

ISSN 2226-4396

# ВЕСТНИК

## Дагестанской государственной медицинской АКАДЕМИИ



ДАГЕСТАНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ОСНОВАНА В 1932 ГОДУ.

**2021** № 3(40)

**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](http://www.elibrary.ru), в базе данных РИНЦ (Российского индекса научного цитирования) на основании лицензионного договора № 50-02/2012 от 27.02.2012 г.**  
ISSN 2226-4396

**Ответственный секретарь:**  
Д.А. Шихнебиев, д.м.н., проф.  
**Зав. редакцией:** Н.Т.Рагимова  
**Научный редактор:**  
И.Г. Ахмедов, д.м.н., доцент  
**Ответственный редактор:**  
С.А. Магомедова, к.м.н., доцент  
**Перевод:** С.Ш. Заирбекова  
**Технические редакторы:**  
З.И. Гусейнова, У.С. Алибекова,  
З.У. Мусаева

Цена свободная  
**Тираж:** 2000 экз.  
**Дата выхода в свет:** 27.09.2021 г.  
**Подписной индекс**  
по каталогу российской прессы  
«Почта России»: 51399  
**Адрес редакции и издательства:**  
367000, Россия, г. Махачкала,  
пл. Ленина, 1, ДГМУ  
**Телефоны:** 8(8722) 68-20-87;  
8(8722) 67-49-03  
**Факс:** 8(8722) 67-49-03  
**Отдел рекламы:** 8(8722) 68-20-87  
Редакция не несет  
ответственности  
за содержание рекламных  
материалов, правильность  
адресных данных.  
Перепечатка текстов и  
фотографий запрещена  
без письменного разрешения  
редакции.

E-mail: [vestnikdagma@yandex.ru](mailto:vestnikdagma@yandex.ru)  
Web-page: [vestnikdagma.ru](http://vestnikdagma.ru)

**ВЕСТНИК  
ДАГЕСТАНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ  
МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ, № 3 (40), 2021**

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

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

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

А.-Г.Д. АЛИЕВ, д.м.н., проф.  
(Махачкала, Россия)  
А.М. АЛИСКАНДИЕВ, д.м.н., проф.  
(Махачкала, Россия)  
Г.Р. АСКЕРХАНОВ, д.м.н., проф.  
(Махачкала, Россия)  
А.Р. АТАЕВ, д.м.н., доцент  
(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)

В.Н. ГОРОДИН, д.м.н., доцент  
(Краснодар, Россия)  
К.Г. ГУРЕВИЧ, д.м.н., проф.  
(Москва, Россия)  
М.Д. ДИБИРОВ, д.м.н., проф.  
(Москва, Россия)  
О.М. ДРАПКИНА, д.м.н., проф.  
(Москва, Россия)  
З.М. ЗАЙНУДИНОВ, д.м.н., проф.  
(Москва, Россия)  
М.Р. ИВАНОВА, д.м.н., проф.  
(Нальчик, Россия)  
А.М. ИДАРМАЧЕВ, д.м.н., проф.  
(Махачкала, Россия)  
М.И. ИСМАИЛОВ, д.м.н., проф.  
(Махачкала, Россия)  
С.М.КАРПОВ, д.м.н., проф.  
(Ставрополь, Россия)  
Н.А. КАСУМОВ, д.м.н., проф.  
(Баку, Азербайджан)  
В.И. КОЗЛОВСКИЙ, д.м.н., проф.  
(Витебск, Беларусь)  
И.В. МАЕВ, д.м.н., проф., акад. РАН  
(Москва, Россия)  
С.М. МАМАТОВ, д.м.н., проф.  
(Бишкек, Кыргызстан)  
С.Н. МАММАЕВ, д.м.н., проф.  
(Махачкала, Россия)  
А.Т. МАНШАРИПОВА, д.м.н., проф.  
(Алматы, Казахстан)  
К.А. МАСУЕВ, д.м.н., проф.  
(Махачкала, Россия)  
Н.Р. МОЛЛАЕВА, д.м.н., доцент  
(Махачкала, Россия)  
М.С. МУСУРАЛИЕВ, д.м.н., проф.  
(Бишкек, Кыргызстан)  
Н.С.-М. ОМАРОВ, д.м.н., проф.  
(Махачкала, Россия)  
Т.О. ОМУРБЕКОВ, д.м.н., проф.  
(Бишкек, Кыргызстан)  
А.О. ОСМАНОВ, д.м.н., проф.  
(Махачкала, Россия)  
Л.Я. ПЛАХТИЙ, д.м.н., проф.  
(Владикавказ, Россия)  
И.М.-К. РАСУЛОВ, д.м.н., доцент  
(Махачкала, Россия)

М.З. САИДОВ, д.м.н., проф.  
(Махачкала, Россия)  
А.А. СПАССКИЙ, д.м.н., проф.  
(Москва, Россия)  
Ш.Х. СУЛТОНОВ, д.м.н., проф.  
(Душанбе, Таджикистан)  
А.А. ХАДАРЦЕВ, д.м.н., проф.  
(Тула, Россия)  
М.А. ХАМИДОВ, д.м.н., проф.  
(Махачкала, Россия)  
А.Э. ЭСЕДОВА, д.м.н., проф.  
(Махачкала, Россия)

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

С.И. АБАКАРОВ, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
А.А. АБДУЛЛАЕВ, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)  
З.А. АБУСУЕВА, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)  
А.В. АВЕРЬЯНОВ, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Р.М. АГАЕВ, д.м.н., проф. (Баку, Азербайджан)  
Б.Г. АЛЕКЯН, д.м.н., проф., акад. РАН (Москва, Россия)  
П.М. АЛИЕВА, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)  
Э.Ш. АЛЫМБАЕВ, д.м.н., проф. (Бишкек, Кыргызстан)  
Ю.М. АМБАЛОВ, д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)  
С.Д. АРУТЮНОВ, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Г.Д. АХМЕДОВ, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
С.Ш. АХМЕДХАНОВ, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)  
С.М. БЕЗРОДНОВА, д.м.н., проф. (Ставрополь, Россия)  
С.А. ВАРЗИН, д.м.н., проф. (С.-Петербург, Россия)  
Р.С. ГАДЖИЕВ, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)  
Г.А. ГАДЖИМИРЗАЕВ, д.м.н., проф.  
(Махачкала, Россия)  
Н.Ф. ГЕРАСИМЕНКО, д.м.н., проф., акад. РАН  
(Москва, Россия)  
Г.К. ГУСЕЙНОВ, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)  
С.И. ЕМЕЛЬЯНОВ, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Я.З.ЗАЙДИЕВА, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Д.Г. ИОСЕЛИАНИ, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН  
(Москва, Россия)  
М.Т. КУДАЕВ, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)  
М.М. МАГОМЕДОВ, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
А.Г. МАГОМЕДОВ, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)  
М.Ю. МАРЖОХОВА, д.м.н., проф. (Нальчик, Россия)  
О.А.-М. МАХАЧЕВ, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)  
М.Н. МЕДЖИДОВ, д.м.н., доцент (Махачкала, Россия)  
Р.Т. МЕДЖИДОВ, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)  
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

<b>ФТИЗИАТРИЯ</b>	
Эффективность лечения больных с деструктивным лекарственноустойчивым туберкулезом легких на фоне совместного применения липосомотерапии и искусственного пневмоторакса М.А. Муталимов, Г.К. Гусейнов, В.Ю. Ханалиев, Х.Ю. Пахиева, А.Р. Салмаханов.....	5
<b>ХИРУРГИЯ</b>	
Наш опыт лечения ургентной абдоминальной патологии в условиях ковидного госпиталя Р.С. Султанова, М.А. Абдулаев, Р.Т. Меджидов, М.М. Магомедов, А.С. Султанова, Ш.Ш. Вагабов.....	9
Лечение деструктивных форм рожи с использованием физических методов лечебного воздействия: анализ серии из 97 пациентов С.Ю. Сафаров, М.А. Алиев, Ш.А. Сулейманов, К.З. Шугаибова, С.Р. Рабаданова, З.К. Гереева, З.А. Свелиманов.....	15
<b>АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ</b>	
Влияние генетических тромбофилий на течение и исходы беременности и способы их коррекции М.М. Мухтарова, З.А. Абусуева.....	24
<b>АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ</b>	
Мониторинг нейромышечного блока при ингаляционной и тотальной внутривенной анестезии: есть ли разница в результатах? Г.Г. Бестаев.....	30
<b>ПЕДИАТРИЯ</b>	
Анализ напряженности иммунитета к коклюшу в возрастной группе от 1 года до 17 лет С.М. Безроднова, И.В. Демурчева, В.А. Батулин, О.О.Кравченко.....	35
<b>В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ</b>	
Тактика лечения пациентов новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): нерешенные проблемы пульмонологии Н.У. Чамсутдинов, Д.Н. Абдулманапова,,.....	42
<b>СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ</b>	
Случай успешного лечения больного с дубликационной кистой пищевода В.Ф. Зубрицкий, С.А. Токин, Р.И. Шевчук, А.Г. Агеев, А.И. Чернооков, Ю.Н. Лебедева, А.Э. Кандауров, А.А. Атаян, Э.О. Хачатрян.....	55
Случай синдрома злокачественной гипертермии после выполнения холецистэктомии Н.Д. Даниялова, З.Р. Умаханова.....	58
Малигнизация истинной внеорганный кисты забрюшинного пространства: редкое клиническое наблюдение Р.Н. Чирков, И.В. Вакарчук.....	61
<b>ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b>	
Современные иммунологические тесты в диагностике активного туберкулеза и латентной туберкулезной инфекции А. С. Авзалова, О. Е. Русских, Ж. И. Кривошеева, Д. А. Кудлай.....	65
Поражение сердечно-сосудистой системы у больных новой коронавирусной инфекцией В.Н. Городин, А.О. Быстров, Д.Л. Мойсова, Д.И. Панченко.....	72
COVID-19: некоторые актуальные вопросы Д.А. Шихнебиев, А.Р. Ахмедова, Э.Д. Шихнабиева, Р.М. Абуков, К.А. Бийболатова, Н.В. Багомедова.....	85
<b>ЮБИЛЕИ</b>	
К 65-летию профессора Маджидова Магомеда Гаджиевича.....	92
<b>ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ</b> .....	93

## 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](http://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:** 27.09.2021

**Index Catalog of Russian press**

"Mail of Russia": 51399

"The Russian Press": 70144

«Rosprint»: 70825

**Editorial office and publisher address:**

Lenin sq., 1

367000, Russia, Makhachkala, DSMU

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

8(8722) 67-49-03

**Fax:** 8(8722) 67-49-03

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

We take no responsibility for the content of

advertising material, correct address data.

Reprints of texts and images prohibited

without written permission edition.

**E-mail:** [vestnikdgma@yandex.ru](mailto:vestnikdgma@yandex.ru)

**Web-page:** [vestnikdgma.ru](http://vestnikdgma.ru)

## BULLETIN OF DAGESTAN STATE MEDICAL ACADEMY, № 3 (40), 2021

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

**DEPUTY EDITOR – PROFESSOR N.U. Chamsutdinov**

**EDITORIAL BOARD**

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

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

**EDITORIAL COUNCIL**

S.I. Abakarov, MD, Prof. (Moscow, Russia)  
A.A. Abdullayev, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)  
Z.A. Abusuyeva, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)  
R.M.-O. Agayev, MD, Prof. (Baku, Azerbaijan)  
S.Sh. Akhmedkhanov, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)  
G.D. Akhmedov, MD, Prof. (Moscow, Russia)  
B.G. Alekryan, MD, Prof. (Moscow, Russia)  
P.M. Aliyeva, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)  
E.Sh. Alymbaev, MD, Prof. (Bishkek, Kyrgyzstan)  
Yu.M. Ambalov, MD, Prof. (Rostov-on-Don, Russia)  
S.D. Arutyunov, MD, Prof. (Moscow, Russia)  
A.V. Averyanov, MD, Prof. (Moscow, Russia)  
S.M. Bezrodnova, MD, Prof. (Stavropol, Russia)  
M.F. Cherkasov, MD, Prof. (Rostov-on-Don, Russia)  
S.I. Emelyanov, MD, Prof. (Moscow, Russia)  
E.M. Esedov, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)  
A.A. Eyubova, MD, Prof. (Baku, Azerbaijan)  
G.A. Gadzhimirzaev, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)  
R.S. 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)  
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**


---

**PHTHISIATRY**

The effectiveness of treatment of patients with destructive drug-resistant pulmonary tuberculosis against the background of the combined use of liposomotherapy and artificial pneumothorax

M.A. Mutalimov, G.K. Guseinov, V.Yu. Khanaliev, Kh.Yu. Pakhieva, A.R. Salmakhanov..... 5

---

**SURGERY**

Our experience in the treatment of urgent abdominal pathology in a Covid hospital

R.S. Sultanova, M.A. Abdulaev, R.T. Medzhidov, M.M. Magomedov, A.S. Sultanova, Sh.Sh. Vagabov..... 9

Treatment of destructive erysipelas using physical therapies: analysis of a series of 97 patients

S.Yu. Safarov, M.A. Aliyev, Sh.A. Suleymanov, K.Z. Shugaibova, S.R. Rabadanova, Z.K. Gereeva, Z.A. Svelimanov..... 15

---

**OBSTETRICS AND GYNECOLOGY**

Influence of genetic thrombophilias on the course and outcomes of pregnancy and methods of their correction

M.M. Mukhtarova, Z.A. Abusueva..... 24

---

**ANESTHESIOLOGY AND INTENSIVE CARE**

The neuromuscular block monitoring in inhalation and total intravenous anesthesia: is there a difference in the results?

G.G. Bestaev..... 30

---

**PEDIATRICS**

Analysis of the intensity of immunity to pertussis in the age group from 1 to 17 years old

S.M. Bezrodnova, I.V. Demurcheva, V.A. Baturin, O.O. Kravchenko..... 35

---

**TO HELP A PRACTITIONER**

Tactics for treating patients with novel coronavirus infection (COVID-19): unresolved problems of pulmonology

N.U. Chamsutdinov, D.N. Abdulmanapova ..... 42

---

**CASE STUDY**

A case of successful treatment of a patient with a duplication cyst of the esophagus

V.F. Zubritsky, S.A. Tokin, R.I. Shevchuk, A.G. Ageev, A.I. Chernookov, Yu.N. Lebedeva, A.E. Kandaurov, A.A. Atayan, E.O. Khachatryan..... 55

A case of malignant hyperthermia syndrome after cholecystectomy

N.D. Daniyalova, Z.R. Umakhanova..... 58

Malignancy of the primary extraorganic retroperitoneal cyst: rare clinical case

R.N. Chirkov, I.V. Vakarchuk ..... 61

---

**LITERATURE REVIEW**

Modern immunological tests in the diagnosis of active tuberculosis and latent tuberculosis infection

A. S. Avzalova, O. E. Russkikh, Z. I. Kryvasheyeva, D. A. Kudlai..... 65

Damage of the cardiovascular system in patients with new coronaviral infection

V.N. Gorodin, A.O. Bystrov, D.L. Moisoova, D.I. Panchenko..... 72

COVID-19: some topical issues

D.A. Shikhnebiev, A.R. Akhmedova, E.D. Shikhnabieva, R.M. Abukov, K.A. Beibolatova, N.V. Bagomedova..... 85

---

**JUBILEE**

On the 65th anniversary of professor Madzhidov Magomed Gadzhievich..... 92

---

**INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**..... 93

---

УДК 616.24-002.5-085:615.23

**Эффективность лечения больных с деструктивным лекарственно-устойчивым туберкулезом легких на фоне совместного применения липосомотерапии и искусственного пневмоторакса****М.А. Муталимов, Г.К. Гусейнов, В.Ю. Ханалиев, Х.Ю. Пахиева, А.Р. Салмаханов**

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

**Резюме**

55 больным туберкулезом легких с полостями распада, безуспешно лечившимся в разных стационарах Республики Дагестан, применено амбулаторное лечение липосомами из пяти (изониазид, рифампицин, этамбутол, пирразинамид, канамицин или амикацин) противотуберкулезных препаратов первого ряда в обычных дозировках на фоне искусственного пневмоторакса. У 47,2% больных достигнуто закрытие полостей распада в легких, а в 63,6% случаев прекратилось выделение микобактерий туберкулеза.

**Ключевые слова:** липосомы, искусственный пневмоторакс, распад в легких, закрытие полостей распада, противотуберкулезные препараты, микобактерии туберкулеза.

**The effectiveness of treatment of patients with destructive drug-resistant pulmonary tuberculosis against the background of the combined use of liposomotherapy and artificial pneumothorax****M.A. Mutalimov, G.K. Guseinov, V.Yu. Khanaliev, Kh.Yu. Pakhieva, A.R. Salmakhanov**

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

**Summary**

55 patients with pulmonary tuberculosis with decay cavities, who were unsuccessfully treated in different hospitals of the Republic of Dagestan, received outpatient treatment with liposomes of five (isoniazid, rifampicin, ethambutol, pyrazinamide, kanamycin or amikacin) first-line anti-tuberculosis drugs in usual dosages against the background of artificial pneumothorax. In 47,2% of patients, the closure of decay cavities in the lungs was achieved, and in 63,6% of cases, the excretion of *Mycobacterium tuberculosis* stopped.

**Key words:** liposomes, artificial pneumothorax, disintegration in the lungs, closure of decay cavities, anti-tuberculosis drugs, *mycobacterium tuberculosis*.

**Введение**

В настоящее время во фтизиатрии идет пересмотр механизма действия коллапсотерапии и изучение эффективности лечения больных туберкулезом легких на фоне коллапсотерапии [4].

В доантибактериальном периоде развития фтизиатрии длительное и частое применение в лечении туберкулеза искусственного пневмоторакса (ИП) и пневмоперитонеума (ПП) в разных регионах мира однозначно доказало их эффективность. В то же время первоначальные успехи применения антибактериальных препаратов (АБП) способствовали постепенному отказу от коллапсотерапии, и начиная с 60-х годов XX века редко где применялся этот метод.

Хотим отметить, что в Республиканском противотуберкулезном диспансере (РПТД) г. Махачкалы с 50-х годов прошлого столетия по настоящее время применяется коллапсотерапия в лечении туберкулеза, и по этой теме сотрудники кафедры

фтизиопульмонологии Даггосмедуниверситета проводят научные исследования [1, 3]. При применении коллапсотерапии во фтизиатрии всегда были спорные вопросы, как по механизму действия ее, так и по длительности применения, а также по предпочтительности ИП или ПП.

В Центральном научно-исследовательском институте туберкулеза РАМН проведены фундаментальные исследования по коллапсотерапии: определены сроки лечения, показания и противопоказания, а также изучен механизм действия ИП и ПП. Ранее считалось, что коллабированное легкое находится в относительном покое и в нем отмечается лимфо- и гемостаз, а также в легких отмечается гиповентиляция с последующей гипоксией коллабированного легкого. Применение метода радиоизотопной пульмоноскопграфии, показало, что в коллабированном легком наоборот усиливается кровоток и исчезают застойные явления в областях микроциркуляции [5]. Было установлено, что в коллабированном легком к концу курса лечения ИП показатели жизненной емкости легких наоборот нормализуются [6].

**Цель исследования:** оценка эффективности лечения больных туберкулезом легких с применением искусственного пневмоторакса на фоне липосомохиотерапии.

**Для корреспонденции:**

Муталимов Магомед Акимович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.  
Тел. 8 (928) 5902433.

Статья поступила 8.12.2020 г., принята к печати 20.08.2021 г.



## Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 55 больных туберкулезом легких. Из них мужчин было 38 человек (69,1%), а женщин – 17 (31,0%). Возраст больных колебался от 20 до 55 лет. Все больные были пролечены в стационарах городов Республики Дагестан без положительного эффекта и у всех до начала нашего лечения определялись полости распада и выделение микобактерий туберкулеза

(МБТ). Распространенный туберкулезный процесс был у 32 больных: у 13 больных с инфильтративным туберкулезом и у 19 больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом, т.е. по отношению ко всем больным это составило 58,0%. Процесс считался распространенным с охватом трех и более сегментов легких.

Распределение по формам туберкулеза легких представлено в табл. 1.

Таблица 1

**Распределение больных по клиническим формам туберкулеза легких, получивших лечение липосомохимиотерапией и искусственного пневмоторакса**

№	Клинические формы туберкулеза легких	Число больных	
		абс.	%
1.	Ограниченный инфильтративный туберкулез легких в фазе распада, МБТ +	11	20,0
2.	Распространенный инфильтративный туберкулез легких в фазе распада, МБТ+	13	23,5
3.	Казеозная пневмония легких в фазе распада, МБТ+	2	3,5
4.	Кавернозный туберкулез легких в фазе инфильтрации, МБТ+	3	5,5
5.	Ограниченный фиброзно-кавернозный туберкулез легких в фазе инфильтрации, МБТ+	7	13,0
6.	Распространенный фиброзно-кавернозный туберкулез легких в фазе инфильтрации, МБТ+	19	34,5
	Итого	55	100

Липосомы, или липидные пузырьки, известны давно. Действие ультразвука на смесь компонентов липосом (фосфотидилхолин и пальмитиновая кислота) и лекарственных веществ способствует образованию липосом, внутри которых содержатся лекарства [2]. При введении липосом в организм, они захватываются инфицированными фагоцитами, что вызывает непосредственное действие лекарств на инфект. Кроме того, переносимость больными вводимых препаратов в виде липосом значительно лучше, чем без них.

По нашему мнению, исходя из данных А.Т. Сигаева и А.В. Перфильева, вследствие усиления кровотока в коллабированном легком усиливается функция фибробластов язвенной внутренней поверхности каверны, что и приводит к ускоренному росту рыхлой грануляционной ткани и заполнению ею полости деструкции.

Что касается коллапсотерапии, нужно отметить, что на основании нашего опыта применения этого метода мы для себя выработали некоторые принципы.

1. Предпочтение отдаем ИП перед ПП.
2. ИП поддерживаем не более 6 месяцев.
3. ИП не прерываем при частично селективно отрицательном пневмотораксе.

4. В отличие от инструкции применения ИП, поражение бронха туберкулезом не всегда является противопоказанием к наложению ИП.

5. При монорезистентности, полирезистентности, иногда и при множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) мы продолжаем лечение липосомами из антибактериальных препаратов первого ряда на фоне ИП, не переходя к резервным препа-

ратам и при этом добиваясь положительного результата.

6. Во избежание усиления болей при первой инсуффляции воздуха мы вводим в плевральную полость не 250,0-300,0 см<sup>3</sup> как в инструкции, а 100,0-150,0 см<sup>3</sup>.

7. Перед наложением ИП обезболиваем грудную стенку, так как пневмотораксную иглу во время процедуры приходится двигать из одного положения в другое, что причиняет боль больному.

8. Вторую инсуффляцию проводим через 2-3 дня, не доводя внутриплевральное давление до положительной цифры, лучше остановиться на отрицательных цифрах: -3 или -2 см<sup>3</sup>.

9. Дальнейшие инсуффляции проводятся ежедневно.

Липосомохимиотерапия проводится в виде микроклизм ежедневно самим больным в течение всего курса лечения. Расчет дозы лекарств такой же, как при стандартном лечении.

Учитывая, что до начала нашего лечения, больные получили химиотерапию АБП по стандартной методике, мы посчитали излишним составление контрольной группы больных, т.е. основная группа в нашем случае одновременно является и контрольной. Кроме того, проведенное лечение в стационарах способствовало исчезновению туберкулезной интоксикации у больных и нормализации анализов крови и мочи, и поэтому основными критериями, определяющими эффективность нашего лечения, оставались закрытие полостей распада и абациллирование. Эти же критерии являются во всем мире решающими в определении

эффективности лечения, которые нами выражены в виде абсолютных чисел и процентов.

### Результаты исследования и их обсуждение

Из табл. 2 видно, что при комплексной липосомохимиотерапии на фоне ИП результаты лечения оказались достаточно высокими. Так, у больных с ограниченным очаговым туберкулезом полости закрылись в 100% случаях, при распространенном инфильтративном туберкулезе – в 46,1%, при

казеозной пневмонии полости не закрылись и у них процесс перешел в фиброзно-кавернозный туберкулез. Больных кавернозным туберкулезом было мало, всего 3, у них также полости у всех закрылись, а при ограниченном фиброзно-кавернозном туберкулезе закрытие полостей составило 57,1%. При распространенном фиброзно-кавернозном туберкулезе полости закрылись только у двух больных, что составило 10,5%.

Таблица 2

**Частота заживления деструкций в результате комплексного лечения ЛПСТ и ИП в зависимости от клинических форм туберкулеза**

№	Клинические формы туберкулеза легких	Количество больных		Заживление полостей распада	
		абс.	%	абс.	%
1.	Ограниченный инфильтративный туб-з в ф. распада, МБТ+	11	100	11	100
2.	Распространенный инфильтративный туб-з в ф. распада, МБТ+	13	100	6	46,1
3.	Казеозная пневмония в ф. распада, МБТ+	2	100	-	-
4.	Кавернозный туб-з в ф. инфильтрации, МБТ+	3	100	3	100
5.	Ограниченный ФКТ в ф. инфильтрации, МБТ+	7	100	4	57,1
6.	Распространенный ФКТ в ф. инфильтрации, МБТ+	19	100	2	10,5
	Итого	55	100	26	47,2

Таким образом, всего из 55 больных полости в легких закрылись у 26, составив 47,2%, а процент абациллирования составил 63,6%, при этом абациллирование произошло у всех больных, у которых полости закрылись, и, кроме того, перестали выделять МБТ еще 6 больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом, у которых полости не закрылись.

Указанный результат лечения в виде закрытия полостей в 47,2% и абациллирования в 63,6% случаях нужно считать достаточно эффективным, так как все эти больные до начала нашего лечения завершили основной курс традиционного лечения без эффекта. Кроме того, всем 26 больным, у которых полости закрылись, без подключения липосомохимиотерапии на фоне ИП предстояло бы оперативное лечение, на которое не все больные соглашались.

### Заключение

У больных с разными клиническими формами туберкулеза с полостями в легких и бацилловыделением, пролечившихся стандартными режимами химиотерапии в условиях стационара без положительной динамики, амбулаторное лечение липосомохимиотерапией на фоне ИП способствовало достаточно заметному повышению эффективности лечения. При этом закрытие полостей распада составило 47,2%, а прекращение бацилловыделения – 63,6%.

Среди форм туберкулеза, при которых закрытие полостей распада достигло 100%, – кавернозный и ограниченный инфильтративный туберкулез в фазе распада. При распространенном инфильтративном и распространенном фиброзно-кавернозном туберкулезе закрытие полостей распада составило соответственно 46,1% и 10,5%, а

при казеозной пневмонии полости не закрылись, и процесс перешел в фиброзно-кавернозный туберкулез.

### Литература

1. Гусейнов Г. К., Муталимов М. А., Пахиева Х. Ю. и др. Пути повышения эффективности лечения деструктивного туберкулеза легких // Материалы четвертой научно-практической конференции фтизиатров Дагестана. Махачкала, 2006. С. 72.
2. Райков А. О., Хашем А., Барышникова М. А. Липосомы для направленной доставки противоопухолевых препаратов // Российский биотерапевтический журнал. 2016. Т. 15, № 2. С. 90-91.
3. Салмаханов А. Р. Коллапсотерапия в комплексном лечении деструктивного туберкулеза легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Махачкала, 2010. 19 с.
4. Васильева И. А., Кузьмина Н. В., Ерохин В. В. Коллапсотерапия в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя / ЦНИИТ РАМН. Москва: РООИ «Здоровье человека», 2014. 168 с.
5. Сигаев А. Т., Перфильев А. В. Состояние регионарного кровотока легких при использовании пневмоперитонеума в лечении больных деструктивным туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя / ЦНИИТ РАМН. Москва: РООИ «Здоровье человека», 2014. 65 с.
6. Шергина Е. А., Багдасарян Т. Р. Функция внешнего дыхания при использовании пневмоперитонеума в лечении больных деструктивным туберкулезом с лекарственной устойчивостью / ЦНИИТ РАМН. Москва: РООИ «Здоровье человека», 2014. 82 с.

### References

1. Guseynov G. K., Mutalimov M. A., Pakhiyeva Kh. Yu. i dr. Puti povysheniya effektivnosti lecheniya destruktivnogo tuberkuleza legkikh [Ways to improve the effectiveness of treatment of destructive pulmonary tuberculosis] // Mate-



- rialy chetvertoy nauchno-prakticheskoy konferentsii ftiziatrov Dagestana. Makhachkala, 2006. S. 72.
2. Raykov A. O., Khashem A., Baryshnikova M. A. Liposomy dlya napravlennoy dostavki protivopukholevykh preparatov [Liposomes for targeted delivery of anticancer drugs] // Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal. 2016. T. 15, № 2. S. 90-91.
  3. Salmakhanov A. R. Kollapsoterapiya v kompleksnom lechenii destruktivnogo tuberkuleza legkikh [Collapse therapy in the complex treatment of destructive pulmonary tuberculosis]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Makhachkala, 2010. 19 s.
  4. Vasil'yeva I. A., Kuz'mina N. V., Yerokhin V. V. Kollapsoterapiya v kompleksnom lechenii bol'nykh destruktivnym tuberkulezom legkikh s lekarstvennoy ustoychivost'yu vozbuditelya [Number of lapsootherapy in the complex treatment of patients with destructive pulmonary tuberculosis with drug resistance of the causative agent] / TSNIIT RAMN. Moskva: ROOI «Zdorov'ye cheloveka», 2014. 168 s.
  5. Sigayev A. T., Perfil'yev A. V. Sostoyaniye regionarnogo krovotoka legkikh pri ispol'zovanii pnevmoperitoneuma v lechenii bol'nykh destruktivnym tuberkulezom legkikh s lekarstvennoy ustoychivost'yu vozbuditelya [The state of regional blood flow of the lungs when using pneumoperitoneum in the treatment of patients with destructive pulmonary tuberculosis with drug resistance of the pathogen] / TSNIIT RAMN. Moskva: ROOI «Zdorov'ye cheloveka», 2014. 65 s.
  6. Shergina Ye. A., Bagdasaryan T. R. Funktsiya vneshnego dykhaniya pri ispol'zovanii pnevmoperitoneuma v lechenii bol'nykh destruktivnym tuberkulezom s lekarstvennoy

ustoychivost'yu [Function of external respiration when using pneumoperitoneum in the treatment of patients with destructive tuberculosis with drug resistance] / TSNIIT RAMN. Moskva: ROOI «Zdorov'ye cheloveka», 2014. 82 s.

#### **Сведения о соавторах:**

*Гусейнов Гусейн Камалович* – доктор медицинских наук, профессор кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Тел. 8 (906) 4819183

*Ханалиев Висампаша Юсупович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

E-mail: [vis.kh@yandex.ru](mailto:vis.kh@yandex.ru)

Тел. 8 (926) 8421515

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

E-mail: [khaluna.pahieva@yandex.ru](mailto:khaluna.pahieva@yandex.ru)

Тел. 8 (928) 8688970

*Салмаханов Абубакар Рагимханович* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Тел. 8 (989) 4812943

УДК 616.381-002.2-089-06:578.834.1:616.98

**Наш опыт лечения ургентной абдоминальной патологии в условиях ковидного госпиталя****Р.С. Султанова<sup>1,2</sup>, М.А. Абдулаев<sup>2</sup>, Р.Т. Меджидов<sup>1</sup>, М.М. Магомедов<sup>2</sup>, А.С. Султанова<sup>1</sup>, Ш.Ш. Вагабов<sup>1</sup>**<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Махачкала;<sup>2</sup>ГБУ РД «Городская клиническая больница» г. Махачкалы**Резюме**

За период апрель 2020 г. – февраль 2021 г. в условиях ковидного стационара специалистами клиники выполнено 222 оперативных вмешательства, из которых обусловленные абдоминальной патологией – 76. В структуре экстренной абдоминальной патологии острый аппендицит был у 13 (18,8%) пациентов, патология билиарного тракта – у 12 (17,4%), осложненная дивертикулярная болезнь кишечника – у 8 (11,6%), опухоли толстой кишки с клиникой непроходимости – у 8 (11,6%), мезентериальный тромбоз – у 6 (8,7%), перфоративные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) – у 4 (5,8%), механическая желтуха опухолевого генеза – у 4 (5,8%), ущемленные грыжи – у 3 (4,3%), абсцессы забрюшинного пространства – у 3 (4,3%), панкреонекроз – у 2 (2,9%), травма живота с повреждением внутренних органов – у 1 (1,4%) и перитонит при различных патологических состояниях – у 5 (7,2%). Пациентам был использован более щадящий хирургический подход, по возможности оперативные вмешательства выполнялись в малоинвазивном варианте, при которых мы наблюдали относительно низкую летальность. Средняя длительность пребывания пациента в стационаре составила 14,6 койко-дня, максимальное пребывание в стационаре – 46 койко-дней, минимальное – 2 койко-дня. Послеоперационные осложнения встречались у 5 (7,2%) пациентов.

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция COVID-19, осложнения дивертикулярной болезни, мезентериальный тромбоз, острая хирургическая патология, малоинвазивные вмешательства, острый аппендицит, острый холецистит, лапаротомия, лапароскопия.

**Our experience in the treatment of urgent abdominal pathology in a Covid hospital****R.S. Sultanova<sup>1,2</sup>, M.A. Abdulaev<sup>2</sup>, R.T. Medzhidov<sup>1</sup>, M.M. Magomedov<sup>2</sup>, A.S. Sultanova<sup>1</sup>, Sh.Sh. Vagabov<sup>1</sup>**<sup>1</sup>FSBEI HE «Dagestan State Medical University» MH RF, Makhachkala;<sup>2</sup>CBI RD «City Clinical Hospital», Makhachkala**Summary**

During the period April 2020 - February 2021, in a Covid hospital, the clinic's specialists performed 222 surgical interventions, of which 76 were caused by abdominal pathology. In the structure of emergency abdominal pathology, acute appendicitis was in 13 (18.8%) patients tract - in 12 (17.4%), complicated diverticular bowel disease - in 8 (11.6%), colon tumors with a clinic of obstruction - in 8 (11.6%), mesenteric thrombosis - in 6 (8.7%), perforated gastric and duodenal ulcers (Duodenal ulcers) - in 4 (5.8%), obstructive jaundice of tumor genesis - in 4 (5.8%), strangulated hernias - in 3 (4.3%), retroperitoneal abscesses space - in 3 (4.3%), pancreatic necrosis - in 2 (2.9%), abdominal trauma with damage to internal organs - in 1 (1.4%) and peritonitis in various pathological conditions - in 5 (7.2%). A more sparing surgical approach was used in the patients; if possible, surgical interventions were performed in a minimally invasive version, in which we observed a relatively low mortality rate. The average length of hospital stay was 14.6 bed-days, the maximum hospital stay was 46 bed-days, the minimum was 2 bed-days. Postoperative complications occurred in 5 (7.2%) patients.

**Key words:** coronavirus infection COVID-19, complications of diverticular disease, mesenteric thrombosis, acute surgical pathology, minimally invasive interventions, acute appendicitis, acute cholecystitis, laparotomy, laparoscopy.

Лечение ургентной абдоминальной патологии в условиях инфекционного стационара — актуальная проблема во время пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 [1, 2, 3, 4, 8, 9, 10]. Особенности хирургической помощи в реперофилированном стационаре согласно «Временным методическим рекомендациям» — это строгое соблюдение эпидемиологического режима, минимизация численности персонала в операционной, возможная

минимизация числа оперативных пособий и сокращение их длительности [1, 2, 6, 7]. Многие вопросы организационного, тактического характера и периоперационного ведения пациентов ещё до конца не решены и не отработаны. Имеется острая необходимость в обсуждении диагностических, тактических и технических вопросов абдоминальной хирургической патологии пациентов с сопутствующей коронавирусной инфекцией.

**Цель исследования:** обобщить материал серии случаев хирургического лечения пациентов с абдоминальной патологией в ковидном госпитале.

**Материал и методы**

ГБУ РД «Городская клиническая больница» с апреля 2020 года оказывает экстренную хирурги-

**Для корреспонденции:**

Султанова Роза Султановна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургических болезней педиатрического, стоматологического, медико-профилактического факультетов ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ординатор отделения хирургии ВМП ГБУ РД «Городская клиническая больница».

E-mail: vara4iwe@yandex.ru

Статья поступила 19.05.2021 г., принята к печати 16.08.2021 г.

ческую помощь в условиях перепрофилирования в инфекционный стационар – приказ № 68-П от 30.03.2020 г. «О перепрофилировании коек для госпитализации взрослых пациентов с острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) и внебольничными пневмониями с целью снижения рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19». С 3 апреля 2020 г. клиника начала прием пациентов с новой вирусной инфекцией. За период апрель 2020 г. – февраль 2021 г. специалистами клиники выполнено более 300 опе-

ративных вмешательств разного объема, в том числе 76 оперативных вмешательств на органах брюшной полости.

Всего по поводу абдоминальной патологии прооперировано 69 пациентов (33 (47,8%) мужчины и 36 (52,2%) женщин), из которых 6 (8,7%) пациентам выполнены повторные оперативные вмешательства. Возраст этих пациентов варьировал в пределах 16 - 84 лет, средний возраст пациентов составил  $63,9 \pm 1,9$  лет (табл. 1).

Таблица 1

Распределение пациентов по возрасту (n= 69)

Возраст	Число пациентов	% от общего числа пациентов
18–44 лет	10	14,5 %
44–60 лет	16	23,2 %
60–75 лет	39	56,5 %
75–90 лет	4	5,8 %
> 90 лет	-	-

У 18 (26,1%) пациентов наличие вируса было подтверждено результатами лабораторных исследований (ПЦР). У остальных 51 (73,9%) пациента отсутствовало лабораторное подтверждение наличия вируса, однако все они имели четкую картину внебольничной пневмонии с высокой вероятностью вирусной этиологии.

Пневмония вирусной этиологии высокой степени вероятности (различной степени тяжести) была установлена у 61 (88,4%) пациента. Распределение пациентов по степени тяжести вирусной пневмонии отражено в табл. 2.

Таблица 2

Распределение пациентов по степени тяжести пневмонии (n= 69)

Степень тяжести пневмонии	Число пациентов	% от общего числа пациентов
COVID-19 без пневмонии (+ ПЦР, экспресс- тест)	8	11,6 %
КТ-1	33	47,8 %
КТ-2	16	23,3 %
КТ-3	11	15,9 %
КТ-4	1	1,4 %

По степени тяжести вирусного поражения легких преобладали пациенты с КТ- 1 (47,8%). У 61 (88,4%) пациента имелись сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь – 46 (75,4%), ИБС – 29 (47,5%), сахарный диабет – 24 (39,3%), онкологические заболевания – 14 (23%), заболевания ЦНС и др.

В структуре экстренной абдоминальной патологии острый аппендицит зафиксирован у 13 (18,8%) пациентов, патология билиарного тракта – у 12 (17,4%), осложненная дивертикулярная болезнь кишечника – у 8 (11,6%), опухоли толстой кишки с клиникой непроходимости – у 7 (10,1%), мезентериальный тромбоз – у 6 (8,7%), перфоративные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) – у 4 (5,8%), механическая желтуха опухолевого генеза – у 4 (5,8%), ущемленные грыжи – у 3 (4,3%), абсцессы забрюшинного пространства – у 3 (4,3%), панкреонекроз – у 2 (2,9%), травма живота с повреждением внутренних органов – у 1 (1,4%) и перитонит при различных патологических состояниях – у 5 (7,2%). Таргетную терапию получали 4 (5,8%) пациента: в 1 случае – тоцилизумаб 400 мг, в 3 – барицитиниб 4 мг. Все операции выполнялись

в условиях соблюдения эпидемиологического режима предварительно обученным и проинструктированным персоналом с соблюдением правил асептики и антисептики. Весь хирургический персонал заходил в операционный блок в средствах индивидуальной защиты (СИЗ): защитный комбинезон, шапочка, медицинские очки или пластиковый щиток, бахилы, латексные перчатки и фильтрующий респиратор. Помимо СИЗ хирурги и операционные медсестры надевают одноразовую стерильную операционную одежду и стерильные перчатки.

Статистическую обработку материала проводили по общепринятой методике с определением абсолютных и относительных (в %) показателей по программе Statistica 6.0.

### Результаты исследования и их обсуждение

Характер и количество операций абдоминального профиля, выполненных в ГБУ РД «ГКБ» в условиях перепрофилирования в инфекционный стационар в период с апреля 2020 года по февраль 2021 года, представлены в табл. 3.

**Характер и количество выполненных оперативных вмешательств при абдоминальной хирургической патологии**

Характер оперативного вмешательства	Количество операций	
	абс.	%
Аппендэктомия	13	18,8 %
Лапароскопическая холецистэктомия	8	11,6 %
Холецистостомия	3	4,3 %
Дренирование холедоха	1	1,4 %
ЭПСТ с литоэкстракцией, лапаротомия, ушивание холедоха	1	1,4 %
Чрескожная чреспеченочная холангиостомия	2	2,8 %
Дуодено-энтероанастомоз, ЧЧХС, стентирование холедоха	1	1,4 %
Ушивание перфоративной язвы желудка и ДПК	3	4,3 %
Резекция желудка, холецистэктомия	1	1,4 %
Лапароскопия, лапаротомия, санация и дренирование брюшной полости	5	7,2 %
Грыжесечение, пластика брюшной стенки	3	4,3 %
Резекция желудка, гастроэнтероанастомоз, холецистэктомия	1	1,4 %
Вскрытие и дренирование абсцесса	3	4,3 %
Резекция прямой кишки	1	1,4 %
Формирование илеостомы	1	1,4 %
Формирование трансверзостомы	2	2,8 %
Формирование «двуствольной» колостомы	8	11,6 %
Резекция тощей кишки с формированием еюно-еюноанастомоза конец в конец, резекция тонкой кишки с анастомозом, формирование энтеро-энтероанастомоза бок в бок	1	1,4 %
Лапаротомия, дренирование сальниковой сумки и брюшной полости	1	1,4 %
Лапаротомия, спленэктомия, дренирование брюшной полости	1	1,4 %
Гемиколэктомия справа (в том числе с резекцией подвздошной и тощей кишок)	7 (3)	10,1 %
Гемиколэктомия слева, трансверзостомия	1	1,4 %
Лапаротомия, ушивание брыжейки тонкой кишки	1	1,4 %

Из всех прооперированных пациентов 56 (81,2%) были переведены в отделение реанимации. Остальных – после пробуждения транспортировали из операционной в общую палату.

Основным видом оперативного вмешательства на брюшной полости являлась *аппендэктомия*, и она была выполнена 13 (18,8%) пациентам. В условиях перепрофилирования менять хирургическую тактику лечения не стали, и в лапароскопическом варианте аппендэктомия выполнена 12 (92,3%) пациентам. В 1 (7,7%) случае острого деструктивного аппендицита с прорывом периаппендикулярного абсцесса, развитием энтеральной недостаточности понадобилась конверсия на лапаротомию. В этой группе зафиксировано 2 (15,3%) летальных случая: у пациента 59 лет неблагоприятный исход определило тяжелое течение COVID-19, осложненное вирусной пневмонией с большим процентом поражения легких – КТ- 2 с переходом в КТ- 4 с развитием тотального острого респираторного синдрома (ТОРС), по поводу которого была назначена таргетная терапия – барицитиниб, и наличие сопутствующих заболеваний – ишемическая болезнь сердца (ИБС), постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), фибрилляция предсердий (ФП), гипертоническая болезнь. У второго пациента 16 лет с небольшим процентом поражения легких, без эпизодов десатурации и дыхательной недостаточности, развилось осложнение – синдром полиорганной недостаточности (СПОН) на фоне септического шока, что можно связать с поздним обращением в стационар.

В описанный период в клинике оперировано 12 (17,4%) пациентов с *патологией билиарного тракта*. В большинстве случаев – 8 (66,7%) – выполнена

лапароскопическая холецистэктомия. У 3 (25%) пациентов имело место сочетание острого холецистита с вирусной пневмонией со степенью поражения легочной паренхимы КТ-3–4, серьезные сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа. Этим пациентам было выполнено минимальное вмешательство: дренирование желчного пузыря под местной анестезией + нейролептанальгезия. Эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ) с литоэкстракцией по поводу холецистита, осложненного холедохолитиазом, выполнена 1 (7,7%) пациенту. Вмешательство осложнилось перфорацией холедоха с развитием желчного перитонита, что потребовало оперативного вмешательства – ушивания холедоха, дренирования брюшной полости. Других осложнений в этой группе не зафиксировано. Летальных случаев среди пациентов с патологией билиарного тракта не было.

По поводу острого *тяжелого деструктивного* панкреатита оперировано 2 (2,9%) пациента. В 1 случае пациентка 67 лет поступила с билиарным тотальным панкреонекрозом и холестазом тяжелой степени. После предоперационной подготовки выполнено оперативное вмешательство в объеме санации и дренирования острых жидкостных скоплений парапанкреатической области, холецистолитотомии, формирования холецистостомы. Послеоперационный период протекал без осложнений: желтуха регрессировала, болевой синдром купировался. Выписана в удовлетворительном состоянии на 27-е сутки. Второму пациенту 68 лет с панкреонекрозом, некрозом селезенки с образованием абсцесса выполнена операция – спленэктомия, санация и дренирование брюшной полости. Состояние пациента при поступлении расценивалось как тяжелое, обусловленное

тяжелым течением вирусной инфекции с процентом поражения легких до 50%, на фоне таких сопутствующих заболеваний, как сахарный диабет 2 типа, ИБС, ПИКС. Исход – летальный. Причиной смерти установлен септический шок с развитием СПОН.

У 8 (11,6%) пациентов были проведены вмешательства по поводу *острой кишечной непроходимости опухолевого генеза* в стадии суб- и декомпенсации. Преимущественно опухоль поражала ректосигмоидный отдел кишечника – зафиксировано у 4 (57,1%) пациентов. В 2 (28,6%) случаях опухоль локализовалась в слепой кишке, в 1 (14,3%) – в нисходящем отделе ободочной кишки.

С целью минимизации операционной травмы и продолжительности оперативного вмешательства в большинстве случаев последние выполнялись в объеме выведения колостомы – в 5 (62,5%) случаях, из них: 2 (40%) – трансверзостомы, 2 (40%) – «двустольной» колостомы, 1 (20%) – илеостомы. В 1 (12,5%) случае выполнено формирование илео-трансверзоанастомоза по поводу опухоли печеночно-угла толстой кишки с субкомпенсированным нарушением кишечной проходимости. Двум пациентам, ввиду наличия признаков перфорации опухоли, была выполнена низкая передняя резекция прямой кишки и правосторонняя гемиколэктомия (получала барицитиниб в качестве таргетной терапии). В послеоперационном периоде на 8-е сутки умер один пациент 65 лет с опухолью ректосигмоидного отдела, кишечной непроходимостью в стадии декомпенсации, с тяжелой вирусной пневмонией (КТ-3) и сопутствующей патологией: сахарный диабет 2 типа, ИБС, стенокардия напряжения 3 ФК, ХСН 2 А ст., гипертоническая болезнь. Несмотря на минимальное вмешательство – выведение двустольной трансверзостомы, у пациента прогрессировала картина сепсиса (прокальцитонин - 4,2), развился СПОН.

Пациентов с осложнениями *дивертикулярной болезни кишечника*, потребовавших оперативного вмешательства, было 8 (11,6%). В 7 (87,5%) случаях зафиксирована перфорация дивертикула сигмы и в 1 (12,5%) – кровотечение из дивертикула тонкой кишки. В этой группе также старались минимизировать объем проводимого оперативного вмешательства, и в 5 (62,5%) случаях выполнено выведение «двустольной» стомы.

Следует отметить, что клиническая картина при осложнениях дивертикулярной болезни характеризовалась полным отсутствием жалоб, наблюдающихся обычно при дивертикулите, до момента развития осложнений, а показанием к операции явилось наличие перитонеальных симптомов. Двум пациентам с перфорацией дивертикула сигмы выполнена резекция сигмы с выведением колостомы и гемиколэктомия слева с выведением трансверзостомы. Оба пациента с летальным исходом: у пациента 68 лет с тяжелым течением вирусной инфекции, с поражением легких КТ- 3, сопутствующей гипертонической болезнью в послеоперационном периоде прогрессировала полиорганная недостаточность на фоне сепсиса, на 12 сутки пациент скончался. У пациентки 72 лет с КТ- 2, с массой сопутствующих заболеваний, таких как: ИБС, ПИКС, стентирование 2 коронарных артерий (КА) от 2020г., гипертоническая болезнь, ХСН 2 А ст., Т-клеточная лимфома, инфекционно-

токсический шок, в послеоперационном периоде развился ТОРС, – и на 8-е сутки скончалась. Несмотря на изначально тяжелое состояние этих пациентов с высоковероятным неблагоприятным исходом, следовало выполнить минимальное вмешательство в объеме выведения стомы.

Пациенту с дивертикулезом тонкой кишки, осложненным кровотечением, выполнена операция – резекция тощей кишки с еюно-еюноанастомозом конец в конец. На 7 сутки послеоперационного периода развилось осложнение – перитонит, причиной которому послужила инфицированная гематома с прорывом в свободную брюшную полость. Операция завершена лаважем и дренированием брюшной полости. На 5 сутки развилась картина ранней послеоперационной спаечной тонкокишечной непроходимости, интраоперационно также выявлена микроперфорация язвы тощей кишки – выполнена резекция тонкой кишки с анастомозом, формирование тонко- тонкокишечного анастомоза бок в бок. В послеоперационном периоде пациент скончался, развилась ТЭЛА, как осложнение новой коронавирусной инфекции. Пациент получал барицитиниб в качестве таргетной терапии.

В нашей практике встречались пациенты с картиной острого дивертикулита. Ведущим клиническим признаком у таких пациентов был постоянный болевой синдром в левой подвздошной области, при физикальном осмотре сомнительный или слабopоложительный синдром раздражения брюшины. Лабораторная диагностика оказалась малоинформативна ввиду фоновой вирусной инфекции. По данным УЗИ, не редко выявляли небольшое количество свободной жидкости в брюшной полости. Двум пациентам выполнена диагностическая лапароскопия, которая подтвердила диагноз, операция завершена дренированием брюшной полости. В отношении таких пациентов применялась консервативная тактика – спазмолитики, инфузия в допустимом количестве, антибактериальная терапия. Консервативная терапия показала свою высокую эффективность. Острый дивертикулит у пациентов с дивертикулярной болезнью кишечника является частым осложнением, которое в дальнейшем может привести к перфорации или образованию абсцесса.

Важную группу в структуре ургентной абдоминальной хирургии составили пациенты с *мезентериальным тромбозом*. В нашей практике оперированных пациентов с такой патологией зафиксировано 6 (8,7%). В плане диагностики тромбоза мезентериальных сосудов высокую (100%) эффективность показала МСКТ с контрастным усилением. Всем пациентам выполнена правосторонняя гемиколэктомия, в 3 случаях с резекцией части подвздошной или тонкой кишки. В этой группе отмечена самая высокая послеоперационная летальность – 6 (83,3%) человек: пациент 67 лет с процентом вирусного поражения легких КТ- 3, коморбидным фоном – сахарный диабет 2 типа, гипертоническая болезнь – скончался на 2 сутки послеоперационного периода в результате прогрессирования ТОРС; пациентка 71 года с поражением легких КТ-1, с сопутствующими заболеваниями – СД 2 типа, ИБС, ХСН – скончалась на 12 сутки стационарного лечения: тромбозомболия легочной артерии (ТЭЛА). Третий пациент 64 лет с поражением КТ- 1,

которому выполнена диагностическая лапароскопия с дренированием брюшной полости и выставлен диагноз мезентериальный тромбоз с тотальным некрозом тонкой кишки. Состояние пациента в течение 20 дней послеоперационного периода в ОАиР оставалось относительно стабильным, на месте выхода дренажа из брюшной полости образовался свищ, через который выходили жидкие каловые массы со зловонным запахом. Для уточнения границ пораженного участка кишечника выполнена диагностическая лапаротомия, продолжена расширенной правосторонней гемиколэктомией, субтотальной резекцией тонкой кишки. Больной скончался на следующий день. Причина смерти – ТЭЛА. У пациентки 62 лет с коморбидным фоном при диагностической лапаротомии установлен тотальный некроз кишечника. На 3-е сутки пребывания в условиях ОАиР она скончалась. Пациентка 51 года с сегментарным тромбозом верхней брыжеечной артерии с некрозом правой половины ободочной кишки оперирована в объеме правосторонней гемиколэктомии. На 7-е сутки послеоперационного периода скончалась, причиной смерти – ТЭЛА. С выздоровлением выписана одна пациентка: изначально она находилась в терапевтическом отделении инфекционного госпиталя с новой коронавирусной инфекцией, осложненной тяжелой пневмонией, с ДН-2, по поводу чего получила таргетную терапию – тоцилизумаб 400 мг. На 11-е сутки появился болевой синдром в животе, при физикальном осмотре определялся слабоположительный синдром раздражения брюшины, с целью диагностики выполнена лапароскопия – некроз терминального отдела подвздошной кишки с некрозом купола слепой кишки, дивертикулез левой половины ободочной кишки. Выполнена правосторонняя гемиколэктомия. В послеоперационном периоде проводилась интенсивная терапия в условиях ОАиР. Пациентка выписана из стационара на 15-е сутки в удовлетворительном состоянии.

При прободной язве желудка и ДПК преимущественно применены щадящие методики лечения, то есть лапароскопическое ушивание их (3). В 1 наблюдении выполнена лапаротомия, операция завершена резекцией желудка, холецистэктомией с летальным исходом ввиду тяжелого течения новой вирусной инфекции, большого процента поражения легких – КТ -3, коморбидного фона. Причиной смерти послужил септический шок. Летальность в данной группе составила 25%.

Абсцессы различной локализации у пациентов с коронавирусной инфекцией зафиксированы в 3 (4,3%) случаях. Всем им выполнено вскрытие и дренирование гнояников. Первоисточник возникновения абсцесса не установлен. Однако в послеоперационном периоде осложнений не зафиксировано, пациенты выписаны с выздоровлением.

С *ущемленными грыжами* на фоне коронавирусной инфекции поступили в инфекционный госпиталь 3 (4,3%) пациента. Все они прооперированы, пластика брюшной стенки выполнена с использованием полипропиленовой сетки, и все они выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии.

В анализируемый клинический материал вошли 6 (7,6%) пациентов с перитонитом различного генеза инфицирования брюшной полости. Всем

выполнена лапаротомия, санация и дренирование брюшной полости. Один пациент скончался с асцит-перитонитом на почве цирроза печени ввиду тяжелого течения коронавирусной инфекции COVID-19 с вирусной пневмонией КТ-3, ДН-2 ст., присоединением бактериальной инфекции (лейкоцитоз –  $32 \times 10^9/\text{л}$ , прокальцитонин – 14,2). Причина смерти – септический шок. Летальность в этой группе составила 16,7%.

С механической желтухой опухолевого генеза поступило 3 (4,3%) пациента. Им всем выполнена ЧЧХС. У одного пациента имелся *рак двенадцатиперстной кишки T4NxMo, осложненный кровотечением и стенозом просвета двенадцатиперстной кишки в стадии декомпенсации*, сопутствующие заболевания: ИБС, ПИКС от 2017 г., состояние после АКШ, гипертоническая болезнь, ХСН 2 А ст. Пациенту выполнена паллиативная операция – формирование дуоденоэнтеро- и энтероэнтероанастомоза по Брауну. В послеоперационном периоде на 11-е сутки развилась механическая желтуха: с целью декомпрессии билиарного тракта выполнена ЧЧХС, еще через 3 дня – стентирование холедоха под лучевой навигацией. В последующем у пациента регрессировала желтуха, выписан для дальнейшего наблюдения у онколога по месту жительства. ЧЧХС была выполнена в 1 случае пациенту с *опухолью Клацкина*. После вмешательства и на фоне гепатопротекторной терапии состояние пациента улучшилось, механическая желтуха регрессировала. Третьей пациентке с механической желтухой, обусловленной прорастанием *опухоли головки поджелудочной железы* в холедох, выполнено вмешательство – лапароскопическое дренирование холедоха по Керу. Послеоперационный период протекал без осложнений. Все пациенты после разрешения механической желтухи выписаны из стационара.

В экстренном порядке оперирован один пациент с закрытой травмой груди и живота, разрывом брыжейки тонкой кишки, гемоперитонеумом в объеме ушивания разрыва тонкой кишки. Выписан из стационара на 12-е сутки с выздоровлением.

Средняя длительность пребывания пациента в стационаре составила 14,6 койко-дня, максимальное пребывание в стационаре – 46 койко-дней, минимальное – 2 койко-дня. Послеоперационные осложнения встречались у 5 (7,2 %) пациентов. Летальный исход после хирургического лечения зафиксирован у 14 (20,3%) пациентов, 2 из них получали таргетную терапию – барицитиниб.

Анализируя весь приведенный материал следует отметить, что в условиях коронавирусной инфекции в развитии острой хирургической абдоминальной патологии имеются некоторые особенности. Пациенты с острой хирургической патологией брюшной полости на фоне коронавирусной инфекции поступают в хирургический стационар в поздние сроки, с запущенной патологией. Состояние пациентов преимущественно тяжелое. Оно обусловлено смешанным эндотоксикозом, то есть связанной с вирусной пневмонией, а также гнойно-воспалительным и ишемическим процессом в органах брюшной полости и забрюшинного пространства. Почти все пациенты реанимационного профиля. Нередко, наряду с тромботическими изменениями в сосудах легких и сердца,



наблюдаются тромбозы в сосудах брюшной полости. Тактические и технические стороны данной ситуации ещё до конца не решены, однако нужно отметить, что пациенты в аналогичных ситуациях нуждаются в более щадящем хирургическом пособии. При них летальность существенно низкая. Обширные оперативные вмешательства из широкой лапаротомии пациентам с вирусной пневмонией отличаются высоким уровнем летальности.

