая реваскуляризацию. С другой стороны, также важно выявлять пациентов с менее тяжелой формой болезни и хорошим прогнозом, таким образом, избегая ненужных агрессивных тестов и процедуры реваскуляризации.

Прогноз определяется несколькими факторами:

1. Коронарным резервом, т.е. возможностью адекватного увеличения коронарного кровотока при возрастании работы левого желудочка и количеством миокарда, получающего недостаточное кровоснабжение. В условиях энергетического голода сократительная способность миокарда может существенно снижаться, приводя к возникновению сердечной недостаточности при ишемии большой части левого желудочка или не очень большой, но оказывающейся достаточной для падения насосной функции, усугубляя имеющиеся нарушения сократимости вследствие предшествующего повреждения миокарда.

2. Факторами риска, которые ускоряют прогрессирование атеросклероза и формирование нестабильных бляшек, ответственных за развитие нестабильной стенокардии и острые коронарные эксцессы, обусловленные внезапным разрывом атероматозной бляшки и не связанные с серьезностью ранее существовавшего стеноза [4].

Негативное влияние на прогноз пациентов с хронической ИБС оказывает наличие традиционных факторов сердечно-сосудистого риска (артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение, ожирение и др.). К предикторам неблагоприятного исхода относят стенокардию высокого функционального класса, снижение фракции выброса левого желудочка, сердечную недостаточность, перенесенный ИМ, сопутствующее заболевание периферических артерий, мужской пол, пожилой и старческий возраст. Выживаемость больных зависит от распространенности поражения коронарного русла, степени сужения и расположения стенозов коронарных артерий [8].

Реальный прогноз жизни пациентов со стабильной стенокардией чрезвычайно важен, т.к. является основой для выбора оптимальной тактики лечения. Ещё Мясников Л. А. указывал на необходимость дифференцированного подхода к лечению больных ИБС. Однако в настоящее время наблюдается отчетливая тенденция к его «унификации», т.е. применению «усредненного» алгоритма лече-

ния. Все большее число пациентов направляют на диагностическую коронароангиографию (КАГ) с последующей баллонной ангиопластикой и стентированием коронарных артерий независимо от индивидуального прогноза заболевания [10]. Основные данные о прогнозе жизни больных хронической ИБС были получены в эпидемиологических и клинических исследованиях, имеющих целый ряд ограничений, например: жесткие критерии отбора пациентов, обычно исключают больных с коморбидной патологией, женщин, молодых или очень пожилых лиц и т.д., – которые не позволяют экстраполировать полученные в них результаты на всю популяцию больных. Однако наличие сопутствующих заболеваний не только ухудшает качество жизни, но и повышает риск смерти, приводит к полипрагмазии, что увеличивает стоимость лечения и снижает приверженность пациентов к лечению. Так, по результатам исследования «ПРОГНОЗ ИБС» у больных с подтвержденной ИБС наличие и количество сопутствующих заболеваний оказывали влияние на прогноз жизни, значимо ухудшая его. Серьезное влияние на прогноз имели как факторы риска и сердечно-сосудистые заболевания, включая осложнения ИБС, так и общесоматические заболевания (заболевания легких и нарушение функции почек). Относительный риск (ОР) развития первичной конечной точки, включающей случаи смерти от всех причин, случаи фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, повышалось наличие факторов риска ССЗ: сахарный диабет (СД) в 1,7 раз, а сочетание СД с АГ – в 2,4 раза. Перенесенный инсульт повышал ОР первичной конечной точки в 2,3 раза, а наличие дополнительно к ИБС 2-х или 3-х заболеваний из группы ССЗ, ассоциированных с атеросклерозом (острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе и атеросклеротический стеноз аортального клапана) или являющихся осложнениями ИБС (ХСН, фибрилляция предсердий), соответственно в 2,3 и 3,2 раза. Наличие сочетания хронической обструктивной болезни лёгких/бронхиальной астмы и хронической болезни почек 3-5 стадий повышало риск при ИБС в 1,4 раза ($p=0,06$) [11]. Наибольшее значение в ухудшении прогноза у пациентов с подтвержденной ИБС имело суммарное количество имеющихся заболеваний, носившее прогредиентный характер. Так, наличие 2, 3, 4, 5 любых сопутствующих заболеваний повышало ОР развития первичной конечной точки в 4, 5, 6 и 13 раз, а риск смерти от всех причин – в 3,5 раза и в 5 раз – при наличии 4-х и 5-и заболеваний соответственно [11].

Коморбидность в кардиологической практике – один из важнейших факторов, влияющих на исход основного заболевания и, соответственно, на прогноз жизни пациента. Особый интерес, с этой точки зрения, представляют больные с сочетанным течением ИБС и СД.

