

ВЕСТНИК

Дагестанской государственной медицинской АКАДЕМИИ



ДАГЕСТАНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ОСНОВАНА В 1932 ГОДУ.

2025 № 2(55)

**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: 24.06.2025 г.

Адрес редакции и издательства:
367000, Россия, г. Махачкала,
пл. Ленина, 1, ДГМУ
Телефон: 8(8722) 68-20-87

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

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

**ВЕСТНИК
ДАГЕСТАНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ
МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ, № 2 (55), 2025**

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)
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	
Показатели нейродинамики, памяти и внимания у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени	
С. А. Смакотина, Д. Р. Яворская, М. С. Карягина, Ф. Б. Керимова, Е. Н. Баранова	5
ФТИЗИАТРИЯ	
Роль врача-оториноларинголога при лечении больных туберкулезом	
В.Ю. Ханалиев, Ю.А. Джамалудинов, А.О. Гюсан, Б.Б. Ураскулова, Э.А. Османова, П.Ю. Джамалудинова	11
ПЕДИАТРИЯ	
Слизисто-кожный лимфонулярный синдром (болезнь Кавасаки) у детей (анализ серии наблюдений)	
С.М. Безроднова, И.Г. Кузнецова, Т.Г. Дрепа, Н.А. Яценко, Е.О. Бобрышева, М.С. Юрченко, Д.И. Комплектова	15
Организация диспансерного наблюдения в Удмуртской Республике детей с острыми лейкозами в анамнезе	
И.И. Ивонина, С.Н. Найденкина, Л.А. Рублева	20
ХИРУРГИЯ	
Краткосрочные результаты хирургического лечения пациентов с сочетанным поражением коронарных и брахиоцефальных артерий	
Г.Р. Аскерханов, А.А. Дубаев, А.Э. Кандауров, М.А. Казакмурзаев, М.Н. Садыки, Д.С. Юсуфова	26
АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ	
Особенности гормональной функции плаценты в позднем репродуктивном периоде у беременных Чеченской Республики (оригинальное исследование)	
Х.М. Омарова, Э.С.-А. Ибрагимова	31
СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ	
Клинический случай поздней диагностики целиакии	
Н.С. Зобова, С.Н. Маммаев, Р.Ш. Курбанова	37
Панкреатогенный сахарный диабет со множественными осложнениями (клинический случай)	
А.И. Ковешников, С.Х. Алимова, Д.Р. Полникова	40
Случай 5q-ассоциированной спинальной мышечной атрофии у новорожденного ребенка	
Э.М. Муспахова, Л.У. Улуханова, З.Т. Алиева	46
Двухкамерное сердце (описание клинического случая)	
Д.А. Шихнебиев, Н.В. Багомедова, П.А. Мурзаев	50
ДИСКУССИИ	
Новый взгляд на субклеточные факторы развития устойчивости микобактерий туберкулеза	
В.Ю. Ханалиев, М.А. Муталимов, Х.Ю. Пахиева, М.И. Кутиев, А.Р. Салмаханов	55
Градуированная внутрикожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (диаскинтест)	
В.Ю. Ханалиев, М.А. Муталимов, Х.Ю. Пахиева, М.И. Кутиев, А.Р. Салмаханов	60
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
Роль отдельных адипокинов и миокинов в патогенезе фенотипов ожирения у детей	
Н.А. Белых, И.Н. Лебедева, А.М. Маревичева, А.Ю. Филимонова	63
Нерешенные вопросы норовирусной инфекции	
Л.В. Пузырева, В.В. Сергеева	71
ЮБИЛЕИ	
К 65-летию Чамсутдинова Наби Умматовича	78
К 70-летию профессора Масуева Кубатая Аскандаровича	81
К 75-летию профессора Алиева Сайгида Алиевича	82
ХРОНИКА	
Шамов Ибрагим Ахмедханович (к 95-летию со дня рождения)	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: 24.06.2025

Editorial office and publisher address:

Lenin sq., 1
367000, Russia, Makhachkala, DSMU
Phone: 8(8722) 68-20-87

We take no responsibility for the content of correct address data.

Reprints of texts and images prohibited without written permission edition.

E-mail: vestnikdgm@yandex.ru

Web-page: vestnikdgm.ru

BULLETIN OF DAGESTAN STATE MEDICAL ACADEMY, № 2 (55), 2025

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)
D.R. Akhmedov, MD, Prof.
(Makhachkala, Russia)
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. Aveyanov, 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.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. Sultonov, 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. Gaziyev, 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	
Indicators of neurodynamics, memory and attention in patients with non-alcoholic fatty liver disease	
S. A. Smakotina, D. R. Yavorskaya, M. S. Karyagina, F. B. Kerimova, E. N. Baranova	5
PHTHISIOLOGY	
The Role of an Otolaryngologist in the Treatment of Patients with Tuberculosis	
V.Yu. Khanaliev, Yu.A. Dzhamaludinov, A.O. Gyusan, B.B. Uraskulova, E.A. Osmanova, P.Yu. Dzhamaludinova	11
PEDIATRICS	
Mucocutaneous lymphonodular syndrome (Kawasaki disease) the children (clinical cases)	
S.M. Bezrodnova, I.G. Kuznetsova, T.G. Drepa, N.A. Yatsenko, E.O. Bobrysheva, M.S. Yurchenko, D.I. Komplektova	15
Organization of dispensary monitoring in the Udmurt Republic of children with a history of acute leukemia	
I.I. Ivonina, S.N. Naidenkina, L.A. Rubleva	20
SURGERY	
Short-term results of surgical treatment of patients with combined lesions of the coronary and brachiocephalic arteries	
G.R. Askerkhanov, A.A. Dubaev, A.E. Kandaurov, M.A. Kazakmurzaev, M.N. Sadyki, D.S. Yusufova	26
OBSTETRICS AND GYNECOLOGY	
Features of the hormonal function of the placenta in the late reproductive period of pregnant women in the Chechen Republic (original study)	
Kh.M. Omarova, E.S.-A. Ibragimova	31
CASE STUDY	
A clinical case of late diagnosis of celiac disease	
N.S. Zobova, S.N. Mammaev, R.Sh. Kurbanova	37
Pancreatogenic diabetes mellitus with multiple complications (clinical case)	
A.I. Koveshnikov, S.Kh. Alimova, D.R. Polnikova	40
A case of 5q-associated spinal muscular atrophy in a newborn child	
E.M. Muspakhova, L.U. Ulukhanova, Z.T. Alieva	46
Two-chambered heart (description of a clinical case)	
D.A. Shikhnebiev, N.V. Bagomedova, P.A. Murzaev	50
DISCUSSIONS	
A new look at subcellular factors of resistance development in tuberculosis mycobacteria	
V.Yu. Khanaliev, M.A. Mutalimov, Kh.Yu. Pakhieva, M.I. Kutiev, A.R. Salmakhanov	55
Graduated intradermal test with recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest)	
V.Yu. Khanaliev, M.A. Mutalimov, Pakhieva Kh.Yu., Kutiev M.I., A.R. Salmakhanov	60
LITERATURE REVIEW	
The role of particular adipokines and myokines In the pathogenesis of obesity phenotypes in children	
N.A. Belykh, I.N. Lebedeva, A.M. Marevicheva, A.Yu. Filimonova	63
Unresolved issues of norovirus infection	
L.V. Puzyreva, V.V. Sergeeva	71
JUBILEE	
On the 65th anniversary of Chamsutdinov Nabi Ummatovich	78
On the 70th anniversary of Professor Masuev Kubatai Askandarovich	81
On the 75th anniversary of Aliyev Saigid Alievich	82
CHRONICLE	
Shamov Ibragim Akhmedkhanovich (on the 95th anniversary of his birth)	83
INSTRUCTIONS FOR AUTHORS	85

УДК 616.36-003.826-06:616.89-008.46/.47-07

Показатели нейродинамики, памяти и внимания у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени**С. А. Смакотина, Д. Р. Яворская, М. С. Карягина, Ф. Б. Керимова, Е. Н. Баранова**

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Кемерово

Резюме

В статье представлены результаты собственного исследования когнитивной функции у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени на стадии стеатоза. Рассмотрены некоторые возможные механизмы, объясняющие когнитивную дисфункцию как внепеченочное проявление неалкогольной жировой болезни печени. В исследовании приняли участие 40 пациентов с установленным диагнозом «неалкогольная жировая болезнь печени (стеатоз печени)», который подтвержден методом ультразвукового исследования печени. У пациентов имелись факторы кардиометаболического риска (ожирение, дислипидемия) и исключены другие причины жировой дистрофии печени. Средний возраст участников составил 36 лет (29; 44). Всем пациентам проведено лабораторное обследование, включающее стандартные биохимические показатели. В исследование не включались пациенты с лабораторными маркерами цитолиза (повышение АСТ, АЛТ) и выраженным фиброзом (индекс FIB-4 более 1,3). Исследование показателей когнитивной функции проводилось программно-аппаратным комплексом Status PF. В результате проведенного исследования у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени на стадии стеатоза печени без фиброза и при отсутствии суррогатных маркеров воспаления выявлено преобладание процессов торможения в центральной нервной системе, имелось нарушение функции переключения внимания, изменений со стороны памяти не выявлено. Для более глубокого понимания патофизиологических механизмов, приводящих к дисбалансу в центральной нервной системе, а также для разработки методов коррекции и предотвращения прогрессирования данного состояния требуется проведение дополнительных исследований. Таким образом, изменение показателей нейродинамики, функции переключения внимания может выступать в качестве раннего маркера дезадаптивного состояния при неалкогольной жировой болезни печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, когнитивная дисфункция, память, внимание, метаболическая дисфункция, невровоспаление.

Indicators of neurodynamics, memory and attention in patients with non-alcoholic fatty liver disease**S. A. Smakotina, D. R. Yavorskaya, M. S. Karyagina, F. B. Kerimova, E. N. Baranova**

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

Summary

The article presents the results of our own study of cognitive function in patients with non-alcoholic fatty liver disease at the steatosis stage. Some possible mechanisms explaining cognitive dysfunction as an extrahepatic manifestation of non-alcoholic fatty liver disease are considered. The study involved 40 patients with an established diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease (liver steatosis), which was confirmed by ultrasound examination of the liver. The patients had cardiometabolic risk factors (obesity, dyslipidemia) and other causes of fatty liver dystrophy were excluded. The average age of the participants was 36 years (29; 44). All patients underwent a laboratory examination, including standard biochemical parameters. The study did not include patients with laboratory markers of cytolysis (increased AST, ALT) and severe fibrosis (FIB-4 index more than 1.3). The study of cognitive function indicators was carried out using the Status PF hardware and software complex. As a result of the study, patients with non-alcoholic fatty liver disease at the stage of liver steatosis without fibrosis and in the absence of surrogate markers of inflammation were found to have a predominance of inhibition processes in the central nervous system, there was a violation of the function of switching attention, changes in memory were not revealed. For a deeper understanding of the pathophysiological mechanisms leading to imbalance in the central nervous system, as well as for the development of methods for correction and prevention of the progression of this condition, additional studies are required. Thus, changes in neurodynamics indicators, the function of switching attention can act as an early marker of a maladaptive state in non-alcoholic fatty liver disease.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, cognitive dysfunction, memory, attention, metabolic dysfunction, neuroinflammation.

Введение

Когнитивная дисфункция относится к сложному расстройству, включающему множество факторов, таких как нарушения внимания, памяти, обучения,

исполнительных функций, психомоторной скорости, вычисления, навыков решения проблем, понимания, а также суждения. Появляется все больше доказательств того, что нарушения когнитивных функций сохраняются даже после симптоматической ремиссии при психиатрических расстройствах [11, 15]. Поэтому выяснение патофизиологических механизмов когнитивной дисфункции имеет большое значение для объяснения диагностических мероприятий и комплексного лечения расстройств центральной нервной системы (ЦНС). В последнее время неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) ассоциируется как с циррозом печени, так и с такими внепеченочными проявлениями, как депрессия,

Для корреспонденции:

Смакотина Светлана Анатольевна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой госпитальной терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22 А.