### Заключение

Таким образом, диагностика и лечение острой абдоминальной хирургической патологии в условиях коронавирусной пандемии представляет довольно сложную и неординарную задачу. Имеются особенности периоперационного ведения пациентов, профилактики послеоперационных осложнений, а также их дальнейшей реабилитации. Пациентам, у которых имеется сочетание вирусной пневмонии и острой абдоминальной хирургической патологии, должен быть использован более щадящий хирургический подход, по возможности, оперативные вмешательства следует выполнить в малоинвазивном варианте, при которых мы наблюдаем относительно низкую летальность.

### Литература

1. Готье С. В., Ревешвили А. Ш., Пушкар Д. Ю. и др. Методические рекомендации «Экстренная хирургическая помощь в условиях COVID-19». Москва, 2020. 14 с.
2. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID 19). Версия 6. Москва, 28.04. Москва, 2020.
3. Ti L. K., Ang L. S, Foong T. W., Ng BSW. What we do when a COVID-19 patient needs an operation: operating room preparation and guidance // *Can. J. Anaesth.* 2020. V. 67 (6). P. 756–758.
4. Pryor A. SAGES and EAES recommendations regarding surgical response to COVID-19 crisis // *Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons.* 2020 March 29. Available at: <https://www.sages.org/recommendations-surgical-response-covid-19/>.
5. Sultan S., Lim J. K., Altayar O. et al. AGA Institute Rapid Recommendations for Gastrointestinal Procedures During the COVID-19 Pandemic [published online ahead of print, 2020 March 31] // *Gastroenterology.* 2020. S. 0016–5085 (20) 30458–3.
6. COVID 19: Elective Case Triage Guidelines for Surgical Care, Emergency General Surgery // *American College of Surgeons.* 2020. March 24. Available at: <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/elective-case>.
7. Schreckenbach T., Fritsch N., Lahrso M. SARS-CoV-2 pandemic - a complicated case of appendicitis // *Dtsch. Arztebl. Int.* 2020. V. 117. P. 364.
8. Ambe P. C., Kaptanis S., Papadakis M., Weber S. A., Jansen S., Zirngibl H. The Treatment of Critically Ill Patients With Acute Cholecystitis // *Dtsch. Arztebl. Int.* 2016. V. 113 (33–34). P. 545–551.
9. Lau J. Y. W, Yu Y., Tang R. S. Y. et al. Timing of Endoscopy for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding // *N. Engl. J. Med.* 2020. V. 382 (14). P. 1299–1308.
10. Bala M., Kashuk J., Moore E. E. et al. Acute mesenteric ischemia: guidelines of the World Society of Emergency Surgery // *World J. Emerg. Surg.* 2017. V. 12. P. 38.

### References

1. Got'ye S. V, Revishvili A. Sh., Pushkar' D. Yu. i dr. Metodicheskiye rekomendatsii «Ekstrennaya khirurgicheskaya pomoshch' v usloviyakh COVID-19» [Methodological recommendations "Emergency surgical care in conditions of COVID-19"]. Moskva, 2020. 14 p.
2. Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii: profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID 19) [Temporary guidelines: prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID 19)]. Versiya 6. Moskva. 28.04. Moskva, 2020.
3. Ti L. K., Ang L. S, Foong T. W., Ng BSW. What we do when a COVID-19 patient needs an operation: operating room preparation and guidance // *Can. J. Anaesth.* 2020. V. 67 (6). P. 756–758.
4. Pryor A. SAGES and EAES recommendations regarding surgical response to COVID-19 crisis // *Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons.* 2020 March 29. Available at: <https://www.sages.org/recommendations-surgical-response-covid-19/>.
5. Sultan S., Lim J. K., Altayar O. et al. AGA Institute Rapid Recommendations for Gastrointestinal Procedures During the COVID-19 Pandemic [published online ahead of print, 2020 March 31] // *Gastroenterology.* 2020. S. 0016–5085 (20) 30458–3.
6. COVID 19: Elective Case Triage Guidelines for Surgical Care, Emergency General Surgery // *American College of Surgeons.* 2020. March 24. Available at: <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/elective-case>.
7. Schreckenbach T., Fritsch N., Lahrso M. SARS-CoV-2 pandemic - a complicated case of appendicitis // *Dtsch. Arztebl. Int.* 2020. V. 117. P. 364.
8. Ambe P. C., Kaptanis S., Papadakis M., Weber S. A., Jansen S., Zirngibl H. The Treatment of Critically Ill Patients With Acute Cholecystitis // *Dtsch. Arztebl. Int.* 2016. V. 113 (33–34). P. 545–551.
9. Lau J. Y. W, Yu Y., Tang R. S. Y. et al. Timing of Endoscopy for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding // *N. Engl. J. Med.* 2020. V. 382 (14). P. 1299–1308.
10. Bala M., Kashuk J., Moore E. E. et al. Acute mesenteric ischemia: guidelines of the World Society of Emergency Surgery // *World J. Emerg. Surg.* 2017. V. 12. P. 38.

### Сведения о соавторах:

**Абдулаев Магомед Абдулаевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением абдоминальной хирургии ГБУ РД «Городская клиническая больница»  
E-mail: sumeta@gmail.ru

**Меджидов Расул Тенчаевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.  
E-mail: vara44iwe@yandex.ru

**Магомедов Магомед Магомедгабибович** – ординатор отделения хирургии ВМП ГБУ РД «Городская клиническая больница».  
E-mail: albor200@mail.ru

**Вагабов Шейхмурад Шамильевич** – студент 407 группы стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

УДК 616.9-002.365-052-089:615.835.32/.849.19

**Лечение деструктивных форм рожи с использованием физических методов лечебного воздействия: анализ серии из 97 пациентов****С.Ю. Сафаров, М.А. Алиев, Ш.А. Сулейманов, К.З. Шугаибова, С.Р. Рабаданова, З.К. Гереева, З.А. Свелиманов**ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Махачкала;  
ГБУ РД «Городская клиническая больница № 1», Махачкала**Резюме**

В работе представлен анализ результатов лечения 97 пациентов с деструктивными формами рожистого воспаления, преимущественно нижних конечностей, которым проводились хирургическое, консервативное, общее и местное лечение в условиях республиканского отделения хирургической инфекции городской клинической больницы №1 (Махачкала). Показана эффективность физических методов лечебного воздействия на организм, выразившаяся в сокращении числа послеоперационных осложнений, сроков лечения и количества летальных исходов.

**Ключевые слова:** деструктивные формы рожи, эндотоксемия, детоксикация, ультрафиолетовое облучение крови, лазерное облучение крови, гипербарическая оксигенация.

И

**Treatment of destructive erysipelas using physical therapies: analysis of a series of 97 patients****S.Yu. Safarov, M.A. Aliyev, Sh.A. Suleymanov, K.Z. Shugaibova, S.R. Rabadanova, Z.K. Gereeva, Z.A. Svelimanov**FSBEI HE "Dagestan State Medical University" MH RF, Makhachkala;  
CBI RD "City Clinical Hospital № 1", Makhachkala**Summary**

The paper presents an analysis of the results of treatment of 97 patients with destructive forms of erysipelas, mainly of the lower extremities, who underwent surgical, conservative, general and local treatment in the Republican Department of Surgical Infection of the City Clinical Hospital No. 1 (Makhachkala). The effectiveness of physical methods of therapeutic effects on the body has been shown, expressed in a reduction in the number of postoperative complications, the duration of treatment, and the number of deaths.

**Key words:** destructive forms of the rose, endotoxemia, detoxification, ultraviolet irradiation of blood, laser irradiation of blood, hyperbaric oxygenation.

Рожистое воспаление (РВ) – одно из наиболее распространенных инфекционных заболеваний: в РФ оно встречается у 12-20, а в странах Евросоюза – у 4,3 на 10 тыс. взрослого населения [1, 6]. В структуре первичной обращаемости к общему хирургу доля рожистых больных составляет 10-16% [5, 11], причем у каждого пятого пациента в основе гнойно-септического заболевания лежит рожистое воспаление. Еще одна особенность: одна треть случаев рожистого воспаления развивается на фоне хронически нарушенного крово- и лимфообращения в конечностях. Особо тревожит клиницистов неуклонный рост осложненных форм рожи, который сегодня достиг 80% (в 1970 г. было 30%), протекающих крайне тяжело и требующих срочных оперативных вмешательств. В целом, ежегодно в мире регистрируется около 100 млн рожистых больных [4, 7, 10] с общей летальностью 5%, а при осложненных формах – это число возрастает более чем в 4 раза (21%). Причины роста деструктив-

ных форм и частоты летальных исходов рожистого воспаления специалисты связывают с глобальной антибиотикорезистентностью стрептококковой флоры, старением населения с его иммунодефицитом и сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной систем [8, 11]. Частое страдание женщин (64%) РВ можно объяснить тем, что среди слабого пола больше распространены такие сопутствующие патологии, как сахарный диабет 2 типа, ожирение, заболевания вен нижних конечностей с явлениями венозной недостаточности, лимфостаза и трофических изменений кожи, которые и лежат в основе развития рожи на ногах [9, 10].

В последние десятилетия очевиден рост на 25% геморрагической рожи, в основе которой повреждения стрептококковыми токсинами капиллярной сети сосудов и просачивание крови через их стенки, в результате чего формируются пузыри с геморрагическим выпотом. Такой форме рожи свойственны медленная репарация тканей, склонность к хронизации заболевания и частые рецидивы инфекционного процесса. В результате поздно начатого и порою неадекватно проведенного лечения в 19% случаев наблюдаются буллезно-геморрагические и гнойно-некротические осложнения в виде булл, пустул, абсцессов, флегмон и

**Для корреспонденции:**

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

Тел.: 89285600151

Статья поступила 21.05.2021 г., принята к печати 20.08.2021 г.

некрозов мягких тканей [1, 3]. Другие авторы [2, 9] такие осложнения выделяют в самостоятельные нозологии, диагностируя их как «некротический фасциит» и «распространённый целлюлит», летальность которых на фоне развившихся инфекционно-токсического шока, сепсиса и полиорганной недостаточности достигает 75-80% [4, 8]. Решающим фактором в патогенезе осложнений исследователи считают высокую инвазию гемолитических стрептококков А, с выделением экзотоксинов повышенной концентрации. В то же время, по мнению ряда авторов [8, 10], в развитии деструкции мягкотканых структур роль токсина менее значима, нежели преклонный возраст больных, их истощение и ослабление организма, степени иммунодефицита и присоединение вторичной инфекции. Так что и этот вопрос на сегодня остается открытым. Статистика выявила схожесть клинических признаков рожи с 50 другими нозологиями, чем и объясняются столь частые несовпадения направительных диагнозов с клиническими. Так, по данным Е.А. Бражник, А.П. Остроушко [1] ежегодно у 40-50% больных, направленных по поводу РВ, в стационаре диагностируются абсцессы, флегмоны, панариции; в 28-36% случаев – тромбофлебиты, флебиты, облитерирующий атеросклероз и его осложнения; в 18-20% случаев выявляют дерматиты, токсикодермии, экземы, опоясывающий лишай [2, 6]. Приблизительно такой же процент ошибочности диагнозов выявляем и мы у пациентов поступающих в республиканское отделения хирургической инфекции городской клинической больницы №1 (Махачкала). Отсюда вытекает, что сегодня врачи первичного звена недостаточно осведомлены об основных диагностических критериях различных форм РВ. Вы-

шеприведенные цифры и факты частоты заболеваемости, высокий процент тяжелых осложнений и смертельных исходов предопределили целевую установку настоящего исследования.

**Цель исследования:** оценка эффективности комплексного лечения флегмонозно-гангренозных обширных форм рожистого воспаления.

### Материал и методы

Анализируются результаты лечения 97 больных, находившихся на лечении в республиканском отделении хирургической инфекции городской клинической больницы №1 (Махачкала), которые страдали флегмонозно-гангренозными формами поражения. Буллезно-геморрагические формы диагностированы у 16 (16,4%), флегмонозные – у 48 (49,5%), некротические – у 33 (34%). В исследовании 49 пациентов составили основную группу, 48 – контрольную. В 61% случаев рожистое воспаление локализовалось на нижних конечностях. Среди больных преобладал женский пол – 62 пациентки. Возраст пациентов колебался от 47 до 72 лет. Из них 65 (67,0%) были лица старше 60 лет. Каждый из этих пациентов (табл.1) страдали еще от 3 до 5 сопутствующими заболеваниями, где лидирующими были артериальная гипертензия и ИБС – у 37(38,1%); избыточный вес и морбидное ожирение – у 59 (60,8%), сахарный диабет 2 типа – у 33 (34,0%), хроническая лимфопатическая недостаточность – у 12 (12,4%); лекарственная и пищевая аллергия – у 12 (12,4%); сепсис – у 11 (11,3%); вирусный гепатит – у 7 (7,2%); хроническая почечная недостаточность – у 6 (трое – на гемодиализе); явный иммунодефицит – у 6 (6,3%) пациентов.

Таблица 1

Распределение пациентов по полу и возрасту

Показатель	Основная группа (n=49)	Контрольная группа (n=48)	p
Средний возраст	(57±8)	(56±9)	0,28*
мужчины	17(34,7)	18(37,7)	1,00**
женщины	32(65,3)	30(62,3)	1,00**

Примечание: в скобках – %; \* – согласно U-критерия Манна – Уитни; \*\* – согласно двустороннему F-критерию Фишера.

Больным при поступлении выполнены общеклинические и лабораторные исследования. В частности, для выявления уровня напряженности эндотоксемии определяли такие его маркеры, как прокальцитонин (ПКТ), С-реактивный белок (СРБ). ПКТ позволил у 71 пациента дифференцировать системные воспалительные процессы бактериального генеза от местных, неинфекционных и вирусной природы. Данный тест у ряда лиц информировал также о неадекватности проводимой терапии и необходимости срочно менять стратегию и тактику воздействия на возбудителя и эндотоксемию. Средний показатель ПКТ у наших пациентов (при норме до 0,05 нг/мл) соответствовал 11,4 – 12,8 нг/мл, что говорит о тяжелой бактериальной эндотоксемии, возможно, и сепсисе. СРБ определялся в диапазоне 267-292 мг/л. Определение вида флоры и ее чувствительности к антибиотикам производили стандартными микробиологическими методами. Двенадцати тяжелым больным

антибиотики вводили в бедренную артерию, в 15 наблюдениях – непрямым эндолимфатическим способом: 1 раз в день суточной дозы препарата, разведенного в 5-7 мл 0.25% новокаина подкожно с тыльной стороны стопы, на 1-1,5 см проксимальнее первого межпальцевого пространства. Инструментальные исследования: рентген, УЗИ, МРТ проводили по показаниям.

Все 97 пациентов были прооперированы. Объем операции был различным и соответствовал степени и распространенности гнойно-некротического процесса. Задачей хирургического вмешательства являлось максимальное иссечение некротических масс и санирование гнойных очагов. Наряду с хирургическим лечением в послеоперационном периоде проводилось традиционное лечение, включающее антибактериальное лечение – системное и местное, инфузионно-трансфузионную терапию, с в/венным вливанием реамбирина и местное кварцевание раневых поверхностей, ма-

зевые повязки. Данный комплекс лечения получили все 97 пациентов. Наряду с этим комплексом 49 пациентам с наиболее обширным поражением в комплекс лечения в послеоперационном периоде включали ряд физических методов лечения: в/в ультрафиолетовое облучение крови (ВУФОК), в/в лазерное облучение крови (ВЛОК), гипербарическую оксигенацию (ГБО).

ВУФОК и ВЛОК выполняли с помощью отечественного терапевтического двухканального аппарата «Лазмик- ВЛОК».

Статистическую обработку материала проводили по общепринятой методике с определением абсолютных и относительных (в %) показателей по программе Statistica 6.0.

### Результаты исследования и их обсуждение

У 97 пациентов с флегмонозно-некротическими осложнениями рожистого воспаления наиболее часто выявляли следующие признаки общего и местного характера (приводим их в порядке убывания частоты наблюдений). Общие признаки: острое начало; лихорадка с подъемом температуры до 38-39° и выше; симптомокомплекс тяжелой эндотоксемии (заторможенность сознания, головная боль, нарастающая слабость, озноб, тошнота и рвота, тахикардия до 100-128/мин, лейкоцитоз более  $30 \times 10^9/\text{л}$ , анэозинофилия, СОЭ до 40 мм/час и выше, гипопротеинемия до 47-55 г/л, анемия – Hb до 97-85 г/л, билирубинемия). Средние значения ПКТ в обеих группах – от 2 до 10 нг/мл.

Местные симптомы: локализация гнойно-некротических поражений на стопе и голени; отсутствие в покое выраженных болей в очаге воспаления, наличие темно-багровых, серых участков некроза кожи; множественные буллы и пустулы вне зоны некроза; перифокальный отек; флюктуация при абсцессах и флегмонах, в случае присоединения гнилостной инфекции – крепитация; регионарный лимфаденит, лимфангит.

Почти половина (48%) больных к нам были переведены из отделений сосудистой хирургии и инфекционных больниц, куда они ошибочно поступили с подозрением на сосудистые патологии и неосложненные формы рожистого воспаления. Тщательно собранный анамнез и осмотр пораженной конечности свидетельствовал о том, что у 67 пациентов развитие рожистого воспаления было связано с экзогенным проникновением возбудителя в кожу через ссадины, царапины, проколы, трещины. В 12 наблюдениях просматривали эндогенный путь – из грибковых поражений и диабетической язвы на стопе, гнойного лимфаденита в паху и варикозной язвы голени. В остальных 18 случаях источник инфекции остался не выясненным. Жалобы больных были на боль, зуд, гиперемию, отек в области покраснения на стопе и голени, наличие болезненных лимфоузлов в характерных местах. В 55% случаев определяли четко выраженный перифокальный отек конечности – пораженная голень в среднем на 4-6 см была толще здоровой. При яв-

ной флегмонозной картине в подкожной жировой клетчатке четко определялся симптом баллотирования, а в шести случаях – и крепитации, что говорит о присоединении газообразующей (некластридиальной анаэробной) инфекции. У таких тяжелых пациентов регионарный лимфаденит всегда сочетался с картиной лимфангита.

При поступлении крайне тяжелыми были 33 пациента с различной степенью ожирения, у которых рожистое воспаление и его осложнение развилось на фоне сахарного диабета 2 типа. У 21 из них диабет был декомпенсирован: с уровнем гликемии в пределах 14,8-26,3 ммоль/л и запахом ацетона в моче. Больные отмечали ухудшение состояния за последние две недели и жаловались на быструю утомляемость и повышенную слабость, жажду, чувство голода, постоянную сухость во рту, зуд кожных покровов и наружных половых органов. Тяжесть свою они связывали нарушением диеты – частым перееданием, нередкими стрессами, неправильно рассчитанной дозировкой инсулина, в целом – нарушением схемы лечения.



**Рис. 1.** Больная X.: рожа, флегмонозная форма стопы и голени, ожирение III – IV степени, декомпенсированный сахарный диабет 2 типа

Лечение в основной и контрольной группах проводилось комплексное, которое состояло из хирургического, консервативного, местного и общего, с учетом тяжести течения, наличия осложнений и с оглядкой (если имеются) на конкурирующие и сопутствующие патологии. Хирургическому лечению подвергли образовавшиеся в области рожистого воспаления буллы, пустулы, абсцессы, флегмонозные и некротические очаги мягких тканей. Буллы вскрывали асептично, секрет брали на бакпосев, после опорожнения от экссудата полости обрабатывали одним из жидких антисептиков (0,05% хлоргексидина, 50% диоксида, 3% перекиси водорода, мирамистина, бетадина) и накрывали повязками, смоченными ими же. По нашим наблюдениям, обработка 50% диоксидином выглядела предпочтительнее из-за сравнительно быстрого образования струпа и регресса воспалительного процесса. С местной санацией очагов инфекций мы санировали на стопе (если имелись) потертости, опрелости, ссадины, трещины, микотические



поражения ногтей и межпальцевые пространства, трофические и варикозные язвы.

При абсцессах, флегмонах и некрозе кожи под общим обезболиванием вскрывали гнойники, эвакуировали гной и детрит, санировали очаги и, отступая на 0,5-1,0 см от демаркационной линии, иссекали некротические участки. При ревизии операционных ран у 22 истощенных, ослабленных пожилых пациентов, страдающих сахарным диабетом, ИБС, сепсисом, из расплавленной подкожной клетчатки (некротический целлюлит) процесс распространялся на фасциальный покров (фасциит) и мышцы (мионекроз). Зачастую от покровных фас-

ций оставались различных размеров и форм серо-грязного цвета лоскутики. В 7 наблюдениях в межмышечных пространствах находили большие и малые осумкованные гнойники (межмышечная флегмона), которые были ликвидированы. В конце операций образовавшиеся раневые полости промывали антисептиками и адекватно дренировали хлорвиниловыми трубками с множественными отверстиями для проточного промывания в послеоперационном периоде. При общем тяжелом состоянии больного, обширном поражении тканей и существенной интраоперационной кровопотере одномоментная широкая некрэктомия небезопасна.



**Рис. 2.** Больная А. Внешний вид рожистого воспаления левой голени, осложненного сухой гангреной



**Рис. 3.** Больная М. Рожистое воспаление обеих голеней, осложненное циркулярным влажным некрозом



**Рис. 4.** Больной О. Внешний вид флегмонозного осложнения рожистого воспаления левой голени. Вскрытие флегмоны



**Рис. 5.** Больной О. Та же голень, на стадии подготовки к аутодермопластике

В таких случаях мы не стремились во что бы ни стало к радикальности, процесс некрэктомии и санации инфицированных очагов производили в несколько этапов. Так, в 14 наблюдениях таковое было выполнено от 2 до 6 раз. Обычно оперативные вмешательства длились 40-60 минут. Пораженная

рожей конечность, особенно с осложнениями (целлюлит, фасциит), нередко бывала отечной в области голеностопного сустава, такую ногу для ускорения оттока жидкости и уменьшения отёка мягких тканей в течение 3-5 дней фиксировали бинтами на

шине Белера. В дальнейшем местное лечение осуществляли сугубо по фазам раневого процесса.

На 3-6 сутки после операции развились ранние местные осложнения: поверхностные некрозы краев раны культы бедра у 6 пациентов. Расхождение краев раны в результате травмирования культы – у 4 пациентов. При использовании в лечебном комплексе ВУФОК, ВЛОК, ГБО очищение ран от гнойно-некротических составляющих, образование и созревание грануляций, наконец, формирование рубца и эпителизации ускорились на 3-6 суток. Кроме того, на 5-7 сутки использования ВУФОК, ВЛОК, ГБО улучшилось самочувствие пациентов, появился аппетит и интерес к окружающему. Особенно заметна была тенденция к снижению общей температуры, показателей лейкоцитоза и СОЭ. Интегральный показатель тяжести общего состояния и эндотоксемии – прокальцитонин – с улучшением клинических показателей приобретал устойчивую тенденцию к снижению.

**Антибиотикотерапия.** Хирургическое пособие сочетали с интенсивной антибактериальной терапией в зависимости от чувствительности микрофлоры. При гемолитическом стрептококке «золотым стандартом» служат природные и полусинтетические пенициллины (ампициллин, ципролет, ампиокс, оксациллин и др.), вводимые в/м, в/в. Двенадцати пациентам с тяжелой флегмоной стопы и голени, осложненной сепсисом, антибиотики вводили в/в. В 15 наблюдениях при сомнительной эффективности их вводили непосредственным эндолимфатическим методом. В процессе лечения на 5-7 сутки посевы выпота из очагов показывали изменение состава раневой флоры, т.е. присоединение к стрепто-стафилококкам кишечной, синегнойной палочек, протей, что требовало включения препаратов широкого спектра, из группы фторхинолонов и аминогликозидов. В большинстве случаев курс лечения длился 12-14 дней. Для надежного подавления инфекции мы сочетали антибиотики с метронидазолом, обладающего бактерицидной эффективностью в отношении как аэробов, так и некластридиальных анаэробов. Для усиления эффекта химиотерапию дополнили еще такими биостимуляторами, как метилурацил, левамизол, поливитамины и десенсибилизаторами – тавегилом, супрастином, пипольфеном. Тяжелым больным в септическом состоянии и с полиорганной недостаточностью от 2 до 4 раз переливали кровь одной группы и плазму, проводили витаминную терапию.

**Дезинтоксикация.** Интоксикация – спутник и порождение любой инфекции, и рожистое воспаление – не исключение. Она (интоксикация) в последующем во многом определяет тяжесть течения и исход заболевания, действующим началом обычно выступают живые и мертвые бактерии, бактериальные и тканевые токсины, промежуточные и конечные продукты обмена веществ, биологически активные субстанции и др. В настоящее время рожистое воспаление воспринимается клиницистами как патология, в патогенезе которой обязательны инфекционно-токсические и аллергические компоненты. Более того, в ряде публикаций указывается, что при роже токсическое отравление проявляется даже раньше, чем ведущий ее признак – яркая эритема с четкими границами,

приподнимающаяся над интактной частью кожи. При поступлении больных госпитализировали в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и лечение начинали с введения трех катетеров: желудочный зонд, катетер в подключичную вену и катетеризация мочевого пузыря.

При поступлении у 95% наших пациентов был выявлен в той или иной степени выраженный симптомокомплекс общетоксического отравления: вялость, адинамия, головная боль, общая слабость, озноб, нарушение аппетита и сна, тошнота и рвота. Поэтому к дезинтоксикационной терапии приступали с момента госпитализации с учетом формы заболевания и выраженности клиники эндотоксемии. С этой же целью с помощью желудочного зонда аспирировали застойное, дурно пахнущее содержимое и желудок промывали холодной водой до чистых вод. Кишечник очищали клизмами. Для форсированного диуреза вначале «наводнили» организм инфузией (3-4 л) растворов, затем с помощью диуретиков (манитола, лазикса) выводили ее из организма.

Для коррекции гиповолемических и электролитных сдвигов использовали 5-10% растворы глюкозы, изотонический раствор хлорида натрия, хлорида калия (30-40 мл/кг веса), полиглюкина, реамберина и озонированные растворы. Белковые потери восполняли введением альбумина, нативной (жидкой), сухой и свежемороженой плазмы, которые стимулируют антитоксические, гемостатические и белковозаместительные свойства организма. Нарушения микроциркуляции (капилляротатии) корректировали введением реополиглюкина, трентала и антикоагулянтов прямого действия. Для предотвращения аллергических реакций в комплекс терапии добавляли антигистаминные препараты (тавегил, супрастин).

**ВУФОК.** В многочисленных работах по применению внутрисосудистого ультрафиолетового облучения крови исследователи приводят их благоприятный эффект, отмечают безболезненность и безопасность. Метод чаще всего применялся при других гнойно-воспалительных процессах, септических состояниях, экзо- и эндотоксикозах. Позитивное воздействие ультрафиолетовых лучей на больной организм выражалось в расширении сосудов и снижении вязкости крови, что снижает риск тромбозов. Метод способствует восполнению нормального уровня кислорода в крови и тканях, активацию репаративных потенциалов тканей, улучшению обменных процессов, выведению токсинов и активации иммунного фона, повышению резистентности макроорганизма в борьбе с патогенными микробами.

42 больным основной группы, с гнойно-некротическими осложнениями рожистого воспаления с целью полноты детоксикации включали в комплекс терапии внутривенное ультрафиолетовое облучение крови. Перед облучением, кроме подробного описания местного статуса, у каждого больного зафиксировали температуру тела, лейкоцитоз в среднем до  $18 \cdot 10^9$ /л со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ до 35 мм/ч и выше, выраженные симптомы эндотоксемии. В зависимости от тяжести течения заболевания больных облучали от 2 до 8 сеансов через



день. Время облучения длилось от 40 до 60 мин. Эффективность проводимой терапии контролировали по клинической картине и динамике изменений показателей неспецифической резистентности. На 5-7 день облучения крови самочувствие больных улучшилось, температура тела опустилась до околонормальных цифр, отеки на стопе и н/3 голени уменьшились наполовину, мутный раневой секрет стал скудным и светлым. Показатели лейкоцитоза и СОЭ приобрели тенденцию к снижению. Только у 6 больных облучение не привело к заметным сдвигам. Правда, они еще страдали варикозной язвой, посттромбофлебитическим синдромом, микозом стоп и лимфостазом. Им пришлось повторить процедуру еще дважды.

**ВЛОК.** Лазеры в медицине появились в 60-х годах XX века, и сегодня клиницисты накопили немалый опыт в применении низкоинтенсивных лазерных лучей в хирургической практике. Доказано, что такие лучи при непосредственном воздействии на циркулирующую кровь обладают противовоспалительным, антибактериальным, противовирусным эффектом, снижают остроту аллергических реакций, улучшают микроциркуляцию, восстанавливают реологические свойства крови, ускоряют репаративные процессы, которые легко переносятся больными. Благо, сама процедура довольно-таки проста: в локтевом изгибе прокалывают вену одноразовой иглой, соединенной с оптическим волноводом, и лучи лазера облучают оказавшиеся в непосредственной близости от световода эритроциты, лейкоциты, тромбоциты. Тем самым в них активизируется ферментный, энергетический потенциал, повышая их функциональные возможности. Мы апробировали данный метод на 39 пациентах с осложненной формой рожи и тяжелой степенью эндотоксемии. Длительность облучения составляла 20-30 минут, количество процедур индивидуально – от 6 до 12, ежедневно или через день. Стойкий положительный эффект наблюдали после 9-11 сеансов, который сохранялся в течение 6 - 7 месяцев. Если терапевтический эффект был ниже ожидаемого, то курс облучения повторяли через 2-3 месяца. Такое у нас имело место у 4 больных.

Мы строго следили и избегали пациентов, которым противопоказаны ВУФОК и ВЛОК: это лица, страдающие артериальной гипотонией, лихорадочным состоянием невыясненной этиологии, повышенной кровоточивостью, гипогликемией, тяжелым септическим состоянием и почечной недостаточностью.

**Гипербарическая оксигенация (ГБО).** В организме у практически здоровых людей кислород находится в химически связанном виде с гемоглобином – 19% об. и в плазме крови в растворенном виде – 0,3% об. При дыхательных расстройствах, в тяжелых метаболических нарушениях, обусловленных токсико-инфекционными процессами, сердечно-сосудистой патологией, анемиях показатели уровня кислорода значительно снижаются и возникает угроза гипоксии тканей и организма в целом. Подача увлажненного кислорода через катетер в полость носа повышает его концентрацию в циркулирующей крови лишь на 3-5%. А в условиях барокамеры давление можно поднять до 2 атм., и тем самым на по-

рядок повысить концентрацию кислорода в крови. 45 больным (мужчин – 17, женщин – 28) с гнойно-некротическими осложнениями, развившимися на фоне рожистого воспаления, мы проводили ГБО от 3 до 5 сеансов, продолжительностью по 45-60 минут. Эти пациенты страдали также преморбидным ожирением, тяжелым сепсисом, анемией – Нв 57-68 г/л, сатурация кислорода была 86-88%.

В результате интенсивной общей и местной терапии в сочетании с использованием физических факторов лечебного воздействия к концу второй недели состояние больных заметно улучшалось. У 43 (80%) выписанных больных опытной группы раны зажили первичным натяжением, против 29 (60,4%) контрольной группы.

Средние сроки стационарного лечения составили 16-18 суток у пациентов, которым применялись физические методы лечебного воздействия в комплексном лечении, и 20-24 сутки у остальных пациентов. Умерло 24 (20,1%) пациента, в том числе на 2-5 сутки после поступления при нарастающих явлениях синдрома полиорганной недостаточности, вследствие инфекционно-токсического шока или сердечно-сосудистой недостаточности (инфаркт миокарда, ТЭЛА) умерли 8 (8,2%) больных.

**Приводим один из клинических случаев.** Больной Дж., 67 лет, 9.09.18 г. заметил у себя обширное покраснение голени, пузырьки с серозно-геморрагическим содержимым, появилась высокая температура тела, общая слабость, сухость во рту. Связывал все это с полученной накануне в быту ссадиной бедра. 11.09.18г. госпитализирован в РЦИБ с диагнозом: рожистое воспаление левой голени буллезно-геморрагической формы. 18.09.18 г. из-за отсутствия эффекта лечения выписан, с рекомендацией обратиться в Республиканское отделение хирургической инфекции (ГКБ №1) г. Махачкалы.

В тот же день поступил к нам с жалобами на головные боли, боли в суставах и мышцах, плохой аппетит, повышенную потливость, нарастающую слабость, температуру 39-40<sup>0</sup>, заторможенность сознания, бледность и сухость покровов. Наблюдалась тошнота, рвота, умеренная спленомегалия. ЧДД – 23-26/мин, Ps – 110-126/мин, АД – 90-70.

Общий анализ крови (от 18.09.18 г.): Нв – 94 г/л, лейкоциты – 34,1x10<sup>9</sup>/л, эр. – 4,10x10<sup>12</sup>/л, НТС – 34,1%, PLT – 436x10<sup>9</sup>/л, лимф. – 11,5%, мон. – 0,6%, гран. – 87,9%, СОЭ – 45 мм/ч. Общий анализ мочи: уд. вес – 1012, белок – 0,066, лейкоц. – 1-2 в п/зр.

Биохимический анализ крови (от 19.09.18 г.): сахар – 5,5 ммоль/л, общ. белок – 53,8/л, билируб. – 44,4, креат. – 153 мкмоль/л, мочев. – 18,8 мкмоль/л, АЛТ – 85,1 МЕ/л, АСТ – 54,5 МЕ/л.

Коагулограмма (от 19.09.18 г.): ПТВ – 14,1, ПТИ – 79,1%, МНО – 1,190, АЧТВ – 32,0, ФВ – 10,1, FVG – 5,49 г/л. Прокальцитонин тест – 12,6 нг/мл, С-реактивный белок – 277 мг/л – эти показатели указывают на тяжелый бактериальный сепсис, с большим риском летального исхода, а также на необходимость экстренного хирургического вмешательства и замены антибиотиков.

Все приведенные клинические сдвиги укладываются в синдром Омбредана, выявляемый при тяжелой степени эндотоксикоза.

Местный статус при поступлении: выраженный отек левой нижней конечности, на внутренней поверхности левого бедра имеется сухой некроз кожи размерами 20х30 см с явлением перифокального воспаления и буллами с серозным компонентом. Кожа на переднебоковых поверхностях голени с охватом голеностопного сустава и тыла стопы также некротизирована. На ощупь конечность теплая.

ФЛГ: легкие и сердце в пределах нормы. 19.09.18 г. ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС – 72 уд./мин. Ангиографическое исследование: атеросклероз, окклюзия обеих ПБА, сегментарная окклюзия левой ЗБА, умеренное поражение МБА, ЗБА.

Клинический диагноз: рожистое воспаление левой нижней конечности, некротическая форма; обширная гнойно-некротическая рана левого бедра и голени; сепсис; эндотоксемия тяжелой степени. Сопутствующая патология: атеросклероз, окклюзия обеих ПБА, сегментарная окклюзия левой ЗБА, умеренное поражение МБА; гипертоническая болезнь 3 ст., риск 3, ИБС, стенокардия напряжения 3 ФК; состояние после ОНМК; хроническая анемия.

Бакпосев на флору и чувствительность к антибиотикам дал рост культуры *Proteus vulgaris*, чувствительный к ципрофлоксацину, гентамицину, офлоксацину, импенему.

Лечение начали с декомпрессии желудка и кишечника, катетеризации подключичной вены, ге-

модилиции и форсированного диуреза. Антибактериальная терапия: в/в ципрофлоксацин по 400 мг в растворе, 2 раза в день капельно, в течение 30 мин. Для усиления эффекта назначали: метронидазол, действующий бактерицидно как против аэробов, так и некластридиальных анаэробов; биостимуляторы: метилурацил, левамизол; десенсибилизаторы: тавегил, супрастин; комплекс поливитаминов +микроэлементов.

С целью полноценной детоксикации, наряду с растворами для разведения, связывания, выведения токсинов, метаболитов, активизации защитных ресурсов, организма, коррекции АД, ЦВД, ОЦК, улучшения микроциркуляции и тканевого обмена были включены в комплекс терапии три физических метода интракорпорального очищения крови. Итак, проведены 7 сеансов ВУФОК, длительностью 45-50 мин через день; 9 сеансов ВЛОК, с продолжительностью 30 мин, через день, 3 сеанса ГБО, продолжительностью 35 мин.

В течение трех недель больному проводили интенсивную общую и местную терапию, и как только состояние позволило, по решению консилиума врачей 12. 10. 18 г. произведена ампутация левой нижней конечности на уровне в/3 голени. Послеоперационный период протекал без особенностей, и больного перевели по договоренности в Ожоговый центр для пересадки аутокожи на рану бедра.



Рис. 6. Больной Дж. Некротическая форма рожи левого бедра до некрэтомии



Рис. 7. Больной Дж. Некротическая форма рожи левого бедра после некрэтомии



Рис. 8. Больной Дж. Некротическая форма рожи левого бедра после аутодермопластики



Рис. 9. Голень того же больного после некрэтомии на стадии подготовки к аутодермопластике

## Заключение

Таким образом, флегмонозно-некротические формы осложнений рожистого воспаления не так уж редки в хирургической практике. Трудность в их ранней диагностике – результат слабой информированности врачей первичного (амбулаторно-поликлинического) звена в здравоохранении. У всех тяжелых больных в клинической картине на первом месте – это классические симптомы эндотоксемии: высокая лихорадка с ознобом, тошнота, рвота, тахикардия, тахипноэ, психические расстройства. Тяжесть заболевания при поступлении коррелируется с длительностью самолечения в домашних условиях или в непрофильных отделениях стационаров.

Основным методом лечения деструктивных форм рожистого воспаления является хирургический в сочетании с антибактериальным и детоксикационным. Отложить операцию в надежде на ограничение гнойно-некротических участков – ошибочно. Нередко случается обратный эффект – распространение патологических процессов на фоне прогрессирующей интоксикации может привести к синдрому полиорганной недостаточности. Комплексное лечение с использованием ВУФОК, ВЛОК и ГБО способствует благоприятному исходу заболевания при тяжелом и обширном поражении конечности гнойно-некротической формой рожистого воспаления.

## Литература

1. Бражник Е. А., Остроушко А. П. Рожистое воспаление в хирургической практике // Журнал «Научное обозрение. Медицинские науки». 2016. № 4. С. 14-17.
2. Глазьева С. А. Роль микробного фактора в течении осложненных форм рожистого воспаления: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Оренбург, 2008. 21 с.
3. Глухов А. А. Современный подход к комплексному лечению рожистого воспаления // Фундаментальные исследования. 2014. № 10-2. С. 411-415.
4. Климук С. А. Микрофлора гнойно-деструктивных очагов при хирургических формах рожистого воспаления // Хирургия, Восточная Европа. 2014. Т. 9. С. 29-36.
5. Королев М. П. Комплексное лечение больных с осложненными формами рожи // Вестник хирургии. 2000. Т. 159, № 4. С. 64-68.
6. Липатов К. В., Канорский И. Д., Емельянов А. Ю. Флегмонозно-некротическая рожа // Хирургия. 2003. № 9. С. 41-43.
7. Маржохова А. Р. Показатели синдрома интоксикации у больных рожей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2015.
8. Сафаров С. Ю., Алиев М. А. Наш опыт лечения неосложненных форм рожистого воспаления на фоне сахарного диабета // Сборник трудов XVI съезда хирургов Дагестана. Махачкала, 2006. С. 246-247.
9. Сафаров С. Ю., Алиев М. А., Амирханов А. А., Рабаданова С. Р., Гереева З. К. Обширная анаэробная неклостридиальная флегмона туловища и левой верхней конечности, осложненная сепсисом // Вестник ДГМА. Махачкала, 2018. № 4 (29). С. 46-49.
10. Фролов А. П. Этиопатогенетические особенности развития некротической рожи, её прогнозирования и принцип комплексного лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2003. 23 с.
11. Хасанов А. Г., Шайбаков Д. Г. Клинико-морфологические особенности некротической формы

рожистого воспаления // Медицинский вестник Башкортостана. 2014. Т. 9, № 5. С. 64-67.

## References

1. Brazhnik Ye. A., Ostroushko A. P. Rozhistoye vospaleniye v khirurgicheskoy praktike [Erysipelas in surgical practice] // Zhurnal «Nauchnoye obozreniye. Meditsinskiye nauki». 2016. № 4. С. 14-17.
2. Glaz'yeva S. A. Rol' mikrobnogo faktora v techenii oslozhnennykh form rozhistogo vospaleniya [The role of microbial factor during complicated forms of erysipelas]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Orenburg, 2008. 21 s.
3. Glukhov A. A. Sovremennyy podkhod k kompleksnomu lecheniyu rozhistogo vospaleniya [Modern approach to the complex treatment of erysipelas] // Fundamental'nyye issledovaniya. 2014. № 10-2. S. 411-415.
4. Klimuk S. A. Mikroflora gnoyno-destruktivnykh ochagov pri khirurgicheskikh formakh rozhistogo vospaleniya [Microflora of purulent-destructive foci in surgical forms of erysipelas] // Khirurgiya, Vostochnaya Yevropa. 2014. T. 9. S. 29-36.
5. Korolev M. P. Kompleksnoye lecheniye bol'nykh s oslozhnennymi formami rozhi [Microflora of purulent-destructive foci in surgical forms of erysipelas] // Vestnik khirurgii. 2000. T. 159, № 4. S. 64-68.
6. Lipatov K. V., Kanorskiy I. D., Yemel'yanov A. Yu. Flegmonozno-nekroticheskaya rozha [Phlegmonous-necrotic erysipelas] // Khirurgiya. 2003. № 9. S. 41-43.
7. Marzhokhova A. R. Pokazateli sindroma intoksikatsii u bol'nykh rozhey [Indicators of intoxication syndrome in patients with erysipelas]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moskva, 2015.
8. Safarov S. Yu., Aliyev M. A. Nash opyt lecheniya ne-oslozhnennykh form rozhistogo vospaleniya na fone sakharnogo diabeta [Our experience in the treatment of uncomplicated forms of erysipelas against the background of diabetes mellitus] // Sbornik trudov XVI s"yezda khirurgov Dagestana. Makhachkala, 2006. S. 246-247.
9. Safarov S. Yu., Aliyev M. A., Amirkhanov A. A., Rabadanova S. R., Gereeva Z. K. Obshirnaya anaerob-naya neklotridial'naya flegmona tulovishcha i levoy verkhney konchnosti, oslozhnennaya sepsisom [Extensive anaerobic non-clostridial phlegmon of the trunk and left upper extremity, complicated by sepsis] // Vestnik DGMA. Makhachkala, 2018. № 4 (29). S.46-49.
10. Frolov A. P. Etiopatogeneticheskiye osobennosti razvitiya nekroticheskoy rozhi, yeyo prognizirovaniya i printsip kompleksnogo lecheniya [Our experience in the treatment of uncomplicated forms of erysipelas against the background of diabetes mellitus]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Irkutsk, 2003. 23 s.
11. Khasanov A. G., Shaybakov D. G. Kliniko-morfologicheskkiye osobennosti nekroticheskoy formy rozhi-stogo vospaleniya [Clinical and morphological features of the necrotic form of erysipelas] // Meditsinskiy vestnik Bashkortostana. 2014. T. 9, № 5. S. 64-67.

## Сведения о соавторах:

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

E-mail: [mfar2002@mail.ru](mailto:mfar2002@mail.ru)

Тел.: 8 928 982 69 95

**Сулейманов Шарип Алиевич** – заведующий Республиканским отделением хирургической инфекции ГБУ РД «Городская клиническая больница».

Адрес: Махачкала, ул. Лаптиева, д. 55.

Тел.: 8 928 505 92 29

*Шугаибова Кахрибат Гусейновна* – врач-токсиколог ГБУ РД «Городская клиническая больница», главный специалист МЗ РД по токсикологии

Адрес: Махачкала, ул. Лаптиева, д. 55.

E-mail: [k.zakirovnagkb1@mail.ru](mailto:k.zakirovnagkb1@mail.ru)

Тел.: 8 928 539 17 56

*Рабаданова Сапият Рабадановна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней педиатрического, стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

E-mail: [dgmatrud@mail.ru](mailto:dgmatrud@mail.ru)

Тел.: 89288300925

*Гереева Залина Камильевна* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургических болезней педиатрического, стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

E-mail: [sultanat89@mail.ru](mailto:sultanat89@mail.ru)

Тел.: 89285438181

*Свелиманов Зулькарнай Алиевич* – ассистент кафедры хирургических болезней педиатрического, стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

E-mail: [zulkarnay.svelimanov@gmail.com](mailto:zulkarnay.svelimanov@gmail.com)

Тел.: 89887794452

УДК 616.14-002-056.7-02:618.7-085

**Влияние генетических тромбофилий на течение и исходы беременности и способы их коррекции****М.М. Мухтарова, З.А. Абушева**

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

**Резюме**

Целью исследования явилось определение клинического значения выявления генетической тромбофилии, оценка риска развития гестационных и перинатальных осложнений, а также адекватность и необходимость применения низкомолекулярных гепаринов. Проведено молекулярно-генетическое исследование 70 пациенток с акушерскими осложнениями (основная группа) и 30 – без репродуктивных потерь (контрольная группа). В результате исследования была выявлена высокая частота встречаемости полиморфизмов генов F2 (20210 G/A), F7/1076 G>A, FGB-фибриноген, PAI-1 (5G/4G -675), ITGA2-a2/807 C>T в основной группе исследуемых у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом. Это позволяет предположить, что у данных пациенток увеличивается риск развития акушерских осложнений в большей степени по сравнению с контрольной группой. Генетически обусловленная тромбофилия является основным фактором риска развития акушерских и перинатальных осложнений у беременных женщин, что подтверждает целесообразность обследования женщин данной популяции на наличие наследственных тромбофилий. Выявление наследственных форм тромбофилии позволяет определить дальнейшую тактику лечения, направленную на снижение показателей репродуктивных потерь и осложнений беременности.

**Ключевые слова:** генетическая тромбофилия, беременность, акушерские и тромботические осложнения, низкомолекулярные гепарины, полиморфизмы генов.

**Influence of genetic thrombophilias on the course and outcomes of pregnancy and methods of their correction****M.M. Mukhtarova, Z.A. Abusheva**

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

**Summary**

The aim of the study was to determine the clinical significance of detecting genetic thrombophilia, assess the risk of developing gestational and perinatal complications, as well as the adequacy and necessity of using low molecular weight heparins. A molecular genetic study was carried out in 70 patients with obstetric complications (main group) and 30 patients without reproductive losses (control group). The study revealed a high frequency of gene polymorphisms F2 (20210 G/A), F7 / 1076 G>A, FGB-fibrinogen, PAI-1 (5G / 4G -675), ITGA2-a2 / 807 C> T in the main group studied in patients with a burdened obstetric history. This suggests that these patients have an increased risk of obstetric complications to a greater extent than the control group. Genetically determined thrombophilia is the main risk factor for the development of obstetric and perinatal complications in pregnant women, which confirms the feasibility of examining women in this population for hereditary thrombophilia. Identification of hereditary forms of thrombophilia makes it possible to determine further treatment tactics aimed at reducing the rates of reproductive losses and complications of pregnancy.

**Key words:** genetic thrombophilia, pregnancy, obstetric and thrombotic complications, low molecular weight heparins, gene polymorphisms.

**Введение**

Беременность является тромбофилическим состоянием, при котором активация внутрисосудистого тромбогенеза происходит вследствие перестройки свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем организма, направленной к уменьшению кровопотери в родах [2]. Физиологическая перестройка гемостаза обусловлена повышением уровня фибриногена (гиперфибриногенемия), факторов свертывания (II, V, VII, VIII, IX,

X, XI, XII, фактора фон Виллебранда) в сочетании с уровнем факторов угнетения фибринолиза, появлением резистентности к активированному протеину С, а также снижением активности антикоагулянтной системы, уровня протеина S вследствие уменьшения общего количества протеина под воздействием эстрогенов [4]. При физиологической беременности также отмечаются изменения в системе фибринолиза: увеличивается уровень PAI-1, плацентой начинается синтезироваться PAI-2. Во время родов наблюдается повышенное потребление факторов коагуляции, тромбоцитов, фибриногена [6] (рисунок).

Следовательно, даже при физиологическом течении беременности повышается риск венозных тромбозов за счет перечисленных изменений в системе гемостаза, а также увеличения объема циркулирующей крови, венозной атонии, сдавления беременной маткой нижней полой вены и подвздошных вен, тенденции к стазу в результате гор-

**Для корреспонденции:**

Мухтарова Мадина Мухтаровна – преподаватель ФГБОУ ВО МК ДГМУ, аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

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

E-mail: [madina.muxtarova.87@mail.ru](mailto:madina.muxtarova.87@mail.ru)

Тел.: 8964 009 87 33

Статья поступила 4.05.2021 г., принята к печати 11.08.2021 г.

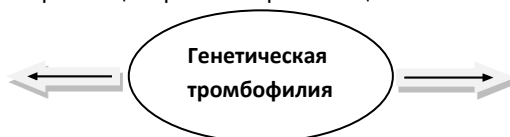


мональных изменений, что является главной причиной смертности женщин во время беременности, родов [3]. Нормализация параметров системы ге-

мостаза происходит в течение 4-6 недель после родов [1, 8].

1. Повышение уровня фибриногена (гиперфибриногенемия) и факторов свертывания (II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, фактора фон Виллебранда).
2. Повышение резистентности к активированному протеину С.
3. Повышение уровня факторов угнетения фибринолиза и уменьшение активности антикоагулянтной системы.
4. Снижение уровня протеина S, вследствие уменьшения общего количества протеина под воздействием эстрогенов, повышение ТФ.
5. Изменения в системе фибринолиза.
6. Увеличивается уровень PAI-1, плацентой начинается синтезироваться PAI-2, снижение t-PA.
7. Повышение потребления факторов коагуляции, тромбоцитов, фибриногена.
8. Циркуляция эндотелиальных и тромбоцитарных микрочастиц.

Невынашивание беременности  
Преэклампсия  
Неудачи ЭКО ПОНРП  
Тромбоэмболии  
Преждевременные роды



Тромбозы  
Антенатальная гибель плода  
ФПН, гипоксия плода  
СЗРП

**Рисунок.** Механизмы гиперкоагуляции во время беременности

Материнская смертность, связанная с венозно-тромбоэмболическими осложнениями (ВТО), составляет около 10% от всей материнской смертности в развитых странах. Частота тромбоэмболических осложнений во время беременности составляет 2-7 на 1000 родов, что в 5-6 раз больше, чем в общей популяции [5, 8].

Наследственные (генетические) тромбофилии усугубляют физиологическую гиперкоагуляцию, являются причиной тромбоэмболических состояний [11]. Также они связаны с повышенным риском различных осложнений беременности, создавая реальную угрозу жизни, здоровью матери и плода, предопределяя рост материнской и перинатальной смертности [7]. По последним данным, в структуре причин акушерских осложнений тромбофилии составляют от 45 до 75% [8]. Проблема является достаточно актуальной в связи с очень высокой частотой генетических и приобретенных тромбофилий в общей популяции, которая, по современным данным, достигает около 20% [9].

**Цель исследования:** определение клинического значения выявления генетической тромбофилии, оценка риска развития гестационных и перинатальных осложнений при ведении беременности, родов и послеродового периода.

### Материал и методы

Исследование проводилось на базе ГБУ РД Махачкалинский родильный дом №2 Махачкалы. В нем принимали участие 100 беременных женщин с отягощенным акушерским анамнезом, у которых производился забор крови. Первая группа состояла из 70 женщин и составляла основную группу. Контрольная группа включала 30 соматически здоровых беременных с физиологическим течением гестационного процесса. Средний возраст исследуемых пациенток составил 33,5±5,2 лет.

Критериями для включения пациенток в

первую группу исследований были наличие в анамнезе одного или более самопроизвольных выкидышей на сроке 10 недель и более (включая неразвивающуюся беременность), наличие преэклампсии, плацентарной недостаточности, гипоксии плода, преждевременных родов, синдрома задержки развития плода. Личный и семейный тромбофилитический анамнез был отягощен. Отмечались случаи тромбозов глубоких вен нижних конечностей в послеродовом периоде, тромбозы и тромбоэмболии в магистральных артериях в анамнезе у родственников 1 степени родства с диагностированной наследственной тромбофилией, а также случаи преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, антенатальной гибели плода.

Для второй группы женщин критериями включения были отсутствие репродуктивных потерь, наличие в анамнезе нормально протекавшей беременности.

Диагностика тромбофилии начиналась с подробного сбора акушерско-гинекологического анамнеза, данных клинико-лабораторного, инструментального методов исследования. При сборе анамнеза особое внимание уделялось наличию тромботических осложнений и особенностям репродуктивной функции у пациенток. Уточнялся тромботический анамнез также у ближайших родственников первого поколения и двоюродных родственников.

Для определения генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития тромбоэмболий, использовался набор реагентов «КардиоГенетикаТромбофилия» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени.

У беременных были исследованы 10 генов наследственной тромбофилии, ассоциированных с риском развития тромбоэмболических осложнений: F2 (20210 G/A); FVLeiden-F5 (1691 G/A); F7/1076 G>A; F13A1/103 G>T; FGB-фибриноген (G (-455) A);



метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR (677C/T); MTHF:A1298C (Glu429Ala); ингибитора активатора фибриногена PAI-1(SERPINE 5G/4G - 675); ITGA2-a2/807 C>T; ITGB-b3/1565 T>C.

Выявление генетически обусловленных форм тромбофилии выполнялось методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции (AP-PCR) с помощью наборов GenePakFactor-LeidenPCRtest и GenePakProthrombinPCRtest (Россия) и комплекта реагентов «КардиоГенетикаТромбофилия». В дальнейшем была проведена электрофоретическая детекция, которая заключалась в определении полиморфизмов всех исследуемых генов. Для определения генетических полиморфизмов, ассоциированных с нарушениями фолатного цикла, использовался комплект реагентов «Генетика метаболизма фолатов». Преимуществами использования данного комплекта являются высокая скорость, чувствительность, автоматическая выдача результатов, технологичность.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программы BioStat (версия 5.9.8.5). Качественные признаки описывались с помощью абсолютных и относительных (%) показателей. Достоверность различий между группами определялась методом Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия на уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Согласно данным репродуктивного анамнеза, у 64,3% пациенток основной группы в анамнезе были выкидыши (45 женщин из 70). Ранние потери беременности имели место в 44,3% (до 12 недель), выкидыши после 12 недель беременности отмечались у 20%.

У 11,2% обследованных женщин в анамнезе была антенатальная гибель плода (потери во II и III триместрах), среди них у 4,2% отмечались ранние выкидыши, у 7% – поздние на сроках 30, 34, 36 недель, обусловленные декомпенсацией хронической плацентарной недостаточности.

У 7,1% пациенток отмечали неразвивающуюся беременность в анамнезе до 10 недель, 12,9% имели в анамнезе искусственные аборты. У 5,7% с поздними выкидышами в анамнезе одна из беременностей закончилась преждевременными родами с неонатальной гибелью и пороком развития плода.

Вторичное бесплодие, наступившее после предшествующих своевременных родов, отмечалось у 7 женщин (10%).

Тромбофлебиты поверхностных и тромбозы глубоких вен нижних конечностей имели место в 28,6% случаев (20 из 70), которые проявлялись повышением температуры, болью в ногах, отеком конечности и появлением красных полос на коже. Хронической венозной недостаточностью страдали 34 (48,6%) женщины. У 16 (22,8%) женщин в анамнезе у родственников первой линии родства имели место тромбоэмболические осложнения (тромбозы сосудов нижних конечностей и тромбоэмболии легочной артерии, инфаркт в молодом

возрасте, инсульты). Отягощенная наследственность по артериальной гипертензии у родственников первой и второй степени родства обнаружена у 22(31,4%) женщин.

Беременность была осложнена преэклампсией у 39 (55,7%) женщин, а преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – у 15 (21,4%) женщин.

Осложнение беременности в виде плацентарной недостаточности, гипоксии плода отмечалось у 29 (41,4%) пациенток.

Экстрагенитальная патология встречалась у 28 (40%) женщин. С высокой частотой в исследуемой группе экстрагенитальной патологии наблюдались анемия – 23,3%, вегетососудистая дистония по гипертоническому типу – в 10,2%, пороки сердца – в 5%, заболевания желудочно-кишечного тракта – в 9,2%, воспалительные заболевания органов малого таза – в 20% случаев.

Среди гинекологических заболеваний у 14 (20%) женщин основной группы был диагностирован синдром поликистозных яичников, хронический сальпингоофорит в стадии ремиссии – у 11 (15,7%) женщин. Лапароскопические операции, выполненные с диагностической и лечебной целью по поводу эндометриоза и опухолевидных образований яичников, были в анамнезе у 12 (17,1%) женщин. Менархе варьировало в возрасте от 13 до 15,5 лет: в основном, наблюдался нормальный менструальный цикл, за исключением 5 (16,6%) пациенток из второй контрольной группы, у которых имелась седловидная форма матки и наблюдалась альгоменорея, олиго- и дисменорея.

Структура репродуктивных потерь у обследованных пациенток представлена в таблице 1.

