

ISSN 2226-4396

ВЕСТНИК

Дагестанской государственной медицинской
АКАДЕМИИ



ДАГЕСТАНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ОСНОВАНА В 1932 ГОДУ.

2024 № 2(51)

**НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ**

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

Издается с 2011 года
ежеквартально

Территория распространения:

Российская Федерация
Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информтехнологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР)
ПИ № ФС 77-67724
от 10.11.2016 г., в НЭБ (Научной электронной библиотеке) на сайте www.elibrary.ru, в базе данных РИНЦ (Российского индекса научного цитирования) на основании лицензионного договора № 50-02/2012 от 27.02.2012 г.
ISSN 2226-4396

Ответственный секретарь:

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

Научные редакторы:

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

Ответственный редактор:

П.А. Хайбулаева

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

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

Цена: свободная**Тираж:** 2000 экз.**Дата выхода в свет:** 25.06.2024 г.**Подписной индекс:**

по каталогу российской прессы
«Почта России»: 51399

Адрес редакции и издательства:

367000, Россия, г. Махачкала,
пл. Ленина, 1, ДГМУ

Телефоны: 8(8722) 68-20-87;

8(8722) 67-49-03

Факс: 8(8722) 67-49-03

Отдел рекламы: 8(8722) 68-20-87

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов, правильность адресных данных. Перепечатка текстов и фотографий запрещена без письменного разрешения редакции.

E-mail: vestnikdigma@yandex.ru

Web-page: vestnikdigma.ru

ВЕСТНИК ДАГЕСТАНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ, № 2 (51), 2024

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

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

С.И. АБАКАРОВ, д.м.н., проф., чл.-корр.
РАН (Москва, Россия)
З.А. АБУСУЕВА, д.м.н., проф.
(Махачкала, Россия)
А.В. АВЕРЬЯНОВ, д.м.н., проф., чл.-корр.
РАН (Москва, Россия)
Р.М. АГАЕВ, д.м.н., проф.
(Баку, Азербайджан)
Б.Г. АЛЕКЯН, д.м.н., проф., акад. РАН
(Москва, Россия)
А.М. АЛИСКАНДИЕВ, д.м.н., проф.
(Махачкала, Россия)
Э.Ш. АЛЫМБАЕВ, д.м.н., проф.
(Бишкек, Кыргызстан)
Ю.М. АМБАЛОВ, д.м.н., проф.
(Ростов-на-Дону, Россия)
Г.Р. АСКЕРХАНОВ, д.м.н., проф.
(Махачкала, Россия)
Д.Р. АХМЕДОВ, д.м.н., проф.
(Махачкала, Россия)
С.М. БЕЗРОДНОВА, д.м.н., проф.
(Ставрополь, Россия)
Н.И. БРИКО, д.м.н., проф., акад. РАН
(Москва, Россия)
С.А. БУЛГАКОВ, д.м.н., проф.
(Москва, Россия)
Н.Ф. ГЕРАСИМЕНКО, д.м.н., проф.,
акад. РАН (Москва, Россия)
В.Н. ГОРОДИН, д.м.н., проф.
(Краснодар, Россия)
М.Д. ДИБИРОВ, д.м.н., проф.
(Москва, Россия)
О.М. ДРАПКИНА, д.м.н., проф.,
акад. РАН (Москва, Россия)
С.И. ЕМЕЛЬЯНОВ, д.м.н., проф.
(Москва, Россия)
Я.З. ЗАЙДИЕВА, д.м.н., проф.
(Москва, Россия)
З.М. ЗАЙНУДИНОВ, д.м.н., проф.
(Москва, Россия)
Д.Г. ИОСЕЛИАНИ, д.м.н., проф.,
акад. РАН (Москва, Россия)
С.М. КАРПОВ, д.м.н., проф.
(Ставрополь, Россия)
Н.А. КАСУМОВ, д.м.н., проф.
(Баку, Азербайджан)
В.И. КОЗЛОВСКИЙ, д.м.н., проф.
(Витебск, Беларусь)
И.В. МАЕВ, д.м.н., проф., акад. РАН
(Москва, Россия)
С.М. МАМАТОВ, д.м.н., проф.
(Бишкек, Кыргызстан)
С.Н. МАММАЕВ, д.м.н., проф.
(Махачкала, Россия)
А.Т. МАНШАРИПОВА, д.м.н., проф.
(Алматы, Казахстан)
М.Ю. МАРЖОХОВА, д.м.н., проф.
(Нальчик, Россия)
К.А. МАСУЕВ, д.м.н., проф.
(Махачкала, Россия)

Н.Р. МОЛЛАЕВА, д.м.н., проф.
(Махачкала, Россия)
М.С. МУСУРАЛИЕВ, д.м.н., проф.
(Бишкек, Кыргызстан)
Н.С.-М. ОМАРОВ, д.м.н., проф.
(Махачкала, Россия)
Т.О. ОМУРБЕКОВ, д.м.н., проф.
(Бишкек, Кыргызстан)
А.О. ОСМАНОВ, д.м.н., проф.
(Махачкала, Россия)
Д.Г. САИДБЕКОВ, доктор медицины,
проф. (Рим, Италия)
М.З. САИДОВ, д.м.н., проф.
(Махачкала, Россия)
Ш.Х. СУЛТОНОВ, д.м.н., проф.
(Душанбе, Таджикистан)
А.А. ХАДАРЦЕВ, д.м.н., проф.
(Тула, Россия)
А.М. ХАДЖИБАЕВ, д.м.н., проф.
(Ташкент, Узбекистан)
М.А. ХАМИДОВ, д.м.н., проф.
(Махачкала, Россия)
В.Ю. ХАНАЛИЕВ, д.м.н., проф.
(Махачкала, Россия)
А.Э. ЭСЕДОВА, д.м.н., проф.
(Махачкала, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.А. АБДУЛЛАЕВ, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)
П.М. АЛИЕВА, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)
С.Д. АРУТЮНОВ, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
А.Р. АТАЕВ, д.м.н., доцент (Махачкала, Россия)
Г.Д. АХМЕДОВ, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
С.Ш. АХМЕДХАНОВ, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)
С.А. ВАРЗИН, д.м.н., проф. (С.-Петербург, Россия)
Р.М. ГАЗИЕВ, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)
Аб.Г. ГУСЕЙНОВ, д.м.н., доцент (Махачкала, Россия)
Ас.Г. ГУСЕЙНОВ, д.м.н., доцент, (Махачкала, Россия)
М.Р. ИВАНОВА, д.м.н., проф. (Нальчик, Россия)
М.И. ИСМАИЛОВ, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)
М.Т. КУДАЕВ, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)
А.Г. МАГОМЕДОВ, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)
М.М. МАГОМЕДОВ, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
О.А.-М. МАХАЧЕВ, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)
М.Н. МЕДЖИДОВ, д.м.н., доцент (Махачкала, Россия)
Р.Т. МЕДЖИДОВ, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)
И.М.-К. РАСУЛОВ, д.м.н., доцент (Махачкала, Россия)
А.А. СПАССКИЙ, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
В.Н. ЦАРЕВ, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
М.Ф. ЧЕРКАСОВ, д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
М.Ш. ШАМХАЛОВА, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Э.М. ЭСЕДОВ, д.м.н., проф. (Махачкала, Россия)

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

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

Содержание

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ	
Клинические и иммунологические особенности течения COVID-19 у пациентов с артериальной гипертензией А.В. Мордык, Н.В. Багишева, М.В. Моисеева, Е.П. Антипова, В.В. Стрельцова, И.Г. Штейнборн.....	5
Связь ранней выписки пациентов из больницы после чрескожной коронарной ангиопластики со сроками развития рестенозов Р.Г. Хабчабов, Э.Р. Махмудова, А.А. Абдуллаев, Р.М. Гафурова, У.А. Исламова, А.А. Анатова.....	12
ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ	
Современное клиническое течение кори у привитых детей и молодых взрослых О.В. Первишко, В.Н. Городин, В.Н. Фирсова, Е.Ю. Брыксина, Н.А. Фирсов, Е.Н. Пономарева.....	18
ПЕДИАТРИЯ	
Психосоматические детерминанты в клинике вегетативной дисфункции у детей подросткового возраста Л. К. Антонова, С. М. Кушнир.....	27
ПСИХИАТРИЯ И НАРКОЛОГИЯ	
Метаанализ заболеваемости шизофренией у детей и подростков: концептуальные и методологические аспекты Л.Ж. Агтаева, И.В. Макаров.....	33
ХИРУРГИЯ	
Систематика вариантов коронарного шунтирования: новый подход О.А. Махачев, М.Н. Аскадинов, Г.М. Абусов, Р.Г. Ибрагимов, З.Г. Дибирова, К.И. Абдулаев.....	40
Видеолапароскопические вмешательства при острой обтурационной непроходимости прямой кишки (анализ серии наблюдений) З.В. Тотиков, В.З. Тотиков, М.А. Абдурзаков, Л.А. Ибрагимов, Э.А. Магомадов, И.Т. Тотикова, Р.А. Халлаев.....	47
СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ	
Дифференциальная диагностика синдрома Кавасаки с детским мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с SARS-CoV-2, на примере клинического случая С.М. Безроднова, И.Г. Кузнецова, Т.Г. Дрепа, А.Р. Дзейтова, Ф.У. Байчорова.....	52
Холодовая аутоиммунная гемолитическая анемия (клинический случай) Д. А. Шихнебиев, Н.В. Багомедова, Р. Ш. Рагимова, Р. М. Абуков, З. Ш. Саругланова, А.А. Тагирова.....	57
В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ	
Современные алгоритмы диагностики туберкулеза В.Ю. Ханалиев, Р.Г. Сулейманова.....	62
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
Ремдесивир-индуцированная брадикардия у больных с COVID-19 Д.Н. Абдулманапова, М.Р. Гайбулатов, М.Р. Гайбулатов.....	68
Проблемы коморбидности неалкогольной жировой болезни печени и синдрома поликистозных яичников Л.А. Дударева, А.В. Ткачев, А.М. Асланов, В.А. Косенко, Е.Н. Веселова, К.Е. Мазовка, Л.С. Мкртчян.....	75
ЮБИЛЕИ	
К 70-летию профессора А.М. Алискандиева.....	81
К 55-летию профессора А.Э. Эседовой.....	82
Памяти профессора А.-Г.Д. АЛИЕВА.....	83
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ.....	85

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

The journal "Bulletin of the Dagestan State Medical Academy" included in the List of Russian peer-reviewed scientific journals recommended by Higher Attestation Commission (HAC) of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation for publication of basic scientific results of dissertations on competition of scientific degrees of doctor and candidate of sciences

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

Published quarterly since 2011

Territory distribution:

Russian Federation
Registered with the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Communications
PI № FS 77-67724 from 10.11.2016, in SEL (Scientific Electronic Library) on site: www.elibrary.ru in our database RISC (Russian Index of Scientific Citation) № 50-02/2012, from 27.02.2012, ISSN 2226-4396

Executive Secretary:

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

Head of Editorial: N.T. Ragimova

Scientific Editor:

I.G. Akhmedov, MD, ass. prof

D. A. Shikhnebiev, MD, prof.

Executive Editor: P.A. Khaibulaeva

Translation: S.Sh. Zairbekova

Technical Editors:

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

Z.U. Musaeva

Price: free

Circulation: 2,000 cop.

Date of publication: 25.06.2024

Index Catalog of Russian press:

"Mail of Russia": 51399

Editorial office and publisher address:

Lenin sq., 1

367000, Russia, Makhachkala, DSMU

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

8(8722) 67-49-03

Fax: 8(8722) 67-49-03

Advertising department:

8(8722) 68-20-87

We take no responsibility for the content of

advertising material, correct address data.

Reprints of texts and images prohibited

without written permission edition.

E-mail: vestnikdigma@yandex.ru

Web-page: vestnikdigma.ru

BULLETIN OF DAGESTAN STATE MEDICAL ACADEMY, № 2 (51), 2024

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

DEPUTY EDITOR – PROFESSOR N.U. Chamsutdinov

EDITORIAL BOARD

S.I. Abakarov, MD, Prof.,
Corresponding Member, RAS
(Moscow, Russia)
Z.A. Abusuyeva, MD, Prof.
(Makhachkala, Russia)
R.M. Agayev, MD, Prof.
(Baku, Azerbaijan)
B.G. Alekyan, MD, Prof., Academician
RAS (Moscow, Russia)
A.M. Aliskandiev, MD, Prof.
(Makhachkala, Russia)
E.Sh. Alymbaev, MD, Prof.
(Bishkek, Kyrgyzstan)
Yu.M. Ambalov, MD, Prof.
(Rostov-on-Don, Russia)
G.R. Askerkhanov, MD, Prof.
(Makhachkala, Russia)
A.V. Averyanov, MD, Prof.,
Corresponding Member, RAS
(Moscow, Russia)
S.M. Bezrodnova, MD, Prof.
(Stavropol, Russia)
N.I. Brico, MD, Prof., Academician
RAS (Moscow, Russia)
S.A. Bulgakov, MD, Prof.
(Moscow, Russia)
M.D. Dibiroy, MD, Prof.
(Moscow, Russia)
O.M. Drapkina, MD, Prof.,
Academician RAS
(Moscow, Russia)
S.I. Emelyanov, MD, Prof.
(Moscow, Russia)
A.E. Esedova, MD, Prof.
(Makhachkala, Russia)
N.F. Gerasimenko, MD, Prof.,
Academician RAS
(Moscow, Russia)
V.N. Gorodin, MD, Prof.
(Krasnodar, Russia)
D.G. Ioseliani, MD, Prof.
(Moscow, Russia)
S.M. Karpov, MD, Prof.
(Stavropol, Russia)
N. A. Kasumov, MD, Prof.
(Baku, Azerbaijan)
A.A. Khadartsev, MD, Prof.
(Tula, Russia)
A.M. Khadzibayev, MD, Prof.
(Tashkent, Uzbekistan)
M.A. Khamidov, MD, Prof.
(Makhachkala, Russia)
V.Yu. Khanaliev, MD, Prof.
(Makhachkala, Russia)
V.I. Kozlovsky, MD, Prof.
(Vitebsk, Belarus)
S.M. Mamatov, MD, Prof.
(Bishkek, Kyrgyzstan)

S.N. Mammaev, MD, Prof.
(Makhachkala, Russia)
A.T. Mansharipova MD, Prof.
(Almaty, Kazakhstan)
M.Yu. Marzhokhova, MD, Prof.
(Nalchik, Russia)
K.A. Masuev, MD, Prof.
(Makhachkala, Russia)
I.V. Mayev, MD, Prof., Academician RAS
(Moscow, Russia)
N.R. Mollayeva, MD, Prof.
(Makhachkala, Russia)
M.S. Musuraliev, MD, Prof.
(Kyrgyzstan, Bishkek)
N.S.-M. Omarov, MD, Prof.
(Makhachkala, Russia)
T.O. Omurbekov, MD, Prof.
(Bishkek, Kyrgyzstan)
A.O. Osmanov, MD, Prof.
(Makhachkala, Russia)
D.G. Saidbegov, MD, Prof.
(Rome, Italy)
M.Z. Saidov, MD, Prof.
(Makhachkala, Russia)
Sh.R. Sultanov, MD, Prof.
(Tajikistan, Dushanbe)
Ya.Z. Zaidieva, MD, Prof.
(Moscow, Russia)
Z.M. Zainudinov, MD, Prof.
(Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

A.A. Abdullayev, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)
G.D. Akhmedov, MD, Prof. (Moscow, Russia)
S.Sh. Akhmedkhanov, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)
P.M. Aliyeva, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)
S.D. Arutyunov, MD, Prof. (Moscow, Russia)
A.R. Ataev, MD, ass. Prof. (Makhachkala, Russia)
M.F. Cherkasov, MD, Prof. (Rostov-on-Don, Russia)
E.M. Esedov, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)
R.M. Gaziyeu, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)
Ab.G. Guseynov, MD, ass. Prof. (Makhachkala, Russia)
As.G. Guseynov, MD, ass. Prof. (Makhachkala, Russia)
M.I. Ismailov, MD Prof. (Makhachkala, Russia)
M.R. Ivanova, MD, Prof. (Nalchik, Russia)
M.T. Kudaev, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)
A.G. Magomedov, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)
M.M. Magomedov, MD, Prof. (Moscow, Russia)
O.A. Makhachev, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)
M.N. Medzhidov, MD, ass. Prof. (Makhachkala, Russia)
R.T. Medzhidov, MD, Prof. (Makhachkala, Russia)
I.M. Rasulov, MD, ass. Prof. (Makhachkala, Russia)
A.A. Spassky, MD, Prof. (Moscow, Russia)
M.Sh. Shamkhalova, MD, Prof. (Moscow, Russia)
V.N. Tsarev, MD, Prof. (Moscow, Russia)
S.A. Varzin, MD, Prof. (St. Petersburg, Russia)

FOUNDER AND PUBLISHER

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

Contents

INTERNAL MEDICINE	
Clinical and immunological features of COVID-19 in patients with arterial hypertension A.V. Mordyk, N.V., Bagisheva, M.V., Moiseeva, E.P. Antipova, V.V. Streltsova, I.G. Shteinborm.....	5
Relationship between early discharge of patients from the hospital after percutaneous coronary angioplasty and the timing of the development of restenosis R.G. Khabchabov, E.R. Makhmudova, A.A. Abdullaev, R.M. Gafurova, U.A. Islamova, A.A. Anatova.....	12
INFECTIOUS DISEASES	
Modern clinical course of measles in vaccinated children and young adults O.V. Pervishko, V.N. Gorodin, V.N. Firsova, E.J. Bryksina, N.A. Firsov, E.N. Ponomareva.....	18
PEDIATRICS	
Psychosomatic determinants at the clinic of autonomic dysfunction in adolescent children L.K. Antonova, S. M. Kushnir.....	27
PSYCHIATRY AND NARCOLOGY	
Meta-analysis of schizophrenia morbidity in children and adolescents: conceptual and methodological aspects L.Zh. Attaeva, I.V. Makarov.....	33
SURGERY	
Systematics of options for coronary bypass surgery: a new approach O. A. Makhachev, M.N. Askadinov, G.M. Abusov, R.G. Ibragimov, Z.G. Dibirova, K.I. Abdulaev.....	40
Videolaparoscopic operations for acute rectal obstruction V.Z. Totikov, Z.V. Totikov, M.A. Abdurzakov, L.A. Ibragimov., E.A. Magomadov, I.T. Totikova, R.A. Khallaev.....	47
CASE STUDY	
Differential diagnosis of Kawasaki syndrome with pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 on the example of a clinical case S.M. Bezrodnova, I.G. Kuznetsova, T.G. Drepa, A.R. Dzeitova, F. U. Baichorova.....	52
Cold autoimmune hemolytic anemia (clinical case) D. A. Shikhnebiev, N.V. Bagomedova, R.Sh. Ragimova, R.M. Abukov, Z.Sh. Saruglanova, A.A. Tagirova.....	57
TO HELP A PRACTITIONER	
Modern algorithms for diagnosing tuberculosis: literature review V.Yu. Khanaliev, R.G. Suleymanova.....	62
LITERATURE REVIEW	
Remdesivir-induced bradycardia in patients with COVID-19 D.N. Abdulmanapova, M.R. Gaibulatov, M.R. Gaibulatov.....	68
The problems of comorbidity non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome L.A. Dudareva, A.V. Tkachev, A.M. Aslanov, V.A. Kosenko, E.N. Veselova, K.E. Mazovka, L.S. Mkrtychyan.....	75
JUBILEE	
To the 70-th anniversary of Professor A.M. Aliskandiev.....	81
To the 55-th anniversary of Professor A.E. Esedova.....	82
In memory of Professor A.-G.D. Aliev.....	83
INSTRUCTIONS FOR AUTHORS.....	85

УДК 616.98:578.834.1-06:616.12-008.331.1

Клинические и иммунологические особенности течения COVID-19 у пациентов с артериальной гипертензией**А.В. Мордык^{1,2}, Н.В. Багишева¹, М.В. Моисеева¹, Е.П. Антипова¹, В.В. Стрельцова¹, И.Г. Штейнборн¹**¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Омск;²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва**Резюме**

С целью изучения клинических и иммунологических особенностей течения COVID-19 у больных с артериальной гипертензией (АГ) в дебюте заболевания обследовано 74 пациента (медиана возраста 55 (45; 59) лет). Пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 48 человек с COVID-19 и АГ, во 2-ю группу – 26 человек с COVID-19 без АГ. Оценивались клинические и иммунологические параметры. Установлено, что триада симптомов (кашель, одышка и миалгия) у пациентов с COVID-19 и АГ определяет клиническую картину в дебюте заболевания с быстрой регрессией миалгии. Отмечалось одновременное повышение IgM, IgG к COVID-19 и IL-6 с преобладанием в группе COVID-19 и АГ. Формирование иммунного ответа в группе пациентов с COVID-19 и АГ в виде повышения IgM, IgG к COVID-19 и IL-6 позволяет рассматривать их в качестве прогностических маркеров у респондентов с коморбидной артериальной гипертензией с формированием индивидуализированных подходов к ведению данной категории пациентов.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2, COVID-19, артериальная гипертензия, клиника, иммунологические маркеры, дебют заболевания.

Clinical and immunological features of COVID-19 in patients with arterial hypertension**A.V. Mordyk^{1,2}, N.V. Bagisheva¹, M.V. Moiseeva¹, E.P. Antipova¹, V.V. Streltsova¹, I.G. Shteinborn¹**¹FSBEI HE “Omsk State Medical University” MH RF, Omsk;²FSBI “National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases” MH RF, Moscow**Summary**

In order to study the clinical and immunological features of the course of COVID-19 in patients with arterial hypertension (AH), 74 patients with COVID-19 (median age 55 (45; 59) years) were examined at the onset of the disease. The patients divided into 2 groups: group 1 included 48 people with COVID-19 and hypertension, group 2 included 26 people with COVID-19 without hypertension. Clinical and immunological parameters assessed. It has established that the triad of symptoms (cough, shortness of breath and myalgia) in patients with COVID-19 and hypertension determines the clinical picture at the onset of the disease with rapid regression of myalgia. There was a simultaneous increase in IgM, IgG to COVID-19 and IL-6 with a predominance in the COVID-19 and hypertension group. The formation of an immune response in the group of patients with COVID-19 and hypertension in the form of an increase in IgM, IgG to COVID-19 and IL-6 allows us to consider them as prognostic markers in respondents with comorbid arterial hypertension with the formation of individualized approaches to the management of this category of patients.

Keywords: new coronavirus infection SARS-CoV-2, COVID-19, arterial hypertension, clinical picture, immunological markers, disease onset.

Введение

Вспышка коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19), вызванная SARS-CoV-2 с тяжелым острым респираторным дистресс-синдромом, создала реальную проблему для здравоохранения во всем мире. Мужской пол, пожилой возраст и наличие хронических сопутствующих заболеваний были

описаны как наиболее значимые состояния, связанные с худшим прогнозом. Исследования свидетельствовали о том, что артериальная гипертония (АГ) может представлять собой фактор риска восприимчивости к инфекции SARS-CoV-2, утяжеляя течение COVID-19 и увеличивая смертность [1, 3, 8, 9, 15].

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) играет важную роль в патогенезе инфекции SARS-CoV-2. Физиологически ингибиторы АПФ преобразуют ангиотензин 2 в ангиотензин 1-7 и являются частью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ответственной за регуляцию артериального давления. Крупномасштабное исследование, проведенное в Италии, показало, что среди 110 593 госпитализированных пациентов с COVID-19 АГ

Для корреспонденции:

Багишева Наталья Викторовна – доктор медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 644099, г. Омск, ул. 16 Военный городок, д. 461, кв. 76.

E-mail: ppi100@mail.ru

Тел.: +7 923 6720020.

Статья поступила 14.01.2024 г., принята в печать 20.05.2024 г.

была наиболее распространенной сопутствующей патологией (25,3% всех госпитализаций) [2, 5, 11]. Это согласуется с предыдущими исследованиями, где было показано, что АГ является независимым фактором риска, значительно ухудшающим исход COVID-19 у госпитализированных пациентов [2, 11, 16, 19].

Взаимосвязь между АГ и COVID-19 может включать общие мишени и механизмы воспаления. Большое количество фактических данных подтверждает гипотезу о том, что гипертония связана с иммунной активацией и окислительным стрессом, заключающимся в выработке активных форм кислорода (АФК), повышенной активности NADPH-оксидаз, миграции клеток и адгезии к поверхности эндотелия [13].

Было показано, что как врожденные (т.е. макрофаги, микроглия, моноциты, дендритные клетки и клетки-супрессоры миелоидного происхождения), так и адаптивные иммунные клетки (CD8 + Т-клетки, CD4 + клетки [Th1, Th17 и Treg-клетки], Т-клетки и В-клетки) способствуют развитию АГ в контексте COVID-19, особенно через активацию секреции цитокинов (интерлейкина (IL)–6, IL-7, IL-17, интерферона (IFN)- гамма и фактора некроза опухоли (TNF)-альфа) [6, 7, 10, 17, 19]. Эти иммунные механизмы вносят значительный вклад в ускорение повреждения конечных органов. Нарушение иммунной регуляции, характеризующееся повышенными уровнями IL-2, IL-6, IL-7, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и ФНО-альфа, также было связано с тяжестью COVID-19 [6, 7, 12]. По данным литературы, отсутствие увеличения IL-6 ассоциируется с прогрессированием COVID-19, повышением риска летального исхода, что подтверждалось последующими результатами лабораторных исследований у умерших пациентов [14, 18]. В связи с чем пациенты с патологией сердечно-сосудистой системы, в частности с АГ, отнесены к группе риска тяжелого течения инфекции. Представляет интерес выяснение и обсуждение данных, касающихся прогностического значения клинических и иммунологических маркеров течения заболевания для своевременного рассмотрения персонализированных подходов к ведению данной категории пациентов.

Цель исследования: выявление клинических и иммунологических особенностей течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с артериальной гипертензией в дебюте заболевания.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включено 74 пациента с COVID-19, госпитализированных в ста-

ционар. Из них мужчин было 37 и женщин 37, медиана возраста составила 55 (45; 59) лет в целом. Сформированы 2 группы: 1 группа – 48 человек с COVID-19 и АГ, 2 группа – 26 человек с COVID-19 без АГ. Возраст пациентов в группе 1 составил 56 (52,5; 60) лет; у женщин – 58 (54; 61) лет; у мужчин – 56 (50; 58,5) лет. У пациентов группы 2 соответственно 45 (38; 52) лет; 48 (45; 57) лет у женщин и 39 (36; 45) лет у мужчин.

Все пациенты, включенные в исследование, были обследованы (с балльной оценкой клинического состояния) и получали терапию в соответствии с Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 17», утвержденными МЗ РФ 14.12.2022 г. Всем пациентам, включенным в исследование, была проведена оценка следующих клинических симптомов и показателей: головная боль, насморк, боль в горле, боль в животе, миалгии, кашель, слабость, зуд в глазах, одышка, ринорея, высыпания на коже, частота сердечных сокращений (ЧСС), частота дыхательных движений (ЧДД), сатурация кислорода (SpO₂), измерение уровня антител к COVID-19 (IgM ОЕ/мл, IgG ОЕ/мл) методом ИФА, IL-6 (пг/мл) с оценкой повышения данных маркеров в динамике. Проводился сравнительный анализ выраженности изменений в начале заболевания и на фоне лечения в динамике. Оценка клинических симптомов проводилась ежедневно в течение 7 дней (1 балл – наличие симптома, 0 баллов – нет симптома), иммунологические параметры исследовались трижды (исходно, на 3-5 день и на 8-10 день).

Статистическая обработка данных была проведена с использованием программы Statistica 10.0. Полученные данные, как правило, не соответствовали распределению Гаусса, в связи с чем использовались методы непараметрической статистики. Численные данные представлены через медиану и квартили Me (25%;75%). Статистическую значимость различий показателей в группах сравнения определяли с помощью непараметрических критериев (примененный критерий указан по ходу изложения материала). Для оценки динамики и статистической значимости изменений при наличии нескольких динамических измерений внутри группы использовался критерий Фридмана, который является непараметрическим аналогом дисперсионного анализа повторных измерений среди респондентов одной группы [4].

Результаты исследования и их обсуждение

У пациентов группы 1 статистически значимая динамика в течение первой недели была выявлена для таких симптомов, как кашель, одышка, миалгия, ЧСС, ЧДД (табл. 1 и 2).

Таблица 1

Клиническая картина, характеризующая состояние пациентов в группах сравнения

Симптом	Первая группа: Артериальная гипертензия и COVID-19 (n=48)			Вторая группа: COVID-19 (n=26)		
	Исходно, абс.число,	Через 7 дней, абс.число	Критерий Фридмана (χ^2 , df = 6, p)	Исходно, абс.число	Через 7 дней, абс.число	Критерий Фридмана (χ^2 , df = 6, p)
Кашель сухой сильный	44	16	$\chi^2 = 99,09$, df = 6, p = 0,0000	25	7	$\chi^2 = 70,99$, df = 6, p = 0,0000
Одышка	37	18	$\chi^2 = 62,39$, df = 6, p = 0,0000	14	5	$\chi^2 = 25,22$, df = 6, p = 0,0003
Миалгия	48	0	$\chi^2 = 224,96$, df = 6, p = 0,0000	24	0	$\chi^2 = 112,29$, df = 6, p = 0,0000

Как видно из табл. 1, для таких симптомов, как кашель, одышка и миалгия, получены статистически значимые показатели в динамике (ежедневно в течение 7 дней) по критерию Фридмана как у пациентов первой группы для кашля ($\chi^2 = 99,09$, df = 6, p = 0,000), одышки ($\chi^2 = 62,39$, df = 6, p = 0,000) и миалгии ($\chi^2 = 224,96$, df = 6, p = 0,000), так и для пациентов второй группы для кашля ($\chi^2 = 70,99$, df = 6, p = 0,000), одышки ($\chi^2 = 25,22$, df = 6, p = 0,000), миалгии ($\chi^2 = 112,29$, df = 6, p = 0,000).

В дебюте заболевания триада симптомов (кашель, одышка и миалгия) у пациентов с COVID-19 с сопутствующей АГ определяет клиническую картину, а при наличии миалгии – у 100% пациентов.

Другие клинические симптомы (назальные, фарингеальные, катаральные, кожные, гастроинтестинальные) не показали статистически значимой динамики.

В течение недели наблюдения отмечалась регрессия основных симптомов. Обращает на себя внимание быстрое исчезновение миалгии. К 7 дню пациенты обеих групп жалоб на миалгию не предъявляли.

Результаты оценки объективного состояния пациентов внутри групп в течение периода наблюдения отражены в таблице 2.

Таблица 2

Объективные данные пациентов в группах сравнения

Симптом	1 группа: Артериальная гипертензия и COVID-19 (n=48)			2 группа: COVID-19 (n=26)		
	Исходно, Ме (25P;75P)	Через 7 дней, Ме (25P;75P)	Критерий Фридмана (χ^2 , df = 6, p)	Исходно, Ме (25P;75P)	Через 7 дней, Ме (25P;75P)	Критерий Фридмана (χ^2 , df = 6, p)
ЧДД	19 (18;20)	18 (17;19)	$\chi^2 = 27,00$, df = 6, p = 0,0001	19 (18;19)	18 (17;19)	$\chi^2 = 19,73$, df = 6, p = 0,0031
ЧСС	93,0 (83,0;102,5)	77,0 (70,0;83,0)	$\chi^2 = 61,67$, df = 6, p = 0,0000	97,0 (86,0;102,0)	71,5 (69,0;79,0)	$\chi^2 = 61,12$, df = 6, p = 0,0000
SpO ₂	94,5 (91,5;97,0)	97,0 (96,0;98,0)	$\chi^2 = 66,95$, df = 6, p = 0,0000	96,0 (95,0;97,0)	97,0 (96,0;98,0)	$\chi^2 = 26,80$, df = 6, p = 0,0002

Из объективной симптоматики следует обращать внимание на ЧДД, ЧСС и SpO₂, показатели легко воспроизводимые, допустимые к ежедневной оценке, не требующие дополнительного оборудования. Показатели ЧДД оказались чувствительными к изменению состояния у пациентов как с COVID-19 и АГ, так и COVID-19 без АГ: статистически значимая

динамика ЧДД в течение 7 дней по критерию Фридмана в первой группе ($\chi^2 = 27,0$, df = 6, p = 0,000) и во 2 группе ($\chi^2 = 19,73$, df = 6, p = 0,000) соответственно.

В группе пациентов с COVID-19 и АГ в отличие от группы COVID-19 без АГ исходно было больше пациентов, которые предъявляли жалобы на миалгию и одышку (табл. 3).

Таблица 3

Межгрупповые различия в клинической картине заболевания исходно (1-й день наблюдения)

Симптом	Артериальная гипертензия и COVID-19 (n=48), абс. (%)	COVID-19 (n=26), абс. (%)	p (по критерию Манна-Уитни)
Кашель сухой сильный	44 (91±4,0)	25 (96,2±3,8)	p=0,377
Одышка	37(77,1±6,1)	14 (53,8±9,8)	p=0,04
Миалгия	48(100±0,0)	24(92,3±5,2)	p=0,05

На фоне лечения в обеих группах через 7 дней удалось достичь полного купирования миалгии у

всех пациентов и уменьшения количества лиц с жалобами на кашель и одышку (табл. 4).

Таблица 4

**Межгрупповые различия в клинической картине заболевания на фоне терапии
(7-й день наблюдения)**

Симптом	Артериальная гипертензия и COVID-19 (n=48), абс. (%)	COVID-19 (n=26), абс. (%)	p (по критерию Манна-Уитни)
Кашель сухой сильный	16(33,3±6,8)	7 (26,9±8,7)	p=0,001
Одышка	18(37,5±7,0)	5(19,2±7,7)	p=0,029

По выраженности кашля (при балльной оценке: 0 – слабый, 1 – сильный) выявлены различия между мужчинами и женщинами: мужчин беспокоит сильный кашель (при субъективной оценке) в сравнении с женщинами (p=0,048 по критерию Манна-Уитни).

Через 7 дней лечения статистически значимые различия получены для кашля и одышки. В группе COVID-19 без АГ удалось купировать эти симптомы

у большего количества пациентов, в отличие от группы COVID-19 с АГ. У пациентов с АГ уже на момент включения в исследование отмечались более высокие цифры артериального давления в сравнении с пациентами без АГ, что, вероятно, является результатом повреждающего действия коронавируса на эндотелий сосудов и способствует усугублению соматической патологии (АГ) (таблица 5).

Таблица 5

**Результаты объективного обследования пациентов
в группах наблюдения исходно (1-й день наблюдения)**

Симптом	Артериальная гипертензия и COVID-19 (n=48) Me (25P;75P)	COVID-19 (n=26) Me (25P;75P)	p (по критерию Манна-Уитни)
ЧДД	19 (18;20)	19 (18;19)	p=0,398
ЧСС	93,0 (83,0;102,5)	97,0 (86,0;102,0)	p=0,552
SpO2	94,5 (91,5;97,0)	96,0 (95,0;97,0)	p=0,049
САД	130 (120;140)	120 (110;130)	p=0,002
ДАД	80 (80;90)	70 (70;80)	p=0,00

Получены статистически значимые различия между группами наблюдения по критериям САД, ДАД, SpO2. Пациенты с АГ при присоединении коронавирусной инфекции имели цифры САД и ДАД на 10 мм рт. ст. выше, чем у группы без АГ. Нельзя исключить протеолитические свойства вируса

SARS-CoV-2 на деятельность сопряженных рецепторов с последующим снижением антигипертензивного эффекта лекарственных средств у респондентов с АГ. Процент сатурации кислорода был ниже в группе с АГ, что также связано с эндотелиальной дисфункцией (табл. 6).

Таблица 6

**Результаты объективного обследования пациентов
в группах наблюдения на фоне динамического наблюдения (7-й день)**

Симптом	Артериальная гипертензия и COVID-19 (n=48) Me (25P;75P)	COVID-19 (n=26) Me (25P;75P)	p (по критерию Манна-Уитни)
ЧСС	19 (18;20)	19 (18;19)	p=0,210
ЧДД	93,0 (83,0;102,5)	97,0 (86,0;102,0)	p=0,174
SpO2	94,5 (91,5;97,0)	96,0 (95,0;97,0)	p=0,852
САД	120 (120;125)	120 (120;120)	p=0,422
ДАД	80 (80;85)	80 (80;85)	p=0,783

На фоне лечения достигнута нормализация основных показателей жизнеобеспечения пациентов (ЧДД, ЧСС, САД, ДАД, SpO2), без статистически значимых различий. Из иммунологических маркеров, доступных к обследованию в условиях ковидного госпиталя, для анализа нами были взяты антитела к COVID-19: IgM, IgG, а также IL-6, так как значимые изменения, позволяющие оценить состояние пациента в дебюте заболевания, получены именно для IgM и IgG к COVID-19, а также для IL-6.

У пациентов с COVID-19 при наличии АГ в динамике показатели IgM к COVID-19 претерпевали следующие изменения: на момент начала лечения 1,49 (0,6; 7,65) ОЕ/мл, через 3-5 дней (2-е измерение) 9,5 (3,84;19,37) ОЕ/мл и через 8-10 дней (3-е измерение) 13,47 (5,9; 23) ОЕ/мл ($\chi^2 = 22,541$, $df = 2$, $p = 0,00001$). У пациентов с COVID-19 без АГ в динамике

показатели Ig M к COVID-19 на момент начала лечения составили 1,64 (0,29; 10,1) ОЕ/мл, через 3-5 дней (2-е измерение) 10,18 (2; 14,95) ОЕ/мл и через 8-10 дней (3-е измерение) 14,1 (10,97; 24,1) ОЕ/мл ($\chi^2 = 26,97$, $df = 2$, $p = 0,0000$).

У пациентов с COVID-19 при наличии АГ в динамике показатели IgG к COVID-19 на момент начала лечения составили 0,28 (0,12; 1,33) ОЕ/мл, через 3-5 дней (2-е измерение) 2,84 (1,94; 4,57) ОЕ/мл и через 8-10 дней (3-е измерение) 5,74 (3,9; 6,7) ОЕ/мл ($\chi^2 = 41,48$, $df = 2$, $p = 0,00$). У пациентов с COVID-19 без АГ в динамике показатели IgG к COVID-19 на момент начала лечения составили 0,19 (0,07; 2,76) ОЕ/мл, через 3-5 дней (2-е измерение) 2,38 (1,73; 4,75) ОЕ/мл и через 8-10 дней (3-е измерение) 5,94 (4,7; 6,72) ОЕ/мл ($\chi^2 = 42,25$, $df = 2$, $p = 0,0000$).

У пациентов с COVID-19 при наличии АГ в динамике показатели IL-6 на момент начала лечения составили 16,57 (4,05; 36,8) пг/мл, через 3-5 дней (2-е измерение) 10,91 (3,64; 35,38) пг/мл и через 8-10 дней (3-е измерение) 1,83 (1,5; 6,8) пг/мл ($\chi^2 = 15,27$, $df = 2$, $p = 0,0003$). При отсутствии сопутствующей патологии у пациентов с COVID-19 в динамике показатели IL-6 на момент начала лечения составили 15,33 (6,13; 31,19) пг/мл, через 3-5 дней (2-е измерение) 8,46 (2,4; 28,83) и через 8-10 дней (3-е измерение) 1,78 (1,5; 4,32) ($\chi^2 = 13,35$, $df = 2$, $p = 0,0013$). У пациентов с COVID-19 без АГ отмечено менее выраженное повышение IL-6 с меньшей динамикой в течение наблюдения, в отличие от группы COVID-19 и АГ. Динамика изменения содержания провоспалительных цитокинов у пациентов обеих групп доказывает пролонгированный характер провоспалительного иммунного ответа. Ряд исследователей указывают на значимость изменений иммунорегуляторных пептидов (в частности, IL-6) у больных с коронавирусной инфекцией и коморбидной патологией в аспекте прогрессирования сопутствующих заболеваний в дальнейшем [16].

При межгрупповом сравнении показателей IgM, IgG к COVID-19, IL-6 у пациентов только с COVID-19 (без сопутствующих заболеваний) с пациентами, у которых COVID-19 сочетался с АГ, статистически значимые различия не были получены. Уровни данных маркеров в обеих группах были высокими, с некоторым преобладанием в группе COVID-19 и АГ (без статистически значимых различий).

Таким образом, дебют COVID-19 у пациентов с АГ сопровождался сильным кашлем, одышкой и миалгией. На фоне лечения отмечалось полное купирование миалгии в обеих группах, при минимизации количества пациентов с одышкой ($U=1,39$; $p=0,029$) и кашлем ($U=3,26$; $p=0,001$). За счет воздействия вируса на эндотелий сосудов у пациентов с АГ исходно зарегистрированы более высокие цифры АД, наблюдалось повышение АД на 10 мм рт. ст. в сравнении с группой без АГ.

Независимо от наличия или отсутствия сопутствующей соматической патологии (АГ) наблюдалось повышение IgM, IgG к COVID-19 и IL-6. У пациентов с COVID-19 без АГ отмечается выраженная динамика внутри группы по уровню повышения IgM и IgG к 5-7 и 8-10 дням заболевания в абсолютных цифрах.

Заключение

Таким образом, развитие COVID-19 вне зависимости от наличия АГ у пациентов сопровождается наличием триады признаков: кашель, одышка и миалгия, с регрессией симптомов в обратной последовательности, первой исчезает миалгия к 7 дню терапии. Формирование иммунного ответа сопровождалось выработкой IgM, IgG к COVID-19 и IL-6 (антитела определялись уже в первый день госпитализации) с тенденцией к нарастанию их уровня за время наблюдения (к 3-5 и 8-10 дням заболевания). На

фоне лечения у пациентов с COVID-19 вне зависимости от АГ наблюдалась нормализация уровня провоспалительных цитокинов.

Клинические особенности течения коронавирусной инфекции, в частности кашель, одышка, миалгия, у пациентов с артериальной гипертензией в дебюте заболевания актуализируют связь с иммунологическими показателями, таким как IL-6, участвующим в развитии мышечных болей, протеолизе мышечных волокон и снижении синтеза белка.

Понимание цитокин-опосредованных механизмов влияния COVID-19 на эндотелий в качестве прогностических маркеров у респондентов с коморбидной АГ может быть использовано при дальнейшем изучении для разработки индивидуализированных терапевтических подходов ведения данной категории пациентов в острый период COVID-19.

Литература

1. Абдулманапова Д. Н., Чамсутдинов Н. У. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): нерешённые вопросы диагностики и лечения. Махачкала, 2021. 100 с.
2. Антипова Е. П., Моисеева М. В., Багишева Н. В., Мордык А. В., Джусоева Е. Г., Стрельцова В. В. COVID-19 в когорте пациентов с артериальной гипертензией: роль рецепторов ангиотензинпревращающего фермента // Забайкальский медицинский вестник. 2023. № 1. С. 104-112.
3. Городин В. Н., Быстров А. О., Мойсова Д. Л., Панченко Д. И. Поражение сердечно-сосудистой системы у больных новой коронавирусной инфекцией // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2021. № 3 (40). С. 72-84.
4. Гржибовский А. М., Иванов С. В., Горбатова М. А. Сравнение количественных данных трех и более парных выборок с использованием программного обеспечения STATISTICA и SPSS: параметрические и непараметрические критерии // Наука и образование в здравоохранении. 2016. № 5. С. 5-29.
5. Моисеева М. В., Багишева Н. В., Мордык А. В., Джусоева Е. Г., Антипова Е. П., Марченко Е. Д. Что известно о влиянии артериальной гипертензии на течение COVID-19 // Клинический разбор в общей медицине. 2022. № 5. С. 6-9.
6. Мордык А. В., Багишева Н. В., Моисеева М. В., Антипова Е. П., Стрельцова В. В. Иммунологические и биохимические маркеры неблагоприятного исхода заболевания при COVID-19 и артериальной гипертензии // Российский иммунологический журнал. 2023. №4 (26). С. 599-602.
7. Насонов Е. Л. Иммунопатология и иммунофармакотерапия коронавирусной болезни 2019. (COVID-19): фокус на интерлейкин 6 // Научно-практическая ревматология. 2020. Т. 58, № 3. С. 245-261.
8. Чамсутдинов Н. У., Абдулманапова Д.Н. Тактика лечения пациентов новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): нерешенные проблемы пульмонологии // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2021. № 3 (40). С. 42-54.
9. Iaccarino G. Age and multimorbidity predict death among COVID-19 patients: results of the SARS-RAS study of the Italian Society of Hypertension // Hypertension. 2020. № 2 (76). P. 366-372.
10. Itani H.A. Activation of human T cells in hypertension: studies of humanized mice and hypertensive humans // Hypertension. 2016. № 1 (68). P. 123-132.

11. Mauer N. The First 110,593 COVID-19 Patients Hospitalised in Lombardy: A Regionwide Analysis of Case Characteristics, Risk Factors and Clinical Outcomes // International journal of public health. 2022. № 67. P. 1604427.
12. Mehta P., McAuley D. F., Brown M. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression // Lancet. 2020. V. 395 (10229). P. 1033-1034.
13. Patrick D. M., Van Beusecum J. P., Kirabo A. The role of inflammation in hypertension: novel concepts // Current opinion in physiology. 2021. № 19. P. 92-98.
14. Ruan Q., Yang K., Wang W. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China // Intensive Care Med. 2020. URL: https://www.researchgate.net/publication/339661963_Clinical_predictors_of_mortality_due_to_COVID-19_based_on_an_analysis_of_data_of_150_patients_from_Wuhan_China (date of the application – 26.03.2024).
15. Semenzato L. Chronic diseases, health conditions and risk of COVID-19-related hospitalization and in-hospital mortality during the first wave of the epidemic in France: a cohort study of 66 million people // The Lancet Regional Health–Europe. 2021. V. 8, № 7. P.100158.
16. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management // Heart Rhythm. 2020. V. 17, N 9. P. 1463–71.
17. Youn J. Clmmunosenescent CD8+ T cells and CXC chemokine receptor type 3 chemokines are increased in human hypertension // Hypertension. 2013. № 1 (62). P. 126-133.14.
18. Wu C., Chen X., Cai Y. 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. P.1-10.
19. Zuin M. Arterial hypertension and risk of death in patients with COVID-19 infection: systematic review and meta-analysis //Journal of Infection. 2020. №. 1(81). P. e84-e86.
7. Nasonov E.L. Immunopathology and immunopharmacotherapy of coronavirus disease 2019. (COVID-19): focus on interleukin 6. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya, 2020.№. 3 (58). S. 245-261.
8. Chamsutdinov N.U., Abdulmanapova D.N. Taktika lecheniya patsiyentov novoy koronavirusnoy infektsiyey (COVID-19): nereshennyye problemy pul'monologii [Tactics for treating patients with new coronavirus infection (COVID-19): unresolved problems of pulmonology] // Vestnik Dagestanskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii. 2021. № 3 (40). S. 42-54.
9. Iaccarino G. Age and multimorbidity predict death among COVID-19 patients: results of the SARS-RAS study of the Italian Society of Hypertension // Hypertension. 2020. №. 2 (76). P. 366-372.
10. Itani H.A. Activation of human T cells in hypertension: studies of humanized mice and hypertensive humans // Hypertension. 2016. № 1 (68). P. 123-132.
11. Mauer N. The First 110,593 COVID-19 Patients Hospitalised in Lombardy: A Regionwide Analysis of Case Characteristics, Risk Factors and Clinical Outcomes // International journal of public health. 2022. № 67. P. 1604427.
12. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression // Lancet. 2020. Vol. 395 (10229). P.1033-1034.
13. Patrick D. M., Van Beusecum J. P., Kirabo A. The role of inflammation in hypertension: novel concepts // Current opinion in physiology. 2021. № 19. P. 92-98.
14. Ruan Q., Yang K., Wang W. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China // Intensive Care Med. 2020. URL: https://www.researchgate.net/publication/339661963_Clinical_predictors_of_mortality_due_to_COVID-19_based_on_an_analysis_of_data_of_150_patients_from_Wuhan_China (date of the application – 26.03.2024).
15. Semenzato L. Chronic diseases, health conditions and risk of COVID-19-related hospitalization and in-hospital mortality during the first wave of the epidemic in France: a cohort study of 66 million people // The Lancet Regional Health–Europe. 2021. Vol.8. № 7. P.100158.
16. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management // Heart Rhythm. 2020. Vol.17, N9. P.1463–71.
17. Youn J. Clmmunosenescent CD8+ T cells and CXC chemokine receptor type 3 chemokines are increased in human hypertension // Hypertension. 2013. № 1 (62). P. 126-133.14.
18. Wu C, Chen X, Cai Y, 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 Mar:1-10.
19. Zuin M. Arterial hypertension and risk of death in patients with COVID-19 infection: systematic review and meta-analysis //Journal of Infection. 2020. №. 1 (81). P. e84-e86.