E-mail: smak67@mail.ru.

Тел.: +7 903 993 0041.

Статья поступила 18.03.2025 г., принята к печати 26.05.2025 г.

тревожность и нарушение когнитивных функций. Результаты исследований, изучающих связь между НАЖБП и когнитивной дисфункцией, неоднозначны. Изучение когнитивных показателей более 4000 участников Национального обследования здоровья и питания (NHANES) показало, что НАЖБП связана с более низкими показателями в тестах на запоминание последовательных цифр. При этом Фрамингемское исследование (Framingham Study), проведенное в период с 2008 по 2011 год, продемонстрировало, что у участников с НАЖБП не выявлено признаков когнитивных нарушений в некоторых тестах [11, 12, 14, 15]. Таким образом, изучение связи НАЖБП и функционирования ЦНС требует дальнейшего исследования.

Цель исследования: изучение показателей нейродинамики, памяти и внимания у пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе гастроэнтерологического отделения №1 ГАУЗ «Кузбасская клиническая больница скорой помощи имени М.А.Подгорбунского». В исследование были включены пациенты с установленным диагнозом НАЖБП: стеатоз печени ($n = 40$), который был подтвержден методом ультразвукового исследования (УЗИ) печени. У пациентов были выявлены факторы кардиометаболического риска (ожирение, дислипидемия) и исключены другие причины жировой дистрофии печени. Средний возраст участников составил 36 лет (29; 44). В контрольную группу включены 30 практически здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту. Локальным этическим комитетом при Кемеровском государственном медицинском университете работа признана соответствующей стандартам Хельсинкской декларации.

Всем пациентам проведено лабораторное обследование, включающее общий анализ крови, биохимический анализ крови (билирубин, АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТ, липидограмма, глюкоза, креатинин, мочевина, общий белок и белковые фракции сыворотки крови, протромбиновый индекс). С целью уточнения степени фиброза использовался неинвазивный индекс фиброза-4 (FIB-4, Fibrosis-4 index). В исследование не включались пациенты с лабораторными маркерами цитолиза (повышение АСТ, АЛТ) и выраженным фиброзом (индекс FIB-4 более 1,3).

Для исключения злоупотребления алкоголем проведено тестирование с помощью опросников «Michigan Alcohol Screening Test» (MAST) и «The Alcohol Use Disorders Identification Test» (AUDIT). Кроме этого, выполнена «оценка качества жизни» (опросник SF-36) и исключено наличие печеночной энцефалопатии при проведении теста Рейтана (тест на цифровую последовательность). Все пациенты были протестированы по опроснику MMSE («Mini-Mental State Examination») с целью выявления деменции и преддементных когнитивных нарушений.

Для исследования когнитивных функций использовался программно-аппаратный комплекс Status PF для персонального компьютера типа IBM, совместимый с адаптером регистрации реакций, разработанный на базе Кемеровского государственного

университета. Изучался объем зрительной памяти (механической и смысловой), объем и переключение внимания, показатели нейродинамики, включающие исследование сложной зрительно-моторной реакции (СЗМР) и реакции на движущийся объект (РДО).

Для оценки объема механической памяти испытуемым предлагалось запомнить 10 различных двузначных чисел, которые появлялись в центре экрана компьютера. Пациенты должны были постараться сохранить их в памяти и затем воспроизвести в любом порядке. При оценке объема смысловой памяти последовательно демонстрировались 10 разных слов. Испытуемые должны были запомнить их и впоследствии воспроизвести в произвольной последовательности. При выполнении теста на объем внимания использовалась матрица размером 5 x 5 см. В определенных участках этой матрицы на одну секунду появлялось разное количество крестиков, исходное количество которых задавал пользователь. Пациенту нужно было запомнить, где именно расположены крестики, а затем указать их местоположение с помощью стрелок. При успешном выполнении задания количество крестиков увеличивалось на 1 (но не более 10).

«Красно-черная таблица» – тест, предназначенный для оценки функции переключения внимания. Испытуемому предлагается таблица с красными и черными цифрами. Он должен поочередно искать красные и черные цифры: красные в убывающем порядке от 25 до 1, а черные в возрастающем порядке от 1 до 24. Результат теста определяется по времени, затраченному на выполнение задания, и выражается в секундах.

При исследовании СЗМР задача испытуемого – как можно быстрее реагировать на появление цветового стимула нажатием кнопки, оценивается минимальное время, необходимое для правильного распознавания стимула (минимальная экспозиция), среднее время, затраченное на реакцию (средняя экспозиция), и количество неправильных реакций или пропусков стимулов (количество ошибок).

Оценка РДО проводилась с использованием круга, испытуемому предлагалось следить за объектом, который движется по кругу, при достижении точки в верхней части круга, испытуемый должен немедленно отреагировать, нажав кнопку. Для интерпретации теста вычисляется среднее время реакции, определяются минимальные и максимальные значения, оцениваются отклонения.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Применяли стандартные методы описательной статистики. Центральные тенденции при нормальном распределении признака оценивали по величине средних значений и среднеквадратического отклонения ($M \pm \sigma$); при асимметричном – по медиане и квартилям. Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Манна–Уитни или Уилкоксона, бинарных переменных – с помощью χ^2 -критерия. Для оценки взаимосвязи двух переменных использовали корреляцион-

ный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (R_s). Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ «Statistica Ver. 6.1» («StatSoft, Inc.», США).

Результаты исследования и их обсуждение

При сравнении показателей объема механической памяти выявлено отсутствие достоверной

разницы между пациентами с НАЖБП и группой контроля ($p > 0,05$). Аналогично, при исследовании смысловой памяти различия между группами были статистически незначимы ($p > 0,05$). Таким образом, результаты исследования показывают, что у пациентов с НАЖБП нет значительных нарушений механической или смысловой памяти по сравнению с контрольной группой. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Показатели объема памяти у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

Показатель (баллы)	Пациенты с НАЖБП (n = 40)	Группа контроля (n = 30)	p
Объем механической памяти	6,04 ± 0,5	6,5 ± 0,50	p > 0,05
Объем смысловой памяти	5,98 ± 0,25	6,41 ± 0,6	p > 0,05

Примечание: НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

Исследование показателей внимания показали, что у пациентов с НАЖБП имеются нарушения функции переключения внимания ($p = 0,03$),

но показатели объема внимания не имеют значительных отличий от контрольной группы (таблица 2).

Таблица 2

Показатели внимания у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

Показатель	Пациенты с НАЖБП (n = 40)	Группа контроля (n = 30)	p
Объем внимания (баллы)	6,83 ± 0,70	6,94 ± 0,23	p > 0,05
Тест «красно-черная таблица» (секунды)	219,64 ± 5,36	167,0 ± 12,48	p = 0,03

Примечание: НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

При проведении теста РДО, который характеризует уровень взаимодействия процессов возбуждения и торможения в центральной

нервной системе, выяснилось, что у пациентов с НАЖБП преобладают процессы торможения (таблица 3).

Таблица 3

Показатели реакции на движущийся объект у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

Показатели РДО (30 сигналов)	Пациенты с НАЖБП (n = 40)	Контрольная группа (n = 30)	p
Количество опережений	5,0 ± 0,6	7,2 ± 1,0	0,004
Количество запаздываний	18,1 ± 0,4	12,0 ± 1,8	0,02
Точные ответы	9,3 ± 0,6	9,9 ± 1,1	0,57
Сумма опережений, мсек	259,3 ± 47,4	334,2 ± 53,1	0,53
Сумма запаздываний, мсек	755 ± 74,2	418,1 ± 46,5	0,009
Среднее опережение, мсек	46,9 ± 9,1	53,1 ± 8,3	0,76
Среднее запаздывание, мсек	36,0 ± 4,7	42,3 ± 5,4	0,45

Примечание: НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; РДО – реакция на движущийся объект

При исследовании СЗМР у пациентов с НАЖБП выявлено значительное увеличение времени минимальной экспозиции по сравнению с контрольной группой ($p = 0,0001$). Среднее время экспозиции у пациентов с НАЖБП было больше, чем в контрольной

группе, но разница между ними не достигла уровня статистической значимости. При проведении исследования пациенты с НАЖБП, в отличие от контрольной группы, совершали ошибки ($p = 0,0001$). Результаты исследования представлены в таблице 4.

Сложная зрительно-моторная реакция у пациентов с НАЖБП

Показатели	Пациенты с НАЖБП (n = 40)	Контрольная группа (n = 30)	p
Минимальная экспозиция, мсек	359±11,9	231±15,9	0,0001
Средняя экспозиция, мсек	503±11,1	492±19,9	0,36
Количество ошибок	1,9±1,3	0±0	0,0001

Примечание: НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

Таким образом при изучении показателей нейродинамики получены данные, демонстрирующие замедление скорости реакции и ухудшение когнитивных функций у пациентов со стеатозом печени по сравнению с контрольной группой.

Патогенез НАЖБП включает множество различных причинных факторов, таких как генетические и эпигенетические, микробиота кишечника, метаболические пути, факторы питания и инсулинорезистентность [1, 2, 7]. Тем не менее патологические механизмы, посредством которых НАЖБП влияет на ЦНС, еще полностью не выяснены [4]. Ключевым моментом в понимании патофизиологических механизмов, связанных с метаболическими заболеваниями, такими как НАЖБП, является концепция липотоксичности, которая определяется как последствие накопления липидов в тканях, не относящихся к жировой.

Процесс включает высвобождение свободных жирных кислот (СЖК) из инсулинорезистентных адипоцитов. Это запускает воспалительные реакции, клеточную дисфункцию и апоптоз [10]. Печень, неспособная устранить избыток СЖК, подвергается дисфункции и повреждению гепатоцитов, усугубляя развитие липотоксических состояний [13]. Микроглия (резидентные иммунные клетки мозга) играет динамическую роль в реагировании на изменения в окружающей среде. В последнее время было признано, что микроглия в здоровом мозге постоянно исследует окружающую микросреду, способствуя структурному формированию и элиминации нейронных синапсов, что особенно важно в гиппокампе. Одним из механизмов, с помощью которого это может происходить, является передача сигналов орексина. Орексиновые нейроны проецируются по всей ЦНС, включая гиппокамп, и играют роль посредников в когнитивных процессах, выполнении задач, требующих определенных действий, и формировании страха [5]. Нарушение регуляции, вызванное липотоксичностью в мозге, включает орексин, нейропептид, критически важный для когнитивных функций, исполнительной функции и обучения. Потеря сигнала орексина, особенно типа А, связана с ухудшением памяти, ожирением, дефицитом обучения и нейровоспалением [6]. Растущее количество исследований доказывает, что двусторонняя связь между центральной нервной системой (ЦНС) и иммунной системой имеет решающее значение для надлежащего иммунологического, поведенческого и физиологического ответа [9].

Наблюдательные исследования показали, что у пациентов с НАЖБП выявлялись нарушения исполнительной функции, абстрактного мышления и глобальной когнитивной функции, особенно у тех, у кого был высокий риск фиброза печени [15]. В связи с относительно недавним выделением НАЖБП в самостоятельную нозологическую единицу и продолжающимся развитием и уточнением диагностических критериев, на данный момент отсутствуют статистически достоверные сведения о частоте когнитивных нарушений у лиц с данным заболеванием. Предполагается, что показатели биохимического анализа крови (АСТ, АЛТ, ГГТ) отражают степень воспаления в печени и, следовательно, подтверждают гипотезу о том, что именно стеатогепатит, а не только стеатоз, является главной причиной дисфункции ЦНС. Чтобы точнее определить различия в этих изменениях в зависимости от характера поражения гепатоцитов, необходимы дальнейшие исследования с детальной оценкой содержания жира в печени и уровня воспаления [12]. В проведенном нами исследовании, включающем пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза печени при отсутствии биохимических маркеров воспаления, выявлены данные, указывающие на неуравновешенность нервных процессов с преобладанием торможения, а также признаки нарушения функции переключения внимания.