Актуальность данной проблемы заключается и в том, что больные СД составляют группу высокого риска развития ИБС и других ССЗ. Больные СД в 2–3 раза чаще страдают ССЗ, чем лица без СД. Результаты регистра REACH показали, что более 40% пациентов с ИБС имеют сопутствующий СД. Именно ССЗ, в том числе и ИБС, являются причиной смерти подавляющего большинства пациентов

с СД: до 75% больных с СД типа 2 погибают вследствие развития ССО, при этом смертность от ИБС у мужчин и женщин с СД соответственно в 2–3 и 3–5 раз выше, чем у пациентов сопоставимого возраста и пола без СД. Во многом благодаря такой статистике в течение последних десятилетий СД рассматривается как эквивалент ИБС [7].

Глобальное поражение сердечно-сосудистой системы при СД обусловлено в первую очередь инсулинорезистентностью и гипергликемией – патогенетическими механизмами, характерными для СД, которые в то же время считаются и ключевыми факторами, инициирующими атерогенез у больных данным профилем. Резистентность к инсулину является основной особенностью СД, при этом наличие инсулинорезистентности может в течение многих лет предшествовать развитию гипергликемии и клинической манифестации СД, вызывая, тем не менее, целый ряд процессов, запускающих формирование атеросклеротического поражения сосудов. К ним относятся воспалительные изменения эндотелия, снижение продукции оксида азота, увеличение синтеза цитокинов, характерные сдвиги липидного обмена (повышение уровней триглицеридов, апо-липопротеина В, липидов низкой и очень низкой плотности, снижение уровня липидов высокой плотности). Кроме того, на фоне инсулинорезистентности развиваются условия для формирования атеротромботических осложнений вследствие влияния на систему гемостаза, которое заключается в стимуляции её свертывающего потенциала (гиперактивация тромбоцитов, увеличение клеточного синтеза ингибитора активатора плазминогена 1-го типа и фибриногена) и угнетении процессов фибринолиза (снижение продукции тканевого активатора плазминогена) [7].

Присоединение гипергликемии усугубляет генерализованную дисфункцию сосудистого эндотелия, усиливает проявления окислительного стресса, способствует повышению концентрации конечных гликозилированных продуктов обмена, что значительно усиливает адгезию моноцитов крови к эндотелию сосудов с последующим проникновением их в сосудистую стенку. Процесс моноцитарно-эндотелиального взаимодействия является одним из важнейших механизмов формирования атеросклеротических бляшек [7].

Особая актуальность проблемы сочетанного течения ССЗ и СД заключается и в сложности диагностики атеросклеротического поражения сосудистого русла в данной популяции больных. Так, В.П. Лупанов (2013), проанализировав доступные литературные источники, выделил целый ряд особенностей течения ИБС при СД [5]:

- ИБС на фоне СД во многих случаях протекает бессимптомно как безболевая ишемия миокарда, вплоть до безболевых форм ИМ;
- ИБС на фоне СД нередко осложняется нестабильной стенокардией, ИМ, угрожающими жизни нарушениями сердечного ритма;
- при ИБС на фоне СД быстрее развивается застойная сердечная недостаточность, в том числе и после перенесенного ИМ;
- по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования, у пациентов с ИБС и СД в ко-

ронарных сосудах наблюдаются более выраженные атеросклеротические поражения и неадекватное компенсаторное ремоделирование;

- при ИБС у больных СД часто диагностируется диффузное поражение коронарных артерий, распространяющееся и на дистальные участки коронарного русла, что затрудняет проведение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и коронарного шунтирования;

- осложнения ИБС развиваются на фоне СД раньше, чем при его отсутствии, и к 50-летнему возрасту до 50% больных СД уже переносят по меньшей мере одно из сердечно-сосудистых осложнений.

Особую группу составляют пациенты с ИБС и сопутствующей ХОБЛ. Согласно популяционным данным, у больных ИБС коморбидной с ХОБЛ риск сердечно-сосудистой смерти увеличивается в 2-3 раза. При этом, в ряде исследований доказано, что ведущей причиной летальности больных ХОБЛ являются не дыхательные нарушения, а осложнения коронарной недостаточности [1].

Улучшение прогноза рассматривается как одна из основных целей лечения пациентов с хронической ИБС. С целью улучшения прогноза больных хронической ИБС рекомендуется изменение образа жизни, контроль факторов риска, обучение пациентов и основанная на доказательствах фармакотерапия. В рекомендациях ESC (2019) к числу классов лекарственных препаратов, уменьшающих риск сердечно-сосудистых событий у больных хронической ИБС, отнесены антиагреганты, липид-снижающие средства, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и бета-адреноблокаторы [8]. В этих рекомендациях отмечается, что ацетилсалициловая кислота в дозе 75–100 мг должна быть назначена пациентам с ИМ в анамнезе или после реваскуляризации (класс рекомендаций I, уровень доказанности A), а пациентам без перенесенного ИМ или без реваскуляризации в анамнезе, но с несомненными доказательствами наличия БКА по данным визуализации может быть назначена (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности C). Однако большинство российских экспертов не согласны с данной позицией и считают, что пациентам с подтвержденной ИБС все-таки должна быть назначена терапия ацетилсалициловой кислотой при отсутствии противопоказаний [3]. При её непереносимости рекомендуется применение клопидогрела (класс рекомендаций I, уровень доказанности B). Добавление к ацетилсалициловой кислоте второго антитромботического средства рекомендуется пациентам с высоким и умеренным риском ишемических событий, но без высокого геморрагического риска (класс рекомендаций соответственно IIa и IIb, уровень доказанности A). Статины рекомендованы всем пациентам (класс рекомендаций I, уровень доказанности A). Если целевых значений показателей липидного обмена не удается достичь при применении максимально переносимой дозы статина, рекомендуется его комбинация с эзетимибом (класс рекомендаций I, уровень доказанности B). У пациентов с очень высоким риском, при лечении которых целевые значения показателей липидного обмена не достигаются применением максимально переноси-