Распространенность различных форм полиморфизмов генов у пациенток обследуемых групп представлена в таблице 2.

Как видно из данных таблицы 1, в первой группе из 70 женщин у 14 (20%) была выявлена мутация гена фактора F2 (протромбин КФ II). Из их числа у 9 была гетеро- и у 5 женщин – гомозиготная мутация F2(A20210A). В контрольной группе мутация гена была выявлена у 2 женщин в гетерозиготном варианте (G20210A).

Частота выявления мутации гена FBG-фибриноген (G (-455)G)- β цепь в основной группе составила 29 (41,4%) (гетерозиготная форма – 19 (27,1%), гомозиготная форма – 10 (14,3%), в контрольной группе – 3 (10%) (гетерозиготная – 3 (10%) и гомозиготная – 0) ( $p < 0,05$ ).

Полиморфизм FVLeiden (1691 G/A) был выявлен в основной группе у 27 женщин, что составило 38,6% (гетерозиготная форма – у 21,4%, гомозиготная форма – у 17,1%), в контрольной группе – у 5 (16,7%) женщин (гетерозиготная – у 13,3%, гомозиготная – у 3,3%) ( $p > 0,05$ ).

Полиморфизм F7/10976 G>A в основной группе составил 8,6%, в контрольной группе – 3,3% (в обеих группах преимущественно в гетерозиготной форме), полиморфизм F13A1/103 G>T – 27,1% и 10% соответственно, дефекты в генах MTHFR (677C/T) – 28,6% и 11,4%.

Таблица 1

## Структура репродуктивных потерь у пациенток двух обследуемых групп

№	Репродуктивные потери в анамнезе					p
		Абс. ч. (n=70)	%	Абс. ч. (n=30)	%	
1	Первичное привычное невынашивание	45	64,3	1	3,3	0,0041
2	Неразвивающаяся беременность (до 10 недель беременности)	5	6,7	3	10	0,1483
3	Ранние потери беременности (до 12 недель)	31	44,3	2	6,7	0,0265
4	Поздние выкидыши (после 12 недель)	14	20,0	1	3,3	0,0417
5	Аntenатальная гибель плода	8	11,2	-	-	
6	Вторичное бесплодие	7	10,0	1	3,3	0,0624
7	Преждевременные роды с неонатальной гибелью	4	5,7	-	-	
8	Искусственные аборты	9	12,9	3	10	0,0739
9	Тромбозы и тромбоэмболии глубоких и поверхностных вен нижних конечностей	26	37,1	-	-	
10	Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	15	21,4	-	-	
11	Преэклампсия	39	55,7	1	3,3	0,0037
12	Плацентарная недостаточность, гипоксия плода	29	41,4	3	10	0,0043
13	Экстрагенитальная патология	28	40,0	6	20	0,0512
14	Гинекологические заболевания	14	20,0	2	6,7	0,0640

p – достоверность разницы между основной и контрольными группами.

Таблица 2

## Частота выявления генетической тромбофилии у пациенток

Структура тромбофилии	Пациентки с гестационными осложнениями (n=70)			Физиологическая беременность (n=30)		
	Общее (абс.ч., %)	Гом. (абс.ч., %)	Гет. (абс.ч., %)	Общее (абс.ч., %)	Гом. (абс.ч., %)	Гет. (абс.ч., %)
F2 (20210 G/A) протромбин КФ II	14(20%)	5(7,1%)	9(12,9%)	2(6,7%)	0	2(6,7%)
FBG-фибриноген (G (-455) A)- β цепь	29 (41,4%)	10(14,3%)	19(27,1%)	3(10%)	-	3(10%)
V Leiden-F5 (1691 G/A)	27 (38,6%)	12(17,1%)	15(21,4%)	5(16,7%)	1 (3,3%)	4(13,3%)
F7/10976_G>A (проконвертин КФVVII)	6(8,6%)	4(5,7%)	2(2,9%)	1(3%)	-	1(3,3%)
F13A1/103 G>T (фибриноза, КФ XIII)	19 (27,1%)	7(10%)	12(17,1%)	3(10%)	1(3,3%)	2(6,7%)
MTHFR (677C/T)	20 (28,6%)	8(11,4%)	12(17,1%)	6(20%)	1(3,3%)	5(16,7%)
PAI-1(SERPINE 5G/4G675)	33 (47,1%)	12 (17,1%)	21(30%)	4(13,3%)	34 -	4(13,3%)
ITGA2-a2/807 C>T	25 (35,7%)	7(10%)	18(25,7%)	7(23,3%)	2 (6,7%)	5 (16,7%)
ITGB-b3/1565 T>C	22(31,4%)	5(7,1%)	17(24,3%)	3 (13,3%)	1(3,3%)	3(10%)
Мультигенные ассоциации	48 (68,6%)	-	-	10(33,3%)	-	-

Тромбогенные полиморфные варианты гена PAI-1(SERPINE 5G/4G-675) выявлены у 33 женщин первой группы (47,1%) и у 4 (13,3%) женщин второй группы (p<0,05). Чаще всего встречаются гетерозиготные полиморфные варианты гена PAI-1 (675 4G/5G) у 21 (30%) матери (гомозиготный вариант 4G/4G – у 12 или 17,1%). Полиморфизм PAI-1 гомозиготный 675 4G/4G и гетерозиготный 675 4G/5G в контрольной группе составил 0 и 13,3% соответственно.

Имеются также полиморфизмы генов ITGA2-a2/807 C>T и ITGB-b3 /1565 T>C соответственно у 25 (35,7%) и у 22 (31,4%) женщин основной группы. Во второй контрольной группе частота полиморфизмов этих генов составила 23,3% (p>0,05) и 13,3% (p>0,05) соответственно. Гетерозиготное носительство генов преобладало над гомозиготным (C/T> T/T).

Комбинированная (мультигенная) форма тромбофилии установлена у 48 (68,6%) из 70 жен-

щин основной группы. Сочетание двух мутаций обнаружено у 33(47,1%) женщин, сочетание трех мутаций – у 15(21,4%). В контрольной группе мультигенные ассоциации были обнаружены у 10 женщин, что составило 33,3% (n=30) (p<0,05). В группе ранних выкидышей 44,5%, в группе поздних выкидышей – 60,6%, в группе ранних преембриональных потерь – 25,3%.

Самыми частыми формами тромбофилии в основной группе были гетерозиготная форма полиморфизма PAI-1 (p<0,005), а также гетерозиготная форма полиморфизма фибриногена (p<0,05).

Высоким оказался процент мультигенных форм тромбофилии у обследованных пациенток первой группы. Он составил 68,6%.

У пациенток с ранними выкидышами наиболее распространенной формой тромбофилии оказался FBG-фибриноген (G (-455) A)- β цепь, MTHF:A1298C (Glu429Ala), ITGA2-a2/807 C>T, а с поздними выкидышами чаще выявлялись генетические формы тромбофилии-F2 (20210 G/A) протромбин, FVLeiden-F5 (1691 G/A), PAI-1(SERPINE 5G/4G -675).

Среди пациенток с тромботическими осложнениями в анамнезе у 10 имела место гомозиготная мутация FVLeiden в сочетании с гетерозиготной формой MTHFRС677Т, у 5 – мультигенная тромбофилия и у 3 – сочетание F13A1/103 G>T (фибриногена, КФ XIII)и ITGB-b3/1565 T>C.

С целью профилактики осложнений проводилась соответствующая медикаментозная терапия, согласно клиническим рекомендациям. Аспирин назначался в зависимости от агрегационной активности тромбоцитов, циркуляции полиморфизмов тромбоцитарных рецепторов в мини-дозах 75 мг в сутки. Из низкомолекулярных гепаринов в большинстве случаев использовался препарат, рекомендуемый в клиническом протоколе, клексан в разных дозах, в зависимости от показателей гемостазиограммы. Дозы низкомолекулярных гепаринов корректировались в зависимости от вида генных мутаций, анализа агрегационной активности тромбоцитов, который проводился один раз в 2-3 недели, а при необходимости еще чаще, и веса женщины. В большинстве случаев использовался фраксипарин, реже – клексан и фрагмин, который вводился 1-2 раза в сутки подкожно в непрерывном режиме в течение всей беременности. За сутки до родов или операции кесарева сечения препараты отменялись во избежание геморрагических осложнений. Через 8-10 часов после родов или операции терапия была продолжена в течение 10-14 дней послеродового или послеоперационного периода с дальнейшей оценкой состояния гемостаза.

Противопоказанием к применению низкомолекулярных гепаринов во время беременности являлось наличие кровянистых выделений из половых путей, тромбоцитопения на 5-7 день применения препарата.

### Заключение

В ходе проведенного исследования было установлено, что генетически обусловленная

тромбофилия является основным фактором риска развития акушерских и перинатальных осложнений у беременных женщин, что подтверждает целесообразность обследования женщин данной популяции на наличие наследственных тромбофилий: F2 (20210 G/A);FVLeiden-F5 (1691 G/A);F7/1076 G>A; F13A1/103 G>T; FGB-фибриноген (G (-455) A); метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR (677C/T);MTHF:A1298C (Glu429Ala); ингибитора активатора фибриногена PAI-1(SERPINE 5G/4G -675); ITGA2-a2/807 C>T; ITGB-b3/1565 T>C.

Согласно полученным данным, гомозиготная мутация FBG(A (-455)A), F5 (1691A/A), F2 (A20210A) является высоким фактором риска репродуктивных потерь и гестационных осложнений, что снижает качество жизни женщины и требует проведения противотромботической терапии и пожизненного гемостазиологического мониторинга.

Выявление генетической тромбофилии у пациенток с тромботическими осложнениями в анамнезе имеет стратегическое значение для проведения успешной профилактики повторных тромбозов во время гестационного процесса и предотвращения повторных репродуктивных потерь у пациенток с невынашиванием беременности в анамнезе. Для этого необходимо проводить обследование на носительство полиморфизмов генов свертывающей системы и фолатного цикла. Выявление носительства мутантных аллелей у пациенток может диагностировать причину предыдущих неудач, адекватно подобрать терапию и реализовать репродуктивную функцию для женщины.

Открытие генетических форм тромбофилии, изучение их роли в патогенезе тромбозов, разработка эффективной терапии и профилактики венозных тромбозов позволяют говорить о том, что тромбозоболоческие осложнения являются предотвратимыми причинами материнской смертности. Благодаря своевременной диагностике генетических мутаций и полиморфизмов наследственной тромбофилии (до беременности), правильной прегравидарной подготовке и соответствующей тактике ведения беременности с использованием антиагрегантной и (или) антикоагулянтной терапии, возможно получить хорошие результаты, снизив показатели репродуктивных потерь и осложнений беременности.

### Литература

1. Акиншина С.В., Бицадзе В.О., Гадаева З.К., Макацария А.Д. Значение тромботической микроангиопатии в патогенезе акушерских осложнений // Акушерство, гинекология и репродукция. 2015. Т. 9, № 2. С. 62-71.
2. Буштырева И.О., Кузнецова Н.Б., Ковалева А.В., Барнинова В.В., Сундеева А. Г. Распространенность тромбофилитических полиморфизмов у женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе // Акушерство, гинекология и репродукция. 2015. Т. 9 (2). С. 13–18.
3. Войцеховский В. В. Вторичная профилактика тромбообразования у больных наследственной гематогенной тромбофилией // Дальневосточный медицинский журнал. 2017. № 4. С.14-17.

4. Галайко М.В., Рыбина О.В., Литвиненко М.С., Климов Ю.В., Альтшулер Б. Ю., Губкин А. В. Тромбофилия и беременность // Клиническая онкогематология. 2017. Т. 10(3). С. 409–422.
5. Майлян Э. А., Майлян Д. Э. Основы молекулярной генетики и генетические факторы риска заболеваний // Медицинский вестник Юга России. 2016. № 1. С. 33-40.
6. Макацария А. Д., Акиншина С.В. Тромбозы редкой локализации и тромбофилия // Акушерство, гинекология и репродукция. 2017. Т.8, № 2. С. 97–111.
7. Макацария А. Д., Бицадзе В. О., Смирнова Л. М., Акиншина С. В., Баймурадова С. М. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: руководство для врачей. Москва: ООО «Медицинское информационное агенство», 2015. 1056 с.
8. Момот А. П., Семенова Н. А., Белозеров Д. Е., Трухина Д. А., Кудинова И. Ю. Динамика гемостатических параметров при физиологической беременности и после родов // J. Hematol Blood Transfus Disord. 2016, № 3. С. 15.
9. Нестерова Э. А. Оценка роли родительско-плодовой тромбофилии в формировании суб - и декомпенсированной плацентарной недостаточности: автореф. дис. ... канд. мед.наук. Челябинск, 2017. 22 с.
10. Павлова Т. В., Воронова И. Л., Соснова Ю. Г. Наследственные тромбофилии и беременность // Тольяттинский медицинский консилиум. 2017. № 1-2. С. 57-62.
11. Савицкая В. М., Ниделько А. А. Роль наследственной тромбофилии в невынашивании беременности // Альманах молодой науки. 2016. № 4. С. 16-20.

## References

1. Akin'shina S.V., Bitsadze V.O., Gadayeva Z.K., Makatsariya A.D. Znachenije tromboticheskoy mikroangiopatii v patogeneze akusherskikh oslozhneniy [The importance of thrombotic microangiopathy in the pathogenesis of obstetric complications] // Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya. 2015. Т. 9, № 2. S. 62-71.
2. Bushtyeva I.O., Kuznetsova N.B., Kovaleva A.V., Barinova V.V., Sundeyeva A. G. Rasprostranennost' trombofilicheskikh polimorfizmov u zhenshchin s privychnym nevnashivaniyem beremennosti v anamneze . [Prevalence of thrombophilic polymorphisms in women with a history of habitual pregnancy failure] // Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya. 2015. Т. 9 (2). S. 13–18.
3. Voytsekhovskiy V. V. Vtorichnaya profilaktika tromboobrazovaniya u bol'nykh nasledstvennoy gematogennoy trombofiliiyey [Secondary prevention of thrombosis in patients with hereditary hematomogenous thrombophilia] // Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal. 2017. № 4. S.14-17.
4. Galayko M.V., Rybina O.V., Litvinenko M.S., Klimov Yu.V., Al'tshuler B. Yu., Gubkin A. V. Trombofiliya i beremennost' [Thrombophilia and pregnancy] // Klinicheskaya onkogematologiya. 2017. Т. 10(3). S. 409–422.
5. Maylyan E. A., Maylyan D. E. Osnovy molekulyarnoy genetiki i geneticheskiye faktory riska zabolevaniy [Fundamentals of molecular genetics and genetic risk factors for diseases] // Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii. 2016. № 1. S. 33-40.
6. Makatsariya A. D., Akin'shina S.V. Trombozy redkoy lokalizatsii i trombofiliya [Thrombosis of rare localization and thrombophilia] // Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya. 2017. Т.8, № 2. S. 97–111.
7. Makatsariya A. D., Bitsadze V. O., Smirnova L. M., Akin'shina S. V., Baymuradova S. M. Trombogemorragicheskiye oslozhneniya v akushersko-ginekologicheskoy praktike: rukovodstvo dlya vrachey [Thrombohemorrhagic complications in obstetric and gynecological practice: a guide for doctors]. Moskva: ООО «Meditsinskoye informatsionnoye agenstvo», 2015. 1056 s.
8. Momot A. P., Semenova N. A., Belozеров D. Ye., Trukhina D. A., Kudinova I. Yu. Dinamika gemostati-cheskikh parametrov pri fiziologicheskoy beremennosti i posle rodov [The Dynamics of the hemostatic Parameters in Physiological Pregnancy and After Delivery,] // J. Hematol Blood Transfus Disord. 2016, № 3. S. 15.
9. Nesterova E. A. Otsenka roli roditel'skoplodovoy trombofilii v formirovaniy sub - i dekompensirovannoy platsentarnoy nedostatochnosti [Evaluation of the role of parent-fetal thrombophilia in the formation of sub - and decompensated placental insufficiency:]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Chelyabinsk, 2017. 22 s.
10. Pavlova T. V., Voronova I. L., Sosnova Yu. G. Nasledstvennyye trombofilii i beremennost' [Hereditary thrombophilias and pregnancy] // Tol'yattinskiy meditsinskiy konsilium. 2017. № 1-2. S. 57-62.
11. Savitskaya V. M., Nidel'ko A. A. Rol' nasledstvennoy trombofilii v nevnashivaniy beremennosti [The role of hereditary thrombophilia in miscarriage]. Almanakh molodoi nauki. 2016. № 4. S. 16-20.

## Сведения о соавторе:

Абусуева Зухра Абусуевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.  
 Адрес: 367000, Республика Дагестан, Махачкала, пл. Ленина, 1.  
 E-mail: zuhraabusueva@mail.ru  
 Телефон: 8 (988) 2915134

УДК 616-089.5-06:616.73-08

**Мониторинг нейромышечного блока при ингаляционной и тотальной внутривенной анестезии: есть ли разница в результатах?****Г.Г. Бестаев**

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

**Резюме**

Известно, что на уровень расслабления скелетных мышц способны влиять отнюдь не только миорелаксанты, но и ингаляционные анестетики. В какой мере мы можем организовать безопасность пациента при подавлении мышечного тонуса различного генеза, сколь реален мониторинг различных видов нейромышечного блока? Целью исследования явилась оценка глубины нейромышечного блока при различных видах анестезии с использованием акцелеромиографического метода. В исследование включено 80 пациентов, которым проводились плановые лапароскопические холецистэктомии с оценкой по шкале ASA-II. Пациенты, в зависимости от вида анестезии, разделены на две группы: в первой группе (n=40) проводили тотальную внутривенную анестезию с использованием пропофола. Во второй группе (n=40) применяли ингаляционный анестетик севофлуран. Всем пациентам для оценки нейромышечной проводимости применялся метод акцелеромиографии с использованием монитора «TOF\_Watch® S» (Organon – MerckSharp&Dohme, Ирландия). Для решения поставленных задач применяли режим TOF – серию из четырех импульсов. Появление 1-го ответа TOF констатировало начало фазы восстановления. TOF от 0.9 расценивали показателем адекватного восстановления нейромышечной функции. В первой группе, где в качестве гипнотика применяли пропофол, реальное неудобство для хирургических манипуляций в брюшной полости представляло лишь восстановление нейромышечной проводимости до уровня, соответствующего индексу TOF < 5%. Такое заключение было сделано на основании сопоставления текущих показателей TOF с мнением оперирующих хирургов о качестве релаксации мышц. Что касается второй группы, с применением ингаляционного анестетика севофлурана, хирургический блок по TOF-монитору составлял от 20 до 40%. Основным результатом исследования является демонстрация важности акцелеромиографического метода мониторинга нейромышечной проводимости при проведении тотальной внутривенной анестезии. Однако данная методика мониторинга нейромышечного блока при выполнении ингаляционной анестезии не дает объективного контроля за уровнем восстановления нейромышечной проводимости. Вопрос о мониторинге нейромышечного блока при использовании летучих анестетиков нуждается в дальнейшем тщательном изучении.

**Ключевые слова:** мониторинг, миорелаксанты, нейромышечный блок.

**The neuromuscular block monitoring in inhalation and total intravenous anesthesia: is there a difference in the results?****G.G. Bestaev**

FSBEI HE "North-Osetian State Medical Academy" MH RF, Vladikavkaz

**Summary**

It is known that the level of relaxation of skeletal muscles can be regulated not only by muscle relaxants, but also by inhalation anesthetics. To what extent can we organize patient safety when suppressing muscle tone of different genesis, how real is the monitoring of different types of neuromuscular block? The aim of the study was to assess the depth of the neuromuscular block in various types of anesthesia using the acceleromyographic method. The study includes 80 patients who underwent planned laparoscopic cholecystectomies with an ASA-II rating. Patients, depending on the type of anesthesia, were divided into two groups: in the first group (n=40), total intravenous anesthesia was performed by using propofol. In the second group (n=40), the inhalation anesthetic sevoflurane was used. To assess the quality and characteristics of the neuromuscular block in our study, we used the method of acceleromyography using monitors "TOF-Watch S", "TOF-Watch SX" (Organon – Merck Sharp & Dohme, Ireland), which allows you to continuously record the conductivity by percutaneous stimulation of the ulnar nerve and registration of acceleration, which develops in response m. conductor pollicis. The appearance of the 1st response to TOF testified the beginning of the recovery phase. The TOF index of 0.9 was considered a reflection of adequate recovery of neuromuscular function. In the first group, where propofol was used as a hypnotic, the only real inconvenience for surgical manipulations in the abdominal cavity was the restoration of neuromuscular conductivity to a level corresponding to the TOF index < 5%. Such a conclusion was made based on a comparison of current TOF indicators with the opinion of operating surgeons about the quality of muscle relaxation. As for the second group, with the use of the inhaled anesthetic sevoflurane, the surgical block on the TOF monitor was from 20 to 40%. The main result of the study is to demonstrate the importance of an acceleromyographic method for neuromuscular conduction monitoring during total intravenous anesthesia. However, this method of the neuromuscular block monitoring during inhalation anesthesia does not provide the objective control of the level of neuromuscular conduction recovery. The question of neuromuscular block monitoring when using volatile anesthetics needs further careful study.

**Key words:** monitoring, muscle relaxants, neuromuscular block.

Миорелаксация, которую обеспечивает производное кураре, стала одним из ключевых моментов

при проведении хирургических вмешательств и дала возможность проводить большие по объему операции. Однако обеспечить необходимый хирургу и анестезиологу уровень расслабления скелетных мышц способны отнюдь не только миорелаксанты [1, 2, 3]. Препараты многих других групп прямо или опосредованно влияют на функцию нейромышечного синапса, сократительный ответ

**Для корреспонденции:**

Бестаев Георгий Гивиевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ РФ.

E-mail: georbest@mail.ru

Статья поступила 5.04.2021 г., принята к печати 20.08.2021 г.

мышцы, формирование мышечного тонуса и произвольных движений [5, 8, 14]. В какой мере мы можем обеспечить безопасность пациента при подавлении мышечного тонуса различного генеза, насколько реален мониторинг при различных видах анестезиологического пособия? По сей день в мире не затихают дискуссии о преимуществах и недостатках различных методик определения глубины нервно-мышечного блока. На сегодняшний день наибольшую популярность получила методика TOF-стимуляции приводящей мышцы большого пальца (*m. adductor pollicis*), при которой производится стимуляция локтевого нерва 4 импульсами с супрамаксимальной силой тока в течение 0,5 с (т. е. частотой 2 Гц) [7, 10, 11]. К сожалению, несмотря на достаточное количество аргументов в пользу данного вида наблюдения за пациентом, этот вид анестезиологического мониторинга все-таки остается скорее исключением, чем правилом.

**Цель исследования:** оценка глубины нейромышечного блока при ингаляционной и тотальной внутривенной анестезии с использованием акцелеромиографического метода.

### Материал и методы

После одобрения локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СОГМА для участия в исследовании было рандомизировано 80 пациентов случайным методом, которых разделили на две группы. Информированное согласие на исследование было подписано каждым пациентом согласно протоколу академии.

В исследование включены пациенты, которым проводились плановые лапароскопические холецистэктомии по поводу хронического калькулезного холецистита, с оценкой физического статуса по шкале ASA I – II – пациенты с легкими системными заболеваниями. Физический статус пациентов по классификации ASA (Американского общества анестезиологов) представляет собой оценку состояния пациента перед хирургическим вмешательством.

Критериями включения считали наличие подписанного информированного согласия и плановый характер вмешательства. Критериями исключения были: морбидное ожирение (индекс массы тела > 40 кг/м<sup>2</sup>), нарушение функции почек и печени. Средний возраст исследуемых пациентов составил 56,9±12,1 года (от 44 до 70 лет), рост – 165,5±6,9 см (от 158 до 176 см), масса тела – 68,0±13,2 кг (от 55 до 82 кг). Из них 34 мужчины и 46 женщины. Демографические и клинические характеристики пациентов исследуемых групп представлены в табл. 1.

Группы статистически не различались по возрасту, предоперационному физическому статусу по шкале ASA и массе тела, длительности операции, продолжительности анестезии. Сопутствующая патология у пациентов обеих групп представлена преимущественно артериальной гипертензией, компенсированной сердечной недостаточностью и сахарным диабетом.

Все пациенты подвергались стандартному предоперационному обследованию. Осмотр анестезиолога за день до операции включал сбор анамнеза, физикальное обследование, оценку класса физиологического состояния по ASA и назначение премедикации.

Таблица 1

Демографические и клинические характеристики пациентов

Показатель	Группа пропофола (n=40)	Группа севофлурана (n=40)	p
Возраст, годы	56,9±5,1	60,5±6,5	0,142
Пол, м/ж	16/21	18/25	0,799
Масса тела	64,0±10,2	68,0±12,2	0,747
ASA I – II, асб. (%)	20 (100)	20 (100)	1
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA 0–I, абс. число (%)	15 (75)	14 (70)	1
Гипертоническая болезнь, абс. число (%)	18 (90)	18 (90)	1
Сахарный диабет 2-го типа, абс. число (%)	5 (25)	6 (30)	0,799
Обструктивные заболевания бронхолегочной системы, абс. число (%)	1 (5)	1 (5)	1
Продолжительность вмешательства, мин	54,3±7,6	60,3±5,7	0,495
Продолжительность анестезии, мин	58,3±6,7	63,7±8,3	0,779

Премедикация у всех пациентов была стандартной и включала назначение на ночь 0,5 мг феназепам.

После катетеризации периферической вены предплечья в обеих группах проводили индукцию общей анестезии сочетанием внутривенного введения пропофола в дозе 1,5–2,5 мг·кг<sup>-1</sup> массы тела и фентанила в дозе 3–5 мкг·кг<sup>-1</sup>. После внутривенного введения рокурония бромида в дозе 0,6 мг·кг<sup>-1</sup> интубировали трахею и начинали ИВЛ с помощью наркозного аппарата Drager «Fabius» (Германия).

В первой группе (n=40) проводили тотальную внутривенную анестезию с использованием пропофола (6–4–2 мг·кг<sup>-1</sup>·ч<sup>-1</sup>) и фентанила 0,003–0,01 мкг·кг<sup>-1</sup>·мин<sup>-1</sup>.

Во второй группе (n=40) применяли ингаляционную анестезию севофлураном в концентрации 1,5–2,5 об.% с постоянной внутривенной инфузией фентанила в темпе 0,003–0,01 мкг·кг<sup>-1</sup>·мин<sup>-1</sup>.

Поддержание миорелаксации осуществляли применением рокурония 0,15 мг·кг<sup>-1</sup> при появлении первого ответа на TOF-стимуляцию.



Для оценки качества и особенностей нейромышечного блока в нашем исследовании был применен метод акцелеромиографии с использованием монитора «TOF-Watch®SX» (Organon – Merck-Sharp&Dohme, Ирландия), который позволяет непрерывно фиксировать показатели проводимости посредством чрескожной стимуляции локтевого нерва и регистрации ускорения, которое в ответ развивает *m. Adductorpollicis*.

Кожа всегда была хорошо очищена перед аппликацией электродов. Для стимуляции локтевого нерва электроды располагали на ладонной стороне запястья. При расположении электродов мы соблюдали полярность. Дистальный электрод накладывали на 1 см проксимальнее точки, образующейся на месте пересечения складки от сгибания (приведения) запястья и сухожилия *m. Flexorcarpiulnaris*; проксимальный располагался на 2-3 см проксимальнее (выше) дистального электрода. Адаптер монитора прикрепляли на внутренней поверхности большого пальца и фиксировали резиновой насадкой. Соблюдалась полная неподвижность конечности фиксированием ее к подлокотнику. С помощью акцелеромиографии учитывали оптимальный момент интубации трахеи и наступления хирургического блока, осуществляли контроль глубокого нейромышечного блока, определяли время введения дополнительной дозы релаксанта и антидота, время экстубации трахеи. Перед введением миорелаксанта проводили калибровку прибора, которая является обязательным условием для получения надежных и воспроизводимых данных.

В нашем исследовании для поставленных задач применяли два режима нейростимуляции: (а) одиночный и (б) четырехпакетный режимы стимуляции периферического нерва.

TOF-записи демонстрировали три фазы или уровня нейромышечной блокады: интенсивная блокада, умеренная, или хирургическая, блокада и восстановление нейромышечной проводимости. Появление 1-го ответа TOF возвещало о начале фазы восстановления. Экстубацию всех пациентов проводили при показателях БИС-монитора в пределах 90-95%. Индекс TOF от 0.9 считали отражением адекватного восстановления нейромышечной функции.

При непрерывном мониторинге нейромышечного блока в каждой группе рассчитывали темп восстановления нейромышечной проводимости: (а) от введения индукционной дозы недеполяризующего релаксанта до экстубации; (б) от появления первого мышечного ответа до экстубации.

Продолжительность операции в обеих группах составляла 54,3±7,6 мин. Продолжительность анестезии составила 60,3±8,7 мин.

У пациентов обеих групп в процессе проведения анестезиологического пособия глубина утраты сознания по показателям БИС-монитора составляла 50-45%.

Полученные в процессе исследования медико-биологические данные обрабатывались с использованием программной системы STATISTICA for Windows (версия 5.5, лицензия

№AXXR402C295023FA). Для удобства восприятия, для представления численных данных использовались среднее значение и стандартная ошибка среднего. Сравнение количественных параметров в исследуемых группах осуществлялось с использованием критериев Манна-Уитни. Критерием статистической достоверности получаемых выводов мы считали общепринятую в медицине величину  $P < 0,05$  [4].

## Результаты исследования и их обсуждение

Время восстановления нейромышечной проводимости от индукционной дозы рокурония бромида до появления первого ответа TOF в 1-ой группе составило 25,4±3,6 мин, во 2-ой группе – 40,3±4,8 мин. Темп восстановления нейромышечной проводимости от появления первого мышечного ответа до экстубации в группе пропофола составило 12,4±3,2 мин, в группе севофлурана – 22,4±5,2 мин. Видно, что все исследованные интервалы восстановления нейромышечной проводимости в результате применения ингаляционного анестетика статистически достоверно увеличиваются ( $P < 0,05$  для всех двух случаев). Эти данные еще раз подтверждают известное представление о роли внесинаптического нейромышечного блока, характерного для действия галогенсодержащих ингаляционных препаратов.

В нашей работе мы не ставили перед собой задачу оценить тот уровень нейромышечного блока, который является адекватным для выполнения различных этапов хирургического вмешательства. Это связано прежде всего с тем, что, по данным литературы, вопрос считается принципиально решенным: классическим «хирургическим» называется умеренный блок, при котором число ответов в серии TOF не превышает трех. Появление же четвертого ответа и, следовательно, начало отсчета индекса TOF, знаменует наступление фазы восстановления нейромышечной проводимости [11].

По ходу выполнения настоящего исследования мы обратили внимание на явное несоответствие этих представлений тому, что имеет место в практике в зависимости от вида анестетика. В первой группе, где в качестве гипнотика применяли пропофол, реальное неудобство для хирургических манипуляций в брюшной полости представляло восстановление нейромышечной проводимости до уровня, соответствующего индексу TOF < 5%. Такое заключение было сделано на основании сопоставления текущих показателей TOF с мнением оперирующих хирургов о качестве релаксации мышц.

Что касается второй группы с применением ингаляционного анестетика, то на основном этапе лапароскопической холецистэктомии хирурги в рабочем диалоге с нами оценивали качество релаксации мышц передней брюшной стенки как отличное, несмотря на 20% в серии TOF (именно это обстоятельство и стало поводом задать им такой вопрос). Распределение этих наблюдений по уровню нейромышечной проводимости оказалось следующим: в 35 наблюдениях он составлял от 10 до 30%,

в 5 случаях TOF – менее 5%. Структура этих оценок представлена в таблице 2.

Нередко оценки хирургов не сопровождались визуальными признаками разрешения нейромышечного блока (увеличение пикового давления в

дыхательном контуре на вдохе, движения головы, конечностей), что лишнее подтверждает роль как субъективного фактора, так и неодинаковую чувствительность различных групп мышц к миорелаксантам.

Таблица 2

**Удобство работы хирурга на основном этапе операции в зависимости от показателей TOF и анестетика**

Показатель TOF	Пропофол (n=40)	Севофлюран(n=40)	Статистическая значимость
От 1 до 3	20 (50%)	2 (5%)	p<0,032
До 5%	15(37,5%)	3 (7,5%)	p<0,041
10-30%	5 (12,5%)	35 (87,5%)	p<0,035

Так или иначе, по нашему убеждению, стандартный уровень хирургического блока, соответствующий  $TOF \leq 3$  [12], нуждается в дальнейшем изучении и уточнении, в том числе применительно к конкретным областям хирургии и видам оперативных вмешательств. В противном случае и это расхождение между реальностью и книгой станет еще одним печальным примером хронического умолчания об очевидных вещах.

Выполненное нами исследование продемонстрировало недостаточную ценность акцелеромиографического метода контроля нейромышечного блока в отношении ингаляционного вида анестезии. Вероятно, этот метод не должен использоваться для мониторинга нейромышечной проводимости при проведении анестезии летучими анестетиками. Напротив, акцелеромиографический мониторинг показал свою высокую чувствительность и специфичность в отношении классического синаптического нейромышечного блока при проведении тотальной внутривенной анестезии.

Несмотря на использование различных мониторов для интраоперационного контроля нейромышечной проводимости в течение более полувека и наличие научных работ, Американское общество анестезиологов (ASA) и Европейское общество анестезиологов (ESA) не смогли разработать руководящие принципы и рекомендации [13].

### Заключение

Основным результатом исследования является демонстрация важности акцелеромиографического метода мониторинга нейромышечной проводимости при проведении тотальной внутривенной анестезии. Показано, что акцелеромиографический метод менее информативен для измерения уровня нейромышечного блока при выполнении ингаляционной анестезии. Следовательно, различные методы оценки нейромышечного блока при использовании летучих анестетиков нуждаются в дальнейшем изучении.

### Литература

1. Бестаев Г.Г., Слепушкин В. Д. Миорелаксанты: сегодня, завтра. Владикавказ, 2019. 125 с.
2. Горобец Е.С., Мизиков В.М., Николаенко Э.М. Управление нейромышечным блоком в анестезиологии: клинические рекомендации ФАР. Москва, 2014. 64 с.
3. Магомедов М.А., Заболотских И.Б. Миоплегия. Москва: Практическая медицина, 2010. 224 с.

4. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: МедиаСфера, 2002. 380 с.
5. Чубченко Н.В., Лебединский К.М. Возможности мониторинга различных видов нейромышечного блока // Вестник анестезиологии и реанимации. 2016. № 6. С. 64-71.
6. American Society of Anesthesiologists. Standards and Guidelines and Related Resources [Internet] / I.L. Schaumburg // American Society of Anesthesiologists. 2016.
7. Brull S.J., Silverman D.G., Naguib M. Monitoring neuromuscular blockade // Anesthesia Equipment: Principles and Applications. Ed. J. Ehrenwerth. 2013. P. 307–327.
8. Cannon J.E., Fahey M.R., Castagnoli K.P. et al. Continuous infusion of vecuronium: the effect of anesthetic agents // Anesthesiology. 1987. V. 67. P. 503-506.
9. Farooq K., Hunter J.M. Neuromuscular blocking agents and reversal agents // Anaest. Intens. Care Med. 2014. V. 15 (6). P. 295–299.
10. Fuchs-Buder T., Claudius C., Skovgaard L.T., Eriksson L. I., Mirakhor R.K., Viby-Mogensen J. Good clinical research practice in pharmacodynamics studies of neuromuscular blocking agents II: The Stockholm revision // Acta Anaesthesiol Scand; 8th International Neuromuscular Meeting. 2007. N 10. P. 789–808.
11. Jeevendra Martyn J.A. Neuromuscular physiology and pharmacology // Miller's Anesthesia. 8th ed. Philadelphia: Elsevier, 2015. P. 423–443.
12. Madalina Dutu, Robert Ivascu. Neuromuscular monitoring: an update // Rom. J. Anaesth Intensive Care. 2018. V. 25. P. 55-60.
13. Nepveu M.E., Donati F., Fortier L.P. Train of four stimulation for adductor pollicis neuromuscular monitoring can be applied at the wrist or over the hand // Anesth. Analg. 2005. V. 100. P. 149–154.
14. Saitoh Y., Toyooka H., Amaha K. Recoveries of post-tetanic twitch and train-of-four responses after administration of vecuronium with different inhalation anaesthetics and neuroleptanaesthesia // Br. J. Anaesth. 1993. V. 70. P. 402-404.
15. Viby-Mogensen J. Is the performance of acceleromyography improved with preload and normalization? A comparison with mechanomyography // Anesthesiology. 2009. V. 110 (6). P. 1261–1270.
16. Viby-Mogensen J., Jensen E., Wrner M. et al. Measurement of acceleration: A new method of monitoring neuromuscular function // Acta Anaesthesiol. Scand. 1988. V. 32. P. 45-49.

### References

1. Bestayev G.G., Slepushkin V.D. Miorelaksanty: segodnya, zavtra [Muscle relaxants: today, tomorrow]. Vladikavkaz, 2019. 125 s.

2. Gorobets Ye.S., Mizikov V.M., Nikolayenko E.M. Upravleniye neyromyshechnym blokom v anesteziologii: klinicheskiye rekomendatsii FAR [Management of neuromuscular block in anesthesiology: clinical guidelines for PAR]. Moskva, 2014. 64 s.
3. Magomedov M.A., Zabolotskikh I.B. Mioplegiya [Myoplegia]. Moskva: Prakticheskaya meditsina, 2010. 224 s.
4. Rebrova O.Yu. Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primeneniye paketa prikladnykh program STATISTICA [Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA software package]. Moskva: Mediasfera, 2002. 380 s.
5. Chubchenko N.V., Lebedinskiy K.M. Vozmozhnosti monitoringa razlichnykh vidov neyromyshechnogo bloka [Possibilities of monitoring various types of neuromuscular block] // Vestnik anesteziologii i reanimatsii. 2016. № 6. S. 64-71.
6. American Society of Anesthesiologists. Standards and Guidelines and Related Resources [Internet] / I.L. Schaumburg // American Society of Anesthesiologists. 2016.
7. Brull S.J., Silverman D.G., Naguib M. Monitoring neuromuscular blockade // Anesthesia Equipment: Principles and Applications. Ed. J. Ehrenwerth. 2013. P. 307–327.
8. Cannon J.E., Fahey M.R., Castagnoli K.P. et al. Continuous infusion of vecuronium: the effect of anesthetic agents // Anesthesiology. 1987. V. 67. P. 503-506.
9. Farooq K., Hunter J.M. Neuromuscular blocking agents and reversal agents // Anaest. Intens. Care Med. 2014. V. 15(6). P. 295–299.
10. Fuchs-Buder T., Claudius C., Skovgaard L.T., Eriksson L. I., Mirakhor R.K., Viby-Mogensen J. Good clinical research practice in pharmacodynamics studies of neuromuscular blocking agents II: The Stockholm revision // Acta Anaesthesiol Scand; 8th International Neuromuscular Meeting. 2007. N 10. P. 789–808.
11. Jeevendra Martyn J.A. Neuromuscular physiology and pharmacology // Miller's Anesthesia. 8th ed. Philadelphia: Elsevier, 2015. P. 423–443.
12. Madalina Dutu, Robert Ivascu. Neuromuscular monitoring: an update // Rom. J. Anaesth Intensive Care. 2018. V. 25. P. 55-60.
13. Nepveu M.E., Donati F., Fortier L. P. Train of four stimulation for adductor pollicis neuromuscular monitoring can be applied at the wrist or over the hand // Anesth. Analg. 2005. V. 100. P. 149–154.
14. Saitoh Y., Toyooka H., Amaha K. Recoveries of post-tetanic twitch and train-of-four responses after administration of vecuronium with different inhalation anaesthetics and neuroleptanaesthesia // Br. J. Anaesth. 1993. V. 70. P. 402-404.
15. Viby-Mogensen J. Is the performance of acceleromyography improved with preload and normalization? A comparison with mechanomyography // Anesthesiology. 2009. V. 110 (6). P. 1261–1270.
16. Viby-Mogensen J., Jensen E., Wrner M. et al. Measurement of acceleration: A new method of monitoring neuromuscular function // Acta Anaesthesiol. Scand. 1988. V. 32. P. 45-49.

УДК 616.921.8-053.2/.5:612.017.1

**Анализ напряженности иммунитета к коклюшу в возрастной группе от 1 года до 17 лет****С.М. Безроднова, И.В. Демурчева, В.А. Батурин, О.О.Кравченко**

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Ставрополь

**Резюме**

При анализе метода главных компонентов у детей от 1 года до 17 лет были выявлены отличительные характеристики по звеньям иммунитета. Так, дети в возрасте от 1 года до 4 лет демонстрируют наиболее общий план реагирования иммунной системы в виде сочетанного взаимодействия клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Дети от 5 лет до 9 лет показали преобладание клеточного звена, а дети в возрасте от 10 лет до 17 лет, напротив, характеризовались преобладанием гуморального звена в реакциях иммунной системы

**Ключевые слова:** клеточный, гуморальный иммунитет, напряженность поствакцинального противокклюшного иммунитета, дети

**Analysis of the intensity of immunity to pertussis in the age group from 1 to 17 years old****S.M. Bezrodnova, I.V. Demurcheva, V.A. Baturin, O.O. Kravchenko**

FSBEI HE «Stavropol State Medical University» MH RF, Stavropol

**Summary**

When analyzing the methods of the main components in children from 1 to 17 years of age, distinctive characteristics were identified for the links of immunity. Thus, children aged 1 to 4 years demonstrate the most general plan of the immune system response in the form of a combined interaction of the cellular and humoral links of immunity. Children from 5 years to 9 years showed the predominance of the cellular link, and children aged 10 years to 17 years, on the contrary, were characterized by the predominance of the humoral link in the reactions of the immune system

**Key words:** cellular, humoral immunity, intensity of postvaccinal anti-pertussis immunity, children.

**Введение**

Успехи в области вакцинопрофилактики коклюша подтвердили правильность принятых ранее научно-организационных и медицинских решений, направленных на борьбу с коклюшной инфекцией, вызываемой *Bordetellapertussis*, передающейся воздушно-капельным путем. Тем не менее коклюш все еще остается актуальной проблемой здравоохранения. Заболеваемость коклюшем в Европе и других развитых странах мира продолжает быть высокой [3]. Несмотря на массовую вакцинацию, ежегодно заболевают около 600000 взрослых, растет заболеваемость подростков и детей первого года жизни. Следует отметить, что сведения о состоянии иммунитета к коклюшу в России у детей имеют ограниченный характер, а у взрослых практически отсутствуют [3]. При этом известно, что определяемые различия в спектрах антител к антигенам вакцинных и циркулирующих (диких) штаммов *Bordetellapertussis* у больных коклюшем и здоровых, привитых против коклюша детей, являются

одним из ключевых факторов понимания механизмов формирования постинфекционного и поствакцинального гуморального иммунного ответа. Длительность и напряженность поствакцинального противокклюшного иммунитета у детей декретированных возрастов зависит не только от качества применяемой АКДС-вакцины и уровня охвата их профилактическими прививками, а также от неукоснительного соблюдения календаря профилактических прививок [1, 3]. Основываясь на полученной модели средней продолжительности защиты вакцины АаКДС, можно считать, что спустя три года от последней иммунизации АаКДС эффективность вакцины не превышает 85%; и лишь у 10% детей, вакцинированных АаКДС, будет сохраняться иммунитет к коклюшу, спустя 8,5 лет от введения последней дозы препарата [2, 4, 5, 6].

**Цель исследования:** оптимизация оценки поствакцинального иммунитета против коклюша у детей в возрасте от 1 года до 17 лет.

**Материал и методы**

Нами было обследовано 242 ребенка возрастной группы от 1 года до 17 лет в городе Ставрополе. Данные дети были привиты планомерно в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок (вакцинация в 3 месяца; 4,5 месяца; 6 месяцев и ревакцинация в 18 месяцев) отечественной АКДС-вакциной (адсорбированной ко-

**Для корреспонденции:**

Безроднова Светлана Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ. Адрес: 355017, Ставрополь, ул. Мира, д. 310. E-mail: bezrodnova.s@yandex.ru Тел.: 89034199099

Статья поступила 25.03.2021 г., принята к печати 18.08.2021 г.

клюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина). Защитный уровень антител снижается через 5-7 лет после законченного курса вакцинации и однократной ревакцинации. Разный уровень антител связан с возрастом детей разных групп.

Нами разделены дети на 3 группы после законченной вакцинации и ревакцинации: дети в возрасте от 1 года до 4 лет, в возрасте от 5 до 9 лет, в возрасте от 10 до 17 лет.

Одним из наиболее эффективных средств изучения многопризнаковых систем (обработки иммунологических данных) является использование методов факторного анализа и прежде всего его наиболее универсальной разновидности – так называемого метода главных компонент (МГК).

Мы разделили все изучаемые параметры на основные и вспомогательные переменные. Так, к основным переменным мы отнесли: титр параклюш 1/К; лейкоциты, абсолютная величина; лимфоциты, %; лимфоциты, абсолютная величина Т-лимфоциты (CD3), %; Т-лимфоциты (CD3), абсолютная величина; Т-супрессоры (CD8), %; Т-супрессоры (CD8), абсолютная величина; Т-хелперы (CD4), %; Т-хелперы (CD4), абсолютная величина; CD4/CD8; ЕК-клетки (CD16), %; В-лимфоциты (CD22), %; В-лимфоциты (CD22) абсолютная величина; CD3/CD22; IgA, мг/мл; IgM, мг/мл; IgG, мг/мл; ЦИК, условных единиц; CD95 (Fas-апоптоз); HLA-DR; МСМ. К вспомогательным пере-

менным, соответственно, отнесли: RBC; MCV; RDW; HCT; PLT; MPV; WBC; HGB; MCH; MCHC; LYM, абс. велич.; GRAN, абс. велич.; MID; LYM, %; GRA, %; MID, %; эозинофилы, %; палочкоядерные нейтрофилы, %; сегментоядерные нейтрофилы, %; моноциты, %; лимфоциты, %; СОЭ. Так как вспомогательные переменные не имели существенного значения, поэтому мы их не описываем в данной работе.

Математическая обработка полученных результатов проводилась методами описательной и непараметрической статистики с использованием программы «Statistica12.0». Статистический алгоритм и методические условия применения МГК подробно и в различных аспектах описаны в ряде руководств по многомерному математическому анализу [5, 6].

### Результаты исследования и их обсуждение

Анализируя влияние клеточного и гуморального иммунитета на детей в возрасте от 1 года до 4-х лет по методу главных компонент, мы получили следующие результаты. Из рис. 1 видно, что собственное число первых семи компонент (ГК I-VII) варьирует от 1,06 до 6,02, а их суммарный вклад в общую дисперсию составляет 76%.

В табл. 1 представлены вклады основных переменных в величину главных компонент.

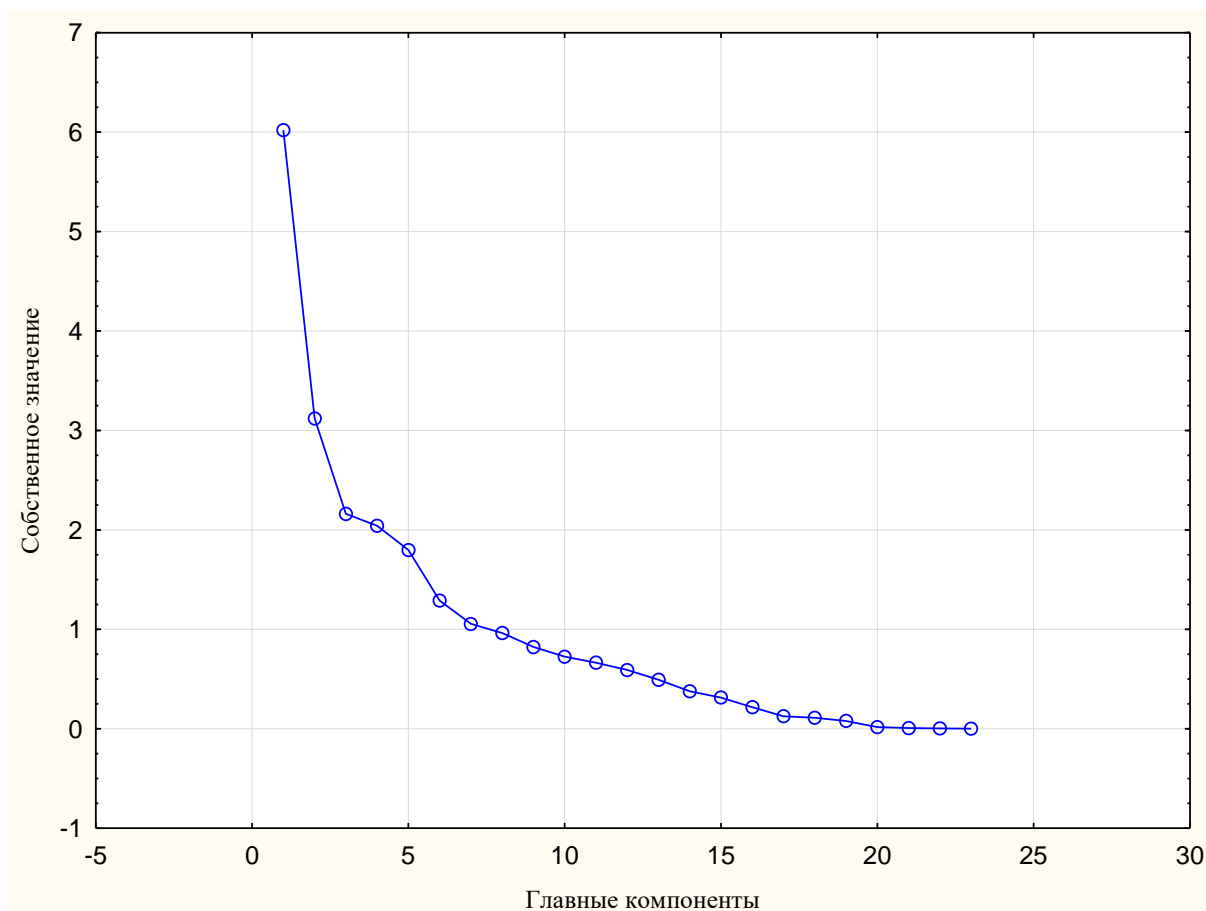


Рис. 1. Собственные значения корреляционной матрицы главных компонент у детей в возрасте от 1 года до 4 лет



Таблица 1

## Вклады основных переменных в величину главных компонент у детей в возрасте от 1 года до 4 лет

Признак	Главные компоненты						
	I	II	III	IV	V	VI	VII
Титр коклюш 1/К	0,093	-0,123	0,081	-0,514	-0,169	0,099	0,153
Титр паракоклюш 1/К	-0,138	-0,23	0,627	0,039	0,202	0,2	0,027
Лейкоциты, абсолютные величины	0,755*	0,252	-0,272	0,129	-0,182	-0,011	-0,094
Лимфоциты, %	0,705*	-0,142	0,285	-0,058	0,177	0,046	0,017
Лимфоциты, абсолютные величины	0,977**	0,13	0,065	0,069	0,011	0,1	-0,046
Т-лимфоциты (CD3), %	-0,207	-0,582	-0,347	-0,143	0,124	0,478	0,1
Т-лимфоциты (CD3), абсолютные величины	0,971**	0,023	-0,003	0,03	0,049	0,189	-0,021
Т-супрессоры (CD8), %	-0,167	-0,734*	-0,234	-0,073	-0,296	0,31	-0,034
Т-супрессоры (CD8), абсолютные величины	0,968**	-0,083	-0,008	0,039	-0,072	0,154	-0,037
Т-хелперы (CD4), %	-0,106	-0,679	-0,163	-0,571	-0,072	-0,005	-0,146
Т-хелперы (CD4), абсолютные величины	0,981**	-0,049	0,013	-0,039	-0,007	0,09	-0,061
CD4/CD8	0,111	0,059	0,154	-0,44	0,58	-0,409	-0,349
ЕК-клетки (CD16), %	0,024	0,289	0,196	-0,65	-0,078	0,085	-0,258
В-лимфоциты (CD22), %	0,056	-0,252	-0,624	-0,472	0,109	-0,326	0,001
В-лимфоциты (CD22), абсолютные величины	0,887*	-0,06	-0,323	-0,154	0,065	-0,052	-0,016
CD3/CD22	-0,224	-0,139	0,192	0,177	-0,223	0,337	-0,688
IgA, мг/мл	-0,223	0,719*	-0,352	-0,191	0,107	0,229	0,099
IgM, мг/мл	-0,175	0,531	0,057	-0,394	-0,222	0,301	-0,005
IgG, мг/мл	-0,12	0,693	-0,356	-0,174	-0,211	0,191	0,07
ЦИК, условные единицы	0,008	0,079	-0,191	0,129	-0,71*	-0,228	-0,249
CD95 (Fas-апоптоз)	-0,027	0,215	0,516	-0,365	-0,352	-0,137	-0,094
HLA-DR	0,235	-0,082	0,491	-0,358	-0,229	0,094	0,449
MCM	0,207	-0,305	0,102	0,038	-0,596	-0,422	0,182

Примечание: \* – высокая корреляционная связь (0,7-0,9), \*\* – очень высокая сила корреляции (0,9-1).

Первая главная компонента, соответствующая собственному значению 6,02, наиболее сильно коррелирует с абсолютным содержанием лимфоцитов, Т-лимфоцитов, Т-супрессоров и Т-хелперов (очень высокая положительная корреляция), абсолютным содержанием лейкоцитов, В-лимфоцитов и относительным содержанием лимфоцитов (высокая положительная корреляция) (таблица 1). В связи с вышеуказанным можно предположить, что первая главная компонента отражает наиболее общую картину реагирования иммунной системы, которая параллельно сопровождается снижением относительного содержания сегментоядерных нейтрофилов. Вторая главная компонента, собственное значение которой составляет 3,12, имеет высокую положительную корреляционную связь с количеством IgA (мг/мл) и отрицательно коррелирует с относительным содержанием Т-супрессоров (таблица 1). Это свидетельствует о том, что вторая главная компонента в большей мере ассоциирована с гуморальным звеном иммунитета. Первая главная компонента характеризует наиболее общую схему реагирования иммунной системы. Под контролем описанного ею процесса находится 26,17% всех синхронизированных корреляций исходных иммунологических параметров. Вторая главная компонента, на долю которой в общей дисперсии приходится 13,57%, характеризует преимущественно гуморальное звено иммунитета.

Проводя анализ показателей иммунитета среди детей в возрасте от 5-ти до 9-ти лет по методу главных компонент, мы получили следующие результаты. Из рисунка 2 видно, что собственное число первых шести компонент варьирует от 1,09 до 8,6, а их суммарный вклад в общую дисперсию составляет 81,5%.

В таблице 2 представлены вклады основных переменных в величину главных компонент.

Анализируя основные переменные, было выяснено, что первая главная компонента, собственное значение которой равно 8,6 (табл. 2), наиболее сильно отрицательно скоррелирована с абсолютным содержанием лимфоцитов, Т-лимфоцитов, Т-супрессоров и соотношением CD4/CD8. Высокая положительная корреляционная связь была выявлена для относительного содержания Т-лимфоцитов, Т-супрессоров, Т-хелперов, ЕК-клеток и В-лимфоцитов.

Исходя из полученных данных можно сделать вывод о том, что первая главная компонента в большей мере ассоциирована с клеточным звеном иммунитета.

Вторая главная компонента (собственное значение – 3,02) имеет высокую отрицательную корреляцию с концентрацией IgG (мг/мл). Можно предположить, что вторая главная компонента реализует такой же сценарий реагирования иммунной системы, как и первая главная компонента, и также ассоциирована с клеточным звеном иммунитета.