References

1. Abdulmanapova D.N., Chamsutdinov N.U. Novaya koronavirusnaya infektsiya (COVID-19): nereshonnyye voprosy diagnostiki i lecheniya [New coronavirus infection (COVID-19): unresolved issues of diagnosis and treatment]. Makhachkala, 2021.100 s.
2. Antipova E.P., Moiseeva M.V., Bagisheva N.V., Mordyk A.V., Dzhusoeva E.G., Strel'tsova V.V. COVID-19 in a cohort of patients with arterial hypertension: the role of angiotensin-converting enzyme receptors. Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik, 2023.№. 1. S. 104-112.
3. Gorodin V.N., Bystrov A.O., Moysova D.L., Panchenko D.I. Porazheniye serdechno-sosudistoy sistemy u bol'nykh novoy koronavirusnoy infektsiyey [Damage to the cardiovascular system in patients with new coronavirus infection] // Vestnik Dagestanskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii. 2021. № 3 (40). S. 72-84.
4. Grzhibovskii A.M., Ivanov S.V., Gorbatoва M.A. Svravnenie kolichestvennykh dannykh trekh i bolee parnykh vyborok s ispol'zovaniem programmnogo obespecheniya STATISTICA i SPSS: parametricheskie i neparametricheskie kriterii // Nauka i obrazovanie v zdavoohranenii. 2016. №5. S. 5-29.
5. Moiseeva M.V., Bagisheva N.V., Mordyk A.V., Dzhusoeva E.G., Antipova E.P., Marchenko E.D. What is known about the effect of arterial hypertension on the course of COVID-19. Klinicheskiy razbor v obshchey meditsine, 2022, no. 5, pp. 6-9.
6. Mordyk A.V., Bagisheva N.V., Moiseeva M.V., Antipova E.P., Strel'tsova V.V. Immunological and biochemical

Сведения о соавторах:

Мордык Анна Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ, про-

фессор центра образования «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва.
Адрес: 644099, г.Омск, ул. Ленина, 12.
E-mail: amordik@mail.ru.
Тел.: +7 906 2353855.

Моисеева Марина Викторовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ.
Адрес: 644099, г.Омск, ул. Ленина, 12.
E-mail: lisnyak80@mail.ru.
Тел.: +7 913 6074342.

Антипова Екатерина Петровна – ассистент кафедры фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 644099, г.Омск, ул. Ленина, 12.
E-mail: eantipova74@mail.ru.
Тел.: +7 913 6851265.

Стрельцова Виктория Витальевна – врач-терапевт, Полтавская центральная районная больница.
Адрес: 646740, Омская область, поселок Полтавка, ул. Ленина, 1.
E-mail: vstr11611@gmail.com.
Тел.: +7 913 1529013.

Штейнборг Иван Геннадьевич – профессор кафедры судебной медицины и правоведения ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ.
Адрес: 644099, г.Омск, ул. Ленина, 12.
E-mail: phtysiatria-omsk@mail.ru.
Тел.: +7 3812 957008.

УДК 616.127-005.8-089

Связь ранней выписки пациентов из больницы после чрескожной коронарной ангиопластики со сроками развития рестенозов**Р.Г. Хабчабов, Э.Р. Махмудова, А.А. Абдуллаев, Р.М. Гафурова, У.А. Исламова, А.А. Анатова**

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

Резюме

Изучалась связь ранней выписки пациентов из стационара после чрескожной коронарной ангиопластики со сроками развития рестенозов. Изучены архивные истории 237 пациентов: 168 (70,9%) мужчин и 69 (29,1%) женщин, находившихся на лечении в Республиканской клинической больнице скорой медицинской помощи г. Махачкалы в 2020 – 2023 гг. Проведение повторной чрескожной коронарной ангиопластики выявило рестеноз у 121 (51,1%) пациента и прогрессирование коронарного атеросклероза новых коронарных артерий у 116 (48,9%) пациентов. Показатели госпитальной смертности незначительно были выше при повторном поступлении в стационар в обеих группах, и они не ассоциировались с ранней или поздней выпиской. Соотношения первичного и повторного поступления составили 2,9 к 3,8 и 4,8 к 4,5 ($p=0,01$ и $p=0,04$) соответственно. Исследование показало, что ранняя выписка из стационара после стентирования в сопоставлении с поздней выпиской не влияет на развитие скорого неблагоприятного сердечно-сосудистого события у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова: коронарное стентирование, стент, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика.

Relationship between early discharge of patients from the hospital after percutaneous coronary angioplasty and the timing of the development of restenosis**R.G. Khabchabov, E.R. Makhmudova, A.A. Abdullaev, R.M. Gafurova, U.A. Islamova, A.A. Anatova**

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

Summary

The relationship between early discharge of patients from the hospital after percutaneous coronary angioplasty and the timing of the development of restenosis studied. The archival histories of 237 patients studied: 168 (70.9%) men and 69 (29.1%) women who treated at the Republican Clinical Emergency Hospital in Makhachkala in 2020 - 2023. Repeated percutaneous coronary angioplasty revealed restenosis in 121 (51.1%) patients and progression of coronary atherosclerosis of new coronary arteries in 116 (48.9%) patients. In-hospital mortality rates were not significantly higher with hospital readmission in both groups, and they were not associated with early or late discharge. The ratio of initial and re-admission was 2.9 to 3.8 and 4.8 to 4.5 ($p=0.01$ and $p=0.04$), respectively. The study showed that early discharge from the hospital after stenting, compared with late discharge, does not affect the development of an immediate adverse cardiovascular event in patients with coronary artery disease.

Keywords: coronary stenting, stent, percutaneous transluminal coronary angioplasty.

Введение

Чрескожная коронарная ангиопластика (ЧКА) в настоящее время является наиболее широко применяемым методом лечения ишемической болезни сердца (ИБС). Подавляющее большинство больных, которые перенесли данную процедуру, не имеют никаких осложнений в течение десятилетий и проживают счастливую жизнь с вживленным стентом, но у части больных выявляются осложнения в различные сроки, и им проводится повторное стентирование [12].

В сосуде стент начинает зарастать эндотелиальными клетками через 6-8 дней после операции и становится единым целым с артериальной стенкой,

а сам процесс эндотелизации стента занимает от 3 до 6 месяцев. В этот период пациенты, могут рассматриваться как «уязвимые» в плане сочетания ряда рисков: тромбоз стента, развитие рестеноза и прогрессирование коронарного атеросклероза [2]. Соблюдение рекомендаций пациентом, перенесшим коронарное событие, позволяет существенно снизить последующие риски [11].

Несмотря на существующие современные методы лечения, показатели смертности и частоты возникновения кардиоваскулярных осложнений остаются очень высокими, и проблема рестеноза стентированного артериального сегмента не теряет своей актуальности и в настоящее время. Повторное сужение сосуда в стентированном сегменте (рестеноз) и прогрессирование атеросклероза в сегментах, не подвергавшихся эндоваскулярному лечению, являются основными причинами рецидива стенокардии и внезапной сердечной смерти (ВСС) [7]. Как известно, более чем в 80% случаев причиной внезапных летальных исходов является коронарная патология, и чаще всего это острый инфаркт миокарда (ОИМ). Причем госпитальная смертность от ОИМ составляет 6–8% [4].

Для корреспонденции:

Хабчабов Рустам Газимагомедович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры поликлинической терапии, кардиологии и общей врачебной практики ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

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

E-mail: rustam033@gmail.com

Тел.: 89634136720

Статья поступила 28.11.2023 г., принята в печать 20.05.2024 г.

Проведенный в США анализ историй болезни двух миллионов пациентов, которым выполнялось стентирование коронарных артерий, показал, что около 0,5% пациентов после стентирования отказались от дальнейшей медицинской помощи и были выписаны по собственному желанию. В дальнейшем они составляли группу особого риска: если обычно повторная госпитализация с инфарктом миокарда нужна каждому пятому пациенту, то после досрочной выписки этот показатель был в два раза выше (19,5% и 39,4%, $p=0,001$). Кроме того, эти инфаркты в два раза чаще были смертельными (2,4% и 5,0%, $p=0,001$). Авторы предполагают, что полученные результаты – «лишь верхушка айсберга», так как анализировались только данные повторной госпитализации. Вероятно, многие больные впоследствии не обращались за медицинской помощью и не попадали в поле зрения исследователей. Именно досрочная выписка являлась главной причиной, по которой пациенты повторно попадали в больницы в течение первого месяца после стентирования. Риск повторной незапланированной госпитализации больше всего связан именно с отказами от лечения (ОР 1,89; 95% доверительный интервал 1,71-2,08). Средняя стоимость лечения у таких пациентов также была значительно выше и составила 13718\$, при том, что обычная стоимость лечения составляет 11380\$ ($p=0,001$) [5].

В России выписка из стационара после ЧКА должна происходить на 7-8 сутки и на 9-10 сутки после процедуры, выполненной в неотложном порядке. Минимум неделю нужно, чтобы стент «прижился» в сосуде сердца и пациент мог без осложнений выписаться домой под наблюдение кардиолога. Все это время пациент должен соблюдать постельный режим большую часть дня [14]. По другим источникам, пациент после стентирования, обычно находится в стационаре около 2-5 дней, большую часть этого времени соблюдать постельный режим

[13]. Небольшая часть пациентов, выписывается из частных клиник в день поступления или на следующий день после проведенной операции. Скорее всего, выписка больного из стационара определяется состоянием пациента и клиническими данными [9].

Из вышеописанного становится понятно, что не существует единых сроков для выписки пациента из стационара после проведенной ЧКА. Также остается недостаточно ясным, оказывает ли ранняя выписка влияние на ближайшие неблагоприятные исходы.

Цель исследования: сравнить сроки выписки из стационара после первичного стентирования со сроками повторного поступления из-за обострения ишемической болезни сердца.

Материал и методы

В ретроспективном исследовании проанализированы архивные истории болезней за 2020 – 2023 гг. у 237 пациентов, повторно поступивших (по обращаемости) в стационар в течение 2 лет после ЧКА по поводу ИБС в связи с обострением болезни. Из них 168 (70,9%) мужчин и 69 (29,1%) женщин. Всем пациентам на базе отделения неинвазивной хирургии РКБ СМП проведена повторная ЧКА.

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от срока выписки из стационара после первичного коронарного стентирования. В 1-ю группу вошли 104 пациента, срок выписки из стационара у них составил от 2 до 5 дней, во 2-ю группу вошли 133 пациента, срок выписки из стационара у которых составил от 6 до 9 дней.

Количество первично установленных стентов у пациентов обеих групп было следующим: один или два стента у 165 пациентов, три и более стента у 72 пациентов. В таблице 1 представлена клиническая характеристика пациентов в группах сравнения.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	1-я группа (n=104)	2-я группа (n=133)	p
Возраст, годы (M±SD)	56,1±7	59±6,6	0,02
Мужской пол, n (%)	73 (70,2)	95 (71,4)	0,03
Женский пол, n (%)	31 (29,8)	38 (28,6)	0,03
Артериальная гипертония, n (%)	36 (34,6)	47 (35,3)	0,03
Сахарный диабет, n (%)	10 (9,6)	15 (11,3)	0,16
Фибрилляция предсердий, n (%)	6 (5,8)	10 (7,5)	0,01
ОНМК в анамнезе, n (%)	3 (2,9)	6 (4,5)	0,02
Фракция выброса ЛЖ, (M±SD)	52,5 ± 4,1	49,5 ± 3,9	0,07
ИМТ, кг/м ²	25,3±3,5	26,9±4,7	0,08
Первично установленные стенты.			
1 стент, n (%)	18 (17,3)	22 (16,6)	0,02
2 стента, n (%)	54 (51,9)	71 (53,4)	0,03
3 и более стента, n (%)	32 (30,8)	40 (30,0)	0,13

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ЛЖ – левый желудочек.

Стандартное общеклиническое обследование проводилось всем пациентам: сбор жалоб и анамнеза, физикальные и инструментальные методы обследования, общий и биохимический ана-

лизы крови, электрокардиографическое (ЭКГ) обследование, эхокардиография. Селективная ЧКА проводилась лучевым доступом с контрастированием левой коронарной артерии (ЛКА) не менее чем в 4 проекциях, правой коронарной артерии (РКА) –

не менее чем в 2 ортогональных проекциях с установкой стентов.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием Statistica 7.0. Полученные результаты представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Качественные данные – через относительное долевое выражение числа в %. Статистическая значимость различия данных между группами оценивалась t -критерием Стьюдента, непараметрическим критерием Хи-квадрат. Критическим считался уровень статистической значимости различия $p=0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Прогрессирование атеросклеротического поражения КА является главной причиной повторных госпитализаций пациентов с ИБС. Поэтому мы провели анализ липидного обмена, сравнив данные первичного и повторного поступления в стационар (табл. 2).

Таблица 2

Показатели липидного обмена при первичном и повторном поступлении в стационар

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
<i>при первичном поступлении</i>			
Общий ХС, ммоль/л	5,0 ± 5,6	5,2 ± 3,3	0,03
Триглицериды, ммоль/л	2,1 ± 4,1	2,3 ± 3,7	0,06
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3 ± 3,4	1,2 ± 2,8	0,03
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,7 ± 1,3	2,4 ± 2,9	0,04
<i>при повторном поступлении</i>			
Общий ХС, ммоль/л	5,3 ± 4,2	5,4 ± 2,1	0,02
Триглицериды, ммоль/л	2,3 ± 3,1	2,4 ± 2,2	0,02
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3 ± 0,3	1,2 ± 1,4	0,03
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,1 ± 1,2	2,8 ± 2,7	0,08

В обеих группах первоначально наблюдались порогочно высокие показатели общего холестерина (ХС). Так, изначальные параметры общего ХС в 1-й группе составляли $5 \pm 5,6$, во 2-й группе $5,2 \pm 3,3$ ($p=0,03$), при повторном обращении показатели выросли в обеих группах, а в 1-й группе приблизились к значениям 2-й группы: $5,3 \pm 4,2$ против $5,4 \pm 2,1$ ($p=0,02$). В обеих группах отмечался и рост триглицеридов, в соотношении $2,3 \pm 3,1$ против $2,4 \pm 2,2$ ($p=0,02$), и незначительный рост ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) ($p=0,03$). Также в обеих группах наблюдался рост ХС липопротеинов низкой плотности, в 1-й группе $3,1 \pm 1,2$, во 2-й – $2,8 \pm 2,7$ ($p=0,08$).

Анализ данных повторного поступления на ЧКА выявил различия в поражении коронарного русла. Так, показатель атеросклеротического стеноза одной коронарной артерии (КА) в обеих группах имел относительно схожие результаты – 13,5% против 15,8% ($p=0,06$), а поражение двух сосудов, преобладало во 2-й группе – 29,3% против 17,3% ($p=0,03$). Многососудистое поражение новых КА тоже чаще наблюдалось у пациентов 2-й группы (8,7% против 11,3%, $p=0,17$). В таблице 3 приведена характеристика повторных поражений коронарного русла.

Таблица 3

Показатели поражений коронарных артерий при повторном поступлении в стационар

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
<i>Атеросклеротический стеноз новых участков КА, n (%)</i>			
Поражение одного участка КА, n (%)	14 (13,5)	21 (15,8)	0,06
Поражение двух участков КА, n (%)	18 (17,3)	39 (29,3)	0,03
Поражение трех и более участков КА, n (%)	9 (8,7)	15 (11,3)	0,17
<i>Рестеноз стентированного сегмента, n (%)</i>			
Поражение одного стента КА, n (%)	21 (20,2)	13 (9,8)	0,19
Поражение двух стентов КА, n (%)	29 (27,9)	28 (21,1)	0,16
Поражение трех и более стентов КА, n (%)	13 (12,5)	17 (12,8)	0,04
<i>Локализация атеросклеротической бляшки</i>			
Преимущественное поражение левой КА, n (%)	77 (68,3)	98 (73,7)	0,01
Преимущественное поражение правой КА, n (%)	27 (26,0)	35 (26,3)	0,04

Частота рестеноза одной КА преобладала в 1-й группе (20,2% и 9,8% соответственно, $p=0,19$), а трех и более артерий – 12,5% и 12,8% ($p=0,04$). Рестеноз двух КА, незначительно преобладал в 1-й группе – 27,9% против 21,1% во 2-й, но носил статистически не значимые значения ($p=0,16$).

Анализ первичной выписки после ЧКА и повторной ранней госпитализации выявил различия в

обострении ИБС. Из таблицы 4 можно отметить, что соотношение сроков выписки с 2 по 5 день и с 6 по 9 день в обеих группах имело следующие результаты – 97,1% против 96,2 ($p=0,01$). Соответственно повторное поступление в стационар чаще наблюдалось у пациентов 1-й группы – $10,6 \pm 6,0$ против $17,3 \pm 7,4$ мес. ($p=0,05$).

Показатели основного диагноза ИБС в соотношении первичной и повторной госпитализации говорили о том, что до поступления в стационар пациенты не понимали происхождения болей или неприятных ощущений в сердце. Большее количество пациентов поступало первично в стационар с прогрессирующей стенокардией, соотношение 1-й группы ко 2-й составило 42,3 и 39,1 соответственно ($p=0,05$). Повторное поступление в стационар чаще происходило у пациентов с ИБС СН III-IV ФК – 35,6 к 33,7 ($p=0,01$). Соответственно снизилось количество пациентов, которые поступали в стационар с ОИМ,

первичное соотношение 1-й группы ко 2-й – 15,4 и 16,5 соответственно, повторное – 8,7 к 10,5 ($p=0,03$ и $p=0,14$).

Показатели госпитальной смертности незначительно были выше при повторном поступлении в стационар в обеих группах, и они не ассоциировались с ранней или поздней выпиской, соотношение первичного и повторного поступления составило – 2,9 к 3,8 и 4,8 к 4,5 ($p=0,01$ и $p=0,04$) (табл. 4).

Таблица 4

Ишемические показатели при первичной и повторной госпитализации

Показатель	1-я группа (n=104)	2-я группа (n=133)	p
Первичная выписка с 2 по 5 день / с 6 по 9 день, n (%)	104 (43,9)	133 (56,1)	0,01
Повторное поступление в стационар, мес., (M±SD)	10,6 ± 6,0	17,3 ± 7,4	0,05
Характеристика основного диагноза			
Первичное поступление, ИБС СН I-II ф.к., n (%)	14 (13,5)	20 (15,0)	0,05
Повторное поступление, ИБС СН I-II ф.к., n (%)	19 (18,3)	25 (18,8)	0,04
Первичное поступление, ИБС СН III-IV ф.к., n (%)	27 (26,0)	34 (25,6)	0,06
Повторное поступление, ИБС СН III-IV ф.к., n (%)	37 (35,6)	48 (33,7)	0,01
Первичное поступление, ИБС ПС, n (%)	44 (42,3)	52 (39,1)	0,05
Повторное поступление, ИБС ПС, n (%)	28 (26,9)	35 (26,3)	0,06
Первичное поступление, ИБС ОИМ, n (%)	16 (15,4)	22 (16,5)	0,03
Повторное поступление, ИБС ОИМ, n (%)	9 (8,7)	14 (10,5)	0,14
Первичное поступление, ИБС ОИМ + ГС, n (%)	3 (2,9)	5 (3,8)	0,01
Повторное поступление, ИБС ОИМ + ГС, n (%)	5 (4,8)	6 (4,5)	0,04

Примечание: СН – стенокардия напряжения, ПС – прогрессирующая стенокардия, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ГС – госпитальная смерть

Проведенное исследование показало, что в обеих группах отмечался отрицательный рост липидного обмена, что в свою очередь повлияло на прогрессирование формирования атеросклеротической бляшки и развитие рестеноза КА. ХС ЛПНП крови является основным фактором риска атеросклероза и рестеноза КА. Снижение уровня ХС ЛПНП ассоциируется с улучшением прогноза у пациентов после проведения ЧТКА, но достигнуть целевых значений ХС ЛПНП в обеих группах у многих не удалось. Так, первичные показатели ХС ЛПНП в 1-й группе составляли $2,7 \pm 1,3$, во 2-й группе $2,4 \pm 2,9$ ($p=0,04$), а при повторном поступлении соотношение значений было следующим – $3,1 \pm 1,2$ к $2,8 \pm 2,7$ ($p=0,08$). Отмечался рост общего холестерина и триглицеридов, а показатели хорошего ХС ЛПВП практически не изменились ($p<0,05$). Таким образом, у многих пациентов сохраняется высокий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Анализ различия в поражении коронарного русла показал, что атеросклеротический стеноз одной КА в обеих группах имел схожие результаты – 13,5% против 15,8% ($p=0,06$). Поражение трех и более сосудов преобладало во 2-й группе – 11,3% против 8,7% ($p=0,17$).

Практически противоположные результаты отмечены по рестенозам КА: поражение одного стента –

$20,2$ к $9,8$ ($p=0,03$), – лидерство осталось за 1-й группой. Показатели рестеноза двух, трех и более сосудов в обеих группах практически равны.

Коронарный рестеноз может прогрессировать в достаточно короткие сроки. Так, в исследовании, где повторные ангиографии выполнялись пациентам, ожидающим планового проведения коронарной ангиопластики, прогрессирование коронарного атеросклероза в течение полугода отмечено у 20% пациентов. Если повторная ангиография выполняется в более поздние сроки, то прогрессирование коронарного атеросклероза выявляется гораздо чаще, примерно у 42% пациентов в течение 2 лет после первичной ЧКА [8].

В нашем исследовании не выявлено связи ранней и поздней выписки из стационара после проведенной ЧКА со смертностью от ОИМ. Госпитальная смертность от ОИМ незначительно преобладала в обеих группах при повторном поступлении в стационар, соотношение первичного и повторного поступления – 2,9 к 3,8 и 4,8 к 4,5 ($p=0,01$ и $p=0,04$).

Первично в стационар попадало больше пациентов с прогрессирующей стенокардией, соотношение 1-й группы ко 2-й составило 42,3 и 39,1 соответственно ($p=0,05$). В то же время повторное поступление в стационар чаще ассоциировалось с ИБС СН III-IV ФК – 35,6 к 33,7 ($p=0,01$). Соответственно, снизилось количество пациентов, которые поступали в стационар с ОИМ. Первичное соотношение 1-й группы ко 2-й составило 15,4 к 16,5, повторное – 8,7

к 10,5 ($p=0,03$ и $p=0,14$). Вероятно, такие показатели связаны с тем, что многие пациенты не связывали боли с ИБС и небольшие боли в сердце переносили, не обращаясь к врачам, пока ишемические проявления не прогрессировали. В то же время повторно, когда пациентам провели стентирование и они понимали, что терпеть до последнего не стоит, они стали обращаться к врачам на ранних стадиях ИБС – стабильной стенокардии напряжения.

На данный момент трудно утверждать, что ранняя выписка способна привести к росту числа рестенозов. Известно, что стент приживается к КА в течение 6-8 дней, в этот период больной должен соблюдать постельный режим, рекомендации по диете и лекарствам, исключить физические нагрузки, стрессы и др. Несоблюдение рекомендаций или неправильно установленный стент могут привести к повреждению КА и развитию рестеноза с образованием неоинтимы.

Можно ли добиться соблюдения пациентом рекомендаций при ранней выписке? Да, возможно, но не всегда! Если пациента выписывают раньше срока, то это говорит об его относительно удовлетворительном состоянии, а как мы знаем, такое состояние обманчиво. В некоторых случаях пациенты сами торопятся с выпиской и подгоняют врача, многие из них спешат выйти на работу. Многие пациенты после выписки не соблюдают рекомендации врача и не могут поменять свой образ жизни. Нестабильная ИБС – это внезапное событие, которое приводит пациента на стентирование, и человек не может подстроиться под работу сердца и перескочить с физической работы на умственную.

Частота повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших коронарное стентирование, может превышать 10% в первый год после перенесенного вмешательства и зависит как от характера перенесенного вмешательства (локализация стентированного участка, объем стентирования, характеристики имплантированных стентов), так и от особенностей пациента (возраст, наличие сопутствующих заболеваний, приверженность к приему назначенной терапии) [10]. Ранняя выписка может привести к неправильному «врастанию» стента в КА, то есть этот естественный процесс может протекать настолько активно, что просвет стентированной артерии постепенно начнет сужаться, обуславливая возврат стенокардии [6].

Заключение

Таким образом, наше исследование показало, что ранняя выписка из стационара после стентирования, в сопоставлении с поздней выпиской, не влияет на развитие скорого неблагоприятного сердечно-сосудистого события у пациентов с ишемической болезнью сердца. Также выявлено, что рестенозы чаще ассоциировались с ранними сроками выписки – на 2-5 день после стентирования, чем с выпиской на 6-9 день, в таких случаях преобладал атеросклеротический стеноз новых участков коронарных артерий. Анализ липидного обмена показал, что в короткие сроки после выписки из стационара, от 6

месяцев до 2 лет, показатели общего холестерина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности негативно прогрессируют к моменту рецидива стенокардии.

Литература

1. Абдуллаев А. А., Анатова А. А., Исламова У. А., Ибрагимова И. Б., Махачева А. М. и др. Ибрагидин в профилактике эндотелиальной дисфункции и электрической нестабильности сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в постинфарктном периоде // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2018. № 3 (28). С. 52-58.
2. Алесян Б. Г., Григорьян А. М., Стаферов А. В., Карапетян Н. Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации // Эндоваскулярная хирургия. 2018. № 5 (2). С. 93-240.
3. Ибрагимова И. Б., Абдуллаев А. А., Гафурова Р. М., Исламова У. А., Абдуллаев А. М. Применение торасемида со стандартным лечением в постинфарктном периоде для профилактики ремоделирования сердца и митральной регургитации // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2019. №1 (30). С. 5-9.
4. Иоселиани Д. Г., Асадов Д. А., Фоменко В. В., Азаров А. В., Семитко С. П. Пятилетний результат имплантации биодеградируемых стентов Absorb по методике бифуркационного стентирования // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. Т. 20 (4). С. 28-34.
5. Chun Shing Kwok, Malcolm Bell, H. Vernon Anderson. Discharge Against Medical Advice After Percutaneous Coronary Intervention in the United States // J. Am. Coll. Cardio. Interv. 2018. V. 11, N 14. P. 1354-64.
6. Danzi G. B., Bernelli C., Cerrato E. Outcomes of Optimised Implantation Technique with Bioresorbable scaffolds: A Pooled Analysis of ABSORB-IV and COMPARE-ABSORB Trials // Cardiovasc. Revasc. Med. 2020. V. 21, N 4. P. 559-561.
7. Giacchi G., Ortega-Paz L., Brugaletta S., Ishida K., Sabaté M. Bioresorbable vascular scaffolds technology: current use and future developments // Med Devices (Auckl). 2019. № 9. P. 185-198.
8. Keh Y. S., Yap J., Yeo K. K., Koh T. H., Eeckhout E. Clinical Outcomes of Bioresorbable Scaffold in Coronary Artery Disease: A Systematic Literature Review // J. Interv. Cardiol. 2018. V. 29, N 1. P. 57-69.
9. Kraak R. P., Tijssen RYG, van Dongen I. M., Elias J., Hofma S. H., van der Schaaf R. J. Outcomes of bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting stents by coronary complexity: a sub-analysis of the AIDA trial // EuroIntervention. 2020. V. 16, N 11. P. 904-912.
10. Kumar A., Gogas B. D., Thompson E. W., Burnett G. M., Molony D., Hosseini H. Bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting stents: a biomechanical analysis of the ABSORB III Imaging substudy // EuroIntervention. 2020. V. 16, N 12. P. 989-996.
11. Omar W. A., Kumbhani D. J. The Current Literature on Bioabsorbable Stents: a Review // Curr. Atheroscler. Rep. 2019. V. 21, N 12. P. 54-72.
12. Ortega-Paz L, Brugaletta S, Sabaté M. Impact of PSP Technique on Clinical Outcomes Following Bioresorbable Scaffolds Implantation // J. Clin. Med. 2018. V. 7, N 2. С. 27-39.
13. Smits P. C., Chang C. C., Chevalier B., West NEJ, Gori T., Barbato E. Bioresorbable vascular scaffold versus metallic drug-eluting stent in patients at high risk of restenosis: the

COMPARE-ABSORB randomized clinical trial // EuroIntervention. 2021. V. 16, N 8. P. 645-653.

14. Verdoia M., Kedhi E., Suryapranata H., Galasso G., Dudek D., De Luca G. Poly (l-lactic acid) bioresorbable scaffolds versus metallic drug-eluting stents for the treatment of coronary artery disease: A meta-analysis of 11 randomized trials // Catheter. Cardiovasc. Interv. 2020. V. 96, N 4. P. 813–824.

References

1. Abdullaev A. A., Anatova A. A., Islamova U. A., Ibragimova I. B., Mahacheva A. M. i dr. Ivabradin v profilaktike endotelial'noj disfunkcii i elektricheskoy nestabil'nosti serdca u pacientov s hronicheskoy serdechnoj nedostatochnost'yu v postinfarktnom periode [Ivabradine in the prevention of endothelial dysfunction and electrical instability of the heart in patients with chronic heart failure in post-infarction period] // Vestnik Dagestanskoy gosudarstvennoj medicinskoj akademii. 2018. № 3 (28). S. 52-58.
2. Alekryan B. G., Grigor'yan A. M., Staferov A. V., Karapetyan N. G. Rentgenendovaskulyarnaya diagnostika i lechenie zabolevanij serdca i sosudov v Rossijskoj Federacii [X-ray endovascular diagnosis and treatment of heart and vascular diseases in the Russian Federation] // Endovaskulyarnaya hirurgiya. 2018. № 5 (2). S. 93-240.
3. Ibragimova I. B., Abdullaev A. A., Gafurova R. M., Islamova U. A., Abdullaev A. M. Primenenie torasemida so standartnym lecheniem v postinfarktnom periode dlya profilaktiki remodelirovaniya serdca i mitral'noj regurgitacii [The use of torasemide with standard treatment in the post-infarction period for the prevention of cardiac remodeling and mitral regurgitation] // Vestnik Dagestanskoy gosudarstvennoj medicinskoj akademii. 2019. №1 (30). S. 5-9.
4. Ioseliani D. G., Asadov D. A., Fomenko V. V., Azarov A. V., Semitko S. P. Pyatiletnij rezul'tat implantacii biodegradiruemyh stentov Absorb po metodike bifurkacionnogo stentirovaniya [] // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2021. T. 20 (4). C. 28-34.
5. Chun Shing Kwok, Malcolm Bell, H. Vernon Anderson. Discharge against Medical Advice after Percutaneous Coronary Intervention in the United States // J. Am. Coll. Cardio. Interv. 2018. V. 11, N 14. P. 1354-64.
6. Danzi G. B., Bernelli C., Cerrato E. Outcomes of Optimised Implantation Technique with Bioresorbable scaffolds: A Pooled Analysis of ABSORB-IV and COMPARE-ABSORB Trials // Cardiovasc. Revasc. Med. 2020. V. 21, N 4. P. 559–561.
7. Giacchi G., Ortega-Paz L., Brugaletta S., Ishida K., Sabaté M. Bioresorbable vascular scaffolds technology: current use and future developments // Med Devices (Auckl). 2019. № 9. P. 185-198.
8. Keh Y. S., Yap J., Yeo K. K., Koh T. H., Eeckhout E. Clinical Outcomes of Bioresorbable Scaffold in Coronary Artery Disease: A Systematic Literature Review // J. Interv. Cardiol. 2018. V. 29, N 1. P. 57-69.
9. Kraak R. P., Tijssen RYG, van Dongen I. M., Elias J., Hofma S. H., van der Schaaf R. J. Outcomes of bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting stents by coronary complexity: a sub-analysis of the AIDA trial // EuroIntervention. 2020. V. 16, N 11. P. 904-912.
10. Kumar A., Gogas B. D., Thompson E. W., Burnett G. M., Molony D., Hosseini H. Bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting stents: a biomechanical

analysis of the ABSORB III Imaging substudy // EuroIntervention. 2020. V. 16, N 12. P. 989-996.

11. Omar W. A., Kumbhani D. J. The Current Literature on Bioabsorbable Stents: a Review // Curr. Atheroscler. Rep. 2019. V. 21, N 12. P. 54-72.
12. Ortega-Paz L., Brugaletta S., Sabaté M. Impact of PSP Technique on Clinical Outcomes Following Bioresorbable Scaffolds Implantation // J. Clin. Med. 2018. V. 7, N 2. C. 27-39.
13. Smits P. C., Chang C. C., Chevalier B., West NEJ, Gori T., Barbato E. Bioresorbable vascular scaffold versus metallic drug-eluting stent in patients at high risk of restenosis: the COMPARE-ABSORB randomized clinical trial // EuroIntervention. 2021. V. 16, N 8. P. 645-653.
14. Verdoia M., Kedhi E., Suryapranata H., Galasso G., Dudek D., De Luca G. Poly (l-lactic acid) bioresorbable scaffolds versus metallic drug-eluting stents for the treatment of coronary artery disease: A meta-analysis of 11 randomized trials // Catheter. Cardiovasc. Interv. 2020. V. 96, N 4. P. 813–824.

Сведения о соавторах:

Махмудова Эльмира Рашитбековна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 367000, Махачкала, пл. Ленина, д.1.

E-mail: machmydova05@mail.ru

Тел.: +7 963 4136720

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

Адрес: 367000, Махачкала, пл. Ленина, д.1.

E-mail: aligadzha@yandex.ru

Тел.: +7 929 8753232

Гафурова Разият Магомедтагировна – доктор медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии, кардиологии и общей врачебной практики ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 367000, Махачкала, пл. Ленина, д.1.

E-mail: gafurova-1965@mail.ru

Тел.: +7 8722 920172

Исламова Уммат Абдулхакимовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии, кардиологии и общей врачебной практики ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 367000, Махачкала, пл. Ленина, д.1.

E-mail: islamova-y-a@yandex.ru

Тел.: +7 903 4999480

Анатова Аминат Анатовна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры поликлинической терапии, кардиологии и общей врачебной практики ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 367000, Махачкала, пл. Ленина, д.1.

E-mail: anatovaamina@mail.ru

Тел.: +7 965 4922225

УДК 616.915:616-053.2

Современное клиническое течение кори у привитых детей и молодых взрослых**О.В. Первишко¹, В.Н. Городин¹, В.Н. Фирсова¹, Е.Ю. Брыксина², Н.А. Фирсов¹, Е.Н. Пономарева¹**¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Краснодар;²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Ростов-на-Дону**Резюме**

Изучены особенности современного клинического течения кори у детей и молодых взрослых. Проведено ретроспективное когортное исследование на анализе 63 случаев подтвержденной коревой инфекции у детей и взрослых до 29 лет, которые имели вакцинацию от данной инфекции. Клиническая картина кори у привитых детей и лиц молодого возраста характеризовалась легким течением, с формированием осложнений при поздней госпитализации. Проявления заболевания характеризовались интоксикационным синдромом и катаральными явлениями. Синдром энантемы наблюдался в детской возрастной группе в 4 раза чаще, чем у молодых людей. При этом у 40% обследуемых синдром экзантемы не наблюдался. Клиническое течение кори у привитых пациентов различных возрастных групп характеризовалось легким течением, что было связано с наличием поствакцинальных антител, имеющих клеточных механизмов иммунологической защиты.

Ключевые слова: корь, дети, молодые взрослые, клиническая картина.**Modern clinical course of measles in vaccinated children and young adults****O.V. Pervishko¹, V.N. Gorodin¹, V.N. Firsova¹, E.J. Bryksina², N.A. Firsov¹, E.N. Ponomareva¹**¹FSBE HE "Kuban State Medical University" MH RF, Krasnodar;²FSBE HE «Rostov State Medical University» MH RF, Rostov-On-Don**Summary**

The features of the modern clinical course of measles in children and young adults have been studied. A retrospective cohort study was conducted based on the analysis of 63 cases of confirmed measles infection in children and adults up to 29 years old, all of them had been vaccinated against the infection. The clinical manifestation of measles in vaccinated children and young adults was characterized by a mild course, with complications arising from late hospitalization. The manifestations of the disease were characterized by an intoxication syndrome and catarrhal phenomena. Enanthema syndrome was observed four times more frequently in children than in young adults. Moreover, 40% of the subjects did not exhibit exanthema syndrome. The clinical course of measles in vaccinated patients of different age groups was characterized by a mild progression, which was associated with the presence of post-vaccination antibodies and existing cellular mechanisms of immunological defense.

Keywords: measles, adults, children, clinical manifestation.**Введение**

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) сообщает о высоком уровне заболеваемости корью, который составляет около миллиона в год, при этом показатель летальности составляет 1,4% [1].

По данным Роспотребнадзора, на территории России зарегистрировано более 1 тыс. случаев заболевания корью за 2023 год. Данное вирусное заболевание относится к наиболее эпидемиологически сложному за счет рекордно интенсивного за-

ражения в социуме. По данным литературных источников, пациент, заболевший корью, заражает около 12–18 индивидов, первично сталкивающихся с вирусом [2].

Вирус кори имеет 24 известных генотипа, при этом обладает территориальной циркуляцией. В частности, вирус группы А выделяется от пациентов США, Китая, Великобритании, России и Аргентины [3]. Учитывая иммиграционные потоки, снижение охвата вакцинацией в период пандемии covid-19, мы можем отмечать увеличение количества пациентов с наличием коревой инфекции на фоне проведенной вакцинации.

Введение обязательной вакцинации от кори направлено на получение иммунизированной прослойки среди населения, которая создаёт коллективный иммунитет. Известно, что наличие защитного титра антител против кори дает возможность

Для корреспонденции:

Фирсова Виолетта Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии №1 ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

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

E-mail: vela.firsova@mail.ru.

Тел.: +7 918 4432073.

Статья поступила 19.01.2024 г., принята в печать 20.05.2024 г.

иммунной системе быстро реагировать. Однако существует ряд причин, которые могут приводить к снижению уровня противокоревых антител, в частности: низкая иммуногенность вакцины, нарушение правил хранения и введения вакцины. Также имеется ряд факторов со стороны иммунной системы, которые вызывают нейтрализацию и элиминацию противокоревых антител, снижая протективный уровень.

По данным А.П. Топтыгиной (2018) [4], детский возраст хорошо реагирует на формирование защитных титров антител при проведении двух введений вакцины. Подтверждено, что клеточный и гуморальный поствакцинальный иммунитет сохраняется длительно, этим можно объяснить отсутствие заболевания у серонегативных пациентов. При этом количество антител, появляющихся после вакцинальных штаммов вируса, может быть более низким [5]. Потенциальная опасность заражения связана с падением защитного титра антител, особенно это актуально в возрастном аспекте 20 лет и старше. Тяжесть течения коревой инфекции и риск развития жизнеугрожающих осложнений повышаются с наличием хронических соматических заболеваний.

Однако уменьшение охвата вакцинацией от кори среди детей приводит к формированию заболевания, развитию тяжелых форм в дыхательной и нервной системах [6]. Учитывая высокую контагиозность заболевания, осложнений и жизненно угрожающих состояний стоит ждать в любых возрастных группах.

Клиническое течение заболевания в строгой последовательности соответствует иммунологическим механизмам. В частности, после формирования типичной клинической картины (лихорадка, кашель, конъюнктивит, сыпь) в течение 2-х недель должно возникнуть элиминирование вируса из кровотока [7]. При этом лимфатические узлы еще длительный период могут содержать вирусные РНК, обуславливая иммуносупрессию, а также развитие грозных неврологических осложнений, причина которых до конца не изучена [8].

Патогенетические механизмы воздействия на ЦНС приводят к различным клиническим вариантам, таким как, первичный коревой энцефалит, острый постинфекционный коревой энцефаломиелит, коревой энцефалит с включениями, подострый склерозирующий панэнцефалит. Дети, которые перенесли корь в раннем возрасте, имеют отсроченные неврологические осложнения. Длительное нахождение вируса в нейронах и глиальных клетках

через 5–15 лет приводит к прогрессирующему дегенеративному заболеванию [8, 9], с частотой встречаемости у 1 из 25 000 пациентов [10].

Бактериальные осложнения с развитием пневмонии, ларинготрахеита, отита при кори развиваются у определенных возрастных групп пациентов, в частности, у детей от 1 до 5 лет, взрослых старше 20 лет с ослабленным иммунитетом и у беременных женщин. Следовательно, правильная и своевременная постановка диагноза, основанная на клинико-лабораторном подтверждении, эпидемиологически важна и позволит остановить распространение вируса. Определение основных клинических симптомов кори, особенностей ее течения в эру других респираторных вызовов и сформировало необходимость настоящего исследования.

Цель исследования: изучить особенности современного клинического течения кори у привитых детей и молодых взрослых.

Материал и методы

Проведено ретроспективное когортное исследование 63 случаев кори у привитых детей и молодых взрослых на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница №5» Министерства здравоохранения Краснодарского края с февраля 2020 г. по май 2023 г. В исследование вошли 63 пациента с подтвержденным диагнозом, выявленным на территории Краснодарского края: 37 детей и 26 взрослых пациентов. Блок-схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

Возраст детей, включенных в исследование, составил от 1 года до 18 лет. Во взрослой возрастной группе минимальный возраст составил 18 лет, максимальный – 29 лет. Целевые показатели исследования: особенности клинического течения кори, ведущие синдромы заболевания, влияющих на длительность госпитализации, возможности формирования осложнений у привитых детей и молодых взрослых. Распределение пациентов проводили на основе классификации [11], где определяли выраженность клинических синдромов болезни.

Первичный скрининг сывороток пациентов проводили набором реагентов «Тест-система иммуноферментная для определения иммуноглобулинов класса М и G к вирусу кори» (Эколаб, г. С-Петербург). При выявлении специфических антител, отно-

сящихся к иммуноглобулинам класса М (IgM), дополнительно проводится исследование двух сывороток крови на IgG на 4-5 день (I исследование), 10-

14 день (II исследование), при нарастании титра антител в 4 и более раза подтверждали диагноз.



Рис 1. Блок- схема дизайна исследования

Примечание: блок-схема выполнена авторами согласно рекомендациям STROBE.

Статистическая обработка проводилась с использованием программы StatTech v. 3.1.8, разработанной ООО "Статтех" (Россия). Достоверность различий выборочных совокупностей оценивали по критериям точного критерия Фишера, U-критерия Манна-Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

Основные клинические симптомы в начале заболевания у молодых взрослых пациентов и детей характеризовались схожей клинической симптоматикой с преобладанием симптомов интоксикации, при этом максимальные цифры подъема температуры составили 39,8 °C (табл.1).

Таблица 1

Сравнительный анализ клинических показателей

Клиническое проявление (симптомы, %)	Дети (n=37)	Взрослые (n=26)
Острое начало	100	100
Лихорадка выше 38,5°C	100	73,1
Головная боль	43,2	96,6
Светобоязнь	2,7	23,1
Конъюнктивит	29,7	19,1
Менингизм	0	3,8
Слабость	32,4	100
Боль в горле	78,4	92,3
Пятна Бельского-Филатова-Коплика	67,5	15,3
Кашель	94,6	84,6
Насморк	100	96,6
Сыпь	64,8	61,5
Осложнения, %		
Пневмония	5,4	15,4
Отит	8,1	7,7
Бронхит	18,9	11,5
Реактивный гепатит	0	3,8
Тяжесть заболевания, %		
Легкая	59,5	57,7
Среднетяжелая	32,4	26,9
Тяжелая	8,1	15,4

Группа молодых пациентов описывала симптомы, которые характеризовались выраженной головной болью, слабостью, и они в 8,5 раза чаще имели светобоязнь, чем дети. У одного пациента отмечались признаки менингизма, что потребовало анализа цереброспинальной жидкости, которая не имела признаков изменений при проведении исследования.

В детском возрасте интоксикация сочеталась с выраженными катаральными явлениями в виде насморка, болей в горле, признаков стенозирующего ларинготрахеита 1-2 степени у 8,1% обследуемых. Следует отметить, что частота встречаемо-

сти «коревой крупа» не велика, но при этом является второй после пневмонии причиной смерти среди детского населения. [12]

При проведении анализа сроков госпитализации были получены достоверные различия по возрастным группам пациентов (табл. 2). За счет выраженности симптома интоксикации и катаральных явлений дети поступали в стационар на более ранних сроках. В то же время из анамнеза заболевания взрослых пациентов стало известно, что большая часть их не обращалась при первых симптомах за медицинской помощью и лечилась самостоятельно.

Таблица 2

Анализ сроков (дней) госпитализации в зависимости от возрастной группы

Показатель	Возрастные группы	День госпитализации (дни)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	N	
День госпитализации	дети	5	3 – 6	37	0,025*
	взрослые	6	4 – 7	26	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); используемый метод: U-критерий Манна-Уитни)

Учитывая разные сроки госпитализации, не все взрослые пациенты при осмотре имели патогномичные симптомы энантемы–пятна Бельского-Филатова-Коплика (рис. 2) на слизистой оболочке ротовой полости. У детей данный симптом встречался

чаще, чем у взрослых пациентов (табл.1), что также связано с более ранним обращением за медицинской помощью.



Рис. 2. Пациент 15 лет. Пятна Бельского-Филатова-Коплика. (Фото из личного архива врача Казарян С.В.).

В то же время у пациентов до 3-х лет данный симптом относился к основным и наблюдался у большинства обследуемых. Полученные результаты совпадают с литературными данными [13, 14] и, вероятно, связаны с ранними сроками заболевания.

Появление кожных высыпаний у пациентов отмечалось на 2-4 сутки от начала катарального пери-

ода, при этом проявлялась различными первичными элементами: пятнисто-, пятнисто-папулезной сыпью (рис. 3-4), которая в первые дни болезни бледнела. К 3-4 дню отмечалось пигментирование сыпи и ее исчезновение в том же порядке, как она появилась, от лица к конечностям. Однако имели место и другие первичные элементы сыпи: петехиальные, уртикарные, с нетипичной этапностью высыпания, от дистальных отделов конечностей.



Рис. 3. Пациент 38 лет. Корь типичная, период высыпаний.