мой дозы статина и эзетимиба, рекомендуется комбинация статина с ингибитором PCSK9 (класс рекомендаций I, уровень доказанности A). Ингибиторы АПФ или (при их непереносимости) антагонисты рецепторов ангиотензина II рекомендуется назначать пациентам с наличием других показаний к применению этих препаратов – хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, сахарного диабета (класс рекомендаций I, уровень доказанности A). Применение ингибиторов АПФ рекомендуется рассмотреть у пациентов с очень высоким риском развития сердечно-сосудистых событий (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности A). Бета-адреноблокаторы рекомендуются пациентам с дисфункцией левого желудочка или систолической сердечной недостаточностью (класс рекомендаций I, уровень доказанности A). У пациентов, перенесших ИМ с подъемом сегмента ST, следует рассмотреть проведение длительной терапии бета-адреноблокаторами (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности A).

Важным условием успеха медикаментозной терапии, направленной на улучшение прогноза пациентов с хронической ИБС, является достижение целевых значений ряда физиологических параметров, к которым, в первую очередь, относятся частота сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление (АД) и уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в крови. Повышение ЧСС сопровождается увеличением потребности миокарда в кислороде и уменьшением доставки кислорода к миокарду за счет укорочения диастолы, что является патофизиологической основой возникновения или усиления ишемии миокарда при тахикардии. Брадикардия, уменьшая потребность миокарда в кислороде, в то же время приводит к развитию или прогрессированию расстройств центральной гемодинамики, и также ассоциируется с повышением риска сердечно-сосудистых событий. В связи с этим ЧСС в покое, рекомендуемая европейскими экспертами для больных стабильной ИБС, составляет около 60 уд/мин. Для пациентов с хронической ИБС характерна J-образная зависимость риска неблагоприятных исходов от уровня АД. По данным регистра CLARIFY, значимое увеличение частоты сердечно-сосудистых событий отмечается при повышении систолического и диастолического АД до значений более 140 и 80 мм рт.ст. и снижении до значений менее 120 и 70 мм рт.ст., соответственно. В рекомендациях ESC по оказанию медицинской помощи больным артериальной гипертензией (2018) определены следующие целевые уровни систолического АД для пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и хронической ИБС: в возрасте 18-65 лет – 120-130 мм рт.ст., в возрасте более 65 лет – 130-139 мм рт.ст. Рекомендуемый диапазон значений диастолического АД для пациентов всех возрастных групп составляет 70-80 мм рт.ст. Зависимость риска сердечно-сосудистых событий от уровня ЛПНП носит линейный характер. В европейских рекомендациях по оказанию медицинской помощи больным с нарушениями липидного обмена (2019) определены целевые уровни ЛПНП для пациентов с разной степенью риска. У больных очень высокого риска, к которым относятся пациенты с хронической ИБС, уровень ЛПНП в крови не

должен превышать 1,4 ммоль/л, а у больных экстремально высокого риска, перенесших два сердечно-сосудистых события за два года – 1,0 ммоль/л [8]. Ранее в Российских рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2017) было указано на необходимость достижения целевого уровня ХС ЛПНП <1,5 ммоль/л [3]. Достижение целевых значений перечисленных физиологических параметров обеспечивается применением соответствующих лекарственных препаратов в адекватных для конкретного пациента дозах.

По влиянию на прогноз больных хронической ИБС ЧКВ со стентированием коронарных артерий не имеют существенных преимуществ в сравнении с оптимальной медикаментозной терапией. Благоприятное влияние на прогноз ЧКВ, выполненного в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии, главным образом выражается в уменьшении частоты экстренной реваскуляризации. Согласно Европейским рекомендациям по реваскуляризации миокарда (2018) ЧКВ с целью улучшения прогноза следует применять у ограниченной категории больных с документированной ишемией миокарда при стенозе ствола левой коронарной артерии более 50%, проксимальном стенозе передней межжелудочковой артерии более 50%, большой площади ишемии миокарда или значимом снижении фракционного резерва кровотока и стенозе единственной проходимой артерии более 50% [8].