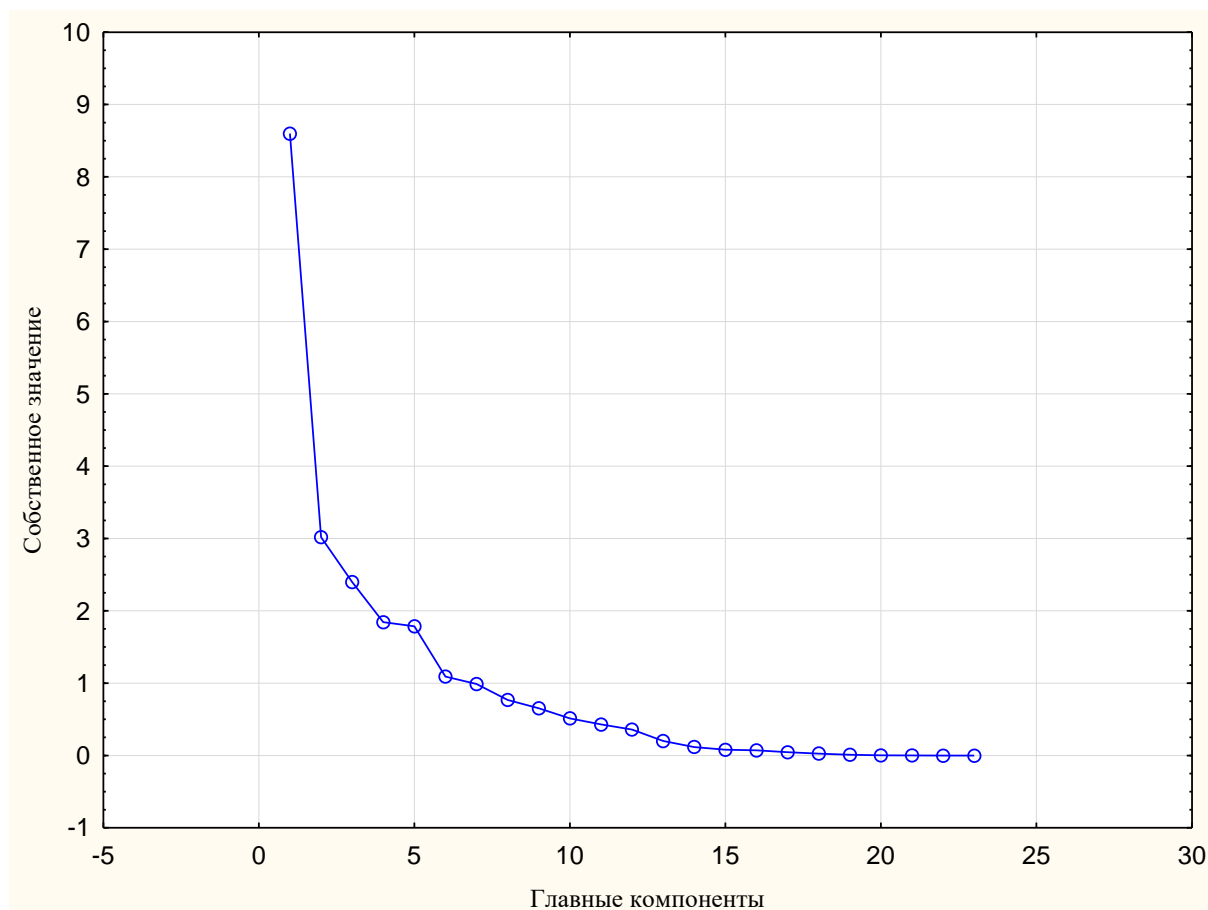


Рис. 2. Собственные значения корреляционной матрицы главных компонент у детей в возрасте от 5 до 9 лет

Таблица 2

## Вклады основных переменных в величину главных компонент у детей в возрасте от 5 до 9 лет

Признак	Главные компоненты					
	I	II	III	IV	V	VI
Титр коклюш 1/К	0,03	-0,102	-0,046	0,134	0,259	-0,796*
Титр паракоклюш 1/К	0,11	-0,08	-0,081	0,102	-0,526	-0,341
Лейкоциты, абсолютные величины	-0,037	0,441	0,596	-0,347	0,374	-0,162
Лимфоциты, %	-0,268	-0,506	0,499	0,313	-0,219	0,197
Лимфоциты, абсолютные величины	-0,968**	-0,108	-0,134	-0,099	-0,006	0,001
Т-лимфоциты (CD3), %	0,858*	0,367	-0,107	-0,096	-0,1	-0,04
Т-лимфоциты (CD3), абсолютные величины	-0,968**	-0,071	-0,131	-0,109	-0,011	-0,012
Т-супрессоры (CD8), %	0,81*	0,333	-0,173	0,018	-0,065	-0,039
Т-супрессоры (CD8), абсолютные величины	-0,956**	-0,107	-0,201	-0,098	-0,019	-0,002
Т-хелперы (CD4), %	0,893*	0,244	0,023	0,226	-0,03	-0,015
Т-хелперы (CD4), абсолютные величины	-0,449	0,158	0,814*	0,035	0,146	-0,006
CD4/CD8	-0,954**	-0,128	-0,216	-0,08	-0,019	0,002
ЕК-клетки (CD16), %	0,889*	0,067	0,221	-0,002	0,064	0,04
В-лимфоциты (CD22), %	0,763*	-0,351	-0,432	0,107	0,025	0,084
В-лимфоциты (CD22), абсолютные величины	0,59	-0,352	0,535	0,062	0,273	0,064
CD3/CD22	-0,579	0,562	0,361	-0,129	-0,12	-0,114
ЦИК, усл. ед.	0,047	-0,648	0,095	0,38	0,473	-0,154
CD95 (Fas-апоптоз)	0,046	0,354	0,282	0,041	-0,713*	-0,063
HLA-DR	-0,141	-0,219	0,196	0,481	-0,485	-0,174
MCM	0,281	-0,002	-0,07	-0,671	0,013	0,101

Примечание: \* – высокая корреляционная связь (0,7-0,9), \*\* – очень высокая сила корреляции (0,9-1).

Третья главная компонента, собственное значение которой равно 2,4, высоко положительно скоррелирована с абсолютным содержанием Т-хелперов. Это также говорит о том, что и третья главная компонента связана с клеточным звеном иммунитета.

Пятая главная компонента имела высокую отрицательную корреляцию с основной переменной CD95 (Fas-апоптоз), а шестая главная компонента – с титрами коклюша. Следовательно, пятая и шестая главные компоненты связаны с одной стороны с устойчивостью клеток к апоптозу, а с другой – с тенденцией к понижению титров к коклюшу. Таким образом, первая, вторая и третья главные компоненты характеризуют клеточное звено иммунитета у детей исследуемого возраста. Пятая и шестая главные компоненты ассоциированы с понижением титров к коклюшу.

Анализируя данные иммунитета среди детей в возрасте от 10-ти до 17-ти лет по методу главных компонент, мы получили следующие результаты. Из рисунка 3 видно, что собственное число первых шести компонент варьирует от 1,22 до 7,75, а их суммарный вклад в общую дисперсию составляет 83,5%.

В табл. 3 представлены вклады основных переменных в величину главных компонент.

Первая главная компонента, собственное значение которой равно 7,45 (табл. 3), продемонстрировала очень высокую отрицательную корреляционную связь с абсолютным содержанием лимфоцитов, Т-лимфоцитов, Т-супрессоров, Т-хелперов и В-лимфоцитов. Высокая отрицательная корреляция выявлена для абсолютного содержания лейкоцитов и соотношения CD3/CD22. Вторая главная компонента, собственное значение которой равно 4,04 (табл. 3), проявила высокую отрицательную корреляцию с относительным содержанием Т-лимфоцитов. Это говорит о том, что данная компонента также связана с гуморальным звеном иммунитета.

Третья главная компонента (собственное значение – 2,64) высоко положительно скоррелирована с концентрацией IgA (мг/мл). Мы можем предположить, что данная компонента также связана с гуморальным звеном иммунитета. Четвертая и шестая главные компоненты статистически достоверных связей не выявили. Пятая главная компонента высоко отрицательно связана с титрами к паракоклюшу.

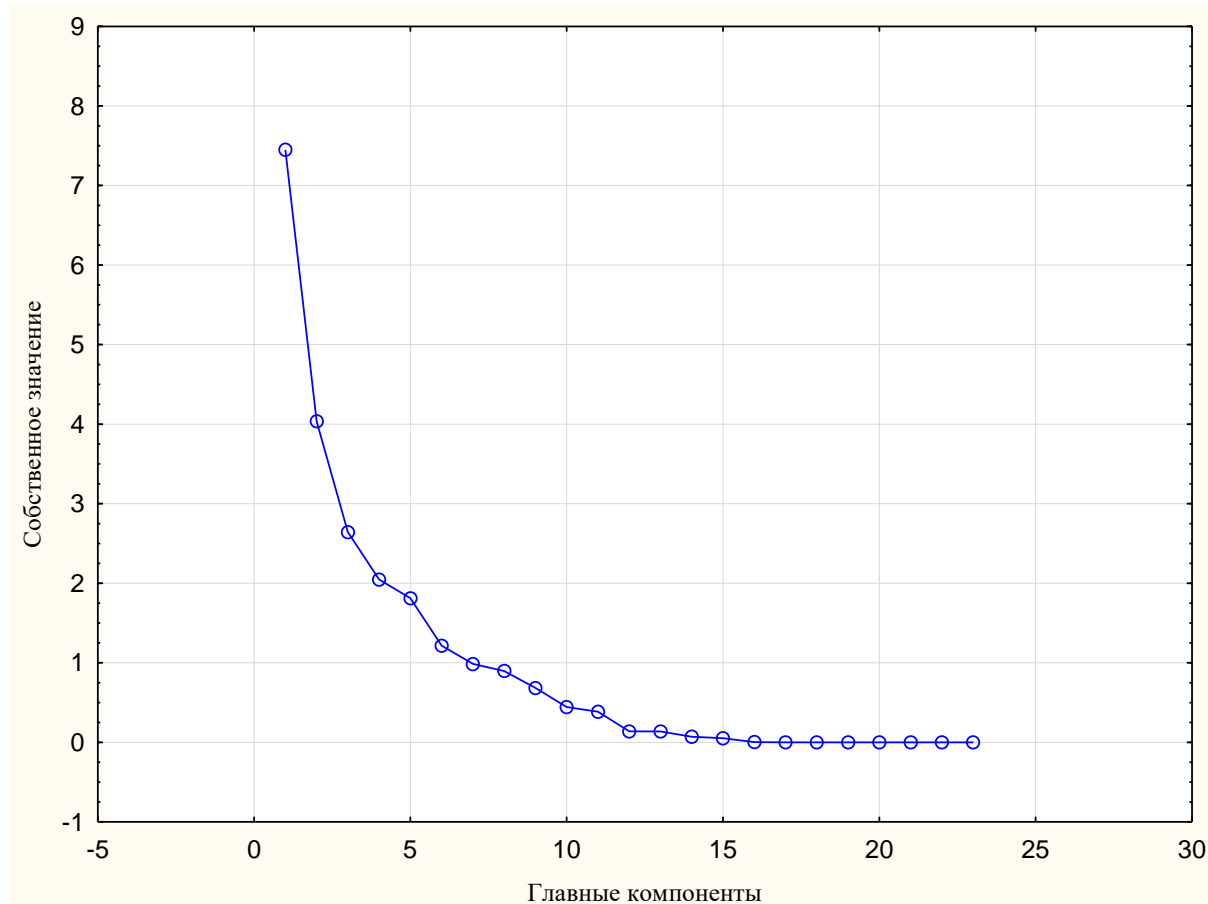


Рис. 3. Собственные значения корреляционной матрицы главных компонент у детей от 10 до 17 лет

Вклады основных переменных в величину главных компонент у детей в возрасте от 10 до 17 лет

Признак	Главные компоненты					
	I	II	III	IV	V	VI
Титр коклюш 1/К	-0,041	-0,153	0,032	0,253	-0,327	0,27
Титр паракоклюш 1/К	-0,164	-0,04	0,093	-0,103	-0,792*	-0,268
Лейкоциты, абсолютные величины	-0,748*	0,596	0,0	0,081	-0,009	0,01
Лимфоциты, %	-0,451	-0,662	-0,269	-0,293	0,074	-0,078
Лимфоциты, абсолютные величины	-0,962**	0,201	-0,123	-0,039	0,023	-0,051
Т-лимфоциты (CD3), %	-0,092	-0,739*	-0,242	0,428	0,222	-0,169
Т-лимфоциты (CD3), абсолютные величины	-0,971**	-0,024	-0,183	0,088	0,063	-0,072
Т-супрессоры (CD8), %	0,309	-0,595	-0,516	0,136	-0,363	0,217
Т-супрессоры (CD8), абсолютные величины	-0,917**	-0,056	-0,326	0,046	-0,122	0,027
Т-хелперы (CD4), %	-0,321	-0,419	0,054	0,675	-0,217	0,084
Т-хелперы (CD4), абсолютные величины	-0,98**	0,104	-0,113	0,065	-0,021	-0,04
CD4/CD8	-0,271	0,506	0,437	0,544	-0,094	-0,051
ЕК-клетки (CD16), %	-0,148	-0,197	-0,027	-0,376	-0,49	0,651
В-лимфоциты (CD22), %	0,656	-0,493	0,151	0,352	-0,018	-0,275
В-лимфоциты (CD22), абсолютные величины	-0,926**	-0,008	-0,125	0,125	-0,004	-0,237
CD3/CD22	-0,751*	0,051	-0,287	-0,077	0,205	0,199
ЦИК, условные единицы	-0,067	-0,663	-0,194	-0,178	0,45	0,113
CD95 (Fas-апоптоз)	-0,245	-0,542	0,535	-0,239	0,244	-0,105
HLA-DR	-0,508	-0,541	0,353	-0,097	-0,382	-0,266
MCM	-0,392	-0,645	0,289	0,244	0,122	0,237

Примечание: \* – высокая корреляционная связь (0,7-0,9), \*\* – очень высокая сила корреляции (0,9-1).

Таким образом, первая, вторая и третья главные компоненты связаны с активизацией гуморального иммунитета у детей в возрасте 10-17 лет. Под их контролем находится 61,43% всех синхронизированных корреляций исходных иммунологических параметров (табл. 3).

### Заключение

В заключение следует отметить возрастные особенности формирования иммунного статуса. Отметим отличительные характеристики, которые были выявлены нами при проведении анализа по методу главных компонент. Так, дети в возрасте от 1 года до 4 лет демонстрируют наиболее общий план реагирования иммунной системы в виде сочетанного взаимодействия клеточного и гуморального звена иммунитета. Дети в возрасте от 5 до 9 лет показали преобладание клеточного звена в реакциях иммунной системы, а дети в возрасте от 10 до 17 лет, напротив, характеризовались преобладанием гуморального звена в реакциях иммунной системы.

### Литература

1. Айрапетян А. В. Антибактериальный и антиоксидантный противодифтерийный и противокклюшный иммунитет у детей, привитых АКДС- и АДС-М-препаратами // Сборник материалов: 73-я итоговая научная конференция студентов Ростовского государственного медицинского университета. Ростов-на-Дону, 2019. С. 131-132.

2. Альжекеева А. Н., Сариева Д. К. Иммунопрофилактика в педиатрии // Актуальные научные исследования в современном мире. 2020. № 9-5 (65). С. 19-24.
3. Басов А. А. Эпидемический процесс коклюша на современном этапе: автореф. дис. ... канд. мед.наук. Москва, 2016. 24 с.
4. Гудим А. Л., Гиладов Д. Ш., Логинов В. И. Актуальные вопросы совершенствования вакцинопрофилактики // Сборник: Современные проблемы науки и образования. Москва, 2020. С. 70-71.
5. Дубров А. М. Обработка статистических данных методом главных компонент. Москва: Статистика, 1978. 135 с.
6. Жидкова О. И. Медицинская статистика. 2-е изд. Саратов: Научная книга, 2019. 159 с.
7. Миндлина А. Я., Полибин Р. В. О необходимости совершенствования тактики иммунопрофилактики коклюша // Пульмонология. 2016. Т. 26(5). С. 560-569.
8. Таточенко В. К., Озерецковский Н. А. Иммунопрофилактика-2018: Справочник. Москва, 2018. 272 с.

### References

1. Ayrapetyan A. V. Antibakterial'nyy i antitoksicheskiy protivodifteriyunny i protivokoklyushnyy иммунитет u detey, privitykh AKDS- i ADS-M-preparatami [Antibacterial and antitoxic antidiphtheria and pertussis immunity in children vaccinated with DTP and ADS-M drugs] // Sbornik materialov: 73-ya itogovaya nauchnaya konferentsiya studentov Rostovskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. Rostov-na-Donu, 2019. S. 131-132.
2. Al'zhekeyeva A. N., Sariyeva D. K. Immunoprofilaktika v pediatrii [Immunoprophylaxis in pediatrics] // Aktual'nyye nauchnyye issledovaniya v sovremennom mire. 2020. № 9-5 (65). S. 19-24.

3. Basov A. A. Epidemicheskiy protsess koklyusha na sovremennom etape [The epidemic process of whooping cough at the present stage]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moskva, 2016. 24 s.
4. Gudim A. L., Giladov D. Sh., Loginov V. I. Aktual'nyye voprosy sovershenstvovaniya vaktsinoprofilaktiki [Topical issues of improving vaccine prevention] // Сbornik: Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. Moskva, 2020. S. 70-71.
5. Dubrov A. M. Obrabotka statisticheskikh dannykh metodom glavnykh komponentov [Processing of statistical data by the method of principal components]. Moskva: Statistika, 1978. 135 s.
6. Zhidkova O. I. Meditsinskaya statistika [Medical statistics]. 2-ye izd. Saratov: Nauchnaya kniga, 2019. 159 s.
7. Mindlina A. Ya., Polibin R. V. O neobkhodimosti sovershenstvovaniya taktiki immunoprofilaktiki koklyusha [On the need to improve the tactics of immunoprophylaxis of whooping cough] // Pul'monologiya. 2016. T. 26(5). S. 560-569.
8. Tatochenko V. K., Ozeretskovskiy N. A. Immunoprofilaktika-2018 [Immunoprophylaxis-2018]: Spravochnik. Moskva, 2018. 272 s.

государственный медицинский университет» МЗ РФ.  
Адрес: 355017, Ставрополь, ул. Мира, д. 310.  
E-mail: irabalayan@mail.ru  
Тел.: 89624453893

*Батури́н Влади́мир Алекса́ндрович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ.  
Адрес: 355017, Ставрополь, ул. Мира, д. 310.  
E-mail: prof.baturin@gmail.com  
Тел.: (8652)713466

*Кра́вченко Окса́на Оле́говна* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, медицинской профилактики и информатики с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ.  
Адрес: 355017, Ставрополь, ул. Мира, д. 310.  
E-mail: ksdsgma-100@yandex.ru  
Тел.: 89624406062

---

**Сведения о соавторах:**

*Демурчева Ирина Владимировна* – аспирант кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Ставропольский



УДК [578.834.1-08:616.9]616.24

**Тактика лечения пациентов новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): нерешенные проблемы пульмонологии****Н.У. Чамсутдинов, Абдулманапова Д.Н.**

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

**Резюме**

Представлены краткие данные об эпидемиологии COVID-19 и основных причинах высокой летальности, в том числе на примере работы ковидных госпиталей Республики Дагестан. В рамках Временных методических рекомендаций Минздрава России по профилактике и лечению новой коронавирусной инфекции (12 версия) представлена тактика лечения пациентов с COVID-19, осложненной вирусной и интерстициальной пневмонией. Даны схемы противовирусной, антикоагулянтной и упреждающей противовоспалительной терапии, а также тактика лечения «цитокинового шторма». Подробно представлена антибактериальная терапия, используемая при осложнении COVID-19 развитием бактериальной пневмонии. Даны рекомендуемые дозировки препаратов, применяемых в лечении COVID-19 и его осложнений в виде вирусной интерстициальной и бактериальной пневмоний.

**Ключевые слова:** COVID-19, эпидемиология, летальность, вирусная интерстициальная пневмония, бактериальная пневмония, лечение

**Tactics for treating patients with novel coronavirus infection (COVID-19): unresolved problems of pulmonology****N.U. Chamsutdinov, D.N. Abdulmanapova**

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

**Summary**

Brief data on the epidemiology of COVID-19 and the main causes of high mortality are presented, including on the example of the work of covid hospitals in the Republic of Dagestan. Within the framework of the Interim Guidelines of the Ministry of Health of Russia for the prevention and treatment of a new coronavirus infection (version 12), the tactics of treating patients with COVID-19 complicated by viral and interstitial pneumonia are presented. Schemes of antiviral, anticoagulant and preemptive anti-inflammatory therapy, as well as the tactics of treatment of the "cytokine storm" are given. The antibacterial therapy used for the complication of COVID-19 by the development of bacterial pneumonia is presented in detail. The recommended dosages of drugs used in the treatment of COVID-19 and its complications in the form of viral interstitial and bacterial pneumonia are given.

**Key words:** COVID-19, epidemiology, mortality, viral interstitial pneumonia, bacterial pneumonia, treatment.

Ежегодные эпидемии острых респираторных вирусных инфекций стали обычным явлением для жителей планеты. Миру печально известны многие агрессивные штаммы ОРВИ, явившиеся причиной пандемий, унесших жизни многих миллионов людей. В декабря 2019 года мир узнал о новом агрессивном штамме коронавирусной инфекции, получившей название SARS-CoV-2, коварность которой безгранична. Последнее объясняется двумя основными факторами.

1. Полиорганный пораженный, что связано с тем, что вирус SARS-CoV-2 проникает в клетки-мишени посредством ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ-2) и трансмембранной сериновой протеазы 2 типа (transmembrane protease serine type 2, TMPRSS2), которые экспрессированы на эндотелии кровеносных сосудов и различных клетках дыхательных путей, пищеварительной системы, почек и мочевыводящих путей, сердечно-

сосудистой системы, эндокринной системы, центральной нервной системы и др. Т.е. поражаться может практически любой орган. При этом рецепторы, посредством которых вирус проникает в человеческий организм, главным образом располагаются в эндотелии сосудов и тканях легких, чем и объясняется развитие у этих пациентов при высокой вирусной нагрузке поражение легких в виде вирусной интерстициальной пневмонии и сосудов в виде эндотелиитов, приводящих к высокой тромботической активности.

2. Вирус постоянно мутирует, являясь «клиническим хамелеоном», приводящим к «пестрой» клинической симптоматике и ускользанию от этиотропной и патогенетической терапии.

К сожалению, несмотря на проводимые мероприятия по профилактике и лечению COVID-19, отмечается увеличение количества зараженных во всем мире, в том числе и в России. Статистические данные на 04.09.2021 г. показывают, что количество зараженных в мире составило 219.821.446 человек, погибших – 4.553.701 человек. В первую тройку по количеству зараженных вошли США (40.513.018 чел.), Индия (32.903.289 чел.) и Бразилия (20.830.712 чел.). Россия находится на 4 месте. Количество зараженных в России составило 6956318

**Для корреспонденции:**

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

E-mail: nauchdoc60@mail.ru

Тел.: +79604094661.

Статья поступила 02.09.2021 г, принята к печати 24.09.2021 г.

человек [8]. При этом летальность в различных регионах мира различна. Общемировая летальность от COVID-19 составила 2,1%, в России – 2,7%. В первую десятку стран с наиболее высокой летальностью вошли: Йемен, Перу, Судан, Сирия, Эквадор, Египет, Сомали, Тайвань и Китай (рис. 1).

В России от COVID-19 на 04.09.2021 года умерло 184812 человек. При этом в десятку российских

регионов с наибольшей летальностью вошли: Краснодарский край, Республика Чувашия, Тульская область, Алтайский край, Красноярский край, Ростовская область, Республика Дагестан, Пермский край, Новосибирская область, Иркутская область. При этом, если сравнить с общемировой летальностью, то, к примеру, Краснодарский край занимает даже третью строчку в общемировой летальности.

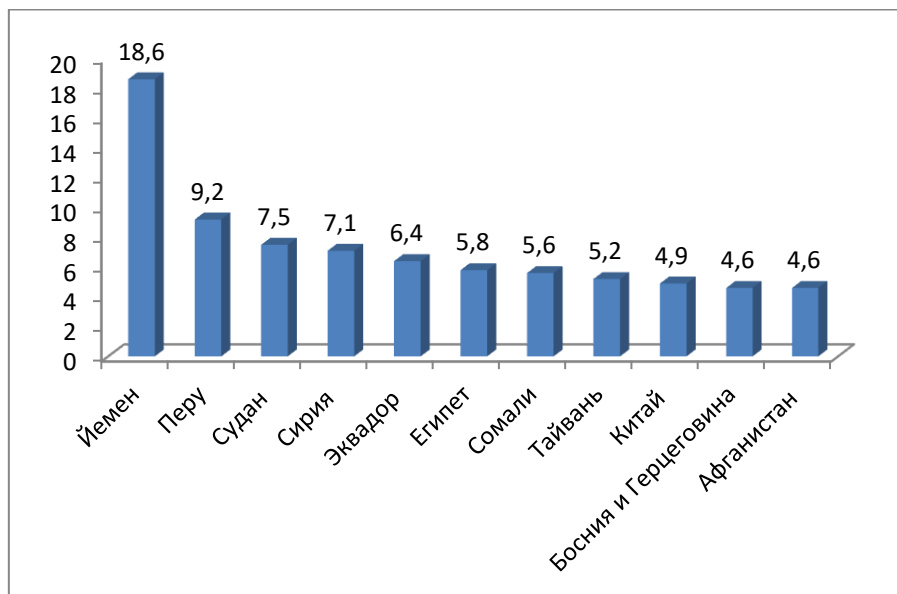


Рис. 1. Страны с наиболее высокой летальностью в мире от COVID-19 на 04.09.2021 года (%)

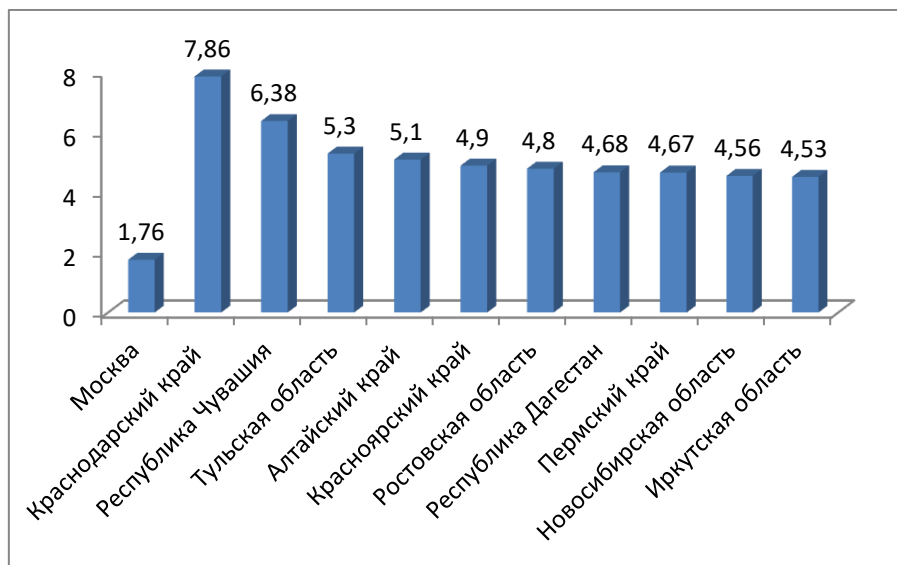


Рис. 2. Регионы Российской Федерации с наиболее высокой летальностью от COVID-19 на 04.09.2021 года (%)

Сложившаяся ситуация в этих регионах объясняется, по всей видимости, многими факторами. В том числе и тем, что, помимо легких, поражаются и другие органы и системы организма, которые часто не диагностируются, т.к. основной акцент делается на пневмонии и его осложнениях. Необходима постоянная настороженность и мониторинг за всеми органами и системами больных с COVID-19. Ведь причинами смерти помимо вирусной пневмонии и его осложнений могут быть тромбозы сосудов различных органов (коронарных сосудов, сосудов мозга, сосудов органов брюшной полости, по-

чек и др.), COVID-ассоциированные поражения сердца (миокардит, кардиомиопатия, аритмии, сердечная недостаточность и др.), почек (острое повреждение почек с развитием некроза канальцев почек и острой почечной недостаточности), печени (острое повреждение печени, в том числе медикаментозное), желудочно-кишечные кровотечения (ассоциированные с язвенными поражениями слизистой оболочки гастроуденальной зоны, стрессорными язвами, лекарственно-индуцированными язвами, гепарин-индуцированными кровотечениями, в том числе и желудочно-кишечные кровоте-

ния у пациентов, находящихся на инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ)) и др.

Причинами высокой летальности является также несоблюдение рекомендаций Минздрава России по лечению COVID-19. Проведенный нами анализ лечения 177 пациентов в ковидном госпитале г.Буйнакска и в трех ковидных госпиталях Буйнакского района Республики Дагестан показал довольно печальную картину.

1. Хотя Минздрав России постоянно обновляет Временные методические рекомендации по лечению COVID-19 (сегодня уже 12-е), тактика лечения этих пациентов во многих ковидных госпиталях далека от рекомендаций, опубликованных на сайте Минздрава России [3]. Нет единого подхода в лечении пациентов с COVID-19.
2. Отмечается полипрагмазия, т.е. пациенты получают одновременно от 5 до 15, а в некоторых случаях и до 20 лекарственных препаратов. Пациентам с COVID-19 необходимо назначать минимум препаратов, в перечень которых обязательно должны входить: противовирусные препараты, антикоагулянты и препараты упреждающей противовоспалительной терапии.
3. Не у всех пациентов проводится противовирусная терапия. Доказано, что высокая вирусная нагрузка коррелирует с высокими показателями маркеров гипервоспаления (СРБ, Д-димер, ферритин, нейтропения, лимфопения, эозинопения), цитокинов и хемокинов (IL-1, IL-6, IL-10, IL-15, CXCL10, CCL2 b и др.) [5, 19]. Чем больше уровень виремии, тем больше площадь поражения легочной паренхимы, что определяет целесообразность и обязательность проведения противовирусной терапии этим пациентам
4. У некоторых пациентов в качестве противовирусной терапии используются ингибиторы нейраминидаз: осельтамивир (тамифлю, номидес) и занамивир (реленза). Они не действуют на SARS-CoV-2!
5. Повсеместно отмечается рутинное применение у пациентов с COVID-19 глюкокортикостероидов (ГКС), начиная нередко даже с амбулаторного этапа. В некоторых госпиталях врачи пытаются заменить таргентную терапию кортикостероидами. При этом дозы дексаметазона у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 (с КТ1-2) варьируют от 20 до 32 мг и выше, метилпреднизолон – до 500 мг и выше. Нередко многие пациенты получают ГКС весь период нахождения в ковидном госпитале. И нет ничего удивительного в том, что у них значительно увеличивается впоследствии площадь поражения легких. Пациенты с КТ1-2, к примеру, легко переходят в категорию КТ3-4. По данным CDC, к факторам риска развития тяжелого течения COVID-19 относится применение ГКС [9]. Установлено, что рутинное применение у пациентов с COVID-19 ГКС является причиной высокой летальности [6, 9, 10, 11]. Пациенты, получающие ГКС при легкой и умеренной тяжести течения заболевания, начинают

«штурмить». Причины этого: кортикостероиды вызывают выраженную иммуносупрессию и приводят к усиленной неконтролируемой репликации вируса и увеличению вирусной нагрузки. Кроме того, ГКС увеличивают гиперкоагуляцию крови и усиливают тромботический процесс в сосудах [25]. В 12 рекомендациях МЗ России на с.47 четко написано: «Не рекомендуется использовать ГКС для перорального и внутривенного введения для лечения легких форм COVID-19, в том числе в амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях». Для назначения ГКС есть четкие показания. В тех же рекомендациях указывается, что ГКС являются препаратами первого выбора для лечения больных с вторичным синдромом активации макрофагов/гемофагоцитарным лимфогистоцитозом [3]. Надо отойти от практики рутинного применения всем пациентам ГКС, назначение которых приводит к активной репликации вируса, увеличению площади поражения легочной паренхимы, развитию ОРДС, «цитокинового» шторма и смерти [6, 10, 11, 25].

6. Ограниченное количество пациентов получают упреждающую противовоспалительную терапию с применением ингибиторов янус-киназ и IL-6. Пациенты, не получающие упреждающую противовоспалительную терапию, входят в группу риска по развитию «цитокинового шторма». При этом попытки заменить таргентную терапию кортикостероидами являются необоснованными и опасными!
7. Практически 100% пациентов получают антибиотики. Преимущественно назначаются одновременно два препарата. При этом любимыми препаратами являются: цефтриаксон, левофлоксацин и меропенем. COVID-19 вызывается вирусом SARS-CoV-2. Антибиотики на вирусы не действуют [4, 10]. Это надо взять за правило, а не паниковать при лихорадке и не пытаться помочь пациентам, назначая антибиотики. «Врачебный страх» перед лихорадкой надо перебороть в себе. При этом, если бы вместо антибиотиков назначались противовирусные препараты и препараты упреждающей противовоспалительной терапии, было бы значительно больше пользы.
8. Многие пациенты получают внутривенно аскорбиновую кислоту. Этого делать нельзя [24]. Аскорбиновая кислота увеличивает риск тромбозов за счет прокоагулянтной активации эритроцитов. Выписка из инструкции к витамину С: «Противопоказания: тромбофлебит, склонность к тромбозам. Побочные действия: тромбоцитоз, гиперпротромбинемия, эритропения, нейтрофильный лейкоцитоз» [1].
9. Ряд пациентов получают витамины (D, группы В и другие) и микроэлементы (цинк, селен и другие). Они не эффективны при COVID-19 [24]. Многие пациенты получают витамины гр.В в/мышечно. Внутримышечные введения у пациентов с COVID-19 не желательны, так как вирус SARS-CoV-2 приводит к поражению сосудов, развитию эндотелиитов и коагулопатий.

10. Из антикоагулянтов преимущественно используется нефракционированный гепарин. Чаще всего подкожно. Встречались пациенты, которым одновременно назначались нефракционированный гепарин и один из низкомолекулярных гепаринов. У двух пациентов это осложнилось развитием тромбоцитопенической пурпуры. Предпочтительнее отдавать все-таки низкомолекулярным гепаринам и лишь при их отсутствии назначать нефракционированный гепарин.

Подобная печальная ситуация складывается не только в г. Буйнакске и Буйнакском районе, но и в других районах и городах Республики Дагестан и ряде российских регионов. Выявленные нами дефекты в лечении пациентов с COVID-19 говорят о том, что необходимо постоянно проводить мониторинг качества лечения этих пациентов. Одной из основных задач руководителей региональных органов здравоохранения является постоянное просвещение врачей в вопросах диагностики и лечения COVID-19, проведение им мастер-классов и привлечение врачей «краснозонников» к активному участию в научно-практических конференциях, вебинарах, семинарах.

Считаю целесообразным организацию также региональными органами здравоохранения выездных семинаров по актуальным вопросам диагностики и лечения COVID-19 в районы и города с привлечением ведущих специалистов «ковидологов».

Огромным подспорьем для врачей в лечении COVID-19 являются Временные рекомендации Минздрава России. В рамках Временных методических рекомендаций Минздрава России нами составлен протокол лечения, в который вошла краткая информация по лечению пациентов с COVID-19, осложненной вирусной и интерстициальной пневмонией [4]. Представлены схемы противовирусной, антикоагулянтной и упреждающей противовоспалительной терапии, а также тактика лечения «цитокинового шторма». Подробно представлена антибактериальная терапия, использующаяся при осложнении COVID-19 развитием бактериальной пневмонии. Даны рекомендуемые дозировки препаратов, использующихся в лечении COVID-19 и его осложнений в виде вирусной интерстициальной и бактериальной пневмоний.

### Тактика лечения пациентов с COVID-19

В таблице 1 представлена тактика лечения в зависимости от тяжести течения COVID-19, в таблице 2 – рекомендуемые дозы препаратов этиотропной терапии COVID-19, в таблице 3. – рекомендуемые дозы антикоагулянтов, в таблице 4 – рекомендуемые дозы препаратов упреждающей противовоспалительной терапии.

Таблица 1

Тактика лечения в зависимости от тяжести течения COVID-19 [3, 4]

Тяжесть течения	Предлагаемые схемы лечения
Легкое течение <sup>2</sup>	<i>Противовирусная терапия:</i> <sup>1</sup> Умифеновир+ ИФН α2b, или Фавипиравир, или ремдесивир + <i>Низкомолекулярные гепарины, или современные оральные антикоагулянты</i> в профилактической дозе
Среднетяжелое течение <sup>3</sup>	<i>Противовирусная терапия:</i> <sup>1</sup> Фавипиравир, или Ремдесивир + <i>Упреждающая противовоспалительная терапия:</i> ингибиторы янус-киназ перорально (барицитиниб, или тофацитиниб), или ингибиторы IL-6 п/к или в/в (олокизумаб, или левилимаб, или сарилумаб, или тоцилизумаб) + <i>Низкомолекулярные гепарины</i>
Тяжелое течение <sup>3</sup>	<i>Противовирусная терапия:</i> <sup>1</sup> Фавипиравир, или Ремдесивир + <i>Упреждающая противовоспалительная терапия:</i> ингибиторы IL-6 в/в (тоцилизумаб, или левилимаб, или сарилумаб, или олокизумаб) + <i>Низкомолекулярные гепарины</i>
«Цитокиновый шторм»	<b>I. Глюкокортикостероиды</b> Метилпреднизолон по 1 мг/кг 2 раза в день в/в (или по 125мг 4 раза в день до общей дозы 500мг), или Дексаметазон по 10 мг 2 раза в день внутривенно [Вводить в указанной дозе в течение 3-4 суток. При стабилизации состояния пациента ежедневно отменять суточную дозу глюкокортикостероида на 25% до полной отмены препарата]  + <b>II. Ингибиторы IL-6</b> Тоцилизумаб в/в капельно 4-8 мг/кг (не более 800мг), или Сарилумаб 200-400мг в/в капельно (1-2 шпр.-ручки). Перед введением препараты разводят на 100-200 мл 0,9% р-ра NaCl. При недостаточном эффекте повторить введение через 12 часов  + <b>Низкомолекулярные гепарины в лечебной дозе</b>

*Примечание:* 1 - пациентам с высоким индексом коморбидности и высоким риском тяжелого течения заболевания может быть рекомендован иммуноглобулин человека против COVID-19; 2 - у пациентов с высоким индексом коморбидности могут быть рекомендованы дополнительно ингибиторы янус-киназ внутрь (барицитиниб, или тофацитиниб), или ингибиторы IL-6 п/к (олокизумаб, или левилимаб); 3 – при дыхательной недостаточности и сохранении высокой лабораторной активности на фоне ингибиторов IL-6 могут быть рекомендованы коротким курсом кортикостероиды (дозы и схемы введения - см. табл. 4).

Таблица 2

## Рекомендуемые дозы препаратов этиотропной терапии COVID-19 [3, 4, 6, 10, 16]

Препарат	Доза
<b>Противовирусные препараты</b>	
Фавипиравир (авифавир, коронавир, ареплививир), тб/200 мг. ##\$###\$*\$\$\$\$	Внутрь. При массе тела <75 кг в 1-й день – по 1600мг 2 раза в день, 2-10 дни – по 600мг 2 раза в день. При массе тела >75кг в 1-й день – по 1800мг 2 раза в день, 2-10 дни – по 800мг 2 раза в день
Ремдесивир, фл/лиофилизат, пор./100мг. ##*\$&\$\$\$&&	Растворяют в 100-250 мл 0,9 % р-ра NaCl. Вводят в 1-й день в/в в течение 30-120 мин 200 мг, со 2-го дня – по 100 мг 1 р/сутки. Курс лечения – не более 10 дней
Рекомбинантный ИФН α2b (гриппферон, капли/спрей назальные 10 тыс. МЕ/1мл; 1 доза/500 МЕ).	По 3 капли/спрея в каждый носовой ход 5-6 раз в сутки в течение 7 дней
Умифеновир, капс/100 мг/200мг.**	Внутрь по 200 мг 4 раза в день 7 дней
<b>Препараты иммуномодулирующей терапии</b>	
Иммуноглобулин человека против COVID-19, р-р д/инфузий 100 мг/мл: фл/20мл/50мл/100мл.##\$###\$&&	Внутривенно капельно однократно в дозе 4 мл/кг массы тела. Начальная скорость введения – от 0,01 до 0,02 мл/кг массы тела в минуту в течение 30 мин. При хорошей переносимости скорость введения можно постепенно увеличивать максимально до 0,12 мл/кг массы тела в минуту.

**Примечание:** \* - противопоказан при беременности; \*\* - противопоказан в I триместре беременности, # - противопоказан в возрасте старше 60 лет; ## - противопоказан до 18 лет; ### - противопоказан при тяжелой печеночной недостаточности; \$ - противопоказан при СКФ <30мл/мин; \$\$ - противопоказан при грудном вскармливании; \$\$\$ - с осторожностью при подагре; & - противопоказан при АЛТ >5 норм; && - противопоказан при аутоиммунных заболеваниях; &&& - противопоказано внутримышечное введение.

Таблица 3

## Рекомендуемые дозы антикоагулянтов\* [3, 4, 9, 10]

Препарат	Доза
<b>Парентеральные антикоагулянты</b>	
#Надропарин кальция (фраксипарин), шприцы 0,3мл/2850МЕ; 0,4 мл/3800МЕ; 0,6мл/5700МЕ; 0,8 мл/7600МЕ; 1мл/9500 МЕ	<i>Профилактическая доза:</i> 1 раз/сутки. При весе <70 кг по 0,4мл, при весе >70 кг по 0,6 мл. <i>Промежуточная доза:</i> по 0,4-0,6 мл 2 раза/сутки <i>Лечебная доза:</i> 86 МЕ/кг 2 р/сутки
#Эноксапарин натрий (клексан, эниксум), шприцы по 0,4 мл/40мг; 0,6 мл/60 мг; 0,8 мл/80 мг; 1мл/100мг	<i>Профилактическая доза:</i> по 0,4 мл 1 раз/сутки <i>Промежуточная доза:</i> по 0,4 мл 2 раза/сутки п/кожно, возможно увеличение дозы до 0,5 мг/кг 2 раза/сутки <i>Лечебная доза:</i> по 1 мг/кг 2 раза/сутки
#Далтепарин натрия (фрагмин), шприцы по 0,2 мл/2500/5000МЕ; 0,3 мл/7500МЕ; 1мл/10000МЕ; 0,5мл/12500МЕ; 0,6мл/15000МЕ; 0,72мл/18000МЕ	<i>Профилактическая доза:</i> 5000 анти-Ха МЕ 1 раз/сутки <i>Промежуточная доза:</i> по 5000 анти-Ха МЕ 2 раза/сутки <i>Лечебная доза:</i> по 100 анти-Ха МЕ/кг 2 раза/сутки
#Парнапарин натрия (флюксум), 1 шприц по 0,3 мл/3200 анти-Ха МЕ; 1 шприц по 0,4 мл/4250 анти-Ха МЕ; 1 шприц по 0,6 мл/6400 анти-Ха МЕ	<i>Профилактическая доза:</i> по 0,3-0,4 мл 1 раз/сутки <i>Промежуточная доза:</i> по 0,3 мл 2 раза/сутки <i>Лечебная доза:</i> по 0,6 мл 2 раза/сутки
#Бемипарин натрия (цибор), 1 шприц по 0,2мл/2500 МЕ анти-Ха; 1 шприц по 0,3мл/3500 МЕ анти-Ха	<i>Профилактическая доза:</i> по 0,2 мл 1 раз/сутки <i>Промежуточная доза:</i> по 0,3 мл 1 раз/сутки
##*Фондапаринукс натрия (арикстра), 1 шприц/0,5мл/2,5 мг; 0,4мл/5мг; 0,6мл/7,5мг; 0,8мл/10мг	<i>Профилактическая доза:</i> по 2,5 мг 1 раз/сутки <i>Лечебная доза:</i> вводится 1 раз/сутки. При весе <50 кг – 5мг, при весе 50-100 кг – 7,5 мг, при весе > 100 кг – 10мг
При отсутствии низкомолекулярных гепаринов - нефракционированный гепарин	<i>Профилактическая доза:</i> по 5000ЕД 2-3 раза/сутки п/кожно <i>Промежуточная доза:</i> по 7500ЕД 2-3 раза/сутки п/кожно <i>Лечебная доза:</i> в/в болюсом 80ЕД/кг (максимально 5000ЕД) и инфузия с начальной скоростью 15-18ЕД/кг/ч (под контролем анти-Ха активности)
<b>Современные оральные антикоагулянты**</b>	
Апиксабан (эликвис), тб/2,5мг/5мг	<i>Профилактическая доза:</i> по 2,5 мг 2 раза в день <i>Лечебная доза:</i> первые 7 дней по 10 мг 2 раза в день, затем по 5 мг 2 раза в день
Ривароксабан (ксарелто), тб/2,5мг/10мг/15мг/20мг	<i>Профилактическая доза:</i> по 10 мг 1 раз в день <i>Лечебная доза:</i> первые 3 недели по 15 мг 2 раза в день, затем 20 мг/сутки
Дабигартран (прадакса), капс/75мг/110 мг/150 мг	<i>Профилактическая доза:</i> по 75мг или 110 мг 2 раза в день <i>Лечебная доза:</i> по 150 мг 2 раза в день
<i>Противопоказания для антикоагулянтов:</i> кровотечение, уровень тромбоцитов в крови <25*10 <sup>9</sup> /л, выраженная почечная недостаточность (для низкомолекулярных гепаринов и фондапаринукса натрия). Оральные антикоагулянты принимаются п/еды	

**Примечание:** # - вводятся подкожно; \* - не вызывает гепарин-индуцированную тромбоцитопению, \*\* - оральные антикоагулянты принимаются после еды



## Рекомендуемые дозы препаратов упреждающей противовоспалительной терапии COVID-19

<b>Ингибиторы янус-киназ [3, 4, 9, 10, 16, 23]</b>	
Тофацитиниб (яквинус), тб/5мг/10мг	По 10 мг 2 раза в сутки в течение 7-14 дней
Барицитиниб (олумиант), тб/4 мг	По 4 мг 1 раз в день в течение 7-14 дней
<i>Показания для ингибиторов янус-киназ.</i> КТ 1-2, SpO <sub>2</sub> ≥97 без одышки, СРБ =3-5 норм, лихорадка 37,5-37,9 <sup>0</sup> С в течение 3-5 дней, число лейкоцитов =3,5-4*10 <sup>9</sup> /л, абсолютное число лимфоцитов =1,5-2,0*10 <sup>9</sup> /л	
<i>Противопоказания для ингибиторов янус-киназ:</i> гиперчувствительность к препарату; сепсис, подтвержденный другими патогенами; лимфопения <0,5*10 <sup>9</sup> /л; нейтропения <1*10 <sup>9</sup> /л; гемоглобин <80г/л; клиренс креатинина <30 мл/мин; тяжелая печеночная недостаточность; активные инфекционные заболевания (в т.ч. туберкулез); активная форма вирусного гепатита В, С и микст-форм; ТВГ/ТЭЛА в анамнезе; беременность; возраст до 18 лет. <i>С осторожностью</i> - прием ЦОГ-2 ингибиторов, возраст > 75 лет.	
<b>Ингибиторы IL-6 [3, 4, 10, 16]</b>	
Тоцилизумаб, концентрат д/пригот. р-ра д/инфузий 400 мг/20 мл/фл. 1 или 4 шт.	Однократно 4-8 мг/кг (не более 800 мг) в/в капельно медленно (в течение не менее 1 часа) на 100-200 мл 0,9% раствора NaCl. При недостаточном эффекте (сохранении фебрильной лихорадки, отсутствии снижения СРБ при исключении инфекционных осложнений) повторить через 12 часов в той же дозе
Сарилумаб, шприц-ручка/200 мг	Однократно 200-400мг (1-2 шприц-ручки) п/к или в/в капельно в течение 60 минут (развести в 100-200 мл 0,9% раствора NaCl). При недостаточном эффекте повторить введение через 12 часов в той же дозе
Олокизумаб (артлегиа), 1мл/160мг, 1флакон/0,4мл, или шприц-ручка-0,4мл	0,4мл/64мг п/к однократно В/в капельно 0,8мл/2 флакона/128мг на 100 мл 0,9% р-ра NaCl
Левелимаб, /шприц 0,9 мл/162мг	324 мг однократно п/к (2 шприца по 162 мг) В/в капельно в эскалационной дозе 648 мг (4 шприца по 162 мг) однократно на 100 мл 0,9% р-ра NaCl
<i>Противопоказания для ингибиторов IL-6:</i> гиперчувствительность к препарату; иммуносупрессивная терапия при трансплантации органов; сепсис, подтвержденный другими патогенами; активные инфекционные заболевания (в т.ч. туберкулез); вирусный гепатит В, С и микст-формы; высокий риск желудочно-кишечных перфораций; повышение АСТ или АСТ>5 норм; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (класс С по классификации Чайлд-Пью); почечная недостаточность тяжелой и терминальной степени тяжести (СКФ<30 мл/мин); нейтропения<0,5*10 <sup>9</sup> /л; тромбоцитопения<50*10 <sup>9</sup> /л; сопутствующие заболевания связанные с неблагоприятным прогнозом. <i>Нежелательны при беременности и лактации.</i> <i>Побочные действия:</i> инфекции (бактериальная пневмония, флегмона, инфекции, вызванные Herpes zoster, и др.), сыпь, крапивница, повышение показателей липидного обмена (общего холестерина, триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП).	
<b>Глюкокортикостероиды [3, 4, 6, 9, 10, 16, 21, 24]</b>	
Метилпреднизолон, фл/250мг (62,5мг/мл), тб/4мг/16мг Дексаметазон, амп/1мл/4мг, тб/0,5мг Преднизолон, тб/5мг, амп/1мл/30мг Гидрокортизон фл/5мл/125мг ГКС с учетом их циркадных ритмов необходимо назначать в первой половине дня (лучше всего с 6 до 8 утра). Не рекомендуется применять ГКС для лечения легких форм COVID-19 [4, 6, 8, 26]. Рекомендовано проведение таргетной терапии ингибиторами IL-6 под прикрытием ГКС.	
<i>У пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 находящихся на кислороде при высокой лабораторной активности могут быть использованы кортикостероиды. Рекомендуемые дозы:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>❑ Пациентам, получающим ингибиторы IL-6 применяется метилпреднизолон (при среднетяжелом течении - по 60мг в/в 3 раза в день, при тяжелом – в/в по 60мг 3-4 раза в день), или дексаметазон (при среднетяжелом и тяжелом течении – в/в по 8-10 мг 2 раза в день).</li> <li>❑ Пациентам, которым противопоказаны ингибиторы IL-6, применяется метилпреднизолон (при среднетяжелом течении – в дозе по 125 мг в/в 2 раза в день, или по 250 в/в один раз в день; при тяжелом – по 125 мг 3-4 раза в день), или дексаметазон (при среднетяжелом – в/в по 8-10 мг 2 раза в день, при тяжелом – по 12мг 2 раза в день).</li> </ul>	
В указанной максимальной дозировке ГКС применяются в течение 3 суток. Начиная с 4-го дня (при купировании лихорадки и снижении лабораторной активности: уровня СРБ и ферритина крови не менее чем на 15%) рекомендовано ежедневное снижение суточной дозы препаратов на 25% до полной отмены).	
<i>При «цитокиновом шторме»</i> [вирусная интерстициальная пневмония, стойкая фебрильная лихорадка; SpO <sub>2</sub> <90%; ОРДС; ОДН с необходимостью инвазивной ИВЛ; полиорганная недостаточность; анемия (Hb<90 г/л), панцитопения (лейкопения <3*10 <sup>9</sup> /л, нейтропения, лимфопения <1*10 <sup>9</sup> /л, эозинофилия вплоть до анэозинофилии, тромбоцитопения < 100 х10 <sup>9</sup> /л); СРБ ≥ 10 норм; Д-димер > 4 норм; АЛТ, АСТ и ЛДГ>4 норм; гипофибриногенемия <1,5 г/л; гипертриглицеридемия; ферритин≥7 норм, IL6>40 пк/мл] <i>рекомендованы:</i> Метилпреднизолон в/в по 1мг/кг каждые 12 часов (или по 125мг каждые 6-8 часов), или дексаметазон ежедневно по 10мг в/в в 2 введения. По мере стабилизации состояния (купирование лихорадки, <СРБ, ферритина, АЛТ, АСТ, ЛДГ) ежедневно отменяют ГКС на 25% до полной отмены.	
<i>Применять с осторожностью при:</i> сахарном диабете, артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, ожирении, признаках активной бактериальной инфекции, тромботических нарушениях.	

**Антибактериальная терапия пневмоний у пациентов с COVID-19 в зависимости от этиологического агента и клинической ситуации [3, 4]**

Микроорганизм/клиническая ситуация	Рекомендуемые препараты
<i>S. pneumoniae</i> , чувствительный к пенициллину	Амоксициллин/ клавулановая кислота, цефтаролина фосамид, макролиды, клиндамицин
<i>S. pneumoniae</i> , резистентный к пенициллину	Цефотаксим, цефтриаксон, цефтаролин фосамид, линезолид, респираторные фторхинолоны, ванкомицин
<i>S. aureus</i> , чувствительный к метициллину	Цефазолин, цефтаролина фосамид, клиндамицин
<i>S. aureus</i> , резистентный к метициллину	Ванкомицин, цефтаролина фосамид, амикацин, линезолид
Пациенты с факторами риска инфицирования <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Пиперациллин/тазобактам, карбапенемы, цефалоспорины IV поколения, респираторные фторхинолоны, аминогликозиды III поколения, ванкомицин
Пациенты с подтвержденной/предполагаемой аспирацией	Аминогликозиды, цефалоспорины 3-го поколения, ингибиторзащищенные бета-лактамы, амоксициллин/клавулановая кислота в сочетании с метронидазолом, фторхинолоны, карбапенемы
Беременные, роженицы, родильницы: <input type="checkbox"/> Вторичная вирусно-бактериальная пневмония (наиболее вероятные возбудители: <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> и <i>Haemophilus influenzae</i> ) <input type="checkbox"/> Третичная бактериальная пневмония (наиболее вероятные возбудители: метициллинрезистентные штаммы <i>S. aureus</i> и <i>Haemophilus influenzae</i> )	Цефалоспорины 3 поколения+макролид, защищенный аминопенициллин+макролид  Цефалоспорины 4 поколения, макролиды, карбапенемы, ванкомицин, линезолид (в различных комбинациях)

*Примечание:* при беременности противопоказаны тетрациклины, фторхинолоны.

### Антибактериальная терапия

Согласно данным ВОЗ, антибиотики не должны использоваться в качестве средств профилактики или лечения COVID-19 [24]. Показанием для назначения антибактериальных препаратов является наложение бактериальной инфекции, чаще всего в виде бактериальной пневмонии, диагностическими проявлениями которой являются: появление гнойной мокроты, лейкоцитоз  $>12 \times 10^9/\text{л}$  (не путать с кортикостероидным лейкоцитозом), повышение палочкоядерных нейтрофилов  $>10\%$ , повышение прокальцитонина  $>0,5 \text{ нг/мл}$  [3, 4].

Для лечения бактериальной пневмонии до идентификации микробного возбудителя проводится эмпирическая антибактериальная терапия двумя препаратами из представленных ниже в любой комбинации: амоксициллин/клавулановая кислота, цефалоспорины 3 или 5 поколений, макролиды, респираторные фторхинолоны (табл.6). При этом антибактериальные препараты вводятся внутривенно, в крайнем случае – перорально. **В/мышечно не вводить!!!**

### К примеру, в режиме эмпирической терапии могут быть рекомендованы [4]

- Цефтриаксон, или цефотаксим + амоксициллин/клавулановая кислота.
- Амоксициллин/клавулановая кислота + азитромицин.
- Цефтриаксон, или цефотаксим, или цефтаролина фосамид + азитромицин.
- Амоксициллин/клавулановая кислота + левофлоксацин, или моксифлоксацин.

- Азитромицин + левофлоксацин, или моксифлоксацин.
- Цефтриаксон, цефотаксим, цефтаролина фосамид+ левофлоксацин, или моксифлоксацин.

После идентификации возбудителя необходимо модифицировать антибактериальную терапию. Применение некоторых комбинаций препаратов могут вызвать развитие побочных действий. Так, нефротоксичными и ототоксичными являются следующие комбинации антибиотиков: цефалоспорины+аминогликозиды, аминогликозиды+гликопептиды, цефалоспорины+фторхинолоны. С целью профилактики побочных действий этих комбинаций необходимо следить за проявлениями ототоксичности (шум в ушах, головокружение и снижение слуха) и нефротоксичности (мониторинг состояния почек, определение креатинина крови). Макролиды и респираторные фторхинолоны способны удлинять интервал QT, поэтому при применении этих препаратов необходим ЭКГ-мониторинг. Нежелательными комбинациями являются также макролиды+линкозамиды (клиндамицин) из-за антагонизма при совместном их применении [4].

### Рекомендованные комбинации антибактериальных препаратов в лечении бактериальной пневмонии после идентификации возбудителя [4]

- Цефтриаксон, цефотаксим + амоксициллин/клавулановая кислота.
- Ингибиторзащищенные бета-лактамы (ИГЗБ), или цефалоспорины 3-5 поколений, или карбапенемы + макролиды, или респираторные фторхинолоны.

- раторные 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 поколения.
- 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.

**Рекомендованные комбинации антибактериальных препаратов у пациентов с факторами риска инфицирования *Pseudomonas aeruginosa* [3, 4]**

- Пиперациллин/тазобактам, *или* карбапенемы + респираторные фторхинолоны, *или* макролиды, *или* амикацин.
- Цефалоспорины 3-4 поколения, *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.