Заключение

Из-за множества факторов, влияющих на когнитивные нарушения в контексте НАЖБП, возникает необходимость в использовании специализированных инструментов оценки, которые позволят детальнее изучить изменения в функционировании ЦНС. Программный комплекс Status PF позволяет диагностировать когнитивные нарушения на этапе, когда происходят изменения нейродинамических показателей, но при этом отсутствуют клинические проявления и изменения в результатах стандартных лабораторных исследований у пациентов со стеатозом печени. Для более глубокого понимания патофизиологических механизмов, приводящих к дисбалансу в центральной нервной системе, а также для разработки методов коррекции и предотвращения прогрессирования данного состояния требуется проведение дополнительных исследований. Изменение показателей нейродинамики может выступать в качестве раннего маркера дезадаптивного состояния при НАЖБП.

Литература

1. Шамсиева С. Р., Моллаева Н. Р., Орлов В. А. Роль генов алкогольдегидрогеназы и альдегиддегидрогеназы в формировании алкогольной зависимости // Вестник ДГМА. 2022. № 1 (42). С. 54-61.
2. Buzzetti E., Pinzani M., Tsochatzis E. A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) // *Metabolism*. 2016. V. 65 (8). P.1038-1048. doi:10.1016/j.metabol.2015.12.012
3. Celikbilek A., Celikbilek M., Bozkurt G. Cognitive assessment of patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2018. V. 30 (8). P. 944-950. doi:10.1097/MEG.0000000000001131.
4. Croci I., Coombes J. S., Bucher Sandbakk S. et al. Non-alcoholic fatty liver disease: Prevalence and all-cause mortality according to sedentary behaviour and cardiorespiratory fitness. The HUNT Study // *Prog. Cardiovasc Dis*. 2019. V. 62 (2). P. 127-134. doi:10.1016/j.pcad.2019.01.005
5. D'Egidio F., Castelli V., D'Angelo M., Ammannito F., Quintiliani M., Cimini A. Brain incoming call from glia during neuroinflammation: Roles of extracellular vesicles // *Neurobiol. Dis*. 2024. V. 201. P. 106663. doi:10.1016/j.nbd.2024.106663
6. Duffy C. M., Hofmeister J. J., Nixon J. P., Butterick T. A. High fat diet increases cognitive decline and neuroinflammation in a model of orexin loss // *Neurobiol Learn. Mem*. 2019. V. 157. P. 41-47. doi:10.1016/j.nlm.2018.11.008
7. Eslam M., Fan J. G., Mendez-Sanchez N. Non-alcoholic fatty liver disease in non-obese individuals: the impact of metabolic health // *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020. V. 5 (8). P. 713-715. doi:10.1016/S2468-1253(20)30090-X.
8. Kang S., Kim E., Cho H., Kim D. J., Kim H. C., Jung S. J. Associations between non-alcoholic fatty liver disease and cognitive impairment and the effect modification of inflammation // *Sci. Rep*. 2022. №.12 (1). P. 12614. doi:10.1038/s41598-022-16788-x
9. Medina-Julio D., Ramírez-Mejía M. M., Cordova-Gallardo J., Peniche-Luna E., Cantú-Brito C., Mendez-Sanchez N. From Liver to Brain: How MAFLD/MASLD Impacts Cognitive Function // *Med. Sc.i Monit*. 2024. V. 30. P.e943417. Published 2024 Jan 29. doi:10.12659/MSM.943417.
10. Mendez-Sanchez N., Cruz-Ramon V. C., Ramirez-Perez O. L., Hwang J. P., Barranco-Fragoso B., Cordova-Gallardo J. New Aspects of Lipotoxicity in Nonalcoholic Steatohepatitis // *Int. J. Mol. Sci*. 2018. V. 19 (7). P. 2034. doi:10.3390/ijms19072034
11. Motter J. N., Pimontel M. A., Rindskopf D., Devanand D. P., Doraiswamy P. M., Sneed J. R. Computerized cognitive training and functional recovery in major depressive disorder: A meta-analysis // *J. Affect. Disord*. 2016. V.189. P. 184-191. doi:10.1016/j.jad.2015.09.022.
12. Seo S. W., Gottesman R. F., Clark J. M. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with cognitive function in adults // *Neurology*. 2016. V. 86 (12). P. 1136-1142. doi:10.1212/WNL.0000000000002498.
13. Wasilewska N., Lebensztejn D. M. Non-alcoholic fatty liver disease and lipotoxicity // *Clin. Exp. Hepatol*. 2021. N 7 (1). P. 1-6. doi:10.5114/ceh.2021.104441
14. Weinstein G., Davis-Plourde K., Himali J. J. Zelber-Sagi S., Beiser A. S., Seshadri S. Non-alcoholic fatty liver disease, liver fibrosis score and cognitive function in middle-aged adults: The Framingham Study // *Liver Int*. 2019. V. 39 (9). P.1713-1721. doi:10.1111/liv.14161.
15. Zhao F., Li B., Yang W., Ge T., Cui R. Brain-immune interaction mechanisms: Implications for cognitive dysfunction in psychiatric disorders // *Cell Prolif*. 2022. V. 55 (10). P.e13295. doi:10.1111/cpr.13295.

References

1. Shamsiyeva S. R., Mollayeva N. R., Orlov V. A. Rol' genov alkohol'degidrogenazy i al'degiddegidrogenazy v formirovaniy alkohol'noy zavisimosti [The role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase genes in the formation of alcohol dependence] // *Vestnik DGMA*. 2022. № 1 (42). S. 54-61.
2. Buzzetti E., Pinzani M., Tsochatzis E. A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) // *Metabolism*. 2016. V. 65 (8). P.1038-1048. doi:10.1016/j.metabol.2015.12.012
3. Celikbilek A., Celikbilek M., Bozkurt G. Cognitive assessment of patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2018. V. 30 (8). P. 944-950. doi:10.1097/MEG.0000000000001131.
4. Croci I., Coombes J. S., Bucher Sandbakk S. et al. Non-alcoholic fatty liver disease: Prevalence and all-cause mortality according to sedentary behaviour and cardiorespiratory fitness. The HUNT Study // *Prog. Cardiovasc Dis*. 2019. V. 62 (2). P. 127-134. doi:10.1016/j.pcad.2019.01.005
5. D'Egidio F., Castelli V., D'Angelo M., Ammannito F., Quintiliani M., Cimini A. Brain incoming call from glia during neuroinflammation: Roles of extracellular vesicles // *Neurobiol. Dis*. 2024. V. 201. P. 106663. doi:10.1016/j.nbd.2024.106663
6. Duffy C. M., Hofmeister J. J., Nixon J. P., Butterick T. A. High fat diet increases cognitive decline and neuroinflammation in a model of orexin loss // *Neurobiol Learn. Mem*. 2019. V. 157. P. 41-47. doi:10.1016/j.nlm.2018.11.008
7. Eslam M., Fan J. G., Mendez-Sanchez N. Non-alcoholic fatty liver disease in non-obese individuals: the impact of metabolic health // *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020. V. 5 (8). P. 713-715. doi:10.1016/S2468-1253(20)30090-X.
8. Kang S., Kim E., Cho H., Kim D. J., Kim H. C., Jung S. J. Associations between non-alcoholic fatty liver disease and cognitive impairment and the effect modification of inflammation // *Sci. Rep*. 2022. №.12 (1). P. 12614. doi:10.1038/s41598-022-16788-x
9. Medina-Julio D., Ramírez-Mejía M. M., Cordova-Gallardo J., Peniche-Luna E., Cantú-Brito C., Mendez-Sanchez N. From Liver to Brain: How MAFLD/MASLD Impacts Cognitive Function // *Med. Sc.i Monit*. 2024. V. 30. P.e943417. Published 2024 Jan 29. doi:10.12659/MSM.943417.
10. Mendez-Sanchez N., Cruz-Ramon V. C., Ramirez-Perez O. L., Hwang J. P., Barranco-Fragoso B., Cordova-Gallardo J. New Aspects of Lipotoxicity in Nonalcoholic Steatohepatitis // *Int. J. Mol. Sci*. 2018. V. 19 (7). P. 2034. doi:10.3390/ijms19072034
11. Motter J. N., Pimontel M. A., Rindskopf D., Devanand D. P., Doraiswamy P. M., Sneed J. R. Computerized cognitive training and functional recovery in major depressive disorder: A meta-analysis // *J. Affect. Disord*. 2016. V.189. P. 184-191. doi:10.1016/j.jad.2015.09.022.
12. Seo S. W., Gottesman R. F., Clark J. M. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with cognitive function in adults // *Neurology*. 2016. V. 86 (12). P. 1136-1142. doi:10.1212/WNL.0000000000002498.
13. Wasilewska N., Lebensztejn D. M. Non-alcoholic fatty liver disease and lipotoxicity // *Clin. Exp. Hepatol*. 2021. N 7 (1). P. 1-6. doi:10.5114/ceh.2021.104441
14. Weinstein G., Davis-Plourde K., Himali J. J. Zelber-Sagi S., Beiser A. S., Seshadri S. Non-alcoholic fatty liver disease, liver fibrosis score and cognitive function in middle-aged adults: The Framingham Study // *Liver Int*. 2019. V. 39 (9). P.1713-1721. doi:10.1111/liv.14161.

15. Zhao F., Li B., Yang W., Ge T., Cui R. Brain-immune interaction mechanisms: Implications for cognitive dysfunction in psychiatric disorders // Cell Prolif. 2022. V. 55 (10). P.e13295. doi:10.1111/cpr.13295.

Сведения о соавторах:

Яворская Дарья Руслановна – аспирант кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22 А.

E-mail: daraavorskaa9831@gmail.com.

Тел.: +7 999 649 1700.

Карягина Мария Сергеевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22 А.

E-mail: doctorssmock@yandex.ru.

Тел.: +7 923 506 6572.

Керимова Фирангиз Бахтияровна – клинический ординатор кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22 А.

E-mail: kerimova.fira1104@gmail.com.

Тел.: +7 923 622 6268.

Баранова Евгения Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22 А.

E-mail: bevgn@rambler.ru.

Тел.: +7 905 902 5637.

УДК 616-002.5-085:616.21-033.1:614.212

Роль врача-оториноларинголога при лечении больных туберкулезом**В.Ю. Ханалиев¹, Ю.А. Джамалудинов¹, А.О. Гюсан², Б.Б. Ураскулова², Э.А. Османова¹, П.Ю. Джамалудинова¹**¹ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Махачкала;²ФГБОУ ВО «Северо-Кавказская государственная академия» МЗ РФ, Черкесск**Резюме**

Тесная взаимосвязь работы оториноларингологов и фтизиатров в фтизиатрической практике обусловлена как развитием внелегочного туберкулеза и его осложнений, поражающих ЛОР-органы, так и ототоксичным действием аминогликозидов – антибиотиков, играющих важную роль в лечении полирезистентных форм туберкулеза. Вышесказанное обуславливает развитие и значимость одного из важных направлений деятельности противотуберкулезных диспансеров, касающегося взаимодействия врачей-оториноларингологов и фтизиатров. В статье проведен анализ работы врача-оториноларинголога противотуберкулезного диспансера.

Ключевые слова: противотуберкулезный диспансер, фтизиатр, оториноларинголог.