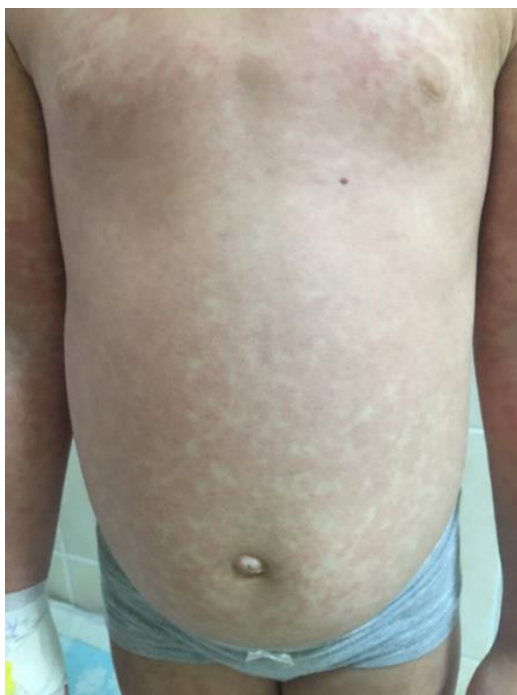


Рис. 4. Пациент 6 лет. Пятнисто-папулезная сыпь, обильная, сливная. (Фото из личного архива врача Казарян С.В.).

При постановке предварительного диагноза по возрастному критерию не было выявлено статистических различий (табл. 3). Учитывая ведущие клинические симптомы – интоксикацию, катаральные проявления, энантему и экзантему, вероятным диагнозом явилась корь. При этом около 20 % пациентов

обеих возрастных групп, при наличии тех же симптомов, не вошли в группу обследуемых по экзантемным инфекциям, а имели диагнозы, связанные с поражением дыхательных путей.

Таблица 3

Анализ предварительного диагноза при поступлении в зависимости от возрастной группы

Показатели	Возрастные группы		p
	Дети	Взрослые	
ОРИ. Пневмония	1 (2,7)	1 (3,8)	1,000
ОРИ. Острый назофарингит	1 (2,7)	0	1,000
ОРИ. Корь?	31 (83,8)	21 (80,8)	0,750
ОРИ. Острый бронхит	1 (2,7)	1 (3,8)	1,000
ОРИ. Острый тонзиллит	1 (2,7)	1 (3,8)	1,000
Острая инфекция ВДП	0	1 (2,7)	1,000
Инфекционный мононуклеоз	1 (2,7)	1 (3,8)	1,000

Примечание: ОРИ – острая респираторная инфекция. ВДП – верхние дыхательные пути; используемый метод: точный критерий Фишера.

У большинства привитых пациентов течение болезни носило легкий характер, при этом развитие бактериальных осложнений, в виде бронхита и пневмонии, во взрослой когорте пациентов преобладало.

Данные особенности могут быть связаны с поздним обращением за медицинской помощью и наличием хронической коморбидной патологии. Тяжелое течение пневмонии у взрослых пациентов развилось на фоне наличия сахарного диабета, гипертонической болезни, хронической обструктивной бо-

лезни легких. Симптом цитолиза, по данным биохимического анализа крови, ухудшился до развития реактивного гепатита у одного взрослого пациента на фоне ожирения 1-2 степени.

Особенности клинической картины заболевания и наличие осложнений определяли продолжительность госпитализации. При этом в независимости от возраста различия в количестве койко-дней статистически не определились ($p = 0,401$, $p = 0,809$ соответственно) (табл. 4).

Таблица 4

Анализ длительности заболевания в зависимости от возрастной группы

Показатели	Возрастные группы			p
		M ± SD / Me	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	
Общая длительность заболевания	дети (n=37)	11 ± 4	9 – 12	0,401
	взрослые (n=26)	11 ± 3	10 – 13	
Койко-день	дети (n=37)	6	5 – 7	0,809
	взрослые (n=26)	6	5 – 7	

Полученные результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что первыми клиническими проявлениями кори у детей явились симптомы интоксикации, с повышением температуры тела до фебрильных цифр. Катаральные симптомы у детей характеризовались кашлем, выраженным насморком, болью в горле, около 30% имели конъюнктивит, что совпадает с данными других научных источников [15].

Катаральные явления у молодых взрослых пациентов были менее выражены, а симптомы интоксикации сопровождались неврологической симптоматикой, в виде светобоязни, выраженной головной боли, слабости и явлений менингизма. Данные клинические проявления могут быть обусловлены проникновением вируса в ЦНС с активацией образования аутоантител [16]. Разница в предъявляемых жалобах в возрастных группах объясняется возможностью субъективной оценки состояния со стороны старших возрастных групп, в частности, описания подробной неврологической симптоматики.

Предварительный диагноз у всех обследуемых ставился на основании интоксикации, острого начала, катаральных явлений и экзантемы. При этом пятна Бельского-Филатова-Коплика имели типичную локализацию и определялись за 1-2 дня до появления экзантемы. Определение данного клинического признака зависело от времени обращения за медицинской помощью и настороженностью медицинского персонала. Следует учитывать, что данный клинический признак может встречаться и при других вирусных заболеваниях, таких как краснуха, парвовирус В-19, вирус простого герпеса 6/7 типов [14].

Настороженность по отношению к коревой инфекции, при появлении энантемы/экзантемы, отмечалась в детском возрасте больше, чем у пациентов старше 18 лет. При наличии типичных элементов сыпи диагноз требовал только лабораторного подтверждения, при этом этапность с переходом в гиперпигментированный процесс зависела от исходного цвета кожи пациента [17]. Данный патогномичный признак был эпидемиологически важен, так как позволял определить окружение для обследования, но на этапе ранней диагностики заболевания не имеет особого значения в связи с поздними сроками

образования. Экзантемы при кори у привитых пациентов были представлены различными первичными элементами, при этом около 40% обследуемых нами пациентов не имели высыпаний, что соответствовало атипичному течению заболевания [18].

Особенностью коревой инфекции у привитых пациентов явилось более легкое клиническое течение, при этом среднетяжелое и тяжелое течение отмечалось только у пациентов, имеющих хронические заболевания [19]. Выявленные отличия подтверждаются другими научными исследованиями [20].

День госпитализации имел важное значение при сборе основных клинических и объективных данных, при этом имелись достоверные отличия в возрастных группах пациентов. Наибольший процент осложнений выявлялся также при более позднем обращении больных за медицинской помощью.

Заключение

Коревая инфекция у привитых может быть вызвана встречей с диким вирусом кори или обусловлена снижением защитных противокоревых антител в сыворотке крови. Клиническое течение у привитых молодых взрослых и детей характеризовалось легким течением с преобладанием интоксикации, умеренного катарального синдрома и экзантемы. Наличие энантемы, как патогномичного симптома кори, может быть упущено в процессе диагностики, что, вероятно, связано с поздним обращением больных за медицинской помощью. При наблюдении за пациентами у 60% обследуемых выявлялись различные первичные элементы сыпи, при этом формирование гиперпигментации сыпи зависело от уровня пигмента меланина. Оценка показателей степени тяжести определяла низкий процент осложнений со стороны дыхательной системы, с преобладанием бронхита, пневмонии, отита.

Следовательно, вакцинопрофилактика от кори является единственным способом защиты от инфекционного процесса, с образованием иммуноопосредованных механизмов противоинфекционной защиты. Следовательно, если происходит встреча иммунной системы с вирусом кори, то отмечается легкое клиническое течение с минимальным количеством осложнений как в детской популяции, так и у лиц молодого возраста.

Литература

- Hari L., Lautenschlager S. CME-Dermatologie 22: Measles - Epidemiology and Clinical Manifestations // Praxis (Bern 1994). 2020. V. 109 (15). P. 1179-1181.
- Харченко Г. А., Кимирилова О. Г. Клинико-эпидемиологические особенности кори у детей Астраханской области // Детские инфекции. 2019. Т. 18 (3). С. 31-36.
- Li S., Qian X., Yuan Z. et al. Molecular epidemiology of measles virus infection in Shanghai in 2000-2012: the first appearance of genotype D8 // Braz. J. Infect Dis. 2014. V. 18. P. 581-590.
- Топтыгина А. П., Смердова М. А., Наумова М. А., Владимировича Н. П., Мамаева Т. А. Влияние особенностей популяционного иммунитета на структуру заболеваемости корью и краснухой // Инфекция и иммунитет. 2018. Т. 3 (8). С. 341-348.
- Khetsuriani N., Sanadze K., Abuladze M., Tatishvili N. High risk of subacute sclerosing panencephalitis following measles outbreaks in Georgia // Clin. Microbiol. Infect. 2020. V. 26 (6). P. 737-742.
- Griffin D. E. Measles immunity and immunosuppression // Current Opinion in Virology. 2021. V. 46. P. 9-14.
- Ferren M., Horvat B., Mathieu C. Measles Encephalitis: Towards New Therapeutics // Viruses. 2019. V. 11 (11). P. 1017.
- Klassen-Fischer M. K., Nelson A. M., Neafie R. C., Neafie F. A., Auerbach A. et al. The Reemergence of Measles // Am. J. Clin. Pathol. 2023. V. 159 (1). P. 81-88.
- Griffin D. E. Measles virus persistence and its consequences // Curr. Opin. Virol. 2020. V. 41. P. 46-51.
- Chen H. L., Tang R. B. Measles re-emerges and recommendation of vaccination // J. Chin. Med. Assoc. 2020. 83(1). P. 5-7.
- Корь у детей: клинические рекомендации: Текст: электронный. 2015. URL: https://disuria.ru/_id/10/1025_kr15B05mz.pdf?ysclid=lua wo3dwr953531619 (дата обращения: 28.03.2024).
- Alves Graber E. M., Andrade F. J., Bost W., Gibbs M. A. An update and review of measles for emergency physicians // J. Emerg Med. 2020. V. 58 (4). P. 610-615.
- Husada D., Kusdwijono, Puspitasari D. et al. An evaluation of the clinical features of measles virus infection for diagnosis in children within a limited resources setting // BMC Pediatr. 2020. V. 20. P. 5.
- Kimura H., Shirabe K., Takeda M., Kobayashi M., Tsukagoshi H. et al. The Association Between Documentation of Koplik Spots and Laboratory Diagnosis of Measles and Other Rash Diseases in a National Measles Surveillance Program in Japan // Front. Microbiol. 2019. N 10. P. 269.
- Moten M., Phillips A., Saliba V., Harding N., Sibal B. Measles: is it still a threat? // British Journal of General Practice. 2018. V. 68 (674). P. 404-405.
- Ferren M., Horvath B., Mathieu K. Korevoy encephalitis: on the way to new treatment methods // Viruses. 2019. 11 (11). P. 1017.
- Nouveau S., Agrawal D., Kohli M., Bernerd F., Misra N., Nayak C.S. Skin Hyperpigmentation in Indian Population: Insights and Best Practice // Indian. J. Dermatol. 2016. V. 61(5). P. 487-495.
- Leung A. K., Hon K., Leong K.F., Sergi C. M. Measles: a disease often forgotten but not gone // Hong. Kong. Med. J. 2018. V. 24 (5). P. 512-520.
- Leung AK. C., Leong K. F., Sergi C. M. Morbilliform rash and conjunctival injection in a febrile child // Paediatr Child Health. 2019. V. 25 (8). P. 481-482.
- Roose J., Rohaert C., Jadoul A., Fölster-Holst R., van Gysel D. Modified Measles: A Diagnostic Challenge // Acta Derm. Venereol. 2018. V. 98 (2). P. 289-290.

References

- Hari L., Lautenschlager S. CME-Dermatologie 22: Measles - Epidemiology and Clinical Manifestations // Praxis (Bern 1994). 2020. V. 109 (15). P. 1179-1181.
- Kharchenko G. A., Kimirilova O. G. Kliniko-epidemiologicheskiye osobennosti kori u detey Astrakhanskoy oblasti [Clinical and epidemiological features of measles in children of the Astrakhan region] // Detskiye infektsii. 2019. T. 18 (3). S. 31-36.
- Li S., Qian X., Yuan Z. et al. Molecular epidemiology of measles virus infection in Shanghai in 2000-2012: the first appearance of genotype D8 // Braz. J. Infect Dis. 2014. V. 18. P. 581-590.
- Toptygina A. P., Smerdova M. A., Naumova M. A., Vladimirova N. P., Mamaeva T. A. Vliyanie osobennostey populyacionnogo immuniteta na strukturu zaboлеваemosti kor'yu i krasnuhoj [The influence of the characteristics of population immunity on the structure of the incidence of measles and rubella] // Infekciya i immunitet. 2018. T. 3 (8). S. 341-348.
- Khetsuriani N., Sanadze K., Abuladze M., Tatishvili N. High risk of subacute sclerosing panencephalitis following measles outbreaks in Georgia // Clin. Microbiol. Infect. 2020. V. 26 (6). P. 737-742.
- Griffin D. E. Measles immunity and immunosuppression // Current Opinion in Virology. 2021. V. 46. P. 9-14.
- Ferren M., Horvat B., Mathieu C. Measles Encephalitis: Towards New Therapeutics // Viruses. 2019. V. 11 (11). P. 1017.
- Klassen-Fischer M. K., Nelson A. M., Neafie R. C., Neafie F. A., Auerbach A. et al. The Reemergence of Measles // Am. J. Clin. Pathol. 2023. V. 159 (1). P. 81-88.
- Griffin D. E. Measles virus persistence and its consequences // Curr. Opin. Virol. 2020. V. 41. P. 46-51.
- Chen H. L., Tang R. B. Measles re-emerges and recommendation of vaccination // J. Chin. Med. Assoc. 2020. 83(1). P. 5-7.
- Kor' u detey: klinicheskiye rekomendatsii: Tekst: elektronnyy [Measles in children: clinical guidelines: Text: electronic] 2015. URL: https://disuria.ru/_id/10/1025_kr15B05mz.pdf?ysclid=lua wo3dwr953531619 (дата обращения: 28.03.2024).
- Alves Graber E. M., Andrade F. J., Bost W., Gibbs M. A. An update and review of measles for emergency physicians // J. Emerg Med. 2020. V. 58 (4). P. 610-615.
- Husada D., Kusdwijono, Puspitasari D. et al. An evaluation of the clinical features of measles virus infection for diagnosis in children within a limited resources setting // BMC Pediatr. 2020. V. 20. P. 5.
- Kimura H., Shirabe K., Takeda M., Kobayashi M., Tsukagoshi H. et al. The Association between Documentation of Koplik Spots and Laboratory Diagnosis of Measles and Other Rash Diseases in a National Measles Surveillance Program in Japan // Front. Microbiol. 2019. N 10. P. 269.
- Moten M., Phillips A., Saliba V., Harding N., Sibal B. Measles: is it still a threat? // British Journal of General Practice. 2018. V. 68 (674). P. 404-405.
- Ferren M., Horvath B., Mathieu K. Korevoy encephalitis: on the way to new treatment methods // Viruses. 2019. 11 (11). P. 1017.
- Nouveau S., Agrawal D., Kohli M., Bernerd F., Misra N., Nayak C.S. Skin Hyperpigmentation in Indian Population: Insights and Best Practice // Indian. J. Dermatol. 2016. V. 61(5). P. 487-495.
- Leung A. K., Hon K., Leong K.F., Sergi C. M. Measles: a disease often forgotten but not gone // Hong. Kong. Med. J. 2018. V. 24 (5). P. 512-520.

19. Leung AK. C., Leong K. F., Sergi C. M. Morbilliform rash and conjunctival injection in a febrile child // Paediatr Child Health. 2019. V. 25 (8). P. 481-482.
20. Roose J., Rohaert C., Jadoul A., Fölster-Holst R., van Gysel D. Modified Measles: A Diagnostic Challenge // Acta Derm. Venereol. 2018. V. 98 (2). P. 289-290.

Сведения о соавторах:

Первишко Олеся Валерьевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии №1 ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4.

E-mail: ole-pervishko@yandex.ru.

Тел.: +7 918 3358178.

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

Адрес: 350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4.

E-mail: v.gorodin@mail.ru.

Тел.: +7 988 2434150.

Брыксина Евгения Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры педиатрии и неонатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Адрес: 350063, г. Ростов-на-Дону, пр. Коммунистический, 39.

E-mail: ey.bryksina81@list.ru.

Тел.: +7 863 2719690.

Фирсов Никита Алексеевич – лаборант кафедры педиатрии №1 ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, студент 3 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Адрес: 350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4.

E-mail: knazovv@yandex.ru.

Тел.: 7 918 0712759.

Пономарева Евгения Николаевна – аспирант кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4.

E-mail: dorokhovaen@yandex.ru.

Тел.: +7 861 2686870.

УДК 616.8-009.86-053.

Психосоматические детерминанты в клинике вегетативной дисфункции у детей подросткового возраста

Л. К. Антонова, С. М. Кушнир

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» МЗ РФ, Тверь

Резюме

Целью работы явилось выявление клинических и регуляторных детерминантов, определяющих психосоматический характер течения вегетативной дисфункции (ВД) у детей подросткового возраста. Проведено исследование 438 подростков 13-17 лет с ВД: 285 с пограничным психосоматическим течением, составивших основную группу исследования; 153 подростка с пограничным лабильным течением ВД – группу сравнения; 68 здоровых подростков – группу контроля. Проведен анализ клинических проявлений ВД, частоты психосоматических признаков при различных вариантах ВД, изучены показатели вариабельности сердечного ритма у подростков с пограничным психосоматическим течением ВД. Это позволило определить диагностические признаки пограничного психосоматического состояния. Показано, что клиническая выраженность обусловлена значительными сдвигами в системе вегетативного гомеостаза. Полученные результаты подчеркивают важность разработки новых подходов к диспансерному наблюдению и лечению этих пациентов в системе первичного звена здравоохранения.

Ключевые слова: подростки, вегетативная регуляция, вегетативная дисфункция, психосоматика.

Psychosomatic determinants at the clinic of autonomic dysfunction in adolescent children

L.K. Antonova, S. M. Kushnir

FSBE HE "Tver State Medical University" MH RF, Tver

Summary

The purpose of the work was to identify clinical and regulatory determinants that determine the psychosomatic nature of the course of autonomic dysfunction in adolescent children. A study of 438 adolescents aged 13-17 years with autonomic dysfunction was carried out: 285 with a borderline psychosomatic course, who made up the main group of the study; 153 adolescents with borderline labile course of autonomic dysfunction – comparison group; 68 healthy adolescents in the control group. An analysis of the clinical manifestations of autonomic dysfunction, the frequency of psychosomatic signs in various variants of autonomic dysfunction was carried out, and the indicators of heart rate variability in adolescents with a borderline psychosomatic course of autonomic dysfunction were studied. This made it possible to determine the diagnostic signs of a borderline psychosomatic state in autonomic dysfunction. It has been shown that the clinical severity is due to significant shifts in the system of autonomic homeostasis. The results underscore the importance of developing new approaches to the follow-up and treatment of these patients in the primary health care system.

Keywords: adolescents, autonomic regulation, autonomic dysfunction, psychosomatics.

Введение

Роль вегетативной дисфункции (ВД) в формировании системных хронических психосоматических (ПС) заболеваний – одна из наиболее актуальных но до сих пор мало изученных, проблем подростковой педиатрии [1, 2, 3]. Известно, что в основе ВД лежат процессы нарушения управляющих механизмов вегетативной регуляции (ВР), степень выраженности которых определяет пограничный характер клинического течения [4, 5]. Однако существующий в настоящее время концепт пограничной патологии, не имея диагностически значимых критериев, носит весьма неопределенный характер [6, 7]. В то же

время поиск ПС детерминантов у подростков этой группы позволил бы уточнить степень патологии пограничного состояния и вычленил бы пациентов с психосоматическим течением ВД в отдельную группу [8, 9, 10]. Предпринятое исследование имеет четкую профилактическую направленность как за счет целенаправленной дифференциации психосоматического течения ВД у подростков, так и возможности своевременно проводить коррекционно-реабилитационные мероприятия [12, 13, 14].

Цель исследования: выявить клинико-регуляторные детерминанты, определяющие психосоматический характер течения вегетативной дисфункции у детей подросткового возраста для разработки дифференциально-диагностических и коррекционно-диспансерных мероприятий на этапах оказания им медицинской помощи в первичном звене педиатрической службы.

Материал и методы

Проведено ретроспективно-рандомизированное клинико-функциональное исследование 438 под-

Для корреспонденции:

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

Адрес: г. Тверь, ул. Советская, д. 4, главный корпус.

E-mail: antonova.lk@yandex.ru

Тел.: +7 920 6934682.

Статья поступила 23.12.2023 г., принята в печать 20.05.2024 г.

ростков 13-17 лет с ВД: 285 с пограничным психосоматическим течением (147 с гиперсимпатическим (ГСТ) и 138 с гиперваготоническим (ГВТ) вариантами), составивших основную группу исследования; 153 подростка с пограничным лабильным течением ВД – группу сравнения; 68 здоровых подростков – группу контроля. Количество детей в группах, мальчиков и девочек, было сопоставимо. Были изучены данные анамнеза и клинические особенности ВД. Состояние ВР исследовалось методом анализа временной и частотной областей variability сердечного ритма (VCP) с использованием вегетотестера «ВНС-Микро» - 2000 Гц, с продолжительностью записи на коротких участках не менее 500 кардиоциклов с последующей их обработкой программой «Поли-Спектр» фирмы «Нейрософт» (Россия).

Статистический анализ проводился с помощью программы «Statistica» и включал методы Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. Для сравнения переменных в независимых группах использовалась бутстреп-версия теста Саттертуайта (гетероскедастическая версия теста Стьюдента). Для повторных измерений был использован дисперсионный анализ повторных измерений (критерий сферичности Моучли). Различия считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ клинико-анамнестических особенностей ВД (табл. 1) позволил выделить две группы пациентов: с пограничным лабильным течением (ПЛТ) и пограничным психосоматическим течением (ППСТ).

Таблица 1

Сравнительная характеристика клинических особенностей ППСТ вегетативной дисфункции у подростков основной группы

Клинические проявления вегетативной дисфункции	Клиническое течение	
	Пограничное лабильное	Пограничное психосоматическое
Психоэмоциональные	эмоциональная лабильность, обидчивость, слезливость, возбудимость, конфликтность, раздражительность	истерический синдром
	мнительность, тревожность, беспричинные страхи	тревожно-мнительный и тревожно-фобический синдромы
	пессимистичность настроения, апатия, «копание» в самоощущениях, депрессивность	ипохондрический синдром
Психоневротические	нарушения сна, ночные страхи, повышенная метеозависимость, слабость, вялость, повышенная возбудимость в сочетании с быстрой истощаемостью	синдром хронической усталости, тикозный невроз, гиперстенический синдром, астеноневротический синдром
	непереносимость транспорта, тошнота, головокружения	гипервентиляционный синдром
	дизурические проявления	нейрогенный мочевой пузырь
Психовегетативные	сенестопатии, вегеталгии, дизестезии, парестезии	сердечно-болевой синдром
	озноб, зябкость, дистальный гипергидроз, повышенная потливость, ощущение приливов, сердцебиения, замирания сердца, цефалгия, похолодание стоп и кистей, термоневроз	синдром панической атаки
	ортостатическая неустойчивость, головокружения	пресинкопальные состояния, обмороки
Соматоформные	неспецифические ЭКГ признаки, лабильность ЧСС и АД	артериальная гипер-, - и гипотензия, функциональная легочная гипертензия, нарушения сердечного ритма и проводимости
	перистальтические алгии, метеоризм, отрыжка, изжога, сухость во рту, аэрофагия, диспепсия	синдром раздраженного кишечника билиарная дискинезия, рефлюксная болезнь желудка, запоры

Данные таблицы 1 свидетельствуют о существенных различиях в клинических проявлениях обследованных подростков: в отличие от симптоматической и субъективной симптоматики пограничного лабильного течения клинические проявления пограничного психосоматического течения вегетативной

дистонии носили синдромальный и объективный характер.

Ниже, на рисунке 1, приведены сведения о частоте клинических признаков ППСТ ВД у подростков в сравнении с данными пациентов с ПЛТ.

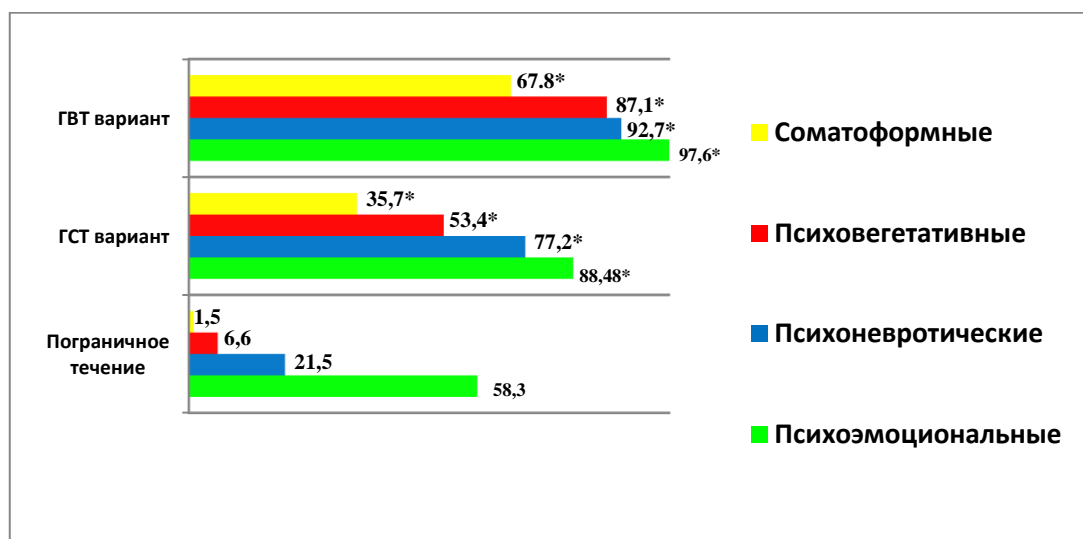


Рис. 1. Частота психосоматических признаков у подростков с гиперсимпатическим и гиперваготоническим вариантами с пограничным психосоматическим течением вегетативной дисфункции, %

Примечание: * - $p < 0,05$ по отношению к группе сравнения

Очевидно, что соматоформная симптоматика встречалась только у подростков с ППСТ ВД: у каждого третьего (35,7 %) с ГСТ и у 2/3 (67,8 %) с ГВТ вариантами. Также следует отметить, что при ГСТ варианте в группе подростков с ППСТ психоневротические синдромы встречались у 3/4 (77,2 %) пациентов, психовегетативные – у более чем половины (53,4 %) и психоэмоциональные – у большинства (88,4 %), соответственно в 3,6 раза, 8,1 раза и 1,5 раза чаще, чем в группе с ПЛТ ($p < 0,05$ по отноше-

нию к группе сравнения). Следует отметить, что психоневротические (97,2 %), психовегетативные (87,1 %) и психоэмоциональные (97,6 %) проявления у лиц с ГВТ вариантом оказались соответственно в 4,3 раза, 13,2 раза и 1,6 раз чаще, чем у пациентов с ПЛТ ($p < 0,05$ по отношению к группе сравнения).

В ходе исследования были выделены наиболее информативные клинические признаки, имеющие доказательную значимость в клинической верификации ППСТ ВД (табл. 2).

Таблица 2

Клинические признаки психосоматического течения вегетативной дисфункции у детей подросткового возраста

Клинический признак	Клиническое течение	
	пограничное лабильное	пограничное психосоматическое
Симптоматика	общая, субъективная	синдромальная, объективная
Локальность клинических проявлений	имитационная за счет вегеталгий	системный органический тропизм
Особенности течения	продромальное	пароксизмальное
Нарушение когнитивных функций	отсутствуют	выражены
Социальные отклонения	отсутствуют	выражены
Сенситивность	низкая	высокая

Как следует из приведенных данных, дифференциальное значение для верификации ППСТ ВД имели синдромально-пароксизмальный характер клиники, органно-системный тропизм, снижение когнитивных функций, социальная дезориентация, высокая сенситивность к ординарным средовым артефактам.

Важно отметить, что парасимпатический детерминизм у подростков с ВД сопровождался выраженными изменениями в системе ВР (табл. 3).

В таблице 3 приведены данные, указывающие на высокую напряженность регуляторных механизмов у подростков с ППСТ. Так, у пациентов с ГСТ вари-

антом уровень эрготропной напряженности по данным стресс-индекса SI, усл.ед., показателя симпатопарасимпатического баланса $AMo/\Delta X$ и частотно-спектрального индекса взаимодействия LF/HF оказался выше, чем в группе сравнения, в 4,1 раза, 3,7 раза и 1,9 раза соответственно ($p < 0,05$ по отношению к группе сравнения). О высокой эрготропной активности у подростков с ГСТ также свидетельствовали более низкие, чем в группе сравнения, показатели вариабельности параметров ВСП: суммарной мощности всех частот спектра TP, mc^2 , и треугольного индекса HRV.ti – на 76,2 % и 29,4 % соответственно ($p < 0,05$ по отношению к группе сравнения).

Таблица 3

Показатели variability сердечного ритма у подростков с ППСТ ВД (M±m)

Показатель	Контроль (n=68)	Обследованные подростки		
		Группа сравнения (n=153)	Основная группа (n= 285)	
			ГСТ вариант (n=147)	ГВТ вариант (n=138)
SI, усл.ед.	61,7± 2,78	65,3± 2,94	270,3*± 12,16	23,6*± 1,10
AMo/ΔX	98,8± 4,45	98,0± 4,41	368,0*± 16,56	41,25*± 1,86
LF/ HF	0,87± 0,04	0,56± 0,025	1,06*± 0,047	0,33*± 0,015
TP, мс ²	4520,01± 203,4	4184,6± 188,3	998,4*± 44,90	9360,4*± 421,20
HRV.ti	8,8± 0,40	9,2± 0,41	6,5*± 0,29	16,7*± 0,75

Примечание: * - p<0,05 по отношению к группе сравнения

Что касается ГВТ варианта, то в этой группе регистрировались столь же выраженные сдвиги в системе ВР, но обусловленные высокой парасимпатической напряженностью, при которой показатели SI, усл.ед., AMo/ΔX и LF/HF были достоверно ниже, чем в группе сравнения, на 63,9 %, 67,9 % и 41,1 % соответственно (p<0,05 по отношению к группе сравнения).

К этому следует добавить и более высокий (в 2,2 раза и 1,8 раза), чем в группе сравнения, уровень

суммарной мощности всех частот спектра TP, мс² и треугольного индекса HRV.ti соответственно (p<0,05 по отношению к группе сравнения).

Важным в определении роли уровня функционирования вегетативного гомеостаза в формировании ППСТ ВД представляется оценка регуляторного обеспечения функциональных систем у обследованных подростков (рис. 2).

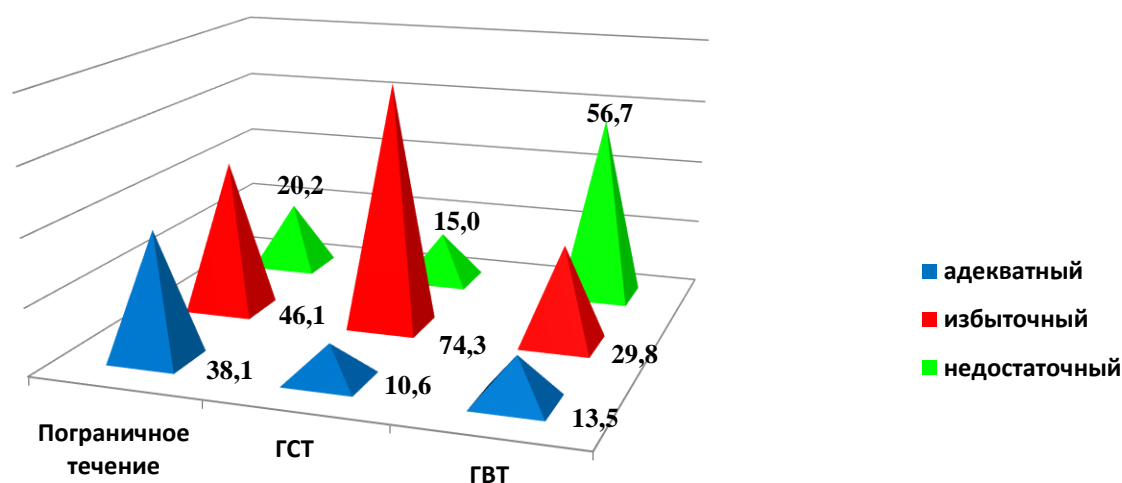


Рис. 2. Уровень регуляторного обеспечения функциональных систем у подростков с пограничным психосоматическим течением вегетативной дисфункции, %

Примечание: * - p<0,05 по отношению к группе сравнения

Анализ полученных данных позволил установить факт достоверного снижения частоты адекватного регуляторного обеспечения функциональных систем у подростков с ГСТ и ГВТ вариантами ППСТ на 72,2 % и 64,6 % соответственно по отношению к данным группы сравнения (p<0,05). При этом у пациентов с ГСТ вариантом чаще в 1,6 раза, чем в группе

сравнения – у подростков с пограничным лабильным течением, встречалось избыточное регуляторное сопровождение (p<0,05), что ассоциировалось с предельно высокой эрготропной напряженностью вегетативного гомеостаза, чреватой снижением функционального резерва ВР. В то же время при ГВТ варианте чаще в 2,8 раза, чем в группе сравне-

ния, отмечалась недостаточная управляющая регуляторная активность, что было расценено как достоверный признак истощения вегетативно-регуляторных механизмов ($p < 0,05$).

Заключение

Результаты проведенного исследования позволили устранить клиническую размытость пограничного психосоматического течения вегетативной дисфункции у детей подросткового возраста, выявить и систематизировать верифицирующие дифференциально-диагностические признаки. Показано, что клиническая выраженность пограничного психосоматического течения вегетативной дисфункции обусловлена весьма значимыми выраженными сдвигами в системе вегетативного гомеостаза, ассоциированными с риском истощения его функционального резерва.

Определяя значимость результатов проведенного исследования, необходимо подчеркнуть важность идентификации пограничного психосоматического течения вегетативной дисфункции, требующей разработки новых, научно обоснованных, подходов к качественно иному диспансерному наблюдению и принципам коррекционно-реабилитационной терапии этих пациентов в системе первичного звена педиатрической службы. Реализация такой программы позволила бы не только повысить уровень здоровья подростков с вегетативной дисфункцией, но и осуществлять своевременную целенаправленную профилактику хронических системных психосоматических заболеваний.

Литература

1. Джайнабаев Н. Т., Ешимбетова С. З., Турсун А. О., Акназаров С. А. Сравнительный анализ социально-демографических, психоэмоциональных показателей у подростков г. Алматы, Алматинской и Северо-Казахстанской областей Республики Казахстан // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2020. № 1 (34). С.15-19.
2. Пшеничная Е. В. Оценка вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы мальчиков-подростков предпризывного возраста // Врач. 2018. № 1. С. 56-59.
3. Шлык Н. И. Сердечный ритм и тип регуляции у детей, подростков и спортсменов. Ижевск: Изд-во «Удмуртский университет», 2009. 255 с.
4. Баевский Р. М., Берсенева А. П. Введение в донозологическую диагностику. Москва: Слово, 2008. 220 с.
5. Чутко Л. С. Синдром вегетативной дисфункции у детей и подростков // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2018. 118 (1). С. 43-49.
6. Антропов Ю. Ф. Клинико-патогенетическая характеристика вегетативно-дистонических и психических расстройств у детей и подростков с сердечно-сосудистой патологией // Педиатрия. 2017. 96. № 3. С. 93-100.
7. Захарова И. Н., Творогова Т. М., Пшеничникова И. И. Современные рекомендации по диагностике и лечению вегетативной дистонии у детей и подростков // Медицинский совет. 2016. № 16. С. 116-123.
8. Шашель В. А. Возрастные особенности вегетативного статуса у детей с синдромом вегетативной дистонии // Кубанский научный медицинский вестник. 2017. Т. 24, № 4. С. 169-172.

9. Арзикулов А. Ш., Холматов Д. Н., Абдуллаев Д. Б., Муллажонов Х. Э. Роль вегетативной дисфункции в развитии артериальной гипертензии у детей // Молодой ученый. 2017. № 4 9. С. 116-119.
10. Кухтевич И. И. Синдром вегетативной дистонии у детей и подростков // Актуальные вопросы неврологии и соматоневрологии: сборник статей Международной научно-прикладной конференции. Пенза. 2017. С. 7-11.
11. Юсупова У. У. Синдром вегетативной дистонии у детей // Авиценна. Журнал Ташкентской ГМА. 2017. № 12. С. 45-49.
12. Антонова Л. К., Кушнир С. М. Девиантные и донозологические состояния у детей подросткового возраста. Тверь: Ред. изд. центр Тверского ГМУ, 2020. 166 с.
13. Степанова Е. Ю. Нейрокардиоинтервалография в диагностике вегетативного статуса при коррекции школьной дезадаптации у подростков // Практическая медицина. 2017. № 1. С. 89-92.
14. Кушнир С. М., Антонова Л. К. Роль вегетативно-регуляторных механизмов в формировании морфофункциональной перестройки пубертатного периода у детей // Верхневолжский медицинский журнал. 2023. № 2. С. 18-20.

References

1. Dzhaynakbayev N.T., Yeshimbetova S.Z., Tursun A.O., Aknazarov S.A. Sravnitel'nyy analiz sotsial'no-demograficheskikh, psikhoemotsional'nykh pokazateley u podrostkov g. Almaty, Almatinskoy i Severo-Kazakhstanskoy oblastey Respubliki Kazakhstan [Comparative analysis of socio-demographic, psycho-emotional indicators in adolescents in Almaty, Almaty and North Kazakhstan regions of the Republic of Kazakhstan] // Vestnik Dagestanskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii. 2020. №1 (34). S.15-19.
2. Pshenichnaya E.V. Ocenka vegetativnoy regulyatsii serdechno-sosudistoy sistemy mal'chikov-podrostkov predpriyvnogo vozrasta. [Assessment of autonomic regulation of the cardiovascular system of adolescent boys of military age] // Doctor. 2018. 118. №1. P. 56-59.
3. Shlyk N.I. Serdechnyy ritm i tip regulyatsii u detej, podrostkov i sportmenov. [Heart rhythm and type of regulation in children, adolescents and athletes] // Izhevsk: Udmurt. University. 2009. 255 p.
4. Baevskiy, R.M., Berseneva A.P. Vvedenie v donozologicheskuyu diagnostiku. [Introduction to donozological diagnostics] // Moscow: Slovo. 2008. 220 p.
5. Chutko L.S. Sindrom vegetativnoy disfunkcii u detej i podrostkov Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. [Syndrome of autonomic dysfunction in children and adolescents] // S.S. Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry. 2018. 118 (1). P. 43-49.
6. Antropov Y.F. Kliniko-patogeneticheskaya karakteristika vegetativno-distonicheskikh i psihicheskikh rasstrojstv u detej i podrostkov s serdechno-sosudistoy patologiej. [Clinical and pathogenetic characteristics of autonomic disorders in children and adolescents with cardiovascular pathology] // Pediatrics. 2017. 96. №3. P. 93-100.
7. Zaharova I.N., Tvorogova T.M, Pshenichnikova I.I. Sovremennye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu vegetativnoy distonii u detej i podrostkov. [Modern recommendations for diagnosis and treatment of autonomic dysfunction in children and adolescents] // Medical Council. 2016. №16. P. 116-123.
8. Shasel' V.A. Vozrastnye osobennosti vegetativnogo statusa u detej s sindromom vegetativnoy distonii [Shasel' V.A. Age-related features of vegetative status in children with a syndrome of vegetative dystonia]

- V.A. Age features of autonomic status in children with autonomic dystonia sindrom] // Kubanskiy scientific medical vestnik. 2017. 24. № 4. P. 169-172.
9. Arzikulov A.Sh., Holmatov D.N., Abdullaev D.B., Mulla-zhonov H.E. Rol' vegetativnoj disfunkcii v razvitii arterial'noj gipertenzii u detej [The role of autonomic dysfunction in the development of arterial hypertension in children] // Young Scientist. 2017. № 49. P. 116-119.
10. Kuhtevich I.I. Sindrom vegetativnoj distonii u detej i podrostkov. [Syndrome of autonomic dystonia in children and adolescents] // Topical Issues of Neurology and Somatoneurology: collection of articles of the international scientific and applied conference. Penza. 2017. P. 7-11.
11. Yusupova U.U. Sindrom vegetativnoj distonii u detej [Syndrome of autonomic dystonia in children] // Avicenna. Journal of the Tashkent State medical Academy. 2017. №12. P. 45-49.
12. Antonova L.K., Kushnir S.M. Deviantnye i donozologicheskie sostoyaniya u detej podrostkovogo vozrasta. [Deviant and prenosological states in children of adolescence]: red.-izd.tsentr Tver State Medical University. 2020.166 p.
13. Stepanova E.Yu. Nejrokardiointervalografiya v diagnostike vegetativnogo statusa pri korrekcii shkol'noj dezadaptacii u podrostkov [Neurocardiointervalography in the diagnosis of autonomic status in the correction of school de-sadaptation in adolescents] // Prakticheskaya medicina. 2017. № 1. S. 89-92.
14. Antonova L.K., Kushnir S.M. Rol' vegetativno-regulyatornyh mekhanizmov v formirovanii morfofunktional'noj perestrojki pubertatnogo perioda u detej. [Role of autonomic-regulatory mechanisms in the formation of morphofunctional perestroika pubertal period in children] // Verkhnevolzhskiy meditsinsky zhurnal. 2023. №2. P. 18-20.

Сведения о соавторах:

Кушнир Семен Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» МЗ РФ.
Адрес: г. Тверь, ул. Советская, д. 4, главный корпус.
E-mail: S_Kushnir@mail.ru.
Тел.: +7 919 0606108.

УДК 616.895.8-036.1-053.2/.7

Метаанализ заболеваемости шизофренией у детей и подростков: концептуальные и методологические аспекты**Л.Ж. Аттаева¹, И.В. Макаров^{2,3}**¹ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва;²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ, Санкт-Петербург;³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург**Резюме**

Проведен метаанализ заболеваемости шизофренией у детей и подростков. Поиск публикаций производился за период с января 2004 по декабрь 2023 года, без ограничений по языку, и осуществлялся в наиболее полных базах данных медицинских и биологических публикаций: РИНЦ, PubMed, Web of Science, MEDLINE, Scopus. Всего, согласно отбору по критериям соответствия ключевым словам и тематическому направлению, в проведенный аналитический обзор было включено 7 публикаций. Обработка данных и построение графиков производились в программе RevMan 5.3. Суммарная оценка показателя общей заболеваемости по результатам этих исследований составила 17,19‰ на 100 тыс. (95 % ДИ 16,3-18,4). Суммарная оценка показателя первичной заболеваемости по результатам этих исследований составила 4,29‰ на 100 тыс. (95 % ДИ 3,71-4,5). Выявлен дефицит аналитических данных по заболеваемости шизофренией среди детей и подростков в отдельных регионах. Градиенты и изменчивость, обнаруженная в распределениях оценок известной заболеваемости, могут указать направление для будущих исследований, основанных на частных гипотезах.

Ключевые слова: метаанализ, шизофрения, дети, подростки, стереотипии, распространенность, эпидемиология, заболеваемость.

Meta-analysis of schizophrenia morbidity in children and adolescents: conceptual and methodological aspects**L.Zh. Attaeva¹, I.V. Makarov^{2,3}**¹SBHCl «Psychiatric Clinical Hospital № 1 by N.A. Alekseev of the Moscow Department of Health», Moscow²FSBI «National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology by V.M. Bekterev» MH RF, St. Petersburg³FSBEI HE «North-Western State Medical University by I.I. Mechnikov I.I. Mechnikov, MH RF, St. Petersburg**Summary**

A meta-analysis of the incidence of schizophrenia in children and adolescents was performed. Publications were searched from January 2004 to December 2023, with no language restrictions, and from the most comprehensive databases of medical and biological publications: RINC, PubMed, Web of Science, MEDLINE, Scopus. A total of 7 publications were included in the analytical review according to the selection criteria of keywords and thematic direction. Data processing and plotting performed in RevMan 5.3 program. The pooled estimate of the generalized incidence rate from these studies was 17.19‰ per 100,000 (95% CI 16.3-18.4). The pooled estimate of the primary morbidity rate from these studies was 4.29‰ per 100,000 (95% CI 3.71-4.5). There is a lack of analytical data on the incidence of schizophrenia among children and adolescents in the context of individual regions. The gradients and variability found in the distributions of estimates of known incidence may provide direction for future studies based on partial hypotheses.

Keywords: meta-analysis, schizophrenia, children, adolescents, stereotypes, prevalence, epidemiology, morbidity.

Введение

С 1990 года исследования глобального бремени болезней постоянно относят психические расстройства к числу наиболее тяжелых состояний во всем мире. По оценкам ВОЗ, по состоянию на начало

2023 г. каждый 8-й житель планеты, из них от 10 до 20% детей и подростков, страдают психическими расстройствами [23]. В докладе ЮНИСЕФ подчеркивается, что психические расстройства у подростков становятся все более частыми во всем мире (болен каждый 7-й подросток в возрасте от 10 до 18 лет). В мире насчитывается 89 млн мальчиков и 77 млн девочек, живущих с диагностированным психическим расстройством, поровну распределенных по возрастным группам: 15/19 лет и 10/14 лет [22]. Причем среди детей и подростков психические расстройства составляют большую часть лет жизни с инвалидностью.

Для корреспонденции:

Аттаева Лейла Жамаловна – кандидат медицинских наук, врач-психиатр Психоневрологического диспансера № 15 – филиала ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы».

Адрес: 101000, г. Москва, Армянский переулок д. 3–5, стр. 4.

E-mail: staff1@staffmsk6.ru.

Телефон: +7 967 1393461.

Статья поступила 31.01.2024 г., принята в печать 20.05.2024 г.

Шизофрения характеризуется значительными нарушениями восприятия и изменениями поведения. Ожидаемая продолжительность жизни людей, страдающих шизофренией, на 10–20 лет ниже, чем у населения в целом [3]. По данным ВОЗ, шизофренией страдают примерно 24 млн человек или 1 из 300 человек во всем мире [23]. Из них на основании наблюдений когорты Национального института психического здоровья (NIMH) принято считать, что частота встречаемости шизофрении детского возраста составляет менее 0,04% [12]. Согласно данным ряда публикаций, показатель общей распространенности шизофрении составляет около 0,5–1,5% в популяции [11]. Оценка распространенности шизофрении в разном возрасте, проведенная в 2019 году, показала, что распространенность заболевания следовала ожидаемой схеме увеличения до взрослой жизни, а затем постепенно снижалась к концу жизни как во всем мире, так и в разных регионах [16]. Шизофрения с очень ранним началом, до 10–13 лет, встречается в 10 случаях на 100 тыс. населения, в то время как распространенность шизофрении с началом до 18 лет несколько выше с предполагаемой частотой 0,5% [17].

В России, по данным ряда публикаций, частота встречаемости шизофрении детского и подросткового возраста составляет около 1,67:10000 детей [5]. Тогда как, согласно данным официальной статистики в России, показатели общей заболеваемости детей шизофренией увеличились на 6,5% в 2018 г. по сравнению с 2000 г., а в группе подростков показатель заболеваемости шизофренией возрос на 44,7% за тот же анализируемый период [8], однако причины столь значительного роста статистических показателей могут быть не связаны непосредственно с ростом числа заболевших. При этом, несмотря на тенденции установления диагноза «шизофрения», начиная со старшего подросткового возраста, можно встретить эпидемиологические исследования прошлых лет, фиксирующие встречаемость шизофрении у детей в более раннем возрасте (до 3–4 лет) на уровне менее 0,1% [4–7].