Таблица 6

**Способы введения и дозы антибактериальных препаратов для лечения бактериальной пневмонии [4]**

Препарат	Разовая доза/кратность /способ введения
<b>Ингибиторзащищенные бета-лактамы</b>	
Амоксициллин + клавулановая кислота	1,2 г/каждые 6-8 часов (в/в); 1 г каждые 12 часов (п/о)
Цефоперазон, 1г/сульбактам, 1г	2-4 г/каждые 12 часов / (в/в)
Цефепим, 1г/сульбактам, 1г (максиктам)	2 г/каждые 8-12 часов (в/в)
Пиперациллин 4г/тазобактам 0,5г	4,5 г/каждые 6-8 часов / (в/в)
Цефотаксим 1г/сульбактам натрия, 0,5г (кларуктам)	1-2 г/каждые 12 часов (в/в) Максимально до 12 г/сутки в три введения
<b>Цефалоспорины</b>	
Цефотаксим (3 пок.)	1,0 - 2,0 г /каждые 6-8 часов / (в/в) Максимально до 12 г/сутки
Цефтриаксон (3 пок.)	2 г / каждые 24 часа / (в/в) 2 г /каждые 12 часов / (в/в)
Цефдиторен (3 пок.), тб/200мг/400мг (спектрацеф)	200-400мг каждые 12 часов (п/о)
Цефепим (4пок.)	0,5-1-2 г / каждые 8 часов / (в/в)
Цефтаролина фосамид (5 пок.)	0,6 г / каждые 12 часов / (в/в)
<b>Аминогликозиды</b>	
Амикацин	15 мг/кг/каждые 24 часа/(в/в)
<b>Макролиды</b>	
Азитромицин	500 мг / каждые 24 часа / (в/в, п/о)
Ровамицин	1,5-3 млн.МЕ/каждые 8-12 часов/(в/в) 3 млн МЕ каждые 8-12 часов (п/о)
Кларитромицин	0,5 г / каждые 12 часов / (в/в, п/о)
<b>Респираторные фторхинолоны</b>	
Левифлоксацин	500 мг/каждые 12 -24 часа/ (в/в) 500 мг/каждые 24 часа (п/о)
Моксифлоксацин	400 мг/каждые 24 часа (в/в, п/о)
<b>Оксазолидиноны</b>	
Линезолид	600 мг /каждые 12 часов/(в/в)
<b>Карбапенемы</b>	
Эртапенем	1 г/каждые 24 часа/ (в/в)
Имипенем/Циластатин (Тиенам)	500-1000мг /(в расчете на имипенем)/каждые 6-8 часов/(в/в)
Меропенем	0,5-1 г/каждые 8 часов/(в/в)
Дорипенем	0,5-1 г/каждые 6-8 часов/(в/в)
<b>Гликопептиды</b>	
Ванкомицин	15–20 мг/кг/ каждые 12 часов/(в/в)
Телаванцин	10 мг/кг /каждые 24 часа / (в/в)
<b>Линкозамиды</b>	
Клиндамицин	300 мг/каждые 12 часов (в/в). При тяжелых инфекциях до 1,2-2,7 г/сутки в 3-4 приема. Максимально 1,2 г в/в в течение 1 часа

**Примерный алгоритм антибактериальной терапии пневмонии [4]**

Азитромицин+ цефалоспорины 3 поколения.

↓  
*неэффективно*

Ингибиторзащищенные бета-лактамы + респираторные фторхинолоны.

↓  
*неэффективно*Ванкомицин, *или* телеванцин, *или* карбапенемы + амикацин,  
*или* амикацин + линезолид, *или* клиндамицин+амикацин.**Прон-позиция [3]**

Прон-позиция (положение пациента на животе) рекомендована всем пациентам с COVID-19, осложненной вирусной и бактериальной пневмонией. Проведение ее способствует улучшению оксигенации плохо вентилируемых участков легких и снижению летальности. Общее время нахождения пациента на животе –12-16 часов в сутки (по 6-8 часов 2 раза в день).

*Техника правильной прон-позиции:* положение пациента на животе, предварительно необходимо положить валики под грудную клетку и таз (с тем, чтобы живот не оказывал избыточного давления на диафрагму, а также не создавалось условий для развития пролежней лица).

*Противопоказания к прон-позиции:*

- нарушение сознания (угнетение или агитация);
- гипотензия;
- недавняя операция на брюшной или грудной полости;
- массивное кровотечение;
- повреждения спинного мозга;
- нарушения ритма, которые могут потребовать дефибрилляции и/или непрямого массажа сердца.

**Респираторная поддержка [3, 4, 6, 9]**

При снижении SpO<sub>2</sub> проводится неинвазивная или инвазивная ИВЛ длительностью до 14 и более суток. Целью является увеличение SpO<sub>2</sub> до 96-98%. Показаниями для неинвазивной ИВЛ являются: артериальная гипоксемия, тахипноэ (ЧДД>25 в минуту), SpO<sub>2</sub><95%. Первоначально проводится обычная малопоточная (до 15 л/мин) оксигенотерапия с использованием лицевых масок или назальных канюль. При неэффективности проводится высокопоточная оксигенация (30-60 л/мин) или неинвазивная ИВЛ в режиме CPAP. При неэффективности указанных выше мер респираторной поддержки решается вопрос о инвазивной ИВЛ. *Показанием для интубации трахеи и инвазивной ИВЛ являются:* крайне тяжелое состояние, тяжелая гипоксемия (SpO<sub>2</sub><90% на фоне инсуффляции кислорода), ЧДД>35 в минуту, цианоз, тяжелый ацидоз (pH<7,25) и гиперкапния (PaCO<sub>2</sub>>60 мм рт.ст.), нарушение сознания и психики, или возбуждение, глубокая кома, нестабильная гемодинамика (тяжелая гипотония, жизнеугрожающая арит-

мия, неконтролируемая артериальная гипертензия), остановка дыхания.

**Гемодинамическая поддержка/регидратация [3, 4, 6, 9]**

Проводится пероральная регидратация, по показаниям – инфузионная терапия с применением кристаллоидных растворов (раствор Рингера, изотонический раствор натрия хлорида и др.). При появлении признаков гиперволемии необходимо прекратить инфузию. Пациентов, находящихся на ИВЛ, необходимо вести на нулевом или отрицательном балансе жидкости с обязательным контролем диуреза и суточного потребления жидкости. Для поддержания отрицательного гидробаланса могут быть рекомендованы диуретики.

**Симптоматическая терапия [4]**

1. С целью отхождения мокроты рекомендовано щелочное питье. Внутрь принимаются муколитики (ацетилцистеин 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 80-160 мг 3 раза в день, или амброксол 60-90 мг/сутки).
2. С целью купирования кашля могут быть рекомендованы: бутамират (сироп 1,5мг/мл или тб/50мг) по 15мл 4 раза в день или по 1 тб 2-3 раза в день, *или* ренгалин (тб и раствор для приема внутрь) по 5-10мл 3 раза в день, или по 1-2тб 3 раза в день (держать во рту до полного растворения), *или* леводропризин по 60 мг (10 мл сиропа или 20 капель, разведенных в ½ стакана воды) 3 раза в день [3].
3. С целью купирования лихорадки препаратом выбора является парацетамол в разовой дозе 500-1000 мг внутрь. Применяются при температуре >38-38,5<sup>0</sup>С.
4. При бронхообструктивном синдроме в экстренных ситуациях – беродуал (дозированный аэрозольный ингалятор, фенотерол 50мкг/ипратропия бромид 20 мкг) через спейсер (2-4 впрыскивания), или беродуал для ингаляций (1мл/фенотерол 500мкг/ипратропия бромид 250 мкг) по 40-80 капель/2-4 мл через небулайзер. Препараты резерва – теофиллины для в/в введения. При необходимости с целью длительной бронходилатации применяются пролонгированные формы ингаляционных β<sub>2</sub>-агонистов (сальметерол 100-200 мкг/сутки, или формотерол 12-24 мкг/сутки и другие), и/или пролонгированные формы М-холиноблокаторов (тиотропия бромид/2,5мкг по 2 вдоха 1р/сутки и другие). При неэффективности монотерапии может быть рекомендована двойная бронходилатационная терапия: пролонгированные ингаляционные β<sub>2</sub>-агонисты + М-холиноблокаторы (лучше в режиме одного ингалятора). К примеру: 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 др. При необходимости подключаются ингаляционные (беклометазон, или будесонид, или флутиказон) или системные ГКС (по жизненным показаниям). Если

у пациента имеется сопутствующая хроническая обструктивная болезнь легких или бронхиальная астма, он должен продолжать применять ингаляционные бронходилататоры, при необходимости и ингаляционные ГКС [12, 13].

5. При  $SpO_2 \leq 92\%$  у неинтубированных пациентов с ОРДС рекомендовано введение им с помощью небулайзера препарата Сурфактант-БЛ в дозе 75-150 мг 2 раза в сутки в течение 3-5 суток [3].

### Заключение

Обобщая данные рекомендации по лечению пациентов с COVID-19, представляем *основные тезисные вопросы лечения*:

*Тезис 1.* Не назначать для лечения COVID-19 антибактериальные препараты [4, 10].

*Тезис 2.* Показанием для назначения антибиотиков является присоединение бактериальной инфекции, преимущественно в виде бактериальной пневмонии или сепсиса [3, 4].

*Тезис 3.* Витамины и микроэлементы (D, B, C, цинк, селен и др.) не эффективны при COVID-19 [24]. Аскорбиновая кислота увеличивает риск тромбозов.

*Тезис 4.* Не использовать в качестве этиотропной терапии блокаторы M2-каналов (ремантадин), ингибиторы нейраминидаз осельтамивир (тамифлю, номидес) и занамивир (реленза).

*Тезис 5.* Не использовать в лечении пациентов с легким и умеренной тяжестью течения заболевания ГКС [3, 10, 25, 16]. Надо отойти от практики рутинного применения всем пациентам ГКС. Показанием для их применения являются: проведение таргентной терапии ингибиторами IL-6, ситуации при которых имеются противопоказания для назначения ингибиторов янус-киназ и IL-6, тяжелая дыхательная недостаточность, «цитокиновый шторм».

*Тезис 6.* При назначении ГКС обязательно применение вместе с ними низкомолекулярных гепаринов [3].

*Тезис 7.* При применении ГКС, в особенности оральных, обязательно назначать антисекреторные препараты (ингибиторы протонной помпы, или H<sub>2</sub>-блокаторы), и/или гастроцитопротекторы (венгер, де-нол, ребамипид) в зависимости от клинической ситуации [4].

*Тезис 8.* Пациентам, получающим ГКС, обязательно мониторировать уровень глюкозы в крови.

*Тезис 9.* Назначение антикоагулянтов показано всем пациентам с COVID-19 [3]. Из парентеральных гепаринов предпочтение надо отдать низкомолекулярным гепаринам. Профилактические дозы антикоагулянтов применяются при отсутствии факторов риска тромбоза глубоких вен (ТГВ)/тромбозамболии легочной артерии (ТЭЛА), промежуточные дозы – при наличии факторов риска ТГВ/ТЭЛА, лечебные дозы – при фибрилляции предсердий, венозных тромбозах и ТЭЛА, протезированных клапанах сердца, ОКС, высоком уровне Д-димера и других прямых показаниях [3, 10].

*Тезис 10.* У пациентов с тромбоцитопенией, в том числе гепарин-индуцированной рекомендовано применение фондапаринукса натрия.

*Тезис 11.* При применении антикоагулянтов обязательно назначать антисекреторные препараты (ингибиторы протонной помпы, или H<sub>2</sub>-блокаторы) и/или гастроцитопротекторы (венгер, де-нол, ребамипид) в зависимости от клинической ситуации [4].

*Тезис 12.* У пациентов с легким течением заболевания проводится противовирусная терапия и при наличии высокого риска тромбообразования и высокого индекса коморбидности - антикоагулянтная терапия [3].

*Тезис 13.* У пациентов со среднетяжелым и тяжелым течениями заболевания проводятся противовирусная, антикоагулянтная и упреждающая противовоспалительная терапия, т.е. терапия, направленная на профилактику развития «цитокинового шторма». С целью упреждающей противовоспалительной терапии применяются ингибиторы янус-киназ (барицитиниб, тофацитиниб) и ингибиторы IL-6 (олокизумаб, левилимаб, сарилумаб, тоцилизумаб) [3, 10, 16, 23].

*Тезис 14.* У пациентов со среднетяжелым течением заболевания и поражением легких соответствующих КТ 1-2, с нормальной сатурацией кислорода, субфебрильной температурой и умеренными проявлениями лабораторной активности (СРБ крови до 5 норм, число лейкоцитов –  $3,5-4 \times 10^9$ /л и абсолютным число лимфоцитов –  $1,5-2 \times 10^9$ /л) с целью «упреждающей» противовоспалительной терапии рекомендовано применение оральных форм ингибиторов янус-киназ (барицитиниб, или тофацитиниб) или введение п/к ингибиторов IL-6 (олокизумаб, или левилимаб, или сарилумаб) [3].

*Тезис 15.* У пациентов со среднетяжелым течением заболевания и поражением легких соответствующих КТ 1-2, при наличии лихорадки  $>38^\circ\text{C}$  в течение 5 дней, ЧДД  $>22$ /мин,  $SpO_2 = 94-95\%$ , одышки при физической нагрузке и лабораторной активности воспаления (СРБ крови - 6-8 норм, число лейкоцитов –  $3-3,5 \times 10^9$ /л, абсолютное число лимфоцитов –  $1-1,5 \times 10^9$ /л, Д-димер - 1,5-2 нормы, ферритин - 1,5-3 нормы, увеличение до 1,5-2 норм АЛТ, АСТ, ЛДГ) рекомендовано в/в введение ингибиторов IL-6 (тоцилизумаб, или сарилумаб, или левилимаб, или олокизумаб) [3].

*Тезис 16.* У пациентов с тяжелым течением заболевания, осложненной вирусной интерстициальной пневмонией при наличии фебрильной лихорадки в течение 5 и более дней или возобновление лихорадки на 5-10 день болезни,  $SpO_2 \leq 93\%$ , ЧДД  $>30$ /мин, одышки в покое и высоких показателей активности воспалительного процесса (СРБ  $\geq 9$  норм, или росте его в три раза на 8-14 дни заболевания, число лейкоцитов  $<3 \times 10^9$ /л, абсолютное число лимфоцитов  $<1 \times 10^9$ /л, фибриноген - 4-6 г/л, Д-димер – 3-4 нормы, ферритин - 4-6 норм, увеличение до 3-4 норм АЛТ, АСТ и ЛДГ), снижении уровня сознания, ажитации и нестабильной гемодинамики предпочтение отдается ингибиторам IL-6 для в/в введения (тоцилизумаб, или левилимаб, или сарилумаб) [3, 10, 16].

*Тезис 17.* У пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания каждые 2-3 дня необходимо проведение до нормализации показа-



телей лабораторных исследований (о/а крови, IL-6, D-димер, ферритин, фибриноген, СРБ, АЛТ, АСТ, ЛДГ, тропонин I, прокальцитонин, триглицериды)

**Тезис 18.** Пациентам, которым в/в вводятся ингибиторы IL-6 с целью профилактики развития тяжелых аллергических реакций рекомендовано их введение под прикрытием ГКС [3].

**Тезис 19.** При наличии противопоказаний к назначению ингибиторов IL-6, вместо них можно применять ингибиторы янус-киназ [20, 23, 24].

**Тезис 20.** При наличии противопоказаний к применению ингибиторов IL-6 и ингибиторов янус-киназ у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 могут применяться лишь ГКС коротким курсом [3].

**Тезис 21.** При развитии «цитокинового шторма» в/в капельно вводятся ГКС и ингибиторы IL-6 (тоцизумаб, сарилумаб). «Штормящим» пациентам необходимо ежедневно (каждые 12-24 часа) определять (до нормализации показателей): о/а крови, IL-6, D-димер, ферритин, фибриноген, СРБ, АЛТ, АСТ, ЛДГ, тропонин I, прокальцитонин, триглицериды. При неэффективности проводимой терапии через 12 часов возможно повторное в/в введение ингибиторов IL-6 [3, 4, 6].

**Тезис 22.** При наличии противопоказаний к применению ГКС у «штормящих» пациентов применяются только ингибиторы IL-6. При наличии противопоказаний к назначению ингибиторов IL-6, вместо них можно применять ингибиторы Янус-киназ [16, 23].

**Тезис 23.** При наличии противопоказаний к применению ингибиторов IL-6 и ингибиторов янус-киназ у «штормящих» пациентов применяются лишь ГКС [3].

**Тезис 24.** Пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию, должны наблюдаться на предмет возможного развития оппортунистических инфекций. При подозрении на развитие оппортунистических инфекций необходимо провести следующие исследования:

- микробиологическое исследование мокроты, бронхоальвеолярного лаважа, или эндотрахеального аспирата на бактерии и грибы, а также ПЦР-исследование на ДНК к микобактериям туберкулеза, пневмоцисте, микоплазме, хламидиям;
- исследование крови на IgA и IgM к грибам рода аспергиллы, пневмоцисте, микоплазме и хламидиям [3].

**Тезис 25.** Желудочно-кишечный тракт наравне с респираторным трактом может служить начальными «входными воротами инфекции». Диагноз COVID-19 должен быть исключен у всех пациентов с абдоминальным болевым синдромом и гастроинтестинальными проявлениями [7, 12, 14, 17, 18, 22].

**Тезис 26.** Должна быть врачебная осторожность в отношении возможных ятрогенных поражений органов, таких как:

- лекарственно-индуцированная язва желудка и язвенные кровотечения,
- стероид-индуцированная гипергликемия,
- желудочно-кишечные кровотечения индуцированные антикоагулянтами,
- лекарственно-индуцированный гепатит,

- антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника,
- антибиотик-ассоциированный псевдомембранозный колит,
- гепарин-индуцированная тромбоцитопения.

**Тезис 27.** С целью своевременного лечения поражения печени (вирусного, лекарственно-индуцированного) пациентам с высокими показателями печеночных трансаминаз рекомендовано применение гепатопротекторов (адemetионин, урсодезоксихолевая кислота, ремаксол).

**Тезис 28.** С целью профилактики антибиотик-ассоциированного дисбактериоза кишечника пациентам, получающим антибиотики, необходимо назначать пре-/пробиотики [2, 3]. При развитии дисбиоза кишечника на фоне проводимой антибактериальной терапии и неэффективности пре-/пробиотиков рекомендовано назначение рифаксимина в дозе 600-800 мг/сутки [2].

**Тезис 29.** При появлении на фоне антибактериальной терапии выраженного вздутия живота, выраженной диареи, усилении болей в животе и/или появлении ректального кровотечения рекомендовано рассмотреть возможность диагностики инфекции *Clostridioides difficile*, с соответствующим лечением метронидазолом или пероральным ванкомицином [2].

## Литература

1. Аскорбиновая кислота. Регистр лекарственных средств. URL: [https://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_523.htm](https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_523.htm). (дата обращения: 07.09.2021).
2. Гриневиц В. Б., Кравчук Ю. А., Педь В. И. и др. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19. Клинические рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021. № 7. С. 4-51.
3. Профилактика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Временные методические рекомендации МЗ РФ. Версия 12. 2021. 231 с. URL: [BMP\\_COVID-19.pdf](https://www.minzdrav.gov.ru/BMP_COVID-19.pdf) (minzdrav.gov.ru). (дата обращения: 22.09.2021).
4. Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н. Протокол лечения пациентов новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) осложненной вирусной интерстициальной и бактериальной пневмонией. Махачкала, 2021. 19 с.
5. Bermejo-Martín, J. F., González-Rivera M., Almansa R., Micheloud D., Domínguez-Gil M. et al. SARS-CoV-2-RNA Viremia Is Associated to Hypercytokinemia And Critical Illness In COVID-19 //medRxiv.2020. URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.25.20154252v3> (access date: 07.09.2021).
6. Brogan G., Campbell N., Durie M., Nickson C. Coronavirus 2019 (COVID-19). <https://litfl.com/coronavirus-disease-2019-covid-19/> (access date: 20.12.2020).
7. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // Lancet. 2020. V.395. P.507-513. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7135076/> (access date: 10.11.2020).
8. Coronavirus (COVID-19). URL: <https://coronavirus-monitor.ru> (access date: 04.09.2021).

9. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // Centers for Disease. Control and Prevention. URL: <https://www.cdc.gov/> (access date: 05.09.2021).
10. 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: 20.12.2020).
11. Corticosteroids for COVID-19. Living Guidance. WHO, 2020. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1> (access date: 07.02.2021).
12. GINA-2020. Interim guidance about COVID-19 and asthma. URL: <https://ginasthma.org/> (access date: 05.08.2021).
13. GOLD-2021. URL: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf) (access date: 04.09.2021).
14. Guan W., Ni Z., Hu Yu et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China // *N. Engl. J. Med.* 2020. V. 382. P.1708-1720. URL: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2002032> (access date: 29.05.2020).
15. Hajifathalian K., Krisko T., Mehta A. et al. Gastrointestinal and hepatic manifestations of 2019 novel coronavirus disease in a large cohort of infected patients from New York: clinical implications // *Gastroenterology*. 2020. V. 159 (3). P. 1137-1140.
16. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. URL: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> (access date: 20.12.2020).
17. Jin X., Lian J., Hu J. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms // *Gut*. 2020. V. 69. P.1002-1009.
18. Kui L., Fang Y. Y., Deng Y. et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province // *Chinese Medical Journal*. 2020. V. 133 (9). P.1025-1031.
19. Li Y., Schneider A.M., Mehta A., Sade-Feldman M., Kays K. R. et al. (2021). SARS-CoV-2 Viremia is Associated with Distinct Proteomic Pathways and Predicts COVID-19 Outcomes // *medRxiv*. 2021.02.04. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.24.21252357v> (access date: 02.09.2021).
20. Mao R., Qiu Y., He J-S. et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020. V. 5(7). P. 667-678. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7217643/> (access date: 27.06.2020).
21. 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. № 12.P. 8543.
22. Rodriguez-Morales A. J., Cardona-Ospina J. A., Gutiérrez-Ocampo E. 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. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102608/> (access date: 14.11.2020).
23. 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. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32385052/> (access date: 20.12.2020).
24. World Health Organization. URL: <https://www.who.int/> (access date: 04.06.2021).
25. Yichen L., Jie L., Jia K., Na J., Lixin Z. et al. Adverse Outcomes Associated With Corticosteroid Use in Critical COVID-19: A Retrospective Multicenter Cohort Study // *Frontiers in Medicine*. 2021. V. 8. P.103. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.604263/full> (access date: 03.09.2021).

## References

1. Askorbinovaya kislota. Registr lekarstvennyh sredstv. URL: [https://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_523.htm](https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_523.htm). [Vitamin C. Register of medicines] (access date: 07.09.2021).
2. Grinevich V.B., Kravchuk Yu.A., Ped' V.I. s soavt. Vedenie pacientov s zabolevaniyami organov pishchevareniya v period pandemii COVID-19. Klinicheskie rekomendacii Nauchnogo obshchestva gastroenterologov Rossii [Management of patients with diseases of the digestive system during the COVID-19 pandemic. Clinical guidelines of the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia] // *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2021. №7. S. 4-51.
3. Profilaktika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19) [Prevention and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)] // *Vremennye metodicheskie rekomendacii MZ RF. Versiya 12*. 2021. 231 S. URL: [BMP\\_COVID-19.pdf](https://www.minzdrav.gov.ru/BMP_COVID-19.pdf) (minzdrav.gov.ru). ((access date: 22.09.2021).
4. Chamsutdinov N.U., Abdulmanapova D.N. Protokol lecheniya pacientov novoj koronavirusnoj infekciej (COVID-19) oslozhennoj virusnoj intersticial'noj i bakterial'noj pnevmoniej [Protocol for the treatment of patients with novel coronavirus infection (COVID-19) complicated by viral interstitial and bacterial pneumonia]. *Mahachkala*, 2021. 19 s
5. Bermejo-Martin, J. F., González-Rivera M., Almansa R., Micheloud D., Domínguez-Gil M. et al. SARS-CoV-2-RNA Viremia Is Associated to Hypercytokinemia And Critical Illness In COVID-19 // *medRxiv*. 2020. URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.25.20154252v3> (access date: 07.09.2021).
6. Brogan G., Campbell N., Durie M., Nickson C. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). <https://litfl.com/coronavirus-disease-2019-covid-19/> (access date: 20.12.2020).
7. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // *Lancet*. 2020. V.395. P.507-513. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7135076/> (access date: 10.11.2020).
8. Coronavirus (COVID-19). URL: <https://coronavirus-monitor.ru> (access date: 04.09.2021).
9. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // Centers for Disease. Control and Prevention. URL: <https://www.cdc.gov/> (access date: 05.09.2021).
10. 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: 20.12.2020).
11. Corticosteroids for COVID-19. Living Guidance. WHO, 2020. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1> (access date: 07.02.2021).
12. GINA-2020. Interim guidance about COVID-19 and asthma. URL: <https://ginasthma.org/> (access date: 05.08.2021).

13. GOLD-2021. URL: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf) (access date: 04.09.2021).
14. Guan W., Ni Z., Hu Yu et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China // *N. Engl. J. Med.* 2020. V.382. P.1708-1720. URL: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2002032> (access date: 29.05.2020).
15. Hajifathalian K., Krisko T., Mehta A. et al. Gastrointestinal and hepatic manifestations of 2019 novel coronavirus disease in a large cohort of infected patients from New York: clinical implications // *Gastroenterology.* 2020. V. 159 (3). P.1137-1140.
16. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. URL: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> (access date: 20.12.2020).
17. Jin X., Lian J., Hu J. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms // *Gut.* 2020. V. 69. P.1002-1009.
18. Kui L., Fang Y.Y., Deng Y. et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province // *Chinese Medical Journal.* 2020. V. 133 (9). P.1025-1031.
19. Li Y., Schneider A.M., Mehta A., Sade-Feldman M., Kays K.R. et al. (2021). SARS-CoV-2 Viremia is Associated with Distinct Proteomic Pathways and Predicts COVID-19 Outcomes // *medRxiv.2021.02.04.* <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.24.21252357v> (access date: 02.09.2021).
20. Mao R., Qiu Y., He J-S. et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020. V. 5(7). P. 667-678. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7217643/> (access date: 27.06.2020).
21. 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. №12.P.8543.
22. Rodriguez-Morales A.J., Cardona-Ospina J.A., Gutiérrez-Ocampo E. 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. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102608/> (access date: 14.11.2020).
23. 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. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32385052/> (access date: 20.12.2020).
24. World Health Organization. URL: <https://www.who.int/> (access date: 04.06.2021).
25. Yichen L., Jie L., Jia K., Na J., Lixin Z. et al. Adverse Outcomes Associated With Corticosteroid Use in Critical COVID-19: A Retrospective Multicenter Cohort Study // *Frontiers in Medicine.* 2021.Vol.8.P.103. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.604263/full> (access date: 03.09.2021).

---

#### Сведения о соавторах

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

E-mail: [dgmafakter2014@mail.ru](mailto:dgmafakter2014@mail.ru)

Тел.: +79604094661

УДК 616.329-006-089.168

**Случай успешного лечения больного с дубликационной кистой пищевода****В.Ф. Зубрицкий<sup>1,2</sup>, С.А. Токин<sup>2</sup>, Р.И. Шевчук<sup>1,2</sup>, А.Г. Агеев<sup>1,2</sup>, А.И. Чернооков<sup>1,2</sup>, Ю.Н. Лебедева<sup>1,2</sup>, А.Э. Кандауров<sup>4</sup>, А.А. Атаян<sup>3</sup>, Э.О. Хачатрян<sup>2</sup>**<sup>1</sup>ФКУЗ «Главный клинический госпиталь Министерства внутренних дел Российской Федерации», Москва;<sup>2</sup>Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московского государственного университета пищевых производств», Москва;<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва;<sup>4</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.С.Юдина департамента здравоохранения города Москвы»**Резюме**

В статье представлено клиническое наблюдение успешного оперативного лечения пациента 38 лет с дубликационной кистой средней и нижней третей пищевода. В ходе оперативной видеоторакоскопии произвели энуклеацию кисты без вскрытия слизистой оболочки пищевода. Для улучшения визуализации патологического образования и определения целостности слизистой оболочки применялась эзофагоскопия с прямой трансиллюминацией.

**Ключевые слова:** киста пищевода, диагностика, лечение.

**A case of successful treatment of a patient with a duplication cyst of the esophagus****V.F. Zubritsky<sup>1,2</sup>, S.A. Tokin<sup>2</sup>, R.I. Shevchuk<sup>1,2</sup>, A.G. Ageev<sup>1,2</sup>, A.I. Chernookov<sup>1,2</sup>, Yu.N. Lebedeva<sup>1,2</sup>, A.E. Kandaurov<sup>4</sup>, A.A. Atayan<sup>3</sup>, E.O. Khachatryan<sup>2</sup>**

FSHI "Main Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation", Moscow;

Medical Institute of Continuing Education of FSBEI HE "Moscow State University of Food Production", Moscow;

<sup>3</sup>FSAEI HE "First Moscow State Medical University by I.M. Sechenov" MH RF, Moscow;<sup>4</sup>SBIH "City Clinical Hospital by S.S. Yudin of the Department of Health", Moscow**Summary**

We describe a case of successful surgical treatment of 38 years old patient with a cyst duplication in the middle and lower third of the esophagus. During videothoracoscopy, cyst enucleation was performed, so the integrity of the esophageal mucous membrane could be preserved. Esophagoscopy with direct transillumination was used to improve cyst visualization and to check continuity of the mucous membrane.

**Key words:** esophageal cysts, diagnosis, treatment.

По данным отечественных и зарубежных авторов, кисты пищевода выявляются достаточно редко, частота встречаемости составляет 0,1-0,2% в структуре онкологических заболеваний [2]. Данное заболевание наблюдается преимущественно в детском возрасте, у мужчин в 2 раза чаще, чем у женщин. При этом в большинстве случаев кистозные образования располагаются интрамурально в верхней и нижней третях пищевода [6, 8].

В последние годы в связи с совершенствованием методов диагностики и появлением новых методов оперативного лечения значительно возрос интерес к проблеме лечения больных с кистами пищевода. Однако решение лечебно-диагностических задач у пациентов с данной патологией бывает затруднено вследствие большого разнообразия кистозных образований средостения по гистоморфологическому строению и происхождению.

Следует отметить, что до недавнего времени частота диагностических ошибок, даже в специализированных отделениях, достигала 5-16,1% [4].

В зависимости от происхождения выделяют врожденные и приобретенные кисты пищевода, при этом встречаются энтерогенные, бронхогенные, ретенционные, пищеводные дубликационные кисты [1, 3, 7]. Накопление секрета в кисте приводит к увеличению её размеров. При этом у пациентов с данным заболеванием возможно развитие таких осложнений, как воспаление, нагноение, малигнизация, разрыв кисты, изъязвление слизистой оболочки и кровотечение, сдавление органов средостения, кровотечение в просвет кисты [5]. Поэтому удаление кисты показано во всех случаях, когда нет абсолютных противопоказаний к операции.

К существующим современным подходам к лечению данной категории пациентов относятся пункция и аспирация содержимого кисты под контролем компьютерной томографии, эндоскопической ультрасонографии, пункционное введение в полость кисты склерозирующих препаратов, эндоскопическое вскрытие полости кист, расположенных в подслизистом слое [1]. Однако после подобных вмешательств возможны рецидив кисты, образование остаточной полости, свищей пищевода,

**Для корреспонденции:**

Зубрицкий Владислав Феликсович – заведующий кафедрой хирургии поврежденных Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московского государственного университета пищевых производств».

E-mail: [Zubr11@yandex.ru](mailto:Zubr11@yandex.ru)

Тел.: 89851030380

Статья поступила 26.01.2021 г., принята к печати 20.08.2021 г.

малигнизация кистозной оболочки. Поэтому в настоящее время наиболее радикальным методом лечения является хирургическое удаление кисты. При этом, как правило, операция производится из торакотомного доступа [2, 4].

Стремление к минимизации операционной травмы является одной из основных тенденций современной хирургии. В настоящее время видеоторакоскопические операции всё шире используются у больных с заболеваниями грудной полости. Преимуществами данных вмешательств являются низкий уровень послеоперационных осложнений, сокращение сроков госпитализации и реабилитации пациентов, снижение болевого синдрома, хороший косметический эффект.

Приводим наблюдение успешного оперативного лечения взрослого больного с дубликационной кистой средней и нижней трети пищевода. Случай интересен как редкостью патологии, так демонстрацией возможности и эффективности применения видеоторакоскопической энуклеации кисты пищевода, которую следует считать перспективным методом лечения данной категории пациентов.

Больной М., 38 лет, находился на лечении в хирургическом отделении Главного клинического госпиталя МВД России с 30.09.2019 по 18.10.2019 года. При поступлении состояние удовлетворительное. Пациент нормостенического телосложения. Рост 179 см, вес 84 кг, АД120/70 мм рт.ст., пульс 70 ударов в минуту.

Пациентом были предъявлены жалобы на периодически возникающие ежедневные интенсивные давящие боли в области нижней трети грудины, одышку, периодические затруднения проглатывания твердой пищи по пищеводу, тошноту, рвоту, субфебрильную температуру, снижение трудоспособности. Одышка беспокоит с детства.

Из анамнеза известно, что заболел остро 06.09.2019 года, когда после физической нагрузки стали беспокоить интенсивные загрудинные боли, недомогание, многократная рвота, дрожь в конечностях, подъем температуры тела до 37,4 градусов. В порядке скорой помощи был доставлен в городскую больницу по месту жительства, госпитализирован. При проведении обследования кардиальной патологии не выявлено, диагностирована киста заднего средостения.

При рентгеноконтрастном исследовании пищевода и желудка пищевод свободно проходим для бариевой взвеси, его контуры ровные, складки слизистой оболочки сохранены на всем протяжении. В средней трети пищевода имеется сдавление стенки извне, суживающее просвет пищевода до 3мм на протяжении 4-5 см, имеющее форму продолговатого овала, определяется симптом «козырька». Пищевод в средней и нижней третях смещен вправо по дуге на 2,8 см от оси позвоночника и кзади.

При проведении эзофагогастроскопии пищевод свободно проходим. На 33-37 см от резцов по задне-правой стенке пищевода визуализируется подслизистое образование овальной формы размером 5х3 см, перекрывающее просвет на 3/4, слизистая оболочка над ним не изменена, определяется передаточная

пульсация. При инструментальной пальпации образование мягкое, эластичное, слизистая оболочка свободно смещается и поднимается над ним. При рентгенографии и спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки средостение не расширено. В нижнем этаже заднего средостения определяется образование однородной повышенной жидкостной плотности размером 50х37х50мм, с четкими, ровными контурами и фрагментарно обызвествленной стенкой, не накапливающее контрастное вещество (рис. 1). Образование связано с мышечной стенкой пищевода, деформирует пищевод, оттесняя его вправо. На фибробронхоскопии патологии бронхиального дерева не выявлено.

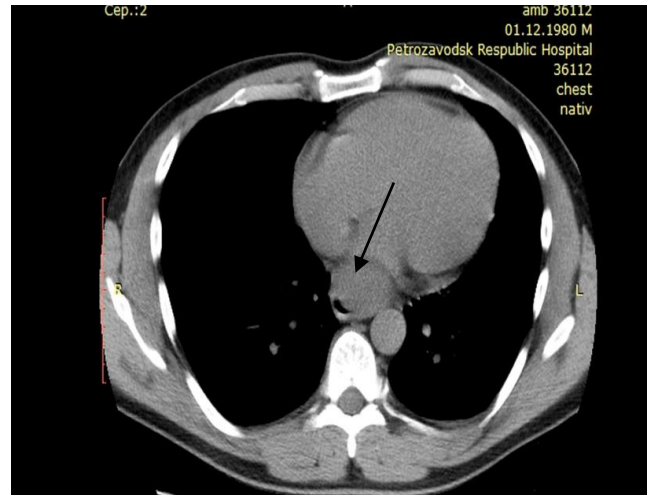
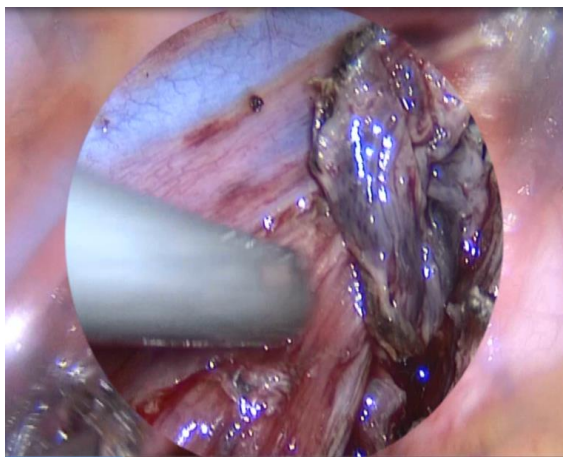


Рис. 1. Компьютерная томограмма пищевода с кистой

На эхокардиографии выявлено уплотнение листков перикарда в области задне-боковой стенки левого желудочка, митральная регургитация 1 степени. Нарушений локальной сократимости левого и правого желудочка нет. Показатели функции внешнего дыхания в пределах нормы. На УЗИ желчный пузырь не увеличен, определяется полип желчного пузыря 2х2мм. На ЭКГ ритм синусовый, правильный, гипертрофия левого желудочка, единичные желудочковые экстрасистолы, ЧСС – 74 в минуту. Показатели клинических анализов крови и мочи в пределах референсных значений.

09.10.2019 года была выполнена операция под поликомпонентной анестезией с ИВЛ и отдельной интубацией бронхов. При проведении видеоторакоскопии ниже бифуркации трахеи, по задне-правой стенке пищевода выявлена киста размером 3,0х5,0см, с ровными, четкими контурами, заполненная жидкостью, расположенная в мышечном слое. Выполнено рассечение адвентициального и мышечной слоев пищевода над поверхностью кисты в продольном направлении. Произведена энуклеация кисты без вскрытия слизистой оболочки пищевода (рис.2). При этом инвазии стенки кисты в слизистую оболочку не выявлено. Для улучшения визуализации патологического образования и определения целостности слизистой оболочки применялась эзофагоскопия с прямой трансляционной. Дефект в мышечной оболочке ушит непрерывным швом (V-loc 2/0).





**Рис. 2.** Интраоперационный снимок энуклеации кисты пищевода

Макропрепарат: тонкостенная киста овальной формы до 6 сантиметров в диаметре, заполненная коричневой слизистой жидкостью без запаха. Внутренняя поверхность кисты покрыта эпителиальной оболочкой. Заключение гистологического исследования №4742/1-5от 15.10.2019 года: пищеводная дупликационная киста.

Послеоперационный период протекал гладко, без осложнений. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии 16.10.2019 года.

#### Литература

1. Власов П. В. Комплексная лучевая диагностика объемных образований средостения // Медицинская визуализация. 2005. № 4. С. 90-104.
2. Донченко В. Л., Горчар И. И., Наконечный О. В. Диагностика и хирургическое лечение бронхогенных кист // Хирургия. 2004. № 7. С. 45-46.
3. Снегирев И.И. Диагностика и хирургическое лечение опухолей и кист средостения // Сибирский медицинский журнал. 2009. № 2. С. 185-189.
4. Ходкевич Б. С., Добродеев А. Ю., Афанасьев С. Г. и др. Кисты пищевода. Клинические наблюдения и обзор литературы // Сибирский онкологический журнал. 2007. № 2. С. 84-88.
5. Щербakov П. Л., Орлов С. Ю., Левченко и др. Особенности диагностики кисты пищевода // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009. № 5. С. 118-121.
6. Chan M, Zavala SR. Esophageal Cyst. [Updated 2021 Jul 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549813/>.
7. Hajar W., El-Madany Y. et al. Life threatening complications caused by bronchogenic and oesophageal duplication cysts in a child // Journal of Cardiovascular Surgery. 2003. V. 44 (11). P. 135-137.
8. Parikh D., Short M. Esophageal Duplication Cyst // Pediatric Surgery. 2020. P. 691-704.

#### References

1. Vlasov P. V. Kompleksnaya lucheovaya diagnostika ob"yemnykh obrazovaniy sredosteniya [Complex beam diagnostics of volumetric formations of the mediastinum] // Meditsinskaya vi-zualizatsiya. 2005. № 4. S. 90-104.
2. Donchenko V. L., Gorchar Y. Y., Nakonechnyy O. V. Diagnostika i khirurgicheskoye lecheniye bronkhogennykh kist [Diagnostics and surgical treatment of bronchogenic cysts] // Khirurgiya. 2004. № 7. S. 45-46.
3. Snegirev I.I. Diagnostika i khirurgicheskoye lecheniye opukholey i kist sredosteniya [Diagnostics and surgical

treatment of tumors and cysts of the mediastinum] // Sibirskiy meditsinskiy zhurnal. 2009. № 2. S. 185-189.

4. Khodkevich B. S., Dobrodeyev A. Yu., Afanas'yev S. G. i dr. Kisty pishchevoda. Klinicheskiye nablyudeniya i obzor literatury [Cysts of the esophagus. Clinical observations and literature review ] // Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal. 2007. № 2. S. 84-88.
5. Shcherbakov P. L., Orlov S. Yu., Levchenko i dr. Osoben-nosti diagnostiki kisty pishchevoda [Cysts of the esophagus. Clinical observations and literature review] // Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2009. № 5. S. 118-121.
6. Chan M, Zavala SR. Esophageal Cyst. [Updated 2021 Jul 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549813/>.
7. Hajar W., El-Madany Y. et al. Life threatening complications caused by bronchogenic and oesophageal duplication cysts in a child // Journal of Cardiovascular Surgery. 2003. V. 44 (11). P. 135-137.
8. Parikh D., Short M. Esophageal Duplication Cyst // Pediatric Surgery. 2020. P. 691-704.

#### Сведения о соавторах:

*Токин Сергей Александрович* – заведующий хирургическим отделением ФКУЗ «Главный клинический госпиталь министерства внутренних дел российской федерации».

E-mail: [sergtok@rocketmail.com](mailto:sergtok@rocketmail.com)

Тел.: 89166879452

*Шевчук Руслан Иванович* – доцент кафедры хирургии поврежденных Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московского государственного университета пищевых производств».

E-mail: [family\\_2006@mail.ru](mailto:family_2006@mail.ru)

Тел.: 89153602729

*Агеев Андрей Геннадьевич* – доцент кафедры хирургии поврежденных Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московского государственного университета пищевых производств».

E-mail: [Ageef176@yandex.ru](mailto:Ageef176@yandex.ru)

Тел.: 89262239363

*Лебедева Юлия Николаевна* – ассистент кафедры хирургии поврежденных Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московского государственного университета пищевых производств».

E-mail: [lebedeva.g.n.@gmail.com](mailto:lebedeva.g.n.@gmail.com)

Тел.: 89267026787

*Кандауров Арслан Эльдарханович* – кандидат медицинских наук, врач-кардиохирург ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С.Юдина департамента здравоохранения города Москвы».

E-mail: [55ars@mail.ru](mailto:55ars@mail.ru)

Тел.: 89260019955

*Атаян Андрей Александрович* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» МЗ РФ, врач рентгеновско-доплерографических методов диагностики и лечения ГБУЗ «Городская клиническая больница №29 имени Н.Э. Баумана».

E-mail: [andreyatayan@gmail.com](mailto:andreyatayan@gmail.com)

Тел.: 89263877599

*Хачатрян Эдита Олеговна* – студентка Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московского государственного университета пищевых производств».

E-mail: [edita95@list.ru](mailto:edita95@list.ru)

Тел.: 89154544213



УДК 616.366-089.86-06:616-006.36-089.5

**Случай синдрома злокачественной гипертермии после выполнения холецистэктомии****Н.Д. Даниялова, З.Р. Умаханова**

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

**Резюме**

Представлен редкий клинический случай злокачественной гипертермии, завершившийся летальным исходом у пациентки, которой под наркозом была выполнена плановая лапароскопическая холецистэктомия по поводу хронического калькулезного холецистита.

**Ключевые слова:** злокачественная гипертермия, Дантролен, гиперметаболизм, рабдомиолиз, отек мозга.

**A case of malignant hyperthermia syndrome after cholecystectomy****N.D. Daniyalova, Z.R. Umakhanova**

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

**Summary**

The article presents a rare clinical case of malignant hyperthermia, which ended in death in a patient who underwent elective laparoscopic cholecystectomy under general anesthesia for chronic calculus cholecystitis.

**Key words:** malignant hyperthermia, Dantrolene, hypermetabolism, rhabdomyolysis, brain edema.

Злокачественная гипертермия (ЗГ) является наиболее тяжелым осложнением общей анестезии. Летальность при фульминантной форме достигает 80% [2, 6]. Считается, что злокачественная гипертермия – это фармакогенетическое заболевание, возникающее при проведении общей анестезии с применением ингаляционных анестетиков (кроме ксенона и закиси азота) и сукцинилхолина [3, 7]. Встречается синдром злокачественной гипертермии при применении сукцинилхолина в среднем 1 на 60 000 случаев [2, 3, 6]. Синдром злокачественной гипертермии является генетически обусловленным, который проявляется нарушением транспорта ионов  $Ca^{2+}$  в саркоплазматический ретикулум. Может наблюдаться как во время проведения общей анестезии, так и после нее.

Доказано, что злокачественная гипертермия у людей полиэтиологична. В исследованиях, проводимых на свиньях, было доказано, что за развитие злокачественной гипертермии отвечает дефект кальций-освобождающих каналов (точечная мутация рианодинового рецептора RyR1 в 19 хромосоме в участке 13.1) [1, 3, 5]. Сегодня научные исследования говорят, что у людей с предрасположенностью к злокачественной гипертермии встречается не только данная мутация, но и возможно вообще отсутствие в 19 хромосоме гена, отвечающего за рианодиновый рецептор [1, 5]. Причем, в отличие от свиней, у людей предрасположенность к

злокачественной гипертермии наследуется по аутосомно-доминантному типу [1].

К сожалению, смертность в России при злокачественной гипертермии продолжает оставаться максимально высокой.

**Приводим клиническое наблюдение.**

Пациентке Н., 68 лет, была выполнена плановая операция – лапароскопическая холецистэктомия, лапароскопическое дренирование брюшной полости – в хирургическом отделении РКБ СМП г. Махачкалы 21.08.2017 г. по поводу калькулезного холецистита. Степень анестезиологического риска II по ASA. Проведена была стандартная предоперационная подготовка и премедикация. В 11 часов в операционной налажен периферический венозный доступ и контроль за витальными функциями. Индукция выполнялась в следующем порядке: пропופол 150 мг, фентанил 200 мкг, далее – миорелаксанты (прекурарезация ардуаном 2 мг, миоплегия – сукцинил холин 100 мг). Сразу после индукции произведена интубация трахеи и перевод на аппаратную ИВЛ +  $O_2$ . Параметры вентиляции: ДО 550 мл, ЧД 12 в минуту, РЕЕР 5 см  $H_2O$ ,  $FiO_2$  40%,  $SpO_2$  99%. После индукции анестезии показатели гемодинамики и газообмена на стабильном уровне: АД 125/80 мм рт. ст., ЧСС 86 уд. в минуту,  $SpO_2$  100%,  $PetCO_2$  38 мм рт. ст. Дальнейшее течение анестезии не потребовало дополнительного введения сукцинилхолина.

В 14 часов больная экстубирована и переведена в палату под наблюдение анестезиолога. При переводе показатели витальных функций оставались на допустимых значениях. Ранний послеоперационный период был относительно стабилен. Больная жаловалась на умеренные боли в послеоперационной ране.

Активные жалобы на выраженную слабость, одышку больная начала предъявлять в 21 час. При

**Для корреспонденции:**

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

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

E-mail: [nadusha1@inbox.ru](mailto:nadusha1@inbox.ru)

Тел.: 89882220344

Статья поступила 3.02.2021 г., принята к печати 9.08.2021 г.

осмотре отмечен рост  $t^{\circ}$  тела до  $39^{\circ}\text{C}$ , нарушения микроциркуляции в виде мраморности кожных покровов, профузного потоотделения, гипертонуса мышц, снижения  $\text{SpO}_2$  до 86%. Больная была переведена в ОРИТ. За короткий промежуток времени состояние прогрессивно ухудшалось. На фоне интенсивной терапии и протезирования витальных функций отмечались быстрый рост гиперкапнии до 120 мм рт.ст., гипертермии до  $42^{\circ}\text{C}$ , угнетение сознания по шкале ком Глазго до 7 баллов, фибрилляция предсердий с частотой сердечных сокращений до 120-122 в минуту, АД 74/32 мм рт.ст., анурия. Проведенная дифференциальная диагностика исключала развитие острого нарушения мозгового кровообращения (не было факторов сосудисто-сердечного риска, в невростатусе признаков первичного отека мозга и очаговой неврологической симптоматики) и нейроинфекцию (по результатам люмбальной пункции). Однако на МРТ головного мозга визуализировались гиперинтенсивные очаги в режиме T2 FLAIR в левой височной доле, в проекции обоих таламусов, в стволе мозга, полушариях мозжечка. Установлен диагноз «злокачественная гипертермия».

Интенсивная терапия в отделении реанимации включала перевод на искусственную вентиляцию легких в режиме гипервентиляции,  $\text{FiO}_2$  100% кислородом, со скоростью 10 л/мин. Коррекция метаболического ацидоза обеспечивалась инфузией раствора бикарбоната натрия из расчета 2 мэкв/кг, а для купирования аритмии вводился новокаиномид внутривенно капельно в дозе 100 мг. Активно проводились методы физического охлаждения. Специфическая терапия, согласно клиническим рекомендациям К.М. Лебединского (2017) по ведению злокачественной гипертермии, обеспечивалась через перфузор внутривенной инфузией магния сульфата в максимально рекомендуемой дозировке 16 мг/кг/час. Лабораторно в анализах крови отмечалось увеличение концентрации ионов калия до 6,1 ммоль/л,  $\uparrow\text{КФК} - 2800$  ед/л.

Пациентке проводился постоянный мониторинг капнометрии ( $\text{pCO}_2$  на выдохе, газовый состав артериальной и центрально-венозной крови) и температуры тела (ректально). Последняя, несмотря на применение активных физических методов охлаждения (лаваж полостей холодным раствором, поверхностное охлаждение льдом), практически не имела тенденции к снижению. Показатели температуры стабильно держались в диапазоне  $41,9^{\circ}\text{C} - 42,2^{\circ}\text{C}$ . Отмечался стремительный рост  $\text{petCO}_2$  на выдохе.

Несмотря на интенсивную терапию, проводимой с учетом рекомендаций МНАУС (1994) по лечению криза злокачественной гипертермии, за исключением применения Дантролена, лечение завершилось летальным исходом. Вскрытие не проведено из-за отказа родственников.

Таким образом, проблема диагностики и лечения злокачественной гипертермии в России не теряет своей актуальности. Учитывая большую заинтересованность отечественных анестезиологов в распространении ингаляционных методов анестезии, необходимо актуализировать роль профилак-

тики развития криза злокачественной гипертермии: тщательный сбор и анализ семейного анамнеза (смерть во время анестезии у родственников), расширенный мониторинг гемодинамики и газообмена периоперационно, рациональное использование триггерных препаратов (ингаляционные анестетики, сукцинилхолин). До наступления легализации в России препарата специфической терапии «Дантролен» при постановке диагноза «Злокачественная гипертермия» применять в качестве альтернативной терапии препараты магния ( $\text{Mg}^{2+}$ ).

## Литература

1. Казанцева А. А., Лебединский К. М. Современные методы диагностики предрасположенности к злокачественной гипертермии // Анестезиология и реаниматология. 2014. № 4. С. 64-68.
2. Карамян Р. А. Злокачественная гипертермия // Здоровье и образование в XXI веке. 2016. Т. 18 (1). С. 157-161.
3. Ким Е. С., Горбачев В. И., Унжаков В. В. Злокачественная гипертермия: современные подходы к профилактике и лечению // Acta biomedical scientifica. 2017. № 2 (5). С. 154-158.
4. Киреев С. С., Бериашвили О. С. Злокачественная гипертермия // Вестник новых медицинских технологий. Электронный журнал. 2018. № 2. Публикация 1-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-2/1-6.pdf>.
5. Merritt A., Booms P., Shaw M. A., Miller D. M., Daly C., Bilmen J. G., Stowell K. M., Allen P. D., Steele D. S., Hopkins P. M. Assessing the pathogenicity of RYR1 variants in malignant hyperthermia // British Journal Anaesthesiology. 2017. V. 118(4). P. 533-543.
6. Pan T., Ji W., Nie M., Li Y. Clinical treatment of malignant hyperthermia in three cases // Experimental and therapeutic medicine. 2016. V. 12 (5). P. 2881-2884.
7. Visoiu M., Young M. C., Wieland K., Brandom B. W. Anaesthetic drugs and onset of malignant hyperthermia // Anaesthesiology Analgesiology. 2014. V. 118(2). P. 388-396.

## References

1. Kazantseva A. A., Lebedinskiy K. M. Sovremennyye metody diagnostiki predrasplozhennosti k zlokachestvennoy gipertermii [Modern methods for diagnosing susceptibility to malignant hyperthermia] // Anesteziology i reanimatologiya. 2014. № 4. S. 64-68.
2. Karamyan R. A. Zlokachestvennaya gipertermiya [Malignant hyperthermia] // Zdorov'ye i obrazovaniye v XXI veke. 2016. T. 18 (1). S. 157-161.
3. Kim Ye. S., Gorbachev V. I., Unzhakov V. V. Zlokachestvennaya gipertermiya: sovremennyye podkhody k profilaktike i lecheniyu [Malignant hyperthermia: modern approaches to prevention and treatment] // Acta biomedical scientifica. 2017. № 2 (5). S. 154-158.
4. Kireyev S. S., Beriashvili O. S. Zlokachestvennaya gipertermiya // Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy [Malignant hyperthermia]. Elektronnyy zhurnal. 2018. № 2. Publikatsiya 1-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-2/1-6.pdf>.
5. Merritt A., Booms P., Shaw M. A., Miller D. M., Daly C., Bilmen J. G., Stowell K. M., Allen P. D., Steele D. S., Hopkins P. M. Assessing the pathogenicity of RYR1 variants in malignant hyperthermia // British Journal Anaesthesiology. 2017. V. 118(4). P. 533-543.

6. Pan T., Ji W., Nie M., Li Y. Clinical treatment of malignant hyperthermia in three cases // Experimental and therapeutic medicine. 2016. V. 12 (5). P. 2881-2884.
7. Visoiu M., Young M. C., Wieland K., Brandon B. W. Anaesthetic drugs and onset of malignant hyperthermia // Anaesthesiya Analgesiya. 2014. V. 118(2). P. 388-396.

**Сведения о соавторе:**

Умаханова Зоя Рашидбековна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой неврологии ФПО и ППС ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.  
E-mail: zoya-umakhanova@yandex.ru  
Тел.: 89896749922

УДК 616.381-006.62-07

**Малигнизация истинной внеорганической кисты забрюшинного пространства: редкое клиническое наблюдение****Р.Н. Чирков, И.В. Вакарчук**

ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинский университет» МЗ РФ

**Резюме**

В статье описано клиническое наблюдение рака "in situ" в стенке истинной внеорганической ретроперитонеальной кисты, которая была удалена хирургическим путем, с сохранением целостности стенки во время ее мобилизации. Окончательный диагноз был установлен после заключения гистологического исследования операционного материала. Особенностью данного клинического случая является редкое наблюдение малигнизации истинной урогенитальной внеорганической кисты, выявленной в забрюшинном пространстве случайно при рутинном УЗИ. В литературе описаны лишь единичные наблюдения малигнизации истинных внеорганических кист забрюшинного пространства. Несмотря на столь низкую частоту их злокачественной трансформации, выявление первичной ретроперитонеальной внеорганической кисты следует считать показанием к радикальному лечению.

**Ключевые слова:** истинная внеорганическая забрюшинная киста, малигнизация, рак "in situ".

**Malignancy of the primary extraorganic retroperitoneal cyst: rare clinical case****R.N. Chirkov, I.V. Vakarchuk**

FSBEI HE "Tver State Medical University" MH RF

**Summary**

The article describes the clinical case report of cancer "in situ" in the wall of the true extraorganic retroperitoneal cyst, which was surgically removed with maintaining the integrity of the wall during its surgical release. The final diagnosis was established after the result of the histological examination of the removed sample. A feature of this clinical case is the rare observation of the malignancy of a true urogenital extraorganic cyst, detected in retroperitoneal space accidentally during routine ultrasound. The literature describes only a few reports of the malignancy of primary extraorganic retroperitoneal cysts. Despite such a low frequency of their malignant transformation, the identification of the primary retroperitoneal extraorganic cyst should be considered as an indication for radical treatment.

**Key words:** primary extraorganic retroperitoneal cyst, malignancy, cancer "in situ".

**Введение**

Внеорганические кисты забрюшинного пространства встречаются достаточно редко [2, 4, 5, 6, 7, 11]. По данным разных авторов заболеваемость в разных странах составляет от 0,004% до 0,2% [4, 5, 6]. Несмотря на рост числа ложных кист в последние десятилетия, показатель заболеваемости истинными внеорганическими кистозными образованиями забрюшинного пространства колеблется незначительно [13]. В большинстве случаев ретроперитонеальные кисты протекают бессимптомно или без каких-либо патогномических симптомов, что объясняет их далеко нередкую выявляемость как случайную находку [1, 2, 3, 4, 6, 11, 14] во время исследований или хирургических вмешательств на брюшной полости и(или) забрюшинном пространстве.

Этиология первичных кист чаще всего связана с нарушением эмбрионального развития [3, 6, 8, 9].

Так, например, G. Vranca с соавторами делят истинные кисты на бронхогенные, лимфатические, мезотелиальные, энтерические и урогенитальные [6]. Энтерические кистозные образования представляют собой редкие, врожденные мультикистозные образования, которые берут свое начало из рудиментов задней зародышевой кишки и располагаются, как правило, между прямой кишкой и крестцом [3, 6, 8]. Урогенитальные кисты развиваются из остатков зародышевого аппарата мочеполовой системы и в большинстве случаев располагаются рядом с почками. Бронхогенные кисты развиваются вследствие аномального почкования во время развития бронхиального дерева – отделения ростков от нормальных дыхательных путей в период 3-7 недель эмбрионального развития [3, 6, 8].

В литературе описаны лишь единичные наблюдения малигнизации истинных внеорганических кист забрюшинного пространства [10, 12]. Несмотря на столь низкую частоту их злокачественной трансформации, выявление первичной ретроперитонеальной внеорганической кисты следует считать показанием к радикальному лечению.

*Приводим клиническое наблюдение.*

Пациентка С., 54 года, жалоб не предъявляла. Новообразование забрюшинного пространства выявлено впервые на УЗИ, выполненном по желанию

**Для корреспонденции:**

Вакарчук Иван Викторович – ассистент кафедры онкологии, хирургии и паллиативной медицины ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинский университет» МЗ РФ.