В связи с вышеизложенным, нам стало интересно изучение прогноза жизни пациентов, госпитализированных в плановом порядке с диагнозом «ИБС. Стабильная стенокардия напряжения» за 2015-2017 г. в Дагестанский центр кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии (ДЦК и ССХ), которым была выполнена диагностическая КАГ, выявление факторов, негативно влияющих на прогноз жизни этих пациентов, определение эффективности медикаментозной терапии, её соответствие современным стандартам и клиническим рекомендациям, комплаентность пациентов за период наблюдения. Для этого проводится ретроспективное, наблюдательное, когортное исследование пациентов, госпитализированных в плановом порядке с 1.01.2015 г. по 31.12.2017 г. с диагнозом «ИБС. Стабильная стенокардия напряжения» в ДЦК и ССХ. Больные получают лечение, назначенное лечащим врачом, в процессе исследования коррекции лечения со стороны исследователя не проводится. На первом этапе исследования собираются данные из историй болезни за период с 1.01.2015 г. по 31.12.2017 г. в архиве ДЦК и ССХ, которые регистрируются в специально разработанную базу данных в формате Microsoft Office Access. Одновременно устанавливается статус жизни пациентов (жив/умер), регистрируются исходы заболевания, развившиеся за период наблюдения с момента выписки из стационара до момента установления телефонного контакта. Также разработана специальная анкета, которая заполняется при телефонном контакте с больным или с его родственниками. Для уточнения исходов заболевания все пациенты, с которыми устанавливается телефонный контакт, приглашаются в ДЦК и ССХ для повторного обследования, включающего сбор жалоб, анамнеза, фи-

зикальный осмотр, регистрацию стандартной ЭКГ в покое, ЭхоКГ (по показаниям), лабораторные анализы (общий и биохимический анализы крови, липидный профиль), оценку эффективности лечения и комплаентности пациентов на амбулаторном этапе по специально разработанной анкете. Результаты проведенных исследований будут представлены в последующих публикациях.

Литература

1. Ахмедова Э.Б., Марданов Б.У., Мамедов М.Н. Влияние соматической коморбидной патологии на течение ишемической болезни сердца // Российский кардиологический журнал. 2017. № 9 (149). С. 55–59.
2. Демографический ежегодник России. 2019: Стат. сборник / Росстат. М., 2019.
3. Карпов Ю.А. Европейские рекомендации по ведению пациентов с хроническими коронарными синдромами 2019 г.: в фокусе новое направление профилактики событий // Атмосфера. Новости кардиологии. 2019. № 2. С. 3-12.
4. Кириченко А.А. Стабильная стенокардия напряжения: оценка прогноза и лечение // Российский медицинский журнал. 2014. № 2. С. 106-110.
5. Лупанов В.П. Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет: вопросы диагностики, медикаментозного и хирургического лечения, прогноз (обзор) // Медицинский совет. 2013. № 3-2. С. 52–61.
6. Мамутов Р.Ш., Мамараджапова Д.А. Прогностическая значимость факторов риска и анамнестических данных на смертность больных стабильной стенокардией при 5-летнем проспективном наблюдении (фрагмент регистра ОКС/ОИМ) // Евразийский кардиологический журнал. 2017. № 25 (1). С. 44-48.
7. Павлова Т.В., Дуплякова П.Д. Новые возможности улучшения прогноза у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 3. С. 73–81.
8. Перепеч Н.Б. Новые возможности улучшения прогноза больных хронической ишемической болезнью сердца // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019. № 15(6). С. 873-880.
9. Рудой А.С. Хронические коронарные синдромы: обзор рекомендаций ESC-2019. // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. 2019. Т. 3, № 2. С. 636–652.
10. Толпыгина С. Н., Марцевич С. Ю., Гофман Е. А., Малышева А. М., Полянская Ю. Н., Деев А. Д. Опыт создания регистра для оценки исходов хронически протекающей ишемической болезни сердца: исследование «ПРОГНОЗ ИБС» // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013. № 12 (1). С. 32-39.
11. Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю., Деев А.Д. Влияние сопутствующих заболеваний на отдаленный прогноз пациентов с хронической ишемической болезнью сердца по данным регистра «ПРОГНОЗ ИБС» // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015. № 11(6). С. 571-576.
12. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease // European Heart Journal. 2013. 34. P. 2949–3003.
13. World Health Organization. Cardiovascular Diseases Fact Sheet [Электронный ресурс]. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>.

References

1. Akhmedova E.B., Mardanov B.U., Mamedov M.N. Vliyaniye somaticheskoy komorbidnoy patologii na techeniye ishemicheskoy bolezni serdtsa [The influence of