The Role of an Otolaryngologist in the Treatment of Patients with Tuberculosis**V.Yu. Khanaliev¹, Yu.A. Dzhamaludinov¹, A.O. Gyusan², B.B. Uraskulova², E.A. Osmanova¹, P.Yu. Dzhamaludinova¹**¹FSBEI HE «Dagestan State Medical University» MH RF, Makhachkala;²FSBEI HE «North Caucasian State Academy» MH RF, Cherkessk**Summary**

The close relationship between the work of otolaryngologists and phthisiologists in phthisiological practice is due to both the development of extrapulmonary tuberculosis and its complications affecting the ENT organs, and the ototoxic effect of aminoglycosides - antibiotics that play an important role in the treatment of multidrug-resistant forms of tuberculosis. The above determines the development and significance of one of the important areas of activity of anti-tuberculosis dispensaries, concerning the interaction of otolaryngologists and phthisiologists. The article analyzes the work of an otolaryngologist of an anti-tuberculosis dispensary.

Key words: anti-tuberculosis dispensary, phthisiologist, otolaryngologist.

Туберкулез – социально значимое заболевание, с которым на протяжении многих лет медицинское сообщество всего мира ведет борьбу. К началу 21 века в России наблюдается весьма напряженная ситуация по туберкулезу [3, 6]. Несмотря на улучшение эпидемической ситуации, показатели заболеваемости остаются на значительном уровне. Среди заболевших высока доля пациентов молодого возраста (20-45 лет) – 59,3 %, причем пик заболеваемости приходится на 35-44 года. Туберкулез остается «социальной болезнью», поскольку прогноз заболевания в основном зависит от уровня жизни населения и полноценности получаемой им медицинской помощи [1, 5, 10].

Согласно данным иностранной литературы, на сегодняшний день внелегочная локализация туберкулеза выявляется от 25 до 50 % случаев легочного туберкулеза, в Российской Федерации этот процент снижен до 4,6 %, несмотря на широкую распространенность легочного туберкулеза [2, 9].

Общая туберкулезная интоксикация приводит к поражению многих органов и систем организма, в

том числе и ЛОР-органов. Удельный вес заболевания верхних дыхательных путей достигает 60% у больных легочным туберкулезом [7]. Туберкулезная интоксикация приводит к расстройству многих систем гомеостаза, нарушению нейрогуморальной регуляции, угнетению иммунитета с развитием вторичного иммунодефицита, тем самым влияет на развитие и течение других заболеваний. В то же время состояние верхних дыхательных путей имеет большое значение для течения туберкулезного процесса [8, 5].

Различные заболевания ЛОР-органов у больных туберкулезом диагностируют значительно чаще, чем среди прочего населения. Они имеют склонность к вялому, длительному, малосимптомному течению.

Тесная взаимосвязь работы оториноларингологов и фтизиатров во фтизиатрической практике обусловлена как развитием внелегочных форм туберкулеза и его осложнений, поражающих ЛОР-органы, так и ототоксичным действием аминогликозидов-антибиотиков, играющих важнейшую роль в лечении полирезистентных форм туберкулеза.

Вышесказанное обуславливает развитие и значимость одного из важных направлений деятельности противотуберкулезных диспансеров, касающегося взаимосвязи врачей-оториноларингологов и фтизиатров.

Цель исследования: провести анализ работы врача-оториноларинголога противотуберкулезного

Для корреспонденции:

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

Адрес: 367009, г. Махачкала, пл. Ленина, 1.

E-mail: dgma@list.ru

Тел.: 8 (8722) 67-07-94.

Статья поступила 20.03.2025 г., принята к печати 26.05.2025 г.

диспансера для повышения эффективности диагностики заболеваний ЛОР-органов у больных туберкулезом.

Материалы и методы

Проведен анализ медицинских карт 1135 пациентов противотуберкулезного диспансера. Полученные результаты исследования подвергнуты статистической обработке. Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы Microsoft Office Excel и включала определение абсолютных показателей и долевых значений.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ медицинской документации показал, что врачом-оториноларингологом были осмотрены все 1135 пациентов (100%).

Среди направленных к ЛОР-врачу больных туберкулезом органов дыхания Республиканского противотуберкулезного диспансера мужчин было 812 (71,5%), женщин – 323 (28,5%). Возраст пациентов – от 16 до 65 лет.

338 (29,7%) больных получали лечение по поводу диссеминированного туберкулеза легких, 205 (18,0%) – фиброзно-кавернозного, 353 (31,1%) – инфильтративного, 52 (0,5%) – очагового, 145 (12,8%) – цирротического, 20 (1,8%) – милиарного, 22 (2,0%) – туберкулезного плеврита.

При опросе пациентов установлено, что жалобы со стороны ЛОР-органов на приеме у врача-оториноларинголога отметили 849 (74,8%) больных (табл.1).

Таблица 1

Структура жалоб больных туберкулезом легких

Жалобы	Количество пациентов	
	абс. число	%
Понижение остроты слуха, шум в ушах	398	35.1
Боль и ком в горле	67	5.9
Изменение тембра голоса	249	21.9
Затруднение носового дыхания	76	6.7
Наличие отделяемого из уха	35	3.1
Головная боль	24	2.1
Нет жалоб	286	25.2

Из представленных данных видно, что 433 (38,2%) пациента предъявляли жалобы на различную патологию уха (табл. 2).

Таблица 2

Распределение заболеваний уха у больных туберкулезом легких

Патология уха	Количество пациентов	
	абс. число	%
Сенсоневральная тугоухость	274	24.1
Хронический гнойный мезотимпанит	96	8.4
Хронический гнойный мезоэпитимпанит	42	3.8
Острый гнойный средний отит	10	0.9
Туберкулез уха	11	1.0

Чаще всего у больных туберкулезом легких диагностирована сенсоневральная тугоухость. Высокий процент сенсоневральной тугоухости связан с токсическим влиянием противотуберкулезной терапии препаратами аминогликозидного ряда. Данный процент заметно увеличивается при сочетании аминогликозидов с петлевыми диуретиками.

Необходимо отметить, что хронический гнойный отит протекал у всех больных с обширной перфорацией барабанной перепонки, резким снижением остроты слуха, у некоторых больных с наличием бледных грануляций.

Туберкулез уха проявляется расширением отдельных сосудов на барабанной перепонке, после чего отмечается появление милиарных узелков, которые впоследствии изъязвлялись, с образованием единичной или множественных перфораций. Клиника заболевания напоминала вялотекущий экссудативный хронический средний отит. Характерно было отсутствие болевых ощущений.

У части пациентов обнаружено обилие грануляций, слизистая оболочка барабанной полости была утолщенной или инфильтрированной с белесоватым налетом либо фибринозными наложениями.

Все перечисленные наблюдения достоверно подтвердили диагноз туберкулезного поражения среднего уха лишь при гистологической верификации удаленной ткани. В трех случаях грануляционная ткань была взята лишь во время проведения операции на среднем ухе.

Анализ медицинских карт показал, что даже гистологическое исследование приходилось повторять из-за несоответствия результата клиническому течению. Только в случаях забора ткани во время проведения хирургической операции, при наличии деструкции костной ткани, позволил выявить клетки Пирогова-Лангханса.

Из таблицы 1 видно, что 316 (27,8%) пациентов предъявляли жалобы на боль, ком в горле и различной степени выраженности дисфониию.

Структура заболеваний гортани

Заболевания гортани	Число пациентов	
	абс. число	%
Хронический ларингит	138	12.2
Туберкулез гортани	111	9.8
Рак гортани	4	0.3
Парез голосовой складки	9	0.8
Функциональная дисфония	54	4.7

Анализ медицинских карт пациентов показал, что причиной голосовой дисфункции в 23,1% явилась патология гортани органического характера, в 17% случаев – функциональная дисфония (табл. 3).

Хронические ларингиты характеризовались равномерным диффузным утолщением слизистой оболочки всех отделов гортани, особенно области голосовых складок. Слизистая оболочка представлялась значительно гиперемированной, на поверхности которой в ряде случаев определялись расширенные капилляры.

При видеофибrolарингоскопии у 27 (2,4%) пациентов в задних отделах гортани выявлены пахидермические разрастания, представленные выпячиванием с неровными и зазубренными краями. У этих больных впоследствии было установлено наличие фаринголарингеального рефлюкса, результатом чего явилось перерождение плоского неороговевающего эпителия в ороговевающий в межчерпаловидном пространстве.

При неспецифических ларингитах утомляемость голоса бывала чаще по утрам, вследствие скопления слизи, мокроты на голосовых складках после сна, поэтому откашливание, особенно с отхождением мокроты, почти всегда улучшало голос.

Диагноз туберкулеза гортани в стадии инфильтрации установлен 99 (8,8%) пациентам. При этом локализация специфического поражения в области голосовых складок отмечена у 39 (3,4%) больных, которая характеризовалась односторонним поражением, гиперемией и утолщением преимущественно в задних отделах. Инфильтрация была различного цвета – от бледно-розовой до ярко-красной.

В 16 (1,4%) наблюдениях инфильтрированный надгортанник при туберкулезном его поражении был отечным, неподвижным и нависал над входом в гортань.

У 31 (2,7%) пациента диагностировано туберкулезное поражение межчерпаловидного пространства, которое характеризовалось асимметричным помутнением эпителия, шероховатостью слизистой оболочки.

Туберкулез гортани в стадии изъязвления установлен у 11 (0,9%) пациентов. Язвы были обнаружены на голосовых складках и представляли собой локальный дефект слизистой, покрытой гнойной мокротой, с неправильными и подрывными краями.

Односторонний парез голосовых складок, обусловленный давлением специфически воспаленных лимфоузлов на нижний гортанный нерв, выявлен у 9 (0,8 %) больных туберкулезом легких. При видеофибrolарингоскопии определялось парамедианное

положение голосовой складки, что и вызвало нарушение голосовой функции.

У 54 (4,7%) пациентов путем видеоэндоскопического и стробоскопического исследования установлен диагноз – функциональная дисфония по гипотоническому типу. При фонации у 31 (2,7%) из них определялась овальная щель в задней трети голосовых складок и у 23 (2,0%) – треугольная, что являлось, по-видимому, результатом поражения нервного аппарата туберкулезной инфекцией на фоне общего истощения организма, что впоследствии приводит к трофическим изменениям мышц гортани.

100 (8,8%) пациентов предъявляли жалобы на затруднение носового дыхания и головные боли.

Дальнейшее обследование выявило у этой категории больных хронический синусит в 16 (1,4%) наблюдениях, искривление перегородки носа – в 84 (7,4%).

Выводы

1. Туберкулезный процесс, развивающийся в организме, изменяет его реактивность и накладывает определенный отпечаток на частоту возникновения и течение других заболеваний, в частности всех ЛОР-органов, как специфического, так и неспецифического характера.

2. Анализ медицинских карт больных туберкулезом легких показал, что 74,8% пациентов имеют ту или иную нозологию ЛОР-органов, что гораздо больше, чем у прочего населения. Ведущее место среди неспецифических заболеваний ЛОР-органов занимает сенсоневральная тугоухость – 274 наблюдения (24,1%), что диктует необходимость аудиологического контроля у данной категории больных; заболеванию туберкулезом из всех ЛОР-органов больше подвержена гортань – 111 (9,8%) наблюдений.

3. В 17,1% наблюдений дисфункция голоса у больных туберкулезом легких наступала в результате неспецифических заболеваний гортани, из которых 12,2 % случаев – хронический ларингит, парез голосовой складки – 0,8%, функциональная дисфония – 0,4% пациентов.

4. Важная роль постоянного и регулярного контроля за состоянием верхних дыхательных путей при лечении туберкулеза легких диктует необходимость проведения осмотра специалистами-оториноларингологами на достаточном уровне не только при первичном оториноларингологическом обследовании, но и в динамике во время всего курса лечения вплоть до выздоровления больных.