E-mail: [visus@mail.ru](mailto:visus@mail.ru)

Тел.: +7(910)8485117

Статья поступила 2.02.2021 г., принята к печати 20.08.2021 г.

пациентки провести профилактическое обследование органов брюшной полости.

Из анамнеза: операций и травм не было, наследственный анамнез не отягощен, аллергические реакции отрицает. Четвертый ребенок в семье. Работает бухгалтером около 30 лет. Курит 35 лет в среднем по 10 сигарет в день. Алкоголь потребляет редко. Страдает артериальной гипертензией около 5 лет.

Объективный статус: умеренного питания, ИМТ 26 кг/м<sup>2</sup>. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Щитовидная железа и молочные железы без пальпируемых узловых образований. Отеков нет. Варикозного расширения поверхностных вен нижних конечностей нет. Живот мягкий, безболезненный, без каких-либо пальпируемых образований и инфильтратов. Поколачивание в поясничной области с обеих сторон безболезненное. Мочеиспускание свободное, стул регулярный.

В лабораторных показателях клинического и биохимического анализов крови и общего анализа мочи клинически значимых изменений не выявлено. Эозинофилы крови 3%. СОЭ 8 мм/час.

Проведены дополнительные инструментальные исследования.

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства: кистозное образование забрюшинного пространства слева, ниже и медиальнее левой почки, с плотной стенкой толщиной около 3 мм без солидных компонентов в полости и на внутренней поверхности. Расположено в непосредственной близости от левого мочеточника. Размеры 95x70x65 мм. Пункция не проведена из-за расположения большого количества петель кишечника над кистой.

МРТ органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства: кистозное новообразование забрюшинного пространства, 96x68x66 мм. Толщина стенки кисты от 2 до 3 мм, внутренний контур стенки ровный. Образование расположено слева от брюшного отдела аорты, ниже и медиальнее левой почки, интимно прилежит к левому мочеточнику без его сдавления; проксимальная часть мочеточника не расширена. Новообразование значительно смещает сигмовидную кишку в латеральном направлении. Лимфатические узлы брюшной полости и забрюшинного пространства не увеличены. Печень, селезенка и почки без видимой патологии. Стенки полых органов без видимых уплотнений.

Фиброколоноскопия: фиброскоп введен до баугиниевой заслонки. В сигмовидной кишке единственный дивертикул. Новообразования слизистой оболочки не выявлены. Отделы толстой кишки без видимой деформации.

Обзорная рентгенография грудной клетки: в легких без очаговых и инфильтративных образований.

*Проведено хирургическое вмешательство:* средне-срединная лапаротомия, удаление кисты забрюшинного пространства. Интраоперационно: новообразование забрюшинного пространства без поражения внутренних органов. При вскрытии брюшины левого латерального кармана и мобилизации кисты в пределах окружающей жировой клетчатки почечные и нижнебрыжеечные сосуды не вовлечены в процесс. Левый мочеточник прослежен, в процесс не вовлечен. Кистозное новообразование удалено с сохранением целостности стенки. С учетом наличия плотной отграниченной фиброзной капсулы и отсутствия косвенных признаков злокачественности новообразования, таких как наличие солидных компонентов в полости и на внутренней поверхности стенки кисты и инфильтрации новообразованием окружающих тканей, регионарная лимфодиссекция не проводилась. После удаления препарата проведены контроль на гемостаз и перитонизация ложа удаленной кисты, послойное ушивание лапаротомной раны. Дренирование забрюшинного пространства и брюшной полости не осуществлялось из-за отсутствия показаний. Кровопотеря около 30 мл.

Макропрепарат представлен в виде мягкоэластичного флюктуирующего образования бобовидной формы с плотной фиброзной капсулой, целостность которой была сохранена во время мобилизации. При рассечении стенки выделилась светлая мутноватая водянистая жидкость.

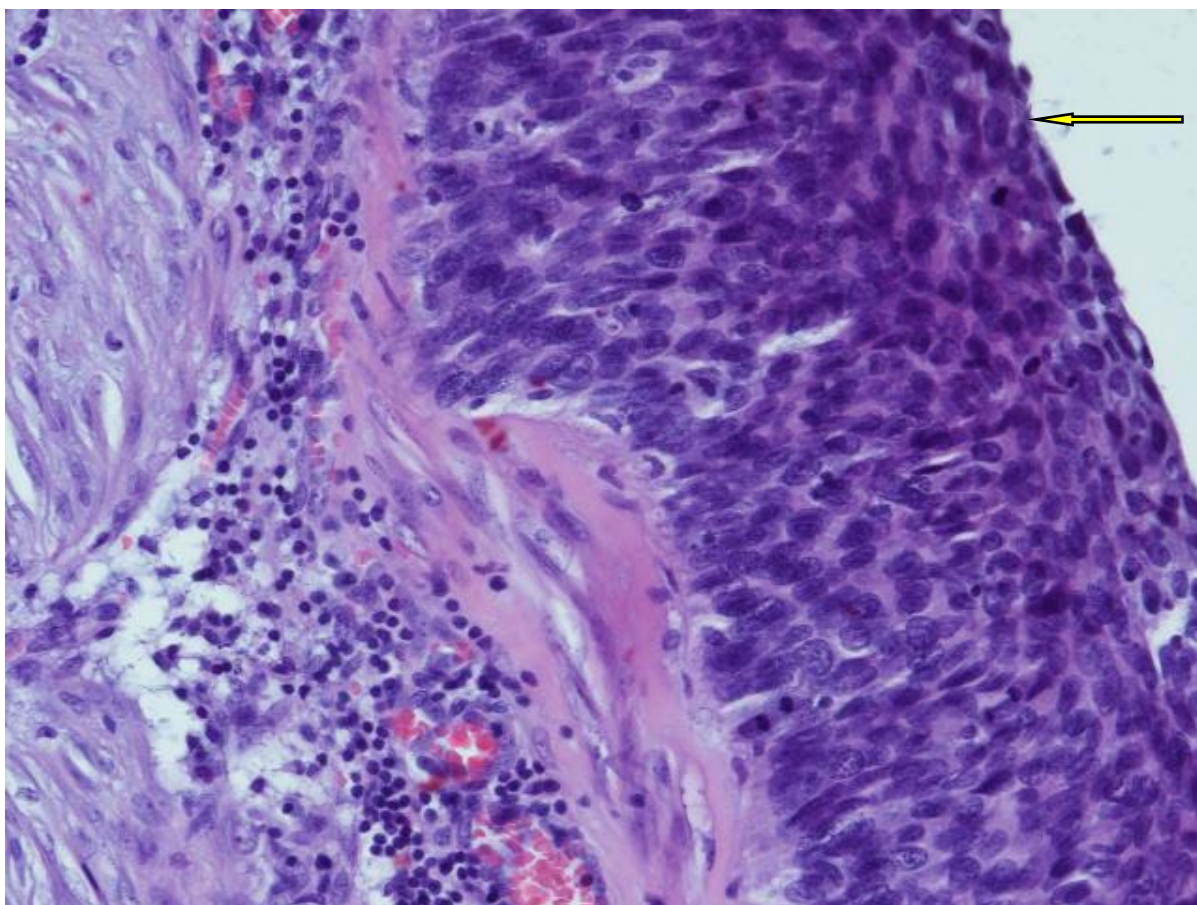
Послеоперационный период протекал без осложнений, лапаротомная рана зажила первичным натяжением. Контрольное УЗИ проведено на 7 сутки после операции – жидкостных образований в малом тазу, брюшной полости и забрюшинном пространстве не выявлено.

Гистологическое заключение: стенка кистозной полости представлена фиброзной тканью с кровоизлияниями, хроническим резорбтивным воспалением, полями ксантомных клеток. На внутренней поверхности атипичный переходный эпителий с картиной внутриэпителиального рака "in situ", что свидетельствует о малигнизации стенки кисты. Фотогистограммы макропрепарата представлены на рисунках 1 и 2.

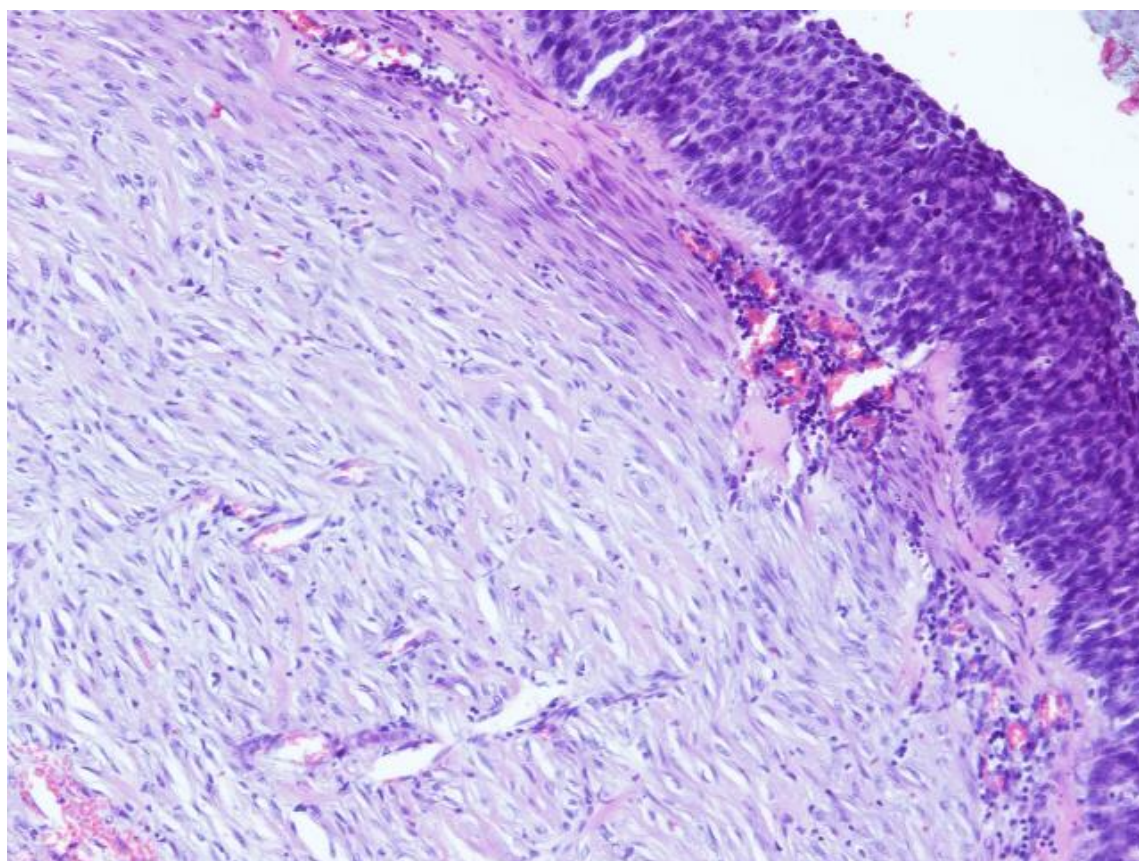
Данная гистологическая картина соответствует малигнизированной истинной уrogenитальной кисте. Отсутствие в анамнезе перенесенных операций, травм, патологии органов малого таза и забрюшинного пространства, а также внеорганные расположение могут свидетельствовать о врожденном происхождении кистозного образования, развившегося вследствие нарушения эмбриогенеза.

Через 3 года наблюдения после лечения рецидив или прогрессирование не выявлены (УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства каждые 6 месяцев; МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства каждые 12 месяцев).





**Рис. 1.** Фотогистограмма фрагмента стенки забрюшинной внеорганной кисты. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение  $\times 200$ . Стрелкой указана эпителиальная выстилка



**Рис. 2.** Фотогистограмма фрагмента стенки забрюшинной внеорганной кисты. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение  $\times 100$



Особенностью данного клинического случая является редкое, ранее не описанное в литературе наблюдение малигнизации истинной урогенитальной внеорганной кисты, выявленной в забрюшинном пространстве случайно при рутинном УЗИ. Тотальное удаление кистозного новообразования в пределах окружающей жировой клетчатки без проведения региональной лимфодиссекции при наличии внутриэпителиального рака "in situ" следует считать радикальным объемом вмешательства.

#### Литература

1. Антонов А. В. Жидкостные образования забрюшинного пространства: диагностика и лечение // Урологические ведомости. 2012. № 2(4). С. 32-41.
2. Сигуа Б. В. и др. Хирургическая тактика у пациентов с многокамерной посттравматической кистой забрюшинного пространства // Журнал им. Н. В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь. 2017. № 6(2). С. 162-165.
3. Чирков Р. Н., Вакарчук И. В. Происхождение внеорганной кисты забрюшинного пространства // Актуальные вопросы в науке и практике: сборник статей по материалам V международной научно-практической конференции: в 4 частях / Ответств. ред. А. Р. Халиков. Уфа: Изд. Дендра, 2018. С. 13-19.
4. Ahn J. et al. Large retroperitoneal isolated fibrous cyst in absence of preceding trauma or acute pancreatitis // BMC Surgery. 2015. V. 15. P. 25.
5. Alzaraa A., Mousa H., Dickens P., Allen J., Benhamida A. Idiopathic benign retroperitoneal cyst: a case report // J. Med. Case Reports. 2008. N 2. P.43.
6. Branca G., Ieni A., Barresi V., Versaci A. A retroperitoneal cyst with unusual urinary histogenesis: clinical and immunomorphological characteristics // International Medical Case Reports Journal. 2010. V. 3. P. 81-85.
7. Geng J. H., Huang C. H., Wu W. J., Huang S. P. and Chen Y. T. Huge retroperitoneal nonpancreatic pseudocyst // Urological Science. 2012. V. 23. P. 61-63.
8. Handfield-Jones R. M. Retroperitoneal cysts: their pathology, diagnosis, and treatment // British Journal of Surgery/ 1924, V. 12, N. 45. P. 119–134.
9. Karim L., Larkin D., Sadat M. Examine the patient not the hernia: identification of an asymptomatic giant primary retroperitoneal pseudocyst. A case report and literature review // Journal of Surgical Case Reports. 2016. N 5. C. 1-3.
10. Lordan J. T. et al. A rare case of a retroperitoneal enterogenous cyst with in-situ adenocarcinoma // World J. Surg. Oncol. 2007. N. 5. P.113.
11. Nayak T. K. et al. Retroperitoneal dermoid cyst: case report and its management. International journal of scientific study. 2015. N. 3(6). P. 199-202.
12. Sullivan S. M., Okada S., Kudo M., Ebihara Y. A retroperitoneal bronchogenic cyst with malignant change // Pathol Int. 1999. V. 49. P. 338-341.
13. Vakarchuk I. et al. The aspects of the etiology of extraorganic retroperitoneal cysts // Archiv EuroMedica. 2020. V. 10, N. 1. C. 90-91.
14. Yang D. M. et al. Retroperitoneal Cystic Masses: CT, Clinical, and Pathologic Findings and Literature Review // Radiographics. 2004. V. 24 (5). P. 1353-1365.

#### References

1. Antonov A.V. Jidkostny'e obrazovania zabryushinnogo prostranstva: diagnostika i lechenie [Liquid formations of the retroperitoneal space: diagnosis and treatment]. Urologicheskiye vedomosti. 2012. V. 4, N 2. P. 32-41.
2. Sigua B. V. Zemlyanoy V. P. Kozobin A. A. Cherepanov D. F. Danshov A. V. et al. Khirurgicheskaya taktika u patsienta s mnogokamernoy posttravmaticheskoy kistoy zabryushinnogo prostranstva [Surgical tactics in patients with multi-chamber post-traumatic retroperitoneal cyst] // Jurnal im. N. V. Sklifosovskogo. Neotlojnaya meditsinskaya pomosh. 2017. V. 6, N 2. P.162-165.
3. Chirkov R. N., Vakarchuk I. V. Proiskhozhdeniye vneorgannyykh kist zabryushinnogo prostranstva [The origin of extraorganic retroperitoneal cysts] // Aktual'nyye voprosy v nauke i praktike: sbornik statey po materialam V mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii: v 4 chastyakh / Otvetstv. red. A.R. Khalikov. Ufa: Izd. Dendra, 2018. S. 13-19.
4. Ahn J. et al. Large retroperitoneal isolated fibrous cyst in absence of preceding trauma or acute pancreatitis // BMC Surgery. 2015. V. 15. P. 25.
5. Alzaraa A., Mousa H., Dickens P., Allen J., Benhamida A. Idiopathic benign retroperitoneal cyst: a case report // J. Med. Case Reports. 2008. N 2. P. 43.
6. Branca G., Ieni A., Barresi V., Versaci A. A retroperitoneal cyst with unusual urinary histogenesis: clinical and immunomorphological characteristics // International Medical Case Reports Journal. 2010. V. 3. P. 81-85.
7. Geng J. H., Huang C. H., Wu W. J., Huang S. P. and Chen Y. T. Huge retroperitoneal nonpancreatic pseudocyst // Urological Science. 2012. V. 23. P. 61-63.
8. Handfield-Jones R. M. Retroperitoneal cysts: their pathology, diagnosis, and treatment // British Journal of Surgery/ 1924, V. 12, N. 45. P. 119–134.
9. Karim L., Larkin D., Sadat M. Examine the patient not the hernia: identification of an asymptomatic giant primary retroperitoneal pseudocyst. A case report and literature review // Journal of Surgical Case Reports. 2016. N 5. C. 1-3.
10. Lordan J. T. et al. A rare case of a retroperitoneal enterogenous cyst with in-situ adenocarcinoma // World J. Surg. Oncol. 2007. N. 5. P. 113.
11. Nayak T. K. et al. Retroperitoneal dermoid cyst: case report and its management // International journal of scientific study. 2015. N. 3(6). P. 199-202.
12. Sullivan S. M., Okada S., Kudo M., Ebihara Y. A retroperitoneal bronchogenic cyst with malignant change // Pathol. Int. 1999. V. 49. P. 338-341.
13. Vakarchuk I. et al. The aspects of the etiology of extraorganic retroperitoneal cysts // Archiv EuroMedica. 2020. V. 10, N. 1. C. 90-91.
14. Yang D. M. et al. Retroperitoneal Cystic Masses: CT, Clinical, and Pathologic Findings and Literature Review // Radiographics. 2004. V. 24 (5). P. 1353-1365.

#### Сведения о соавторе:

Чирков Роман Николаевич – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой онкологии, хирургии и паллиативной медицины ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» МЗ РФ.

E-mail: chirkov-roman@mail.ru

Тел.: +7(903)6944942

УДК 616-002.5-022.1-078:615.373.3

**Современные иммунологические тесты в диагностике активного туберкулеза и латентной туберкулезной инфекции****А. С. Авзалова<sup>1</sup>, О. Е. Русских<sup>1,2</sup>, Ж. И. Кривошеева<sup>3</sup>, Д. А. Кудлай<sup>4,5</sup>**<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Ижевск;<sup>2</sup> БУЗ УР «Республиканская клиническая туберкулезная больница МЗ УР», Ижевск;<sup>3</sup> УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск;<sup>4</sup> ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва;<sup>5</sup> ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва**Резюме**

По данным ВОЗ, треть населения земного шара инфицированы *M. Tuberculosis* (МБТ), следовательно, имеют латентную туберкулезную инфекцию (ЛТИ) и высокий риск заболеть активными формами туберкулеза (ТБ). Проведен анализ работ по сопоставлению результатов кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) и лабораторных тестов IGRA в диагностике ЛТИ и активного ТБ. Результаты иммунологических тестов *in vivo* и *in vitro* сопоставимы, T-SPOT.TB и квантифероновый тест (QFT-GIT) являются альтернативными методами диагностики ввиду высокой стоимости и сложности постановки реакции.

**Ключевые слова:** туберкулез, латентная туберкулезная инфекция, иммунологические тесты, T-SPOT.TB, кожный тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, квантифероновый тест.

**Modern immunological tests in the diagnosis of active tuberculosis and latent tuberculosis infection****A. S. Avzalova<sup>1</sup>, O. E. Russkikh<sup>1,2</sup>, Z. I. Kryvasheeva<sup>3</sup>, D. A. Kudlai<sup>4,5</sup>**<sup>1</sup> FSBEI HE «Izhevsk State Medical Academy» MH RF, Izhevsk;<sup>2</sup> BIH UR «Republican Clinical Tuberculosis Hospital MH UR», Izhevsk;<sup>3</sup> IE Belorussian State Medical University, Minsk;<sup>4</sup> FSBEI HE First MGUMU by I.M. Sechenov MH RF, Moscow;<sup>5</sup> FSBI "SRC Institute of Immunology" FBA of Russia, Moscow**Summary**

According to the World Health Organization one-third of the world's population is infected with *M. tuberculosis* and so they have latent tuberculosis infection and a high risk to fall ill active forms of tuberculosis. The analysis of works on comparing the results of a skin test with a recombinant tuberculosis allergen and IGRA laboratory tests in the diagnosis of LTBI and active tuberculosis was carried out. The results of immunological tests *in vivo* and *in vitro* are comparable, T-SPOT.TB and QuantiFERON is an alternative diagnostic method due to the high cost and complexity of the reaction.

**Key words:** tuberculosis, latent tuberculosis infection, immunological tests, T-SPOT.TB, skin test with recombinant tuberculosis allergen, QuantiFERON test.

**Введение**

По данным ВОЗ, треть населения земного шара инфицированы *M. Tuberculosis* (МБТ), следовательно, имеют латентную туберкулезную инфекцию (ЛТИ) и высокий риск заболеть активными формами туберкулеза (ТБ) [2]. В связи с этим тема латентной туберкулезной инфекции является одной из самых актуальных и обсуждаемых тем во фтизиатрии [6, 13].

По мнению большинства специалистов, ЛТИ – это инфицирование МБТ без клинических, рентге-

нологических, бактериологических и морфологических проявлений. Согласно Российским федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ЛТИ и обновленным рекомендациям CDC (Центра по контролю и профилактике заболеваний, США) – это состояние стойкого иммунного ответа на антигены МБТ при отсутствии клинических проявлений активной формы ТБ [8].

Некоторые исследователи [3] считают, что причиной возникновения ЛТИ является персистенция особых L-форм или фильтрующихся форм МБТ. По мнению других [10], это «полноценные» микобактерии, но в так называемом латентном состоянии, не размножающиеся или слабо размножающиеся. Третья группа исследователей [6] отмечает присутствие в незначительном количестве самых обычных туберкулезных микобактерий, не способных ни вызывать патологию, ни индуцировать полноценный иммунный ответ.

**Для корреспонденции:**

Авзалова Анастасия Сергеевна – ординатор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ.

E-mail: anastasiya6022@mail.ru

Тел.: 89199075726

Статья поступила 2.02.2021 г., принята к печати 18.08.2021 г.

Наиболее известными, но все-таки косвенными доказательствами существования ЛТИ на протяжении многих десятилетий являются положительные результаты кожной туберкулиновой пробы Манту в странах с невысокой инфицированностью МБТ и заболеваемостью ТБ, в которых не проводят иммунизацию детей вакциной БЦЖ. В странах с высокой заболеваемостью ТБ «отражением ЛТИ» считают наличие гиперергических туберкулиновых проб или переход, не связанный с предшествующей вакцинацией БЦЖ, отрицательной реакции Манту в положительную («вираж»), в первую очередь у детей [6].

Известно, что развитию ЛТИ наиболее подвержены дети до 5 лет; дети, контактирующие со взрослыми, больными ТБ, медицинские работники, в первую очередь сотрудники противотуберкулезных учреждений, бактериологических лабораторий; сотрудники приютов для престарелых и бездомных; ВИЧ-позитивные лица; пациенты с новообразованиями, хронической почечной недостаточностью, сахарным диабетом в стадии декомпенсации; лица, получающие иммуносупрессивную терапию и перенесшие трансплантацию органов [9]. Именно данные группы населения нуждаются в более пристальном внимании в отношении развития ЛТИ и активных форм ТБ и, соответственно, проведении качественных профилактических мероприятий.

В 1998 г. усилиями молекулярных биологов из Великобритании, США, Франции и Дании была завершена расшифровка генома МБТ. Сравнительные исследования геномов *M. bovis* и *M. Bovis* BCG, *M. tuberculosis* H37 Rv привели к идентификации зоны RD1, присутствующей во всех штаммах *M. tuberculosis* и патогенных штаммах *M. bovis*, но отсутствующей в штаммах вакцины *M. bovis* BCG и в большинстве нетуберкулезных микобактерий. В этой зоне кодируется секрета двух белков: ESAT-6 и CFP-10. Поскольку эти белки-антигены отсутствуют у микобактерий всех штаммов БЦЖ и нетуберкулезных микобактерий окружающей среды, вероятность ложноположительных результатов сведена до минимума и есть возможность дифференцировать инфекцию, вызванную МБТ, с проявлениями БЦЖ-инфекции у детей [11].

В последующие годы были разработаны и во многих странах разрешены к применению два варианта лабораторных тестов для диагностики ЛТИ, основанные на измерении продукции гамма-интерферона Т-лимфоцитами крови в ответ на стимуляцию белками ESAT-6 и CFP-10. Эти тесты, названные IGRA (interferon gamma release assay), показали свою специфичность, так как не зависят от вакцинации БЦЖ. Существует два варианта тестов IGRA – это T-SPOT.TB, который использует технику Elispot для измерения количества мононуклеарных клеток периферической крови, продуцирующих интерферон-гамма. Вторым тестом является кваинтерфероновый тест (QFT-GIT), он использует твердофазный иммуносорбентный анализ для измерения антиген-специфичной продукции ин-

терферона-гамма циркулирующими Т-клетками цельной крови. Недостатками тестов IGRA являются: высокая стоимость, потребность в оснащенной лаборатории и специально обученном медицинском персонале, внутривенные манипуляции [7, 11].

T-SPOT.TB был лицензирован в странах Европы в июле 2004 года, а разрешен к реализации FDA (Food and Drug Administration) в июле 2008 года. В РФ T-SPOT.TB был зарегистрирован в 2012 году и разрешен к применению Федеральными клиническими рекомендациями МЗ РФ и Российского общества фтизиатров по выявлению и диагностике туберкулеза у детей [8, 9]. QFT-GIT разрешен к реализации FDA с 2001 года, в РФ тест перерегистрирован в 2019 году. Необходимо отметить, что данные тесты не входят в программу государственных гарантий по организации бесплатной медицинской помощи гражданам и проводятся на платной основе.

В России в лаборатории биотехнологии Института молекулярной медицины (ИММ) при Первом МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва) разработан препарат для внутрикожного теста – аллерген туберкулезный рекомбинантный (АТР, диаскинтест). Этот препарат представляет собой гибридный рекомбинантный белок ESAT6/CFP10. Доклинические исследования этого препарата были проведены в 2004-2005 гг. Д.Т. Леви, М.Л. Рухаминой, в 2006 г. – И.В. Бочаровой, А.В. Деминим и др. Кожный тест с АТР позволяет дифференцировать иммунные реакции, обусловленные инфекцией МБТ, и поствакцинальные реакции после введения БЦЖ, а также реакции, возникающие при инфицировании нетуберкулезными микобактериями. По результатам клинических исследований АТР был зарегистрирован в 2008 г. и с 2009 г. внедрен в практику здравоохранения [10].

Совершенствование диагностики и лечения ЛТИ в современных условиях спада заболеваемости ТБ сохраняет свою актуальность, однако арсенал диагностических тестов для определения активности туберкулезной инфекции невелик. До настоящего времени нет идеального теста для диагностики ЛТИ, который являлся бы «золотым стандартом» во всем мире. Как положительные кожные иммунологические тесты – проба Манту и проба с препаратом АТР, так и тесты IGRA свидетельствуют о наличии в организме человека клеток памяти, которые уже однажды сталкивались с МБТ, что не позволяет достоверно отличить ЛТИ от активного ТБ.

Цель работы явился анализ по данным литературы результатов использования кожного теста с АТР (диаскинтест) и лабораторных тестов, основанных на измерении продукции гамма-интерферона Т-лимфоцитами крови в ответ на антигены МБТ – T-SPOT.TB и QFT-GIT.

В табл. 1 представлены сведения о сравнительной характеристике различных иммунологических тестов [14].

Таблица 1

**Сравнительная характеристика результативности различных иммунологических тестов**

Характеристика	Проба Манту	Диаскинтест	QFT-GIT	T-SPOT.TB
Метод исследования	Кожный тест	Кожный тест	Анализ крови из вены	Анализ крови из вены
Побочные реакции	Возможны	Возможны	Нет	Нет
Противопоказания	Есть	Есть	Нет	Нет
Оценка результата	Субъективная	Субъективная	Объективная	Объективная
Ложноположительный результат после БЦЖ	Часто	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
Выявляет стадию туберкулеза	Активную	Активную	Латентную и активную	Латентную и активную
Возможность применения при беременности	Запрещено	Запрещено	Разрешено	Разрешено
Использование при острых заболеваниях	Запрещено	Запрещено	Разрешено, но не рекомендуется, оптимально через 1 мес после выздоровления	Разрешено, но не рекомендуется, оптимально через 1 мес. после выздоровления
Возможные результаты у больных ВИЧ-инфекцией	Отрицательный	Отрицательный	Положительный	Положительный
Чувствительность	55%	95%	93%	97%
Специфичность	80%	90%	100%	100%

Данные табл. 1 свидетельствуют, что тесты IGRA имеют значительное преимущество в диагностике ТБ в сравнении с кожными тестами: отсутствуют побочные реакции, противопоказания, возможно применение их у беременных, объективность оценки результата. Особого внимания за-

служивает тот факт, что чувствительность и специфичность IGRA-тестов составляет около 100% против 70% у кожных тестов.

В табл. 2 представлена сравнительная характеристика тестов IGRA: T-SPOT.TB и QFT-GIT [14].

Таблица 2

**Сравнительная характеристика тестов IGRA: T-SPOT.TB и QFT-GIT**

Диагностический тест	T-SPOT.TB	QFT-GIT
Срок исполнения анализа	1-2 рабочих дня	1-3 рабочих дня
Методика исследования основана на стимуляции Т-клеток пептидами ESAT-6 и CFP-10 антигенов	Ложноположительные результаты на БЦЖ-вакцинацию отсутствуют	Ложноположительные результаты на БЦЖ-вакцинацию отсутствуют
Оценка результата	Определяется количество сенсibilизированных Т-лимфоцитов, выделяющих гамма-интерферон на ESAT-6 и CFP-10 антигены	Определяется сам гамма-интерферон из сенсibilизированных Т-лимфоцитов на стимуляцию пептидными антигенами ESAT-6 и CFP-10
Стандартизация по количеству лимфоцитов	Есть	Нет
Дифференциация между латентной и активной стадией туберкулеза	Нет	Нет
Влияние принимаемых лекарственных препаратов на тест	Нет	Есть (гормональные, биологические, иммуносупрессивные препараты)
Точность результата при иммуносупрессии (в т.ч. ВИЧ - инфекции)	Высокая	Высокая, но могут быть ложноотрицательные результаты при выраженном снижении количества лимфоцитов
Чувствительность теста от возраста пациента	Практически не изменяется	Снижается после 30 лет
Применение у детей	Ограничений нет	Рекомендован с 5 лет
Материал для исследования	Венозная кровь	Венозная кровь

Как видно из табл. 2, T-SPOT.TB и QFT-GIT имеют отличия по методике проведения исследования и оценки результатов. Отличия дают преимущества тесту T-SPOT.TB в возможности применения без ограничения по возрасту, отсутствии

влияния на результат приема лекарственных препаратов. Особое преимущество T-SPOT.TB – возможность использования у лиц с иммуносупрессией (ВИЧ-инфицированные, лица с аутоиммунными заболеваниями при лечении иммунодепрессан-

тами), ввиду использования в методике исследования стандартного числа мононуклеарных клеток, что позволяет избежать влияния на результаты теста изменения количества Т-лимфоцитов, циркулирующих в крови.

Необходимо отметить, что тесты IGRA были разработаны и лицензированы для исследования крови. Однако известно, что специфичные в отношении МБТ Т-лимфоциты скапливаются в различных «местах инфекции», и уже проводятся исследования с применением различных биологических материалов (плевральная жидкость, материал бронхоальвеолярного лаважа, асцитическая и спинномозговая жидкость).

Представлены результаты метаанализа работ, посвященных различным аспектам применения тестов IGRA. По данным исследования плеврального экссудата и других биологических жидкостей при диагностике активного туберкулеза, пулированная чувствительность и специфичность QFT-GIT составила 48% и 80%, а T-SPOT.TB – 88% и 81% соответственно, показывая высокую результативность обоих тестов в биологических жидкостях [18].

Даны результаты метаанализа 67 работ, посвященных диагностике туберкулезной инфекции у детей. В большинстве из них показана более высокая специфичность тестов IGRA, чем кожных туберкулиновых проб [16]. Чувствительность тестов в диагностике активного ТБ колебалась от 51,0% до 93,0% для QFT-GIT и от 40,0 до 100,0% – для T-SPOT.TB [15]. По данным ECDC (Европейский центр профилактики и контроля заболеваний, 2011), у детей чувствительность QFT-GIT, T-SPOT.TB и кожных туберкулиновых проб составили 79,9%, 42,2% и 65,4%, специфичность – 85,8%, 84,0% и 89,4% соответственно; доля неопределенных результатов QFT-GIT составила 6,3%, а T-SPOT.TB – 8,0%.

По результатам проведенных специалистами Беларуси исследований, включающих 155 детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции (2015), установлено следующее: пациенты с активным ТБ органов дыхания реагировали положительно на диаскинтест в 93,6%, что сопоставимо с результатами пробы Манту – в 92,4%, при внелегочном ТБ – в 60,0% случаев. Реакция на АТР была более выраженной, чем на пробу Манту: у 54,8% детей отмечена гиперергическая чувствительность, что в 2 раза превышало долю гиперергических реакций на пробу Манту. Все дети с БЦЖ-осложнениями и положительной реакцией на пробу Манту имели отрицательную реакцию на АТР. Сравнительный анализ кожного теста с АТР и QFT-GIT показал высокий уровень совпадений положительных (26 случаев) и отрицательных результатов (15 случаев) как при активном ТБ, так и при ЛТИ – у 93-94%. При спонтанно излеченном ТБ и БЦЖ-осложнениях результаты тестов совпали у 100% исследуемых детей [4].

Отечественные ученые провели клиническое исследование «Результаты применения иммунологических тестов нового поколения у детей в условиях массовой вакцинации против туберкулеза» с

2013 по 2015 год на базе детского отделения ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер №5», в поликлиническом отделении и в отделении детской фтизиатрии ФГБУ «СПб НИИФ» МЗ РФ. В исследовании участвовало 654 ребенка в возрасте от 1 года до 14 лет, вакцинированных БЦЖ/БЦЖ-М. Проведен сравнительный анализ результатов пробы Манту с 2 ТЕ, теста с АТР, QFT-GIT и T-SPOT.TB. Результаты пробы Манту с 2 ТЕ были следующие: низкая чувствительность определялась у 16,3% (106 чел.), средняя – у 50,4% (330 чел.), высокая – у 33,3% (218 чел.). Положительные результаты иммунологических тестов, свидетельствующие о наличии активности туберкулезной инфекции, определялись при любых результатах пробы Манту с 2 ТЕ, в том числе в 9,1% случаев по T-SPOT.TB, в 19,7% – по результатам QFT-GIT и в 11,8% – по пробе с АТР при низкой чувствительности к туберкулину. Практически у половины детей со средней чувствительностью к туберкулину по пробе Манту с 2 ТЕ проба с АТР – положительная в 56,7%, по QFT-GIT – в 49,2% случаев, в 2 раза реже выявлялись положительные результаты по T-SPOT.TB (25,0%). В то же время дети с высокой чувствительностью по пробе Манту в каждом третьем случае имели отрицательные результаты тестов, что указывает на ложноположительный характер чувствительности к туберкулину. Кроме того, следует отметить отсутствие достоверных различий по результатам пробы с АТР и IGRA-тестов у детей с различной чувствительностью к туберкулину по пробе Манту, что свидетельствует о сопоставимости результатов тестов между собой. При сопоставлении результатов обследования 358 детей, которым были проведены параллельно 2 современных иммунологических теста (проба с АТР и IGRA-тесты), у 21 (5,9%) пациента с положительным результатом пробы с АТР выявлены отрицательные результаты IGRA-тестов. Положительные результаты IGRA-тестов и пробы с АТР совпали в 73,5% случаев по T-SPOT.TB и в 84,7% случаев по QFT-GIT [12]. На основании данного исследования можно сделать вывод, что тесты IGRA во многом превышают чувствительность пробы Манту с 2 ТЕ, в то же время их результаты сопоставимы с пробой с АТР.

Схожие результаты при анализе диагностической значимости низкой и высокой туберкулиновой чувствительности при различных проявлениях туберкулезной инфекции у детей получены исследователями в Беларуси. Проведен анализ результатов кожных тестов 283 детей с ТБ органов дыхания, 38 детей с ТБ периферических лимфоузлов, 200 здоровых детей из групп риска по ТБ и 309 детей из общей популяции. Большинство из 283 заболевших ТБ органов дыхания детей имели инфильтрат более 10 мм: в группе старше 5 лет – 69,8%, в группе младше 5 лет – 60,6% случаев. Доли пациентов с инфильтратом более 10 мм среди больных ТБ всех возрастных категорий сопоставимы и достоверно выше, чем доля детей с невысокой туберкулиновой чувствительностью ( $p < 0,001$ ). При ТБ периферических лимфоузлов отмечена меньшая чувствительность кожного теста – только 47,4%

детей имели инфильтрат  $\geq 10$  мм, 31,6% детей имели инфильтрат  $<10$  мм ( $p>0,05$ ) и 21,0% пациентов были с сомнительной или отрицательной реакцией на пробу Манту. Анализ результатов пробы Манту у 200 детей, состоявших на учете в ПТД с подтвержденной ЛТИ, выявил следующее: доля детей с высокой туберкулиновой чувствительностью среди контактов составила 70,0% (66 человек), среди детей из здорового окружения – 68,0% (72 человека), что достоверно превышало долю детей с низкой туберкулиновой чувствительностью ( $p<0,001$ ). В группах детей с подтвержденной (положительным тестом с АТР или QFT-GIT) ЛТИ размер инфильтрата на пробу Манту  $\geq 10$  мм встречался достоверно чаще, чем размер  $<10$  мм ( $p<0,001$ ). Инфильтрат  $\geq 10$  мм отмечен у 86,9% детей с положительной реакцией на АТР и у 75,0% детей с положительным результатом QFT-GIT. Анализ результатов теста с АТР при различной туберкулиновой чувствительности у 309 здоровых детей с положительными реакциями на пробу Манту установил: в общей популяции у каждого третьего ребенка (29,4%) с диаметром инфильтрата  $\geq 10$  мм на пробу Манту тест с АТР был положительным, что подтверждало наличие ЛТИ. И только у каждого десятого ребенка (10,9%) с диаметром инфильтрата  $< 10$  мм на пробу Манту тест с АТР был положительным. И с другой стороны, доля положительных реакций на АТР у детей с диаметром инфильтрата  $\geq 10$  мм с высокой степенью достоверности выше, чем в группе сравнения ( $p<0,001$ ). Вышеуказанное позволило сделать вывод о том, что наличие у ребенка активного ТБ ЛТИ сопровождается, как правило, высокой кожной чувствительностью на туберкулин и формированием достоверно чаще инфильтрата (папулы) на пробу Манту 10 мм и более, который имеет большую диагностическую значимость, чем реакция в виде инфильтрата  $<10$  мм [5].

В исследованиях японских ученых T.Nozaawa et al. [17] принимали участие 108 пациентов до 20 лет с ревматологическими заболеваниями. Пациенты были обследованы до начала лечения гормональными, биологическими или другими иммуносупрессивными препаратами и в период лечения. В результате было установлено, что преднизолон влияет на результаты теста QFT-GIT, но не на тест T-SPOT.TB, что доказывало его большую чувствительность. Препараты для лечения аутоиммунных заболеваний обладают ингибирующим влиянием на Т-лимфоциты, вызывают снижение общего количества лимфоцитов и моноцитов. Использование стандартизированного числа промывных мононуклеарных клеток периферической крови в анализе T-SPOT позволяет устранить зависимость результата теста от снижения количества мононуклеаров, связанных с иммуносупрессией.

Как известно, особую группу риска в развитии ТБ составляют пациенты с ВИЧ-инфекцией. Первоначально предполагалось, что иммуносупрессия будет оказывать отрицательное влияние на результаты тестов IGRA. Однако тесты IGRA обладают более высокой чувствительностью у больных

с ВИЧ-инфекцией, чем кожные туберкулиновые пробы. Число CD4 Т-лимфоцитов влияет на результаты IGRA у больных ВИЧ-инфекцией только при очень низком их уровне.

В работе Т.В. Ванеевой и соавт. [1] было обследовано 75 больных ТБ легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией, находившихся на лечении в ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. профессора Г.А. Захарьина Департамента здравоохранения города Москвы» с мая по декабрь 2015 года. Всем больным определялось количество CD4 Т-клеток, проведены кожная проба с АТР и тест T-SPOT.TB. У обследованных пациентов количество CD4 Т-клеток находилось в пределах от 0 до 870 кл/мкл. По выраженности иммуносупрессии исследуемые были разделены на четыре группы: менее 50 клеток/мкл, от 50 до 199, от 200 до 499 и от 500 и более кл/мкл. В I группу вошли 22 больных с количеством CD4 Т-клеток от 0 до 47 кл/мкл, во II – 27 (от 54 до 191 кл/мкл), в III – 17 (от 203 до 482 кл/мкл), в IV – 9 человек (от 509 до 870 кл/мкл). В целом положительные результаты теста T-SPOT.TB отмечены у 45 больных, что составило 60%. В I группе (22 больных) было два положительных результата T-SPOT.TB – 9,1%, во II – у 20 из 27 больных – 74,1%, в III – у 14 из 17 больных – 82,4%, а в IV – у всех 9 пациентов – 100%. Общая доля положительных результатов у исследуемых с количеством CD4 Т-клеток от 50 кл/мкл и более составила 81,1%. Приведенные данные демонстрируют зависимость характера результатов T-SPOT.TB от степени иммуносупрессии у ВИЧ-позитивных лиц с наличием активного ТБ: по мере снижения Т-хелперов в крови количество положительных результатов снижалось со 100% до 9,1%, и напротив, число неопределенных результатов увеличилось с 7,4% до 22,7% при снижении CD4 Т-клеток в первых двух группах и полностью отсутствовало у больных с числом CD4-клеток 200 кл/мкл и более.

Было установлено, что результаты тестов T-SPOT.TB менее подвержены влиянию иммуносупрессии у пациентов без активного ТБ, принимающих глюкокортикостероиды, биологические препараты, иммунодепрессанты, а также у пациентов с ВИЧ-инфекцией, что делает T-SPOT.TB более предпочтительным для диагностики ТБ в различных группах населения.

### Заключение

Представленные литературные данные позволяют сделать вывод, что результаты иммунологических тестов *in vivo* и *in vitro* для диагностики активного ТБ и ЛТИ сопоставимы и обладают высокой чувствительностью и специфичностью. Тесты IGRA обладают рядом преимуществ: возможность использования различных биологических жидкостей для исследования; возможность применения и более высокая чувствительность у иммунокомпрометированных пациентов, отсутствие противопоказаний и побочных реакций. Однако, учитывая и имеющиеся недостатки тестов IGRA – высокая стоимость, потребность в оснащенной лаборато-



рии, специально обученном медицинском персонале, внутривенные манипуляции, – данные тесты в настоящее время являются альтернативными методами диагностики и используются у ограниченного числа пациентов.

Комплексное применение всех современных тестов иммунодиагностики (проба Манту, кожный тест с АТР, Т-SPOT. ТВ, QFT-GIT) является важной составляющей алгоритма ранней диагностики туберкулезной инфекции.

## Литература

1. Ванеева Т. В., Куликовская Н. В., Краснова М. А. и др. Применение иммунологических методов туберкулеза *in vivo* и *in vitro* у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и социально значимые заболевания. 2016. № 2. С. 66-70.
2. ВОЗ. Руководство по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией. Женева: ВОЗ, 2018. 40 с.
3. Коваленико И. В. Л-формы МБТ. Клиническое значение и выявление. Минск: Наука и техника, 1989.
4. Кривошеева Ж. И., Бабченко И. В., Мрозкина Н. С. и др. Основные итоги применения в детской фтизиатрической практике аллергена туберкулезного рекомбинантного – диаскинтест / ВИЧ-ассоциированный туберкулез: эпидемиологические, клинические и социальные аспекты: материалы международной научно-практической конференции. 2015. С. 122-124.
5. Кривошеева Ж. И., Скрыгина Е. М., Белько А. Ф. Характер туберкулиновой чувствительности при различных проявлениях туберкулезной инфекции у детей // Туберкулез и социально значимые болезни. 2019. № 4. С. 52–53.
6. Литвинов В. И. «Дремлющие» микобактерии, dormantные локусы, латентная туберкулезная инфекция // Туберкулез и социально значимые заболевания. 2016. № 2. С. 5-11.
7. Литвинов В. И., Ванеева Т. В., Куликовская Н. В. Определение интерферона-гамма в тест-системах IGRA – значение в диагностике туберкулеза, в том числе у иммунокомпрометированных лиц // Туберкулез и социально значимые заболевания. 2016. № 5. С. 36-47.
8. Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров»: клинические рекомендации // Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) у детей. 2016. 44 с.
9. Русских О. Е. Латентная туберкулезная инфекция: возможности диагностики и лечения у больных ВИЧ-инфекцией // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2019. № 9(2). С. 99-104.
10. Слогодкая Л. В., Богородская Е. М., Леви Д. Т. и др. 10 лет кожной пробе с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (диаскинтест®) и 110 лет туберкулиновой пробе Манту – сравнение эффективности // Биопрепараты. Профилактика. Диагностика. Лечение. 2017. Т. 17, № 2(62). С. 67-77.
11. Слогодкая Л. В., Иванова Д. А., Кочеткова Я. А. и др. Сравнительные результаты кожного теста с препаратом, содержащим рекомбинантный белок CFP-10, ESAT-6, и лабораторного теста QuantiFERON – GIT // Туберкулез и болезни легких. 2012. № 10. С. 1-5.
12. Старшикова А. А., Ананьева С. М., Овчинникова Ю. Э. и др. Результаты применения иммунологических тестов нового поколения у детей в условиях массовой вакцинации против туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. 2017. № 95 (5). С. 46-52.
13. Филимонов П. Н. К дискуссии о латентной туберкулезной инфекции // Туберкулез и болезни легких. 2014. № 5. С. 69-72.
14. Шушакова Е. К. Квантифероновый тест. Сравнение квантифероновых теста и Т-Спот. ПЦР-диагностика туберкулеза [Электронный ресурс] // Городской центр медицинских исследований. URL: <https://gcmi.ru/staty/kvantiferonovyy-test-sravnenie-kvantiferonovogo-testa-i-t-spot-pcr-diagnostika-tuberkuleza> (дата обращения 14.05.2020).
15. Chiappini E., Accetta G., Bonsignori F. et al. Interferon-γ release assays for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in children: a systematic review and meta-analysis // Int. J. ImmunopatholPharmacol. 2012. V. 25. N 3. P. 557-564.
16. European Centre for Disease Prevention and Control // Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. Stockholm: ECDC, 2011. URL: [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/1103\\_GUI\\_IGRA.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/1103_GUI_IGRA.pdf).
17. Nozawa T., Mori M., Nishimura K. et al. Usefulness of two interferon-γ release assays for patients with rheumatic disease // Pediatrics Int. 2016. N 58. P. 347–352.
18. Simpson T., Tomaro J., Jobb C. Implementation of an interferon-gamma release assay to screen of tuberculosis in refugees and immigrants // J. Immigr. Minor Health. 2013. V. 15, N 4. P. 686-692.

## References

1. Vaneyeva T. V., Kulikovskaya N. V., Krasnova M. A. i dr. Primeneniye immunologicheskikh metodov tuberkuleza in vivo i in vitro u bol'nykh VICH-infektsiyey [Application of immunological methods of tuberculosis in vivo and in vitro in patients with HIV infection] // Tuberkulez i sotsial'no znachimyye zabolevaniya. 2016. № 2. S. 66-70.
2. VOZ. Rukovodstvo po vedeniyu patsiyentov s latentnoy tuberkuleznoy infektsiyey [WHO. Application of immunological methods of tuberculosis in vivo and in vitro in patients with HIV infection]. Zheneva: VOZ, 2018. 40 s.
3. Kovaleniko I. V. L-formy MBT. Klinicheskoye znachenie i vyyavleniye [Application of immunological methods of tuberculosis in vivo and in vitro in patients with HIV infection]. Minsk: Nauka i tekhnika, 1989.
4. Krivosheyeva Zh. I., Babchenok I. V., Mrozkina N. S. i dr. Osnovnyye itogi primeneniya v detskoj ftiziatricheskoj praktike allergena tuberkuleznogo rekom-binantnogo – diaskintest [The main results of the use of the recombinant tuberculosis allergen in pediatric phthisiology practice - diaskintest] // VICH-assotsirovanny tuberkulez: epidemiologicheskkiye, klinicheskkiye i sotsial'nyye aspekty: materialy mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii. 2015. S. 122-124.
5. Krivosheyeva Zh. I., Skryagina Ye. M., Bel'ko A. F. Kharakter tuberkulinovoy chuvstvitel'nosti pri razlichnykh proyavleniyakh tuberkuleznoy infektsii u detey [The nature of tuberculin sensitivity in various manifestations of tuberculosis infection in children] // Tuberkulez i sotsial'no znachimyye bolezni. 2019. № 4. S. 52–53.
6. Litvinov V. I. «Dremlyushchiye» mikobakterii, dormantnyye lokusy, latentnaya tuberkuleznaya infektsiya [Dormant" mycobacteria, dormant loci, latent tuberculosis infection] // Tuberkulez i sotsial'no znachimyye zabolevaniya. 2016. № 2. S. 5-11.
7. Litvinov V. I., Vaneyeva T. V., Kulikovskaya N. V. Opre-deleniye interferona-gamma v test-sistemakh IGRA – znacheniye v diagnostike tuberkuleza, v tom chisle u immunokomprometirovannykh lits [Determination of interferon-gamma in IGRA test systems - significance in the diagnosis of tuberculosis, including in immunocompro-

- mised individuals] // Tuberkulez i sotsial'no znachimyye zabolevaniya. 2016. № 5. S. 36-47.
8. Obshcherossiyskaya obshchestvennaya organizatsiya «Rossiyskoye obshchestvo ftiziatrov»: klinicheskiye rekomendatsii [All-Russian public organization "Russian society of phthisiatricians": clinical recommendations] // Latentnaya tuberkuleznaya infektsiya (LTI) u detey. 2016. 44 s.
  9. Russkikh O. Ye. Latentnaya tuberkuleznaya infektsiya: vozmozhnosti diagnostiki i lecheniya u bol'nykh VICH-infektsiyey [Latent tuberculosis infection: the possibilities of diagnosis and treatment in patients with HIV infection] // Epidemiologiya i infektsionnyye bolezni. 2019. № 9(2). S. 99-104.
  10. Slogotskaya L. V., Bogorodskaya Ye. M., Levi D. T. i dr. 10 let kozhnoy probe s allergenom tuberkuleznym rekombinantnym (diaskintest®) i 110 let tuberkulinovoy probe mantu – sravneniye effektivnosti [0 years of skin test with recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest®) and 110 years of tuberculin test - comparison of effectiveness] // Biopreparaty. Profilaktika. Diagnostika. Lecheniye. 2017. Т. 17, № 2(62). S. 67-77.
  11. Slogotskaya L. V., Ivanova D. A., Kochetkova YA. A. i dr. Sravnitel'nyye rezultaty kozhnogo testa s preparatom, sodержashchim rekombinantnyy belok CFP-10, ESAT-6, i laboratornogo testa QuantiFERON – GIT [Comparative results of a skin test with a preparation containing a recombinant protein CFP-10, ESAT-6, and a laboratory test QuantiFERON - GIT] // Tuberkulez i bolezni legkikh. 2012. № 10. S. 1-5.
  12. Starshikova A. A., Anan'yeva S. M., Ovchinnikova YU. E. i dr. Rezultaty primeneniya immunologicheskikh testov novogo pokoleniya u detey v usloviyakh massovoy vaksinatсии protiv tuberkuleza [Results of the use of new generation immunological tests in children under conditions of mass vaccination against tuberculosis] // Tuberkulez i bolezni legkikh. 2017. № 95 (5). S. 46-52.
  13. Filimonov P. N. K diskussii o latentnoy tuberkuleznoy infektsii [Results of the use of new generation immunological tests in children under conditions of mass vaccination against tuberculosis] // Tuberkulez i bolezni legkikh. 2014. № 5. S. 69-72.
  14. Shushakova Ye. K. Kvantiferonovyy test. Sravneniye kvantiferonovogo testa i T-Spot. PTSR-diagnostika tuberkuleza [Quantiferon test. Comparison of the quantiferon test and T-Spot. PCR diagnostics of tuberculosis] [Elektronnyy resurs] // Gorodskoy tsentr meditsinskikh issledovaniy. URL: <https://gcmi.ru/staty/kvantiferonovyy-test-sravnenie-kvantiferonovogo-testa-i-t-spot-pcr-diagnostika-tuberkuleza> (data obrashcheniya 14.05.2020).
  15. Chiappini E., Accetta G., Bonsignori F. et al. Interferon-γ release assays for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in children: a systematic review and meta-analysis // Int. J. ImmunopatholPharmacol. 2012. V. 25. N 3. P. 557-564.
  16. European Centre for Disease Prevention and Control // Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. Stockholm: ECDC, 2011. URL: [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/1103\\_GUI\\_IGRA.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/1103_GUI_IGRA.pdf).
  17. Nozawa T., Mori M., Nishimura K. et al. Usefulness of two interferon-γ release assays for patients with rheumatic disease // Pediatrics Int. 2016. N 58. P. 347–352.
  18. Simpson T., Tomaro J., Jobb C. Implementation of an interferon-gamma release assay to screen of tuberculosis in refugees and immigrants // J. Immigr. Minor Health. 2013. V. 15, N 4. P. 686-692.
- 
- Сведения о соавторах:**  
*Русских Олег Евгеньевич* – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ.  
 E-mail: [olegr22@mail.ru](mailto:olegr22@mail.ru).  
 Тел.: 89128727106
- Кривошеева Жанна Ивановна* – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой фтизиатрии УО «Белорусский государственный медицинский университет».  
 E-mail: [krzhanna@mail.ru](mailto:krzhanna@mail.ru).  
 Тел.: 375297784506
- Кудлай Дмитрий Анатольевич* – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, преподаватель кафедры фармакологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ.  
 E-mail: [dakudlay@generium.ru](mailto:dakudlay@generium.ru).  
 Тел.: 79857610237

УДК 616.12-008-06:616.98:578.834.1

**Поражение сердечно-сосудистой системы у больных новой коронавирусной инфекцией****В.Н. Городин, А.О. Быстров, Д.Л. Мойсова, Д.И. Панченко**

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

**Резюме**

Широкое распространение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) среди населения и высокая летальность при данном заболевании вынуждают исследователей всего мира в кратчайшие сроки исследовать всевозможные аспекты данной инфекции. Ещё в г. Ухань в Китае было обнаружено влияние вируса на сердечно-сосудистую систему, после чего во всем мире стали изучать детали этой взаимосвязи. Целью работы явилось изучение данных, полученных иностранными и отечественными исследователями, касающиеся поражений сердечно-сосудистой системы при новой коронавирусной инфекции (COVID-19), их отдаленных последствий, а также изменений в диагностической и лечебной тактике, для повышения качества диагностики и своевременности назначения терапии. В мировой литературе на данный момент имеется обширнейший материал по данной тематике, тем не менее данные все еще недостаточно систематизированы и нередко противоречат друг другу. Большая часть исследований со слабой доказательной базой – случаи, серии случаев, наблюдательные исследования. Обнаружено, что при COVID-19 имеется большой спектр сердечно-сосудистых осложнений, включающий кардиогенный шок, сердечную недостаточность, аритмии, миокардиты, перикардиты, острый коронарный синдром (ОКС). В их основе лежат прямое вирусопосредованное поражение миокарда (этот аспект является предметом дискуссии разных авторов) и различные вторичные механизмы, вклад каждого из которых не совсем ясен. Также в научной литературе появляются тревожные данные о долгосрочных последствиях инфекции «LONG COVID», в том числе и в части сердечно-сосудистых нарушений, что обуславливает необходимость длительного диспансерного наблюдения таких пациентов. Изменения лечебной и диагностической тактики были направлены в основном на ограничение применения высокотехнологичных методов из-за их недоступности в связи с необходимостью соблюдения противоэпидемического режима в условиях пандемии.

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция, COVID-19, диагностика, лечение, поражение сердца и сосудов, сердечно-сосудистые осложнения.