За последнее десятилетие появилось достаточно много новой информации об эпидемиологии шизофрении, а систематические обзоры позволили переоценить устаревшие данные. Некоторые из основных принципов эпидемиологии шизофрении были подвергнуты сомнению. Например, было подвергнуто сомнению догматическое убеждение, что заболеваемость шизофренией мало различается в разных местах, равно как и убеждение, что шизофрения одинаково поражает мужчин и женщин [18].

Отсутствие тщательно составленных данных о заболеваемости шизофренией, возможно, способствовало некоторой путанице в исследовательском сообществе. Например, Jablensky A. пришел к выводу, что, по данным подавляющего большинства исследований, распространенность и уровень заболеваемости шизофренией одинаковы в разных популяциях [15]. Другие авторы пришли к аналогичным выводам в отношении исследований распространенности патологии [9]. Напротив, Goldner E.M. et al. прокомментировали вариабельность оценок заболеваемости и/или распространенности шизофрении [14]. В более раннем обзоре Eaton WW было отмечено 12-кратное изменение точечной распространенности и 10-кратное изменение распространенности в течение жизни [13]. Систематический обзор Goldner E.M. et al. свидетельствует о 13-кратном изменении распространенности шизофрении в течение жизни [14]. Также было поставлено под сомнение представление о том, что заболеваемость шизофренией практически одинакова в разных регионах [19].

Современные статистические вариации первичной и общей заболеваемости населения в конкретном регионе и во всем мире определяются с учетом того, что диагноз шизофрении основывается на обновленных критериях систем диагностической классификации. При этом исследования мета-аналитического характера в рамках проблемы заболеваемости шизофренией с ранним началом как в РФ, так и за рубежом в доступной литературе за последние 20 лет отсутствуют. Сложность заключается в том, что нет единой точки зрения на диагностику этого заболевания в детском возрасте, несмотря на наличие известных в мировом психиатрическом сообществе диагностических инструментов, МКБ-10 и DSM-V, а также выход новой международной классификации психических и поведенческих расстройств – МКБ 11-го пересмотра. Но знания об эпидемиологии шизофрении в детском и подростковом возрасте необходимы для планирования отечественных служб здравоохранения. Обследования могут предоставить данные о распространенности, тогда как популяционные регистры играют важную роль в получении точных оценок показателей заболеваемости и рисков. Это обуславливает актуальность проведения метаанализа публикаций статистической направленности с целью уточнения современного состояния заболеваемости шизофренией, в частности в детском и подростковом возрасте, как в мире, так и в Российской Федерации (РФ).

Цель исследования: оценка возможности применения метаанализа для объективизации истинной конъюнктуры заболеваемости шизофренией в детстве и подростковом возрасте.

Материал и методы

Настоящее исследование проводилось с января 2004 по декабрь 2023 года и осуществлялось в базах данных медицинских публикаций: РИНЦ, PubMed, Web of Science, MEDLINE, Scopus. В метаанализ были включены когортные исследования (в том числе ретроспективные), исследования типа «случай-контроль» и обсервационные исследования по ключевым словам: психические расстройства, психические заболевания, эпидемиология шизофрении, заболеваемость шизофренией, распространенность шизофрении, шизофрения с ранним началом, шизофрения детского и подросткового возраста. Показатели распространенности или кумулятивной заболеваемости, сообщаемые в исследованиях, были сгруппированы по модели случайных эффектов. Метаанализ проводился по методике наибольшего правдоподобия с использованием программного средства RevMan 5.3.

После включения исследования данные извлекались и вводились в трехуровневую нормализованную базу данных (только уникальный идентификатор оценки распространенности допускался более

чем на одном уровне), которая включала переменные уровня исследования (например, авторов, год исследования, публикации и место), переменные среднего уровня (например, возрастная группа, продолжительность набора, метод выявления случаев и диагностические критерии) и переменные третьего уровня (например, показатели с разбивкой по полу).

Результаты исследования и их обсуждение

Эпидемиологические исследования, касающиеся шизофрении детского и подросткового возраста, редки и имеют неоднородные результаты. Всего было найдено возможных 1146 публикаций (опубликованных с 2004 по 2023 гг., в которых упоминалась тема шизофрении). После удаления дубликатов еще 342 публикации были исключены после полнотекстового обзора, где была рассмотрена тема заболеваемости / распространенности шизофрении в возрасте от 18 лет и старше. Только в 7 доступных исследованиях были опубликованы результаты анализа общей/первичной заболеваемости шизофренией детского и подросткового возраста на территории отдельных регионов РФ и других стран. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

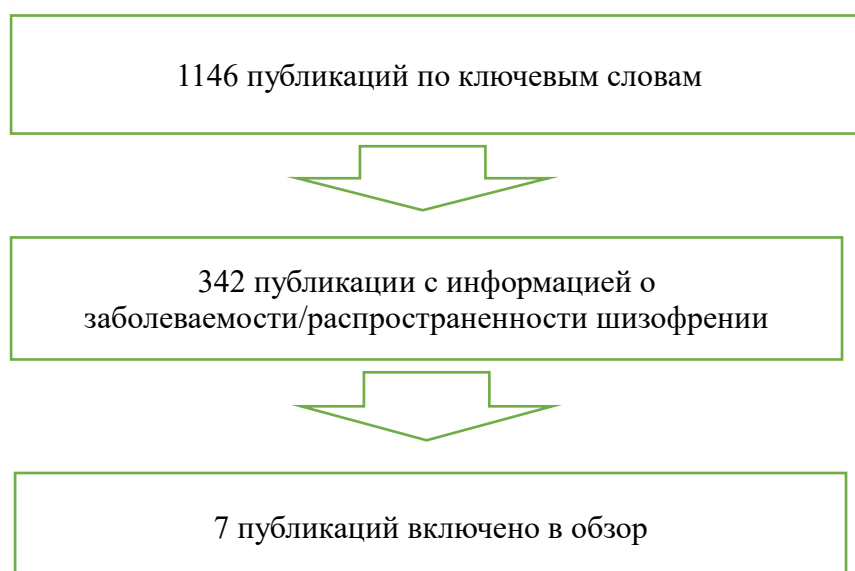


Рис. 1. Дизайн метаанализа

Общая характеристика включенных в обзор публикаций представлена в таблице 1.

Таблица 1

Сводная характеристика публикаций, включенных в метаанализ

№	Автор	Год публикации	Период наблюдения	№ ссылки в списке литературы	Общая выборка пациентов с психическими расстройствами	Распределение по полу м/д	Выявлено случаев	Распределение по полу м/д	Распределение по возрасту	Общая заболеваемость	95%ДИ	Первичная заболеваемость	95%ДИ
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	Dalsgaard S. et al. [10]	2020	До 2016 г.		99 926	58576/ 41350	610	250/360	+	0,31‰	(0,24-0,42) ‰		
2	Рахмазова Л. Д. и соавт. [6]	2012	До 2005 г.	6						4,71 ‰ на 100 тыс.	(4,43-4,96)	1,64 ‰ на 100 тыс.	(1,58- 1,71)
3	Карташова Э. В. и соавт. [1]	2015	2008-2013 гг.	1			438		+				
4	Клейменова Н. В., Мельник Е.В. [2]	2022	2017-2021 гг.	2	724		17		+				
5	Okkels N. et al. [20]	2013	До 2010 г.	20					+	5,15‰ на 100 тыс.	(4,8-5,4) ‰ на 100 тыс.		
6	Stenstrøm A.D. et al. [21]	2010	2010	21			3065		+				
7	Макушкин Е. В., Демчева Н. К. [4]	2019	До 2018 г.	4	695379 (0-14 лет)					14,41 ‰ на 100 тыс. (0-14 лет)	(13,6-15,1)	1,63 ‰ на 100 тыс. (0-14 лет)	(1,43- 1,88) ‰
					198363 (15-16 лет)					19,03 ‰ на 100 тыс. (15- 16 лет)	(18,4-21,7)	9,42 ‰ на 100 тыс. (15-16 лет)	(8,12- 9,87) ‰

В четырех исследованиях отражены показатели выявленных случаев шизофрении [1, 2, 10, 21], в одном – проведено распределение больных по полу [10]. Распределение больных по возрасту проведено в пяти исследованиях [1, 2, 10, 20, 21]. Только в одном исследовании отражена полная динамика и сравнительный анализ детской и подростковой заболеваемости психическими расстройствами в РФ за период 2000-2018 гг., уточнена динамика и пока-

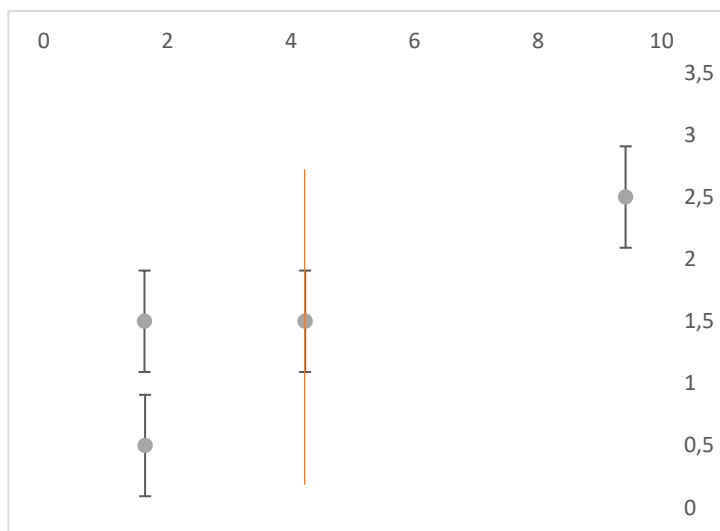
затели психотических расстройств, включая шизофрению, на 100 тыс. населения с разбивкой на возрастные группы (0-14 лет и 15-16 лет) [4]. Суммарное число случаев впервые выявленной шизофрении среди детей и подростков указано в двух исследованиях [4, 6]. Суммарная оценка показателя первичной заболеваемости по результатам этих исследований составила 4,29 %о на 100 тыс. (95 % ДИ 3,71-4,5) (рис. 2).

Заболеваемость %о на 100 тыс. (95% ДИ)

Публикации:

1. Рахмазова Л. Д. и соавт.:
возраст 0-18 лет 1,64 (1,58-1,71)
2. Макушкин Е. В., Демчева Н. К.:
возраст 0-14 лет 1,63 (1,43-1,88)
3. Макушкин Е. В., Демчева Н. К.:
возраст 15-16 лет 9,42 (8,12-9,87)

Рис. 2. Результаты метаанализа первичной заболеваемости шизофренией в детском и подростковом возрасте



Суммарное число общего показателя заболеваемости шизофренией среди детей и подростков указано в четырех исследованиях [4, 6, 10, 20]. Суммарная оценка показателя общей заболеваемости по

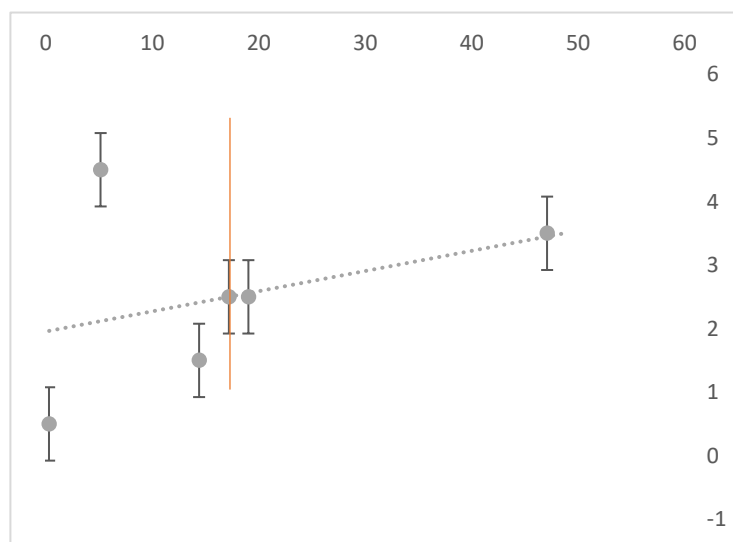
результатам этих исследований составила 17,19%о на 100 тыс. (95 % ДИ 16,3-18,4) (рис. 3).

Заболеваемость на 100 тыс. (95% ДИ)

Публикации:

- 1 Рахмазова Л. Д. и соавт.:
возраст 0-18 лет 0,31 (0,24-0,42)
- 2 Макушкин Е. В., Демчева Н. К.:
возраст 0-14 лет 14,4 (13,6-15,1)
- 3 Макушкин Е. В., Демчева Н. К.:
возраст 15-16 лет 19,03 (18,4-21,7)
- 4 Рахмазова Л. Д. и соавт.:
возраст 0-18 лет 47,1 (44,3-49,6)
- 5 Okkels N. et al.:
возраст 0-18 лет 5,15 (4,8-5,4)

Рис. 3. Результаты мета-анализа общей заболеваемости шизофренией в детском и подростковом возрасте



Метаанализ исследований заболеваемости шизофренией в детском и подростковом возрасте был сопряжен с существенными сложностями в связи с тем, что исследователи в своих публикациях фокусировались на различных нозоформах психических расстройств/заболеваний без градации на категориальные перечни патологий, проводили исследования среди лиц разных возрастных групп и на разных территориях с достаточно вариативным показате-

лем выборки. Безусловно, это привело к высокой гетерогенности результатов. Поэтому в ходе метаанализа удалось обобщить данные о первичной и общей заболеваемости среди детей и подростков только по результатам единичных исследований.

Выводы

Существует дефицит проанализированных данных о распространенности шизофрении в детском и

подростковом возрасте с учетом современных диагностических данных как на территории регионов РФ, так и в разных странах. Различия в имеющихся показателях статистических данных в национальных системах здравоохранения и на региональном уровне подчеркивают важность проведения актуального эпидемиологического исследования.

Вариации оценок частоты можно отобразить графически или суммировать с помощью квантилей по показателям центральной тенденции. Если объединенные оценки представляют интерес, то исследователи должны понимать: исследования, основанные на больших выборках, будут придавать больший вес объединенному значению.

Литература

1. Карташова Э. В. Статистические данные по заболеваемости шизофренией "Областной клинической психиатрической больницы Святой Софии" за 3 периода: СССР (1981-1986 гг.), "Перестройка" (1988-1993 гг.), Современная Россия (2008-2013 гг.) // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2015. Т. 5, № 5. С. 789-795.
2. Клейменова Н. В., Мельник Е. В. Первичная инвалидность вследствие психических расстройств и расстройств поведения среди детского населения Челябинской области за период 2017–2021 гг. // Медико-социальные проблемы инвалидности. 2022. № 3. С. 78-83.
3. Лаурсен Т. М., Нордентофт М., Мортенсен П. Б. Повышенная ранняя смертность при шизофрении. Ежегодный обзор клинической психологии, 2014; 10 425–438.
4. Макушкин Е. В., Демчева Н. К. Динамика и сравнительный анализ детской и подростковой заболеваемости психическими расстройствами в Российской Федерации в 2000–2018 гг. // Российский психиатрический журнал. 2019. № 4. С. 4–15.
5. Макушкин Е. В., Симашкова Н. В., Горюнов А. В., Пережогин Л. О. Шизофрения в детском и подростковом возрасте // Российский психиатрический журнал. 2016. № 6. С. 62-81.
6. Рахмазова Л. Д., Семке А. В., Очирова И. Б. Распространенность шизофрении в Бурятии // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2012. № 3(72). С. 18-20.
7. Симашкова Н. В., Бокша И. С., Ключник Т.П. и др. Диагностика и лечение расстройств аутистического спектра в России: клинко-биологические подходы // Журнал Autism Devel. Дизор. 2019. Том. 49. Выпуск 9. P. 3906–3914.
8. Шизофрения (детский и подростковый возраст) : руководство для врачей / Е. Е. Балакирева, А. В. Куликов, А. А. Коваль-Зайцев [и др.]. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 96 с.
9. Aleman A., Kahn R. S., Seltzer J. P. Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis // Arch. Gen. Psychiatry. 2003. V. 60 (6). P. 565-5671.
10. Dalsgaard S., Thorsteinsson E., Trabjerg B. B., Schullehner J., Plana-Ripoll O. et al. Incidence Rates and Cumulative Incidences of the Full Spectrum of Diagnosed Mental Disorders in Childhood and Adolescence // JAMA Psychiatry. 2020. V. 77 (2). P. 155-164.
11. Dombrowski S. C., Gischlar K. L., Mrazik M. Childhood Onset Schizophrenia. In: Assessing and Treating Low Incidence // High Severity Psychological Disorders of Childhood. NY: Springer, 2011. P. 199-221.
12. Driver D. I., Thomas S., Gogtay N., Rapoport J. L. Childhood-onset schizophrenia and early-onset schizophrenia spectrum disorders: an update // Child Adolesc Psychiatr. Clin. N. Am. 2020. V. 29. P. 71–90.
13. Eaton W. W. Epidemiology of schizophrenia // Epidemiol Rev. 1985. N 7. P.105-126.
14. Goldner E. M., Hsu L., Waraich P., Somers J. M. Prevalence and incidence studies of schizophrenic disorders: a systematic review of the literature // Can. J. Psychiatry. 2002. V. 47 (9). P. 833-843.
15. Jablensky A. Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability // Eur. Arch. Psychiatry. Clin. Neurosci. 2000. V. 250 (6). P. 274-85.
16. Kaveh S., Parnian S., Mohammad-Mahdi R. A. Global, Regional, and National Burden and Quality of Care Index for Schizophrenia: Global Burden of Disease Systematic Analysis 1990–2019 // Schizophrenia Bulletin, 2023. Sbad 120. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbad120>.
17. Madaan V., Dvir Y., Wilson D. R. Child and adolescent schizophrenia: pharmacological approaches // Exp. Opin Pharmacother. 2008. V. 9, N. 12. P. 2053–2068.
18. McGrath J., Saha S., Welham J., El Saadi O., MacCauley C., Chant D. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology // BMC Med. 2004. V. 28, N 2. P. 13.
19. McGrath J. J. Myths and plain truths about schizophrenia epidemiology--the NAPE lecture 2004 // Acta Psychiatr Scand. 2005. V. 111(1). P. 4-11.
20. Okkels N., Vernal D. L., Jensen S. O., McGrath J. J., Nielsen R. E. Changes in the diagnosed incidence of early onset schizophrenia over four decades // Acta Psychiatr. Scand. 2013. V. 127 (1). P. 62-68.
21. Stenstrøm AD, Christiansen E, Dehlholm-Lambertsen B, Nøhr-Jensen P, Bilenberg N. Stigende incidensrate af skizofreni hos børn og unge [Rising incidence rates of schizophrenia among children and adolescents] // Ugeskr Læger. 2010. V. 172 (31). P. 2131-2135.
22. UNICEF. CONVENZIONE INFANZIA. Salute mentale: nel mondo più di 1 adolescente su 7 tra i 10 e i 19 anni convive con un disturbo mentale diagnosticato. URL: <https://www.unicef.it/media/salute-mentale-nel-mondo-piu-di-1-adolescente-su-7-disturbi-mentali/>. (date of the application: 8.01.2014).
23. WHO. Mental disorders. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>.(date of the application: 13.01.2014).

References

1. Kartashova Je.V. Statisticheskie dannye po zabojevaniju shizofrenij "Oblastnoj klinicheskoj psihiatricheskoj bol'nicy Svjatoj Sofii" za 3 perioda: SSSR (1981-1986 gg.), "Perestrojka" (1988-1993 gg.), Sovremennaja Rossija (2008-2013 gg.) [Statistical data on the disease schizophrenia "Regional Clinical Psychiatric Hospital of St. Sophia" for 3 periods: USSR (1981-1986), "Perestroika" (1988-1993), Modern Russia (2008-2013)] Bjulleton' medicinskih internet-konferencij. 2015. T. 5, № 5. P. 789-795. (In Russ.)
2. Klejmenova N.V., Mel'nik E.V. Pervichnaja invalidnost' vsledstvie psihicheskijh rasstrojstv i rasstrojstv povedenija sredi detskogo naselenija Cheljabinskoj oblasti za period 2017 - 2021 gg [Primary disability due to mental disorders and behavior disorders among the child population of the Chelyabinsk region for the period 2017 - 2021] // Mediko-social'nye problemy invalidnosti. 2022. № 3. P. 78-83. (In Russ.)
3. Laursen T.M., Nordentoft M., Mortensen P.B. Povyshennaja rannjaja smertnost' pri shizofrenii. [Increased early mortality in schizophrenia] Ezhegodnyj obzor klinicheskoj psihologii. 2014. N 10. P. 425–438. (In Russ.)

4. Makushkin E.V., Demcheva N.K. Dinamika i sravnitel'nyj analiz detskoj i podrostkovoј zaboлеvaemosti psihicheskimі rasstroјstvami v Rossijskoј Federacii v 2000–2018 gg. [Dynamics and comparative analysis of child and adolescent morbidity of mental disorders in the Russian Federation in 2000-2018] // Rossijskij psіhiatricheskij zhurnal. 2019. № 4. P. 4–15. (In Russ.)
5. Makushkin E.V., Simashkova N.V., Gorjunov A.V., Perezhogin L.O. Shizofrenija v detskom i podrostkovom vozraste [Schizophrenia in childhood and adolescence] // Rossijskij psіhiatricheskij zhurnal. 2016. № 6. P. 62-81. (In Russ.)
6. Rahmazova L.D., Semke A.V., Ochirova I.B. Rasprostranennost' shizofrenii v Burjatii [Prevalence of schizophrenia in Buryatia] // Sibirskij vestnik psіhiatrii i narkologii. 2012. № 3(72). P. 18-20. (In Russ.)
7. Simashkova N.V., Boksha I.S., Kljushnik T.P. i dr. Diagnostika i lechenie rasstroјstv autisticheskogo spektra v Rossii: kliniko-biologicheskie podhody [Diagnosis and treatment of autism spectrum disorders in Russia: clinical and biological approaches] // Zhurnal Autism Devel. Dizor. 2019. Tom. 49. Vypusk 9. P. 3906–3914. (In Russ.)
8. Shizofrenija (detskij i podrostkovyj vozrast): rukovodstvo dlja vrachej [Schizophrenia (childhood and adolescence): a guide for doctors] / E. E. Balakireva, A. V. Kulikov, A. A. Koval'-Zajcev [i dr.] - Moskva: GEOTAR-Media, 2023. - 96 p. (In Russ.)- DOI: 10.33029/9704-7799-1-SCA-2023-1-96.
9. Aleman A., Kahn R. S., Selten J. P. Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis // Arch. Gen. Psychiatry. 2003. V. 60 (6). P. 565-5671.
10. Dalsgaard S., Thorsteinsson E., Trabjerg B. B., Schullehner J., Plana-Ripoll O. et al. Incidence Rates and Cumulative Incidences of the Full Spectrum of Diagnosed Mental Disorders in Childhood and Adolescence // JAMA Psychiatry. 2020. V. 77 (2). P. 155-164.
11. Dombrowski S. C., Gischlar K. L., Mrazik M. Childhood Onset Schizophrenia. In: Assessing and Treating Low Incidence // High Severity Psychological Disorders of Childhood. NY: Springer, 2011. P. 199-221.
12. Driver D. I., Thomas S., Gogtay N., Rapoport J. L. Childhood-onset schizophrenia and early-onset schizophrenia spectrum disorders: an update // Child Adolesc Psychiatr. Clin. N. Am. 2020. V. 29. P. 71–90.
13. Eaton W. W. Epidemiology of schizophrenia // Epidemiol Rev. 1985. N 7. P.105-126.
14. Goldner E. M., Hsu L., Waraich P., Somers J. M. Prevalence and incidence studies of schizophrenic disorders: a systematic review of the literature // Can. J. Psychiatry. 2002. V. 47 (9). P. 833-843.
15. Jablensky A. Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability // Eur. Arch. Psychiatry. Clin. Neurosci. 2000. V. 250 (6). P. 274-85.
16. Kaveh S., Parnian S., Mohammad-Mahdi R. A. Global, Regional, and National Burden and Quality of Care Index for Schizophrenia: Global Burden of Disease Systematic Analysis 1990–2019 // Schizophrenia Bulletin, 2023. Sbad 120. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbad120>.
17. Madaan V., Dvir Y., Wilson D. R. Child and adolescent schizophrenia: pharmacological approaches // Exp. Opin Pharmacother. 2008. V. 9, N. 12. P. 2053–2068.
18. McGrath J., Saha S., Welham J., El Saadi O., MacCauley C., Chant D. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology // BMC Med. 2004. V. 28, N 2. P. 13.
19. McGrath J. J. Myths and plain truths about schizophrenia epidemiology--the NAPE lecture 2004 // Acta Psychiatr Scand. 2005. V. 111(1). P. 4-11.
20. Okkels N., Vernal D. L., Jensen S. O., McGrath J. J., Nielsen R. E. Changes in the diagnosed incidence of early onset schizophrenia over four decades // Acta Psychiatr. Scand. 2013. V. 127 (1). P. 62-68.
21. Stenstrøm AD, Christiansen E, Dehlholm-Lambertsen B, Nøhr-Jensen P, Bilenberg N. Stigende incidens rate af skizofreni hos børn og unge [Rising incidence rates of schizophrenia among children and adolescents] // Ugeskr Læger. 2010. V. 172 (31). P. 2131-2135.
22. UNICEF. CONVENZIONE INFANZIA. Salute mentale: nel mondo più di 1 adolescente su 7 tra i 10 e i 19 anni convive con un disturbo mentale diagnosticato. URL: <https://www.unicef.it/media/salute-mentale-nel-mondo-piu-di-1-adolescente-su-7-disturbi-mentali/>. (date of the application: 8.01.2014).
23. WHO. Mental disorders. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>.(date of the application: 13.01.2014).

Сведения о соавторах:

Макаров Игорь Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения детской психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ; профессор кафедры психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ.
 Адрес: 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3.
 E-mail: ppsy@list.ru.
 Тел.: +7 812 4127253.

УДК 616.127-089.844

Систематика вариантов коронарного шунтирования: новый подход**О.А. Махачев^{1,2}, М.Н. Аскадинов¹, Г.М. Абусов^{1,2}, Р.Г. Ибрагимов¹, З.Г. Дибирова^{1,2}, К.И. Абдулаев¹**¹ГБУ РД «НКО «Дагестанский центр кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии им. А.О. Махачева», Махачкала;²ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Махачкала**Резюме**

Со времени выполнения первых операций коронарного шунтирования хирургия ишемической болезни сердца претерпела бурное развитие. Использование большой подкожной вены, обеих внутренних грудных и лучевой артерии стало повседневным в клинической практике. Появились различные варианты комбинированного шунтирования с использованием вышеперечисленных кондуитов. В связи с этим систематика вариантов коронарного шунтирования с использованием «хирургических формул» представляется актуальной. С января по декабрь 2023 года в ДЦК и ССХ им. А.О. Махачева выполнено 124 операции изолированного маммаро-аортокоронарного шунтирования (МАКШ) с использованием двух и трех шунтов (кондуитов). Операции на сокращающемся сердце (off pump) были выполнены 88 больным, в условиях искусственного кровообращения – 36 пациентам. Индекс реваскуляризации миокарда составил – 3,5. У всех больных проведено обозначение хирургических вариантов МАКШ с использованием сокращенного названия каждого кондуита и коронарных артерий. После завершения последовательного обозначения всех компонентов операции, создана «хирургическая формула» для каждого варианта хирургической реваскуляризации миокарда. Для всех вариантов операций, выполненных 124 больным, созданы 18 «хирургических формул». Внедрение в кардиохирургические стационары записи операций в виде «хирургических формул» облегчат систематизацию и классификацию вариантов коронарного шунтирования.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, кондуиты.

Systematics of options for coronary bypass surgery: a new approach**O. A. Makhachev^{1,2}, M.N. Askadinov¹, G.M. Abusov^{1,2}, R.G. Ibragimov¹, Z.G. Dibirova^{1,2}, K.I. Abdulaev¹**¹SBI of RD Dagestan Scientific and Clinical Association "Dagestan Center of Cardiology and Cardiovascular Surgery by A.O. Makhachev"; Makhachkala²FSBEI HE "Dagestan State Medical University" MH RF, Makhachkala**Summary**

Since the first coronary artery bypass surgery, coronary artery disease surgery has undergone rapid development. The use of the large saphenous vein, both internal thoracic and radial arteries has become routine in clinical practice. Various options for composite shunting using the above-mentioned conduits have appeared. In this regard, the systematics of coronary bypass surgery options using "surgical formulas" seems relevant. From January to December 2023, 124 operations of isolated mammary-coronary artery bypass grafting using two and three shunts (conduits) -performed at the A. O. Makhachev Center for Cardiology and Cardiovascular Surgery. Operations on the contracting heart (off pump) were performed in 88 patients, in conditions of artificial circulation – in 36 patients. The myocardial revascularization index was 3.5. In all patients, the designation of surgical variants of CABG was performed using the abbreviated name of each conduit and coronary arteries. After completing the sequential designation of all components of the operation, a "surgical formula" was created for each variant of surgical myocardial revascularization. 18 "surgical formulas" have been created for all variants of operations performed by 124 patients. The introduction of records of operations in the form of "surgical formulas" in cardiac surgical hospitals will facilitate the systematization and classification of coronary artery bypass grafting options.

Keywords: coronary heart disease, coronary bypass surgery, conduits.

Введение

Со времени выполнения первых операций ауто-артериальной реваскуляризации миокарда на рабо-

тающем сердце (В.И. Колесов, 1964) и аутовенозного коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения (R. Favaloro, 1967) [1,2,3,4] в развитии хирургии ишемической болезни сердца (ИБС) произошли следующие важные инновации.

1. Разработаны новые условия выполнения операций – от искусственного кровообращения с использованием продольной стернотомии до миниинвазивной хирургии на работающем сердце и эндоскопической коронарной хирургии с использованием робота [5,6,7].

2. Усовершенствованы хирургическая техника, инструментарий и шовный материал.

Для корреспонденции:

Махачев Осман Абдулмаликович – доктор медицинский наук, руководитель по научно-исследовательской работе и внедрению новых технологий ГБУ РД «НКО «ДЦК и ССХ им. А.О. Махачева», заведующий кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии с лабораторией хирургической техники ФПК и ППС Дагестанского государственного медицинского университета

Адрес: 368080, РД, Кумторкалинский район, с. Коркмаскала,

ул. Р. Аскерханова, 1.

E-mail: dagcardiocenter@mail.ru

Тел: +7 989 4821577

Статья поступила 04.04.2024 г., принята в печать 20.05.2024 г.

3. Широкое использование для коронарной реваскуляризации системных артерий (аутоартерий) комбинированных кондуитов (композиатов) различной формы и создание с помощью одного трансплантата-кондуита анастомозов с несколькими коронарными артериями пациента [секвенциальное (последовательное) шунтирование], что впервые было выполнено D. Jonson в 1970 году и опубликовано в 1971 году, а первым автором этой статьи значился R. Flemma. [8].

Таким образом, у каждого отдельного пациента с ИБС может использоваться «свой» хирургический вариант реваскуляризации миокарда (PM), а из этого становится понятным как многообразие хирургических вариантов PM, так и необходимость создания метода для их систематики.

Цель исследования: разработка метода для обозначения хирургических вариантов коронарного шунтирования и представление первых результатов его использования для систематики вариантов прямой реваскуляризации миокарда.

Материал и методы

С января по декабрь 2023 года в ДЦК и ССХ им. А.О. Махачева операции изолированного маммаро-аортокоронарного шунтирования (МАКШ) с использованием двух и трех шунтов (кондуитов) были выполнены 124 больным. Операции в условиях искусственного кровообращения (ИК) произведены 36 пациентам, на сокращающемся сердце (off pump) – 88 больным. В таблице 1 представлена клиническая характеристика больных до операции. Продолжительность искусственного кровообращения составила $90,1 \pm 16,8$ мин., время пережатия аорты – $56,5 \pm 14,5$ мин. Индекс реваскуляризации миокарда составил 3,5. Для оценки качества хирургической реваскуляризации миокарда всем пациентам выполнялась интраоперационная ультразвуковая флоуметрия (ИУФ), одному больному в связи с неоптимальными показателями ИУФ выполнена интраоперационная шунтография (ИШ). По данным шунтографии показаний к реконструкции шунта не выявлено.

Таблица 1

Клинические показатели до операции (n=124)

Показатели	Количество больных (%)
Возраст	62,0±8,0
Мужской пол	98 (79%)
Стенокардия III-IV ФК	108 (87,1%)
Syntax Score	30,8±3,6
ФВ <40 %	21 (16,9%)
ПИКС	57 (45,9%)
Предшествующее ЧКВ со стентированием КА	38 (30,6%)
НРС	27 (21,7%)
Мультифокальный атеросклероз	32 (25,8%)
Ожирение	33 (26,6%)
АГ	103 (83,1%)
Сахарный диабет	39 (31,4%)
ХОБЛ	7 (5,6%)
НМК в анамнезе	11 (8,9%)

Примечание: ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, АГ – артериальная гипертензия, ФВ – фракция выброса, НРС – нарушение ритма сердца, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, НМК – нарушение мозгового кровообращения.

Метод обозначения хирургических вариантов (последовательность и обозначения)

1. Сосуд-донор коронарного кровотока:
 - 1.1. Аорта (Ао)
 - 1.2. ЛВГА (левая внутренняя грудная артерия)
 - 1.3. ПВГА (правая внутренняя грудная артерия)
 - 1.4. БЦС (брахиоцефальный ствол)
2. Трансплантат-кондуит

- 2.1. Аутовена (Аув)
- 2.2. Лучевая артерия (Луа)
- 2.3. ЛВГА
- 2.4. ПВГА
- 2.5. ПЖСА (правая желудочно-сальниковая артерия)
- 2.6. НЭА (нижняя эпигастральная артерия)
3. Сосуд-реципиент или целевая коронарная артерия.

В наблюдениях, когда созданы дополнительные дистальные анастомозы с нецелевыми коронарными артериями, они обозначаются как секвенциальные [(с) – если один анастомоз], если их несколько – используется последовательное обозначение – с1, с2, для нецелевой коронарной артерии (КА), которая шунтирована.

В случаях, когда трансплантат-конduit является комбинированным (композит), необходимо использовать следующие обозначения: ВГА+Аув, ВГА+Луа, Аув+Луа и т.д., а также при необходимости указать форму композита: I-графт, Т-графт, Y-графт, U-графт, H-графт, K-графт, X-графт.

После завершения последовательного обозначения хирургического варианта КШ создаем формулу для каждого сосуда-донора (1 – 2 – 3), где 1 – сосуд-донор, 2 – conduit, 3 – целевая коронарная артерия, при наличии секвенций с нецелевыми артериями необходимо их указать (с, с1, с2, ...) до обозначения целевой артерии.

Необходимо отметить, что окончательная и полная «хирургическая формула» КШ будет выглядеть

так: [(I) (II)], где I – формула для первого сосуда-донора, II – формула для второго сосуда-донора и т.д.

Результаты исследования и их обсуждение

Госпитальная летальность отсутствовала. Из ближайших послеоперационных осложнений в одном (0,8%) случае было кровотечение, потребовавшее ревизии средостения. Источник кровотечения не был выявлен (диффузная кровоточивость). У 18 (14,5%) пациентов в послеоперационном периоде наблюдались пароксизмы фибрилляции предсердий, во всех случаях выполнена эффективная фармакологическая кардиоверсия. Все пациенты выписаны в удовлетворительном состоянии, при выписке ангинозных болей не наблюдалось.

В таблице 2 представлены хирургические варианты МАКШ с использованием 2 шунтов (кондуитов) у 55 пациентов.

Таблица 2

Систематика хирургических вариантов маммаро-аортокоронарного шунтирования с использованием 2 шунтов (кондуитов)

Число ДА	«Хирургическая формула» (варианты)	n (%)
2	(1) [(ЛВГА-ПМЖВ) (Ао-Аув-ПКА*)]	7 (13%)
	(2) [(ЛВГА-ПМЖВ) (ПВГА+Аув-ЗМЖВ)]	
	(3) [(Ао-Аув-ВТК**) (Ао-Аув-ПКА*)]	
3	(4) [(ЛВГА-ПМЖВ) (Ао-Аув-ВТКс-ЗМЖВ)]	31 (56%)
	(5) [(ЛВГА-ДВс-ПМЖВ) (Ао-Аув-ПКА*)]	
	(6) [(ЛВГА-ПМЖВ) (Ао-Аув-ПКАс-ЗБВ)]	
4	(7) [(ЛВГА-ДВс-ПМЖВ) (Ао-Аув-ВТКс-ЗМЖВ)]	15 (27%)
	(8) [(ЛВГА-ДВс-ПМЖВ) (Ао-Аув-ПКАс-ЗБВ ПКА)]	
	(9) [(ЛВГА-ДВс-ПМЖВ) (Ао-Аув-ПКА*с-ЗБВ ОВ)]	
5	(10) [(ЛВГА-ДВс-ПМЖВ) (Ао-Аув-ВТК1с1-ВТК2с2-ЗМЖВ)]	2 (4%)
	(11) [(ЛВГА-ДВс-ПМЖВ) (Ао-Аув-ПКАс1-ЗМЖВс2-ВТК)]	
Всего		55 (100%)

Примечание: ЛВГА (левая внутренняя грудная артерия); ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь; ДПКА – правая коронарная артерия; ДВ – диагональная ветвь; ВТК – ветвь тупого края; ВОК – ветвь острого края; ЗМЖВ – задняя межжелудочковая ветвь; ЗБВ – задняя боковая ветвь; ОВ – огибающая ветвь; * - или одна из ее ветвей (ВОК, ЗМЖВ, ЗБВ); ** - ВТК1 или ВТК2

Спектр операций при МАКШ-2 у наших больных включал 11 вариантов «хирургических формул», наиболее частыми из них были варианты №4-6 [2Ш

– ЗДА (56%), рис. 1А] и №7-9 [2Ш – 4ДА (27%), рис. 1Б].

На рисунке 1 представлены варианты шунтирования двумя кондуитами.

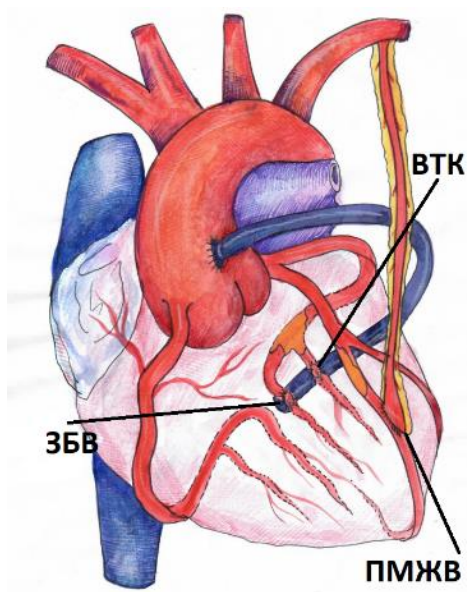


Рис. 1А. МАКШ: 2 Ш – 3 ДА [(ЛВГА-ПМЖВ) (Ао-Аув-ВТКс-ЗБВ)]

Примечание: МАКШ – маммаро-аортокоронарное шунтирование; Ш – шунт; ДА – дистальный анастомоз; ЛВГА – левая внутренняя грудная артерия; ПМЖВ – передняя межжелудочковая артерия; Ао – аорта; Аув – аутовена; ВТК- ветвь тупого края; ЗБВ – задняя боковая ветвь.

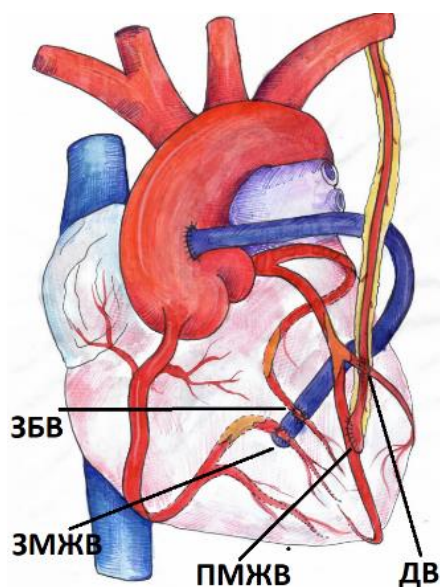


Рис. 1Б. МАКШ: 2 Ш – 4 ДА [(ЛВГА-ДВс-ПМЖВ) (Ао-Аув-ЗБВс-ЗМЖВ)]

Примечание: МАКШ – маммаро-аортокоронарное шунтирование; Ш – шунт; ДА – дистальный анастомоз; ЛВГА – левая внутренняя грудная артерия; ДВ – диагональная ветвь; ПМЖВ – передняя межжелудочковая артерия; Ао – аорта; Аув – аутовена; ЗБВ – задняя боковая ветвь; ЗМЖВ – задняя межжелудочковая артерия

В таблице 3 представлены хирургические варианты МАКШ с использованием 3 шунтов (кондуитов) у 69 наших больных, спектр операций в этой группе

включал 7 вариантов (№11-№18), а наиболее частыми из них были №13-14 [3Ш – 4ДА (51%), рис. 2А] и №12 [3Ш – 3ДА (40%)]. На рисунке 2Б представлен вариант МАКШ: 3Ш - 5ДА.

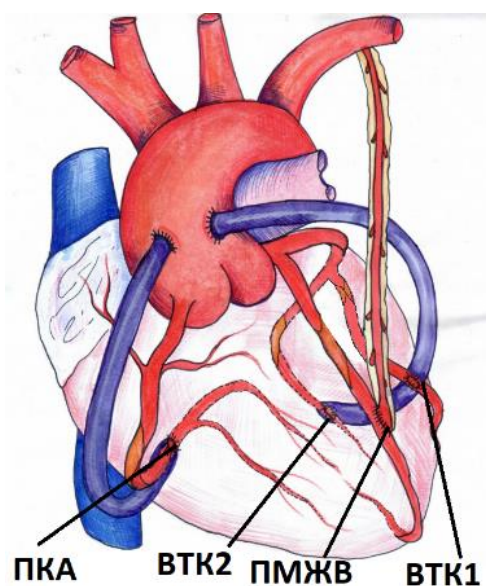


Рис. 2А. МАКШ: 3 Ш – 4 ДА[(ЛВГА-ПМЖВ) (Ао-Аув-ПКА) (Ао-Аув-ВТК1с-ВТК2)]

Примечание: МАКШ – маммаро-аортокоронарное шунтирование; Ш – шунт; ДА – дистальный анастомоз; ЛВГА – левая внутренняя грудная артерия; ПМЖВ – передняя межжелудочковая артерия; Ао – аорта; Аув – аутовена; ПКА – правая коронарная артерия; ВТК – ветвь тупого края.

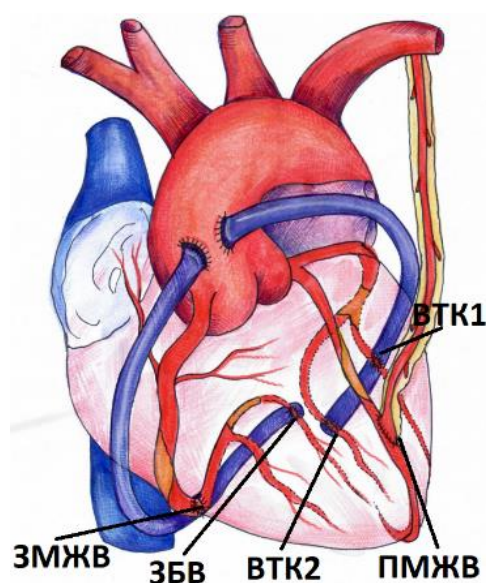


Рис. 2Б. МАКШ: 3 Ш – 5 ДА [(ЛВГА-ПМЖВ) (Ао-Аув-ВТК1с-ВТК2) (Ао-Аув-ЗМЖВс-ЗБВ)]

Примечание: МАКШ – маммаро-аортокоронарное шунтирование; Ш – шунт; ДА – дистальный анастомоз; ЛВГА – левая внутренняя грудная артерия; ПМЖВ – передняя межжелудочковая артерия; Ао – аорта; Аув – аутовена; ВТК – ветвь тупого края; ЗБВ – задняя боковая ветвь; ЗМЖВ – задняя межжелудочковая артерия.

Таблица 3

**Систематика хирургических вариантов маммаро-аортокоронарного шунтирования
с использованием 3 шунтов (кондуитов)**

Число ДА	«Хирургическая формула» (варианты)	n (%)
3	(12) [(ЛВГА-ПМЖВ) (Ао-Аув-ВТК) (Ао-Аув-ПКА*)]	28 (40%)
4	(13) [(ЛВГА-ПМЖВ) (Ао-Аув-ВТК) (Ао-Аув-ПКАс-ЗБВ ОВ)]	35 (51%)
	(14) [(ЛВГА-ПМЖВ) (Ао-Аув-ПКА*) (Ао-Аув-ВТК1с-ВТК2)]	
5	(15) [(ЛВГА-ПМЖВ) (Ао-Аув-ВТК1с-ВТК2) (Ао-Аув-ЗМЖВс-ЗБВ)]	4 (6%)
	(16) [(ЛВГА-ПМЖВ) (Ао-Аув-ИМАС ₁ -ВТК1с ₂ -ВТК2) (Ао-Аув-ПКА*)]	
	(17) [(ЛВГА-ПМЖВ) (Ао-Аув-ПКАс ₁ -ЗМЖВс ₂ -ЗБВ) (Ао-Аув-ВТК)]	
6	(18) [(ЛВГА-ПМЖВ) (Ао-Аув-ДВс ₁ -ВТК1с ₂ -ВТК2) (Ао-Аув-ЗМЖВс-ЗБВ ОВ)]	2 (3%)
Всего		69 (100%)

Примечание: ДА – дистальный анастомоз; n – количество больных; ДВ – диагональная ветвь; ВТК – ветвь тупого края; ВОК – ветвь острого края; ЗМЖВ – задняя межжелудочковая ветвь; ЗБВ – задняя боковая ветвь; ОВ – огибающая ветвь; * - или одна из ее ветвей (ВОК, ЗМЖВ, ЗБВ); ** - ВТК1 или ВТК2.

Таким образом, у 124 наших больных с ИБС и многососудистым поражением коронарных артерий были использованы 18 хирургических вариантов для прямой реваскуляризации миокарда и все они (варианты) обозначены точными «хирургическими формулами».

Выводы

- Представленный подход и обозначение операции с указанием количества шунтов, дистальных анастомозов и «хирургической формулы» позволяют:
 - точно и в полном объеме обозначить выполненный вариант хирургического пособия;
 - систематизировать опыт лечебного учреждения и объективно оценивать результаты операций.
- Систематика с использованием «хирургических формул» и компьютерной программы для обработки результатов хирургического лечения открывает новые возможности для обмена опытом между учреждениями и формирования новых коллегиальных решений при создании клинических рекомендаций.

Литература

- Алшибая М. М., Бокерия Л. А., Глянцев С. П. История коронарного шунтирования от А. Карреля до Р. Фавалоро // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2017. Т. 18, № 6. С. 62.
- Мурадов А. Г., Эфендиев В. У., Андин А. В. и др. История развития коронарной хирургии // Сибирское медицинское обозрение. 2021. № 3 (129). С. 15-25.
- Head S. J., Kieser T. M., Falk V., Huysmans H. A., Kappetein A. P. Coronary artery bypass grafting: part 1: the evolution over the first 50 years // European Heart Journal. 2013. N 34. C. 2862–2872.