Литература

1. Гюсан А. О., Ураскулова Б. Б. Вопросы туберкулеза в оториноларингологии // Российская оториноларингология. 2017. № 4 (89). С. 32–38. doi: 10.18692/1810-4800-2017-4-32-38.
2. Крюков А. И., Гаров Е. В., Ивойлов А. Ю., Шадрин Г. Б., Сидорина Н. Г., Лаврова А. С. Клинические проявления и диагностика туберкулезного среднего отита // Вестник оториноларингологии. 2015. № 3: С. 28-34. doi: 10.17116/otorino20151580328-34.
3. Гюсан А. О. Наблюдение больного с одновременным поражением гортани туберкулезом и раком // Вестник оториноларингологии. 2010. № 6. С. 76.
4. Гюсан А. О., Ураскулова Б. Б. Некоторые особенности неспецифических заболеваний верхних дыхательных путей и уха у больных туберкулезом легких // Таврический медико-биологический вестник. 2017. Т. 20, № 3. С. 66–69.
5. Чумаков Ф. И., Дерюгина О. В. ЛОР-органы и туберкулез. М.: Медицина, 2004.
6. Гюсан А. О. Некоторые локальные патоморфологические изменения в гортани и их значение для диагностики ее туберкулезного поражения // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2013. № 3. С. 148–149.
7. Фтизиатрия: национальное руководство / под ред. П. К. Яблонского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
8. Мусалова Н. М. Заболеваемость и клинические особенности поражения ЛОР-органов у больных туберкулезом легких // Российская оториноларингология. 2007. Т. 26 (1). С. 128–132.
9. Серегина В. А., Будритский А. М. Современные возможности диагностики туберкулеза легких // Вестник ДГМА. 2016. Т. 15, № 4. С. 7–17. doi: 10.22263/2312-4156.2016.4.7.
10. Гюсан А. О., Ураскулова Б. Б. Клинико-бактериологическое исследование эффективности использования наночастиц серебра для лечения туберкулеза верхних дыхательных путей // Вестник оториноларингологии. 2017. № 3. С. 54-57.
6. Gyusan A. O. Nekotoryye lokal'nyye patologomorfologicheskiye izmeneniya v gortani i ikh znacheniye dlya diagnostiki yeye tuberkuleznogo porazheniya [Some local pathological and morphological changes in the larynx and their significance for the diagnosis of its tuberculous lesions] // Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. 2013. № 3. S. 148–149.
7. Ftiziatriya: natsional'noye rukovodstvo [Phthiology: National Guidelines] / pod red. P. K. Yablonskogo. M.: GEOTAR-Media, 2016.
8. Musalova N. M. Zabolevayemost' i klinicheskiye osobennosti porazheniya lor-organov u bol'nykh tuberkulezom legkikh [Incidence and Clinical Features of ENT Organ Damage in Patients with Pulmonary Tuberculosis] // Rossiyskaya otorinolaringologiya. 2007. T. 26 (1). S. 128–132.
9. Seregina V. A., Budritskiy A. M. Sovremennyye vozmozhnosti diagnostiki tuberkuleza legkikh [Modern Possibilities of Pulmonary Tuberculosis Diagnostics] // Vestnik DGMA. 2016. T. 15, № 4. S. 7–17. doi: 10.22263/2312-4156.2016.4.7.
10. Gyusan A. O., Uraskulova B. B. Kliniko-bakteriologicheskoye issledovaniye effektivnosti ispol'zovaniya nanochastits serebra dlya lecheniya tuberkuleza verkhnikh dykhatel'nykh putey [Clinical and bacteriological study of the effectiveness of using silver nanoparticles for the treatment of tuberculosis of the upper respiratory tract] // Vestnik otorinolaringologii. 2017. № 3. S. 54-57.

Сведения о соавтарах:

Джамалудинов Юнускади Асхабалиевич – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа с усовершенствованием врачей ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 367009, г. Махачкала, пл. Ленина, 1.
E-mail: unys@yandex.ru.
Тел.: +7 928 230 5071.

Гюсан Арсентий Оникович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии – хирургии головы и шеи ФГБОУ ВО «Северо-Кавказская государственная академия» МЗ РФ.

Адрес: г. Черкесск, ул. Гвардейская, 1.
E-mail: gujsan@mail.ru.
Тел.: +7 928 386 9957.

Ураскулова Белла Барадиновна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры оториноларингологии – хирургии головы и шеи ФГБОУ ВО «Северо-Кавказская государственная академия» МЗ РФ.

Адрес: г. Черкесск, ул. Гвардейская, 1.
E-mail: uraskulova_bella@mail.ru
Тел.: +7 928 230 5071.

Османова Эльнара Алимпашаевна – студентка ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 367009, г. Махачкала, пл. Ленина, 1.
E-mail: Elyaosm@mail.ru.
Тел.: +7 966 769 4509.

Джамалудинова Патимат Юнускадиевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры болезней уха, горла и носа с усовершенствованием врачей ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 367009, г. Махачкала, пл. Ленина, 1.
E-mail: patimat0977@yandex.ru
Тел.: +7 928 830 5429.

References

1. Gyusan A. O., Uraskulova B. B. Voprosy tuberkuleza v otorinolaringologii [Tuberculosis issues in otolaryngology] // Rossiyskaya otorinolaringologiya. 2017. № 4 (89). S. 32–38. doi: 10.18692/1810-4800-2017-4-32-38.
2. Kryukov A. I., Garov Ye. V., Ivoylov A. Yu., Shadrin G. B., Sidorina N. G., Lavrova A. S. Klinicheskiye proyavleniya i diagnostika tuberkuleznogo srednego otita [Clinical manifestations and diagnostics of tuberculous otitis media] // Vestnik otorinolaringologii. 2015. № 3: S. 28-34. doi: 10.17116/otorino20151580328-34.
3. Gyusan A. O. Nablyudeniye bol'nogo s odnovremennym porazheniyem gortani tuberkulezom i rakom [Observation of a patient with simultaneous laryngeal tuberculosis and cancer] // Vestnik otorinolaringologii. 2010. № 6. S. 76.
4. Gyusan A. O., Uraskulova B. B. Nekotoryye osobennosti nespetsificheskikh zabolevaniy verkhnikh dykhatel'nykh putey i ukha u bol'nykh tuberkulezom legkikh [Some features of nonspecific diseases of the upper respiratory tract and ear in patients with pulmonary tuberculosis] // Tavricheskiy mediko-biologicheskiy vestnik. 2017. T. 20, № 3. S. 66–69.
5. Chumakov F. I., Deryugina O. V. LOR-organy i tuberkulez [ENT organs and tuberculosis]. M.: Meditsina, 2004.

УДК 616.13-002-053.2-07

Слизисто-кожный лимфонулярный синдром (болезнь Kawasaki) у детей (анализ серии наблюдений)**С.М. Безроднова¹, И.Г. Кузнецова¹, Т.Г. Дрепа², Н.А. Яценко¹, Е.О. Бобрышева¹, М.С. Юрченко¹, Д.И. Комплектова²**¹ФГОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ;²ГБУЗ Ставропольского края «Краевая детская клиническая больница», Ставрополь**Резюме**

В настоящее время серьезную мультидисциплинарную проблему в педиатрической практике представляет болезнь Kawasaki. Причины возникновения этого заболевания до конца не изучены и остаются неизвестными. Наиболее актуальными являются вопросы своевременной диагностики и патогенетической терапии данной нозологии. В статье представлен обзор клинических случаев слизисто-кожных лимфонулярных синдромов у пациентов из практики врача педиатра-детского кардиолога. Проведен ретроспективный анализ анамнеза, клинических, лабораторных и инструментальных данных обследования детей, проходивших лечение в кардиологическом отделении ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница» г. Ставрополя.

Ключевые слова: слизисто-кожный лимфонулярный синдром, диагностические критерии, дети.

Mucocutaneous lymphonodular syndrome (Kawasaki disease) the children (clinical cases)**S.M. Bezrodnova¹, I.G. Kuznetsova¹, T.G. Drepa², N.A. Yatsenko¹, E.O. Bobrysheva¹, M.S. Yurchenko¹, D.I. Komplektova²**¹FSBEI HE «Stavropol State Medical University» of the Ministry of Health of Russia;²SBHI of the Stavropol Territory «Regional Children's Clinical Hospital», Stavropol**Summary**

Currently, Kawasaki disease is a serious multidisciplinary problem in pediatric practice. The causes of this disease have not been fully studied and remain unknown. The most urgent issues are timely diagnosis and pathogenetic therapy of this nosology. The article presents an overview of clinical cases of mucocutaneous lymphonodular syndromes in patients from the practice of a pediatrician-pediatric cardiologist. A retrospective analysis of the medical history, clinical, laboratory and instrumental examination data of children who were treated in the cardiology department of the Regional Children's Clinical Hospital of Stavropol was carried out.

Key words: mucocutaneous lymphonodular syndrome, diagnostic criteria, children.

Введение

Слизисто-кожный лимфонулярный синдром (болезнь / синдром Kawasaki, МКБ: М30.3) представляет собой остро протекающее системное заболевание, характеризующееся преимущественным поражением средних и мелких артерий (артериит), развитием деструктивно-пролиферативного васкулита [1, 4, 6, 10, 9, 12, 14]. Иногда в процесс могут вовлекаться аорта и другие крупные артерии [2, 3, 8, 14]. Наиболее часто синдром Kawasaki встречается у детей грудного и раннего возраста [3, 4, 11, 13, 15]. На сегодняшний день считается ведущей причиной приобретенных заболеваний сердца у детей, заменив в этом качестве острую ревматическую лихорадку с поражением клапанного аппарата сердца [3, 11, 16].

Впервые синдром Kawasaki был выявлен в 1961 г. в Японии у мальчика 4-х лет доктором Томисаку

Kawasaki, который изначально не мог отнести данный синдром ни к одному из известных ранее педиатрических заболеваний [1, 2, 3, 4, 7, 11, 15].

Этиология синдрома Kawasaki до настоящего времени окончательно не установлена. Авторы большинства многочисленных эпидемиологических и иммунологических исследований склоняются к тому, что наиболее вероятными причинными факторами могут служить вирусная либо бактериальная инфекции. Кроме того, немаловажными факторами в развитии синдрома Kawasaki могут быть аутоиммунные механизмы и генетическая предрасположенность [1, 7, 10, 12].

Критерии постановки диагноза полной формы синдрома Kawasaki.

- Эссенциальный критерий – лихорадка, часто до 40 °С и выше, длительностью минимум 5 дней, не поддающаяся лечению.

- Изменения слизистых оболочек, особенно ротовой полости и дыхательных путей, сухие, в трещинах губы; «земляничный» / «малиновый» язык, гиперемия губ и ротоглотки [1, 5, 7].

- Изменения кожи кистей, стоп (в том числе плотный отек, покраснение ладоней и подошв, часто – яркая эритема над мелкими суставами кистей и стоп) в ранней фазе, а также генерализованное или локализованное шелушение в паховых областях и

Для корреспонденции:

Безроднова Светлана Михайловна – профессор, доктор медицинских наук, заведующий 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.: +7 903 419 9099.

Статья поступила 14.04.2025 г., принята к печати 26.05.2025 г.

на подушечках пальцев рук и ног на 14-21-й день от начала заболевания [6].

- Изменения со стороны глаз: прежде всего, двусторонняя инъекция сосудов склер и конъюнктивы, без слезотечения и изъязвления роговицы; при осмотре в проходящем свете может быть выявлен передний увеит [1, 4, 7, 13].

- Увеличение размеров лимфоузлов (в 50% случаев), особенно шейных, чаще возникает одиночный болезненный узел диаметром более 1,5 см.

- Сыпь, которая появляется в первые несколько дней болезни и угасает через неделю; сыпь чаще диффузная, полиморфная – макулопапулезная, уртикарная, скарлатиноподобная или даже кореподобная без везикул или корочек.

При неполной форме синдрома Kawasaki: фебрильная необъяснимая лихорадка больше 4-5 дней; три или менее трех вышеперечисленных клинических критериев.