**Damage of the cardiovascular system in patients with new coronaviral infection****V.N. Gorodin, A.O. Bystrov, D.L. Moissova, D.I. Panchenko**

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

**Summary**

The wide spread of new coronavirus infection (COVID-19) among the population and the high mortality rate in this disease are forcing researchers around the world to investigate all sorts of aspects of this infection in the shortest possible time. Back in Wuhan, China, the effect of the virus on the cardiovascular system was discovered, after which the details of this relationship began to be studied all over the world. The aim of the work was to study the data obtained by foreign and domestic researchers concerning the lesions of the cardiovascular system in a new coronavirus infection (COVID-19), their long-term consequences, as well as changes in diagnostic and treatment tactics, in order to improve the quality of diagnosis and the timeliness of the appointment of therapy. In the world literature at the moment there is an extensive material on this topic, nevertheless, the data are still insufficiently systematized and often contradict each other. Most studies with weak evidence are cases, case series, observational studies. It was found that with COVID-19 there is a wide range of cardiovascular complications, including cardiogenic shock, heart failure, arrhythmias, myocarditis, pericarditis, acute coronary syndrome (ACS). They are based on direct virus-mediated myocardial damage (this aspect is the subject of discussion by different authors) and various secondary mechanisms, the contribution of each of which is not entirely clear. There is also alarming evidence in the scientific literature on the long-term consequences of LONG COVID infection, including in terms of cardiovascular disorders, which necessitates long-term follow-up of such patients. Changes in treatment and diagnostic tactics were mainly related to the limitation of the use of high-tech methods due to their unavailability due to the need to comply with an anti-epidemic regime in a pandemic.

**Key words:** coronavirus infection, COVID-19, diagnosis, treatment, damage to the heart and blood vessels, cardiovascular complications.

**Введение**

В конце 2019 г. в Китайской Народной Республике (КНР) произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в городе Ухань

**Для корреспонденции:**

Городин Владимир Николаевич – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 350015, Краснодар, ул. Седина, 204

Телефон: 8 (861) 2554423

E-mail: vgorodin@mail.ru

Статья поступила 23.04.2021 г., принята к печати 16.08.2021 г.

(провинция Хубэй). Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 февраля 2020 г. определила официальное название болезни, вызванной новым коронавирусом, – COVID-19 («Coronavirus disease 2019»), а 11 марта 2020 г. ВОЗ объявила о начале пандемии, вызванной инфекцией COVID-19. С тех пор заболевание очень широко распространилось по планете. По данным ВОЗ, на 13 апреля 2021 г. новая коронавирусная инфекция выявлена в 223 странах, подтверждено более 136 млн случаев, смертей - 2 941 128 [42].

Чаще всего новая инфекция сопровождается поражением дыхательной системы – от легких

форм острой респираторной инфекции до тяжелого острого респираторного синдрома. Наиболее распространенным клиническим проявлением нового варианта коронавирусной инфекции является двустороннее вирусное диффузное альвеолярное повреждение с микроангиопатией, у 3-4% пациентов зарегистрировано развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). У части больных развивается гиперкоагуляционный синдром с тромбозами и тромбоемболиями, сепсис и септический шок, а также могут поражаться другие органы и системы (центральная нервная система, миокард, почки, печень, желудочно-кишечный тракт, эндокринная и иммунная системы) с формированием полиорганной недостаточности [1].

Из имеющихся научных данных следует, что одной из мишеней при новой коронавирусной инфекции становится сердечно-сосудистая система.

**Цель:** изучить данные, полученные иностранными и отечественными исследователями, касающиеся поражений сердечно-сосудистой системы при новой коронавирусной инфекции (COVID-19), их отдаленных последствий, а также изменений в диагностической и лечебной тактике, для повышения качества диагностики и своевременности назначения терапии.

### Материал и методы

Сбор данных проводился из следующих ресурсов – MEDLINE/PUBMED, Кохрановская библиотека, материалы Европейского общества кардиологов (ESC), Российского кардиологического общества (РКО), отечественные электронные ресурсы (Cyberleninka, eLibrary и др.). В обзор включены оригинальные исследования, описания клинических случаев, аналитические обзоры за период 2017 – 2021 гг. по ключевым словам на русском и английском языках: коронавирусная инфекция, COVID-19, диагностика, лечение, поражение сердца и сосудов, сердечно-сосудистые осложнения. Критериями приемлемости исследования считалось подтверждение диагноза COVID-19 специфическими методами исследования (ПЦР, ИФА, ИХЛ).

**Механизмы повреждения сердечно-сосудистой системы.** Рецептором хозяина, через который вирус SARS-CoV-2 проникает в клетки для запуска инфекционного процесса, является ангиотензинпревращающий фермент (АПФ, англ. ACE). ACE 2 – это многофункциональный белок, его основная физиологическая роль заключается в ферментативном превращении ангиотензина (Ang) II в Ang- (I-VII) и Ang I в Ang-(I-IX), которые являются защитными пептидами при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ). Однако в контексте COVID-19 АПФ-2, являясь рецептором коронавируса, играет негативную роль. Связывание S-белка вируса SARS-CoV-2 с АПФ-2 способствует проникновению вируса в клетки альвеолярного эпителия легких (где его экспрессия особенно велика). Также с процессом проникновения в клетку связаны трансмембранная сериновая протеаза 2 (TMPRSS2) и, возможно, (DC-SIGN)/CD209 мембранный белок, рецептор опознавания паттернов, связанных с пато-

генами и являющийся продуктом гена CD209. В цитоплазме клетки-хозяина вирусная геномная РНК высвобождается и реплицируется, приводя к образованию новых геномных РНК, которые переходят в вирионсодержащие везикулы. Затем, отпочковываясь, вирус покидает клетку [40].

Таким образом, вирус SARS-CoV-2, по-видимому, способен нарушать работу ренин-ангиотензиновой системы, что, вероятно, играет негативную роль в тяжелом повреждении легких и развитии дыхательной недостаточности. Высокий уровень экспрессии АПФ-2, помимо легких, имеется в сердце, сосудах и желудочно-кишечном тракте [40].

Механизм повреждения миокарда при COVID-19 до конца не изучен. Высказаны различные гипотезы о вероятных механизмах повреждения миокарда: 1) прямое влияние вируса на миокард, 2) гипервоспалительная реакция и «цитокиновый шторм», опосредованный патологическими Т-клетками и моноцитами, приводящие к миокардиту, 3) дыхательная недостаточность и гипоксемия, приводящие к повреждению кардиомиоцитов, 4) снижение регуляции экспрессии АПФ-2 и последующих защитных сигнальных путей в кардиомиоцитах, 5) гиперкоагуляция и развитие коронарного микрососудистого тромбоза, 6) диффузное повреждение эндотелия и эндотелит в нескольких органах, включая сердце, что является прямым следствием SARS-CoV-2 вирусной инфекции и/или результатом воспалительной реакции, 7) воспаление и/или повреждение коронарной бляшки или её разрыв, что ведет к несоответствию коронарного кровотока потребностям миокарда, что в свою очередь ведет к ишемии миокарда/инфаркту [12,15,22].

Первая гипотеза имела несколько предпосылок. Прежде всего, на кардиомиоцитах есть те рецепторы (АПФ-2), с помощью которых вирус проникает в клетки [12]. Во-вторых, при изучении вспышки, вызванной другим коронавирусом SARS-CoV, было обнаружено, что взаимодействие между SARS-CoV и АПФ-2 в сердце может способствовать опосредованному SARS-CoV воспалению миокарда и его повреждению. При этом вирусная РНК SARS-CoV выявлялась во вскрытых образцах сердца человека, что свидетельствовало о прямой инвазии кардиомиоцитов вирусом. Также было отмечено заметное снижение регуляции АПФ-2 и снижение содержания белка АПФ-2 в образцах сердца [33].

Эта гипотеза нашла подтверждение в исследовании Bailey A.L., Dmytrenko O. и соавторов (2021). При исследовании образцов миокарда, полученных при аутопсии и эндомикардиальной биопсии, они обнаружили нуклеокапсидную РНК SARS-CoV-2 в цитоплазме и перинуклеарном пространстве кардиомиоцитов. Это наблюдение показывает, что SARS-CoV-2 может инфицировать человеческое сердце и может способствовать гибели кардиомиоцитов и воспалению миокарда. Также они исследовали воздействие вируса на клеточную модель миокарда. Было показано, что вирус SARS-CoV-2 непосредственно инфицирует кардиомиоциты (не поражая сердечные макрофаги, фибробла-

сты или эндотелиальные клетки), при этом проявляется его цитопатическое действие, снижается сократительная способность сердца вследствие распада саркомеров, нарушения экспрессии метаболических генов и гибели кардиомиоцитов [13].

Далеко не все авторы согласны с прямым повреждением сердца коронавирусом. Mokhtari T., Hassani F., Ghaffari N. и соавт. (2020) на основании большого количества исследований приходят к мысли о противоречивости данных в пользу этой гипотезы [31]. A Kurz D.J., Eberli F.R. (2020) скорее не согласны с этой гипотезой [29]. Аргументами "против" являются: наличие генетического материала вируса в интерстициальном пространстве, а не в кардиомиоцитах в большей части аутопсий; описания случаев отсутствия воспаления при обнаружении РНК в кардиомиоцитах; низкая частота развития миокардита по данным эндомикардиальной биопсии.

Все остальные гипотезы касаются вторичных, опосредованных механизмов повреждения миокарда [27]. Гипотеза о роли гипервоспаления и «цитокинового шторма» также имеет несколько предпосылок для существования. Во-первых, по данным Guo T., Fan Y., Chen M. и соавторов (2020), имеется корреляция между повреждением миокарда и более высокими уровнями воспалительных маркеров (СРБ, прокальцитонин) [24]. Во-вторых, Kurz D.J., Eberli F.R. (2020), обобщая данные нескольких исследований, отмечают, что «цитокиновый шторм» может являться причиной глубокой гипотензии и полиорганной недостаточности и что вследствие экстравазации лейкоцитов и белков может произойти отек тканей и нарушение механической функции сердца [29].

Подтверждение гипотезы о роли гипоксемии и дыхательной недостаточности в повреждении миокарда можно найти в современной концепции о типах инфаркта миокарда. Одной из причин инфаркта миокарда (ИМ) II типа является ОДН с тяжелой гипоксемией (при этом не только снижается доставка кислорода к сердцу, но и увеличивается потребление ввиду необходимости увеличения сердечного выброса) [46]. Также существуют механизмы, связанные с гипоксией, вызывающие появление аритмий за счет нарушения электрической активности в миокарде. А именно, гипоксия может активировать анаэробный гликолиз, снижая внутриклеточный pH и, таким образом, повышая уровень цитозольного кальция. Это, в свою очередь, может способствовать ранней и поздней деполяризации, а также вызывать и временные изменения в продолжительности потенциала действия. Гипоксия также вызывает повышение внеклеточного уровня калия, что снижает порог деполяризации, ускоряя электрическую проводимость. Кроме того, гипоксемия может также вызывать снижение электрической связи и анизотропии тканей из-за дефосфорилирования коннексина в щелевых соединениях [9].

Гипотеза о роли АПФ-2. Еще во время вспышки SARS-COV (который имел тот же клеточный рецептор – АПФ-2) при исследовании миокарда у умерших пациентов обнаружили снижение экспрессии АПФ-2, что сопровождалось повышенным

фиброзом миокарда, воспалением, наличием двустороннего плеврального выпота, более агрессивным течением заболевания, связанным с более ранней смертностью [20]. Gheblawi M., Wang K., Viveiros A. и соавт. (2020) отмечают, что АПФ-2 оказывает защитное влияние на сердечно-сосудистую систему, которое теряется ввиду эндотелиоза АПФ-2. Из-за снижения роли ACE2/Ang 1-7 пути возрастает роль активности рецепторов ангиотензина 1 (AT1R), что ведет к фиброзу, гипертрофии, увеличению активных форм кислорода (АФК), сужению сосудов [22].

Последние несколько гипотез следует рассматривать вместе, так как они касаются различных звеньев гемостаза и так или иначе связаны с тромботическими осложнениями. К примеру, Violi F., Pastori D., Cangemi R. и соавт. (2020) указывают на комплексность изменений, рассматривая различные показатели, оценивающие гемостаз. Повышение уровня Д-димера у 14 - 46%, снижение количества тромбоцитов у 5-18% (100 000 мкл, а в некоторых случаях и ниже), удлинение ПТВ у 2 - 11%, удлинение АЧТВ у 6-26%. При этом, чем тяжелее протекало заболевание, тем выраженнее и чаще были нарушения [44]. Среди факторов, способствующих гиперкоагуляции, – лихорадка и воспаление, высокий уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6), повышенная выработка прокоагулянтных факторов печенью [24], повышенные уровни протромбина и фибриногена [17]. С другой стороны, эндотелий богат рецепторами АПФ-2, с помощью морфологических методов удавалось непосредственно наблюдать вирусные частицы в эндотелиальных клетках умерших пациентов вместе с инфильтрацией сосудов иммунными клетками, что явно указывает на возможность развития эндотелиита [19, 43]. Эндотелиит, гиперкоагуляция, а также длительная иммобилизация тяжелобольных пациентов COVID-19 – полноценная триада Вирхова [17]. Также к вышеуказанному можно добавить, что образование тромбов, состоящих из фибрина, моноцитов, нейтрофилов и тромбоцитов, это адаптивный механизм, и они первоначально служат защитной цели, способствуя распознаванию патогенов и создавая стерильный барьер против дальнейшей инвазии патогенов, но (как и любая защитная реакция при определенных условиях) могут стать дезадаптивными и вредными, нарушая перфузию тканей и органов [19].

Ещё один оригинальный механизм повреждения миокарда высказывают Kurz D.J., Eberli F.R. (2020). Они связывают повышенные уровни тропонина с дисфункцией правого желудочка. Согласно их гипотезе, повышенный тропонин – это результат острой перегрузки правого желудочка, вторичной по отношению к паренхиматозному или сосудистому заболеванию легких, приводящей к субэндокардиальному повреждению миокарда правого желудочка [27]. При этом они опираются на данные ЭхоКГ и гистологического методов исследования. Подводя итог, можно предположить, что повреждение сердца при коронавирусной инфекции носит, скорее всего, многофакторный характер [7].



**Морфологические изменения.** Учитывая многообразие причин поражения сердца при коронавирусной инфекции, следовало бы ожидать такое же многообразие морфологических изменений. Roshdy A., Zaher S. и соавт. (2021) приводят данные большого количества аутопсий у пациентов с подтвержденной COVID-19. Согласно их исследованию, в большинстве вскрытий выявлена хроническая патология сердца – гипертрофия, фиброз и амилоидоз, значительная дилатация сердца/кардиомегалия (что отражает частое наличие преморбидного фона и затрудняет интерпретацию острых изменений). Масса сердца превышала норму в 90% случаев, что отражало сочетание хронических патологий (например, гипертрофии), отека миокарда (маркер повреждения) и дилатации камер. Неспецифический отек миокарда был выявлен в 100% случаев. Острые изменения включали: дилатацию сердца (20%), острую ишемию (8%), внутрисердечные тромбы (артериальные и венозные, нередко были признаки эндотелиита – 2,5%), перикардиальный выпот и перикардит (2,5%) и миокардит (1,5%, хотя наличие инфильтрата значительно чаще). Вирус SARS-CoV-2 был обнаружен в миокарде 47% исследованных сердец [37].

Эксперты РКО сообщают о том, что поражение сердечно-сосудистой системы может быть причиной смерти у 40% пациентов, умерших от инфекции COVID-19 (~33% сочетание дыхательной и сердечной недостаточности, ~7% сердечная недостаточность) [5].

**Частота поражения сердечно-сосудистой системы.** Учитывая многообразие механизмов поражения сердца, возникает вопрос – насколько часто в реальной клинической практике это происходит? По данным разных авторов, повреждение сердечно-сосудистой системы имеет разную частоту встречаемости. Видимо, большую роль для статистики в данном случае играют критерии поражения сердца, выбранные тем или иным исследователем. Так Bavishi C., Wopow R.O. и соавт. (2020), основываясь на большом клиническом материале, включающем 11685 пациентов, сообщают следующее: общая распространенность острого повреждения миокарда составила в среднем 20%, вариации составили от 5% до 38% [15]. Множество других источников также попадают в этот интервал [5, 24, 28, 34, 38].

#### **Эпидемиология, клинические проявления, диагностическая и лечебная тактика при отдельных сердечно-сосудистых осложнениях**

Многообразие механизмов повреждения миокарда обуславливает не только разнообразную морфологическую картину, но и широкий спектр клинических проявлений.

**Кардиогенный шок (КШ)** является осложнением острой сердечной патологии. Механизм в данном случае связан с первичным критическим снижением насосной функции сердца со значимым уменьшением СИ (как правило, менее 1,8-2,0 л × мин<sup>-1</sup> × м<sup>-2</sup>). Он составляет приблизительно 16% всех случаев шока и чаще всего является след-

ствием обширного ИМ, реже – гемодинамически неэффективной первичной аритмии, дисфункции клапанов, воспалительных поражений миокарда [3].

Причинами КШ при COVID-19 с большей степенью вероятности являются: тяжелый вирусный миокардит, наиболее тяжелая степень острой декомпенсации СН у пациентов с COVID-19 и сопутствующим заболеванием сердца [5], ИМ [40]. Диагностика не отличается от диагностики КШ у пациентов без COVID-19. Основными признаками являются артериальная гипотензия, снижение СИ, SvO<sub>2</sub>, ΔAVpCO<sub>2</sub>, повышение концентрации лактата выше 2 ммоль/л [3, 5]. Единственное уточнение – при учете SvO<sub>2</sub> не должно быть артериальной гипоксемии (SpO<sub>2</sub>>90%).

Лечение включает непосредственно борьбу с шоком (инфузионная терапия, инотропная, вазопрессорная поддержка) и борьбу с причиной его развития.

Точная частота развития КШ неизвестна. Однако средняя продолжительность между появлением симптомов и поступлением в отделение интенсивной терапии у критически больных пациентов с COVID-19 составила 9-10 дней [40]. Информации о данном осложнении мало. Опубликованы, в основном, случаи и серии случаев, однако крупных исследований, основанных на большой выборке, в доступной литературе мы не нашли. Например, Chau V.Q., Giustino G., Mahmood K. и соавт. (2020) сообщают о 7 молодых пациентах без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии с подтвержденной коронавирусной инфекцией и развитием комбинированного (кардиогенный и вазодилатационный) шока. Время от появления симптомов до госпитализации составило от 3-21 дней, в среднем 4 дня. Длительность госпитализации составляла от 7 до 18 дней. Летальных исходов не было. Клиническая картина была представлена высокой температурой, одышкой и желудочно-кишечными симптомами. В лечении применялись инотропная и/или вазопрессорная поддержка, внутриаортальный баллонный насос, метилпреднизолон в дозе 1 мг/кг в течение 5 дней, нефракционированный или низкомолекулярный гепарин [16].

В другом исследовании Sánchez-Recalde Á., Solano-López J. с соавт. (2020) приводят наблюдения за 4-мя пациентами в возрасте от 37 до 75 лет, 2 женщины и 2 мужчины. Причины КШ – фульминантный миокардит, стрессовая кардиомиопатия, ОКС, ТЭЛА. Летальность – 75% (то есть 3 из 4 умерли) [39]. Ещё 2 случая фульминантного миокардита с развитием КШ без предшествующих сопутствующих ССЗ были описаны Adam Purdy, Firas Ido и соавторами (2021). Оба пациента с подтвержденной коронавирусной инфекцией поступали с признаками шока и сниженной ФВ. Основа лечения – метилпреднизолон, милренон. Летальных исходов не было, при контрольном обследовании – восстановление нормальной ФВ [6].

**Сердечная недостаточность.** Сердечная недостаточность – второе по частоте осложнение со стороны сердечно-сосудистой системы (после суправентрикулярных тахикардий), которое, по дан-

ным крупного кохрановского обзора, встречалось у 6,8% (диапазон от 0,0% до 24,0%) (авторы, тем не менее, указывают, что не во всех случаях ясно, что это – осложнение или фоновое состояние). При этом разделение на типы СН не представлено [34]. В том же источнике указано, что по данным ЭхоКГ – систолическая дисфункция левого желудочка встречалась у 13% (от 4,0% до 30,0%), а нарушение функции правого желудочка – у 14,2% (от 3,6% до 25,0%) [34].

Наиболее вероятные причины возникновения острой СН или обострения хронической СН при COVID-19 – это ишемия, инфаркт миокарда, миокардит, ОРДС, гипоксемия, острое повреждение почек, гиперволемиа, стресс-индуцированная кардиомиопатия, глубокая системная воспалительная реакция ("цитокиновый шторм"), длительная или повторяющаяся аритмия [40].

Заслуживает внимания описание пациентов с данным осложнением, представленное Rey J.R., Caro-Codón J., Rosillo S.O. и соавторами (2020). Они зарегистрировали ОСН у 2,5% пациентов с COVID-19. Средний возраст пациентов составлял  $78,6 \pm 12,6$  лет. У них часто встречались сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания. Интересно, что подавляющее большинство пациентов, у кого развилась ОСН (77,9%), хронической сердечной недостаточности в анамнезе не имели. По мнению авторов, факторами риска развития ОСН при COVID-19 могут быть пожилой возраст, предсердные аритмии при поступлении, хроническая сердечная недостаточность, кровотечения и ХОБЛ. У 66,2% пациентов с ОСН были зарегистрированы аномальные уровни NT-proBNP в соответствии с рекомендуемым порогом для диагностики ОСН ( $>450$  пг/мл у пациентов моложе 50 лет,  $>900$  пг/мл у пациентов в возрасте от 50 до 75 лет и  $>1800$  пг/мл у пациентов старше 75 лет), у остальных NT-proBNP не определяли. Из тех, кому проводилась эхокардиография на месте оказания медицинской помощи: 38,7% были с некоторой степенью систолической дисфункции левого желудочка, 54,8% – с другими патологическими находками (такими как значимые клапанные пороки сердца, перикардальный выпот или дисфункция правого желудочка), у остальных 6,4% существенных отклонений не выявили [36].

**Особенности диагностики.** Эксперты ECS отмечают, что клиническая картина, отягощенный кардиологический анамнез и результаты визуализации грудной клетки, указывающие на наличие СН (например, кардиомегалия и/или двусторонний плевральный выпот), имеют первостепенное значение. Также для диагностики важны повышенные уровни BNP/NT-proBNP, прикроватная трансторакальная эхокардиография, ЭКГ (аритмии, ишемия миокарда, миокардит) [40].

У пациентов с COVID-19 лечебная тактика ОСН аналогична лечению пациентов без коронавирусной инфекции [40]. Интенсивная терапия кардиогенного отека лёгких направлена на коррекцию гипоксемии при снижении  $\text{SaO}_2 < 90\%$ , последующее применение венозных вазодилататоров и диуретиков. При выборе вазодилататоров предпочтение должно отда-

ваться препаратам с преимущественным воздействием на венозное русло: нитроглицерин, изосорбида динитрат в дозе 0,3-1,5 мкг/кг/мин (возможно болюсное введение изосорбида динитрата в дозе 250 мкг под контролем АД). В случаях, когда у пациента с ХСН кардиогенный отёк лёгких развивается на фоне нормального или сниженного АД и недостаточной производительности сердца, необходимо назначение инотропных препаратов. Предпочтительно – добутамин, учитывая его воздействие как на  $\beta_1$ -, так и на  $\beta_2$ -адренорецепторы, или левосимендан, принимая во внимание способность этого препарата снижать давление заклинивания лёгочной артерии и ДЛА [5].

**Аритмии.** В определении места аритмий среди осложнений COVID-19 есть несколько проблемных моментов. Во-первых, это не отдельное самостоятельное заболевание, а проявление различных других кардиальных и некардиальных патологий. Во-вторых, их чрезвычайное многообразие – от простого гемодинамически незначимого учащения или урежения ритма до фатальных желудочковых аритмий.

Основными причинами аритмий являются гипоксия, миокардит, гипервоспалительная реакция, ишемия миокарда, напряжение миокарда из-за лёгочной гипертензии, электролитные нарушения, дисбаланс внутрисосудистого объема и побочные эффекты лекарств [9], метаболический ацидоз, применение инотропных средств (особенно добутамина и дофамина), диссинхрония ИВЛ, повышение симпатического тонуса, бактериальная суперинфекция [40].

Какова же распространенность такого осложнения, как аритмии? В исследовании, проведенном в Нью-Йорке, Goyal P., Choi J.J., Pinheiro L.C. с соавт. (2020) указывают на то, что аритмии встречались у 7,4% пациентов – 18,5% из них были на ИВЛ и 1,9% без ИВЛ (вид аритмии и более подробное разделение категорий пациентов не представлены) [22]. Liu Kui, Fang Yuan-Yuan, Deng Yan с соавт. (2020) сообщают о том, что неспецифическое учащение сердцебиения было общим проявлением инфекции у 7,3% [20]. Wang D, Hu B, Hu C и соавт. (2020 г) приводят данные, согласно которым аритмия отмечалась у 16,7% пациентов с COVID-19. Также они отмечают, что аритмии были более распространены у пациентов, находящихся в ОРИТ (44,4%), по сравнению с другими стационарными пациентами (6,9%) [45]. Отдельные виды аритмий встречаются с разной частотой (особенно часто в ОРИТ) – предсердные аритмии были отмечены у 16,5% пациентов, госпитализированных в отделение интенсивной терапии и реанимации [9], у 23-33% критически больных пациентов с сепсисом или ОРДС был рецидив ФП, а у 10% развилась новая ФП [40], злокачественные аритмии наблюдались при признаках повреждения миокарда у 11,5% и без повреждения – у 5,2% (злокачественная аритмия определялась как быстрая желудочковая тахикардия длительностью более 30 секунд, вызывающая гемодинамическую нестабильность и/или фибрилляцию желудочков) [23]. По другим некоторым аритмиям есть описание случаев или серий

случаев – транзиторная полная блокада сердца, АВ-блокада высокой степени, полиморфная желудочковая тахикардия, Бругада-подобный ЭКГ-паттерн с последующей наджелудочковой тахикардией, трепетание предсердий с АВ-блокадой 2:1 [9].

Интересные данные приведены в крупном кохрановском обзоре: среди госпитализированных пациентов с COVID-19 частота аритмий составила 9,3% (диапазон от 0% до 30,3%), суправентрикулярных аритмий – 8,5% (диапазон от 0,0% до 24,7%), желудочковых аритмий – 2,7% (диапазон от 0,0% до 12,4%), атриовентрикулярная блокада – 0,1%. Впервые возникшая фибрилляция предсердий у пациентов, госпитализированных в ОРИТ, – от 8,0% до 14% (среди всех пациентов ФП встречалась в 11,1%, но у кого она впервые возникла на фоне инфекции - неизвестно) [34].

Диагностические мероприятия при подозрении на возникновение аритмии при COVID-19 не имеют каких-то специфических черт – регистрация ЭКГ в 12 отведениях, прикроватный ЭКГ-мониторинг у пациентов, находящихся в ОРИТ, определение уровня тропонина, определение уровня NT-proBNP при стойких и злокачественных нарушениях ритма, оценка центральной венозной сатурации (ScvO<sub>2</sub>) при наличии центрального венозного доступа у пациентов в ОРИТ (цель ScvO<sub>2</sub> >60%), оценка тиреоидного статуса (определение уровня тиреотропного гормона), ЭхоКГ по месту оказания помощи [5].

На сегодняшний день не существует специфических рекомендаций по профилактике и/или лечению нарушений ритма и проводимости сердца у пациентов с COVID-19 [5]. Лечение производят в соответствии с национальными клиническими рекомендациями.

**Миокардит.** При изучении вопроса о воздействии COVID-19 на сердечно-сосудистую систему в литературных источниках, особенно зарубежных, часто встречалось понятие «острое повреждение миокарда» (acute myocardial injury). В некоторых источниках оно определяется как повышение уровня сердечных биомаркеров, в частности высокочувствительного сердечного тропонина (hs-тропонина) и/или креатининкиназы MB [15, 23], что соответствует определению «острого повреждения миокарда», данному в четвертом универсальном определении инфаркта миокарда (2018) [41]. Хотя повышенные значения сердечных тропонинов отражают повреждение миокардиальных клеток, они не указывают на основные патофизиологические механизмы. Были предложены различные причины высвобождения структурных белков миокарда, включая нормальную смену клеток миокарда, апоптоз, клеточное высвобождение продуктов деградации сердечных тропонинов, повышение проницаемости клеточной мембраны, образование и высвобождение мембранных пузырей и некроз кардиомиоцитов. Тем не менее клинически невозможно отличить, с какими механизмами связано повышение уровня сердечных тропонинов [41]. Спектр причин повышения сердечных тропонинов при повреждении миокарда очень обширный – одной из них является миокардит [41]. Возможно,

именно в этом объяснение такого разрыва между количеством «острого повреждения миокарда» (встречаемость которого была приведена выше) и количеством описанных случаев миокардита (источники по миокардиту включают случаи и серии случаев). Но J.S., Sia C.H., Chan M.Y. с соавт. (2020) считают, что миокардит является редким проявлением COVID-19 [23]. Другой возможной причиной очень редкой встречаемости этого диагноза является сложность его верификации. В соответствии с национальными рекомендациями по миокардиту подтвердить его можно с помощью МРТ с парамагнитным контрастным усилением (данные оценивать по критериям «Lake-Louise Criteria») или по данным эндомикардиальной биопсии миокарда (оценка с помощью Далласских морфологических критериев) [2]. Далеко не все центры в доковидную эпоху могли проводить такие исследования, а пандемия коронавирусной инфекции только усложнила ситуацию.

Интересные данные по миокардиту приводят Ho J.S., Sia C.H., Chan M.Y. и соавт. (2020). Они собирали информацию по миокардиту у пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией по литературным данным, представленным в MEDLINE, EMBASE, Scopus, Web of Science, CENTRAL и OpenGrey, доступным на 3 июня 2020 года (около 3-х с половиной месяцев пандемии). И нашли только 31 исследование (в основном – случаи и серии случаев), в которые был включен 51 пациент; в 12 случаях был подтвержден миокардит (либо гистологическое подтверждение по Dallas критериям – 2, либо подтверждение по МРТ данным по критериям Lake Louise), в то время как 39 имели возможный миокардит (на основе сердечных биомаркеров, ЭКГ и/или эхокардиограммы). Пациенты с возможным миокардитом имели повышение сердечных биомаркеров, неспецифические изменения сегмента ST и зубца T, а также атриовентрикулярные блокады на ЭКГ (также были обнаружены: у двоих пациентов – желудочковая тахикардия, у одного – нарушение внутрисердечной проводимости и множественные желудочковые экстрасистолы и у ещё одного – ниже-предсердный эктопический ритм), при ЭхоКГ – глобальный гипокинез, перикардиальный выпот, дисфункция левого желудочка. Наиболее распространенными симптомами были лихорадка, одышка, кашель и боль в груди. Средний возраст – 55 лет, 69% составляли мужчины. В некоторых случаях потребовалась искусственная вентиляция легких (34,8%), вазопрессорная поддержка (60,9%) и экстракорпоральная мембранная оксигенация (20,0%), в исходе заболевания 30% пациентов выздоровели, 27% умерли [25].

Коган Е. А., Березовский Ю. С., Благова О. В. с соавт. в исследовании, поступившем к издателю 01.06.20, сообщили о том, что возможность развития лимфоцитарного миокардита в рамках COVID-19 оставалась недоказанной до этого момента. И что они первые приводят 5 случаев морфологически подтвержденного лимфоцитарного миокардита, отвечающие Далласским критериям диагноза. Приведены данные 5 умерших пациентов пожилого возраста (в среднем 74,8±4,4 года; 3 мужчин и 2

женщины) с новой коронавирусной инфекцией и двусторонней полисегментарной пневмонией тяжелого течения (оценка тяжести КТ 3-4). Также они сообщают о том, что ни в одном случае миокардит не был заподозрен клинически, внесен в диагноз или указан в качестве возможной причины смерти, что вызывает особую тревогу. В качестве ошибочных диагнозов, не получивших подтверждения при аутопсии, фигурировали ИБС, острый инфаркт миокарда [4].

Закономерен вопрос: когда следует ожидать появления миокардита? Данное осложнение появляется у пациентов с COVID-19 через несколько дней после начала лихорадки [40]. Более точных данных найти не удалось. Миокардит следует подозревать у пациентов с COVID-19 и острой болью в груди, изменениями сегмента ST, сердечной аритмией и гемодинамической нестабильностью, при возникновении ОШН или кардиогенного шока у пациентов без кардиоваскулярной патологии в анамнезе.

Кроме того, могут присутствовать дилатация ЛЖ, глобальный/ мультисегментарный гипокинез ЛЖ (по данным эхокардиографии) и значительное повышение уровня сердечного тропонина и BNP/NT-proBNP без значительной ИБС [40]. Диагностические мероприятия при подозрении на миокардит – ЭхоКГ по месту оказания помощи, при необходимости полный протокол трансторакальной ЭхоКГ, биомаркеры (тропонин, креатинфосфокиназа-MB, NT-proBNP), ЭКГ [18]. Выполнение МРТ сердца следует обсуждать в каждом конкретном случае кардиологической командой экспертов [5, 40]. Насчет эндомиокардиальной биопсии эксперты РКО не имеют четкой позиции [5], а в рекомендациях Европейского кардиологического общества её проведение не рекомендовано [40]. При необходимости дифференциальной диагностики с ИБС предпочтительно проведение КТ-коронароангиографии [40].

Тактика лечения миокардитов при COVID-19 заключается в коррекции СН и назначении противовирусной терапии. По мере получения новых данных возможно обсуждение применения для лечения противовоспалительных препаратов, таких как колхицин и ибупрофен. У пациентов с низким сердечным выбросом, не отвечающим на медикаментозную терапию, показана механическая поддержка кровообращения. В качестве временной кардиореспираторной поддержки по показаниям возможно рассмотреть применение веноартериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации [5]. В современной литературе представлены данные, согласно которым наблюдалось улучшение состояния после внутривенной глюкокортикоидной и иммуноглобулиновой терапии у некоторых пациентов [18].

**Перикардит.** Данные по перикардитам при COVID-19 представлены очень скудно, это, в основном, несколько описанных случаев (если не считать вовлечение перикарда при миокардите). По-видимому, он встречается казуистически редко.

В исследовании Marschall A., Conserción Suárez R., Dejuan Bitriá C. и соавторов, опублико-

ванном в июне 2020 г., утверждается, что они описали первый случай изолированного острого перикардита, вызванного вирусом SARS-COV-2 с типичными клиническими и электрокардиографическими проявлениями. К ним обратился 35-летний мужчина без отягощенного анамнеза, с постоянной колющей болью в центральной части груди, которая усиливалась при глубоком вдохе и уменьшалась при наклоне вперед. Также пациента беспокоили лихорадка (39°C) в течение 5-ти дней, сухой кашель и одышка при минимальной физической активности. При осмотре у пациента АД было 122/75 мм рт. ст., ЧСС 98 ударов в минуту, SpO2 89% на атмосферном воздухе и T – 38°C. При аускультации – крепитация в базальных отделах лёгких, шум трения перикарда. По лабораторным анализам: высокочувствительный тропонин T в норме, повышенные уровни ЛДГ, ферритина, Д-димера, лимфопения и положительный ПЦР-анализ на SARS-COV-2. На ЭКГ – диффузный подъём сегмента ST с преобладанием по нижней и боковой стенке, а также небольшое снижение интервала PR. Рентгенография ОГК – двусторонняя интерстициальная инфильтрация. По данным прикроватной ЭхоКГ дисфункция желудочков не была выявлена. Лечение – гидроксихлорохин, лопинавир/ритонавир, интерферон-В и азитромицин. После диагностики острого перикардита были добавлены ацетилсалициловая кислота и колхицин. Отмечалась положительная динамика, и пациент был выписан с хорошим общим состоянием на 9-й день госпитализации [30]. Из этого авторы делают вывод, что терапевтические рекомендации ESC для острого перикардита применимы у пациентов с COVID-19 [30].

Также любопытный случай описали Kumar R., Kumar J., Daly C. с соавт. (2020), в котором первым проявлением COVID-19 был перикардит, при отсутствии респираторных симптомов. К ним обратился в 1-ый день заболевания 66-летний мужчина с АГ, имеющий в семейном анамнезе ИБС. Его беспокоили эпизоды сильной боли в груди длительностью по 10-15 мин, уменьшавшиеся при наклонах туловища вперёд. Других жалоб не было, температура не повышалась. Гемодинамически стабилен, без ОДН. По лабораторным анализам – тропонины в норме, из биохимических показателей – СРБ 7 мг/л (остальные – в норме). Инструментальные методы: ЭКГ – подъём сегмента ST в большинстве отведений с депрессией интервала PR, трансторакальная эхокардиограмма – гиперэхогенный перикард, без нарушений структуры и функции сердца, без перикардального выпота, КТ ОГК – в норме. Был выставлен диагноз «острый перикардит», назначен колхицин, выписан на 4-е сутки. На 6-й день – повторная госпитализация в связи с рецидивом болей, на 8-й день – развились симптомы поражения ВДП, повысилась температура с максимумом 38,7°C (гриппоподобная симптоматика была несколько дней). Взят тест на SARS-COV-2 – результат положительный. Продолжено – колхицин и симптоматическая терапия. Выписан на 12-й день с улучшением [28].

Чаще всего перикардит имеет вирусную этиологию (в случаях, когда этиологический фактор в принципе выявлен). Но в 40-85% случаев перикардита этиология неизвестна, вероятно, это связано с трудностью получения диагностических образцов перикарда [28]. Чрезвычайно редкая встречаемость и затруднения в получении диагностического материала вместе делают доказательство этиологической роли вируса SARS-COV-2 в возникновении перикардита очень сложной задачей.

**Острый коронарный синдром.** Azevedo R.B., Botelho B.G., Hollanda J.V.G. с соавт. (2020) говорят о патофизиологической обоснованности повышенного риска ОИМ 1-го типа (обострение воспаления, гипоксемия, иммобилизация, ДВС-синдром приводят к протромботическому состоянию), ОИМ 2-го типа (гипоксемия и повышенная потребность сердца в O<sub>2</sub> из-за системной инфекции), ОИМ типа 4b (гиперкоагуляция и тромботическая окклюзия стента) [11].

Также на возможность провоцирования ИМ вирусом SARS-COV-2 указывают Akhtar Z., Chowdhury F., Aleem M.A. и соавт. (2021) на основании того, что при обследовании 280 пациентов с ОИМ у 13% была подтверждена новая коронавирусная инфекция при отсутствии каких-либо симптомов со стороны дыхательной системы [8].

По данным Avila J., Long B., Holladay D. и соавторов (2020), острый ИМ может возникать у 7-17% госпитализированных по поводу COVID-19 пациентов и более чем у 20% пациентов с COVID-19 в отделении интенсивной терапии и реанимации, но истинную распространенность трудно определить из-за занижения данных [10].

По данным Pellicori P., Doolub G., Wong C.M. и соавторов (2021), обобщившим результаты 16 исследований, частота инфаркта миокарда или острого коронарного синдрома у людей, госпитализированных с COVID-19, составила 1,7% (диапазон от 0% до 3,6%) [34].

Bangalore S., Sharma A., Slotwiner A. и соавт. (2020) описали серию случаев из 18 пациентов с COVID-19 и подъемом сегмента ST, указывающих на потенциальный острый инфаркт миокарда, и дают их подробную характеристику. 83% из них были мужчинами, средний возраст пациентов составил 63 года. В общей сложности 10 пациентов (56%) имели элевацию сегмента ST в момент поступления, а остальные 8 пациентов имели развитие элевации сегмента ST во время госпитализации (медиана 6 дней). 33% больных испытывали боль в груди в момент подъема сегмента ST. Половина пациентов имели сниженную фракцию выброса левого желудочка, а треть имели локальное снижение сократимости. Всего 9 пациентам (50%) была выполнена коронарография, 6 из них (67%) имели обструкцию артерии. Всего в стационаре умерло 13 пациентов (72%) (4 пациента с инфарктом миокарда и 9 с некоронарным поражением миокарда) [14].

**Особенности диагностики ОКС в условиях с COVID-19.** Повышение уровня тропонина может вызываться специфическим поражением миокарда или миокардитом, стрессорной кардиомиопатией

или ИМ 2 типа, развившимся на фоне инфекции, поэтому интерпретация результатов уровня тропонина должна проводиться в контексте клинической картины. При диагностике ОКС следует ориентироваться на весь комплекс клинических проявлений — типичные клинические симптомы, изменения ЭКГ, нарушения локальной сократимости ЛЖ, характерные осложнения (нарушения ритма и острая СН). Рутинное определение уровня тропонина пациентам без клинических проявлений ОКС, имеющих неспецифические симптомы на фоне коронавирусной инфекции, не рекомендуется [5].

В случае тяжелого течения COVID-19, наличия поражений легких, требующих наблюдения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, респираторной поддержки, вероятность развития ИМ 1 типа низка, и проведение коронарографии в большинстве случаев нецелесообразно [5].

При оказании помощи пациентам с ОКС в сочетании с COVID-19 или при подозрении на коронавирусную инфекцию следует придерживаться принципов действующих клинических рекомендаций по диагностике и лечению ОКС как в части определения тактики лечения, так и в отношении медикаментозной терапии [5].

**ОКС с подъемом сегмента ST.** Оптимальный метод — реперфузионная терапия в ранние сроки заболевания (проведение первичного ЧКВ, если возможна своевременная транспортировка пациента в соответствующий стационар). Тромболитическую терапию необходимо рассматривать при невозможности своевременной транспортировки пациента с ОКСпST в инвазивный стационар или ограниченности ресурсов ЧКВ-центра [5].

**ОКС без подъема сегмента ST.** У пациентов очень высокого риска, согласно действующим рекомендациям, следует рассматривать проведение коронарографии в короткие сроки (ранняя инвазивная стратегия). У пациентов с подтвержденным или предполагаемым COVID-19 в сочетании с ОКСбпST промежуточного риска, у клинически стабильных пациентов высокого риска, а также при предполагаемом ИМ 2 типа предпочтительна первоначальная консервативная стратегия с выполнением коронарографии в случае дестабилизации состояния либо отсрочено, после выздоровления от коронавирусной инфекции. В сравнении с проведением стресс-тестов КТ-коронарная ангиография более предпочтительна для исключения обструктивного поражения коронарных артерий у пациентов, госпитализированных с представлением об ОКСбпST [5].

**Исходы острого инфекционного процесса.** В исследовании Guo T., Fan Y., Chen M. и соавторов (2020) указывается, что повреждение миокарда наблюдалось у 27,8% пациентов, о чем свидетельствовало повышение уровня тропонина Т, и смертность была заметно выше у пациентов с повышенным уровнем тропонина Т, чем у пациентов с нормальным уровнем тропонина Т (59,6% против 8,9%). Еще оказывало влияние на смертность наличие сопутствующих ССЗ — пациенты с сопутствующими ССЗ и повышением уровня тропонина Т имеют самую высокую смертность (69,44%) и са-



мый короткий срок выживаемости. Пациенты с сопутствующими ССЗ, но с нормальным уровнем тропонина Т в течение заболевания имели более благоприятный прогноз по сравнению с пациентами с повышенным уровнем тропонина Т, но без ССЗ (смертность 13,3% против 37,5%).

Пациентам с повреждением миокарда чаще требовалась ИВЛ. В этом же исследовании обнаружена корреляция повреждения миокарда с более высокими уровнями воспалительных маркеров (СРБ, прокальцитонин), с более выраженной дыхательной дисфункцией (более низкий уровень PaO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub>, респираторного индекса и более высокий уровень молочной кислоты), более высоким уровнем креатинина, АЛТ. Пациенты с сопутствующими ССЗ были более склонны к повышению уровня тропонина Т (54,5%) по сравнению с пациентами без ССЗ (13,2%). Во время госпитализации у пациентов с повышенным уровнем тропонина Т чаще развивались осложнения, включая острый респираторный дистресс-синдром (57,7% против 11,9%), злокачественные аритмии (11,5% против 5,2%), желудочковую тахикардию/фибрилляцию желудочков, острую коагулопатию (65,8% против 20,0%) и острое повреждение почек (36,8% против 4,7%) по сравнению с пациентами с нормальным уровнем тропонина Т. Тем не менее не было никаких существенных различий в частоте острого повреждения печени между двумя группами [23]. Это выводы, к которым пришли в одном раннем исследовании, проведенном ещё в г.Ухань в Китае, на небольшой выборке пациентов. Несмотря на это, данные постоянно подтверждались, лишь с небольшим изменением числовых значений.

Но этот обзор не был бы полным, если не упомянуть о критических замечаниях в адрес специфической взаимосвязи COVID-19 и повреждения сердечно-сосудистой системы. Упомянутые выше Guo T., Fan Y., Chen M. и соавт. говорят о том, что они обнаружили только лишь корреляцию между повреждением миокарда и смертностью и что в основе и того и другого может лежать полиорганный недостаточность [24]. Также в кохрановском обзоре сравнивают частоту повреждения миокарда при COVID-19 и при сепсисе или тяжелой бактериальной инфекции – и эта частота примерно одинаковая [34]. Jirak P., Larbig R., Shomanova Z. и соавт. (2021) сравнивали частоту повреждения миокарда при крайне тяжелом течении COVID-19 (на ИВЛ) и при сравнимо тяжелом течении пневмонии (тоже на ИВЛ) нековидной этиологии. И они получили несколько парадоксальные данные – повреждение миокарда чаще у второй группы пациентов (96,4% против 78,1%), также у второй группы пациентов чаще снижается ФВ левого желудочка (30% против 20,8%) [27]. С одной стороны – не рассматривались пациенты с более лёгким течением, с другой стороны – при тяжелом течении миокард повреждается значительно чаще.

**Отсроченные последствия.** Еще после эпидемии SARS-CoV некоторые исследователи задались вопросом о влиянии этого коронавируса на сердечно-сосудистую систему. К примеру, есть одно небольшое исследование, проведенное Wu

Q., Zhou L., Sun X. и соавторами (2017). В нем сравнивалась подгруппа из 25 пациентов через 12 лет после выздоровления от коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV, и 25 не болевших, но схожих по полу, возрасту, индексу массы тела. По их данным, в группе выздоровевших значительно чаще уровни триглицеридов и липопротеидов очень низкой плотности были выше нормальных диапазонов (что является достоверным фактором риска сердечно-сосудистых событий) [46]. Учитывая широкое распространение новой коронавирусной инфекции среди населения и филогенетическое родство вирусов SARS-CoV и SARS-CoV-2, доказанное воздействие последнего на сердечно-сосудистую систему, возникла необходимость в наблюдениях за данной группой пациентов после выздоровления. И хотя прошло немногим больше года после объявления пандемии, появляются тревожные данные о последствиях перенесенного заболевания для сердечно-сосудистой системы.

По данным Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. и соавторов (2021), боль в груди была зарегистрирована у ~20% выживших после COVID-19 в 60-дневном наблюдении, продолжающееся сердцебиение и боль в груди были зарегистрированы у 9 и 5% соответственно в 6-месячном наблюдении. Во время пандемии COVID-19 была отмечена повышенная частота стрессовой кардиомиопатии по сравнению с допандемическими периодами (7,8 против 1,5-1,8% соответственно) [32].

В одном интересном немецком исследовании, проведенном Puntmann V.O., Careg J.M.L., Wieters и соавторами (2020), сообщается о результатах МРТ сердца у 100 выздоровевших пациентов. 53% были мужчинами, средний возраст – 49 ± 14 лет, медиана временного интервала между диагнозом COVID-19 и МРТ составила 71 (64-92) день, 67% лечились амбулаторно, 33% нуждались в госпитализации и были сопоставимыми по факторам риска с контрольной группой не болевших. Пациенты, недавно выздоровевшие от COVID-19, имели более низкую фракцию выброса левого желудочка, более высокие объемы левого желудочка и повышенные нативные T1 и T2. В общей сложности 78% недавно выздоровевших от COVID-19 имели аномальные результаты МРТ, включая повышенный миокардиальный нативный T1 (73%), повышенный миокардиальный нативный T2 (60%), миокардиальное позднее усиление гадолинием (32%) или перикардиальное усиление (22%). У 60% были признаки продолжающегося воспаления миокарда [35].

Fayol A., Livrozet M., Boutouyrie P. и соавт. (2021) провели ЭхоКГ 48 пациентам через 6 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции. Все пациенты проходили стационарное лечение, 27% были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Группа пациентов состояла из 69% мужчин, со средним возрастом 58 ± 13 лет и с ранее существовавшими факторами сердечно-сосудистого риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет или дислипидемия) у 67%. Во время острой фазы инфекции COVID-19 у 33% пациентов наблюдалось острое повреждение миокарда. Через шесть месяцев по-

сле госпитализации 60% пациентов продолжали испытывать клинические симптомы, и 56% из них сообщили об одышке при физической нагрузке. В целом эхокардиографические показатели, измеренные в состоянии покоя, находились в пределах нормы. Однако низкоуровневая физическая нагрузка (выполняли 43 пациента из 48) выявила значительные изменения диастолических маркеров левого желудочка у пациентов, ранее имевших повреждение миокарда, а также значительное повышение систолического легочного артериального давления и наличие легочной гипертензии [21].

Эксперты РКО считают, что необходимо длительное диспансерное наблюдение за выздоровевшими пациентами [5].

### Заключение

Необходимо ли менять диагностическую тактику при возникновении сердечно-сосудистых осложнений в условиях ограниченности ресурсов во время пандемии? Как проводить коррекцию лечения при поражении сердечно-сосудистой системы и развитии осложнений с учетом лекарственных взаимодействий? Существует ли прямое, вирусопосредованное поражение миокарда при COVID-19? Возникает ли специфический коронавирусный миокардит? Если да, то как часто? Все ли механизмы поражения сердечно-сосудистой системы раскрыты? Каков вклад каждого из них? Результаты обследования через 6 месяцев (или ранее) – это результат патологического ремоделирования миокарда с исходом в сердечную недостаточность или незавершившееся восстановление после первичного повреждения? А есть ли другие долгосрочные сердечно-сосудистые последствия COVID-19?

Еще очень много неясного в этой теме, на многие вопросы нет ответов. Необходимо продолжать исследования в данном направлении, проводить долгосрочное медицинское наблюдение за переболевшими, систематизировать и осмысливать огромное количество уже имеющихся данных.

### Литература

1. Авдеев С. Н., Адамян Л. В., Алексеева Е. И. и др. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / Минздрав России. Версия 10 (08.02.2021). Москва, 2021.
2. Арутюнов Г. П., Палеев Ф. Н., Моисеева О. М. и др. Миокардиты. Клинические рекомендации. Разработчик: Российское кардиологическое общество. «Одобрено на заседании Научно-практического совета Министрства здравоохранения Российской Федерации (заседание от 16.10.2020 г., протокол № 38/2-3-4)». Москва, 2020. 113 с.
3. Заболотских И. Б. Интенсивная терапия. Т. 1: Национальное руководство / под ред. И. Б. Заболотских, Д. Н. Проценко. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 1136 с.
4. Коган Е. А., Березовский Ю. С., Благова О. В. и др. Миокардит у пациентов с COVID-19, подтвержденный результатами иммуногистохимического исследования // Кардиология. 2020. Т. 60 (7). С. 4–10.

5. Шляхто Е. В., Конради А. О., Арутюнов Г. П. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25(3). С. 3801.
6. Adam Purdy, Firas Ido, Stacie Sterner, Eric Tesoriero, Tokunbo Matthews, Abhishek Singh, Myocarditis in COVID-19 presenting with cardiogenic shock: a case series // European Heart Journal - Case Reports. 2021. V. 5. Issue 2. ytab028.
7. Adeghate E A., Eid N., Singh J. Mechanisms of COVID-19-induced heart failure: a short review // Heart Fail Rev. 2021. V. 26 (2). P. 363-369.
8. Akhtar Z., Chowdhury F., Aleem M.A. et al. Undiagnosed SARS-CoV-2 infection and outcome in patients with acute MI and no COVID-19 symptoms // Open Heart. 2021. Pr. 8(1). E. 001617.
9. Arrhythmias and COVID-19: A Review. Parinita Dherange, Joshua Lang, Pierre Qian, Blake Oberfeld, William H. Sauer, Bruce Koplan, and Usha Tedrow // J. Am. Coll. Cardiol. EP. 2020. V. 6 (9). P. 1193–1204.
10. Avila J., Long B., Holladay D., Gottlieb M. Thrombotic complications of COVID-19 // Am. J. Emerg Med. 2021. V. 39. P. 213-218.
11. Azevedo R.B., Botelho B.G., Hollanda J.V.G. et al. COVID-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review // J. Hum. Hypertens. 2021. V. 35(1). P. 4-11.
12. Babapoor-Farrokhran S., Gill D., Walker J. et al. Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms // Life Sci. 2020. V. 253.117723 p.
13. Bailey A.L., Dmytrenko O., Greenberg L. et al. SARS-CoV-2 Infects Human Engineered Heart Tissues and Models COVID-19 Myocarditis // JACC Basic Transl Sci. 2021. Feb 26.
14. Bangalore S., Sharma A., Slotwiner A. et al. ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 - A Case Series // N. Engl. J. Med. 2020. V. 382 (25). P.2478-2480.
15. Bavishi C., Bonow R.O., Trivedi V. et al. Special Article - Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: A review // Prog. Cardiovasc. Dis. 2020. V. 63(5). P. 682-689.
16. Chau V.Q., Giustino G., Mahmood K. et al. Cardiogenic Shock and Hyperinflammatory Syndrome in Young Males With COVID-19 // Circ. Heart. Fail. 2020. V. 13(10). E. 007485.
17. Cheruiyot I., Kipkorir V., Ngure B. et al. Arterial Thrombosis in Coronavirus Disease 2019 Patients: A Rapid Systematic Review // Ann. Vasc. Surg. 2021. V. 70. P. 273-281.
18. Çınar T., Hayroğlu M.İ., Çiçek V., Uzun M., Orhan A.L. COVID-19 and acute myocarditis: current literature review and diagnostic challenges // Rev. Assoc. Med. Bras. (1992). 2020 Sep 21. 66 Suppl 2(Suppl 2). P. 48-54.
19. Colling M.E., Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms // Vasc. Med. 2020. 25(5). P. 471-478.
20. Fang Liu K., Deng Yuan-Yuan, Wei Liu et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei province // Chinese Medical Journal. 2020. V. 133. Issue 9. P. 1025-1031.
21. Fayol A., Livrozet M., Boutouyrie P. et al. French COVID cohort study group. Cardiac performance in patients hospitalized with COVID-19: a 6 month follow-up study // ESC Heart Fail. 2021. Vol. 8(3). P. 2232-2239.
22. Gheblawi M., Wang K., Viveiros A. et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2 // Circ. Res. 2020. V. 126 (10). P. 1456-1474.

23. Goyal P., Choi J.J., Pinheiro L.C. et al. Clinical Characteristics of COVID-19 in New York City // *N. Engl. J. Med.* 2020. V. 382(24). P. 2372-2374.
24. Guo T., Fan Y., Chen M. et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // *JAMA Cardiol.* 2020. V. 5(7). P. 811-818.
25. Ho J. S., Sia C. H., Chan M. Y., Lin W., Wong R.C. Coronavirus-induced myocarditis: A meta-summary of cases // *Heart Lung.* 2020. V. 49(6). P. 681-685.
26. Jain U. Effect of COVID-19 on the Organs // *Cureus.* 2020. V. 12(8). e. 9540.
27. Jirak, P., Larbig, R., Shomanova, Z. et al. Myocardial injury in severe COVID-19 is similar to pneumonias of other origin: results from a multicentre study // *ESC Heart Failure.* 2021 N.8. P. 37-46.
28. Kumar R., Kumar J., Daly C., Edroos S.A. Acute pericarditis as a primary presentation of COVID-19 // *BMJ Case Rep.* 2020. V. 13(8). E. 237617.
29. Kurz D. J., Eberli F. R. Cardiovascular aspects of COVID-19 // *Swiss Med Wkly.* 2020. V. 150. w20417.
30. Marschall A., Concepción Suárez R., Dejuan Bitriá C., Fernández Pascual M.C. Acute pericarditis secondary to COVID-19 // *Emergencias.* 2020. V. 32(3). P. 221-222.
31. Mokhtari T., Hassani F., Ghaffari N. et al. COVID-19 and multiorgan failure: A narrative review on potential mechanisms // *J. Mol. Histol.* 2020. V. 51(6). P. 613-628.
32. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome // *Nat Med.* 2021. Vol.27. P. 601-615.
33. Oudit G.Y., Kassiri Z., Jiang C. et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS // *European Journal of Clinical Investigation.* 2009. V. 39. P. 618-625.
34. Pellicori P., Doolub G., Wong C. M. et al. COVID-19 and its cardiovascular effects: a systematic review of prevalence studies // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2021. Issue 3. Art. No.: CD013879.
35. Puntmann V. O., Carerj M. L., Wieters I. et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // *JAMA Cardiol.* 2020. V. 5(11). P. 1265-1273.
36. Rey J. R., Caro-Codón J., Rosillo S.O. et al. CARD-COVID Investigators. Heart failure in COVID-19 patients: prevalence, incidence and prognostic implications // *Eur. J. Heart Fail.* 2020. V. 22(12). P. 2205-2215.
37. Roshdy A., Zaher S., Fayed H., Coghlan J.G. COVID-19 and the Heart: A Systematic Review of Cardiac Autopsies // *Front Cardiovasc. Med.* 2021. N 7. P. 626975.
38. Sahranavard M., Akhavan Rezayat A., Zamiri Bidary M. et al. Cardiac Complications in COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis // *Arch Iran Med.* 2021. V. 24(2). P. 152-163.
39. Sánchez-Recalde Á., Solano-López J., Miguelena-Hycka J. et al. COVID-19 and cardiogenic shock. Different cardiovascular presentations with high mortality // *Rev. Esp. Cardiol (Engl Ed).* 2020. V. 73(8). P. 669-672.
40. The European Society of Cardiology // ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>. (Last update: 10 June 2020).
41. Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A.S. et al. Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction // *Circulation.* 2018. V. 138(20). E.618-e651. URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
42. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 // *Lancet.* 2020. V. 395(10234). P. 1417-1418.
43. Violi F., Pastori D., Cangemi R., Pignatelli P., Loffredo L. Hypercoagulation and Antithrombotic Treatment in Coronavirus 2019: A New Challenge // *Thromb Haemost.* 2020 V. 120(6). P. 949-956.
44. Wang D., Hu B., Hu C. 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.
45. Wu Q., Zhou L., Sun X., et al. Altered Lipid Metabolism in Recovered SARS Patients Twelve Years after Infection. // *Sci Rep.* 2017 V. 7(1). P. 9110.
46. Yader Sandoval, Allan S. Jaffe Type 2 Myocardial Infarction: JACC Review Topic of the Week // *Journal of the American College of Cardiology.* 2019. V. 73, Issue 14. P. 1846-1860.