- Sedov V. M., Nemkov A. S. Vasilii Ivanovich Kolesov: pioneer of coronary surgery // Eur. J. Cardiothorac Surg. 2014. V. 45, N 2. P. 220-224.
- Calafiore A. M., Giammarco G. D., Teodori G. et al. Left anterior descending coronary artery grafting via left anterior small thoracotomy without cardiopulmonary bypass // Ann. Thorac. Surg. 1996. V. 61, N 6. P.1658-1663.
- Loulmet D., Carpentier A., d'Attellis N. et al. Endoscopic coronary artery bypass grafting with the aid of robotic assisted instruments // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1999. V. 118, N 1. P. 4-10.
- Soylu E., Harling L., Ashrafian H. et al. A systematic review of the safety and efficacy of distal coronary artery anastomotic devices in MIDCAB and TECAB surgery // Perfusion. 2016. V. 31, N 7. P. 537-543.
- Flemma R. J., Johnson W. D., Lopley D. Jr. Triple aorto-coronary vein bypass as treatment for coronary insufficiency // Arch Surg. 1971. V. 103, N 1. P. 82-83.

References

- Alshibaya M. M., Bokeriya L. A., Glyantsev S. P. Istoriya koronarnogo shuntirovaniya ot A. Karrelya do R. Favalaro [History of coronary artery bypass grafting from A. Carrel to R. Favalaro] // Byulleten' NTSSSKH im. A.N. Bakuleva RAMN. Serdechno-sosudistyye zabolovaniya. 2017. T. 18, № 6. S. 62.
- Muradov A. G., Efendiyev V. U., Andin A. V. i dr. Istoriya razvitiya koronarnoy khirurgii [History of the development of coronary surgery] // Sibirskoye meditsinskoye obozreniye. 2021. № 3 (129). C. 15-25.
- Head S. J., Kieser T. M., Falk V., Huysmans H. A., Kappetein A. P. Coronary artery bypass grafting: part 1: the evolution over the first 50 years // European Heart Journal. 2013. N 34. C. 2862–2872.
- Sedov V. M., Nemkov A. S. Vasilii Ivanovich Kolesov: pioneer of coronary surgery // Eur. J. Cardiothorac Surg. 2014. V. 45, N 2. P. 220-224.
- Calafiore A. M., Giammarco G. D., Teodori G. et al. Left anterior descending coronary artery grafting via left anterior small thoracotomy without cardiopulmonary bypass // Ann. Thorac. Surg. 1996. V. 61, N 6. P.1658-1663.

6. Loulmet D., Carpentier A., d'Attellis N. et al. Endoscopic coronary artery bypass grafting with the aid of robotic assisted instruments // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1999. V. 118, N 1. P. 4-10.
7. Soylyu E., Harling L., Ashrafian H. et al. A systematic review of the safety and efficacy of distal coronary artery anastomotic devices in MIDCAB and TECAB surgery // Perfusion. 2016. V. 31, N 7. P. 537-543.
8. Flemma R. J., Johnson W. D., Lepley D. Jr. Triple aorto-coronary vein bypass as treatment for coronary insufficiency // Arch Surg. 1971. V. 103, N 1. P. 82-83.

Сведения о соавторах:

Аскадинов Магомедганипа Нурмагомедович – заместитель главного врача по хирургии ГБУ РД «НКО «ДЦК и ССХ им. А.О. Махачева».

Адрес: 368080, РД, Кумторкалинский район, с. Коркмаскала, ул. Р. Аскерханова, 1.

E-mail: magomedganipa@rambler.ru.

Тел: +7 965 5755458.

Абусов Гаджи Магомедович – заведующий отделением кардиохирургии-1 ГБУ РД «НКО «ДЦК и ССХ им. А.О. Махачева», ассистент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии с лабораторией хирургической техники ФПК и ППС Дагестанского государственного медицинского университета.

Адрес: 368080, РД, Кумторкалинский район, с. Коркмаскала, ул. Р. Аскерханова, 1.

E-mail: abusoff@mail.ru.

Тел: +7 928 0541994.

Ибрагимов Расул Гаджикуевич – кандидат медицинских наук, врач сердечно-сосудистый хирург ГБУ РД «НКО «ДЦК и ССХ им. А.О. Махачева».

Адрес: 368080, РД, Кумторкалинский район, с. Коркмаскала, ул. Р. Аскерханова, 1.

E-mail: ibragimov_rg@mail.ru.

Тел: +7 999 3110101.

Дибирова Зулейхат Гасановна – кандидат медицинских наук, врач сердечно-сосудистый хирург ГБУ РД «НКО «ДЦК и ССХ им. А.О. Махачева».

Адрес: 368080, РД, Кумторкалинский район, с. Коркмаскала, ул. Р. Аскерханова, 1.

E-mail: zulejhat2017@gmail.com.

Тел: +7 960 4078178.

Абдулаев Камалудин Ильясович – врач сердечно-сосудистый хирург ГБУ РД «НКО «ДЦК и ССХ им. А.О. Махачева».

Адрес: 368080, РД, Кумторкалинский район, с. Коркмаскала, ул. Р. Аскерханова, 1.

E-mail: abdulaev_ki@mail.ru.

Тел: +7 963 3722055.

УДК 616.381-072.1:617.55

Видеолапароскопические вмешательства при острой обтурационной непроходимости прямой кишки (анализ серии наблюдений)**З.В. Тотиков, В.З. Тотиков, М.А. Абдурзаков, Л.А. Ибрагимов, Э.А. Магомадов, И.Т. Тотикова, Р.А. Халлаев**

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

Резюме

Цель данного исследования являлась оптимизация условий для выполнения видеолапароскопических оперативных вмешательств у больных с острой обтурационной непроходимостью прямой кишки (ООНПК). Были проанализированы результаты лечения 67 пациентов с ООНПК, в лечении которых использовались разработанные в клинике тактические подходы, а также новые способы оперативных вмешательств и устройства, облегчающие их выполнение, что позволило создать условия для выполнения видеолапароскопических вмешательств, аналогичные плановым.

Ключевые слова: обтурационная толстокишечная непроходимость, прямая кишка, лапароскопические операции.

Videolaparoscopic operations for acute rectal obstruction**V.Z. Totikov, Z.V. Totikov, M.A. Abdurzakov, L.A. Ibragimov, E.A. Magomadov, I.T. Totikova, R.A. Khallaev**

FSBEI HE «North-Ossetian State Medical Academy» MH RF, Vladikavkaz

Summary

The purpose of this study was to optimize the conditions for performing video laparoscopic surgical interventions in patients with acute rectal obstruction. The results of the treatment of 67 patients with acute rectal obstruction were analyzed/ In the treatment of which tactical approaches developed in the clinic were used, as well as new methods of surgical interventions and devices that facilitate their implementation, which made it possible to create conditions for performing videolaparoscopic operations similar to planned ones.

Keywords: large bowel obstruction, rectum, laparoscopic operations.

Введение

Острая обтурационная толстокишечная непроходимость (ОТКН) является распространенной патологией, которая сопровождается высокой частотой послеоперационных осложнений и неблагоприятных исходов, зачастую продолжительным лечением больных в стационаре и длительной послеоперационной реабилитацией [2, 3, 5, 6, 7]. С целью снижения травматичности оперативных вмешательств и улучшения результатов лечения у данной категории больных в последние годы стали применяться видео-лапароскопические технологии [1, 4, 8]. Однако пока остаются недостаточно изученными возможности их использования при лечении острой обтурационной непроходимости прямой кишки (ООНПК) [4, 8].

Цель исследования: оптимизировать условия для выполнения видеолапароскопических оперативных вмешательств у больных с острой обтурационной толстокишечной непроходимостью.

Для корреспонденции:

Тотиков Заурбек Валерьевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней №2 ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ РФ.

Адрес: 362019, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40.

E-mail: z-totikov@mail.ru

Тел.: 89286851089.

Статья поступила 07.02.2024 г., принята в печать 20.05.2024 г.

Материал и методы

В настоящее исследование были включены 67 пациентов с ООНПК, которые были доставлены в экстренном порядке в хирургические отделения Республиканской клинической больницы скорой медицинской помощи г. Владикавказа и клинической больницы г. Грозного с 2014 по 2021 год. При этом 3 (4,5%) больных были госпитализированы в течение 6 часов от появления первых признаков ОТКН, 9 (13,4%) пациентов – в течение 24 часов, 18 (26,9%) больных – в течение 48 часов, 24 (35,8%) пациента – в течение 72 часов и еще 13 (19,4%) пациентов – по прошествии 3 суток от начала заболевания. Средний возраст наблюдаемых больных составил $68 \pm 5,2$ лет. Мужчин было 34 (50,7%), женщин – 33 (49,3%). Причинами развития ОТКН в подавляющем большинстве случаев были злокачественные опухоли прямой кишки – у 62 (92,5%) больных, доброкачественные опухоли – у 2 (3%) больных и воспалительные стриктуры – в 3 (4,5%) случаях. Наиболее часто препятствие локализовалось в проксимальных отделах прямой кишки выше 12 см от края анального канала – у 41 (61,2%) больного, на высоте 7-12 см – в 18 (26,9%) случаях и у 8 (11,9%) пациентов стриктура располагалась ниже 7 см от края анального канала.

У всех 67 пациентов с ООНПК производились общеклинические и лабораторные методы исследований по стандартным методикам. С целью уточнения диагноза у всех 67 (100,0%) больных с ООНПК при

поступлении использовались обзорная рентгенография и ультразвуковое исследование брюшной полости, кроме того у 28 (41,8%) больных - компьютерная томография, у 39 (58,2%) – ректороманоскопия, у 23 (34,3%) – ирригоскопия и у 28 (41,8%) – колоноскопия. У всех госпитализированных больных производилось измерение показателей внутрибрюшного давления (ВБД) при поступлении, а также в динамике после консервативного разрешения ОТКН и перед оперативным вмешательством.

Нами использовалась классификация ОТКН В.З. Тотикова (1993) [3] и лечебно-диагностическая программа, предложенная З.В. Тотиковым (2018) [4].

Результаты исследования и их обсуждение

У всех больных отмечались клинические признаки ОТКН и изменения лабораторных показателей, в том числе увеличение показателей эндогенной интоксикации (табл. 1).

Таблица 1

Основные биохимические показатели у больных при поступлении с острой обтурационной непроходимостью прямой кишки

Лабораторные показатели	При поступлении
Общий белок, г/л	66,21±1,72
Альбумин, г/л	37,67±1,32
Мочевина, ммоль/л	8,76±0,14
Креатинин, кмоль/л	112,64±2,31
Калий, ммоль/л	3,76±0,16
Натрий, ммоль/л	140,6±1,12
Гемоглобин, г/л	132,14±2,67
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,54±0,32
Моноциты, 10 ⁹ /л	43,42±3,76
С-реактивный белок, мг/л	21,4±3,2
ЛИИ, расч.ед.	4,13±0,17
МСМ, усл.ед.	0,48±0,011

Дефицит массы тела выявлен у 3 (4,5%) из 67 пациентов. Нормальные значения массы тела были у 20 (29,9%) больных, избыточная масса тела имела место еще у 20 (29,9%) пациентов. У 24 (35,8%) пациентов диагностировано ожирение: у 14 (20,9%) имелось ожирение I степени, у 8 (11,9%) больных – II степени, а у 2 (3,0%) пациентов – III степени.

Многие пациенты при поступлении имели повышенные показатели ВБД, что усугубляло тяжесть их состояния. Из 67 больных при поступлении нормальные показатели ВБД отмечены у 8 (11,9%) пациентов, у 4 (6,0%) из них ВБД было ниже 6 мм рт.ст. ВБД первой степени была диагностирована у 25 (37,3%) пациентов, показатель в среднем составил 13,2±1,3 мм рт.ст., второй степени – у 19 (28,4%), в среднем значения ВБД составляли 17,6±2,1 мм рт.ст., третьей – у 9 (13,4%) со средними показателями 23,1±1,6 мм рт.ст. и четвертой – у 6 (9,0%) больных, средние значения достигали 27,3±1,5 мм рт.ст.

Таким образом, пожилой возраст большинства пациентов, наличие сопутствующих патологий, избыточный вес, высокие уровни ВБД при поступлении, а также признаки интоксикации, усугубляли тяжесть физического состояния многих больных с ООПНК, повышая операционно-анестезиологический риск. У 3 (4,5%) больных при поступлении он был оценен как I степени по ASA, у 22 (32,8%) – как II степени, у 33 (49,3%) – как III и у 9 (13,4%) – как IV степени. Что в совокупности не позволяло при поступлении на высоте ООПНК осуществлять ради-

кальные или циторедуктивные вмешательства лапароскопическим доступом. В этой связи мы сочли необходимым предварительно перед радикальным этапом провести консервативную или малоинвазивную хирургическую декомпрессию кишечника, наряду с адекватной предоперационной подготовкой.

После проведения консервативной декомпрессионной терапии I стадия ООПНК была выявлена у 23 (34,3%) больных, II стадия – у 25 (37,3%) пациентов и III стадия – у 19 (28,4%) больных. У всех 23 пациентов с I стадией продолжалась консервативная терапия в течение 7-10 дней, с коррекцией сопутствующей патологии и других нарушений. Пять пациентов, после разрешения кишечной непроходимости, получили пролонгированную неоадьювантную химиолучевую терапию. Радикальные операции были выполнены у 21 пациента, в то время как у 2 пациентов с множественными отдаленными метастазами были наложены постоянные петлевые сигмостомы.

У 16 пациентов (10 (40,0%) из них со II стадией ОТКН и 6 (31,6%) с III стадией) с опухолевой стриктурой протяженностью не более 5,5 см после короткой предоперационной подготовки провели реканализацию опухолевой стриктуры или установку саморасширяющихся стентов. После разрешения непроходимости все эти пациенты велись аналогично больным с I стадией ОТКН. Остальным 15 (60,0%) пациентам со II стадией ОТКН и 13 (68,4%) пациентам с III стадией провели предоперационную подго-

товку с коррекцией сопутствующей патологии, интоксикации и метаболических нарушений в течение 12-24 часов. После этого у них сформировали разгрузочные коло- или илеостомы из минидоступа, используя разработанный в клинике ретрактор для минилапаротомии (патент на полезную модель №206001). У 1 пациента с множественными отдаленными метастазами и канцероматозом была сформирована постоянная сигмостома из минидоступа. У 3 (4,5%) пациентов, которым на втором радикальном этапе планировалась лапароскопическая экстирпация прямой кишки, мы формировали одностольные сигмостомы по разработанному в клинике методу.

Таким образом, через минидоступ разгрузочные стомы были сформированы у 27 больных (у 14 больных со II стадией и у 13 больных с III стадией), что являлось подготовительным этапом к радикальной операции.

После наложения проксимальных стом из минидоступа летальный исход констатирован в 2 (3,0%)

случаях, эти больные были исключены из последующего анализа, как и 3 (4,5%) больных с множественными отдаленными метастазами и канцероматозом, у которых были сформированы постоянные сигмостомы.

К радикальному этапу удалось подготовить 62 больных, из них 37 пациентов, у которых ОТКН была разрешена консервативным способом или эндоскопической реканализацией, и 25 пациентов, у которых были сформированы декомпрессионные стомы из минидоступа.

В течение 7-12 дней после устранения симптомов ОТКН у всех 62 пациентов была достигнута нормализация клинических и лабораторных показателей, коррекция сопутствующей патологии и метаболических изменений. Кроме того, у них удалось нормализовать ВБД, активизировать работу кишечника и снизить показатели операционно-анестезиологического риска перед проведением радикального этапа лечения (табл.2).

Таблица 2

Физический статус по ASA при поступлении и перед радикальным оперативным вмешательством у больных с острой обтурационной непроходимостью прямой кишки

Операционно-анестезиологический риск по ASA	При поступлении	Перед радикальной операцией	p
I степень	3 (4,5%)	17 (25,4%)	<0,001
II степень	22 (32,8%)	34 (50,7%)	<0,020
III степень	33 (49,3%)	16 (23,9%)	<0,01
IV степень	9 (13,4%)	-	<0,009
Всего	67 (100,0%)	62 (100%)	

Примечание: ASA – американское общество анестезиологов.

После устранения симптомов ОТКН и перед основным (радикальным) этапом лечения у 12 пациентов провели более подробную оценку степени распространенности опухолевого процесса. В связи с чем они были направлены на пролонгированную предоперационную химиолучевую терапию, после чего, через 6-8 недель, подверглись радикальной операции.

Учитывая тяжесть состояния пациентов, наличие серьезной сопутствующей патологии сердечно-сосудистой или дыхательной системы, степень ожирения, перенесенные ранее множественные лапаротомии, а также наличие распространенного опухолевого процесса, аналогично плановой хирургии, определялись показания к радикальному этапу лечения открытым или лапароскопическим доступом. Из 62 пациентов показания к радикальным лапароскопическим резекциям прямой кишки были выставлены в 39 (62,9%) случаях, в то время как 23 (37,1%) пациентам были запланированы открытые операции из-за наличия противопоказаний; последние были исключены из дальнейшего анализа.

Из 39 больных у 26 пациентов с опухолью, расположенной в проксимальных отделах прямой кишки или ректосигмоидном отделе, передние ре-

зекции прямой кишки были начаты с использованием лапароскопического доступа. Среди них 17 пациентам операцию провели после консервативного или эндоскопического разрешения ОТКН, а у 9 пациентов после формирования разгрузочных стом. После применения консервативных или эндоскопических методов декомпрессии у всех пациентов применяли стандартные лапароскопические технологии. Перед началом основного этапа у пациентов с двустольными трансверзостомами или илеостомами на стому накладывали калоприемник, который затем накрывали салфеткой, смоченной специальным раствором. Операционное поле обрабатывали, а затем накрывали самоклеящейся стерильной пленкой. Затем в типичных местах устанавливали троакары и, используя стандартные приемы и технологии, проводили переднюю резекцию.

Средняя продолжительность оперативного вмешательства составила 238,4±42,4 минуты.

У 1 пациента возникли интраоперационные трудности из-за местного распространения опухолевого процесса, который не был диагностирован в полном объеме на дооперационном этапе. В связи с этим оперативное вмешательство продолжили открытым способом. У остальных 25 пациентов операции были завершены лапароскопическим доступом.

Девяти пациентам была предпринята попытка выполнения низкой передней резекции, включая 4 пациентов, которым ранее были наложены двухствольные декомпрессионные стомы через минидоступ, и 5 пациентов после консервативного или эндоскопического разрешения ОТКН. В одном случае у пациента с недооцененным местнораспространенным процессом из-за возникших технических трудностей операция завершилась переходом на лапаротомию. У пациентов после консервативного разрешения ОТКН операции проводились с применением стандартных доступов и техник. У 2 (3,0%) пациентов мы использовали новый метод формирования оригинального колоанального J-образного и боко-концевого анастомоза (патент на изобретение №2786106), а также специальный ретрактор для облегчения формирования низких колоанальных анастомозов (патент на полезную модель №222141).

Экстирпация прямой кишки лапароскопическим доступом была выполнена у 4 пациентов. Из них 1 пациенту операцию провели после консервативного разрешения ОТКН, а еще у 3 больных - после формирования одноствольной сигмостомы по методу, разработанному в клинике. После консервативной декомпрессии расположение портов и технические приемы не отличались от тех, которые используются при плановых операциях.

Заключение

Таким образом, использование вышеописанной лечебной тактики позволило снизить показатели операционно-анестезиологического риска перед проведением радикального этапа лечения. Это позволило у 37 пациентов выполнить радикальные резекции прямой кишки с использованием лапароскопических технологий. Лишь у 2 пациентов потребовался переход к лапаротомии. Летальный исход зафиксирован в 1 (2,7%) случае, после проведения лапароскопической низкой передней резекции вследствие развития тромбоза легочной артерии. У 4 (10,8%) пациентов были отмечены послеоперационные воспалительные осложнения. Применяемый лечебно-диагностический алгоритм с возможностью прогноза исходов декомпрессионной терапии и использованием малоинвазивных эндоскопических и хирургических способов декомпрессии, в том числе разработанных в клинике, позволяет ликвидировать проявления острой кишечной непроходимости, подготовить больных к отсроченным радикальным лапароскопическим вмешательствам с применением стандартных технологий, аналогичных плановым вмешательствам.

Литература

1. Абдулжалилов М.К., Иманалиев М.Р., Закариев З.М., Гусейнов А.-К.Г., Ашурлаев К.М., Абдулжалилов А.М. Эффективность энтеральной антигипоксанта и селективной терапии кишечного анастомоза при лечении

острой тонкокишечной непроходимости // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2018. № 4 (29). С. 15-20.

2. Ачкасов С.И., Багателяя З.А., Багненко С.Ф., Беляев А.М., Геворкян Ю.А. и др. Острая толстокишечная непроходимость опухолевой этиологии (K56.6; C18, C19, C20), взрослые // Колопроктология. 2023. Т. 22, № 2. С. 10-31.
3. Тотиков З.В., Тотиков В.З., Ремизов О.В., Гадаев Ш.Ш., Магоматов Э.А. и др. Оптимизация диагностического алгоритма при острой обтурационной толстокишечной непроходимости опухолевого генеза // Колопроктология. 2020. № 3 (73). С. 72-79.
4. Тотиков З.В., Тотиков В.З., Ремизов О.В., Гадаев Ш.Ш., Магоматов Э.А. и др. Видеолaparоскопические оперативные вмешательства при раке толстой кишки, осложненном острой непроходимостью: реальные возможности и пути расширения // Эндоскопическая хирургия. 2021. Т. 27, № 6. С. 30-36.
5. Тотиков З.В., Тотиков В.З., Талапова И.М., Тотиков М.З., Асланов А.Д. Способ формирования двухствольной петлевой колостомы при толстокишечной непроходимости опухолевого генеза // Колопроктология. 2013. № 1. С. 39-43.
6. Цаева С.Н. Оказание экстренной хирургической помощи больным с осложненным колоректальным раком в общехирургических стационарах: многофакторный анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения // Онкологическая колопроктология. 2019. Т. 9, № 2. С. 38-46.
7. Karakaş D.Ö., Yeşiltaş M., Gökçek B., Eğin S., Hot S. Etiology, management, and survival of acute mechanical bowel obstruction: Five-year results of a training and research hospital in Turkey // Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2019. V. 25 (3). P. 268-280.
8. Tajima J.Y. Short- and long-term outcomes after colonic self-expandable metal stent placement for malignant large-bowel obstruction as a bridge to surgery focus on the feasibility of the laparoscopic approach: a retrospective, single center study // World. J. Surg. Oncol. 2020. V. 18 (1). P. 265.

References

1. Abduljalilov M.K., Imanaliyev M.R., Zakariyev Z.M., Guseynov A.-K.G., Ashurlyayev K.M., Abduljalilov A.M. Effektivnost' enteral'noy antigipoksantnoy i selektivnoy terapii kishhechnogo anastomoza pri lechenii ostroy tonkokishechnoy neprokhodimosti [The effectiveness of enteral antihypoxic and selective therapy of intestinal anastomosis in the treatment of acute small intestinal obstruction] // Vestnik Dagestanskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii. 2018. № 4 (29). S. 15-20.
2. Achkasov S.I., Bagatelia Z.A., Bagnenko S.F., Belyaev A.M., Gevorkyan Yu.A. I dr. Ostraya tolstokishechnaya neprokhodimost' opuholevoj etiologii (K56.6; S18, S19, S20), vzroslye. [Acute malignant colorectal obstruction (K56.6; C18, C19, C20), adults]. //Koloproktologia. 2023. T.22. №2. S.10-31.
3. Totikov Z.V., Totikov V.Z., Remizov O.V., Gadaev Sh.Sh., Magomadov E.A. i dr. Optimizaciya diagnosticheskogo algoritma pri ostroj obturacionnoj tolstokishechnoj neprokhodimosti opuholevogo geneza. [Optimal diagnostic algorithm for colorectal cancer complicated by acute bowel obstruction] // Koloproktologia. 2020. V.19, № 3. P. 72-79.
4. Totikov Z.V., Totikov V.Z., Remizov O.V., Gadaev Sh.Sh., Magomadov E.A. i dr. Videolaparoskopicheskie operativnye vmeshatel'stva pri rake tolstoj kishki, oslozhnennom ostroj neprokhodimost'yu: real'nye

- vozmozhnosti i puti rasshireniya. [Videolaparoscopic surgical operations for colon cancer complicated by acute obstruction: real opportunities and ways of expansion]. // Endoskopicheskaya hirurgiya. 2021. T.27. №6. S.30-36.
5. Totikov Z.V., Totikov V.Z., Talapova I.M., Totikov M.Z., Aslanov A.D. Sposob formirovaniya dvustvol'noj petlevoj kolostomy pri tolstokishechnoj neprohodimosti opuholevogo geneza. [The method of forming loop colostomy for malignant colonic obstruction and its role in reducing of postoperative complications]. // Koloproktologia. №1. S.39-43.
 6. Shchaeva S.N. Okazanie ekstretnoj hirurgicheskoj pomoshchi bol'nym s oslozhnennym kolorektal'nym rakom v obshchekhirurgicheskikh stacionarah: mnogofaktornyj analiz neposredstvennyh i otdalennyh rezul'tatov lecheniya. [Emergency surgeries for complicated colorectal cancer performed in hospitals for general surgery: multivariate analysis of short-term and long-term treatment outcomes]. // Onkologicheskaya koloproktologiya. 2019. T.9. №2. S.38-46.
 7. Karakaş D.Ö., Yeşiltaş M., Gökçek B., Eğin S., Hot S. Etiology, management, and survival of acute mechanical bowel obstruction: Five-year results of a training and research hospital in Turkey. //Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2019. Vol.25(3). P.268-280.
 8. Tajima J.Y. Short- and long-term outcomes after colonic self-expandable metal stent placement for malignant large-bowel obstruction as a bridge to surgery focus on the feasibility of the laparoscopic approach: a retrospective, single center study. // World J Surg Oncol. 2020.

Сведения о соавторах:

Тотиков Валерий Зелмиханович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней №2 ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ РФ.
 Адрес: 362019, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40.
 E-mail: vz-totikov@mail.ru.
 Тел.: +7 918 8221323.

Абдурзаков Магомед-Салех Абубакар-Сидикович – аспирант ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ РФ.
 Адрес: 362019, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40.
 E-mail: abdur-zak_mago@mail.ru.
 Тел.: +7 989 9103499.

Ибрагимов Леча Ахмадович – аспирант ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ РФ.
 Адрес: 362019, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40.
 E-mail: lechaibraгимov.1987@gmail.com.
 Тел.: +7 928 9407090.

Магомадов Эльдар Аптиевиич – аспирант ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ РФ.
 Адрес: 362019, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40.
 E-mail: muslim-ptz@mail.ru.
 Тел.: +7 909 4516030.

Тотикова Ирина Таймуразовна – аспирант ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ РФ.
 Адрес: 362019, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40.
 E-mail: ilona008@yandex.ru.
 Тел.: +7 918 8294578.

Халлаев Руслан Ахсарбекович – аспирант ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ РФ.
 Адрес: 362019, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40.
 E-mail: ruslan-hallaev@mail.ru.
 Тел.: +7 988 8393311.

УДК 616.98:578.834.1-053.2/5-06:616.132-008.6 (470.063)

Дифференциальная диагностика синдрома Kawasaki с детским мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с SARS-CoV-2, на примере клинического случая

С.М. Безроднова, И.Г. Кузнецова, Т.Г. Дрепа, А.Р. Дзейтова, Ф.У. Байчорова

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

Резюме

Синдром Kawasaki (слизисто-кожный-нодулярный синдром) представляет собой остро протекающее системное заболевание неустановленной этиологии, наиболее часто возникающее у детей до 5-летнего возраста. Морфологически развивается пролиферативно-деструктивный васкулит висцеральных артерий среднего и мелкого калибра, в том числе с возможным поражением коронарных артерий. Синдром Kawasaki признан ведущей причиной патологии коронарных артерий, приводя к ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркту миокарда во взрослом периоде, как следствие перенесенной болезни в детском возрасте. Своевременно проведенная дифференциальная диагностика с детским мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с SARS-CoV-2, раннее начало адекватной терапии позволяют предотвратить, а в ряде случаев купировать развитие аневризм коронарных артерий у детей раннего возраста.

Ключевые слова: синдром Kawasaki, детский мультисистемный воспалительный синдром, дети.

Differential diagnosis of Kawasaki syndrome with pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 on the example of a clinical case

S.M. Bezrodnova, I.G. Kuznetsova, T.G. Drepa, A.R. Dzeitova, F. U. Baichorova

FSBEI HE "Stavropol State Medical University" of the Ministry of Health of Russia, Stavropol, Russia

Summary

Kawasaki syndrome (mucocutaneous nodular syndrome) is an acute systemic disease of unknown etiology, most often occurring in children under 5 years of age. Morphologically, proliferative-destructive vasculitis of the visceral arteries of medium and small caliber develops, including with possible damage to the coronary arteries. Kawasaki syndrome is recognized as the leading cause of coronary artery pathology, leading to coronary heart disease (CHD) and myocardial infarction in adulthood, as a consequence of childhood illness. Timely differential diagnosis with pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2, early initiation of adequate therapy allows to prevent, and in some cases to stop the development of coronary artery aneurysms in young children.

Keywords: Kawasaki syndrome, children's multisystem inflammatory syndrome, children.

Детский мультисистемный воспалительный синдром (MIS-C) – это постинфекционное осложнение после воздействия SARS-CoV-2 на организм ребенка или подростка. Тем не менее в странах ЕС и США были случаи возникновения синдрома на фоне острой инфекции. Например, по данным исследования американских центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC) с участием 570 детей с MIS-C, проведенных методом статистического моделирования, у 30 % детей синдром сочетался с тяжёлой острой новой коронавирусной инфекцией.

В клинической картине данного синдрома у детей и подростков в мире были отмечены симптомы, соответствующие критериям болезни Kawasaki с выраженным гиперовоспалительным ответом у ранее

здоровых детей [1, 10]. У некоторых детей наблюдались признаки синдрома токсического шока, миокардита с кардиогенным шоком. Правильный и своевременно поставленный диагноз существенно влияет на выбор терапии. Мультисистемный воспалительный синдром у детей, ассоциированный с SARS-CoV-2, протекает тяжелее, с проявлениями дисфункции миокарда, клиникой шока, и гораздо чаще возникает необходимость в проведении интенсивной терапии [10]. Поэтому MIS-C у детей, ассоциированный с SARS-CoV-2, требует проведения дифференциальной диагностики с фенотипически схожими заболеваниями, в частности, с полной или неполной формой синдрома Kawasaki.

Нами выполнен поиск информации, посвященной данной проблеме в базе данных PubMed, сайтах CDC и ВОЗ. В ноябре 2021г. в швейцарском научном журнале *Frontiers in Pediatrics* вышла статья «Разграничение мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19, у детей и болезни Kawasaki», где исследователи, опираясь на ретроспективный анализ данных, приводят критерии дифференциальной диагностики этих заболеваний [3, 11]. Пациенты с MIS-C имели более раннюю госпитализацию и более короткое время до

Для корреспонденции:

Безроднова Светлана Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ. Адрес: 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310.

E-mail: bezrodnova.s@yandex.ru.

Тел.: +7 903 4199099.

Статья поступила 18.02.2024 г., принята в печать 20.05.2024 г.

разрешения лихорадки; у них отмечалось сходство в гендерном распределении с небольшим преобладанием мужчин.

Что касается клинических признаков, то у пациентов с MIS-C признаки поражения желудочно-кишечного тракта (боль в животе, рвота, диарея, перитонеальные признаки) и центральной нервной системы (ЦНС) (раздражительность, головные боли, судороги, асептический менингит) наблюдались в два раза чаще. Приблизительно 65% пациентов с MIS-C, поступивших в отделение интенсивной терапии, имели поражение ЦНС [6]. Признаки, связанные с Kawasaki, также были частыми при MIS-C: боль в горле, сыпь, конъюнктивит (геморрагический при MIS-C и негнойный при синдроме Kawasaki), поражение слизистой (светлые губы и сухие, потрескавшиеся губы), дистальный отек и отек лица. Респираторные расстройства при MIS-C были представлены плевритом, острым респираторным дистресс-синдромом, кислородной зависимостью, инфильтрацией легких и помутнениями типа «матового стекла» при компьютерной томографии. Поражение сердца было связано с тяжестью госпитализации MIS-C в отделение интенсивной терапии в большинстве случаев [11]. Исследователи не наблюдали различий в частоте поражений коронарных артерий, но при MIS-C поражения коронарных артерий (КА) были представлены легкой или умеренной дилатацией КА и были обратимыми по сравнению с синдромом Kawasaki, где были аневризмы (включая гигантские). Частота перикардита имела пограничное значение. Миокардит при MIS-C характеризовался быстрым прогрессированием (дилатация сердца, снижение фракции выброса левого желудочка, преходящие изменения на ЭКГ — AV-блокады и нарушения процессов реполяризации) и ассоциировался с артериальной гипотензией или шоком, что требовало инотропной поддержки кардиотоническими препаратами [2]. У пациентов с поражением сердца было повышено содержание тропонина I, NT-proBNP, креатинкиназы, сердечной фракции креатинкиназы и лактатдегидрогеназы. Гипотония/шок с полиорганной недостаточностью, сопровождающейся миокардитом и респираторным дистресс-синдромом, были основными причинами госпитализации в отделение интенсивной терапии при обоих заболеваниях, в 12 раз выше при MIS-C и только у нескольких пациентов с синдромом Kawasaki [6, 8]. Артериальная гипотензия/шок не коррелировали со степенью снижения фракции выброса левого желудочка [4, 7].

У пациентов с MIS-C наблюдались также более выраженная тромбоцитопения и более высокие уровни СРБ, ферритина, АЛТ, АСТ, ЛДГ, креатинина, триглицеридов, тропонина I и D-димера. У пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом чаще возникает поражение миокарда, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы. Процент поражения коронарных артерий практически одинаков, но если при болезни Kawasaki – это гигантские аневризмы с рисками тром-

боза, то при мультисистемном воспалительном синдроме наблюдается только расширение коронарных артерий [5].

Клиническое наблюдение. Проведен анализ истории болезни ребенка, находившегося на госпитализации в ГБУЗ СК КДКБ г. Ставрополя в феврале 2022 г. с детским мультисистемным воспалительным синдромом. Ребенок 14.03.2021 г.р., возраст – 1 год 2 месяца, поступил в ГБУЗ СК КДКБ Ставрополя 07.02.2022 г. с жалобами на лихорадку до 39°C, сыпь, конъюнктивит, слабость.

Анамнез заболевания: Со слов мамы, ребенок заболел остро 02.02.2022 года, когда впервые появился жидкий стул, светлый до 5 раз в сутки. Без назначения педиатра мама самостоятельно применяла в лечении ребенка аквамарис, нурофен, кипферон-свечи, энтерол. С 04.02.2022 г. поднялась температура до 39°C, консультирован педиатром, взят мазок из рото-носоглотки на ПНК SARS-CoV-2 методом ПЦР – результат отрицательный. С 06.02.2022 г. – возникла гиперемия кожи на плече возле рубчика БЦЖ, также появилась мелкоочечная сыпь на бедрах, двусторонний катаральный конъюнктивит, отмечалась отечность и гиперемия нижней губы. На пятый день болезни стул у пациента нормализовался, появились катаральные проявления. Осмотрен педиатром поликлиники по месту жительства, в терапии получал супракс, через 2 дня осмотрен педиатром частной клиники, в течение двух дней принимал панцеф. На протяжении шести дней болезни сохранялась фебрильная лихорадка, машиной СМП доставлен в приемный покой ГБУЗ СК КСКИБ Ставрополя, где осмотрен инфекционистом приемного покоя. Проведено рентгенологическое обследование органов грудной полости, выявлены признаки бронхита. Ребенок направлен в ГБУЗ СК КДКБ Ставрополя с подозрением на полный синдром Kawasaki. Мазок у мамы ребенка из ротоносоглотки на ПНК SARS-CoV-2 методом ПЦР – результат положительный. Мазок из рото-носоглотки у ребенка для определения ПНК SARS-CoV-2 – результат отрицательный.

Общее состояние ребенка при поступлении средней степени тяжести, умеренно выражен интоксикационный синдром. Самочувствие страдает умеренно, ребенок вялый, капризный. Положение активное. Температура тела: 37,3 °С. Телосложение правильное. Вес: 8 кг. Рост: 74 см. ИМТ = 14,61 кг/м². Площадь поверхности тела = 0,4 м². Физическое развитие средневысокое, дисгармоничное, за счет дефицита массы тела. Реакция на осмотр негативная, плачет при осмотре. Кожные покровы сухие, мелкоочечная бледно-розовая сыпь с шелушением на боковой поверхности бедер, гиперемия и умеренная отечность стоп, двусторонняя инъеция сосудов склер, гиперемия конъюнктив, гиперемия и сухость губ. Тургор тканей достаточный. Эластичность кожи не нарушена. Щитовидная железа визуально и пальпаторно не увеличена. Пульсация на бедренных артериях определяется. Подкожно-жировой слой развит несколько недостаточно, распределен равномерно. Периферические отеки: умеренная

отечность стоп. Периферические лимфатические узлы: передне- и задне-шейные лимфоузлы размером до 0,5 x 0,5 см в диаметре, не спаяны между собой и окружающими тканями, при пальпации безболезненные, подвижные, мягко-эластичной консистенции. Костно-мышечная система: видимых костных деформаций нет. Суставы всех групп интакты. Мышечная система развита симметрично, тонус и сила мышц достаточны. Носовое дыхание не затруднено. Перкуторно над лёгкими: лёгочный звук с коробочным оттенком; аускультативно – жёсткое дыхание, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. ЧДД: 32 в мин. Верхушечный толчок локализован в IV межреберье, на 2 см кнаружи от левой срединно-ключичной линии; границы относительной сердечной тупости – в пределах возрастной нормы. Тоны сердца несколько приглушены, ритмичные; в первой и пятой аускультативных точках выслушивается короткий, изменчивый систолический шум, экстракардиально не проводится. ЧСС в клиностазе - 118 в мин. АД на правом плече – 90/58 мм рт. ст. Слизистая полости рта пониженной влажности, язык у корня обложен тонким белым налетом. В зеве умеренная гиперемия небных дужек, небные миндалины – на ½ выступают из-за дужек, свободные от налётов. Живот активно участвует в акте дыхания, не вздут, симметричный с обеих сторон, мягкий, безболезненный во всех отделах при пальпации. Печень - +1,5+2,5+2,0 см ниже края правой реберной дуги, край печени закруглен. Селезёнка до +0,5 см ниже края левой реберной дуги. Стул кашицеобразный, без патологических примесей (со слов матери). Мочеиспускание не нарушено, безболезненно (со слов матери). Нервно-психический статус: сознание ясное, очаговой неврологической симптоматики и менингеальных знаков нет.

При лабораторном обследовании в общем и биохимическом анализе крови: лейкоцитоз, моноцитоз, повышение СРБ, ферритина, ЛДГ, АСТ, КФК-МВ, гипергликемия, прокальцитонин – 0,12 нг/мл, Д-димер – 2,03 мкг/мл, фибриноген – 4,19 г/л.

ЭКГ от 08.02.2022 г.: ЧСС – 128 в 1 минуту. Вертикальная электрическая ось сердца. В грудных отведениях – нарушения процессов реполяризации в задненижнем отделе миокарда левого желудочка.

Эхокардиография с доплеровским анализом от 08.02.2022 г.: ФВ – 76%. Открытое овальное окно 3,5 мм. Трикуспидальная регургитация I степени. Незначительная легочная регургитация. Диффузные изменения в миокарде левого желудочка. Дополнительная хорда в полости левого желудочка. Дилатация (аневризма?) устья левой коронарной артерии.

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства от 11.02.2022 г.: гепатоспленомегалия с диффузными изменениями паренхимы и усилением сосудистого рисунка печени. Желчный пузырь сокращен. Поджелудочная железа с диффузными изменениями паренхимы. Почки без нарушения уродинамики, размеры меньше возрастной нормы.

В отделении кардиологии и ревматологии ГБУЗ СК КДКБ Ставрополя терапия включала: иммуно球蛋白 25 мл в/в капельно №3, метипред 120 мг+100,0 физ. р-ра в/в капельно медленно с 08.02 по 10.02 с постепенным снижением дозы метипреда, цефтриаксон 200 мг+10,0 физ. р-ра в/в струйно. Внутрь ребенок получал: бифиформ по 1 капсуле x 1 раз в день, альмагель А по 2 мл x 2 раза в день, за 30 мин до еды; курантил по 1/6 таблетки x 2 раза в день, цетиризин (зиртек) 5 капель x1 раз в день. Местно: глазные капли тобрадекс по 1 капле x 6 раз в день в оба глаза.

На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика: в анализах крови, выполненных в динамике через 7 дней от начала терапии, признаки острого воспалительного ответа отсутствуют. На ЭхоКГ, выполненной в динамике через 7 дней, сохраняется дилатация устья левой коронарной артерии.

Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение ревматолога, детского кардиолога по месту жительства с рекомендациями дальнейшей терапии в амбулаторных условиях. Питание – по возрасту, двигательный режим – щадящий. Внутрь: ацетилсалициловая кислота (тромбо-АСС, аспирин кардио, кардиомагнил) – 5 мг/кг/сутки за 1 прием, курсом до 8 недель, до контрольного проведения ЭхоКГ по месту жительства (контроль состояния устьев венечных артерий); дипиридамола по 4 мг x 2 раза в день, за 1 час до еды, до 8 недель; 30% левокарнитин по 10 капель x 2 раза в день утром и в обед, за 30 минут до еды, курс 2 месяца.

Диагноз клинический заключительный

Основной: Слизисто-кожный лимфодулярный синдром (синдром Кавасаки), неполная форма. Аневризма левой коронарной артерии. НК 0 степени. ФК I (ROSS).

Сопутствующий: межпредсердное сообщение (до 3,5мм). Двусторонний катаральный конъюнктивит при системном васкулите; угрожаем по близорукости.

Заключение

Данное клиническое наблюдение демонстрирует необходимость более широкой осведомлённости участковых педиатров в ранней клинической и параклинической диагностике таких серьёзных и тяжёлых заболеваний у детей раннего возраста, как детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 и синдромом Кавасаки, который может протекать в полной и неполной клинической форме. А также помнить о важности проведения ранней дифференциальной диагностики между этими заболеваниями. Синдром Кавасаки у детей грудного и раннего возраста должен обязательно рассматриваться педиатрами как один из возможных диагнозов при сохранении фебрильной лихорадки продолжительностью более 5 дней и отсутствии положительного эффекта от проводимой противовирусной и антибактериальной терапии. Про-

гноз при синдроме Кавасаки зависит от длительности сохранения аневризм коронарных артерий после 2-х лет динамического наблюдения. При сохранении у пациента аневризм коронарных артерий после 2-летнего наблюдения медицинская реабилитация, согласно современным клиническим рекомендациям, проводится на протяжении всей жизни пациента для предотвращения образования тромбов с риском развития острого инфаркта миокарда, в том числе у лиц молодого возраста.

Литература

1. Абдулманапова Д. Н., Чамсутдинов Н.У. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): нерешённые вопросы диагностики и лечения. Махачкала: ИПЦ ДГМУ, 2021.100 с.
2. Всемирная организация здравоохранения. Мульти-системный воспалительный синдром у детей и подростков, временно связанный с COVID-19. (2020). URL: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> (date of the application: 30.03.2024)
3. Мазанкова Л. Н., Молочкова О. В., Ковалев О. Б. и др. К вопросу дифференциальной диагностики бактериальных инфекций и педиатрического мультисистемного воспалительного синдрома в период пандемии COVID-19 // Педиатрия. 2021. Т. 100, № 6. С. 162-167.
4. Остроухова И. П., Стрига Е. В., Рычкова Т. И. и др. Клинический опыт диагностики и лечения детей с синдромом Кавасаки // Оренбургский медицинский вестник. 2017. Т. 5, № 1. С. 33-39.
5. Клинический протокол лечения детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы / Е.И. Алексеева, М.Б. Анциферов, Л.С.Афукон [и др.]; под редакцией А.И. Хрипуна. Москва: ГБУ «НИИ ОЗММ ДЗМ», 2021. 92 с.
6. Лыскина Г. А., Турбяк А. В. Клинические особенности синдрома Кавасаки у детей, заболевших в возрасте до 6 месяцев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2014. № 6. С. 32-39.
7. Балыкова Л. А., Владимиров Д. О., Краснополянская А. В. и др. Мультисистемный воспалительный синдром в ходе коронавирусной инфекции у детей и подростков // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2022. Т. 10, № 33. С.10-17.
8. Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Таточенко В. К. и др. Обзор клинических рекомендаций по болезни/синдрому Кавасаки // Педиатрическая фармакология. 2017. Т. 14, № 2. С. 87-99.
9. Александрович Ю. С., Алексеева Е. И., Бакрадзе М. Д. и др. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у детей. Версия 2 // Педиатрическая фармакология. 2020. Т. 17, № 3. С. 187–212.
10. Чамсутдинов Н. У., Абдулманапова Д. Н. Мульти-системный воспалительный синдром у пациентки с COVID-19: случай из практики терапевта // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2021. № 1 (38). С. 47-54.
11. Kostik M. M., Bregel L. V., Avrusin I. S. et al. Distinguishing Between Multisystem Inflammatory Syndrome, Associated With COVID-19 in Children and the Kawasaki Disease: Development of Preliminary Criteria Based on the Data of the Retrospective Multicenter Cohort Study // Front. Pediatr. 2021. V. 9. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2021.787353/full> (date of the application: 30.03.2024)

References

1. Abdulmanapova D. N., Chamsutdinov N.U. Novaya koronavirusnaya infekciya (COVID-19): nereshyonnye voprosy diagnostiki i lecheniya [New coronavirus infection (COVID-19): unresolved issues of diagnosis and treatment]. Mahachkala: IPC DGMU, 2021.100 s.
2. Vsemirnaya organizaciya zdavoohraneniya. Mul'tisistemnyj vospalitel'nyj sindrom u detej i podrostkov, vremenno svyazannyj s COVID-19 [World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally associated with COVID-19]. (2020). URL: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> (date of the application: 30.03.2024)
3. Mazankova L. N., Molochkova O. V., Kovalev O. B. i dr. K voprosu differencial'noj diagnostiki bakterial'nyh infekcij i pediatricheskogo mul'tisistemnogo vospalitel'nogo sindroma v period pandemii COVID-19 [On the issue of differential diagnosis of bacterial infections and pediatric multisystem inflammatory syndrome during the COVID-19 pandemic] // Pediatriya. 2021. T. 100, № 6. S. 162-167.
4. Ostrouhova I. P., Striga E. V., Rychkova T. I. i dr. Klinicheskij opyt diagnostiki i lecheniya detej s sindromom Kawasaki [Clinical experience in the diagnosis and treatment of children with Kawasaki syndrome] // Orenburgskij medicinskij vestnik. 2017. T. 5, № 1. S. 33-39.
5. Klinicheskij protokol lecheniya detej s novoj koronavirusnoj infekciej (COVID-19), nahodyashchisya na stacionarnom lechenii v medicinskih organizacijah gosudarstvennoj sistemy zdavoohraneniya goroda Moskvy [Clinical protocol for the treatment of children with a new coronavirus infection (COVID-19) undergoing inpatient treatment in medical organizations of the state healthcare system of the city of Moscow] / E.I. Alekseeva, M.B. Anciferov, L.S.Afukov [i dr.]; pod redakciej A.I. Hripuna. Moskva: GBU «NIOZMM DZM», 2021. 92 s.
6. Lyskina G. A., Turbyak A. V. Klinicheskie osobennosti sindroma Kawasaki u detej, zabojevshih v vozraste do 6 mesyacev [Clinical features of Kawasaki syndrome in children who became ill before the age of 6 months] // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2014. № 6. S. 32-39.
7. Balykova L. A., Vladimirov D. O., Krasnopol'skaya A. V. i dr. Mul'tisistemnyj vospalitel'nyj sindrom v hode koronavirusnoj infekcii u detej i podrostkov [Multisystem inflammatory syndrome during coronavirus infection in children and adolescents] // Mezhdunarodnyj zhurnal serdca i sosudistyh zabojevanij. 2022. T. 10, № 3. S.10-17.
8. Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Tatochenko V. K. i dr. Obzor klinicheskikh rekomendacij po bolezni / sindromu Kawasaki [Review of clinical recommendations for Kawasaki disease/syndrome] // Pediatricheskaya farmakologiya. 2017. T. 14, № 2. S. 87-99.
9. Aleksandrovich Yu. S., Alekseeva E. I., Bakradze M. D. i dr. Osobennosti klinicheskikh proyavlenij i lecheniya zabojevaniya, vyzvannogo novoj koronavirusnoj infekciej (COVID-19), u detej. Versiya 2 [Features of clinical manifestations and treatment of the disease caused by a new coronavirus infection (COVID-19) in children. Version 2] // Pediatricheskaya farmakologiya. 2020. T. 17, № 3. S. 187-212.
10. Chamsutdinov N. U., Abdulmanapova D. N. Mul'tisistemnyj vospalitel'nyj sindrom u pacientki s COVID-19: sluchaj iz praktiki terapevta [Multisystem inflammatory syndrome in a patient with COVID-19: a case from the

- practice of a therapist] // Vestnik Dagestanskoy gosudarstvennoj medicinskoj akademii. 2021. №1 (38). S. 47-54.
11. Kostik M. M., Bregel L. V., Avrusin I. S. et al. Distinguishing Between Multisystem Inflammatory Syndrome, Associated With COVID-19 in Children and the Kawasaki Disease: Development of Preliminary Criteria Based on the Data of the Retrospective Multicenter Cohort Study // Front. Pediatr. 2021. V. 9. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2021.787353/full> (date of the application: 30.03.2024)

Сведения о соавторах:

Кузнецова Ирина Георгиевна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ.
Адрес: 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310.
E-mail: i.g.kuznetsowa@bk.ru.
Тел.: +7 9614 4353383.