- Кроме вышеуказанных симптомов, рекомендуется также при наличии следующих симптомов и признаков рассмотреть вероятность синдрома Kawasaki у ребенка: со стороны крови – лейкоцитоз со сдвигом влево, тромбоцитоз (до 1-1,2 млн.), ускорение СОЭ, повышение уровня СРБ, со стороны Эхо-КГ (жидкость в полости перикарда, аневризмы коронарных сосудов), аневризмы периферических артерий (например, аксиллярной), загрудинные боли (стенокардия) или инфаркт миокарда [2, 3, 6, 9, 14].

Цель исследования: изучить клиническую картину болезни Kawasaki, определить эффективность терапии.

Материалы и методы

Проведен анализ историй болезней детей из многопрофильного медицинского учреждения, а также данных дополнительных исследований. В ГБУЗ СК КДКБ за 2023-2024 годы было выявлено 4 случая болезни Kawasaki.

Результаты исследования и их обсуждение

В представленных случаях основным периодом заболеваемости был осенне-зимний. Наиболее часто болели представители мужского пола (3 мальчика, 1 девочка). Средний возраст выявления синдрома – 4 года. Высокая частота полной формы синдрома Kawasaki – 75%.

Клинический случай № 1. 31.10.2023 г. в кардио-ревматологическое отделение ГБУЗ СК КДКБ г. Ставрополя поступил мальчик С., 1 года 7 месяцев, с жалобами на стойкое повышение температуры тела (выше 38,5°C), плохо поддающееся снижению при применении антипиретиков, увеличение левого передне-шейного лимфатического узла до 1,5-2 см, появление «скарлатиноподобной» сыпи по всему телу. Сыпь сгущалась вокруг коленных, локтевых суставов. При поступлении отмечались: отечность и покраснение ладоней и стоп, инъекции конъюнктивы глаз, шелушение и покраснение каймы губ, гипертрофия сосочков языка.

Ребенок был обследован и получал лечение в инфекционном отделении ГБУЗ СК ДГБ г. Невинномысска, где был выставлен первичный диагноз: «инфекционный мононуклеоз»? Проводимая терапия включала: ацикловир, аспирин, цефотаксим, орошение зева, преднизолон, повязки с левомеколем на область увеличенного лимфатического шейного узла. На фоне лечения улучшения не было: температура тела сохранялась, общее состояние ухудшалось. Ребенок был консультирован и с диагнозом «синдром Kawasaki» экстренно доставлен в кардиоревматологическое отделение ГБУЗ СК КДКБ г. Ставрополя для дальнейшего обследования и лечения.

В общем анализе крови при поступлении: тромбоцитоз – $521 \cdot 10^9/L$, лейкоцитоз – $19,4 \cdot 10^9/L$. Биохимический анализ крови: повышение С-реактивного белка – 36,48 мг/л, повышение КФК – 309 Ед/л, КФК-МБ – 32,1 Ед/л. ОАМ – норма. В стационаре было проведено Эхо-КГ: ФВ – 73%, коронарные артерии – без особенностей! УЗИ лимфатических узлов: признаки лимфаденопатии передне-шейной группы лимфоузлов с признаками подострого инфильтративного лимфаденита слева.

Из лекарственных препаратов в стационаре ребенок получал: иммуноглобулин в/в капельно 2 мг/кг массы тела, а также цефтриаксон в/в, аспирин, омега-3, биопрепараты, симптоматическую терапию.

На фоне проводимой терапии отмечалось значительное улучшение, на вторые сутки терапии – купировалась лихорадка, уменьшился интоксикационный синдром. В динамике – снижение маркеров воспаления в крови, положительное изменение клинической картины и общего состояния пациента.

Клинический случай № 2. Девочка К., 4-х лет 7 месяцев, заболела 27.11.23 г., когда поднялась температура до фебрильных значений, появилась боль в горле. Через 2-е суток появилась сыпь на нижних конечностях, в области живота и спины, продолжалась фебрильная лихорадка. Отмечалась гиперемия и болезненность слизистых полости рта, а также инъектированность склер глаз.

30.11.23 г. ребенок был осмотрен педиатром, с подозрением на синдром Kawasaki направлен в ГБУЗ СК КДКБ г. Ставрополя, отделение кардиологии и ревматологии. Инфекционные заболевания были исключены. Выставлен диагноз: «слизисто-кожный лимфонодулярный синдром (Kawasaki), неполная форма, средней степени тяжести».

При обследовании: ОАК – незначительный лейкоцитоз, повышение СОЭ до 31 мм/ч (в динамике снизилась до 22 мм/ч). ОАМ – в норме.

Биохимический анализ крови: повышение СРБ до 13,5 мг/л, повышение АСЛО до 376 Ед/л. УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства – печень не увеличена, без структурных изменений; желчный пузырь без деформаций; почки без нарушения уродинамики.

Эхо-КГ: ФВ – 68%; открытое овальное окно 3 мм. Регургитация на клапане лёгочной артерии 1-2 ст. Незначительная регургитация на митральном и трикуспидальном клапане.

В стационаре ребенок получал терапию: азарексон в/в струйно, аспирин, иммуновенин в/в капельно, бифиформ, омега-3.

На фоне проводимой терапии наблюдалась положительная динамика, купирование лихорадки, снижение катаральных проявлений, нормализация маркеров воспаления.

Клинический случай № 3. Ребенок С., 4 лет 5 месяцев заболел, 17.05.24 г., когда появились жалобы на сыпь в области пупка, паховой области, боли в животе после посещения детского сада. Вечером наблюдалось повышение температуры до 40°C. Родители обратились в приемное отделение детской районной больницы по месту жительства, где был выставлен предварительный диагноз: «герпетическая инфекция, аллергический дерматит».

18.05.24 г. – появились сыпь, отечность ладоней и стоп, покраснение глаз без слезотечения, гиперемия губ, жалобы на болезненное мочеиспускание. 20.05.24 г. – обратились в поликлинику, сохранялась высокая температура. Ребенок был направлен в стационар ГБУЗ СК ДГБ г. Невинномысска. Выставлен диагноз: «острый пиелонефрит активный, ПН 1 ст. Ангионевротический отек».

22.05.24 г. – ребенок был переведен в ГБУЗ СК КДКБ г. Ставрополя. Осмотрен заведующей отделением кардиологии и ревматологии. Выставлен диагноз: «синдром Кавасаки». При обследовании: ОАК – умеренный лейкоцитоз до $16,2 \cdot 10^9/\text{л}$, повышение СОЭ до 43 мм/ч, токсическая вакуолизация нейтрофилов резко положительна. ОАМ – абактериальная лейкоцитурия, слизь. ЭКГ – ритм синусовый, ЧСС 115 уд./мин., ЭОС нормальная, диффузные нарушения процессов реполяризации миокарда левого желудочка.

Эхо-КГ: ФВ – 75%; открытое овальное окно 2 мм, дополнительная хорда в области правого желудочка. Рентгенография органов грудной клетки: патологических изменений не обнаружено.

В стационаре получал терапию: азарексон в/в струйно, аспирин, иммуновенин в/в капельно, бифиформ, омега-3, цетиризин, элькар.

На фоне проводимой терапии наблюдалась положительная динамика, снижение катаральных проявлений, нормализация маркеров воспаления, купировался абдоминальный, дизурический и мочевого синдромы. Сыпь и гиперемия слизистых полностью исчезли на 2-е сутки.

Клинический случай № 4. Мальчик Р., 5-ти лет 1 месяца, заболел 18.11.24 г., когда появилась однократная рвота. 19.11.24 г. поднялась температура до 38,9°C, начались частые позывы к мочеиспусканию. 20.11.24 г. родители обратились в поликлинику по месту жительства, назначен монурал и виферон (без эффекта). Вечером того же дня температура

поднялась до 40°C, родители вызвали БСМП. По общим анализам крови и мочи были обнаружены лейкоцитоз и умеренная лейкоцитурия. В приемном покое осмотрен урологом, выставлен диагноз: «хронический баланопостит (назначены канефрон и левомеколь)».

Позже самостоятельно обратились в приемный покой ГБУЗ СК «ГДКБ им. Г.К. Филиппского» г. Ставрополя, ребенок был осмотрен педиатром, выставлен диагноз: «острый живот». Педиатр направил в ГБУЗ СК КДКБ г. Ставрополя для уточнения диагноза. При осмотре хирургом данных за острую хирургическую патологию обнаружено не было.

С 26.11.24 г. присоединились жалобы на гиперемии слизистой ротоглотки, гиперемии конъюнктив, отечность стоп и ладоней. Проведена телемедицинская консультация (г. Москва), выставлен диагноз: «синдром Кавасаки». Ребенок был переведен в отделение кардиологии и ревматологии для дальнейшего лечения. При обследовании в отделении: ОАК – тромбоцитоз до $684 \cdot 10^9/\text{л}$, повышение СОЭ до 25 мм/ч. ОАМ – норма.

Эхо-КГ: ФВ – 73%, патологических изменений не обнаружено. ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС – 96 уд./мин., ЭОС нормальная. Рентгенография органов грудной клетки: усиление легочного рисунка.

В стационаре получал терапию: аспирин внутрь, привиджен в/в, капельно.

На фоне проводимой терапии наблюдалась положительная динамика, снижение катаральных проявлений, нормализация маркеров воспаления.

Заключение

Таким образом, анализ медицинских карт стационарных пациентов позволил изучить клиническую картину синдрома Кавасаки. На фоне стойкой фебрильной лихорадки, трудно поддающейся снижению при приеме антипиретиков, выявлялись типичные изменения кожи и слизистых, шейная лимфоаденопатия. В половине клинических случаев у мальчиков возникали дизурические расстройства (частые, болезненные мочеиспускания), абдоминальный синдром, абактериальная лейкоцитурия. Такая полиорганность поражения вызывала значительные диагностические трудности у педиатров и узких специалистов.

Назначенная патогенетическая терапия доказала свою эффективность. В частности, внутривенное введение иммуноглобулина и антиагрегантная терапия аспирином *per os* способствовали купированию лихорадки и других клинических синдромов. Успех благоприятного исхода заключался в правильной диагностике и в ранние сроки заболевания корректно подобранной лечебной тактике. Следует также заметить, что своевременная диагностика синдрома Кавасаки и достаточно раннее патогенетическое лечение (введение внутривенного иммуноглобулина и аспирина внутрь до 10 дня от дебюта лихорадки) предупреждает развитие коронарных осложнений.