- somatic comorbid pathology on the course of coronary heart disease] // Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal. 2017. № 9 (149). S. 55–59.
2. Demograficheskiy yezhegodnik Rossii [The demographic yearbook of Russia]. 2019: Stat. sbornik / Rosstat. M., 2019.
 3. Karpov Yu.A. Yevropeyskiye rekomendatsii po vedeniyu patsiyentov s khronicheskimi koronarnymi sindromami 2019 g.: v fokuse novoye napravleniye profilaktiki sobyitiy [European recommendations for the management of patients with chronic coronary syndromes in 2019: a new direction in the prevention of events is in focus] // Atmosfera. Novosti kardiologii. 2019. № 2. S. 3-12.
 4. Kirichenko A.A. Stabil'naya stenokardiya napryazheniya: otsenka prognoza i lecheniye [Stable angina pectoris: prognosis assessment and treatment] // Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. 2014. № 2. S. 106-110.
 5. Lupanov V.P. Ishemicheskaya bolezni' serdtsa i sakharnyy diabet: voprosy diagnostiki, medikamentoznogo i khirurgicheskogo lecheniya, prognoz (obzor) [Coronary heart disease and diabetes mellitus: issues of diagnosis, drug and surgical treatment, prognosis (review)] // Meditsinskiy sovet. 2013. № 3-2. S. 52–61.
 6. Mamutov R.Sh., Mamaradzhapova D.A. Prognosticheskaya znachimost' faktorov riska i anamnesticheskikh dannyykh na smertnost' bol'nykh stabil'noy stenokardii pri 5 letnem prospektivnom nablyudenii (fragment registra OKS/OIM) [Prognostic significance of risk factors and anamnestic data on mortality in patients with stable angina pectoris after 5 years of prospective observation (fragment of the ACS / AMI register)] // Yevraziyskiy kardiologicheskiy zhurnal. 2017. № 25 (1). S. 44-48.
 7. Pavlova T.V., Duplyakova P.D. Novyye vozmozhnosti uluchsheniya prognoza u patsiyentov s khronicheskoy ishemicheskoy bolezni'yu serdtsa i sakharnym diabetom [New opportunities for improving prognosis in patients with chronic coronary heart disease and diabetes mellitus] // Kardiologiya: novosti, mneniya, obucheniye. 2019. T. 7, № 3. S. 73–81.
 8. Perepech N.B. Novyye vozmozhnosti uluchsheniya prognoza bol'nykh khronicheskoy ishemicheskoy bolezni'yu serdtsa [New opportunities for improving the prognosis of patients with chronic coronary heart disease] // Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii. 2019. № 15(6). S. 873-880.
 9. Rudoy A.S. Khronicheskkiye koronarnyye sindromy: obzor rekomendatsiy ESC-2019 [Chronic coronary syndromes: a review of the recommendations of ESC-2019] // Neotlozhnaya kardiologiya i kardiioovaskulyarnyye riski. 2019. T. 3, № 2. S. 636–652.
 10. Tolpygina S.N., Martsevich S. Yu., Gofman Ye.A., Malysheva A.M., Polyanskaya Yu.N., Deyev A.D. Opyt sozdaniya registra dlya otsenki iskhodov khronicheskoy protekayushchey ishemicheskoy bolezni serdtsa: issledovaniye «PROGNOZ IBS» [Experience in creating a register for evaluating the outcomes of chronically occurring coronary heart disease: study "IHD FORECAST"] // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2013. № 12 (1). S. 32-39.
 11. Tolpygina S.N., Martsevich S.YU., Deyev A.D. Vliyaniye soputstvuyushchikh zabolevaniy na otdalonnyy prognoz patsiyentov s khronicheskoy ishemicheskoy bolezni'yu serdtsa po dannym registra «PROGNOZ IBS» [The effect of concomitant diseases on the long-term prognosis of patients with chronic coronary heart disease according to the register "IHD FORECAST"] // Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2015. № 11(6). S. 571-576.
 12. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease // European Heart Journal. 2013. 34. P. 2949–3003.
 13. World Health Organization. Cardiovascular Diseases Fact Sheet [Электронный ресурс]. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>.

Сведения о соавторах:

Маммаев Сулейман Нураттинович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии №1, ректор ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, председатель Дагестанского отделения «Российского научного медицинского общества терапевтов», член научного совета по терапии РФ и межведомственного совета по терапии РАМН, главный внештатный специалист – гастроэнтеролог СКФО, заслуженный деятель науки РД.
E-mail: hepar-sul-dag@mail.ru

Хасаев Ахмед Шейхмагомедович – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, заслуженный врач Российской Федерации, почётный кардиолог России, отличник здравоохранения СССР, заслуженный деятель науки РД, народный и заслуженный врач Республики Дагестан, кардиолог высшей категории.
E-mail: hasaev33@mail.ru

Махачев Осман Абдулмаликович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, директор ГБУ «НКО «Дагестанский центр кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии», заслуженный врач Российской Федерации, главный внештатный специалист – сердечно-сосудистый хирург СКФО, лауреат премии имени академика В.И. Бураковского и Гос.премии РД.
E-mail: oamakhachev@mail.ru