Дрепа Тамара Григорьевна – ассистент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ.
Адрес: 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310.
E-mail: cardiology11@yandex.ru.
Тел.: 9 928 0055460.

Дзейтова Асет Руслановна – ординатор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ.
Адрес: 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310.
E-mail: cardiology11@yandex.ru.
Тел.: +7 961 4700979.

Байчорова Фарид Умаровна – ординатор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ.
Адрес: 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310.
E-mail: baichorova.415@gmail.ru.
Тел.: +7 903 4171168.

УДК 616.155.194.18-07

Холодовая аутоиммунная гемолитическая анемия (клинический случай)**Д. А. Шихнебиев¹, Н.В. Багомедова¹, Р. Ш. Рагимова¹, Р. М. Абуков¹, З. Ш. Саругланова¹, А.А. Тагирова²**¹ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ;²ГБУ РД «Центральная городская больница» г. Дагестанские Огни

Резюме. В статье описан клинический случай орфанной болезни – холодовой аутоиммунной гемолитической анемии, характеризующейся образованием аутоантител к эритроцитам. Случай интересен не только редкостью встречаемости патологии, но и трудностями лечения.

Ключевые слова: аутоиммунная гемолитическая анемия, холодовая аутоиммунная гемолитическая анемия, холодовая агглютининовая болезнь.

Cold autoimmune hemolytic anemia (clinical case)**D. A. Shikhnebiev¹, N.V. Bagomedova¹, R.Sh. Ragimova¹, R.M. Abukov¹, Z.Sh. Saruglanova¹, A.A. Tagirova²**¹FSBEI HE "Dagestan State Medical University" of MH RF, Makhachkala;²SBI "Central City Hospital", Dagestanskije ogni**Summary**

The article describes a clinical case of an orphan disease - cold autoimmune hemolytic anemia, characterized by the formation of autoantibodies to red blood cells. The case is interesting not only because of the rarity of the pathology, but also because of the difficulties of treatment.

Keywords: autoimmune hemolytic anemia, cold autoimmune hemolytic anemia, cold agglutinin disease.

К аутоиммунным гемолитическим анемиям (АИГА) относится группа редко встречающихся приобретенных гематологических заболеваний и синдромов, характеризующихся образованием антител к собственным неизмененным эритроцитам [1]. В зависимости от серологической характеристики аутоантител различают 4 вида аутоиммунных гемолитических анемий [1, 2]:

1) вследствие образования неполных тепловых агглютининов;

2) с тепловыми гемолизинами;

3) с полными холодовыми агглютинидами;

4) с двухфазными гемолизинами.

В каждой группе выделяют первичную (с невыясненной этиологией), или идиопатическую, и вторичную, или симптоматическую АИГА, развивающуюся на фоне других заболеваний (иммунные и лимфопролиферативные заболевания, злокачественные опухоли, инфекции) [8].

Аутоиммунная гемолитическая анемия с полными холодовыми агглютинидами развивается вследствие повышения титра холодовых антител,

преимущественно встречается у взрослых, в основном у женщин [9]. Первичная холодовая АИГА встречается очень редко – 1 случай на 1 млн населения в год, составляет 12-15% от всех случаев аутоиммунного гемолиза [1]. Сравнительно чаще встречается вторичная холодовая АИГА, аутоиммунный гемолиз при этой форме развивается на фоне других патологий (злокачественные новообразования, инфекционные и аутоиммунные заболевания).

Холодовая АИГА развивается постепенно, симптомы заболевания обычно проявляются в зимнее время. Больные плохо переносят холод, после переохлаждения у них появляются слабость, умеренные желтуха (за счет непрямого билирубина) и анемия, часто выявляется синдром Рейно. Могут быть увеличены печень и селезенка. Течение заболевания хроническое.

Диагноз холодовой АИГА в большинстве случаев не составляет трудности, он основывается на клинической картине и лабораторном обнаружении высокого титра полных холодовых антител, относящихся к IgM (иммуноглобулинами класса М представлены более 90% холодовых агглютининов) [8].

Для лечения заболевания используются глюкокортикостероиды (ГКС) и иммунодепрессанты. Однако эффективность ГКС составляет всего лишь 15% [3, 4]. В качестве терапии 1-й линии в настоящее время используется ритуксимаб – ответ на лечение сохраняется в течение 6,5-11 месяцев, ча-

Для корреспонденции:

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

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

E-mail: dair1954@mail.ru.

Тел.: +7 903 4278383

Статья поступила 07.03.2024 г., принята в печать 20.05.2024 г.

стота рецидивов составляет 57-89% [1]. Другие варианты лечения включают использование препаратов бортезомиб, комбинацию ритуксимаба и бендамустина, ритуксимаба и алемтузумаба (при стероидзависимых формах) [5-7]. Положительно влияет и применение плазмафереза. Спленэктомия при холодовой АИГА неэффективна из-за преимущественного разрушения эритроцитов в печени. Следует избегать инфузий холодных растворов и хирургического вмешательства при гипотермии у больных.

Таким образом, холодовая АИГА – редкое, сложное заболевание, лечение которого представляет определенные трудности. Несмотря на то, что в настоящее время появляется все больше публикаций на данную тему, тем не менее в литературе все еще мало описаний клинических наблюдений.

Приводим клинический случай холодовой АИГА из собственной практики. Материалом исследования послужили данные расспроса, осмотра, выписка из истории болезни, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования, а также консультации специалистов. Произведен анализ новых данных литературы, посвященной холодовой АИГА. Сведения о состоянии пациентки для публикации представлены с её информированного согласия.

Пациентка М., 65 лет, доставлена 28.11.23 г. бригадой скорой медицинской помощи в приёмно-диагностическое отделение ГБУ РД "Республиканская клиническая больница им. А.В. Вишневого" (РКБ) (г. Махачкала) с анемией средней тяжести. Беспокоили жалобы на выраженную общую слабость, головокружение, утомляемость, желтушность кожи и склер, одышку при минимальной физической нагрузке, сердцебиение, покраснение и посинение кожных покровов пальцев рук при переохлаждении. При лабораторном исследовании в общем анализе крови (ОАК): Нв – 74 г/л, эрит. – $2,94 \times 10^{12}/л$, в биохимическом анализе крови (БАК): билирубин общий – 166,8 мкмоль/л, непрямой – 107,2 мкмоль/л. Госпитализирована в отделение гематологии РКБ.

Из an.morbi: Больна с 2016 г., когда стала отмечать выраженную слабость, головокружения, желтушность кожных покровов, покраснение и посинение кончиков пальцев рук на холоде. При исследовании ОАК был выявлен низкий гемоглобин – 40 г/л, при биохимическом исследовании крови – общий билирубин 82,3 мкмоль/л, непрямой билирубин – 68,5 мкмоль/л. В связи с этим была госпитализирована в гематологическое отделение Московской городской больницы им. С.П. Боткина, где после дооб-

следования выставлен диагноз: Аутоиммунная гемолитическая анемия с холодowymi антителами, тяжелой степени. После лечения (дексаметазон 40 мг в/в, переливание отмытых эритроцитов) состояние улучшилось (уровень гемоглобина повысился до 95 г/л) и выписалась из стационара в удовлетворительном состоянии. В последующем у больной ежегодно 2-3 раза отмечались обострения болезни – появлялись слабость, головокружения, тахикардия и одышка, боли в пальцах рук с синюшным окрашиванием при температуре окружающей среды ниже 16°C. В ОАК уровень гемоглобина варьировал в пределах 70-90 г/л. При каждом обострении лечилась стационарно дексаметазоном (проводилась пульс-терапия), с 2021 г. – ритуксимабом. После лечения ритуксимабом отмечался положительный эффект – повышение гемоглобина до 105 г/л. Настоящее ухудшение самочувствия с 24.11.23 г. – снова появились указанные выше жалобы, которые постепенно усиливались. Была вызвана бригада скорой медицинской помощи, которая доставила пациентку в РКБ.

Из анамнеза жизни: материально-бытовые условия удовлетворительные, наследственность не отягощена. Вредных привычек не имеет. С 2001 г. отмечаются аллергические реакции на резкие запахи, в 2005 г. выставлен диагноз: Бронхиальная астма, атопическая форма (наблюдается у пульмонолога, пользуется беротеком, беродуалом). С 2007 г. страдает сахарным диабетом 2 типа (уровень глюкозы в крови повышается до 18 г/л; применяет пероральные сахароснижающие препараты). В 2021 г. выявлен С-г левой молочной железы, получила 3 курса неоадьювантной полихимиотерапии (НАПХТ), 24.06.22 г. проведена операция – удаление молочной железы. Отмечает, что кровь на исследование надо транспортировать в контейнере, поддерживая температуру 40°C, иначе возникает гемолиз.

При объективном осмотре: общее состояние средней тяжести. Положение в постели активное. Сознание ясное. Умеренная желтушность кожи и склер. На холоде появляется покраснение и синюшное окрашивание пальцев рук (см. рисунок). Периферических отеков нет. Регионарные лимфоузлы не увеличены. Ногти не изменены. Над легкими выслушивается везикулярное дыхание. Тоны сердца слегка приглушены, ритмичные, шумов нет. ЧСС и пульс – 86 в мин. АД – 120/80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Стул оформленный, обычной окраски. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Цвет мочи темно-желтый.



Рисунок. Фото кистей пациентки М., 65 лет. Окраска пальцев рук у пациентки после контакта с прохладной водой

Лабораторно-инструментальные исследования:

ОАК от 30.11.2023 г.: Эр. – $2,9 \times 10^{12}/л$, Нв – 78 г/л, ЦП – 0,9, тромбоциты – $444,0 \times 10^9/л$, лейкоц. – $17,9 \times 10^9/л$, э – 2, с – 63, лимф. – 28, м – 7, СОЭ – 65 мм/час; анизацитоз ++, микроциты, макроциты.

Группа крови: В(III) Rh: «+» фенотип антигенов эритроцитов: С+с+Е+е+.

Аллоимунные антитела – не обнаружены.

Проба Кумбса прямая (гель-фильтрация) – положительная.

Холодовая агглютинация эритроцитов. Кровь исследована после инкубации в термостате при $37^{\circ}C$ (30.11.23 г.).

Биохимический анализ крови и другие исследования 1.12.23 г.: глюкоза – 7,86 ммоль/л, общий билирубин – 93,89 мкмоль/л, непрямого билирубин – 65,39 мкмоль/л, АЛТ – 213, 7 ед/л, АСТ – 122,7 ед/л, ЩФ – 242,2 ед/л, ГГТ – 201,6 ед/л, общий белок – 68,4 г/л, альбумин – 43,4 г/л, амилаза – 34,4 ед/л, триглицериды – 1,86 ммоль/л, ЛПНП – 3,0 ммоль/л, ЛПВП – 1,08 ммоль/л, холестерин – 4,17 ммоль/л, креатинин – 59,4 мкмоль/л, мочевины – 3,4 ммоль/л, мочевая кислота – 405,3 мкмоль/л, КФК – 26,6 ед/л, ЛДГ – 264, 5, железо – 32,6 мкмоль/л, ОЖСС – 7,6 мкмоль/л, трансферрин – 1,3 мкмоль/л, ферритин – 1500 нг/мл, вит. В₁₂ – 204 пг/мл, магний – 1,08 ммоль/л, кальций – 2,45 ммоль/л, фосфор – 0,49 ммоль/л, СРБ – 14,1 мг/л, АСЛО – 15,2, РФ – 2,8.

Коагулограмма: ТВ – 10,2 сек, АЧТВ – 17,9 сек, Д-димер – 0,77 мг/л, ПТИ – 114,3%, МНО – 0,96.

Анализ мочи: уд. вес – 1012, лейкоциты – 3-4 в п/зр.; уробилиноген – 37 ммоль/л (в норме – 0-34 ммоль/л);

УЗИ внутренних органов 29.11.23 г.: *печень*: правая доля – 15,2 см, левая доля – 7,6 см, эхогенность паренхимы повышена, структура паренхимы неоднородная с гипоэхогенными участками. *Желчный пузырь*: размеры 4,5x1,8 см, стенки 0,7 см, холедох – 0,6 см, желчные ходы не расширены. *Поджелудочная железа* – не увеличена, эхогенность паренхимы

смешанная, структура паренхимы с диффузными изменениями. *Селезенка* – 11,3x5,2 см, контуры ровные, эхогенность паренхимы повышена, структура паренхимы однородная. УЗИ матки: признаки постменопаузы. Патология не выявлена.

Рентгенография органов грудной клетки 1.12.23 г. – усиление бронхо-сосудистого рисунка.

ЭКГ: без патологии.

Консультация эндокринолога: Сахарный диабет 2 типа, инсулиннепотребный. Рекомендации: стол 9, инсулин протафан 8.00 час – 14 ед., 22.00 час – 7 ед., инсулин актрапид до каждого основного приема пищи под контролем гликемии.

Выставлен *клинический диагноз*: Аутоиммунная анемия с холодowymi антителами, средней степени тяжести. Состояние после терапии ритуксимабом №4 (апрель-март 2021 г.), №1 (январь 2022 г.), №1 (октябрь 2022 г.). Состояние после терапии дексаметазоном 17-20.10.22 г. *Сопутствующий*: Рак левой молочной железы cT4bN3M0/ypT1cN3, III. Состояние после 3 курсов НАПХТ. Состояние после мастэктомии слева от 24.06.2022 г. Состояние после дистанционной лучевой терапии с 30.09.2022 по 20.08.2022 г. Гормонотерапия с 08.2022 г. Сахарный диабет 2 типа, инсулиннепотребный. Бронхиальная астма, атопическая форма, персистирующее течение.

Больной проведено лечение: диета №9, дексаметазон в/в кап. 1 раз в день (40 мг 1-2.12.23 г., 20 мг 3-4.12.23 г., 8 мг 6.12.2023 г.), инсулин протафан 8-00 час – 14 ед., 22-00 час – 7 ед., аспаркам калия по 1 табл 3 раза в день, ритуксимаб (из расчета 375 мг/м² 700 м + физ. раствор 400,0 №1 (проведен 3-й курс лечения ритуксимабом), трансфузионная терапия (индивидуально подобранными отмытыми эритроцитами в физрастворе), омез 20 мг по 1 капс. 2 раза в день. На фоне лечения самочувствие пациентки улучшилось, отмечается положительная клинико-лабораторная динамика (в ОАК от 5.12.23 г. Нв – 111 г/л; в БАК общий билирубин – 35,1 мкмоль/л, непрямого билирубин – 28,7 мкмоль/л, АЛТ – 68,1

е/л, АСТ – 48,4 е/л, ЩФ – 184,9 ед/л, ЛДГ – 151 ед/л, глюкоза – 6,0 ммоль/л). Выписывается из отделения по собственному желанию в удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжить лечение амбулаторно гептралом 400 мг по 1 табл. 2 раза в день – 1 мес., фолиевой кислотой по табл. 3 раза в день – 1 мес., вит. В₁₂ по 500 мг 1 раз в день – 10 дней под контролем терапевта, гематолога, онколога; продолжение лечения сахарного диабета (контроль сахара в крови) – у эндокринолога.

Представленный клинический случай демонстрирует наличие у больной редкой болезни – холодовой АИГА, диагноз которой подтверждается наличием как клинических, так и лабораторных признаков гемолиза на холодовые агглютинины: а) клинические: микроциркуляторные расстройства по типу синдрома Рейно, нормальные размеры печени; б) лабораторные: в ОАК – снижение концентрации гемоглобина и количества эритроцитов, ретикулоцитоз; в БАК – повышение билирубина преимущественно за счет непрямой фракции, повышение активности ЛДГ и уровня железа в крови; в общем анализе мочи – уробилинурия; проба Кумбса прямая – положительная. Холодовая агглютинация эритроцитов. К тому же у пациентки имелись сопутствующие заболевания (С-г молочной железы, проведена операция мастэктомия; бронхиальная астма, атопическая форма; сахарный диабет 2 типа, инсулиннепотребный), которые, в свою очередь, сами связаны с образованием аутоантител и развитием АИГА. Диагноз подтверждает также положительный эффект от проведения лечения несколькими курсами пульс-терапии дексаметазоном, ритуксимабом.

Больная должна постоянно находиться под наблюдением гематолога по месту жительства (без проведения поддерживающей терапии), избегать воздействия низких температур, инфузий холодных растворов. Трансфузионная терапия компонентами крови должна проводиться по показаниям при тяжелой анемии с соблюдением стандартных правил.

Литература

1. Аутоиммунная гемолитическая анемия у взрослых: Клинические рекомендации РФ 2018-2020 (Россия). URL: <https://diseases.medelement.com/disease/аутоиммунная-гемолитическая-анемия-у-взрослых-кр-рф-2018/16761> (дата обращения: 30.03.2024)
2. Васильченкова П. И., Гальцева И. В., Лукина Е. А. Аутоиммунная гемолитическая анемия: современное состояние вопроса // Онкогематология. 2023. Т.18 (2). С.60-67.
3. Barcellini W. New insights in the pathogenesis of autoimmune hemolytic anemia // Transfus. Med. Hemother. 2015. V. 42 (5). P. 287-293. DOI: 10.1159/000439002.
4. Berentsen S. How I manage cold agglutinin disease // Br. J. Haematol. 2011. V. 153 (3). P. 309-3017.
5. Carson K. R., Beckwith L. G., Mehta J. Successful treatment of IgM-mediated autoimmune hemolytic anemia with bortezomib // Blood. 2010. V. 115 (4). P. 915.
6. Gueli A., Gottardi D., Hu H., Ricca I., de Crescenzo A., Tarella C. Efficacy of rituximab and bendamustine in cold agglutinin haemolytic anaemia refractory to previous chemo-

immunotherapy: a case report // Blood Transfus. 2013. V. 11 (2). P. 311-314.

7. Gómez-Almaguer D., Solano-Genesta M., Tarín-Arzaga L., Herrera-Garza J. L. et al. Low-dose rituximab and alemtuzumab combination therapy for patients with steroid-refractory autoimmune cytopenias // Blood. 2010. V. 116 (23). P. 4783-4785.
8. Lechner K., Jager U. How I treat autoimmune hemolytic anemia in adults // Blood. 2010. 116(11). P. 1831-1838.
9. Swiecicki P. L., Hegerova L. T., Gertz M. A. Cold agglutinin disease // Blood. 2013. V. 122(7). P. 1114-11121.

References

1. Autoimmunnaya gemoliticheskaya anemiya u vzroslykh: Klinicheskiye rekomendatsii [Autoimmune hemolytic anemia in adults: Clinical guidelines of the Russian Federation] RF 2018-2020 (Rossiya). URL: <https://diseases.medelement.com/disease/autoimmunnaya-gemoliticheskaya-anemiya-u-vzroslykh-kr-rf-2018/16761> (data obrashcheniya: 30.03.2024).
2. Vasil'chenkova P. I., Gal'tseva I. V., Lukina Ye. A. Autoimmunnaya gemoliticheskaya anemiya: sovremennoye sostoyaniye voprosa [Autoimmune hemolytic anemia: current state of the issue] // Onkogematologiya. 2023. T.18 (2). S.60-67.
3. Barcellini W. New insights in the pathogenesis of autoimmune hemolytic anemia // Transfus. Med. Hemother. 2015. V. 42 (5). P. 287-293. DOI: 10.1159/000439002.
4. Berentsen S. How I manage cold agglutinin disease // Br. J. Haematol. 2011. V. 153 (3). P. 309-3017.
5. Carson K. R., Beckwith L. G., Mehta J. Successful treatment of IgM-mediated autoimmune hemolytic anemia with bortezomib // Blood. 2010. V. 115 (4). P. 915.
6. Gueli A., Gottardi D., Hu H., Ricca I., de Crescenzo A., Tarella C. Efficacy of rituximab and bendamustine in cold agglutinin haemolytic anaemia refractory to previous chemotherapy: a case report // Blood Transfus. 2013. V. 11 (2). P. 311-314.
7. Gómez-Almaguer D., Solano-Genesta M., Tarín-Arzaga L., Herrera-Garza J. L. et al. Low-dose rituximab and alemtuzumab combination therapy for patients with steroid-refractory autoimmune cytopenias // Blood. 2010. V. 116 (23). P. 4783-4785.
8. Lechner K., Jager U. How I treat autoimmune hemolytic anemia in adults // Blood. 2010. 116 (11). P. 1831-1838.
9. Swiecicki P. L., Hegerova L. T., Gertz M. A. Cold agglutinin disease // Blood. 2013. V. 122(7). P. 1114-11121.

Сведения о соавторах:

Багомедова Наталья Васильевна – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ. Адрес: 367000, г. Махачкала, пл. Ленина, 1. E-mail: bagnat@list.ru. Тел.: +7 988 3002270.

Рагимова Рамида Шакировна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ. Адрес: 367000, Республика Дагестан, г. Махачкала, пл. Ленина, 1. E-mail: rema8208@rambler.ru. Тел.: +7 960 4209693.

Абуков Руслан Маликович – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.
Адрес: 367000, Республика Дагестан, г. Махачкала, пл. Ленина, 1.
E-mail: dair1954@mail.ru.
Тел.: +7 928 8839587.

Саругланова Зубайдат Шайдаевна – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 367000, Республика Дагестан, г. Махачкала, пл. Ленина, 1.
E-mail: drao123@mail.ru.
Тел.: +7 928 6747288.

Тагирова Амина Абубакаровна – врач ГБУ РД «Центральная городская больница» г. Дагестанские Огни.
Адрес: 367000, г. Махачкала, пл. Ленина, 1.
E-mail: amina.tagirova.1998@mail.ru
Тел.: +7 963 4116688.

УДК 616-002.5-071.3

Современные алгоритмы диагностики туберкулеза

В.Ю. Ханалиев, Р.Г. Сулейманова

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

Резюме

В обзоре рассматриваются современные методы диагностики туберкулёза. Дана сравнительная характеристика бактериоскопического, бактериологического, биологического и молекулярных методов выявления *M. tuberculosis* (МБТ). Отечественный и международный опыт борьбы с туберкулезом свидетельствует о необходимости совершенствования существующих и разработки новых методов диагностики туберкулеза. Выделение чистой культуры микобактерий, идентификация и определение лекарственной чувствительности необходимы при подтверждении диагноза, а также для назначения адекватной терапии и контроля эффективности лечения.

Ключевые слова: туберкулез, микроскопический метод, лекарственная чувствительность, микобактерии, диагностика.

Modern algorithms for diagnosing tuberculosis: literature review

V.Yu. Khanaliev, R.G. Suleymanova

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

Summary

The review examines modern methods for diagnosing tuberculosis. A comparative description of the methods of bacterioscopic, bacteriological, biological and molecular methods for detecting *M. tuberculosis* (MBT) is given. Domestic and international experience in the fight against tuberculosis indicates the need to improve existing and develop new methods for diagnosing tuberculosis. Isolation of a pure culture of mycobacteria, identification and determination of drug sensitivity are necessary to confirm the diagnosis, as well as to prescribe adequate therapy and monitor the effectiveness of treatment.

Keywords: tuberculosis, microscopic method, drug sensitivity, mycobacteria, diagnostics.

В настоящее время туберкулез остается серьезной и социальнозначимой нозологией, которая несет высокие экономические и биологические угрозы. Примерно 33% населения, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), инфицировано на данный момент микобактерией туберкулеза. Ежегодно туберкулезом заболевает около 10 миллионов человек, а из заболевших пациентов каждый 4 умирает [1]. Во всемирном бремени болезней туберкулез входит в топ 10 причин летальности, обгоняя ВИЧ и малярию [2]. В связи с этим крайне активно развиваются подходы к терапии и выявлению туберкулеза, а в нашей стране и вовсе присутствует отдельная от пульмонологии специальность – врач-фтизиатр. Ежегодно по данной специальности защищаются докторские и кандидатские диссертации, выпускаются монографии [3].

Для корреспонденции:

Сулейманова Раиса Герейхановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

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

E-mail: suleimanova.r.g@mail.ru.

Тел.: +7 928 0592474.

Статья поступила 28.03.2024 г., принята к печати 20.05.2024 г.

В то же время вопрос диагностики туберкулеза остается открытым. Особое внимание уделяют вопросу определения лекарственной чувствительности, ведь в Российской Федерации крайне велика доля выявленных случаев множественной лекарственной устойчивости микобактерии как среди новых случаев (порядка трети случаев), так и среди ранее пролеченных (примерно $\frac{3}{4}$ случаев). Эпидемиологически неблагоприятными регионами, с точки зрения широкой лекарственной устойчивости микобактерии туберкулеза, принято считать Северо-Западный федеральный округ, Южный федеральный округ, Дальневосточный федеральный округ [4]. Также стоит не забывать о заболеваемости туберкулезом в когорте пациентов с иммуносупрессией (в том числе среди пациентов, инфицированных ВИЧ) [6].

Следует отметить, что клинико-диагностические возможности не отвечают нынешним эпидемиологическим требованиям: микробиологическая верификация диагноза, определение факта бактериовыделения, подбор рациональной (а не эмпирической) противотуберкулезной химиотерапии, определение точек принятия решения в отношении необходимо-

сти скорректировать химиотерапевтическую тактику, возможность оценки эффективности лечения в динамике заболевания [5]. В связи с этим в данной статье нами представлены современные алгоритмы диагностики туберкулеза, разработка которых направлена на увеличение чувствительности и специфичности диагностической ценности исследования, а также на получение наиболее полной информации, особенно информации о лекарственной чувствительности микобактерии туберкулеза. При подготовке данных рекомендаций для практикующих врачей нами была использована периодическая литература, поиск которой осуществлялся в базе данных PubMed по запросам: «Tuberculosis, infection control, and the microbiology laboratory», «Analysis of tuberculosis drug-resistance mutation», «Tuberculosis, infection control» и т.д.

Прямые методы лабораторной диагностики туберкулеза. Задачи данного метода – обнаружить или исключить наличие микобактерий с помощью микроскопии, гистологического исследования, культурального и иммунологического метода. Иммунохроматография, протеомный и молекулярно-генетический методы также могут широко применяться. Второй главной задачей является определение лекарственной чувствительности [4, 6, 7, 8]. Еще в 2014 году в РФ был утвержден алгоритм диагностики туберкулеза. В этом алгоритме ведущая роль отводится быстрым методам диагностики [4].

Микроскопический метод. Данный метод обязуют применять во всех медицинских учреждениях при подозрении на туберкулез, исследование проводят трехкратно – при анализе биоматериала, забранного на протяжении трех дней. Несмотря на широкую доступность, микроскопия не отличается большой диагностической ценностью, так как не позволяет дифференцировать микобактерию туберкулезного комплекса от нетуберкулезных микобактерий [9]. Чувствительность данного метода низка и находится на уровне 50 %. Дает возможность выявлять кислотоустойчивые бактерии при наличии 5 000 – 10 000 клеток [8]. Повысить диагностическую чувствительность позволяет люминесцентная микроскопия, что может давать +15% к выявляемости микроскопическим методом [10]. Таким образом, несмотря на простоту и доступность микроскопического метода, выявляемость туберкулеза может быть недостаточной. Необходим комплексный подход в диагностике. На первом этапе рекомендуется проводить микроскопию по Циллю-Нильсену. Если получен трехкратный положительный тест, необходимо провести молекулярно-генетическое исследование и направить в противотуберкулезную службу [11].

В противотуберкулезной службе принято проводить забор мокроты с последующим тестированием

его одновременно несколькими лабораторными методами – микроскопическим, молекулярно-генетическим и культуральным (автоматизированный в жидкостной питательной среде) [12]. С учетом высокой чувствительности молекулярно-генетических методов, тройной отрицательный ДНК-тест является показанием к исследованию бронхиального смыва, полученного при бронхоскопии.

Цитологическое и гистологическое исследование. Данный метод также является микроскопическим, однако в нем исследуемый материал – это мазки, отпечатки, соскобы тканей, экссудат. Диагностическая ценность данного метода выше, так как помимо выявления ацидофильной культуры можно обнаружить гистологически измененные ткани, а также провести иммуногистохимический анализ [13]. В частности, в последние годы разработан иммуно-гистохимический метод с использованием флюоресцирующих антител и FISH-метод (флуоресцентно-меченные ДНК-зонды). Данные методы позволяют надежно детектировать микобактерии туберкулеза [14].

Фенотипический культуральный метод. Данная группа методов исследования основана на выращивании микобактерий в питательной среде. С учетом того, что цикл деления микобактерии составляет в среднем 20 часов (в отличие от многих других организмов, которые делятся в течение нескольких минут и образуют колонию менее чем за сутки), нетрудно посчитать, что по геометрической прогрессии достаточное количество колониеобразующих единиц проявит себя через 2-3 месяца на твердой среде и через 40 дней – в жидкой. С учетом этого, данный метод занимает очень много времени. Так лаборатория может ждать от нескольких дней до нескольких месяцев, пока отрицательный результат тестирования подтвердится или опровергнется. В современных условиях это недопустимо, поэтому принято использовать ускоренный культуральный метод. Суть ускоренного культурального метода заключается в сокращении времени от забора биоматериала до получения потенциального роста микобактерий, которого будет достаточно для идентификации и проведения всех необходимых тестов, включая определение чувствительности к противотуберкулезным препаратам. При данном методе культуру можно получить уже на 7 сутки (хотя отрицательный результат подтверждается только на 42 день отсутствия роста культуры). Это достигается за счет автоматизированной системы ВАСТЕС MGIT [15]. Принцип технологии заключается в посеве биоматериала в пробирку с питательной средой Миддлбрук 7H9 с кислородочувствительным датчиком. Датчик регистрирует изменение концентрации кислорода в процессе роста колонии, а по мере расходования кислорода прекращается инги-

бирование флюорохрома, то есть постепенно проявляется флуоресценция при освещении пробирки ультрафиолетом. Автоматизированный датчик, в свою очередь, непрерывно регистрирует реакцию флюорохрома [16, 17]. Так уже на 4 день можно получить промежуточный результат, что является неоспоримым преимуществом. Несмотря на автоматизацию и ускорение процесса, весь период диагностики, особенно с определением лекарственной чувствительности, может занимать около месяца.

Гемокультуривирование микобактерий. С учетом роста встречаемости туберкулеза у иммунокомпromетированных пациентов и характерным для таких пациентов генерализованным процессом, есть смысл в таком методе получения колонии, как гемокультуривирование с использованием автоматизированных систем. Культивация культуры в препарате крови сокращает время выявления, а значит, экономится время на определение лекарственной чувствительности (занимает около 14 дней). Для подобных пациентов это может быть критически важно, однако в общей популяции применение гемокультуривирования не оправдано [18].

Первичная идентификация культуры микобактерий. В исходе любого культурального метода лежит тестирование и определение маркеров туберкулезной микобактерии. Используют микроскопию с окраской по Циллю-Нильсену, выявление белка MPT 64 методом иммунохроматографии, полимеразную цепную реакцию. Наиболее простым и быстрым является иммунохроматографический метод, который позволяет получить результат в течение 2 часов [19].

Видовая идентификация микобактерий. Видовая идентификация микобактерий используется для определения туберкулезной микобактерии, имеет клиническое значение только у детей для подтверждения *Mycobacterium bovis* BCG-1 и в случаях выявления микобактериозов нетуберкулезных микобактерий [20]. В диагностике микобактериозов помогают молекулярно-генетические методы – гибридизация на биочипах, высокопроизводительная жидкостная хроматография миколовых кислот, гибридизация типоспецифичными зондами. В остальном точная видовая идентификация не требуется.

Определение лекарственной чувствительности. Помимо идентификации культуры бактерий, обязательным является определение чувствительности микобактерии туберкулеза к противотуберкулезным препаратам. Тест лекарственной чувствительности рекомендуется проводить с теми препаратами, которые в дальнейшем планируется использовать (в частности, чувствительность к офлоксацину определять не стоит, так как данный препарат в настоящее время почти не используется в лечении лекарственно устойчивого туберкулеза

(также ВОЗ не рекомендует рутинно определять лекарственную чувствительность к этамбутолу, цикloserину, ПАСК) [21]. Тестируют 2 дозы препаратов – высокую и максимально допустимую. По последним рекомендациям, если культура оказалась чувствительной к моксифлоксацину, это является прямым показанием к назначению высоких доз моксифлоксацина – до 800 мг в день. Рекомендуется также тестировать рифампицин, изониазид, фторхинолоны. Если же есть множественная лекарственная устойчивость, обязательно определение чувствительности к препаратам резервного ряда, к которым относятся: амикацин, канамицин, капреомицин [22].

Другим методом определения лекарственной чувствительности является молекулярно-генетический. Выявление генов-мишеней позволяет определять мутации, дающие микобактерии резистентность. Имеется целая база данных подобных мутаций, например, мутация *groV* ассоциируется с резистентностью к рифампицину, *katG* – к изониазиду и так далее. Преимуществом молекулярно-генетического метода определения чувствительности является скорость [23].

Критерии определения широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ) и пре – широкой лекарственной устойчивости (пре - ШЛУ). По данным ВОЗ, пре-ШЛУ характеризуется устойчивостью к фторхинолонам, ШЛУ-устойчивость – к препаратам из группы фторхинолонов или хотя бы к одному дополнительному препарату первой линии (бедаквилин, линезолид) [24].

Тест-система Xpert MTB/RIF. Технология заключается в картриджной амплификации и выявлении ДНК. Мокрота забирается, смешивается со специальным реагентом и добавляется в специализированный картридж, который имеет защиту от кросс-контаминации. Кроме того, тестирование упрощено и стандартизировано, в связи с чем рекомендуется ВОЗ к использованию [25]. Данная тест-система позволяет в течение 80 минут выявить ДНК микобактерии туберкулеза и определить устойчивость к рифампицину. У данной тест-системы высокая чувствительность на уровне 90%, при этом очень низкий предел обнаружения возбудителя – около 16 КОЕ на 1 мл. [26]

ПЦР в реальном времени. Данная технология заключается в определении двух специфических генов микобактерии туберкулеза (*M.Tuberculosis complex*), что повышает достоверность анализа, а также позволяет проводить количественный анализ. Помимо этого, часто используют специальные праймеры для одномоментного выявления мутаций, отвечающих за резистентность к противотуберкулезным препаратам [27]. Важным недостатком является необходимость в специализированной лабора-

тории, включающей несколько помещений для подготовки биоматериала, выделения ДНК. Время получения результата – около 2 дней.

Гидрогелевые биочипы. Технология включает в себя обработку биоматериала и получение ДНК, проведение ПЦР с одномоментным флуоресцентным маркированием, гибридизацию на биочипе и регистрацию результатов путем анализа биочипов. Данный метод является более сложной версией ПЦР в реальном времени. Он позволяет разместить гораздо большее количество праймеров, в связи с чем выявлять большее количество мутаций для определения более полного «генетического паспорта лекарственной чувствительности» [27].

Таким образом, культуральный метод определения микобактерии туберкулеза обладает высокой диагностической ценностью, так как позволяет распознавать видовую принадлежность возбудителя и, что еще важнее, чувствительность и лекарственную устойчивость. Несмотря на достаточно большую продолжительность данного исследования, трудно переоценить его роль в подборе противотуберкулезной химиотерапии. Ускорить культуральную диагностику можно с помощью применения автоматизированных систем и специальных жидкостных питательных сред. Наряду с культуральным методом активно внедряются новые молекулярно-генетические методы диагностики с использованием тест-систем. Их преимуществом являются сокращение времени, высокая чувствительность, низкий предел обнаружения возбудителя, высокая свобода от кросс-контаминации. Лабораторные методы диагностики туберкулеза в настоящее время дополняют друг друга, важно применять их комплексно.

Литература

1. Гиреев Т. Г., Гусейнов Г. К., Мамаев И. А., Ханалиев В. Ю., Адзиев А. А. и др. Динамика эпидемиологической ситуации по туберкулезу в Республике Дагестан и перспективы ее дальнейшего улучшения // *Здравоохранение Российской Федерации*. 2017. Т. 61, № 3. С. 155-160.
2. Гиреев Т. Г., Гусейнов Г. К., Ханалиев В. Ю., Мамаев И. А., Адзиев А. А. и др. Модернизация противотуберкулезной службы в новых социальных и эпидемических условиях // *Туберкулез и болезни легких*. 2017. Т. 95, № 12. С. 44-48.
3. Гиреев Т. Г., Гусейнов Г. К., Ханалиев В. Ю., Пахиева Х. Ю., Тагирова П. И. Анализ заболеваемости в эпидемических очагах туберкулеза Республики Дагестан // *Туберкулез и болезни легких*. 2017. Т. 95, № 3. С. 28-31.
4. Кулагина Е. В., Зименков Д. В., Журавлев В. Ю., Грядун Д. А. Гидрогелевый биочип для молекулярно-генетического профилирования возбудителей туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью // *Туберкулез и болезни легких*. 2015. № 6. С. 84-85.
5. Ханалиев В. Ю., Муталимов М. А., Пахиева Х. Ю., Кутиев М. И. Мнение по некоторым изменениям и дополнениям в классификацию туберкулеза // *Вестник Дагестанской государственной медицинской академии*. 2024. № 1 (50). С. 51-53.
6. Andama A., Somoskovi A., Mandel B., Bell D., Gutierrez C. Improving diagnosis and case management of patients with tuberculosis: A review of gaps, needs and potential solutions in accessing laboratory diagnostics // *Infect. Genet. Evol.* 2019. V. 72. P. 131-140.
7. Babafemi E. O., Cherian B. P., Banting L., Mills G. A., Ngianga K. Effectiveness of real-time polymerase chain reaction assay for the detection of Mycobacterium tuberculosis in pathological samples: a systematic review and meta-analysis // *Syst. Rev.* 2017. V. 6, N 1. P. 215.
8. Chang A., Mzava O., Djomnang L. K., Lenz J. S., Burnham P. et al. Metagenomic DNA sequencing to quantify Mycobacterium tuberculosis DNA and diagnose tuberculosis // *Sci. Rep.* 2022. V. 12, N 1. P. 16972.
9. Chin K. L., Sarmiento M. E., Norazmi M. N., Acosta A. DNA markers for tuberculosis diagnosis // *Tuberculosis (Edinb.)*. 2018. V. 113. P. 139-152.
10. Gazi M. A., Islam M. R., Kibria M. G., Mahmud Z. General and advanced diagnostic tools to detect Mycobacterium tuberculosis and their drug susceptibility: a review // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2015. V. 34, N 5. P. 851-861.
11. Hammami F., Ben Ayed H., Koubaa M., Chakroun A., Hsairi M. et al. Clinical, laboratory and evolutionary features of abdominal tuberculosis in comparison with other forms of extra pulmonary tuberculosis // *Indian. J. Tuberc.* 2022. V. 69, N 2. P. 184-190.
12. Hanrahan C. F., Shah M. Economic challenges associated with tuberculosis diagnostic development // *Expert Rev Pharmacoecon.* 2014. V. 14, N 4. P. 499-510.
13. Hu Y., Zhu Y., Li C., Shi H., Zhang Y. et al. Evaluation of BACTEC MGIT 960 system for recovery of Nocardia from clinical specimens // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2023. V. 106, N 4. P. 115989.
14. Luo X., Zeng X., Gong L., Ye Y., Sun C. et al. Nanomaterials in tuberculosis DNA vaccine delivery: historical perspective and current landscape // *Drug Deliv.* 2022. V. 29, N 1. P. 2912-2924.
15. Marx F. M., Skachkova E. I., Son I. M., Strelis A. K., Urazova O. I. et al. Die Kontrolle der Tuberkulose in den Nachfolgestaaten der Sowjetunion am Beispiel Russlands [Control of tuberculosis in Russia and other countries of the former Soviet Union] // *Pneumologie*. 2009. V. 63, N 5. P. 253-260.
16. McNerney R., Maeurer M., Abubakar I., Marais B. et al. Tuberculosis diagnostics and biomarkers: needs, challenges, recent advances, and opportunities // *J. Infect. Dis.* 2012. V. 205 (Suppl.2). P. 147-158.
17. Minero G. A. S., Bagnasco M., Fock J., Tian B., Garbarino F. et al. Automated on-chip analysis of tuberculosis drug-resistance mutation with integrated DNA ligation and amplification // *Anal. Bioanal. Chem.* 2020. V. 412, N 12. P. 2705-2710.
18. Mitchell J. L., Del Pozo J., Woolley C. S. C., Dheendsa R., Hope J. C. et al. Histological and immunohistochemical features suggesting etiological differences in lymph node and (muco)cutaneous feline tuberculosis lesions // *J. Small Anim. Pract.* 2022. V. 63, N 3. P. 174-187.

19. Norbis L., Miotto P., Alagna R., Cirillo D. M. Tuberculosis: lights and shadows in the current diagnostic landscape // *New Microbiol.* 2013. V. 36, N 2. P. 111-120.
20. Park M., Kon O. M. Use of Xpert MTB/RIF and Xpert Ultra in extrapulmonary tuberculosis // *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021. V. 19, N 1. P. 65-77.
21. Parsons L. M., Somoskövi A., Gutierrez C., Lee E., Paramasivan C. N. et al. Laboratory diagnosis of tuberculosis in resource-poor countries: challenges and opportunities // *Clin. Microbiol. Rev.* 2011. V. 24, N 2. P. 314-50.
22. Rodrigues C., Vadwai V. Tuberculosis: laboratory diagnosis // *Clin. Lab Med.* 2012. V. 32, N 2. P. 111-127.
23. Somoskovi A., Salfinger M. How Can the Tuberculosis Laboratory Aid in the Patient-Centered Diagnosis and Management of Tuberculosis? // *Clin. Chest Med.* 2019. V. 40, N 4. P. 741-753.
24. Steingart K. R., Schiller I., Horne D. J., Pai M., Boehme C. C. et al. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019. N 6: CD009593.
25. Stratton C. W. Tuberculosis, infection control, and the microbiology laboratory // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 1993. V. 14, N 8. P. 481-487.
26. Wallis R. S., Pai M., Menzies D., Doherty T. M., Walzl G. et al. Biomarkers and diagnostics for tuberculosis: progress, needs, and translation into practice // *Lancet.* 2010. V. 375 (9729). P. 1920-1937.
27. Yasar K., Pehlivanoglu F., Cicek G., Sengoz G. The evaluation of the clinical, laboratory and the radiological findings of the fifty-five cases diagnosed with tuberculous, Brucella and pyogenic spondylodiscitis // *J. Neurosci. Rural Pract.* 2012. V. 3, N 1. P. 17-20.
5. Khanaliyev V.Yu., Mutalimov M.A., Pakhiyeva Kh.Yu., Kutiyev M.I. Mneniye po nekotorym izmeneniyam i dopolneniyam v klassifikatsiyu tuberkuleza [Opinion on some changes and additions to the classification of tuberculosis] // *Vestnik Dagestanskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii.* 2024. №1 (50). С.51-53.
6. Andama A., Somoskovi A., Mandel B., Bell D., Gutierrez C. Improving diagnosis and case management of patients with tuberculosis: A review of gaps, needs and potential solutions in accessing laboratory diagnostics // *Infect. Genet. Evol.* 2019. V. 72. P. 131-140.
7. Babafemi E. O., Cherian B. P., Banting L., Mills G. A., Ngianga K. Effectiveness of real-time polymerase chain reaction assay for the detection of Mycobacterium tuberculosis in pathological samples: a systematic review and meta-analysis // *Syst. Rev.* 2017. V. 6, N 1. P. 215.
8. Chang A., Mzava O., Djomnang L. K., Lenz J. S., Burnham P. et al. Metagenomic DNA sequencing to quantify Mycobacterium tuberculosis DNA and diagnose tuberculosis // *Sci. Rep.* 2022. V.12, N1. P. 16972.
9. Chin K. L., Sarmiento M. E., Norazmi M. N., Acosta A. DNA markers for tuberculosis diagnosis // *Tuberculosis (Edinb.).* 2018. V.113. P. 139-152.
10. Gazi M. A., Islam M. R., Kibria M. G., Mahmud Z. General and advanced diagnostic tools to detect Mycobacterium tuberculosis and their drug susceptibility: a review // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect Dis.* 2015. V. 34, N 5. P. 851-861.
11. Hammami F., Ben Ayed H., Koubaa M., Chakroun A., Hsairi M. et al. Clinical, laboratory and evolutionary features of abdominal tuberculosis in comparison with other forms of extra pulmonary tuberculosis // *Indian J Tuberc.* 2022. V. 69, N 2. P. 184-190.
12. Hanrahan C. F., Shah M. Economic challenges associated with tuberculosis diagnostic development // *Expert Rev Pharmacoecon.* 2014. V. 14, N 4. P. 499-510.
13. Hu Y., Zhu Y., Li C., Shi H., Zhang Y. et al. Evaluation of BACTEC MGIT 960 system for recovery of Nocardia from clinical specimens // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2023. V.106, N 4. P. 115989.
14. Luo X., Zeng X., Gong L., Ye Y., Sun C. et al. Nanomaterials in tuberculosis DNA vaccine delivery: historical perspective and current landscape // *Drug Deliv.* 2022. V. 29, N 1. P. 2912-2924.
15. Marx F. M., Skachkova E. I., Son I. M., Strelis A. K., Urazova O. I. et al. Die Kontrolle der Tuberkulose in den Nachfolgestaaten der Sowjetunion am Beispiel Russlands [Control of tuberculosis in Russia and other countries of the former Soviet Union] // *Pneumologie.* 2009. V. 63, N 5. P. 253-260.
16. McNerney R., Maeurer M., Abubakar I., Marais B. et al. Tuberculosis diagnostics and biomarkers: needs, challenges, recent advances, and opportunities // *J Infect Dis.* 2012. V. 205 (Suppl.2). P.147-158.
17. Minero G. A. S, Bagnasco M., Fock J., Tian B., Garbarino F. et al. Automated on-chip analysis of tuberculosis drug-resistance mutation with integrated DNA ligation and amplification // *Anal. Bioanal. Chem.* 2020. V. 412, N 12. P. 2705-2710.
18. Mitchell J. L., Del Pozo J., Woolley C. S. C., Dheendsa R., Hope J. C. et al. Histological and immunohistochemical features suggesting etiological differences in lymph node and (muco)cutaneous feline tuberculosis lesions // *J. Small Anim. Pract.* 2022. V. 63, N 3. P. 174-187.