Литература

1. Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Таточенко В. К., Басаргина Е. Н., Бакрадце М., Полякова А. С. и др. Слизисто-кожный лимфонулярный синдром [Кавасаки] (синдром / болезнь Кавасаки) у детей: клинические рекомендации. Москва, 2016.
2. Баранов А. А., Таточенко В. К., Бакрадце М.Д. Лихорадочные синдромы у детей: рекомендации по диагностике и лечению. Москва: Союз педиатров России, 2011. 208 с.
3. Бурлуцкая А. В., Триль В. Е. Болезнь Кавасаки: случай из практики педиатра // Вестник ДГМА. 2020. № 4 (37). С. 36-38.
4. Волгина С. Я. Синдром Кавасаки у детей (лекция) // Вестник современной клинической медицины. 2013. № 6 (3). С. 86-91
5. Гаджимирзаев Г. А., Гаджимирзаева Р. Г. Современные представления о физиологии лимфаденоидного глоточного кольца и роли неинфекционной (атопической) аллергии в патогенезе хронического тонзиллита // Вестник ДГМА. 2021. № 2 (39). С.74-77.
6. Лыскина Г. А., Ширинская О. Г. Слизисто-кожный лимфонулярный синдром (синдром Кавасаки). Диагностика и лечение. Москва: ВИДАР, 2008. 140 с.
7. Сантимов А. В., Рупп Р. А., Алексеев И. Г., Плутова Н. Н. и др. Опыт диагностики и лечения болезни Кавасаки в клинике Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета и детской городской больницы № 1 Санкт-Петербурга // Современная ревматология. 2017. Т. 11 (3). С. 26-32.
8. Burgner D., Davila S., Breunis W. B. et al. A genome-wide association study identifies novel and functionally related susceptibility Loci for Kawasaki disease // PLoS Genet 2009. N 5(1). P. 1000319.
9. Harnden A., Mayon-White R., Perera R. et al. Kawasaki disease in England: ethnicity, deprivation, and respiratory pathogens // J. Pediatr. Infect. Dis. 2009. V. 28 (1). P. 21-24.
10. Huang W. C., Huang L. M., Chang I. S. et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Taiwan, 2003-2006 // Pediatrics. 2009. V. 123 (3). P. 401-405.
11. Khor C. C., Davila S., Shimizu C. et al. Genome-wide linkage and association mapping identify susceptibility alleles in ABCC4 for Kawasaki disease // J. Med. Genet. 2011. V. 48 (7). P. 467-472.
12. Kim G. B. Reality of Kawasaki disease epidemiology // Korean J. Pediatr. 2019. V. 62 (8). P. 292-296. DOI: <http://doi.org/10.3345/kjp.2019.00157>.
13. Mamtani M., Matsubara T., Shimizu C. et al. Association of CCR2-CCR5 haplotypes and CCL3L1 copy number with Kawasaki Disease, coronary artery lesions, and IVIG responses in Japanese children // PLoS ONE. 2010. V. 7, N. 5 (7). P. 11458.
14. Nakamura Y., Yashiro M., Uehara R. et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2007-2008 nationwide survey // J. Epidemiol. 2010. V. 20. P. 302-307.
15. Onouchi Y. Susceptibility genes for Kawasaki disease // Nihon Rinsho. 2014. V. 72 (9). P. 1554-1560.
16. Rowley A. H., Baker S.C., Shulman S. T. et al. Ultrastructural, immunofluorescence, and RNA evidence support the hypothesis of a "new" virus associated with Kawasaki disease // J. Infect. Dis. 2011. V. 203. P. 1021-130.

References

1. Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Tatochenko V. K., Basargina Ye. N., Bakradze M., Polyakova A. S. i dr. Slizisto-kozhnyy limfonodulyarnyy sindrom [Kawasaki] (sindrom / bolezn' Kawasaki) u detey Klinicheskiye rekomendatsii [Mucocutaneous lymphonodular syndrome [Kawasaki] (Kawasaki syndrome / disease) in children. Clinical guidelines]. Moskva, 2016
2. Baranov A. A., Tatochenko V. K., Bakradze M.D. Likhora-dochnyye sindromy u detey: rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu [Feverish syndromes in children: guidelines for diagnosis and treatment]. Moskva: Soyuz pediatrov Ros-sii, 2011. 208 s.
3. Burlutskaya A. V., Tril' V. Ye. Bolezn' Kawasaki: sluchay iz praktiki pediatra [Kawasaki disease: a case from the practice of a pediatrician] // Vestnik DGMA. 2020. № 4 (37). S. 36-38.
4. Volgina S. Ya. Sindrom Kawasaki u detey (leksiya) [Kawasaki syndrome in children (lecture)] // Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny. 2013. № 6 (3). S. 86-91.
5. Gadzhimirzayev G. A., Gadzhimirzayeva R. G. Sovremennyye predstavleniya o fiziologii limfadenoidnogo glotochnogo kol'tsa i roli neinfektsionnoy (atopicheskoy) allergii v patogeneze khronicheskogo tonsillita [Modern concepts of the physiology of the lymphadenoid pharyngeal ring and the role of non-infectious (atopic) allergy in the pathogenesis of chronic tonsillitis] // Vestnik DGMA. 2021. № 2 (39). S.74-77.
6. Lyskina G. A., Shirinskaya O. G. Slizisto-kozhnyy limfonodulyarnyy sindrom (sindrom Kawasaki). Diagnostika i lecheniye [Mucocutaneous lymphonodular syndrome (Kawasaki syndrome). Diagnostics and treatment]. Moskva: VIDAR, 2008. 140 s.
7. Santimov A. V., Rupp R. A., Alekseyev I. G., Plutova N. N. i dr. Opyt diagnostiki i lecheniya bolezn'i Kawasaki v klinike Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo pediatricheskogo meditsinskogo universiteta i detskoy gorodskoy bolnitse № 1 Sankt-Peterburga [Experience in diagnostics and treatment of Kawasaki disease in the clinic of St. Petersburg State Pediatric Medical University and Children's City Hospital No. 1 of St. Petersburg] // Sovremennaya revmatologiya. 2017. T. 11 (3). S. 26-32.
8. Burgner D., Davila S., Breunis W. B. et al. A genome-wide association study identifies novel and functionally related susceptibility Loci for Kawasaki disease // PLoS Genet. 2009. 5(1). P. 1000319.
9. Harnden A., Mayon-White R., Perera R. et al. Kawasaki disease in England: ethnicity, deprivation, and respiratory pathogens // J. Pediatr. Infect. Dis. 2009. 28 (1). P. 21-24.
10. Huang W. C., Huang L. M., Chang I. S. et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Taiwan, 2003-2006 // Pediatrics. 2009. V. 123 (3). P. 401-405.
11. Khor C. C., Davila S., Shimizu C. et al. Genome-wide linkage and association mapping identify susceptibility alleles in ABCC4 for Kawasaki disease // J. Med. Genet. 2011. V. 48 (7). P. 467-472.
12. Kim G. B. Reality of Kawasaki disease epidemiology // Korean J. Pediatr. 2019. V. 62 (8). P. 292-296. DOI: <http://doi.org/10.3345/kjp.2019.00157>.
13. Mamtani M., Matsubara T., Shimizu C. et al. Association of CCR2-CCR5 haplotypes and CCL3L1 copy number with Kawasaki Disease, coronary artery lesions, and IVIG responses in Japanese children // PLoS ONE. 2010. V. 7, N. 5 (7). P. 11458.
14. Nakamura Y., Yashiro M., Uehara R. et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the

- 2007-2008 nationwide survey // J. Epidemiol. 2010. V. 20. P. 302-307.
15. Onouchi Y. Susceptibility genes for Kawasaki disease // Nihon Rinsho. Sep 2014. 72 (9). P. 1554-1560.
16. Rowley A. H., Baker S.C., Shulman S. T. et al. Ultrastructural, immunofluorescence, and RNA evidence support the hypothesis of a "new" virus associated with Kawasaki disease // J. Infect. Dis. 2011. V. 203. P. 1021-130.

Сведения о соавторах:

Кузнецова Ирина Георгиевна – доцент, кандидат медицинских наук, 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.Kuznetsova@bk.ru.
Тел.: +7 918 860 0244.

Дрепа Тамара Григорьевна – заведующая отделением кардиологии и ревматологии ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница», г.Ставрополь.
Адрес: 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310.
E-mail: cardiology11@yandex.ru.
Тел.: +7 928 005 5460.

Яценко Наталья Александровна – кандидат медицинских наук, 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: natali.yanet@yandex.ru
Тел.: +7 8652 241361.

Бобрышева Елена Олеговна – ординатор-детский кардиолог 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: elenaal1606@gmail.com.
Тел.: +7 909 754 3092.

Юрченко Максим Сергеевич – ординатор-детский кардиолог 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: mu8745978965@gmail.com.
Тел.: +7 962 436 9674.

Комплектова Диана Игоревна – врач отделения кардиологии и ревматологии ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница», г.Ставрополь.
Адрес: 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310.
E-mail: komplektova98@bk.ru.
Тел.: +7 906 465 7521

УДК 616.155.392-036.11-071.1-053.2:614.212(470.51)

Организация диспансерного наблюдения в Удмуртской Республике детей с острыми лейкозами в анамнезе**И.И. Ивонина, С.Н. Найденкина, Л.А. Рублева**

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ

Резюме

Благодаря успехам современной противоопухолевой терапии в лечении острых лейкозов у детей за последние 30 лет значительно повысилась выживаемость такой группы детей. Дети, излеченные от острых лейкозов, в дальнейшем могут испытывать многочисленные отдаленные неблагоприятные последствия комплексного лечения, которые участковому педиатру необходимо своевременно выявлять и корректировать. При этом возрастает значимость рассмотрения аспектов междисциплинарного взаимодействия участковых педиатров с врачами других специальностей по вопросам диспансерного наблюдения за детьми, находящимися в ремиссии после эффективного лечения этой патологии. В статье представлен обзор поздних эффектов терапии острых лейкозов у детей, статистических данных по заболеваемости, в т.ч. по Удмуртской Республике, данных, полученных при изучении медицинской документации (учетная форма 112/у «История развития ребенка») пациентов с различными вариантами острых лейкозов, с разработкой индивидуального плана диспансерного наблюдения в зависимости от варианта лейкоза, проведенной терапии, длительности ремиссии. Также затронуты нюансы наблюдения и вакцинации детей на педиатрическом участке в зависимости от морфологического варианта острого лейкоза.

Ключевые слова: дети, лейкоз, педиатр участковый, диспансерное наблюдение, вакцинация, поздние осложнения.

Organization of dispensary monitoring in the Udmurt Republic of children with a history of acute leukemia**I.I. Ivonina, S.N. Naidenkina, L.A. Rubleva**

FSBEI HE "Izhevsk State Medical Academy" MH RF, Izhevsk

Summary

Due to the success of modern anti-tumor therapy in the treatment of acute leukemia in children over the past 30 years, the survival rate of this group of children has significantly increased. Children cured of acute leukemia may subsequently experience numerous late adverse effects of complex treatment, which the local pediatrician must promptly identify and correct. At the same time, the importance of considering aspects of interdisciplinary interaction between local pediatricians and doctors of other specialties on issues of dispensary observation of children in remission after effective treatment of this pathology increases. The article presents an overview of the late effects of therapy for acute leukemia in children, statistical data on morbidity, including in the Udmurt Republic, data obtained from the study of medical documentation (registration form 112 / y "History of child development") of patients with various variants of acute leukemia, with the development of an individual plan for dispensary observation depending on the variant of leukemia, the therapy carried out, the duration of remission. The nuances of monitoring and vaccinating children in the pediatric area depending on the morphological variant of acute leukemia are also touched upon.

Key words: children, leukemia, district pediatrician, dispensary monitoring, vaccination, late complications.

Введение

Лейкоз (лейкемия) – тяжелое системное заболевание системы кроветворения, характеризующееся нарушением костномозгового кроветворения с дальнейшим замещением нормальных клеток крови незрелыми бластными клетками.

Согласно статистике, острый лейкоз является наиболее распространенным онкологическим заболеванием детского возраста (примерно 30%); чаще поражает детей дошкольного возраста. С учетом морфологических характеристик опухолевых клеток острые лейкозы у детей подразделяются на лимфобластные и миелобластные.

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) составляет 25% от всех злокачественных образований у

пациентов до 18 лет и является наиболее частым онкологическим заболеванием детского возраста. Заболеваемость ОЛЛ составляет около 4 на 100 000 детского населения [1]. В Удмуртской Республике показатель первичной заболеваемости ОЛЛ за последние три года отражает мировые тенденции, сохраняется практически на одном уровне и составляет 3,3 на 100000 детского населения в 2022 году, в 2023 году – составил 2,5; в 2024 году, по предварительным данным, составляет 3,4 на 100000 детского населения.

Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) составляет 20 % от всех острых лейкозов у детей и занимает 6% в структуре всех злокачественных опухолей у детей. ОМЛ ежегодно заболевают 0,7-1,2/100 000 детей в год [2]. В Удмуртской Республике показатель первичной заболеваемости ОМЛ за последние три года несколько превысил общемировой уровень в 2022 году и в 2024 году, при этом в 2023 году, по данным канцеррегистра, не зарегистрировано ни одного случая заболевания ОМЛ у детей в республике. В 2022 году показатель первичной заболеваемости составил 1,2 на 100000 детского населения, в 2024 году – 1,6 на 100000 детского населения.