К 65-летию профессора Масуева Кубатая Аскандаровича



Масуев Кубатай Аскандарович закончил с отличием Дагестанский медицинский институт в 1978 г. После окончания клинической ординатуры на кафедре факультетской терапии Дагестанского медицинского государственного института в 1980 г. поступил в аспирантуру во 2 МОЛГМИ, где под руководством академика РАМН, профессора А.Г.Чучалина в 1983 г. успешно защитил кандидатскую диссертацию «Гемосорбция в терапии больных с иммунокомплексными поражениями легких». Трудовую деятельность Масуев К.А. начал в 1983 г., работая ассистентом кафедры внутренних болезней №1 Дагестанской медицинской академии. Будучи ассистентом кафедры, много и успешно занимался научно-исследовательской, педагогической и лечебной работой. Научные устремления Масуева К.А. нашли свое отражение в докторской диссертации «Влияние липидов на гиперреактивность бронхов у больных с обструктивными заболеваниями легких», которую он блестяще защитил в 1993 г. Авторитет и уважение к Масуеву К.А. в коллективе медакадемии позволили в 1994 г., несмотря на молодость, избраться профессором кафедры, а с 1996 г. он избирается заведующим кафедрой госпитальной терапии №2, переименованную в 2015 г. в кафедру поликлинической терапии, которую возглавляет по настоящее время.

В 2000 г. Масуев К.А. назначается проректором по научной работе Дагестанской госмедакаде-

мии. Под его руководством проводятся ежегодно 7 – 8 научно-практических конференций. С 2010 по 2012 год работал проректором по учебной работе – 1 проректором ДГМА.

На посту заведующего одной из ведущих кафедр Дагмедуниверситета проводит большую лечебную, педагогическую и научную работу. Им выпущено более 20 методических пособий, опубликовано свыше 220 научных работ. Под руководством профессора К.А.Масуева выполнены и успешно защищены 2 докторские и 6 кандидатских диссертаций и готовится к защите еще 1 кандидатская диссертация.

За успехи в научной работе в области пульмонологии в 1999 г. Масуев К.А. избирается членом Европейского Респираторного Общества (ERS). Большая роль принадлежит ему в организации пульмонологической службы в республике – с 2004 г. он является главным внештатным пульмонологом Минздрава РД. Кроме того, не прекращает и лечебную работу – ежегодно проводит по всей республике научно-практические конференции для практических врачей районных лечебных объединений, выступает с клиническими лекциями перед практическими врачами, консультирует тяжелых больных в различных стационарах Республики Дагестан. В 2000 г. за заслуги перед здравоохранением республики ему присвоено почетное звание «Заслуженный врач Республики Дагестан». Как врач пользуется очень большим авторитетом у коллег по работе, любовью и уважением больных. В республике нет практически ни одного района, куда бы не выезжал профессор Масуев К.А. для консультаций тяжелых больных. С 2010 г. возглавляет Республиканскую консультативную онкофтизиопульмонологическую комиссию, где консультируются все самые тяжелые больные, направляемые со всех районов Республики Дагестан, а также диагностически сложные больные с соседних регионов (Республика Ингушетия, Чеченская Республика). Профессор Масуев К.А. является участником 30-ти Национальных конгрессов по пульмонологии, 12-ти Всероссийских конференций, член редколлегии журналов из списка, рекомендованных ВАК МО РФ, «Пульмонология», «Медицинский вестник Северного Кавказа», «Вестник ДГМА». В 2015 г. назначен главным внештатным пульмонологом СКФО.

Профессор К.А.Масуев активно участвует также в общественной жизни республики – с 2002 года по настоящее время он бессменный председатель Комиссии по вопросам помилования при Председателе Госсовета, а в последующем – при Президенте Республики Дагестан и Главе Республики Дагестан. За свою ответственность к порученной общественной работе, порядочность, честность и принципиальность пользуется заслуженным авторитетом и уважением всех членов комиссии. По

итогах работы комиссии по вопросам помилования при Председателе Государственного Совета РД за 2003 и 2004 гг. и проводимую работу в качестве Председателя комиссии, Масуев К.А. отмечен благодарственными письмами Начальника Управления Президента Российской Федерации по обеспечению конституционных прав граждан. В 2005 г. награжден орденом Дружбы.

За высокий профессионализм, эрудицию, честность, отзывчивость пользуется заслуженным

авторитетом и уважением среди коллег по работе, врачей, а также студентов ДГМУ.

Ректорат, редакция журнала «Вестник ДГМА», сотрудники кафедры поздравляют Масуева Кубатая Аскандаровича с юбилеем, желают здоровья, творческих успехов, научных достижений и профессионального долголетия.

К 60-летию профессора Чамсутдинова Наби Умматовича



Чамсутдинов Наби Умматович родился 18 мая 1960 г. в г. Избербаш Дагестанской АССР. В 1977 году, окончив среднюю школу №3 в г. Избербаше, поступил в Дагестанский государственный медицинский институт.

После окончания института в 1983 г. был распределен для работы в г. Тула, где проходил интернатуру по специальности «внутренние болезни» на базе Тульской городской больницы №4. В 1984-1986 гг. работал участковым врачом терапевтом в Тульской городской больнице №2.