References

1. Gireev T. G., Gusejnov G.K., Mamaev I. A., Khanaliyev V. Yu., Adziev A.A. i dr. Dinamika e`pidemiologicheskoy situacii po tuberkulezu v respublike Dagestan i perspektivy` ee dal` nejshego uluchsheniya [Dynamics of the epidemiological situation regarding tuberculosis in the Republic of Dagestan and prospects for its further improvement] // *Zdravooxranenie Rossijskoj Federacii.* 2017. T. 61, № 3. S. 155-160.
2. Gireev T. G., Gusejnov G. K., Xanaliyev V. Yu., Mamaev I. A., Adziev A. A. i dr. Modernizaciya protivotuberkuleznoj sluzhby` v novy`x social`ny`x i e`pidemicheskix usloviyax [Modernization of anti-tuberculosis service in new social and epidemic conditions] // *Tuberkulez i bolezni legkix.* 2017. T. 95, № 12. S.44-48.
3. Gireev T. G., Gusejnov G. K., Xanaliyev V. Yu., Paxieva X. Yu., Tagirova P. I. Analiz zabolevaemosti v e`pidemicheskix ochagax tuberkuleza respubliki Dagestan [Analysis of morbidity in epidemic foci of tuberculosis in the Republic of Dagestan] // *Tuberkulez i bolezni legkix.* 2017. T. 95, № 3. S. 28-31.
4. Kulagina E. V., Zimenkov D. V., Zhuravlev V. Yu., Gryadunov D. A. Hidrogelevy`j biochip dlya molekulyarnogeneticheskogo profilirovaniya vzbuditelej tuberkuleza s mnozhestvennoj i shirokoj lekarstvennoj ustojchivost`yu [Hydrogel biochip for molecular genetic profiling of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis pathogens] // *Tuberkulez i bolezni legkix.* 2015. № 6. S. 84-85.

19. Norbis L., Miotto P., Alagna R., Cirillo D. M. Tuberculosis: lights and shadows in the current diagnostic landscape // *New Microbiol.* 2013. V. 36, N 2. P. 111-120.
20. Park M., Kon O. M. Use of Xpert MTB/RIF and Xpert Ultra in extrapulmonary tuberculosis // *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021 V. 19, N 1. P. 65-77.
21. Parsons L. M. , Somoskövi A. , Gutierrez C. , Lee E., Paramasivan C. N. et. Laboratory diagnosis of tuberculosis in resource-poor countries: challenges and opportunities // *Clin. Microbiol. Rev.* 2011. V. 24, N 2. P. 314-50.
22. Rodrigues C., Vadwai V. Tuberculosis: laboratory diagnosis // *Clin. Lab Med.* 2012. V. 32, N 2. P. 111-127.
23. Somoskovi A., Salfinger M. How Can the Tuberculosis Laboratory Aid in the Patient-Centered Diagnosis and Management of Tuberculosis? // *Clin. Chest Med.* 2019. V. 40, N 4. P. 741-753.
24. Steingart K. R., Schiller I., Horne D. J., Pai M., Boehme C. C. et al. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019. N 6: CD009593.
25. Stratton C. W. Tuberculosis, infection control, and the microbiology laboratory // *Infect Control Hosp. Epidemiol.* 1993. V. 14, N 8. P. 481-487.
26. Wallis R. S., Pai M., Menzies D., Doherty T. M., Walzl G. et al. Biomarkers and diagnostics for tuberculosis: progress, needs, and translation into practice // *Lancet.* 2010. V. 29. P. 375 (9729):1920-37.
27. Yasar K., Pehlivanoglu F., Cicek G., Sengoz G. The evaluation of the clinical, laboratory and the radiological findings of the fifty-five cases diagnosed with tuberculous, Brucella and pyogenic spondylodiscitis // *J. Neurosci, Rural Pract.* 2012. V. 3, N 1. P. 17-20.

Сведения о соавторах:

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

УДК 616.12-008.314-06:616.98:578.834.1

Ремдесивир-индуцированная брадикардия у больных с COVID-19

Д.Н. Абдулманапова, М.Р. Гайбулатов, М.Р. Гайбулатов

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

Резюме

В статье представлен обзор научной литературы по ремдесивир-ассоциированной брадикардии у пациентов, госпитализированных с COVID-19 и получавших ремдесивир. Для отбора исследований в период от начала пандемии и до января 2024 г. провели поиск в базах данных PubMed, Google Scholar и Web of Science по следующим ключевым словам: «COVID-19», «брадикардия» и «ремдесивир». Приводятся данные о механизмах развития ремдесивир-ассоциированной брадикардии, частоте, тяжести и потенциальных факторах риска, а также связи с биомаркерами. В большинстве случаев брадикардия носит транзиторный характер, не влияя на исход болезни, однако могут возникнуть осложнения вплоть до летального исхода.

Ключевые слова: COVID-19, брадикардия, ремдесивир, побочный эффект.

Remdesivir-induced bradycardia in patients with COVID-19

D.N. Abdulmanapova, M.R. Gaibulatov, M.R. Gaibulatov

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

Summary

The article presents a review of scientific literature on remdesivir-associated bradycardia in patients hospitalized with COVID-19 and treated with remdesivir. To select studies, PubMed, Google Scholar, and Web of Science databases were searched using the following keywords: 'COVID-19', 'bradycardia', and 'remdesivir' through January 2024. Data on the mechanisms of remdesivir-associated bradycardia, incidence, severity, potential risk factors, and association with biomarkers are provided. In most cases, bradycardia is transient without affecting patient outcome; however, complications up to lethal outcome may occur.

Keywords: COVID-19, bradycardia, remdesivir, side effect.

COVID-19 уже является повседневной привычной реальностью. Борьба по лечению COVID-19 ведется и по сей день. В настоящее время определен ряд препаратов для лечения COVID-19. Среди них и препарат ремдесивир, который был признан одним из первых препаратов этиотропной терапии COVID-19 Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA). Препарат был рекомендован пациентам, нуждающимся в госпитализации, взрослым и детям в возрасте 12 лет и старше и весом не менее 40 кг [1, 2, 3, 4, 40].

Ремдесивир (ранее GS-5734) представляет собой пролекарство, аналог монофосфорамидатного нуклеозида [34]. Изначально препарат был разработан для лечения вируса Эбола. Поскольку препарат не нашел себе широкого применения в клинической практике, кроме как в лечении вируса Эбола (2013-2016 гг.), данные о его побочных эффектах были ограничены. К ранее известным частым побочным эффектам относятся: гепатотоксичность,

желудочно-кишечные симптомы, нефротоксичность, кожная сыпь, гипотония [36, 37]. Информация о побочных эффектах со стороны сердечно-сосудистой системы носила ограниченный характер. Однако с внедрением этого препарата в клиническую практику появились отдельные сообщения о его отрицательном влиянии на сердечно-сосудистую систему, наиболее частым проявлением которого является брадикардия у больных с COVID-19.

Цель данной работы: изучение потенциальных механизмов развития брадикардии. Проводилась оценка частоты заболеваемости, тяжести и потенциальных факторов риска развития брадикардии, а также связи с биомаркерами среди госпитализированных пациентов с COVID-19, получавших ремдесивир. Для осуществления поставленных целей был произведен поиск в базах данных PubMed, Google Scholar и Web of Science по следующим ключевым словам "COVID-19", "брадикардия" и "ремдесивир". Глубина поиска составила 4 года: с 2020 г. (начало пандемии) по 2024 г.

Механизмы развития ремдесивир-индуцированной брадикардии. В настоящее время точный механизм развития ремдесивир-индуцированной брадикардии не установлен. Вероятно, развитие брадикардии связано с развитием *дисфункции синусового узла* или *митохондриальной дисфункцией* [24, 35]. Гипотеза о дисфункции синусового узла основана на его активном метаболизме трифосфате, который, подобно аденозин-5'-трифосфату

Для корреспонденции:

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

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

E-mail: dgmafakter2014@mail.ru

Тел.: +7 960 4094661.

Статья поступила 03.02.2024 г., принята в печать 20.05.2024 г.

(АТФ), ингибирует активность РНК-зависимых РНК-полимераз и снижает продукцию вируса, который как известно, вызывает электрофизиологические изменения в сердце [24]. АТФ и его метаболиты оказывают отрицательное хронотропное и дромотропное действие на автоматизм синоатриального узла [30] за счет ингибирования атриовентрикулярной узловой проводимости [24, 30]. Аденозин активирует пуринергические рецепторы А1 СА-узла, вызывая активацию внешних калиевых и ингибируя аденилатциклазу посредством ингибирующего G-белка (ингибирует внутренние кальциевые каналы) [22, 24]. Вследствие этого происходит гиперполяризация мембраны клеток СА-узла, что приводит к сокращению времени потенциала действия, тем самым снижается ЧСС [32]. Кроме того, хорошо известно, что аденозин оказывает прямое влияние на центральные вегетативные структуры, а именно увеличивает активность вагуса в зависимости от дозы [31].

Любое перекрестное реагирование с митохондриальной РНК-полимеразой у человека вызывает ее ингибирование и, таким образом, приводит к митохондриальной дисфункции. Это установленный механизм кардиотоксичности, вызванной лекарственными средствами, и один из вероятных механизмов брадикардии, вызванной ремдесивиром [35].

Частота ремдесивир-индуцированной брадикардии. Впервые тенденцию к развитию брадикардии на фоне лечения COVID-19 препаратом ремдесивир обнаружили Pallotto и соавт. (2021). В исследовании были выделены две группы, контрольная и группа РДВ (ремдесивир), в группе РДВ частота брадикардии составляла 60%, а в контрольной группе – 23%. После прекращения приема РДВ брадикардия, как правило, исчезала [5]. В последующем появились различные данные о распространенности ремдесивир-ассоциированной брадикардии (РАБ). Так, в другом обсервационном исследовании 31% случаев занимала брадикардия (n=94) [6]. В исследовании E. Attena и соавт. (2021) частота брадикардии составляет 21% в группе РДВ (P=0,001) и 3% (P=0,001) в контрольной группе на пятый день введения ремдесивира [7]. В последующем вышеуказанную статистику подтвердило исследование Pallotto и др. (2021) [8]. В работе E. Attena и соавт. (2023) сообщается о низкой распространенности брадикардии, вызванной ремдесивиром, – около 20% [9]. Такой же невысокий процент обнаружили авторы исследования, проведенного в Иране, где общая частота брадикардии у пациентов, получавших ремдесивир, составляла 27% (ЧСС<60 уд./мин), из которых у 70% (ЧСС<50 уд./мин) была выраженная брадикардия [10]. В другом ретроспективном исследовании, где в отличие от предыдущих включена большая когорта пациентов (n=1635), частота возникновения брадикардии на фоне получения ремдесивира составляет 37,1% [11]. Хотя бы один эпизод брадикардии наблюдается в 73,8% (n=118), у 7,5% (n=12) брадикардия была до лечения ремдесивиром [12].

Ретроспективное исследование случай-контроль выявило высокую долю пациентов с брадикардией 56% против 33%. Вместе с тем авторы обнаружили значительную разницу в Δ HR (максимальное падение ЧСС) между контрольной группой и группой РДВ, последняя характеризовалась более высоким падением ЧСС ($15,7 \pm 8,9$ против $20,6 \pm 12,2$, средняя разница 4,9, 95% ДИ 2,0–7,7, значение $p = 0,001$). [13]. Umeh, C. и соавт. (2022) в многоцентровом ретроспективном анализе приводят противоречивые данные. Связи между применением ремдесивира и брадикардией не выявили. Предполагают, что развитие брадикардии связано прямым патогенным воздействием COVID-19 на миокард или проводящую систему. Частота брадикардии составляет 34% у пациентов с COVID-19, у 7% тяжелая брадикардия возникла во время пребывания в больнице [14, 15].

Таким образом, разные процентные соотношения могут быть объяснены разными определениями ЧСС, < 60 уд./мин или < 50 уд./мин, диагнозами (телеметрия или ЭКГ) [8, 12], демографическими показателями, сопутствующими заболеваниями, факторами риска и размером выборки. E. Attena и соавт. (2021) рассматривали ЧСС в день госпитализации и на пятый день терапии РДВ, в то время как Pallotto и соавт. (2021) и Annalisa Filtz и соавт. (2023) учитывали ЧСС ежедневно по несколько раз [7, 8, 13].

Связь ремдесивир-ассоциированной брадикардии с биомаркерами. Несколько исследований приводят данные о связи РАБ с лабораторными биомаркерами. Так, в исследовании Attena и соавт. (2021) в группе РДВ наблюдаются более высокие значения D-димера [7]. Аналогичную корреляцию обнаружили в другом крупном исследовании, где в группе РДВ также имелись более высокие значения D-димера (5,2 против 3,4 мкг/мл, $p = 0,05$) и чаще требовалась эндотрахеальная интубация (28% против 14%, $p = 0,008$) [17]. Исходные значения фермента АЛТ также коррелировали с РАБ (исходный уровень АЛТ $43,1 \pm 5,9$ ЕД/л против $27,6 \pm 3,0$ ЕД/л соответственно, $p = 0,023$), во время введения также наблюдались высокие значения АЛТ (максимальное значение АЛТ $70,8 \pm 11,8$ ЕД/л против $54,9 \pm 6,5$ ЕД/л соответственно, $p = 0,039$) [13, 17]. Уровень СРБ не свидетельствует о развитии брадикардии ($p = 0,41$) [10]. Согласно данным, высокие значения ферментов АЛТ и АСТ обратимы после отмены ремдесивира [27, 28, 29].

Факторы риска. Несколько исследований указывают на связь РАБ с возрастом. Так, в исследовании Alsowaida, Y.S. и соавт. (2023) возраст >65 был связан с риском развития брадикардии, связанной с введением ремдесивира, данные согласуются с данными Pallotto C. и соавт. (2021), где возраст >65 лет был как фактор риска [5, 11]. Отмечается корреляция РАБ с сопутствующими заболеваниями: артериальной гипертензией (АГ) (ОШ 1,37, 95% ДИ: 1,07–1,75, $p = 0,01$), ожирением (ОШ 1,32, 95% ДИ: 1,02–1,69, $p = 0,03$) и хронической болезнью почек (ХБП) [11, 18]. Ожирение является общепризнанным фактором риска сердечно-сосудистых

заболеваний и также может влиять на фармакокинетические и фармакодинамические параметры лекарств. Гиперлипидемия также увеличивает шансы стационарной смертности (скорректированное ОШ = 3,27, 95% ДИ 1,69–6,30) [17]. Также отмечается значительная связь между ХБП и брадикардией, вызванной ремдесивиром (ОШ = 1,251, 95% ДИ = 1,003–1,561, $p = 0,047$, $I^2 = 0,0\%$), без наблюдаемой гетерогенности [19].

Однако в проспективном продольном исследовании возраст >65, женский пол, уровень С-реактивного белка >50 мг/л, насыщение $O_2 < 90\%$, АГ, сахарный диабет, а также применение бета-блокаторов не было связано с брадикардией [10], что согласуется с данными метаанализа (2023), выполненного авторами из Тайваня и объединяющего 10 ретроспективных и 2 проспективных исследования [18]. Заболевания щитовидной железы, госпитализация в отделение интенсивной терапии и применение антиаритмических препаратов также значимо не связаны с брадикардией, вызванной ремдесивиром [18].

Взаимосвязь между дозой и временем начала развития брадикардии. В соответствии со стандартными рекомендациями лечение включает 5 сеансов (5 дней/ до 10 дней), в 1 день ударная доза 200 мг в/в, со 2-го по 5-й день поддерживающая доза 100 мг [21]. Частота брадикардии последовательно увеличивается с каждой последующей дозой ремдесивира, что указывает на причинно-следственную связь между ремдесивиром и брадикардией [10, 20]. На первом сеансе лечения ремдесивиром брадикардия не развилась ни у кого. На втором сеансе – у 2%, у 7% – на третьем, у 6% – на четвертом и у 21% на последнем сеансе [10]. Время до первого эпизода брадикардии составляет 23,4 часа, которое значительно короче у пациентов в возрасте 65 лет и старше (18,7 часов; 95% ДИ, 16,8–23,7 часа против 31,5 часа; 95% ДИ, 22,7–39,3 часа; $P = 0,04$). Причины этого неизвестны и могут быть многофакторными. Среднее время достижения минимальной ЧСС короче у мужчин и зависит от пола с учетом наличия или отсутствия сердечного анамнеза по тесту Уилкоксона ($P = 0,05$, в 4 слоях) (54,2 часа; 95% ДИ, 47,3–62,0 часа против 71,0 часа; 95% ДИ, 59,5–79,6 часа; $P = 0,02$). Среди пациентов с кардиологическим анамнезом среднее время достижения минимальной ЧСС у мужчин составило 61,3 часа (95% ДИ, 45,9–74,0 часа), а у женщин – 76,7 часа (95% ДИ, 63,1–81,5 часа). Среди пациентов без кардиологического анамнеза среднее время достижения минимальной ЧСС у мужчин составило 49,2 часа (95% ДИ, 41,7–57,6 часа), а у женщин – 60,5 часа (95% ДИ, 50,5–86,9 часа). Время до самой низкой ЧСС существенно не различалось, если учитывать только возраст ($\chi^2 = 1,22$; $P = 0,27$), только сердечный анамнез ($\chi^2 = 1,61$; $P = 0,20$) или возраст и сердечный анамнез ($\chi^2 = 4,72$; $P = 0,19$) [16].

Степень тяжести. РАБ может иметь различную степень тяжести: от бессимптомной до летального исхода. В недавнем крупном исследовании с популяцией 1635 пациентов, где частота брадикардии

составляет 37,1% ($n=606$), авторы выделяют три группы по степеням тяжести: в 26,7% ($n=437$) развилась легкая брадикардия, у 9,7% пациентов ($n=158$) умеренная брадикардия и у 11 пациентов (0,7%) развилась тяжелая брадикардия, более того у 3 пациентов были зарегистрированы связанные с брадикардией осложнения [11]. Тотальная брадикардия, которая определялась как эпизоды брадикардии, с ЧСС менее 60 уд./мин в группе РДВ наблюдалась в 56% случаев, а в контрольной группе – 33% (ОШ 2,6, 95% ДИ 1,2–5,4, значение $p = 0,011$), тяжелая брадикардия развилась в 10% случаев, в то время как в контрольной группе ни у кого не развилась [13]. Безутешные данные приводят Touafchia A. и соавт. (2021) в исследовании, где большинство случаев брадикардии, на фоне приема ремдесивира у больных с COVID-19, были серьезными (75, 80%), а в 16 сообщениях (17%) эволюция была фатальной, отсюда вытекает, что брадикардия не всегда имеет благоприятный прогноз [6]. В последующем исследовании Schreiber A. и соавт. (2022) указывает, что у 22% пациентов с РАБ наблюдалась внутрибольничная смертность, что в 1,8 раза превышала смертность от всех причин по сравнению с пациентами без РАБ. Мужчины имели высокий риск стационарной смертности (скорректированное ОШ = 3,39, 95% ДИ 1,69–6,76) [17].

Jacinto JP с соавт. (2021) описывают случай у пациента без предшествующего кардиологического анамнеза, у которого развился кардиогенный шок на фоне выраженной синусовой брадикардии, после чего потребовалось введение дофамина (гемодинамически нестабильная брадикардия) [26]. Однако большинство авторов отмечают, что брадикардия носит преходящий характер и не связана со смертностью и госпитализацией в отделение интенсивной терапии [7, 10, 12]. Не было никакой связи между каким-либо показателем тяжести инфекции и брадикардией [10]. В одном крупном когортном исследовании отмечается, что ремдесивир способствует уменьшению риска летального исхода у пациентов с COVID-19 и фибрилляцией предсердий [20].

В литературе встречаются и отдельные сообщения о случаях брадикардии. Так, Gupta AK. и соавт. (2020) описывали два случая развития брадикардии. В первом случае брадикардия развилась у пациентки 26 лет. После приема третьей дозы ремдесивира на фоне получения антибактериальной терапии (цефтриаксон и азитромицин), кортикостероидов ЧСС составляла 40–50 уд./мин. Во втором случае брадикардия развилась на третий день приема ремдесивира у пациентки 77 лет (ЧСС 48 уд./мин). Синусовая брадикардия у обоих пациентов продолжалась в течение 20–40 минут после инфузии (при пиковой дозе). При отмене ремдесивира ЧСС нормализовалась у обоих пациентов [22].

В другом случае бессимптомной брадикардии пациент 36 лет с тяжелой формой COVID-19, без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, получал дополнительный кислород, антибиотикотерапию, дексаметазон 6 мг 1 раз в день, ремдесивир

и низкомолекулярный гепарин для тромбопрофилактики. На 3 день развились признаки бессимптомной брадикардии с ЧСС 39 уд./мин. [23]. Известно, что кортикостероиды также могут инициировать брадикардию, но, как указывают авторы, брадикардия была связана с приемом ремдесивира [39]. Вскоре после отмены препарата ЧСС нормализовалась.

В 2020 году Gubitosa JC с соавт. описали случай с хронической блокадой ПНПГ в анамнезе: на второй день после начала приема ремдесивира развилась брадикардия с ЧСС 34 уд./мин, с симптомами боли в груди и головокружения, а также ухудшением исходной продолжительности комплекса QRS на ЭКГ. После отмены препарата и введения атропина все симптомы разрешились в течение 24 часов. Аналогичный случай выраженной синусовой брадикардии описали Ahmed T. с соавт. у пациента с COVID-19 без факторов риска брадикардии, которая разрешилась после завершения терапии [24, 25].

На возможность развития брадикардии при введении ремдесивира указывают в сообщении о 2 случаях у пациентов с тяжелой ковидной пневмонией. У обоих пациентов развилась синусовая брадикардия после начала терапии ремдесивиром и рецидивировала после ее прекращения. У одного из пациентов появилось удлинение интервала QTc, что потребовало его госпитализацию в отделение интенсивной терапии [33, 38].

Таким образом, данные о частоте возникновения брадикардии, ассоциированной с приемом ремдесивира, значительно разнятся. В большинстве случаев РАБ носит преходящий характер и нормализуется после отмены препарата. Однако не всегда имеет место благоприятный прогноз и могут возникнуть осложнения вплоть до летального исхода. Поэтому клиницистам следует обратить внимание на факторы риска и ввести суточный мониторинг ЧСС при назначении ремдесивира.

Литература

1. Абдулманапова Д. Н., Чамсутдинов Н. У. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): нерешенные вопросы диагностики и лечения: учебно-методическое пособие. Махачкала, 2021. 100 с.
2. Чамсутдинов Н. У., Абдулманапова Д. Н. Диагностика и лечение COVID-19 и атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2 // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2020. № 2 (35). С.40-61.
3. Чамсутдинов Н. У., Абдулманапова Д. Н. Тактика лечения пациентов новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): нерешенные проблемы пульмонологии // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2021. № 3 (40). С. 42-54.
4. Чамсутдинов Н. У. Протокол лечения пациентов новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), осложненной вирусной интерстициальной и бактериальной пневмонией. Махачкала, 2021. 19 с.
5. Pallotto C., Suardi L. R., Gabbuti A., Esperti S., Mecocci L., Blanc P. Potential remdesivir-related transient bradycardia in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // J. Med. Virol. 2021. V. 93 (5). P. 2631-2634. <https://doi.org/10.1002/jmv.26898>.
6. Touafchia A., Bagheri H., Carrié D. et al. Serious bradycardia and remdesivir for coronavirus 2019 (COVID-19): a new safety concerns. // Clin. Microbiol. Infect. Published online February 27, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.02.013>.
7. Attena E., Albani S., Maraolo A. E. et al. Remdesivir-Induced Bradycardia in COVID-19: A Single Center Prospective Study // Circ. Arrhythm Electrophysiol. 2021. V. 14 (7). e009811. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.121.009811>.
8. Pallotto C., Blanc P., Esperti S. et al. Remdesivir treatment and transient bradycardia in patients with coronavirus diseases 2019 (COVID-19) // J. Infect. 2021. V. 83 (2). P. 237-279. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.05.025>.
9. Attena E, Caturano A, Annunziata A, et al. Remdesivir treatment and clinical outcome in non-severe hospitalized COVID-19 patients: a propensity score matching multicenter Italian hospital experience // Eur. J. Clin. Pharmacol. 2023. V. 79 (7). P. 967-974. <https://doi.org/10.1007/s00228-023-03499-z>.
10. Hajmoradi M., Sharif Kashani B., Dastan F. et al. Remdesivir associated sinus bradycardia in patients with COVID-19: A prospective longitudinal study // Front. Pharmacol. 2023. V. 13. P. 1107198. Published 2023 Jan 17. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1107198/>
11. Alsowaida Y. S., Shehadeh F., Kalligeros M., Mylonakis E. Incidence and potential risk factors for remdesivir-associated bradycardia in hospitalized patients with COVID-19: A retrospective cohort study // Front. Pharmacol. 2023. N 4. 1106044. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1106044>.
12. Pantazopoulos I., Mavrovounis G., Dimeas G. et al. Remdesivir-induced Bradycardia is not Associated with Worse Outcome in Patients with COVID-19: A Retrospective Analysis // Am. J. Cardiovasc Drugs. 2022. V. 22 (6). P. 705-710. <https://doi.org/10.1007/s40256-022-00547-4>.
13. Filtz A., Carandina A., Fasiello A. et al. Remdesivir-induced bradycardia in patients hospitalized with SARS-CoV2 infection: a possible vagally-mediated mechanism // Intern. Emerg. Med. 2023. V. 18 (2). P. 359-366. <https://doi.org/10.1007/s11739-022-03168-6>.
14. Umeh C., Giberson C., Kumar S., Aseri M., Barve P. A. Multicenter Retrospective Analysis on the Etiology of Bradycardia in COVID-19 Patients // Cureus. 2022. V. 14 (1). e21294. <https://doi.org/10.7759/cureus.21294>.
15. Kochi A. N., Tagliari A. P., Forleo G. B., Fassini G. M., Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19 // J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2020. V. 31(5). P.1003-1008. <https://doi.org/10.1111/jce.14479/>
16. Devgun J. M., Zhang R., Brent J. et al. Identification of Bradycardia Following Remdesivir Administration Through the US Food and Drug Administration American College of Medical Toxicology COVID-19 Toxic Pharmacovigilance Project // JAMA Netw Open. 2023. V. 6 (2). e2255815. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.55815>.
17. Schreiber A., Bauzon J. S., Batra K. et al. Clinical Characteristics and Implications of Bradycardia in COVID-19 Patients Treated with Remdesivir: A Single-Center Retrospective Cohort Study // Clin. Drug. Investig. 2022. V. 42 (9). P. 763-774. <https://doi.org/10.1007/s40261-022-01187-x>.
18. Ai M. Y., Chang W. L., Yang C. J. Remdesivir-Induced Bradycardia and Mortality in SARS-CoV-2 Infection, Potential Risk Factors Assessment: A Systematic Review

- and Meta-Analysis // *J Clin Med.* 2023;12(24):7518. <https://doi.org/10.3390/jcm12247518>
19. Powell-Wiley T. M., Poirier P., Burke L. E. et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association // *Circulation.* 2021. V. 143 (21). e984-e1010. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000973>.
 20. Petra Bistrovic, Sime Manola, Marko Lucijanac, Bradycardia during remdesivir treatment might be associated with improved survival in patients with COVID-19: a retrospective cohort study on 473 patients from a tertiary centre, // *Postgraduate Medical Journal.* 2022. V. 98, Issue 1161. P. 501–502. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2021-141079>
 21. EMA (2020) Veklury. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury>. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury>
 22. Gupta A. K., Parker B. M., Priyadarshi V., Parker J. Cardiac Adverse Events With Remdesivir in COVID-19 Infection // *Cureus.* 2020. V. 12 (10). e11132. <https://doi.org/10.7759/cureus.11132>.
 23. Barkas F., Styła C. P., Bechlioulis A., Milionis H., Liberopoulos E. Sinus Bradycardia Associated with Remdesivir Treatment in COVID-19: A Case Report and Literature Review // *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2021. V. 8 (2). P. 18. <https://doi.org/10.3390/jcdd8020018>.
 24. Gubitosa J. C., Kakar P., Gerula C. et al. Marked Sinus Bradycardia Associated With Remdesivir in COVID-19: A Case and Literature Review // *JACC Case Rep.* 2020. N 2 (14). P. 2260-2264. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.08.025>.
 25. Ahmed T., Lodhi S. H., Ahmed T. Remdesivir-Induced Marked Sinus Bradycardia in COVID-19 // *Cureus.* 2022. V. 14 (7). e27249. <https://doi.org/10.7759/cureus.27249>.
 26. Jacinto J. P., Patel M., Goh J., Yamamura K. Remdesivir-induced symptomatic bradycardia in the treatment of COVID-19 disease // *HeartRhythm Case Rep.* 2021. V. 7(8). P. 514-517. <https://doi.org/10.1016/j.hrcr.2021.05.004>.
 27. Humeniuk R., Mathias A., Cao H. et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of Remdesivir, an antiviral for treatment of COVID-19, in health subjects // *Clin. Transl. Sci.* 2020. 13:896-906. <https://doi.org/10.1111/cts.12840>.
 28. Javorac D., Grahovac L., Manic L. et al. An overview of the safety assessment of medicines currently used in the COVID-19 disease treatment // *Food. Chem. Toxicol.* 2020. V. 144. P. 111639. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111639>
 29. Aggarwal G., Henry B. M., Aggarwal S., Bangalore S: Cardiovascular safety of potential drugs for the treatment of Coronavirus disease 2019 // *Am. J. Cardiol.* 2020. V. 128. P. 147-150. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.04.054>.
 30. Pelleg A., Belhassen B. The mechanism of the negative chronotropic and dromotropic actions of adenosine 5'-triphosphate in the heart: an update // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2010. V. 56 (1). P. 106-109. <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e3181e0f8b2/>
 31. da Silva V. J., Gneccchi-Ruscione T., Bellina V. et al. Acute adenosine increases cardiac vagal and reduces sympathetic efferent nerve activities in rats // *Exp. Physiol.* 2012;97(6):719-729. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2011.063925>
 32. Mustafa S. J., Morrison R. R., Teng B., Pelleg A. Adenosine receptors and the heart: role in regulation of coronary blood flow and cardiac electrophysiology // *Handb. Exp. Pharmacol.* 2009. V. (193). P. 161-188. https://doi.org/10.1007/978-3-540-89615-9_6.
 33. Abdelmajid A., Osman W., Musa H. et al. Remdesivir therapy causing bradycardia in COVID-19 patients: Two case reports // *IDCases.* 2021. V. 26. e01254. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2021.e01254>.
 34. Eastman Richard T. et al. "Remdesivir: A Review of Its Discovery and Development Leading to Emergency Use Authorization for Treatment of COVID-19." // *ACS central science.* 2020. V. 6, N 5. P. 672-683.
 35. Pelleg A., Belhassen B. (2010). The mechanism of the negative chronotropic and dromotropic actions of adenosine 5'-triphosphate in the heart: an update // *Journal of cardiovascular pharmacology.* 2010. V. 56 (1). P. 106–109.
 36. Fan Q, Zhang B, Ma J, Zhang S. Safety profile of the antiviral drug remdesivir: An update // *Biomed Pharmacother.* 2020;130:110532.
 37. Grein J., Ohmagari N., Shin D. et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2020. V. 382 (24). P. 2327-2336.
 38. Habib, Mhd Baraa, et al. "Severe sinus bradycardia induced by favipiravir." // *Journal of the American College of Cardiology.* V. 77 (18). P. 2978-2978.
 39. Üsküdar Cansu D., Bodakçi E., Korkmaz C. Dose-dependent bradycardia as a rare side effect of corticosteroids: a case report and review of the literature // *Rheumatol Int.* 2018. V. 38 (12). P. 2337-2343. doi:10.1007/s00296-018-4167-1.
 40. FDA approves first treatment for COVID-19. 2020. Available at <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-covid-19>. 28.06.2022.

References

1. Abdulmanapova D. N., Chamsutdinov N. U. Novaya koronavirusnaya infekciya (COVID-19): nereshyonnye voprosy diagnostiki i lecheniya: uchebno-metodicheskoe posobie [New coronavirus infection (COVID-19): unresolved issues of diagnosis and treatment] / Mahachkala, 2021.100 s.
2. Chamsutdinov N. U., Abdulmanapova D. N. Diagnostika i lechenie covid-19 i atipichnoj pnevmonii, vyzvannoj SARS-COV-2 [Diagnosis and treatment of covid-19 and atypical pneumonia caused by SARS-COV-2] // *Vestnik Dagestanskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii.* 2020. № 2 (35). S. 40-61.
3. Chamsutdinov N. U., Abdulmanapova D. N. Taktika lecheniya pacientov novoj koronavirusnoj infekciej (COVID-19): nereshennye problemy pul'monologii [Tactics for treating patients with new coronavirus infection (COVID-19): unresolved problems of pulmonology] // *Vestnik Dagestanskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii.* 2021. № 3 (40). S. 42-54.
4. Chamsutdinov N. U. Protokol lecheniya pacientov novoj koronavirusnoj infekciej (COVID-19) oslozhnennoj virusnoj intersticial'noj i bakterial'noj pnevmoniej [Protocol for the treatment of patients with new coronavirus infection (COVID-19) complicated by viral interstitial and bacterial pneumonia]. Mahachkala, 2021. 19 s.
5. Pallotto C., Suardi L. R., Gabbuti A., Esperti S., Mecocci L., Blanc P. Potential remdesivir-related transient bradycardia in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *J. Med. Virol.* 2021. V. 93 (5). P. 2631-2634. <https://doi.org/10.1002/jmv.26898>.
6. Touafchia A., Bagheri H., Carrié D. et al. Serious bradycardia and remdesivir for coronavirus 2019 (COVID-19): a new safety concerns. // *Clin. Microbiol. Infect.* Published online February 27, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.02.013>.

7. Attena E., Albani S., Maraolo A. E. et al. Remdesivir-Induced Bradycardia in COVID-19: A Single Center Prospective Study // *Circ. Arrhythm Electrophysiol.* 2021. V. 14 (7). P. e009811. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.121.009811>.
8. Pallotto C., Blanc P., Esperti S. et al. Remdesivir treatment and transient bradycardia in patients with coronavirus diseases 2019 (COVID-19) // *J. Infect.* 2021. V. 83 (2). P. 237-279. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.05.025>.
9. Attena E, Caturano A, Annunziata A, et al. Remdesivir treatment and clinical outcome in non-severe hospitalized COVID-19 patients: a propensity score matching multicenter Italian hospital experience // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2023. V. 79 (7). P. 967-974. <https://doi.org/10.1007/s00228-023-03499-z>.
10. Hajmoradi M., Sharif Kashani B., Dastan F. et al. Remdesivir associated sinus bradycardia in patients with COVID-19: A prospective longitudinal study // *Front. Pharmacol.* 2023. V. 13. P. 1107198. Published 2023 Jan 17. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1107198/>
11. Alsowaida Y. S., Shehadeh F., Kalligeros M., Mylonakis E. Incidence and potential risk factors for remdesivir-associated bradycardia in hospitalized patients with COVID-19: A retrospective cohort study // *Front. Pharmacol.* 2023. N 4. P. 1106044. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1106044>.
12. Pantazopoulos I., Mavrovounis G., Dimeas G. et al. Remdesivir-induced Bradycardia is not Associated with Worse Outcome in Patients with COVID-19: A Retrospective Analysis // *Am. J. Cardiovasc Drugs.* 2022. V. 22 (6). P. 705-710. <https://doi.org/10.1007/s40256-022-00547-4>.
13. Filtz A., Carandina A., Fasiello A. et al. Remdesivir-induced bradycardia in patients hospitalized with SARS-CoV2 infection: a possible vagally-mediated mechanism // *Intern. Emerg. Med.* 2023. V. 18 (2). P. 359-366. <https://doi.org/10.1007/s11739-022-03168-6>.
14. Umeh C., Giberson C., Kumar S., Aseri M., Barve P. A. Multicenter Retrospective Analysis on the Etiology of Bradycardia in COVID-19 Patients // *Cureus.* 2022. V. 14 (1). e21294. <https://doi.org/10.7759/cureus.21294>.
15. Kochi A. N., Tagliari A. P., Forleo G. B., Fassini G. M., Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19 // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2020. V. 31(5). P.1003-1008. <https://doi.org/10.1111/jce.14479/>
16. Devgun J. M., Zhang R., Brent J. et al. Identification of Bradycardia Following Remdesivir Administration Through the US Food and Drug Administration American College of Medical Toxicology COVID-19 Toxic Pharmacovigilance Project // *JAMA Netw Open.* 2023. V. 6 (2). e2255815. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.55815>.
17. Schreiber A., Bauzon J. S., Batra K. et al. Clinical Characteristics and Implications of Bradycardia in COVID-19 Patients Treated with Remdesivir: A Single-Center Retrospective Cohort Study // *Clin. Drug. Investig.* 2022. V. 42 (9). P. 763-774. <https://doi.org/10.1007/s40261-022-01187-x>.
18. Ai M. Y., Chang W. L., Yang C. J. Remdesivir-Induced Bradycardia and Mortality in SARS-CoV-2 Infection, Potential Risk Factors Assessment: A Systematic Review and Meta-Analysis // *J Clin Med.* 2023;12(24):7518. <https://doi.org/10.3390/jcm12247518>
19. Powell-Wiley T. M., Poirier P., Burke L. E. et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association // *Circulation.* 2021. V. 143 (21). P. e984-e1010. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000973>.
20. Petra Bistrovic, Sime Manola, Marko Lucijanac, Bradycardia during remdesivir treatment might be associated with improved survival in patients with COVID-19: a retrospective cohort study on 473 patients from a tertiary centre, // *Postgraduate Medical Journal.* 2022. V. 98, Issue 1161. P. 501–502. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2021-141079>
21. EMA (2020) Veklury. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury>. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury>
22. Gupta A. K., Parker B. M., Priyadarshi V., Parker J. Cardiac Adverse Events With Remdesivir in COVID-19 Infection // *Cureus.* 2020. V. 12 (10). e11132. <https://doi.org/10.7759/cureus.11132>.
23. Barkas F., Styła C. P., Bechlioulis A., Milionis H., Liberopoulos E. Sinus Bradycardia Associated with Remdesivir Treatment in COVID-19: A Case Report and Literature Review // *J. Cardiovasc Dev. Dis.* 2021. V. 8 (2). P. 18. <https://doi.org/10.3390/jcdd8020018>.
24. Gubitosa J. C., Kakar P., Gerula C. et al. Marked Sinus Bradycardia Associated With Remdesivir in COVID-19: A Case and Literature Review // *JACC Case Rep.* 2020. N 2 (14). P. 2260-2264. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.08.025>.
25. Ahmed T., Lodhi S. H., Ahmed T. Remdesivir-Induced Marked Sinus Bradycardia in COVID-19 // *Cureus.* 2022. V. 14 (7). e27249. <https://doi.org/10.7759/cureus.27249>.
26. Jacinto J. P., Patel M., Goh J., Yamamura K. Remdesivir-induced symptomatic bradycardia in the treatment of COVID-19 disease // *HeartRhythm Case Rep.* 2021. V. 7(8). P. 514-517. <https://doi.org/10.1016/j.hrcr.2021.05.004>.
27. Humeniuk R., Mathias A., Cao H. et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of Remdesivir, an antiviral for treatment of COVID-19, in health subjects // *Clin. Transl. Sci.* 2020. 13:896-906. <https://doi.org/10.1111/cts.12840>.
28. Javorac D., Grahovac L., Manic L. et al. An overview of the safety assessment of medicines currently used in the COVID-19 disease treatment // *Food. Chem. Toxicol.* 2020. V. 144. P. 111639. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111639>
29. Aggarwal G., Henry B. M., Aggarwal S., Bangalore S: Cardiovascular safety of potential drugs for the treatment of Coronavirus disease 2019 // *Am. J. Cardiol.* 2020. V. 128. P. 147-150. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.04.054>.
30. Pelleg A., Belhassen B. The mechanism of the negative chronotropic and dromotropic actions of adenosine 5'-triphosphate in the heart: an update // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2010. V. 56 (1). P. 106-109. <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e3181e0f8b2/>
31. da Silva V. J., Gneccchi-Ruscione T., Bellina V. et al. Acute adenosine increases cardiac vagal and reduces sympathetic efferent nerve activities in rats // *Exp. Physiol.* 2012;97(6):719-729. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2011.063925>
32. Mustafa S. J., Morrison R. R., Teng B., Pelleg A. Adenosine receptors and the heart: role in regulation of coronary blood flow and cardiac electrophysiology // *Handb. Exp. Pharmacol.* 2009. V. (193). P. 161-188. https://doi.org/10.1007/978-3-540-89615-9_6.
33. Abdelmajid A., Osman W., Musa H. et al. Remdesivir therapy causing bradycardia in COVID-19 patients: Two case reports // *IDCases.* 2021. V. 26. e01254. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2021.e01254>.
34. Eastman Richard T. et al. "Remdesivir: A Review of Its Discovery and Development Leading to Emergency Use Authorization for Treatment of COVID-19." // *ACS central science.* 2020. V. 6, N 5. P. 672-683.

35. Pelleg A., Belhassen B. (2010). The mechanism of the negative chronotropic and dromotropic actions of adenosine 5'-triphosphate in the heart: an update // Journal of cardiovascular pharmacology. 2010. V. 56 (1). P. 106–109.
36. Fan Q, Zhang B, Ma J, Zhang S. Safety profile of the antiviral drug remdesivir: An update // Biomed Pharmacother. 2020;130:110532.
37. Grein J., Ohmagari N., Shin D. et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19 // N. Engl. J. Med. 2020. V. 382 (24). P. 2327-2336.
38. Habib, Mhd Baraa, et al. "Severe sinus bradycardia induced by favipiravir." // Journal of the American College of Cardiology. V. 77 (18). P. 2978-2978.
39. Üsküdar Cansu D., Bodakçı E., Korkmaz C. Dose-dependent bradycardia as a rare side effect of corticosteroids: a case report and review of the literature // Rheumatol Int. 2018. V. 38 (12). P. 2337-2343. doi:10.1007/s00296-018-4167-1.
40. FDA approves first treatment for COVID-19. 2020. Available at <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-covid-19>. 28.06.2022

Сведения о соавторах:

Гайбулатов Магомед Рамазанович – студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.
Адрес: г. Махачкала, пл. Ленина, 1.
E-mail: mhmmmd.gaibulatov@gmail.com.
Тел.: +7 988 2152285.

Гайбулатов Муртазали Рамазанович – студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.
Адрес: г. Махачкала, пл. Ленина, 1.
E-mail: gaybulatov2000@mail.ru.
Тел.: +7 988 4578558.

УДК 616.36-003.836:618.11-006.2-036.2

Проблемы коморбидности неалкогольной жировой болезни печени и синдрома поликистозных яичников**Л.А. Дударева, А.В. Ткачев, А.М. Асланов, В.А. Косенко, Е.Н. Веселова, К.Е. Мазовка, Л.С. Мкртчян**

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

Резюме

В статье представлен обзор проблемы коморбидности неалкогольной жировой болезни печени и склерополикистоза яичников. В качестве причин рассмотрены общие патогенетические моменты, особенности клинического течения патологии печени, в частности, раннее развитие и прогрессирование изменений в гепатоцитах, что может рассматриваться как неблагоприятный прогностический фактор у женщин репродуктивного возраста.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, синдром поликистозных яичников, коморбидность, гастроэнтерология, органы пищеварения.

The problems of comorbidity non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome**L.A. Dudareva, A.V. Tkachev, A.M. Aslanov, V.A. Kosenko, E.N. Veselova, K.E. Mazovka, L.S. Mkrтчyan**

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

Summary

The article provides an overview related to non-alcoholic fatty liver disease problems in women with polycystic ovary disease. As the reasons for comorbidity, the general pathogenetic moments, features of the clinical course of liver pathology, in particular, the development and progression of changes in hepatocytes, which can be considered as an unfavorable prognostic factor in women of reproductive age, are considered.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, polycystic ovary syndrome, comorbidity, gastroenterology, digestive organs.

Введение

По данным исследований DIREG 1, DIREG_L_019034 и DIREG 2, в России наблюдается рост неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и факторами риска заболевания указаны дислипидемия, гиперхолестеринемия и артериальная гипертензия [3, 4]. Проблеме коморбидности НАЖБП со склерополикистозом яичников (СПЯ) уделяется мало внимания, однако обе патологии имеют сходные нарушения метаболизма: инсулинорезистентность (ИР), дислипидемию, ожирение, что лежит в основе формирования повышенного риска и более ранней манифестации патологии печени в этой группе пациенток [2]. Так же на состояние репродуктивной системы женщины оказывает влияние склерополикистоз. Большое значение имеют экстрагенитальные заболевания, включая заболевания желудочно-кишечного тракта, в частности, НАЖБП и неалкогольный стеатогепатит [2].

В отечественной литературе исследования коморбидности НАЖБП и СПЯ малочисленны и проведены на небольших выборках пациентов. Однако выявляют частые гепатологические нарушения в

группе пациенток с СПЯ в виде увеличения размеров печени и гиперэхогенности структуры ткани органа по данным сонографии у 45,8%, повышение трансаминаз в 29,2% случаев и общие генетические детерминанты [6, 8].

Это согласуется с данными зарубежной литературы. Метаанализ 817 статей в Scopus, Medline показал, что не только такие компоненты метаболического синдрома, как индекс массы тела, окружность талии, дислипидемия, НОМА-IR, но и индекс свободных андрогенов и гиперандрогения связаны с более высоким риском развития патологии печени, которая отмечена у 43% пациенток с СПЯ [21].

Подтверждают связь гиперандрогении с системным воспалением, ИР, общими генетическими аспектами в формировании патологического процесса в яичниках и НАЖБП целый ряд исследований [4, 12, 18, 36].

Таким образом, следует рассматривать женщин репродуктивного возраста с СПЯ как группу риска по развитию более ранних, а, возможно, и более тяжелых, воспалительных изменений в гепатоцитах (неалкогольный стеатогепатит) с их повреждением и апоптозом и переходом в стадию цирроза печени [3]. СПЯ перестает быть только проблемой органов репродукции и должен рассматриваться как междисциплинарная проблема современной медицины и гастроэнтерологии, в частности.