## References

1. Avdeyev S. N., Adamyan L. V., Alekseyeva Ye. I. i dr. Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii: Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19) [Temporary guidelines: Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)] / *Minzdrav Rossii. Versiya 10 (08.02.2021)*. Moskva, 2021.
2. Arutyunov G. P., Paleyev F. N., Moiseyeva O. M. i dr. Miokardity. Klinicheskiye rekomendatsii [Temporary guidelines: Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)]. *Razrabotchik: Rossiyskoye kardiologicheskoye obshchestvo. «Odobreno na zasedanii Nauchno-prakticheskogo soveta Ministerstva zdravo-okhraneniya Rossiyskoy Federatsii (zasedaniye ot 16.10.2020 g., protokol № 38/2-3-4)»*. Moskva, 2020. 113 s.
3. Zabolotskikh I. B. Intensivnaya terapiya. T. 1: Natsional'noye rukovodstvo [Intensive therapy] / pod red. I. B. Zabolotskikh, D. N. Protzenko. 2-ye izd., pererab. i dop. Moskva: GEOTAR-Media, 2020. 1136 s.
4. Kogan Ye. A., Berezovskiy YU. S., Blagova O. V. i dr. Miokardit u patsiyentov s COVID-19, podtverzhdenyy rezul'tatami immunogistokhimicheskogo issledovaniya [Myocarditis in patients with COVID-19, confirmed by the results of immunohistochemical studies] // *Kardiologiya.* 2020. T. 60 (7). S. 4-10.
5. Shlyakhto Ye. V., Konradi A. O., Arutyunov G. P. i dr. Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu bolezney sistemy krovoobrashcheniya v kontekste pandemii COVID-19 [Guidelines for the diagnosis and treatment of diseases of the circulatory system in the context of the COVID-19 pandemic] // *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal.* 2020. T. 25 (3). S. 3801.
6. Adam Purdy, Firas Ido, Stacie Sterner, Eric Tesoriero, Tokunbo Matthews, Abhishek Singh, Myocarditis in COVID-19 presenting with cardiogenic shock: a case series // *European Heart Journal - Case Reports.* 2021. V. 5. Issue 2. ytab028.
7. Adeghate E A., Eid N., Singh J. Mechanisms of COVID-19-induced heart failure: a short review // *Heart Fail Rev.* 2021. V. 26 (2). P. 363-369.
8. Akhtar Z., Chowdhury F., Aleem M.A. et al. Undiagnosed SARS-CoV-2 infection and outcome in patients with

- acute MI and no COVID-19 symptoms // *Open Heart*. 2021. Pr. 8(1). E. 001617.
9. Arrhythmias and COVID-19: A Review. Parinita Dherange, Joshua Lang, Pierre Qian, Blake Oberfeld, William H. Sauer, Bruce Koplan, and Usha Tedrow // *J. Am. Coll. Cardiol*. EP. 2020. V. 6 (9). P. 1193–1204.
  10. Avila J., Long B., Holladay D., Gottlieb M. Thrombotic complications of COVID-19 // *Am. J. Emerg Med*. 2021. V. 39. P. 213-218.
  11. Azevedo R.B., Botelho B.G., Hollanda J.V.G. et al. COVID-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review // *J. Hum. Hypertens*. 2021. V. 35(1). P. 4-11.
  12. Babapoor-Farrokhran S., Gill D., Walker J. et al. Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms // *Life Sci*. 2020. V. 253.117723 p.
  13. Bailey A.L., Dmytrenko O., Greenberg L. et al. SARS-CoV-2 Infects Human Engineered Heart Tissues and Models COVID-19 Myocarditis // *JACC Basic Transl Sci*. 2021. Feb 26.
  14. Bangalore S., Sharma A., Slotwiner A. et al. ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 - A Case Series // *N. Engl. J. Med*. 2020. V. 382 (25). P.2478-2480.
  15. Bavishi C., Bonow R.O., Trivedi V. et al. Special Article - Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: A review // *Prog. Cardiovasc. Dis*. 2020. V. 63(5). P. 682-689.
  16. Chau V.Q., Giustino G., Mahmood K. et al. Cardiogenic Shock and Hyperinflammatory Syndrome in Young Males With COVID-19 // *Circ. Heart. Fail*. 2020. V. 13(10). E. 007485.
  17. Cheruiyot I., Kipkorir V., Ngure B. et al. Arterial Thrombosis in Coronavirus Disease 2019 Patients: A Rapid Systematic Review // *Ann. Vasc. Surg*. 2021. V. 70. P. 273-281.
  18. Çınar T., Hayiroğlu M.İ., Çiçek V., Uzun M., Orhan A.L. COVID-19 and acute myocarditis: current literature review and diagnostic challenges // *Rev. Assoc. Med. Bras*. (1992). 2020 Sep 21. 66 Suppl 2(Suppl 2). P. 48-54.
  19. Colling M.E., Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms // *Vasc. Med*. 2020. 25(5). P. 471-478.
  20. Fang Liu K., Deng Yuan-Yuan, Wei Liu et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei province // *Chinese Medical Journal*. 2020. V. 133. Issue 9. P. 1025-1031.
  21. Fayol A., Livrozet M., Boutouyrie P. et al. French COVID cohort study group. Cardiac performance in patients hospitalized with COVID-19: a 6 month follow-up study // *ESC Heart Fail*. 2021. Vol. 8(3). P. 2232-2239.
  22. Gheblawi M., Wang K., Viveiros A. et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2 // *Circ. Res*. 2020. V. 126 (10). P. 1456-1474.
  23. Goyal P., Choi J.J., Pinheiro L.C. et al. Clinical Characteristics of COVID-19 in New York City // *N. Engl. J. Med*. 2020. V. 382(24). P. 2372-2374.
  24. Guo T., Fan Y., Chen M. et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // *JAMA Cardiol*. 2020. V. 5(7). P. 811-818.
  25. Ho J. S., Sia C. H., Chan M. Y., Lin W., Wong R.C. Coronavirus-induced myocarditis: A meta-summary of cases // *Heart Lung*. 2020. V. 49(6). P. 681-685.
  26. Jain U. Effect of COVID-19 on the Organs // *Cureus*. 2020. V. 12(8). e. 9540.
  27. Jirak, P., Larbig, R., Shomanova, Z. et al. Myocardial injury in severe COVID-19 is similar to pneumonias of other origin: results from a multicentre study // *ESC Heart Failure*. 2021 N.8. P. 37-46.
  28. Kumar R., Kumar J., Daly C., Edroos S.A. Acute pericarditis as a primary presentation of COVID-19 // *BMJ Case Rep*. 2020. V. 13(8). E. 237617.
  29. Kurz D. J., Eberli F. R. Cardiovascular aspects of COVID-19 // *Swiss Med Wkly*. 2020. V. 150. w20417.
  30. Marshall A., Concepción Suárez R., Dejuan Bitriá C., Fernández Pascual M.C. Acute pericarditis secondary to COVID-19 // *Emergencias*. 2020. V. 32(3). P. 221-222.
  31. Mokhtari T., Hassani F., Ghaffari N. et al. COVID-19 and multiorgan failure: A narrative review on potential mechanisms // *J. Mol. Histol*. 2020. V. 51(6). P. 613-628.
  32. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome // *Nat Med*. 2021. Vol.27. P. 601-615.
  33. Oudit G.Y., Kassiri Z., Jiang C. et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS // *European Journal of Clinical Investigation*. 2009. V. 39. P. 618-625.
  34. Pellicori P., Doolub G., Wong C. M. et al. COVID-19 and its cardiovascular effects: a systematic review of prevalence studies // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021. Issue 3. Art. No.: CD013879.
  35. Puntmann V. O., Carerj M. L., Wieters I. et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // *JAMA Cardiol*. 2020. V. 5(11). P. 1265-1273.
  36. Rey J. R., Caro-Codón J., Rosillo S.O. et al. CARD-COVID Investigators. Heart failure in COVID-19 patients: prevalence, incidence and prognostic implications // *Eur. J. Heart Fail*. 2020. V. 22(12). P. 2205-2215.
  37. Roshdy A., Zaher S., Fayed H., Coghlan J.G. COVID-19 and the Heart: A Systematic Review of Cardiac Autopsies // *Front Cardiovasc. Med*. 2021. N 7. P. 626975.
  38. Sahrnavard M., Akhavan Rezaayat A., Zamiri Bidary M. et al. Cardiac Complications in COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis // *Arch Iran Med*. 2021. V. 24(2). P. 152-163.
  39. Sánchez-Recalde Á., Solano-López J., Miguelena-Hycka J. et al. COVID-19 and cardiogenic shock. Different cardiovascular presentations with high mortality // *Rev. Esp. Cardiol (Engl Ed)*. 2020. V. 73(8). P. 669-672.
  40. The European Society for Cardiology // ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>. (Last update: 10 June 2020).
  41. Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A.S. et al. Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction // *Circulation*. 2018. V. 138(20). E.618-e651. URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
  42. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19 // *Lancet*. 2020. V. 395(10234). P. 1417-1418.
  43. Violi F., Pastori D., Cangemi R., Pignatelli P., Loffredo L. Hypercoagulation and Antithrombotic Treatment in Coronavirus 2019: A New Challenge // *Thromb Haemost*. 2020 V. 120(6). P. 949-956.
  44. Wang D., Hu B., Hu C. 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.
45. Wu Q., Zhou L., Sun X., et al. Altered Lipid Metabolism in Recovered SARS Patients Twelve Years after Infection. // Sci Rep. 2017 V. 7(1). P. 9110.
46. Yader Sandoval, Allan S. Jaffe Type 2 Myocardial Infarction: JACC Review Topic of the Week // Journal of the American College of Cardiology. 2019. V. 73, Issue 14. P. 1846-1860.

---

**Сведения о соавторах:**

*Мойсова Диана Леонидовна* – доктор медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 350015, Краснодар, ул. Седина, 204

E-mail: moissova.di@yandex.ru

Тел.: (861) 255-44-23

*Быстров Александр Олегович* – клинический ординатор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 350015, Краснодар, ул. Седина, 204

Тел.: (861) 2554423

*Панченко Дмитрий Иванович* – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 350015, Краснодар, ул. Седина, 204

E-mail: dima.pan.ppp@yandex.ru

Тел.: (861) 255-44-23

УДК 578.834.1:616.98-07

**COVID-19: некоторые актуальные вопросы****Д.А. Шихнебиев, А.Р. Ахмедова, Э.Д. Шихнабиева, Р.М. Абуков, К.А. Бийболатова, Н.В. Багомедова**

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

**Резюме**

В статье изложены некоторые актуальные проблемы, связанные с инфекцией COVID-19, обусловленной коронавирусом SARS-CoV-2. Новая болезнь, возникшая в декабре 2019 года в одной из провинций Китая, стала серьезным испытанием как для человечества, так и для систем здравоохранения многих стран мира и не перестает ставить перед специалистами здравоохранения сложно разрешимые задачи. Множественные мутации возбудителя (SARS-CoV-2) становятся причиной поражения ряда жизненно важных органов и систем: сердца, кишечника, печени, почек, глаз и др.

**Ключевые слова:** коронавирус, SARS-CoV-2, COVID-19, ПЦР-диагностика, внелегочные проявления, внелегочные симптомы, внелегочные проявления.

**COVID-19: some topical issues****D.A. Shikhnebiev, A.R. Akhmedova, E.D. Shikhnabieva, R.M. Abukov, K.A. Biybolatova, N.V. Bagomedova**

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

**Summary**

The article outlines some of the pressing issues associated with COVID-19 infection caused by the SARS-CoV-2 coronavirus. A new disease that emerged in December 2019 in one of the provinces of China has become a serious test for both humanity and health systems in many countries of the world, and does not cease to pose difficult challenges for health professionals. Multiple mutations of the pathogen (SARS-CoV-2) cause damage to a number of vital organs and systems: the heart, intestines, liver, kidneys, eyes and other organs.

**Key words:** coronavirus, SARS-CoV-2, COVID-19, PCR diagnostics, extrapulmonary manifestations, extrapulmonary symptoms, extrapulmonary manifestations.

В 21 веке серьезным испытанием как для человечества, так и для систем здравоохранения многих стран мира стало инфекционное заболевание COVID-19 (англ. Coronavirus Disease 2019), обусловленное новым вирусом SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome, Coronavirus-2) из семейства Coronaviridae [3]. Эта инфекция, возникшая в декабре 2019 года в городе Ухань Китайской Народной Республики, в настоящее время охватывает 213 стран.

Вспышка новой коронавирусной инфекции (COVID-19), несмотря на относительно небольшой её срок, поставила перед медицинской наукой и практикой много проблем. Одной из них является проблема точности диагностики [8]. По состоянию на 9 сентября 2021 года во всем мире насчитывалось 223 036 818 больных COVID-19, из них умерло 4 602 593 (2,06%). В России выявлено 7 084 593 заболевших новой коронавирусной инфекцией в 85 регионах, из которых 190 376 (2,69%) скончались. Тем не менее об истинном количестве больных COVID-19 в настоящее время судить трудно, поскольку подтвержденным случаем заболевания в большинстве стран считается наличие положительного результата лабораторного исследования

на наличие РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР. Однако диагностическая чувствительность ПЦР для выявления COVID-19 составляет 70-80% (даже по самым оптимистичным данным не превышает 90%) [8, 27, 33]. ПЦР-тесты на SARS-CoV-2 во многих случаях дают ложноотрицательные результаты. Другая реальная проблема ПЦР-анализа – возможность ложноположительных ответов (об этом сообщило ВОЗ в декабре 2020 г.). На точность ПЦР-диагностики оказывает влияние целый ряд факторов. В кратком коммюнике ВОЗ отмечено: «Большинство ПЦР-тестов показаны в качестве вспомогательного средства для диагностики, поэтому врачи должны учитывать результаты теста в сочетании со сроками взятия проб, типом образца, особенностями анализа, клиническими наблюдениями, историей пациента, подтвержденным статусом любых контактов и эпидемиологической информацией». Следовательно, для постановки верного диагноза COVID-19, наряду с результатами ПЦР-теста, должны учитывать историю болезни пациента и факторы эпидемического риска, а это условие не во всех случаях диагностики заболевания соблюдалось. КТ легких также не подтвердила надежность в дифференцировании поражения легких при COVID-19 от пневмоний другой этиологии (до 25% ложноположительных ответов) [8, 10].

Что касается смертности больных, то в первые Росстатом (от 2.10.20 г.) все летальные исходы от COVID-19 разделены на 4 группы, и одна из них весьма интересна. В частности, в ней написано, что «COVID-19 не является основной причиной

**Для корреспонденции:**

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

Тел. моб.: 89034278383

E-mail: [dair1954@mail.ru](mailto:dair1954@mail.ru)

Статья поступила 16.06.2021 г., принята к печати 12.09.2021 г.



смерти и не оказал существенного влияния на развитие смертельных осложнений заболевания». Следовательно, количество смертей от данной патологии явно завышено, и потому вопрос остается открытым и требует дополнительного исследования.

Важно также отметить, что новая болезнь поставила перед специалистами здравоохранения и другого рода сложно разрешимую проблему. Это проблема нарушенной логистики оказания медицинской помощи и сроков оказания специализированной медицинской помощи больным из-за того, что многие стационары были перепрофилированы под лечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией, полностью проигнорировав другие заболевания, а их по МКБ более 50 тысяч.

Коронавирус SARS-CoV-2 – оболочечный зоонозный РНК-вирус. Генетический анализ его геномов позволяет выделить отдельные генетические группы (генетические кластеры) возбудителя, часто связанные с его циркуляцией в определенных географических регионах мира [3]. Известно семь основных штаммов коронавируса: GR, G, GH, O, S, L и V. Вспышка заболевания началась со штамма L. Именно этот штамм был выделен из образцов от пациентов, госпитализированных в Ухане в декабре 2019 года, он и является референсным геномом для всех последующих полученных при секвенировании последовательностей. В текущий момент выделены 4 наиболее опасных штамма COVID-19: «Альфа» (британский), «Бета» (южноафриканский), «Гамма» (бразильский), «Дельта» (индийский). Штамм «Альфа» является одним из самых распространенных в странах Европы вариантов коронавируса, штаммы «Гамма» и «Бета», по данным экспертов, – более заразны и опасны для молодых людей. Менее угрожающими штаммами ВОЗ считают нигерийский штамм, «йота» – американский штамм, «каппа» – индийский штамм, «лямбда» – перуанский штамм. О том, сколько штаммов коронавируса есть в России, точно неизвестно. Из известных штаммов в РФ были выявлены британский, южноафриканский, индийский и несколько локальных.

Преимущественный путь проникновения вируса SARS-CoV-2 в организм – воздушно-капельный [9, 38]. Заразиться вирусом могут также контактным путем, значительно реже встречается фекально-оральный путь передачи [13]. Изучение факторов патогенности SARS-CoV-2 показало, что в клетки человека вирус проникает посредством ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), рецепторы которого расположены в клетках кровеносных сосудов, сердца, почек, поджелудочной железы, печени, яичек, эпителия кишечника и особенно в альвеолярных эпителиальных клетках [3, 11, 13]. Поэтому потенциально при COVID-19 могут поражаться не только дыхательные пути, но и другие органы и системы организма (сердечно-сосудистая, гематологическая, почечная, желудочно-кишечная, гепатобилиарная, эндокринная, нервная, офтальмологическая, дерматологическая), т.е. заболевание может проявляться не только респираторными (легочными), но и внеле-

гочными проявлениями [3]. Функциональные нарушения пораженных органов и систем у больных после ликвидации острого инфекционно-воспалительного процесса могут сохраняться длительное время, в виде так называемого «постковидного синдрома» (“post-COVID-19 syndrome”).

Выделяют следующие механизмы поражения жизненноважных органов вирусом при новой болезни: 1) прямое повреждение вирусом тканей вышеотмеченных органов (сердца, почек и др.), 2) нарушение иммунных реакций и повреждение эндотелия, связанные с дисфункцией сигнальных путей от ACE2 [11]. Еще одним механизмом повреждения тканей органов может быть синдром системного воспалительного ответа («цитокиновый шторм»), сопровождающий тяжелое течение COVID-19 и приводящий к тяжелому поражению легочной ткани и других органов [1, 2, 3].

Симптомы заболевания могут появиться через несколько дней (чаще на 2-3 день) после заражения [4]. Иногда этот период, называемый продромальным, продлевается на больший срок. В группу риска с повышенной вероятностью инфицирования и тяжелого течения COVID-19 следует отнести в первую очередь пожилых лиц (особенно имеющих коморбидную патологию), хотя коронавирусная инфекция встречается во всех возрастных группах. Среди молодых людей особенно активно распространяются штаммы «Бета» и «Гамма».

В научной литературе подавляющее большинство публикаций посвящено легочным проявлениям COVID-19. Наиболее частое проявление поражения легких – двусторонняя пневмония (вирусное диффузное альвеолярное повреждение с микроангиопатией), у 3-4% пациентов отмечено развитие острого респираторного дистресс-синдрома [3]. Публикаций, посвященных внелегочным проявлениям болезни, относительно мало. Ниже мы излагаем наиболее частые внелегочные органоспецифические проявления, основываясь на накопленном опыте отечественных и зарубежных исследователей по данной проблеме.

*Сердечно-сосудистые проявления.* Первыми о возможных осложнениях на сердце после коронавирусной инфекции высказались китайские исследователи, которые при обследовании 118 больных с подтвержденным диагнозом COVID-19 у 20% обнаружили серьезные изменения со стороны сердечной мышцы [48]. В последующем было установлено, что SARS-CoV-2 может вызывать как прямые, так и не прямые сердечно-сосудистые последствия. Среди них следует выделить: острую сердечную недостаточность (у 12% выживших больных и у 52% умерших от COVID-19), инфаркт (8-12%), фульминантный инфаркт (7%), острое миокардиальное поражение (27-30% случаев) [1, 17, 28, 49]. Острое повреждение миокарда при COVID-19 может быть обусловлено процессами неишемического генеза (инфаркт, кардиомиопатия и др.) или миокардиальной ишемией вследствие атеротромбоза коронарных артерий [1]. Оно в 20-40% случаев проявляется как сердечная боль в грудной клетке (в виде ишемии миокарда), аритмия или нарастание сердечной недостаточности

[25]. Миокардит и сердечная недостаточность могут выступить не только в качестве типичных клинических проявлений COVID-19, но и занимают заметное место в структуре летальности [6]. Из-за гиперкоагуляции у пациентов значительно возрастает частота развития тромбоэмболических осложнений, включая инфаркт миокарда, – от 8% до 27% [26], а у госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии – от 20,6% до 31,0% [31]. Этот риск возрастает почти в 4 раза при сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваниях [29]. Следует также подчеркнуть, что во время пандемии COVID-19 на 60% больше зарегистрированы внебольничные остановки сердца.

У 17-20% больных с новой инфекцией выявляются аритмии сердца различного рода (синусовая тахикардия, синусовая брадикардия, фибрилляция и трепетание предсердий, желудочковые аритмии, блокада сердца, удлинение QT более 500 мс), а у больных отделений интенсивной терапии этот показатель составляет 44% [45]. Специалисты выделили два вида сердечных нарушений, связанных с коронавирусом: при первом диагностируется сердечная недостаточность, при втором – аритмия, возникающая в результате приема препаратов для лечения инфекции.

Важно отметить, что развитие сердечно-сосудистых осложнений нередко развивается после стабилизации и / или улучшения респираторного статуса больного [1].

*Внутриротовые проявления.* На проблемы, связанные с полостью рта, жалуются почти четверть пациентов с COVID-19. О возникновении изменений слизистой полости рта впервые заявили бразильские учёные после того, как они обнаружили язвы, бляшки и трещины на языке у заразившегося коронавирусом пожилого больного. В настоящее время описаны и другие формы патологических изменений в полости рта у больных COVID-19 – кандидоз, петехии на слизистой оболочке, увеличение лимфоузлов, на языке – шишки с локальными воспалениями и припухлостью [12]. Кроме того, у пациентов с COVID-19 могут отмечаться дисгевзия/агевзия (нарушение вкуса), сухость во рту, повышенная чувствительность слизистой оболочки, заеды, воспаление десен (гингивит) [14]. Испанские ученые у больных с COVID-19 обнаружили энантему (сыпь) на нёбе. Появление обильных высыпаний на слизистой оболочке рта при коронавирусной инфекции объясняют воздействием SARS-CoV-2 на сосуды.

Отечественные учёные [12] неспецифические проявления коронавирусной инфекции в полости рта связывают не только со снижением защитных сил организма, но и с побочными эффектами применяемых лекарств (антибиотики, мочегонные, антигистаминные, гипотензивные и др.). Обнаружена связь между плохим здоровьем полости рта и тяжестью течения COVID-19 [38]. Снизить вирусную нагрузку во рту человека помогает зубная паста, которая, оказывая антимикробное действие, не позволяют накопиться неинфекционным вирусным нуклеиновым кислотам [21].

*Желудочно-кишечные проявления.* Симптомы поражения пищеварительной системы наблюдаются в среднем у 26% (12-61%) пациентов с COVID-19, причем у 80-90% из них они проявляются в легкой форме [13, 35]. В 10% случаев симптомы поражения желудочно-кишечного тракта не сочетаются с респираторными нарушениями. У 15% больных преобладают гастроинтестинальные симптомы (тошнота, рвота, диарея и потеря аппетита) [35, 47]. При тяжелом течении COVID-19 описаны случаи эрозивно-язвенного поражения желудочно-кишечного тракта, осложненные кровотечением. Нередко COVID-19 дебютирует с диареей с частотой до 5 раз в сутки, реже отмечается тяжелая диарея, являющаяся результатом тромботических осложнений. Летальность у пациентов с COVID-19, протекающей с пищеварительными симптомами, по данным разных авторов, в среднем составляет 8,5% [35, 40].

*Гепатобилиарные проявления.* Гепатоцеллюлярные повреждения встречаются у 14-53% пациентов с тяжелым течением COVID-19 [35]. Нередко у пациентов повышается уровень печеночных ферментов: аланинаминотрансферазы (АЛТ) – у 69,1%, аспартатаминотрансферазы (АсАТ) – у 34,8%, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) – у 39,1% [20]. Сравнительно реже, чем АЛТ и АсАТ, повышаются щелочная фосфатаза и билирубин. Изменение ферментов (АсАТ и АлАТ) в сыворотке крови носит умеренный характер (обычно происходит в пределах 500% от нормы) [23, 32]. ГГТ, являясь маркером холестаза, может колангеново указывать на возможное повреждение холангиоцитов. У 8,0% пациентов отмечается гипопропротеинемия [44]. Низкий уровень альбумина в сыворотке крови свидетельствует о нарушении синтетической функции печени и служит маркером тяжести вирусного заболевания. У пациентов, инфицированных COVID-19, также может наблюдаться повышение протромбинового времени. Высокий уровень билирубина в крови может служить показателем тяжести заболевания с последующим прогрессированием вплоть до критического состояния. Печеночная дисфункция в 2 раза чаще выявляется у больных, получающих лечение в отделениях реанимации и интенсивной терапии [20]. В повреждении печени большое значение имеет агрессивная многокомпонентная терапия (нестероидные противовоспалительные препараты, противовирусные и антибактериальные препараты), проводимая при COVID-19 [11]. Изменения печеночных ферментов при COVID-19 обычно носят временный характер. Не зарегистрировано ни одного фатального исхода, непосредственно связанного с печеночной недостаточностью у пациентов, не имевших хронических заболеваний.

*Почечные проявления.* Среди госпитализированных в Китае частота повреждений почек составила 0,5-29%, в США – 37%, причем в 14% случаев возникла необходимость в проведении гемодиализа [19]. Наиболее часто (около 33% случаев) у пациентов с COVID-19 отмечается острое повреждение почек (ОПП). В большинстве случаев оно возникало в первые две недели госпитализации

[19, 36]. В 80-90% случаев ОПП возникало у тяжелых пациентов и нередко являлось причиной смертельного исхода [19, 36]. Почти у половины госпитализированных с COVID-19 отмечается гематурия, у 87% – протеинурия. Протеинурия и гематурия характеризуют тяжесть клинического течения заболевания, заканчивающегося высокой смертностью.

**Гематологические проявления.** У больных с COVID-19 отмечается ряд отклонений в лабораторных анализах крови. Лимфопения – основной маркер нарушения клеточного иммунитета, выявляется в 67-90% случаев [42, 24]. При тяжелом течении заболевания выявляются низкие уровни субпопуляций лимфоцитов CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> [46]. Негативным прогностическим маркером считается также лейкоцитоз в форме нейтрофилии [31]. У 5-36% больных с COVID-19 на начальной стадии определяется тромбоцитопения, в основном в легкой форме, у 46% – повышенные показатели коагуляции (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время и высокие уровни D-димера и фибриногена) [41, 18]. Аномально высокие уровни в крови фибриногена и D-димера характеризуют гипертрофическое воспаление и часто связаны с повышенным риском летального исхода. У больных могут быть повышены также концентрация ферритина и скорость оседания эритроцитов.

**Эндокринологические проявления.** Поджелудочная железа также является одной из мишеней SARS-CoV-2, в бета-клетках обнаружены рецепторы к вирусу SARS-CoV-2. Течение коронавирусной инфекции характеризуется высокими уровнями глюкозы в плазме крови и даже развитием острого сахарного диабета. Вирус SARS-CoV-2 серьезно повреждает островковые клетки поджелудочной железы и способствует развитию диабета или ухудшению его течения [22]. У переболевших COVID-19 повышается риск развития диабета первого типа. В ковидных стационарах пациенты с диабетом составляют около 25-30%. Поэтому у всех больных с COVID-19 необходимо проверить уровень гемоглобина A1C для выявления недиагностированного диабета, а у больных, получающих кортикостероиды, возникает необходимость в увеличении дозы инсулина.

**Неврологические проявления.** Неврологические нарушения в период манифестации COVID-19 преимущественно развиваются у пожилых больных, в 75,7% случаев со среднетяжелой и тяжелой формами болезни и при наличии коморбидной патологии [15]. У 36% больных с COVID-19 отмечаются такие неврологические симптомы, как анорексия, anosmia, агевзия, усталость, головокружение, головная боль, спутанность сознания, миалгия [15]. При тяжелом течении COVID-19 возможны угрожающие жизни осложнения – острый инсульт, в т.ч. у больных с нетяжелыми формами COVID-19, из-за коагулопатии, церебрального венозного тромбоза [34, 37]. Описаны случаи прямого поражения нервной системы с развитием менингоэнцефалита, энцефалита, острой некротической энцефалопатии, демиелинизирующей полинейропатии [43]. У 30% пациентов с COVID-19 в отделениях интенсивной терапии отмечаются осложнения тромботического

характера (ишемический инсульт) [1]. Вторичные неврологические осложнения при COVID-19 проявляются по типу энцефалопатии, миопатии, нейропатии критических состояний.

**Офтальмологические проявления.** Наиболее распространенными глазными проявлениями COVID-19 являются конъюнктивит и изменения сетчатки [5].

**Дерматологические проявления.** Кожные проявления у пациентов с положительным тестом на SARS-CoV-2 встречаются примерно в 20,4% случаев (у 44% больных в самом начале заболевания, у остальных пациентов – в разгаре болезни), причем они могут быть первыми признаками начала коронавирусной инфекции [30].

Кожные проявления впервые были зарегистрированы в Италии – у 20% госпитализированных больных, не получавших медикаментозное лечение в течение предыдущих 2 недель [39]. У них на коже чаще всего определялись везикулы, эритематозная сыпь, макулопапулезная сыпь, ливедоидные или некротические поражения, экзантематозные высыпания, петехии, крапивница [7, 30]. Эти симптомы ассоциировались с повышенной чувствительностью к синдрому высвобождения цитокинов, микротромбозом и васкулитом. Кожные проявления, как правило, не требуют дополнительной терапии, обычно проходят самостоятельно [16].

## Заключение

COVID-19 является новым инфекционным заболеванием, которое распространяется с конца 2019 г. За относительно небольшой срок (чуть больше полутора лет), в течение которого длится вспышка заболевания, новая болезнь стала серьезным испытанием как для человечества, так и для систем здравоохранения многих стран мира, и она не перестает ставить перед специалистами здравоохранения сложно разрешимые задачи. В настоящее время основным методом лабораторной диагностики COVID-19 является молекулярно-генетический тест – ПЦР. Однако этот метод диагностики дает достаточно большой процент ложноотрицательных или ложноположительных результатов. Для постановки верного диагноза COVID-19 необходимо использовать комплексный подход – наряду с результатами ПЦР-теста, должны учитывать историю болезни пациента и факторы эпидемиологического риска, а это не во всех случаях диагностики заболевания соблюдается. Множественные мутации возбудителя (SARS-CoV-2) становятся причиной поражения, кроме легких, ряда жизненно важных органов и систем: сердца, кишечника, печени, почек, глаз и других органов, функциональные нарушения которых у больных COVID-19 после ликвидации острого инфекционно-воспалительного процесса могут сохраняться длительное время в виде «постковидного синдрома».

## Литература

1. Бубнова М.Г., Шляхто Е.В., Аронов Д.М., Белевский А.С. и др. Новая коронавирусная инфекционная бо-

- лезнь COVID-19: особенности комплексной кардиологической и респираторной реабилитации // Российский кардиологический журнал. 2021. № 26 (5). С. 183-222.
2. Винокуров А. С., Никифорова М. В., Оганесян А. А., Винокурова О. О., Юдин А. Л., Юматова Е. А. COVID-19. Поражение печени – особенности визуализации и возможные причины // Медицинская визуализация. 2020. Т. 24 (3). С. 26-36.
  3. Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11" (утв. Министерством здравоохранения РФ 7 мая 2021 г.). Москва, 2021. 224 с.
  4. Ларина В.Н., Головкин М.Г., Ларин В.Г. Влияние коронавирусной инфекции (COVID-19) на сердечно-сосудистую систему // Вестник РГМУ. 2020. № 2. С. 5-13.
  5. Газизова И.Р., Дешева Ю.А., Гаврилова Т.В., Черешнев В.А. Распространенность конъюнктивитов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) и меры профилактики // РМЖ «Клиническая Офтальмология». № 2. С. 92-96.
  6. Козлов И. А., Тюрин И. Н. Сердечно-сосудистые осложнения COVID-19 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020. Т. 17, № 4. С. 14-22.
  7. Кошелева И. В., Биткина О. А., Шадыжева Л. И., Николаева А. Ю. Поражения кожи, ассоциированные с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) // Фарматека. 2020. № 8. С. 8-17.
  8. Куличенко А. Н., Саркисян Н.С. К вопросу о точности лабораторной диагностики COVID-2019 // Инфекция и иммунитет. 2021. Т. 11, № 1. С. 9-16.
  9. Никифоров В., Суранова Т., Миронов А., Забозлаев Ф. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. Москва. 2020. 48 с.
  10. Самородская И.В. Проблемы диагностики и учета заболываемости COVID-19 // Медицинский вестник 2020. Т. 17 (04).
  11. Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В., Хайменова Т.Ю., Бордин Д.С. Клинические аспекты повреждения печени при COVID-19 // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16, № 15. С. 18-23.
  12. Хабазде З., Соболев К., Тодуа И., Морданов О. Изменения слизистой оболочки полости рта и общих показателей при COVID-19 (SARS-CoV-2): одноцентровое описательное исследование // Эндодонтия today. 2020. Т. 18 (2). С. 4-9.
  13. Чамсутдинов Н. У., Абдулманапова Д.Н. Поражение органов пищеварения у пациентов с COVID-19 // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2020. № 4 (37). С. 63-73.
  14. Шихнабиева Э. Д., Абдурахманов А. И., Шихнебиев Д. А., Сулейманова А.Б. Стоматологические аспекты новой коронавирусной инфекции COVID -19 // Вестник физиотерапии и курортологии. 2021. № 1. С. 56-59.
  15. Barker-Davies R. M., O'Sullivan O., Senaratne K.P.P. et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation // Br. J. Sports. Med. 2020. V. 54(16). С. 949-59.
  16. Bashyam A., & Feldman S. Should patients stop their biologic treatment during the COVID-19 pandemic // J. Dermatol. Treat. 2020. V. 31. P. 317-318.
  17. Brugliera L., Spina A., Castellazzi P. et al. Rehabilitation of COVID-19 patients // J. Rehabil. Med. 2020. V. 52(4). jrm00046.
  18. Chen N. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // Lancet. 2020. V. 395. P. 507-513.
  19. Cheng Y., Luo R., Wang K. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19 // Kidney Int. 2020. V. 97. P. 829-838.
  20. Chuan W. J., Vi Z. Y., Hu Y. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China // N. Eng.J. Med. 2020. V. 382(18). P. 1708-1720.
  21. Dexter F., Parra M., Brown J., Loftus R. Perioperative COVID-19 defense: an evidence-based approach for optimization of infection control and operating room management // Anesth Analg. 2020. [epub ahead of print 26 Mar 2020].
  22. Expert suggestions on blood glucose management for diabetes mellitus complicated with COVID-19 // J. Clin.Med. 2020. V. 37(3).
  23. Garrido I., Liberal R., Macedo G. Review article: COVID-19 and liver disease – what we know on 1st May 2020 // Aliment Pharmacol. Ther. 2020. N10. P. 1111/apt.15813.
  24. Goyal P. et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York City // N. Engl. J. Med. 2020. V. 382. P. 2372-2374.
  25. Guzik T., Mohiddin S. A., Dimarco A. et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options // Cardiovasc. Res. 2020. V. 116 (10). P. 1666-1687.
  26. Helms J., Tacquard C., Severac F. et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study // Intensive Care Med. 2020. P. 46(6). P.1089-1098.
  27. <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/news/default/card/3748.html>
  28. Inciardi R. M., Lupi L., Zaccone G. et al. Cardiac involvement 1 with coronavirus 2019 (COVID-19) infection // JAMA Cardiol. 2020. N. 10.1001. P. 1096.
  29. Inciardi RM, Adamo M, Lupi L, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy // Eur. Heart J. 2020. V. 41. P. 1821-1829.
  30. Kalner S., Vergilis I. J. Periorbital Erythema as a Presenting Sign of Covid-19 // JAAD Case Rep. 2020. V. 6 (10). P. 996-998.
  31. Klok F. A., Kruip M. JHA, van der Meer N. J. M. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 // Thromb. Res. 2020. V. 191. P. 145-147.
  32. Li Q., Zhang J., Ling Y., Li W., Zhang X., Lu H., Chen L. A simple algorithm helps early identification of SARS-CoV-2 infection patients with severe progression tendency // Infection. 2020. P. 1-8.
  33. Loeffelholz M. J., Tang Y. W. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections - the state of the art // Emerg Microbes Infect. 2020. V. 9 (1). P. 747-756.
  34. Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China // JAMA Neurol. 2020. V. 77. P. 683-690.
  35. Mao R., Qiu Y., He J.S. et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2020. V. 5. P. 667-678.
  36. Naicker S., Yang C.W., Hwang S.J. et al. The novel coronavirus 2019 epidemic and kidneys // Kidney Int. 2020. V. 97. P. 824-828.
  37. Oxley T., Mocco J., Majidi S. et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young // N. Engl. J. Med. 2020. V. 382 (20). P. 60.
  38. Peng X., Xu X., Li Y., Cheng L., Zhou X., Ren B. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice // Int. J. Oral Sci. 2020. V. 12(1). P. 9.
  39. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2020. V. 34. P. e.212-e.213.
  40. Redd W. et al. Prevalence and characteristics of gastrointestinal symptoms in patients with SARS-CoV-2 infec-

- tion in the United States: a multicenter cohort study // *Gastroenterology*. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.045> (2020).
41. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia // *J. Thromb. Haemost.* 2020. V. 18. P. 844-847.
  42. Terpos E. et al. Hematological findings and complications of COVID-19 // *Am. J. Hematol.* 2020. V. 95. P. 834-847.
  43. Toscano G., Palmerini F., Ravaglia S. et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARSCoV-2 // *N. Engl. J. Med.* 2020. V. 382 (26). P. 2574-2576.
  44. Wander P., Epstein M. & Bernstein D. COVID-19 presenting as acute hepatitis // *Am. J. Gastroenterol.* 2020. V. 115. P. 941-942.
  45. Wang D., Hu B., Hu Ch. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // *J. Am. Med. Assoc.* 2020. V. 323. P. 1061-1069.
  46. Wu C. 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.
  47. Yeo C., Kaushal S., Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020. V. 5 (4): 335-337.
  48. Zheng Y.Y., Ma Y.T., Zhang J.Y., Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system // *Nat Rev Cardiol.* 2020. 10.1038/s41569-020-0360-5.
  49. Zhou F., Yu T., Du R. 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 (10229). P. 1054–1062.
- References**
1. Bubnova M.G., Shlyakhto Ye.V., Aronov D.M., Belevskiy A.S. i dr. Novaya koronavirusnaya infektsionnaya bolezn' COVID-19: osobennosti kompleksnoy kardiologicheskoy i respiratornoy reabilitatsii [New coronavirus infectious disease COVID-19: features of complex cardiologic and respiratory rehabilitation] // *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal.* 2021. № 26 (5). S. 183-222.17.
  2. Vinokurov A.S., Nikiforova M.V., Oganessian A.A., Vinokurova O.O., Yudin A.L., Yumatova Ye.A. COVID-19. Porazheniye pecheni – osobennosti vizualizatsii i vozmozhnyye prichiny [Liver damage - features of visualization and possible causes] // *Meditsinskaya vizualizatsiya.* 2020; 24 (3): 26-36.
  3. Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii "Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). Versiya 11" [Temporary guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) Version 11"] (utv. Ministerstvom zdoravookhraneniya RF 7 maya 2021 g.). 224 c.
  4. Larina V.N., Golovko M.G., Larin V.G. Vliyaniye koronavirusnoy infektsii (covid-19) na serdechno-sosudistuyu sistemu [Influence of coronavirus infection (COVID-19) on the cardiovascular system] // *Vestnik RGMU.* 2020. № 2. S. 5-13.
  5. Gazizova I.R., Desheva YU.A., Gavrilova T.V., Chereshev V.A. Rasprostranennost' kon'yunktivitov u patsiyentov s novoy koronavirusnoy infektsiyey (COVID-19) i mery profilaktiki [] // *RMZH «Klinicheskaya Oftalmologiya».* № 2. S. 92-96.
  6. Kozlov I. A., Tyurin I. N. Serdechno-sosudistyye oslozhneniya COVID-19 [The prevalence of conjunctivitis in patients with a new coronavirus infection (COVID-19) and preventive measures] // *Vestnik anesteziologii i reanimatologii.* 2020. T. 17, № 4. S. 14-22.
  7. Kosheleva I. V., Bitkina O. A., Shadyzheva L. I., Nikolayeva A. YU. Porazheniya kozhi, assotsirovannyye s novoy koronavirusnoy infektsiyey (COVID-19) [Skin lesions associated with a novel coronavirus infection (COVID-19)] // *Farmateka.* 2020. № 8. S. 8-17.
  8. Kulichenko A. N., Sarkisyan N.S. K voprosu o tochnosti laboratornoy diagnostiki COVID-2019 [On the issue of the accuracy of laboratory diagnostics of COVID-2019] // *Infektsiya i immunitet.* 2021. T. 11, № 1. S. 9-16.
  9. Nikiforov V., Suranova T., Mironov A., Zabolayev F. Novaya koronavirusnaya infektsiya (COVID-19): etiologiya, epidemiologiya, klinika, diagnostika, lecheniye i profilaktika [New coronavirus infection (COVID-19): etiology, epidemiology, clinic, diagnosis, treatment and prevention]. Moskva. 2020. 48 s.
  10. Samorodskaya I.V. Problemy diagnostiki i ucheta zabolovayemosti COVID-19 [Problems of diagnosis and registration of the incidence of COVID-19] // *Meditsinskiy vestnik* 2020. T. 17 (04).
  11. Sandler YU.G., Vinnitskaya Ye.V., Khaymenova T.YU., Bor-din D.S. Klinicheskiye aspekty povrezhdeniya pecheni pri COVID-19 [Clinical aspects of liver damage in COVID-19] // *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2020. T. 16, № 15. S. 18-23.
  12. Khabadze Z., Sobolev K., Todua I., Mordanov O. Izmeneniya slizistoy obolochki polosti rta i obshchikh pokazateley pri COVID-19 (SARS-CoV-2): odnotsentrovoye opisatel'noye issledovaniye [Changes in the oral mucosa and general indicators in COVID 19 (SARS-CoV-2): a single-center descriptive study] // *Endodontiya today.* 2020. T. 18 (2). S. 4-9.
  13. Chamsutdinov N. U., Abdulmanapova D.N. Porazheniye organov pishchevareniya u patsiyentov s COVID-19 [The defeat of the digestive system in patients with COVID-19] // *Vestnik Dagestanskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii.* 2020. № 4 (37). S. 63-73.
  14. Shikhnabiyeva E. D., Abdurakhmanov A. I., Shikhnabiyev D .A., Suleymanova A.B. Stomatologicheskkiye aspekty novoy koronavirusnoy infektsii Covid-19 [Dental aspects of the new coronavirus infection Covid-19] // *Vestnik fizioterapii i kurortologii.* 2021. № 1. S. 56-59.
  15. Barker-Davies R. M., O'Sullivan O., Senaratne K.P.P. et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation // *Br. J. Sports. Med.* 2020. V. 54(16). C. 949-59.
  16. Bashyam A., & Feldman S. Should patients stop their biologic treatment during the COVID-19 pandemic // *J. Dermatol. Treat.* 2020. V. 31. P. 317-318.
  17. Brugliera L., Spina A., Castellazzi P. et al. Rehabilitation of COVID-19 patients // *J. Rehabil. Med.* 2020. V. 52(4). jrm00046.
  18. Chen N. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // *Lancet.* 2020. V. 395. P. 507-513.
  19. Cheng Y., Luo R., Wang K. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19 // *Kidney Int.* 2020. V. 97. P. 829-838.
  20. Chuan W. J., Vi Z. Y., Hu Y. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China // *N. Eng.J. Med.* 2020. V. 382(18). P. 1708-1720.
  21. Dexter F., Parra M., Brown J., Loftus R. Perioperative COVID-19 defense: an evidence-based approach for optimization of infection control and operating room management // *Anesth Analg.* 2020. [epub ahead of print 26 Mar 2020].
  22. Expert suggestions on blood glucose management for diabetes mellitus complicated with COVID-19 // *J. Clin.Med.* 2020. V. 37(3).

23. Garrido I., Liberal R., Macedo G. Review article: COVID-19 and liver disease – what we know on 1st May 2020 // *Aliment Pharmacol. Ther.* 2020. N10. P. 1111/apt.15813.
24. Goyal P. et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York City // *N. Engl. J. Med.* 2020. V. 382. P. 2372-2374.
25. Guzik T., Mohiddin S. A., Dimarco A. et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options // *Cardiovasc. Res.* 2020. V. 116 (10). P. 1666-1687.
26. Helms J., Tacquard C., Severac F. et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study // *Intensive Care Med.* 2020. P. 46(6). P.1089-1098.
27. <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/news/default/card/3748.html>
28. Inciardi R. M., Lupi L., Zaccone G. et al. Cardiac involvement 1 with coronavirus 2019 (COVID-19) infection // *JAMA Cardiol.* 2020. N. 10.1001. P. 1096.
29. Inciardi RM, Adamo M, Lupi L, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy // *Eur. Heart J.* 2020. V. 41. P. 1821-1829.
30. Kalner S., Vergilis I. J. Periorbital Erythema as a Presenting Sign of Covid-19 // *JAAD Case Rep.* 2020. V. 6 (10). P. 996-998.
31. Klok F. A., Kruip M. JHA, van der Meer N. J. M. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 // *Thromb. Res.* 2020. V. 191. P. 145-147.
32. Li Q., Zhang J., Ling Y., Li W., Zhang X., Lu H., Chen L. A simple algorithm helps early identification of SARS-CoV-2 infection patients with severe progression tendency // *Infection.* 2020. P. 1-8.
33. Loeffelholz M. J., Tang Y. W. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections - the state of the art // *Emerg Microbes Infect.* 2020. V. 9 (1). P. 747-756.
34. Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China // *JAMA Neurol.* 2020. V. 77. P. 683-690.
35. Mao R., Qiu Y., He J.S. et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020. V. 5. P. 667-678.
36. Naicker S., Yang C.W., Hwang S.J. et al. The novel coronavirus 2019 epidemic and kidneys // *Kidney Int.* 2020. V. 97. P. 824-828.
37. Oxley T., Mocco J., Majidi S. et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young // *N. Engl. J. Med.* 2020. V. 382 (20). P. 60.
38. Peng X., Xu X., Li Y., Cheng L., Zhou X., Ren B. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice // *Int. J. Oral Sci.* 2020. V. 12(1). P. 9.
39. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020. V. 34. P. e.212-e.213.
40. Redd W. et al. Prevalence and characteristics of gastrointestinal symptoms in patients with SARS-CoV-2 infection in the United States: a multicenter cohort study // *Gastroenterology.* <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.045> (2020).
41. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia // *J. Thromb. Haemost.* 2020. V. 18. P. 844-847.
42. Terpos E. et al. Hematological findings and complications of COVID-19 // *Am. J. Hematol.* 2020. V. 95. P. 834-847.
43. Toscano G., Palmerini F., Ravaglia S. et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARSCoV-2 // *N. Engl. J. Med.* 2020. V. 382 (26). P. 2574-2576.
44. Wander P., Epstein M. & Bernstein D. COVID-19 presenting as acute hepatitis // *Am. J. Gastroenterol.* 2020. V. 115. P. 941-942.
45. Wang D., Hu B., Hu Ch. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // *J. Am. Med. Assoc.* 2020. V. 323. P. 1061-1069.
46. Wu C. 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.
47. Yeo C., Kaushal S., Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020. V. 5 (4): 335-337.
48. Zheng Y.Y., Ma Y.T., Zhang J.Y., Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system // *Nat Rev Cardiol.* 2020. 10.1038/s41569-020-0360-5.
49. Zhou F., Yu T., Du R. 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 (10229). P. 1054–1062.

---

#### Сведения о соавторах:

*Ахмедова Авлат Рукнитдиновна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.  
Тел. моб.: 89896634452  
Email: [avlat@mail.ru](mailto:avlat@mail.ru)

*Шихнабиева Эльмира Даировна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

*Абуков Руслан Маликович* – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

*Бийболатова Калимат Абдулвагабовна* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

*Багомедова Наталья Васильевна* – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.



**К 65-летию профессора Маджидова Магомеда Гаджиевича**

Маджидов Магомед Гаджиевич родился в 1956 году в с. Накитль Хунзахского района ДАССР. В 1981 г. с отличием окончил Дагестанский государственный медицинский институт. С 1981 по 1982 год проходил интернатуру по хирургии на базе Новгородской областной больницы. С 1982 по 1984 год – начальник медицинской службы в/ч 52545. С 1984 по 1986 год – ассистент кафедры патанатомии ДГМИ. С 1986 по 1987 гг. обучался в очной аспирантуре на базе Даггосмединститута. С 1987 по 1990 год работал ассистентом кафедры патологической анатомии. С 1990 по 1992 год старший лаборант кафедры оториноларингологии факультета последипломного образования, с 1992 по 2003 год – ассистент кафедры онкологии с усовершенствованием врачей Даггосмедакадемии. С 2003 года – доцент, с 2011 года – профессор той же кафедры.

В 1989 году защитил кандидатскую диссертацию по теме «Морфология миокарда при кардиоплегии и коронарные перфузии (эксперименталь-

ные исследования)» в г. Ленинграде. В 2005 году ему присвоено звание доцента. В 2005 году защитил докторскую диссертацию. Ученое звание профессора по кафедре онкологии присвоено решением Министерства образования и науки Российской Федерации от 01.12.2011 г.

Стаж научно-педагогической работы составляет 29 лет. Читает лекционные курсы и ведет практические занятия по современным проблемам онкологии студентам 5-6 курсов лечебного, педиатрического и медико-профилактического факультетов, клиническим ординаторам, интернам-онкологам, а также врачам-онкологам факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки.

Маджидов М.Г. является членом Дагестанской ассоциации онкологов, Дагестанского научного общества хирургов, Дагестанского научного общества оториноларингологов, учебно-методического совета ФПК и ППС Дагестанского государственного медицинского университета.

Принимает активное участие в съездах, конгрессах и конференциях республиканского, всероссийского и международного значения.

Является куратором онкологической службы ряда горных районов Республики Дагестан, куда выезжает ежегодно для оказания лечебно-консультативной и методической помощи. Имеет сертификат врача-онколога, высшую квалификационную категорию врача-онколога, член квалификационной аттестационной комиссии по хирургии Министерства здравоохранения Республики Дагестан.

Имеет 115 работ, из них 93 научных, в том числе 3 монографии, 16 учебно-методических пособий и 6 рационализаторских предложений. Под руководством Маджидова М.Г. подготовлено 2 кандидата медицинских наук и выполняются еще 4 кандидатские диссертации.

*Ректорат, редакция журнала «Вестник ДГМА», коллеги, друзья поздравляют Маджидова Магомеда Гаджиевича с юбилеем, желают здоровья, творческих успехов, научных достижений и профессионального долголетия.*

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

### 1. Правила публикации материалов в журнале

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

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

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

### 2. Форма представления авторских материалов

2.1. Обязательными элементами публикации являются:

- индекс Универсальной десятичной классификации (УДК) (печатать над названием статьи слева), достаточно подробно отражающий тематику статьи (основные правила индексирования по УДК описаны в сайте <http://www.naukapro.ru/metod.htm>);
- название статьи (заглавными буквами);
- инициалы и фамилия автора (соавторов);
- наименования города, учреждения, кафедры или отдела, где выполнена работа;
- основная часть (структура оригинальной статьи: введение, цель, материал и методы, результаты, заключение или обсуждение с выводами, литература);
- затекстовые библиографические ссылки;
- резюме на русском и английском языках (с переводом фамилии автора, соавторов, названия статьи и ключевых слов) объемом 8-10 строк с включением цели, методов, результа-

тов и выводов исследования;

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

#### 2.2. Общие правила оформления текста

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

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

#### 2.3. Иллюстрации

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

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

([www.propro.ru/graphbook/eskd/eskd/gost/2\\_105.htm](http://www.propro.ru/graphbook/eskd/eskd/gost/2_105.htm))

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

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

#### 2.4. Таблицы

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

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

Заголовки граф, как правило, записывают параллельно строкам таблицы; при необходимости

допускается перпендикулярное расположение заголовков граф.

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

## 2.5. Библиографическое описание

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

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

## 2.6. Форма представления авторских материалов

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

**2.6.2.** Текст статьи, резюме и сведения об авторах в электронном виде на CD или DVD в отдельном файле в формате RTF или doc.

**2.6.3.** Сведения о каждом авторе: уровень научной подготовки (соискатель, аспирант, докторант, ученое звание, степень), должность, основное место работы, контактные реквизиты (телефон с указанием кода города, адрес электронной почты). Статьи, представляемые для опубликования, следует направлять по **адресу:** 367000, Россия, Республика Дагестан, г. Махачкала, пл. Ленина, 1, в редакцию журнала «Вестник Дагестанской государственной медицинской академии», 4 этаж, кабинет 53, ответственному секретарю.

Тел.: 8(8722)68-20-87.

E-mail: [vestnikdgma@yandex.ru](mailto:vestnikdgma@yandex.ru).

Статьи, подготовленные без соблюдения вышеизложенных правил, возвращаются авторам без предварительного рассмотрения.

## ПРАВИЛА СОСТАВЛЕНИЯ РЕЗЮМЕ К СТАТЬЯМ

Резюме (summary) – один из видов сокращенной формы представления научного текста. Назначение резюме – привлечь внимание читателя, пробудить читательский интерес минимальными языковыми средствами: сообщением сути исследования и его новизны. И то и другое должно быть указано в

резюме, а не подразумеваться. Все научные статьи в журнале должны иметь авторские резюме.

Резюме – особый жанр научного изложения текста, определяющий структуру его содержания. Жанровое отличие резюме от статьи подразумевает отличие в форме изложения. Если в статье должна быть логика рассуждения и доказательства некоего тезиса, то в резюме – констатация итогов анализа и доказательства. Таким образом, формулировки в тексте резюме должны быть обобщенными, но информативными, т.е. построены по предикатам («что сказано»), а не по тематическим понятиям («о чем сказано»).

Существуют требования к объему резюме и структуре содержания. Для статей, публикуемых в журнале «Вестник ДГМА», оптимальный объем авторского резюме на русском и английском языках – 500-900 знаков с пробелами.

В мире принята практика отражать в авторских резюме краткое содержание статьи. Иногда в резюме сохраняется структура статьи – введение, цели и задачи, методы исследования, результаты, заключение (выводы).

Некачественные авторские резюме в статьях повторяют по содержанию название статьи, насыщены общими словами, не излагают сути исследования, недопустимо короткие.

Резюме всегда сопровождается ключевыми словами. Ключевое слово – это слово в тексте, способное в совокупности с другими ключевыми словами представлять текст. Ключевые слова используются главным образом для поиска. Набор ключевых слов публикации (поисковый образ статьи) близок к резюме. Тексты резюме с ключевыми словами должны быть представлены на русском и английском языках.

Качественное авторское резюме на английском языке позволяет:

- ознакомиться зарубежному ученому с содержанием статьи и определить интерес к ней, независимо от языка статьи и наличия возможности прочитать ее полный текст;
- преодолеть языковой барьер ученому, не знающему русский язык;
- повысить вероятность цитирования статьи зарубежными коллегами.

Авторское резюме на русском языке составляется для ученых, читающих на русском языке. Качественные авторские резюме – необходимость в условиях информационно перенасыщенной среды.

## ПРАВИЛА И ПОРЯДОК РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ РУКОПИСЕЙ НАУЧНЫХ СТАТЕЙ

Все научные статьи, поступившие в редакцию журнала «Вестник ДГМА», подлежат обязательно рецензированию.

Главный редактор, заместитель главного редактора и ответственный секретарь журнала определяют соответствие статьи профилю журнала, требованиям к оформлению и направляют ее на рецензирование специалисту, доктору наук, имеющему наиболее близкую к теме статьи научную специализацию.

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

Сроки рецензирования определяются ответственным секретарем журнала.

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

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

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

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

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

Оригиналы рецензий хранятся в редакции журнала в течение 5 лет.

Подписано в печать 24.09.2021 г. Формат 60x84<sup>1/8</sup>  
Усл.п.л. 12. Тираж 2000 экз. Гарнитура "Arial".  
Печать офсетная. Бумага мелованная. Заказ №836

Отпечатано в типографии ООО «Издательство «Лотос»,  
367018, Республика Дагестан, г. Махачкала, пр-т Петра I, 61  
Тел.: 65-16-50, 65-18-58. E-mail: lotos-f1@yandex.ru