В августе 1986г. вернулся в г. Избербаш и в сентябре этого же года поступил на работу в Избербашское горлечобьединение. После прохождения специализации по патанатомии в 1987-1989 гг., работал врачом патологоанатомом, совмещая ее в разные периоды с работой врача терапевта, ревматолога, кардиолога. За период работы в г. Избербаше Чамсутдинов Н.У. впервые создал патологоанатомическую службу при Избербашском горлечобьединении, которая продолжает работать

по сей день. В августе 1989 г. поступил на конкурсных основаниях в очную аспирантуру по специальности «терапия» и по 1992 г. проходил обучение на кафедре факультетской терапии Дагестанского медицинского государственного института. Вся его профессиональная карьера связана с этой кафедрой, где он прошел путь от аспиранта до профессора и заведующего кафедрой:

- 1992-2004 гг. – ассистент кафедры,
- 2004-2009 гг. – доцент кафедры,
- 2009-2014 гг. – профессор кафедры,
- с 2014 г. по настоящее время – заведующий кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России.

В 2000 году защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Морфофункциональные изменения толстой кишки у больных бронхиальной астмой и ее коррекция даларгином». В этом же году аттестационной комиссией Министерства здравоохранения Республики Дагестан ему была присвоена высшая квалификационная категория по специальности «терапия». В 2005г. защитил докторскую диссертацию на тему: «Патология желудочно-кишечного тракта у больных бронхиальной астмой и ее терапевтическая коррекция». 2006-2007 гг. совмещал работу доцента кафедры факультетской терапии с работой заместителя декана по внебюджетному обучению.

С 2013 по 2016 гг. работал проректором по инновационной работе и стратегическому развитию Дагестанской государственной медицинской академии.

Автор более 200 научных работ, в том числе 3 монографий, трехтомного руководства для практикующих врачей «Внутренние болезни», 20 учебных и методических пособий для студентов и врачей и 12 рационализаторских предложений. Подготовил в качестве научного руководителя четырех кандидатов медицинских наук. В настоящее время осуществляет научное руководство над одной кандидатской и одной докторской диссертациями. Является организатором и участником многих международных, республиканских и всероссийских конференций. Входил в оргкомитет 21 международной научно-практической конференции в различных странах мира: Чехия, Таиланд, Греция, Италия, Испания, Египет, Кипр, Франция, Германия, Австрия, Польша. Является непосредственным орга-

низатором проведения пяти Всероссийских научно-практических конференций с международным участием «Инновации в образовании и медицине» и 6 ежегодных Республиканских научно-практических конференций с международным участием «Актуальные вопросы пульмонологии» с изданием сборников трудов конференций.

Значительное место в работе Н.У. Чамсутдинова занимает преподавательская работа со студентами, аспирантами, соискателями.

Н.У. Чамсутдинов является членом экспертной группы терапевтического профиля отделения Центральной аттестационной комиссии МЗ РФ в Северо-Кавказском федеральном округе. Он действительный член Российского научного общества терапевтов, Российского респираторного общества и Российской гастроэнтерологической ассоциации.

Н.У. Чамсутдинов является заместителем главного редактора журнала «Вестник Дагестанской государственной медицинской академии» (Махачкала) и членом редколлегии 1 международного журнала «Reports Scientific Society» и 6 российских журналов, входящих в перечень ВАК: «Вестник новых медицинских технологий» (Тула),

«Медико-фармацевтический журнал «Пульс» (Калининград), «Перспективы науки» (Тамбов), «Глобальный научный потенциал» (Санкт-Петербург), «Клиническая медицина и фармакология» (Тула), «Вестник новых медицинских технологий» (электронное издание) (Тула).

За вклад в развитие здравоохранения и науки Чамсутдинову Н.У. присвоено почетное звание «Заслуженный врач Республики Дагестан» (2002 г.) и Государственная премия Республики Дагестан за 2013 год в области естественных наук (2015 г.). В 2017 году за многолетний самоотверженный труд на благо отечественной медицины награжден Почетной грамотой Российского научного медицинского общества терапевтов. В том же году награжден Почетной грамотой Народного Собрания Республики Дагестан.

Ректорат, редакция журнала «Вестник ДГМА», сотрудники кафедры поздравляют Наби Умматовича Чамсутдинова с юбилеем, желают здоровья, творческих успехов, научных достижений и профессионального долголетия.

К 55-летию профессора Абиевой Эльмиры Гаджибалаевны



Абиева Эльмира Гаджибалаевна – доктор философских наук, профессор. Родилась 20 мая 1965 года в селении Касумкент Сулейман-Стальского района Республики Дагестан.

В 1989 г. окончила философский факультет МГУ им. М.В.Ломоносова. С 1990 г. по настоящее время работает в Дагестанском государственном медицинском университете. С 1990 по 2016 год прошла путь от ассистента до профессора кафедры философии и истории. С 2016 г. – заведующая кафедрой педагогики и психологии. С 2019 г. –

проректор по общественным связям и социально-воспитательной работе.

В 1996–1997 гг. – соискатель кафедры религиоведения Дагестанского государственного университета. В 1997 г. защитила кандидатскую диссертацию на тему: «Мифология и религия как источники формирования философской мысли в Дагестане».