Нами на основании данных литературы проанализированы основные клинические особенности течения неалкогольной жировой болезни печени у женщин со склерополикистозом яичников, определены группы риска, требующие активного выявления

Для корреспонденции:

Дударева Лариса Андреевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Адрес: г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.

E-mail: drdudareva@mail.ru.

Тел.: +7 918 5184170.

Статья поступила 28.02.2024 г., принята в печать 20.05.2024 г.

ния патологии печени. Проанализированы литературные источники с 2003 по 2022 год, в которых описывается НАЖБП у женщин с СПЯ. В исследование были включены 36 научных работ из ведущих наукометрических баз данных: PubMed, Google Scholar, ELibrary.ru.

В настоящее время СПЯ рассматривают исключительно как репродуктивно-эндокринную патологию в патогенезе и клинической картине которой играет роль ИР. Это отражено в международном диагностическом консенсусе 2003 года (Роттердам) [7]. Основанием для этого послужил тот факт, что при гиперандрогении у женщин нарушения чувствительности к инсулину встречаются в 2–3 раза чаще, чем в общей популяции. Немаловажен и тот факт, что этот феномен существует независимо от наличия и степени выраженности ожирения. ИР при НАЖБП формируется как следствие абдоминального ожирения и последующих структурных и метаболических нарушений в гепатоцитах и, когда величина избытка массы определяет распространенность и интенсивность нарушений чувствительности к инсулину на уровне печени, жировой и мышечной ткани [1, 29, 30].

В метаанализе Pubmed, включавшем статьи из Scopus, Web of Science, Embase, MEDLINE, получены данные о высокой распространенности НАЖБП у пациенток с СПЯ по сравнению с женщинами без репродуктивных нарушений [16, 17]. Недавние исследования показали наличие взаимосвязи между СПЯ у женщин с хроническим воспалением низкой степени тяжести. Это, по мнению авторов, объясняется ИР и избытком андрогенов и ведет к повышению риска НАЖБ [23].

Рандомизированное исследование 17781 пациента с диагнозом НАЖБП в сравнении с группой контроля (n=17781) с изучением гормонального профиля, метаболических нарушений и биопсийного материала выявило увеличение частоты СПЯ и ведущую роль гиперинсулинемии натощак в формировании обоих заболеваний [13].

Женщины с СПЯ имеют более высокие показатели инсулина, индекса ИР НОМА-IR и общего холестерина, чем здоровые ($P < 0,001$), а при сочетании СПЯ и НАЖБП эти показатели выше у женщин с диагнозом СПЯ ($P < 0,001$) [16]. Это подчеркивает роль нарушений метаболизма в формировании обоих заболеваний и возможном суммировании метаболических эффектов. Однако и при нормальном весе уровень заболеваемости также составляет 40%, что говорит о более тонких механизмах, запускающих повреждение гепатоцитов у данной группы пациенток [11]. Таким образом, единого мнения относительно значимости снижения чувствительности тканей к инсулину и корреляции с весом в развитии патологии печени при СПЯ нет, что делает невозможным выявление групп риска среди пациенток по антропометрическим показателям, в частности ИМТ [5, 29, 33].

Подтверждением этому служит ретроспективное когортное исследование 586 женщин с СПЯ в возрасте до 35 лет с оценкой антропометрических дан-

ных, липидного, гормонального профиля, чувствительности к инсулину, эластометрии печени и уровня трансаминаз. В нем авторы выявили повышение риска НАЖБП только при наличии гиперандрогении, в то время как повышение индекса массы тела и 2-часовой уровень инсулина признаны не влияющими на риск формирования поражения печени [34].

По мнению ученых, женщины с СПЯ и гиперандрогенией (классический фенотип) имеют более высокую распространенность НАЖБП по сравнению с женщинами с СПКЯ без повышения андрогенов [22]. На положительную корреляцию маркеров воспаления с уровнем андрогенов при СПЯ и НАЖБ указывают авторы и данного исследования [35].

Таким образом, ряд научных работ акцентирует внимание на гиперандрогении, в то время как существуют некоторые противоречия относительно величины ИР и ее влияния на степень изменений в гепатоцитах, что, возможно, связано с разными методиками исследования данного показателя. Также в исследованиях не придается значение антропометрическим параметрам для выявления групп риска среди женщин с СПЯ по развитию НАЖБП. Следует отметить и роль самой НАЖБП в патогенезе СПЯ. У пациентов с НАЖБП и репродуктивными нарушениями избыточное поступление свободных жирных кислот (СЖК) с пищей приводит к развитию печеночной ИР, поскольку повышается доступность длинноцепочечных жирных ацил-КоА кислот для печеночного липидного метаболизма. Это, в свою очередь, вызывает аккумуляцию диацилглицеролов и активность протеинкиназы с ингибированием сигнала инсулина [26]. Таким образом, патология печени может усугубить печеночную ИР и высвобождает множество провоспалительных, прокоагулянтных и профиброгенных медиаторов, которые могут играть важную роль в патофизиологии репродуктивных нарушений [27].

Ряд исследований отмечают, что у пациенток с СПЯ поражение печени в стадии стеатогепатита встречается в два раза чаще. Так у 140 женщин с СПЯ и 70 – без репродуктивных нарушений, обнаружены признаки цитолитического синдрома в виде повышения аминотрансфераз в 117 (83,6%) и 32 (45,7%) случаях соответственно ($p = 0,005$) [31]. В другом сравнительном исследовании по индексу ИР (НОМА-IR), продукту накопления липидов (LAP), индексу фиброза FIB-4, баллу NAFLD и транзитной эластографии (TE; FibroScan) в подгруппах пациенток с СПЯ и без такового НАЖБП выявлена у 67 (77,0%) пациенток с СПЯ в сравнении с 21 пациенткой из 40 (52,5%) в контрольной группе ($p = 0,005$) [19].

Возникает вопрос, о применимости неинвазивных показателей, прогнозирующих стеатоз и фиброз печени, у пациенток с СПЯ для диагностики НАЖБП. При применении неинвазивных показателей, прогнозирующих стеатоз и фиброз печени у пациенток с СПЯ для диагностики получены интересные результаты. Так, FIB-4 в одном из исследований не показал наличие фиброза при СПЯ в сочетании с

НАЖБ, однако данные эластометрии выявили фибротические изменения у 3 из 25 пациенток (12%) в подгруппе с СПЯ [19].

В перекрестном исследовании, с целью определения диагностической эффективности неинвазивных показателей, у 314 женщин с СПЯ и 78 из контрольной группы без репродуктивных нарушений все показатели стеатоза были значительно выше при наличии репродуктивных нарушений. Так индекс стеатоза $0,139 \pm 0,117$ против $0,976 \pm 0,159$ у контрольной группы ($p < 0,001$); LAP (продукт накопления липидов) $43,3 \pm 1,9$ и $34,7 \pm 3,1$ соответственно ($p = 0,036$). Показатели фиброза FIB-4 стадия фиброза и APRI (индекса соотношения аспаратаминотрансферазы (AST) и тромбоцитов) дали положительные результаты в группе с СПЯ ($p < 0,001$). Малоинформативными оказались шкала ВААТ и ИТМ [9, 25]. Таким образом, не все показатели фиброза эффективны в диагностике НАЖБП при СПЯ, что требует дальнейшего изучения.

Учитывая неоднозначность данных антропометрии, фибротических индексов, следует рассматривать эндокринную дисфункцию у пациенток с гиперандрогенией при СПЯ как основной фактор развития, прогрессирования и тяжести НАЖБП [10, 28]. Представляется возможным, учитывая вышеизложенное, на этапе скрининга включать эластометрию печени [2]. Также актуально определение трансаминаз печени, поскольку именно соотношение АСТ и АЛТ имеет корреляцию со степенью повреждения печеночных клеток ($P < 0,033$) [15, 20, 24, 32].

Заключение

Выводы, к которым располагают современные медицинские исследования, делают очевидным факт, что частота встречаемости НАЖБП у женщин с СПЯ оказывается более высокой, чем в популяции. На сегодняшний момент времени нет однозначного заключения о том, что СПЯ независимый фактор риска НАЖБП, в то время как патология печени однозначно может утяжелить течение склерополикистоза. Следует думать, что все-таки высокую коморбидность обеих патологий следует усматривать в общности патогенетических механизмов развития заболеваний, выделяя ведущую роль ИР, гиперандрогении и повышению тканевых провоспалительных факторов. Однако уже сегодня понятно, что формирование СПЯ в репродуктивном возрасте способствует и более раннему прогрессированию изменений в печени, а значит, следует активно выявлять данное заболевание на ранних стадиях и проводить активную профилактику, направленную на предотвращение прогрессирования патологии печени с учетом индивидуальных особенностей пациенток, имеющих различные фоновые гормональные нарушения на момент постановки диагноза НАЖБП.

Литература:

1. Анохина Г. А., Харченко В. В., Коруля И. А., Якубовская И. А. Инсулинорезистентность, ее роль в развитии неалкогольной жировой болезни печени у больных с метаболическим синдромом, пути коррекции // Гастроэнтерология. 2014. Т. 53, № 3. С. 79–83.
2. Веселова Е. Н., Асланов А. М., Чеботарева Ю. Ю., Алексеев Е. Е., Ковтуненко С. Б. Проблема коморбидности при заболеваниях желудочно-кишечного тракта у женщин: пути решения // Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2023. Т. 4, № 1. С. 40–45.
3. Веселова Е. Н., Асланов А. М., Ковтуненко С. Б. Коморбидные аспекты лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта при беременности // Проблемы женского здоровья от пубертата до менопаузы: материалы I Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов. Волгоград, 2023. С. 44–49.
4. Маевская И. В., Ивашкин В. Т., Ивашкин К. В., Луньков В. Д. Неалкогольная жировая болезнь печени как причина и следствие кардиометаболических осложнений. Особенности фармакотерапии. Место урсодезоксихолевой кислоты // Терапевтический архив. 2019. № 2. С. 109–117.
5. Мацнева И. А., Бахтияров К. Р., Богачева Н. А. и др. Системное воспаление и инсулинорезистентность в синдроме поликистозных яичников // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2018. Т. 20, № 3. С. 77–83.
6. Мишина Е. В., Майоров А. Ю., Богомолов П. О. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: причина или следствие инсулинорезистентности? // Сахарный диабет. 2017. Т. 20, № 5. С. 335–342.
7. Успенская Ю. Б., Кузнецова И. В., Веджижева Э. В. Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с склерополикистозом яичников // Consilium medicum. 2016. Т. 18, № 6. С. 52–58.
8. Шилин Д. Е. Синдром поликистозных яичников // Международный диагностический консенсус (2003 г.) // Consilium-medicum. 2004. Т. 6. С. 23–26.
9. Ягода А. В., Гейвандов Т. В., Рогова С. Ш., Гейвандова Н. И. Полиморфизм гена рецептора лептина и лептинорезистентность при неалкогольной жировой болезни печени, ассоциированной с ожирением // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15, № 18. С. 82–87.
10. Amernia B., Moosavy S. H., Banookh F. et al. FIB-4, APRI, and AST/ALT ratio compared to FibroScan for the assessment of hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease in Bandar Abbas, Iran // BMC Gastroenterol. 2021. V. 3, N.21. P. 453.
11. Arefhosseini S., M.ehrangiz Ebrahimi-Mameghani M., Farzad Najafipour F., Helda Tutunchi H. Non-alcoholic fatty liver disease across endocrinopathies: Interaction with sex hormones // Front Endocrinol (Lausanne). 2022. V. 7, N.7. P. 13.
12. Ciotta L., Pagano I., Stracquandano M. et al. Polycystic ovarian syndrome incidence in young women with non-alcoholic fatty liver disease // Minerva Ginecol. 2011. V. 63, N 5. P. 429–437.
13. Dongxu W., Bing H. Current Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Women with Polycystic Ovary Syndrome // Diabetes. Syndr. Obes. 2022. V. 24, N. 15. P. 1281–1291.
14. Dong L., Xue G., Xiong-Fei P. The hepato-ovarian axis: genetic evidence for a causal association between non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome // BMC. Med. 2023. V. 21, N 1. P. 62.

15. Fallatah H. I., Akbar H. O., Fallatah A. M. Fibroscan Compared to FIB-4, APRI, and AST/ALT Ratio for Assessment of Liver Fibrosis in Saudi Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *Hepat. Mon.* 2016. V. 16, N. 7. P. 383–346.
16. Liew Phui-Ly, Lee Wei-Jei, Lee Yi-Chih et al. Hepatic histopathology of morbid obesity: concurrence of other forms of chronic liver disease // *Obes. Surg.* 2006. V. 16, N.12. P. 1584–1593.
17. Macut D., Tziomalos K., Božić-Antić I. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with insulin resistance and lipid accumulation product in women with polycystic ovary syndrome // *Hum. Reprod.* 2016. V. 31, N 6. P. 1347–1353.
18. Mahdi Ramezani-Binabaj, Mohsen Motalebi, Hamidreza Karimi-Sari Are women with polycystic ovarian syndrome at a high risk of non-alcoholic Fatty liver disease; a meta-analysis // *Hepat Mon.* 2014. V. 14, N1. 11. P 2323.
19. Mazny E. I., Abou-Salem N., El-Sherbiny W. Insulin resistance, dyslipidemia, and metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2010. N. 109. P. 239–41.
20. Oliveira de Lima D. T., Guimarães T. C. M., Couto C. A. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome: associated factors and noninvasive fibrosis staging in a single Brazilian center // *Arch. Endocrinol. Metab.* 2020. V. 64, N.3. P. 235–242.
21. Ong J. P., Elariny H., Collantes R. et al. Predictors of non-alcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in morbidly obese patients // *Obes. Surg.* 2005. V. 15, N.3. P. 310–315.
22. Ramiro Manzano-Nunez et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression // *J. Clin. Med.* 2023. V. 12, N. 3. P. 858.
23. Rocha A. L., Faria L. C., Guimarães T. C. M. Non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis // *J. Endocrinol. Invest.* 2017. V. 40, N.12. P. 1279–1288.
24. Rocha A. L., Oliveira F. R., Azevedo R. C. et al. Recent advances in the understanding and management of polycystic ovary syndrome // *Hum. Reprod. Update.* 2016. Vol. 22. N 6. P.687–708.
25. Ragazzo T. G., Paranagua-Vezozzo D., Lima F. R. et al. Accuracy of transient elastography –FibroScan, acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging, the enhanced liver fibrosis (ELF) test, APRL, and the FIB -4 index compared with liver biopsy in patient with chronic hepatitis C // *Clinics (Sao Paulo).* 2017. V. 72, N 9. P. 516–525.
26. Stergios A. P., Dimitrios G. G., Kountouras J. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome: assessment of non-invasive indices predicting hepatic steatosis and fibrosis // *Hormones (Athens).* 2014. V.13, N. 4. P. 519–531.
27. Samuel V. T., Shulman G. I. The pathogenesis of insulin resistance: Integrating signaling pathways and substrate flux. // *J. Clin Invest.* 2016, V. 126, N.1. P. 12–22.
28. Targher G., Maurizio Rossini M., Lonardo A. Evidence that non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome are associated by necessity rather than chance: a novel hepato-ovarian axis? // *Endocrine.* 2016. V. 51, N. 2. P. 211–221.
29. Timothy W., Yang W., Karakas S., Sarkar S. NASH in Nondiabetic Endocrine Disorders // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2018. V. 16, N. 7. P. 315–320.
30. Utzschneider K. M., Kahn Steven. The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease // *Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. V. 91, N. 12. P. 4753–4761.
31. Verna E. C., Berk D. P. Role of fatty acids in the pathogenesis of obesity and fatty liver: impact of bariatric surgery // *Semin. Liver. Dis.* 2008. V. 2, N. 4. P. 407–426.
32. Virendra S., Lakhbir K., Dhaliwal L. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in polycystic ovarian syndrome in Indian women // *J. Obstet. Gynaecol.* 2022. V. 42, N 5. P. 957–961.
33. Xiao G., Zhu S., Xiao X., Yan L. et al. / Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis // *Hepatology.* 2017. V. 66, N. 5. P. 1486–1501.
34. Yki-Järvinen H. Nutritional modulation of nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance: human data // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2010. V. 13, N. 6. P. 709–714.
35. Young Bin Won, Seok Kyo Seo, Bo Hyon Yun. Non-alcoholic fatty liver disease in polycystic ovary syndrome women // *Sci. Rep.* 2021. V. 11, N 1. P. 70–85.
36. Yvonne M. Jeanes, Sue Reeves Metabolic consequences of obesity and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: diagnostic and methodological challenges // *Nutr. Res. Rev.* 2017. V. 30, N 1. P. 97–105.

References

1. Anohina G. A., Harchenko V. V., Korulya I. A., Yakubovskaya I. A. Insulinorezistentnost', ee rol' v razvitii nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni u bol'nyh s metabolicheskim sindromom, puti korrekcii [Insulin resistance, its role in the development of non-alcoholic fatty liver disease in patients with metabolic syndrome, ways of correction] // *Gastroenterologiya.* 2014. T. 53, № 3. C. 79–83.
2. Veselova E. N., Aslanov A. M., Chebotareva Yu. Yu., Alekseev E. E., Kovtunen S. B. Problema komorbidnosti pri zabolevaniyah zheludochno-kishechnogo trakta u zhenshchin: puti resheniya [The problem of comorbidity in diseases of the gastrointestinal tract in women: solutions] // *Yuzhno-Rossijskij zhurnal terapevcheskoj praktiki.* 2023. T. 4, № 1. S. 40–45.
3. Veselova E. N., Aslanov A. M., Kovtunen S. B. Komorbidnye aspekty lecheniya zabolevanij zheludochno-kishechnogo trakta pri beremennosti [Comorbidity aspects of the treatment of diseases of the gastrointestinal tract during pregnancy] // *Problemy zhenskogo zdorov'ya ot pubertata do menopauzy: materialy I Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii molodyh uchenyh i studentov.* Volgograd, 2023. S. 44–49.
4. Maevskaya I. V., Ivashkin V. T., Ivashkin K. V., Lun'kov V. D. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni pecheni kak prichina i sledstvie kardiometabolicheskikh oslozhenij. Osobennosti farmakoterapii. Mesto ursodezoksiholevoj kisloty [Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and consequence of cardiometabolic complications. Features of pharmacotherapy. Place of ursodeoxycholic acid] // *Terapevcheskij arhiv.* 2019. № 2. S.109–117.
5. Macneva I. A., Bahtiyarov K. R., Bogacheva N. A. i dr. Sistemnoe vospalenie i insulinorezistentnost' v sindrome polikistoznyh yaichnikov [Systemic inflammation and insulin resistance in polycystic ovary syndrome] // *Zhurnal nauchnyh statej zdorov'e i obrazovanie v XXI veke.* 2018. T. 20, № 3. S.77–83.
6. Mishina E. V., Majorov A. Yu., Bogomolov P. O. i dr. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni pecheni: prichina ili sledstvie insulinorezistentnosti? [Non-alcoholic fatty liver disease: cause or consequence of insulin resistance?] // *Saharnyj diabet* 2017. T. 20, № 5. S. 335–342.
7. Uspenskaya Yu. B., Kuznecova I. V., Vedzizheva E. V. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni pecheni u pacientov s skleropolikistozom yaichnikov [Non-alcoholic fatty liver

- disease in patients with scleropolycystic ovarian disease] // *Consilium medicum*. 2016. T.18, № 6. S.52-58.
8. Shilin D. E. Sindrom polikistoznyh yaichnikov [Polycystic ovary syndrome] // *Mezhdunarodnyj diagnosticheskiy konsensus (2003 g.)* // *Consilium-medicum*. 2004. T. 6. S. 23–26.
 9. Yagoda A. V., Gejvandov T. V., Rogova S. Sh., Gejvandova N. I. Polimorfizm gena receptora leptina i leptinorezistentnost' pri nealkogol'noj zhirovoj bolezni pečeni, associirovannoj s ozhireniem // *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2019. T.15, № 18. S. 82–87.
 10. Amernia B., Moosavy S. H., Banookh F. et al. FIB-4, APRI, and AST/ALT ratio compared to FibroScan for the assessment of hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease in Bandar Abbas, Iran // *BMC Gastroenterol*. 2021. V. 3, N.21. P. 453.
 11. Arefhosseini S., M.ehrangiz Ebrahimi-Mameghani M., Farzad Najafipour F., Helda Tutunchi H. Non-alcoholic fatty liver disease across endocrinopathies: Interaction with sex hormones // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022. V. 7, N 7. P. 13.
 12. Ciotta L., Pagano I., Stracquadanio M. et al. Polycystic ovarian syndrome incidence in young women with non-alcoholic fatty liver disease // *Minerva Ginecol*. 2011. V. 63, N 5. P. 429–437.
 13. Dongxu W., Bing H. Current Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Women with Polycystic Ovary Syndrome // *Diabetes. Syndr. Obes*. 2022. V. 24, N. 15. P.1281–1291.
 14. Dong L., Xue G., Xiong-Fei P. The hepato-ovarian axis: genetic evidence for a causal association between non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome // *BMC. Med*. 2023. V. 21, N 1. P. 62.
 15. Fallatah H. I., Akbar H. O., Fallatah A. M. Fibroscan Compared to FIB-4, APRI, and AST/ALT Ratio for Assessment of Liver Fibrosis in Saudi Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *Hepat. Mon*. 2016. V. 16, N. 7. P. 383–346.
 16. Liew Phui-Ly, Lee Wei-Jei, Lee Yi-Chih et al. Hepatic histopathology of morbid obesity: concurrence of other forms of chronic liver disease // *Obes. Surg*. 2006. V. 16, N.12. P. 1584–1593.
 17. Macut D., Tziomalos K., Božić-Antić I. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with insulin resistance and lipid accumulation product in women with polycystic ovary syndrome // *Hum. Reprod*. 2016. V. 31, N 6. P. 1347–1353.
 18. Mahdi Ramezani-Binabaj, Mohsen Motalebi, Hamidreza Karimi-Sari Are women with polycystic ovarian syndrome at a high risk of non-alcoholic Fatty liver disease; a meta-analysis // *Hepat Mon*. 2014. V. 14, N1. 11. P 2323.
 19. Mazny E. I., Abou-Salem N., El-Sherbiny W. Insulin resistance, dyslipidemia, and metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome // *Int. J. Gynaecol. Obstet*. 2010. N. 109. P. 239–41.
 20. Oliveira de Lima D. T., Guimarães T. C. M., Couto C. A. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome: associated factors and noninvasive fibrosis staging in a single Brazilian center // *Arch. Endocrinol. Metab*. 2020. V. 64, N.3. P. 235–242.
 21. Ong J. P., Elariny H., Collantes R. et al. Predictors of non-alcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in morbidly obese patients // *Obes. Surg*. 2005. V. 15, N.3. P. 310–315.
 22. Ramiro Manzano-Nunez et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression // *J. Clin. Med*. 2023. V. 12, N. 3. P. 858.
 23. Rocha A. L., Faria L. C., Guimarães T. C. M. Non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis // *J. Endocrinol. Invest*. 2017. V. 40, N.12. P.1279-1288.
 24. Rocha A. L., Oliveira F. R., Azevedo R. C. et al. Recent advances in the understanding and management of polycystic ovary syndrome // *Hum. Reprod. Update*. 2016. Vol. 22. N 6. P.687–708.
 25. Ragazzo T. G., Paranagua-Vezozzo D., Lima F. R. et al. Accuracy of transient elastography –FibroScan, acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging, the enhanced liver fibrosis (ELF) test, APRI, and the FIB -4 index compared with liver biopsy in patient with chronic hepatitis C // *Clinics (Sao Paulo)*. 2017. V. 72, N 9. P. 516–525.
 26. Stergios A. P., Dimitrios G. G., Kountouras J. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome: assessment of non-invasive indices predicting hepatic steatosis and fibrosis // *Hormones (Athens)*. 2014. V.13, N. 4. P. 519–531.
 27. Samuel V. T., Shulman G. I. The pathogenesis of insulin resistance: Integrating signaling pathways and substrate flux. // *J. Clin Invest*. 2016, V. 126, N.1. P. 12–22.
 28. Targher G., Maurizio Rossini M., Lonardo A. Evidence that non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome are associated by necessity rather than chance: a novel hepato-ovarian axis? // *Endocrine*. 2016. V. 51, N. 2. P. 211–221.
 29. Timothy W., Yang W., Karakas S., Sarkar S. NASH in Nondiabetic Endocrine Disorders // *Metab. Syndr. Relat. Disord*. 2018. V. 16, N. 7. P. 315–320.
 30. Utzschneider K. M., Kahn Steven. The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease // *Clin. Endocrinol. Metab*. 2006. V. 91, N. 12. P. 4753–4761.
 31. Verna E. C., Berk D. P. Role of fatty acids in the pathogenesis of obesity and fatty liver: impact of bariatric surgery // *Semin. Liver. Dis*. 2008. V. 2, N. 4. P. 407–426.
 32. Virendra S., Lakhbir K., Dhaliwal L. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in polycystic ovarian syndrome in Indian women // *J. Obstet. Gynaecol*. 2022. V. 42, N 5. P. 957–961.
 33. Xiao G., Zhu S., Xiao X., Yan L. et al. / Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis // *Hepatology*. 2017. V. 66, N. 5. P. 1486–1501.
 34. Yki-Järvinen H. Nutritional modulation of nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance: human data // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2010. V. 13, N. 6. P. 709–714.
 35. Young Bin Won, Seok Kyo Seo, Bo Hyon Yun. Non-alcoholic fatty liver disease in polycystic ovary syndrome women // *Sci. Rep*. 2021. V. 11, N 1. P. 70–85.
 36. Yvonne M. Jeanes, Sue Reeves Metabolic consequences of obesity and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: diagnostic and methodological challenges // *Nutr. Res. Rev*. 2017. V. 30, N 1. P. 97–105.

Сведения о соавторах:

Ткачев Александр Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.

E-mail: tkachev@aaanet.ru

Тел.: +7 918 5571173.

Асланов Альберт Михайлович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.

E-mail: aslanov.a@bk.ru.

Тел.: +7 919 8990666.

Косенко Владислав Анатольевич – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.

E-mail: wacos@mail.ru.

Тел.: +7 918 5587278.

Веселова Елена Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.

E-mail: doctorveselova@yandex.ru.

Тел.: +7 918 5736726.

Мазовка Карина Евгеньевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.

E-mail: k.mazovka@gmail.com.

Тел.: +7 918 5100707.

Мкртчян Лилит Срапионовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.

E-mail: lilit268@gmail.com.

Тел.: +7 928 1131831.

К 70-ЛЕТИЮ АЛИСКАНДИЕВА АЛАУДИНА МАГОМЕДОВИЧА



3 июня исполнилось 70 лет доктору медицинских наук, профессору, академику РАЕН, заведующему кафедрой факультетской и госпитальной педиатрии ДГМУ, заслуженному врачу Республики Дагестан Алаудину Магомедовичу Алискандиеву.

Алискандиев Алаудин Магомедович родился 3 июня 1954 года в селении Хариколо Хунзахского района. В 1978 окончил педиатрический факультет Дагестанского государственного медицинского института и до декабря 1979 года работал врачом-педиатром Детского лечебного объединения города Дербента. В том же году был переведен врачом-педиатром в Детскую республиканскую клиническую больницу города Махачкалы. С января 1980 по апрель 1982 года служил в рядах Советской Армии, был врачом войсковой части. После демобилизации вернулся на прежнее место работы, где проработал до октября 1992 года врачом-аллергологом, заместителем главного врача поликлиники ДРКБ. С 1986 года занимался научной работой и защитил кандидатскую диссертацию в НИИ педиатрии РАМН. С октября 1992 года по сентябрь 1997 года работал ассистентом кафедры педиатрии № 2 ДГМИ. С октября 1997 года по октябрь 1998 года обучался в докторантуре в аллергологическом отделении НИИ педиатрии РАМН. В 1998 году защитил докторскую диссертацию на тему: «Пищевая аллергия у детей в различных климатических зонах Дагестана» по специальностям педиатрия, аллергология и иммунология. В том же году был утвержден в качестве главного внештатного детского аллерголога-иммунолога. В 2000 году ему присвоено звание профессора кафедры детских болезней ДГМА, в том же году был избран заведующим кафедрой факультетской и госпитальной педиатрии ДГМУ.

С 2008 по 2016 год работал деканом педиатрического факультета ДГМА. С 2005 г. по настоящее время – председатель регионального Дагестанского отделения Союза педиатров России, председатель

аттестационной экспертной группы по педиатрии МЗ РД, заместитель председателя экспертной группы по педиатрии СКФО. С 2020 г. – академик Российской академии естествознания (РАЕН). Член редакционного совета журналов: «Вестник ДГМА» и Российского педиатрического журнала, член экспертной комиссии Российского педиатрического ре-спираторного общества.

Им опубликованы 309 научных работ. Из них 27 учебно-методических пособий, 3 удостоверения на рац.предложения по бронхолегочной патологии и аллергическим заболеваниям и две монографии совместные: «Синдром нарушенного кишечного всасывания» под редакцией академика АМН РФ, профессора Таболина А.Ф. и «Практическое руководство по детским болезням», 2-й том, «Гастроэнтерология детского возраста» под редакцией профессоров С.В. Бельмера и А.И. Хавкина.

Результаты научной работы профессора А. М. Алискандиева послужили основанием для открытия в 1986 году в республике первого детского аллергологического кабинета. Под его руководством защищено 5 кандидатских диссертаций. В настоящее время он научный руководитель 2 соискателей ученой степени кандидата наук. Алаудин Магомедович получил сертификаты повышения квалификации по направлению «Подготовка специалистов по дополнительной иммунизации населения в рамках национального календаря прививок (Москва, февраль 2007 г., 2009 г.); сертификаты участника XVI-XXII Всероссийских конгрессов педиатрии с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, февраль 2012-2024 гг.); сертификат участника школы аллерголога-иммунолога (Москва, февраль 2011 г., 2016 г.); сертификат участника XVII Съезда педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, февраль 2013 г. - 2016 г., 2020 г.); и др. В 2022 году прошел аккредитацию по специальностям «аллергология и иммунология» и «пульмонология».

Алискандиев А.М. получил серебряную медаль имени Петра Великого «За трудовую доблесть». В честь 80-летия Дагестанской государственной медицинской академии за многолетний, добросовестный труд и достигнутый профессионализм в работе награжден почетной грамотой ДГМА. Получил благодарность и награжден Почетной грамотой Министра здравоохранения Российской Федерации, Главы Республики Дагестан. Врач педиатр высшей квалификационной категории. Награжден орденом «Первый среди равных» РАЕН, орденом «Трудом и знанием» РАЕН, медалью им. В.И. Вернадского за успехи в развитии отечественной науки (2015), ему присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки и образования».

Ректорат, редакция журнала «Вестник ДГМА», коллеги поздравляют Алискандиева Алаудина Магомедовича с юбилеем, желают здоровья, творческих успехов, научных достижений и профессионального долголетия.

К 55-ЛЕТИЮ ЭСЕДОВОЙ АСИЯТ ЭСЕДОВНЫ



6 мая исполнилось 55 лет доктору медицинских наук, профессору, заслуженному врачу Республики Дагестан Эседовой Асият Эседовне.

Эседова Асият Эседовна родилась 6 мая 1969 года в г. Махачкале, в семье известных медиков – профессора Эседова Э.М. и Эседовой Т.М. В 1992 году окончила с отличием лечебный факультет Дагестанского государственного медицинского института и с 1994 года она работает на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета: сначала ассистентом, затем доцентом (2007) и профессором (2012). В 1999 г. она успешно защитила кандидатскую диссертацию в Москве на тему «Перименопаузальный период у женщин с эндемическим зобом», а в 2006 году там же – докторскую диссертацию на тему «Костно-метаболические нарушения и кальций-фосфорный обмен у женщин с патологией щитовидной железы». Особую актуальность эта тема приобретает в Республике Дагестан – регионе зобной эндемии. На основании результатов проведенных ею исследований защищен патент (№2535112) от 08.10.2014 г. «Способ лечения климактерических и урогенитальных расстройств у женщин в постменопаузе на фоне гипотиреоза».

Она регулярно повышает свою профессиональную квалификацию. В 2014 г. принимала активное участие в медицинском семинаре «Здоровье женщины в репродуктивном периоде и климактерии, возможности гормональной терапии» в г. Будапеште (Венгрия). Систематически участвует в различных конгрессах и конференциях (Москва, Санкт-Петербург, Сочи, Махачкала, Каспийск, Дербент), а также ежегодно проводит и участвует в международных онлайн-конференциях (Самарканд, Бухара). Рекомендации, принятые на этих форумах, активно внедряются в практическое здравоохранение.

Под ее руководством выполнены и успешно защищены в Москве пять кандидатских диссертаций и еще 10 аспирантов продолжают плодотворно работать, двое из которых представлены к защите.

Профессор Эседова А.Э. подготовила и опубликовала 30 учебных пособий, 4 из которых с грифом

«ФИРО». В соавторстве изданы научные монографии: «Климактерические расстройства у женщин с эндемическим зобом» (2014), «Молекулярно-генетические нарушения при постменопаузальном синдроме» (2012), «Здоровье пожилых людей Дагестана» (2016) и «Постменопаузальные нарушения у женщин с ожирением» (2020).

Разработанные ею методы диагностики и лечения успешно внедрены и используются в работе Эндокринологического диспансера Республики Дагестан, отделения эндокринологии ЦРБ, отделения гинекологии Махачкалинского родильного дома 2, а также женских консультаций г. Махачкалы.

С 2011 по 2016 год, будучи активным участником Российской Федеральной целевой программы «Здоровье пожилых людей Дагестана» (медико-социальное исследование), выезжала в составе бригады врачей-специалистов для проведения диспансеризации пожилого населения Махачкалы, Карабудахкентского района (2011), г. Дербента и Дербентского района (2012), Акушинского района (2013-2014), с. Ахты и Ахтынского района республики (2015-2016). При осмотре более 2000 пациентов были выявлены серьезные патологии, в связи с чем они были направлены для госпитализации в клиники г. Махачкалы.

С 2015 года по настоящее время заведует кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического, стоматологического и медико-профилактического факультетов ДГМУ.

В 2015 году Высшей Аттестационной Комиссией Российской Федерации Эседовой А.Э. присвоено ученое звание профессора.

Асият Эседовна разработала и внедрила в учебный процесс ДГМУ учебник по детской гинекологии, который имеет огромное прикладное значение для наших врачей-педиатров, учитывая растущую детскую гинекологическую патологию.

Большой вклад она вносит и в процесс обучения студентов. Асият Эседовна организовала и курирует работу студенческого научного кружка.

В 2017 г. ей присвоено почетное звание «Заслуженный врач Республики Дагестан».

С 2018 года по 2021 год Асият Эседовна занимала пост Главного внештатного акушера-гинеколога Республики Дагестан, в качестве главного акушера-гинеколога принимает активное участие в клинических разборах, мероприятиях по совершенствованию акушерско-гинекологической службы. А с 2019 года по настоящее время является ученым секретарем Ученого совета Дагестанского государственного медицинского университета.

За многолетний, добросовестный труд и достигнутый профессионализм в работе была награждена в 2012 году почетной грамотой Дагестанской государственной медицинской академии, а в 2023 году Благодарностью Народного Собрания Республики Дагестан.

Ректорат, редакция журнала «Вестник ДГМА», коллеги поздравляют Эседову Асият Эседовну с юбилеем, желают здоровья, творческих успехов, научных достижений и профессионального долголетия.

ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА АЛИЕВА АБДУЛ-ГАМИДА ДАВУДОВИЧА



13 апреля 2024 года ушел из жизни Абдул-Гамид Давудович Алиев. Профессор, отличник здравоохранения СССР, заслуженный врач Республики Дагестан, лауреат Госпремии РД, лауреат международной премии им. академика С.Н. Федорова, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии №1 с усовершенствованием врачей Дагестанского государственного медицинского университета, главный офтальмолог Минздрава РД и Минздрава РФ по СКФО, председатель Республиканского совета по внедрению новых технологий диагностики и лечения в клиническую практику Минздрава РД и ДГМУ, председатель правления Дагестанского общества офтальмологов, член правления Российского общества офтальмологов.

Работал в практическом здравоохранении с 1970 г. Профессор А.-Г.Д. Алиев - основатель современной офтальмологической школы в Республике Дагестан. Автор более 500 научных работ, многие из которых опубликованы в зарубежной печати, 35 авторских свидетельств и патентов РФ на изобретения, 10 патентов РФ на полезные модели, более 60 методов диагностики и лечения, внедренных в клиническую практику лечебных учреждений офтальмологического профиля Дагестана, России и СНГ.

Им совместно с сотрудниками кафедры разработано более 30 учебно-методических пособий для студентов и врачей-офтальмологов, обучающихся и повышающих свою квалификацию в системе последипломного образования. Профессор А.-Г.Д. Алиев – автор 3 монографий. Под руководством профес-

сора А.-Г.Д. Алиева выполнены и защищены 6 кандидатских диссертаций, готовились к защите 1 докторская и 4 кандидатские диссертации.

Профессор А.-Г.Д. Алиев – автор 3 монографий: «Аберрации оптической системы глаза при имплантации искусственного хрусталика» (Москва, 2000), «Термоэлектрические полупроводниковые преобразователи в медицине» (Махачкала, 2000) и «Краткий справочник по дакриологии» (Махачкала, 2006). Под редакцией А.-Г.Д. Алиева издано 4 сборника научных работ по актуальным проблемам диагностики, лечения и профилактики глазных болезней. А.-Г.Д. Алиеву были присвоены почетные звания: «Отличник здравоохранения СССР», «Заслуженный врач РД», «Лауреат Государственной премии РД», «Лауреат международной премии имени академика С.Н. Федорова». В 1993 г. был избран председателем Дагестанского отделения Общества офтальмологов России. С 1993 г. приказом Минздрава РД утвержден главным офтальмологом-экспертом Минздрава РД. С 2002 г. приказом Министра здравоохранения РФ был утвержден Главным экспертом офтальмологии Северо-Кавказского федерального округа. С 1996 г. был действительным членом, академиком Международной академии наук. С 2000 г. является действительным членом Европейской Ассоциации катарактальных и рефракционных хирургов. В 2009 г. совместным приказом Министерства здравоохранения Республики Дагестан и ректора ДГМА был назначен руководителем Совета по внедрению новых технологий диагностики и лечения в клиническую практику лечебно - профилактических учреждений Минздрава Республики Дагестан и проводил активную работу в этом направлении. В 2016 г. решением Республиканской общественной комиссии по присвоению почетных званий за внедрение современных методов восстановления зрения, профилактики слепоты и слепоты в клиническую практику Дагестана и СКФО, а также за большой вклад в развитие науки и подготовки профессиональных медицинских кадров А.-Г. Д. Алиеву было присвоено звание «Народный герой Дагестана» с присвоением золотой звезды. Был членом редакционных коллегий и советов многих федеральных периодических офтальмологических изданий: «Рефракционная хирургия и офтальмология», «Глаукома», «Российский офтальмологический журнал», «Новое в офтальмологии», «Офтальмохирургия», «Вестник офтальмологии» и др. Под руководством А.-Г.Д. Алиева сотрудниками офтальмологических клиник Дагестана были внедрены в клиническую практику профильных медицинских учреждений РД, РФ и СНГ современные методы профилактики, диагностики и хирургического лечения заболеваний органа зрения: имплантация искусственного хрусталика с использованием технологий малых разрезов и энергетических видов удаления катаракты, раз-

личные виды операций при прогрессирующей близорукости, направленные на оптимизацию биомеханических и метаболических характеристик глаза при миопической болезни, микрохирургическое лечение глаукомы с использованием различных типов дренажей, лазерная и рефракционная хирургия глаза, сложные комбинированные хирургические вмешательства при сочетанной и врожденной патологии глаза, интраоперационная ультразвуковая диагностика, новые методы хирургического лечения при патологии слезных путей и др. Неоднократно достойно представлял офтальмологию Дагестана и России на всероссийских и международных конгрессах и симпозиумах: VI –VIII Всероссийский съезд офтальмологов (Москва, 1986-2014), международные конгрессы офтальмологов – Милан (Италия, 1995), Эйлат (Израиль, 1997), Нью-Йорк (США,

2001), Рим (Италия, 2004-2012), Париж (Франция, 2005), Болонья (Италия, 2009), Барселона (Испания, 2009), Женева (Швейцария, 2010), Осло (Норвегия, 2011), Рейкьявик (Исландия, 2013), Турку (Финляндия, 2014), Мадрас (Индия, 2014), Берн (Швейцария, 2018) и др.

Ректорат, редакция журнала «Вестник ДГМА» и коллектив Дагестанского государственного медицинского университета выражают глубокие соболезнования семье и близким Абдулгамиды Давудовича. Светлая память об Алиеве Абдулгамиде Давудовиче, прекрасном человеке, талантливом ученом и педагоге, навсегда останется в наших сердцах.

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

1. Правила публикации материалов в журнале

1.1. В журнале публикуются статьи научно-практического содержания, обзоры, лекции, клинические наблюдения, информационные материалы, рецензии, дискуссии, письма в редакцию, краткие сообщения, информация о научной, учебной и общественной жизни вуза, поздравления юбиляров. Материал, предлагаемый для публикации, должен являться оригинальным, не опубликованным ранее в других печатных изданиях. Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по следующим научным специальностям: 3.1.4. – Акушерство и гинекология (медицинские науки), 3.1.18. – Внутренние болезни (медицинские науки), 3.1.21. – Педиатрия (медицинские науки), 3.1.22. – Инфекционные болезни (медицинские науки), 3.1.9. – Хирургия (медицинские науки).

1.2. Рекомендуемый объем статьи – 17000-34000 печатных знаков с пробелами (6-12 страниц). Авторы присылают материалы, оформленные в соответствии с правилами журнала, по электронной либо обычной почте или передают лично ответственному секретарю журнала. Решение о публикации (или отклонении) статьи принимается редакционной коллегией журнала после ее рецензирования и обсуждения. Решение редколлегии фиксируется в протоколе заседания.

1.3. Все статьи, поступающие в редакцию журнала, проходят рецензирование в соответствии с требованиями ВАК МОН РФ к изданию научной литературы. Статьи рецензируются в порядке, определенном в Положении о рецензировании.

2. Форма представления авторских материалов

2.1. Обязательными элементами публикации являются:

- индекс Универсальной десятичной классификации (УДК) (печатать над названием статьи слева), достаточно подробно отражающий тематику статьи (основные правила индексирования по УДК описаны в сайте <http://www.naukapro.ru/metod.htm>);
- название статьи (заглавными буквами);
- инициалы и фамилия автора (соавторов);
- наименования города, учреждения, кафедры или отдела, где выполнена работа;
- основная часть (структура оригинальной статьи: введение, цель, материал и методы, результаты, заключение или обсуждение с выводами, литература);
- затекстовые библиографические ссылки;
- резюме на русском и английском языках (с переводом фамилии автора, соавторов, названия статьи и ключевых слов) объемом 8-10 строк с включением цели, методов, результатов и выводов исследования;

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

2.2. Общие правила оформления текста

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

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

2.3. Иллюстрации

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

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

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

Электронные полутоновые иллюстрации (фото-снимки, репродукции) должны быть представлены в формате JPG или TIF, минимальный размер 100x100 мм, разрешение 300 dpi.

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

2.4. Таблицы

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

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

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

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

2.5. Библиографическое описание

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

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

2.6. Форма представления авторских материалов

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

2.6.2. Текст статьи, резюме и сведения об авторах в электронном виде на CD или DVD в отдельном файле в формате RTF или doc.

2.6.3. Сведения о каждом авторе: уровень научной подготовки (соискатель, аспирант, докторант, ученое звание, степень), должность, основное место работы, контактные реквизиты (телефон с указанием кода города, адрес электронной почты). Статьи, представляемые для опубликования, следует направлять по **адресу:** 367000, Россия, Республика Дагестан, г. Махачкала, пл. Ленина, 1, в редакцию журнала «Вестник Дагестанской государственной медицинской академии», 4 этаж, кабинет 53, ответственному секретарю.

E-mail: vestnikdigma@yandex.ru.

Статьи, подготовленные без соблюдения вышеизложенных правил, возвращаются авторам без предварительного рассмотрения.

ПРАВИЛА СОСТАВЛЕНИЯ РЕЗЮМЕ К СТАТЬЯМ

Резюме (summary) – один из видов сокращенной формы представления научного текста. Назначение резюме – привлечь внимание читателя, пробудить чи-

тательский интерес минимальными языковыми средствами: сообщением сути исследования и его новизны. И то и другое должно быть указано в резюме, а не подразумеваться. Все научные статьи в журнале должны иметь авторские резюме.

Резюме – особый жанр научного изложения текста, определяющий структуру его содержания. Жанровое отличие резюме от статьи подразумевает отличие в форме изложения. Если в статье должна быть логика рассуждения и доказательства некоего тезиса, то в резюме – констатация итогов анализа и доказательства. Таким образом, формулировки в тексте резюме должны быть обобщенными, но информативными, т.е. построены по предикатам («что сказано»), а не по тематическим понятиям («о чем сказано»).

Существуют требования к объему резюме и структуре содержания. Для статей, публикуемых в журнале «Вестник ДГМА», оптимальный объем авторского резюме на русском и английском языках – 500-900 знаков с пробелами.

В мире принята практика отражать в авторских резюме краткое содержание статьи. Иногда в резюме сохраняется структура статьи – введение, цели и задачи, методы исследования, результаты, заключение (выводы).

Некачественные авторские резюме в статьях повторяют по содержанию название статьи, насыщены общими словами, не излагают сути исследования, недопустимо короткие.

Резюме всегда сопровождается ключевыми словами. Ключевое слово – это слово в тексте, способное в совокупности с другими ключевыми словами представлять текст. Ключевые слова используются главным образом для поиска. Набор ключевых слов публикации (поисковый образ статьи) близок к резюме. Тексты резюме с ключевыми словами должны быть представлены на русском и английском языках.

Качественное авторское резюме на английском языке позволяет:

- ознакомиться зарубежному ученому с содержанием статьи и определить интерес к ней, независимо от языка статьи и наличия возможности прочитать ее полный текст;
- преодолеть языковой барьер ученому, не знающему русский язык;
- повысить вероятность цитирования статьи зарубежными коллегами.

Авторское резюме на русском языке составляется для ученых, читающих на русском языке. Качественные авторские резюме – необходимость в условиях информационно перенасыщенной среды.

ПРАВИЛА И ПОРЯДОК РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ РУКОПИСЕЙ НАУЧНЫХ СТАТЕЙ

Все научные статьи, поступившие в редакцию журнала «Вестник ДГМА», подлежат обязательному рецензированию.

Главный редактор, заместитель главного редактора и ответственный секретарь журнала определяют соответствие статьи профилю журнала, требованиям к оформлению и направляют ее на рецензирование специалисту, доктору наук, имеющему

наиболее близкую к теме статьи научную специализацию.

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

Сроки рецензирования определяются ответственным секретарем журнала.

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

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

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

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

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

Оригиналы рецензий хранятся в редакции журнала в течение 5 лет.

Подписано в печать 18.06.2024 г. Формат 60x84^{1/8}
Усл.п.л. 11. Тираж 2000 экз. Гарнитура "Arial".
Печать офсетная. Бумага мелованная. Заказ №1543.

Отпечатано в типографии ООО «Издательство «Лотос»,
367018, Республика Дагестан, г. Махачкала, пр-т Петра I, 61.
Тел.: 65-16-50, 65-18-58. E-mail: lotos-a1@yandex.ru