В 2001–2002 гг. – соискатель кафедры истории русской философии философского факультета МГУ. В 2002 г. защитила докторскую диссертацию на тему: «Религиозно-философская мысль в истории культуры народов Дагестана».

Научные интересы связаны с проблемами философии, психологии, общей и медицинской педагогики, религиоведения, культурологии, биомедицинской этики, что нашло отражение в монографиях: «Очерки мифологии, религии и религиозно-философской мысли в Дагестане», «Суфизм и суфийская философия в Дагестане», «Акцентуализации в подростковом возрасте и их влияние на формирование личности», «Психология здоровья как всестороннее совершенствование человека личностными методами защиты от стресса»; в учебниках и учебно-методических пособиях: «Культурология», «Основы общей и медицинской педагогики», «История педагогической мысли», «Биоэтика», «История образования и педагогической мысли» и др.

По совместительству работала директором медико-биологического лицея при ДГМУ.

Под руководством профессора Абиевой Э.Г. защищены 2 кандидатские диссертации.

Принимает участие в подготовке и проведении научно-практических конференций как регионального, так и всероссийского уровня.

Имеет благодарность Министра здравоохранения Российской Федерации.

Принимает участие в общественно-политической жизни республики.

Член Общественной палаты Республики Дагестан третьего созыва (2011-13гг.). Награждена Почетной грамотой ОП РД.

С 2015 г. – председатель Собрания депутатов внутригородского района «Кировский район» г. Ма-

хачкалы, депутат Собрания депутатов городского округа с внутригородским делением «город Махачкала».

Награждена Почетной грамотой города Махачкалы.

Ректорат, редакция журнала «Вестник ДГМА», сотрудники кафедры поздравляют Абиеву Эльмиру Гаджибалаевну 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, результатов и выводов исследования;

- сведения об авторе (фамилия, имя, отчество, должность, ученая степень, ученое звание, адрес учреждения с почтовым индексом) и контактная информация (телефоны, e-mail).

2.2. Общие правила оформления текста

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

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

2.3. Иллюстрации

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

Чертежи, графики, диаграммы, схемы, иллюстрации, помещаемые в публикации, должны соответствовать требованиям государственных стандартов Единой системы конструкторской документации (ЕСКД)

(www.propro.ru/graphbook/eskd/eskd/gost/2_105.htm)

Электронные полутонные иллюстрации (фотоснимки, репродукции) должны быть представлены в формате JPG или TIF, минимальный размер 100x100 мм, разрешение 300 dpi.

Штриховые иллюстрации (чертежи, графики, схемы, диаграммы) должны быть представлены в формате AI, EPS или CDR, в черно-белом исполнении. Текстовое оформление иллюстраций в электронных документах: шрифт Times New Roman или Symbol, 9 кегль, греческие символы – прямое начертание, латинские – курсивное.

2.4. Таблицы

Все таблицы должны иметь наименование и ссылки в тексте. Наименование должно отражать их содержание, быть точным, кратким, размещенным над таблицей.

Таблицу следует располагать непосредственно после абзаца, в котором она упоминается впервые. Таблицу с большим количеством строк допускается переносить на другую страницу.

Заголовки граф, как правило, записывают параллельно строкам таблицы; при необходимости допускается перпендикулярное расположение заголовков граф.

Текстовое оформление таблиц в электронных документах: шрифт Times New Roman или Symbol, 9 кегль, греческие символы – прямое начертание, латинские – курсивное.

2.5. Библиографическое описание

2.5.1. **Основной список литературы** (Литература) оформляется как перечень библиографических записей согласно ГОСТ Р 7.0.5-2008 (<http://dis.finansy.ru/ofr/gostr7-05-2008.htm>) и помещается после текста статьи. Нумерация литературы сквозная по всему тексту в алфавитном порядке (вначале русскоязычные, затем иностранные). Количество литературных источников не должно превышать 20 для оригинальной статьи, 50 – для обзора. Допускается (за исключением особых случаев) цитирование литературы последних 10 лет выпуска, рекомендуется цитировать авторефераты вместо диссертаций. Для связи с текстом документа порядковый номер библиографической записи в затекстовой ссылке набирают в квадратных скобках в строке с текстом документа.

2.5.2. **Второй список литературы** (References) является полным аналогом списка литературы с источниками на русском языке, в котором библиография на русском языке должна быть представлена латинскими буквами (транслитерация). Транслитерация имен авторов и названий журнала или книжного издания приводится на сайте <http://www.fotosav.ru/services/transliteration.aspx>.

2.6. Форма представления авторских материалов

2.6.1. Текст статьи, резюме (на русском и английском языках), сведения об авторах, распечатанные на принтере в 2 экземплярах, сопроводительное письмо с гербовой печатью учреждения.

2.6.2. Текст статьи, резюме и сведения об 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, про-

будить 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 доказательств 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, имею-

щему 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 19.06.2020 г. Формат 60x84^{1/8}
Усл.п.л. 10. Тираж 2000 экз. Гарнитура "Arial".
Печать офсетная. Бумага мелованная. Заказ №42

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