Для корреспонденции:

Ивонина Ирина Ивановна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ.

Адрес: 426056, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281.

E-mail: kafedrapdb@yandex.ru.

Тел: +7 912 751 6616.

Статья поступила 01.04.2025 г., принята к печати 26.05.2025 г.

В последние десятилетия, начиная с 90-х годов прошлого века, выживаемость детей с острыми лейкозами значительно улучшилась. Лечение лейкозов относится к высокотехнологичной медицинской помощи, требующей технически сложной диагностики, высокоинтенсивной химиотерапии на фоне проведения комплексной сопроводительной терапии. Оптимальное использование цитостатических препаратов, мультидисциплинарный подход к терапии, определение биологических, клинических особенностей опухоли, характеристика ответа на лечение, разделение пациентов на группы низкого и высокого риска улучшили показатели пятилетней безрецидивной выживаемости при ОЛЛ до более 85%, а пятилетней выживаемости – до более 90% [13]. Для ОМЛ прогноз менее благоприятен: вероятность общей выживаемости в течение 5 лет при лечении по современным протоколам – менее 70% [3]. Возросла важность оценки отдаленных последствий лечения таких детей.

Цель исследования: изучение аспектов взаимодействия междисциплинарной команды врачей (гематологов, участковых педиатров, узких специалистов - офтальмологов, детских кардиологов, детских эндокринологов, неврологов, оториноларингологов) при осуществлении диспансерного наблюдения детей, находящихся в ремиссии после проведения эффективного лечения острого лейкоза.

Материалы и методы

Проведен анализ литературных источников, а также статистических данных по заболеваемости в Удмуртской Республике. Изучена медицинская документация (форма 112/у «История развития ребенка») пациентов с различными вариантами острых лейкозов. Разработан индивидуальный план диспансерного наблюдения в зависимости от варианта лейкоза, проведенной терапии, стадии и сроков ремиссии.

Результаты исследования и их обсуждение

По оценкам специалистов, половина людей, переживших острый лейкоз, столкнутся со связанными с терапией отложенными или хроническими побочными эффектами, снижающими качество жизни. Лечение ОЛЛ ассоциировано с повышенным риском таких побочных эффектов, как отсроченная смертность, вторичные злокачественные новообразования, неврологические/нейрокогнитивные, кардиологические, эндокринные расстройства (ожирение, дефицит гормона роста, преждевременное половое созревание), остеопороз, аваскулярный остеонекроз и социальные/психологические нарушения [5, 13, 15, 18].

Корорта Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) – многоцентровое североамериканское исследование, изучающее результаты у пациентов с детским раком, которым поставили диагноз в период с 1970 по 1999 год и которые прожили не менее 5 лет. По данным исследования, у детей, переживших ОЛЛ, наблюдается более высокий риск ранней смертности после 5-летнего периода с совокупной долей

смерти в 13% от любой причины. Большинство смертей было вызвано рецидивом лейкомии (66%), однако по сравнению с контрольной группой братьев и сестер у этих пациентов риск смерти от последующего рака был в 15 раз выше, риск смерти от сердечных событий был в 7 раз выше, а риск смерти от других медицинских состояний был выше в 2,6 раза [17].

Вторичные новообразования являются одними из наиболее серьезных отдаленных последствий терапии острого лейкоза. Сообщалось о связи облучения с повышенным риском вторичных новообразований. Химиотерапевтические агенты, которые чаще всего связаны с развитием вторичных новообразований, – это антрациклины, этопозид и алкилирующие агенты. У лиц, перенесших острый лимфоидный лейкоз, повышен риск миелодиспластического синдрома, острого миелоидного лейкоза, рака молочной железы, меланомы, опухоли ЦНС и неходжкинских лимфом, а также карцином околоушной и щитовидной железы [16, 19].

Пережившие ОЛЛ в детстве сталкиваются с риском нейрокогнитивных отложенных эффектов, которые могут включать проблемы с вниманием, нарушение зрительно-моторной координации, снижение скорости обработки данных и нарушение рабочей памяти, более медленное усвоение материала, чем у сверстников, сложности с концентрацией внимания, недостаток длительной концентрации, сложности с планированием и реализацией проектов, импульсивное поведение, что может повлиять на их успеваемость и качество жизни. Терапия, ориентированная на ЦНС, включая химиолучевую терапию и/или иммунотерапию, является установленным фактором риска нарушения когнитивных функций, особенно у молодых пациентов [8, 9].

Лица, перенесшие ОЛЛ в детском возрасте, особенно после терапии антрациклинами, сталкиваются с риском развития поздних кардиотоксических эффектов лечения, таких как застойная сердечная недостаточность, аномалии сердечного клапана, сердечные приступы и эндокардиты [12].

Мужчины, перенесшие в детстве ОЛЛ, в долгосрочной перспективе имеют повышенный риск развития бесплодия, дисфункции половых желез и снижения качества спермы из-за гонадотоксичности некоторых методов лечения, таких как облучение яичек и химиотерапия алкилирующими агентами [10].

При проведении полихимиотерапии по поводу ОМЛ возможна кардио-, гепато-, нейро-, нефро- и другая токсичность, последствия которой могут проявляться и после ее окончания.

По сравнению с обычным населением у лиц, перенесших ОМЛ, в клинических исследованиях наблюдался более высокий уровень гипертонии, сердечно-сосудистых заболеваний, диабета и психологических дефектов (депрессия, беспокойство, проблемы с памятью, проблемы с управлением гневом, проблемы со сном). Хотя у пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), общая выживаемость была лучше, чем у пациентов, получавших только интенсивную

химиотерапию, сахарный диабет встречался чаще среди реципиентов ТГСК [11].

По данным исследования, проанализировавшего побочные эффекты в выборке лиц, перенесших ОМЛ и находящихся в ремиссии по крайней мере 10 лет, у 51% были обнаружены нарушения роста, у 30% – нейрокогнитивные нарушения, у 28% – гепатит, приобретенный в результате переливания крови, у 16% – эндокринные нарушения, у 12% – катаракта и у 8% – сердечные нарушения. Младший возраст на момент постановки диагноза или начала лучевой терапии, более высокие дозы радиации были факторами риска развития трудностей в учебе и большего снижения роста. Оценочный кумулятивный риск второй злокачественной опухоли через 20 лет после постановки диагноза составил 1,8% [14].

В детской популяции увеличивается число пациентов, излеченных от острых лейкозов, при этом нарастает актуальность формирования индивидуального плана диспансерного наблюдения ребенка на педиатрическом участке, пролеченного от острого лейкоза с учетом многообразия форм заболевания, схем химиотерапии, длительности ремиссии, а также относительной редкости злокачественных новообразований в практике участкового педиатра. За свою врачебную деятельность не каждый участковый педиатр может встретиться с ребенком, который болен или находится в ремиссии по поводу острого лейкоза. И как следствие, врач имеет недостаток знаний, опыта в наблюдении и лечении таких детей. Эффективность дальнейшего наблюдения и лечения детей с лейкозами в периоде ремиссии зависит от слаженной работы команды врачей, таких как гематолог и участковый педиатр, с привлечением по необходимости других узких специалистов (офтальмологов, неврологов, оториноларингологов и др.).

Оказание медицинской помощи детям с лейкозами в периоде ремиссии на территории Удмуртской Республики осуществляется в виде специализированной и первичной медико-санитарной помощи, которая организована следующим образом.

Специализированная помощь по профилю «Гематология».

- Врач гематологического кабинета на базе БУЗ УР РДКБ МЗ УР осуществляет оказание амбулаторной специализированной терапии (назначение, коррекция при необходимости, цитостатической терапии), проведение дифференциально-диагностических мероприятий, диспансерного наблюдения детей с лейкозами на стадии проведения поддерживающей терапии и в период ремиссии, комплексной реабилитации), при необходимости направляет пациентов на госпитализацию в гематологическое отделение БУЗ УР РДКБ МЗ УР, а также в профильные федеральные учреждения здравоохранения, осуществляет учет пациентов, проводит статистический анализ данных о заболеваемости и смертности детей с заболеваниями по профилю «гематология».

- Гематологическое отделение БУЗ УР РДКБ МЗ УР осуществляет обследование пациентов с определением варианта лейкоза, проведение интенсив-

ной программной химиотерапии, коррекции побочных эффектов, осложнений, возникших на фоне проводимой терапии.

Первичная медико-санитарная помощь по профилю «Педиатрия» оказывается в детских поликлиниках/отделениях врачами участковыми педиатрами. В функции врача участкового педиатра входит осуществление диспансерного наблюдения детей с острыми лейкозами в периоде ремиссии, составление индивидуального плана диспансерного наблюдения согласно варианта лейкоза, длительности ремиссии, наличия побочных эффектов или осложнений после интенсивного лечения, с проведением реабилитационных мероприятий на основании требований, представленных в клинических рекомендациях, приказах Министерства здравоохранения РФ.

Нами было проведено изучение медицинской документации учетной формы 112/у «История развития ребенка» двух пациентов, прикрепленных и находящихся на обслуживании по территориальному принципу в БУЗ УР ДГКП № 8 МЗ УР.

Клинический пример № 1. Пациентка, 17 лет, диагноз: «острый лимфобластный лейкоз», В-вариант, средняя группа риска, находится в первой полной клинико-гематологической ремиссии с июня 2009 года.

Данный пример демонстрирует благоприятное течение ремиссии пациентки: выраженных поздних побочных эффектов цитотоксического лечения не наблюдается, причинами обращения в поликлинику являются респираторные инфекции, обильные менструации, аллергические реакции, гастродуоденит. Было зарегистрировано такое биохимическое отклонение от нормы, как нарушение гликемии натощак (транзиторная неуточненная гипергликемия).

На сегодняшний день физическое развитие: показатели роста и веса от -1 до +1 Z-скор. ИМТ 20,24 (50 P, -0,01). Половое развитие: Ма V, P IV, A III, V стадия по шкале Таннера.

Заключение: присутствуют функциональные нарушения. ФСО удовлетворительное, резистентность хорошая. Физическое развитие среднее, гармоничное. Половое развитие соответствует возрасту, группа здоровья II.

Клинический пример № 2. С.Д., 8 лет, диагноз: «острый миелобластный лейкоз (M4-вариант, промежуточная группа риска), ранний костномозговой рецидив». Проведена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (далее ТГСК), осложненная острой реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ), кишечная форма.

Этот клинический пример, напротив, показывает осложненное течение ремиссии острого лейкоза. В 2018 году после проведения химиотерапевтического лечения у ребёнка был зарегистрирован ранний костномозговой рецидив, пациент направлен на дальнейшее лечение в Федеральный центр. При выписке из НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в 2020 году, где проведена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, пациент имел следующие осложнения: хроническая белково-энергетиче-

ская недостаточность умеренной степени тяжести; медикаментозный синдром Иценко-Кушинга; стероидная миопатия; остаточные проявления химиоиндуцированной полиневропатии; радикулоневропатия, органическое эмоционально-лабильное расстройство, синдром Аспергера, нарушение экспрессивной речи, вторичный комбинированный иммунодефицит. Даны рекомендации: наблюдение у специалистов (невролога, гастроэнтеролога, офтальмолога, психиатра, педиатра/гематолога), периодические лабораторные и инструментальные исследования, посттрансплантационные ограничения в диете (исключение солений, грибов, молочнокислых продуктов, аллерген-специфических продуктов), ежедневное ношение маски-респиратора, домашнее или дистанционное обучение, проживание в отдельной изолированной комнате, избегание инсоляции, купания в открытых водоемах.

Физическое развитие ребёнка на сегодня: вес 16 Р, -0,98 z, рост 4 Р, -1,75 z, ИМТ 59 Р, 0,24 z.

Заключение: присутствуют как функциональные, так и хронические нарушения функций организма, ФСО снижено, резистентность хорошая, физическое развитие ниже среднего, гармоничное. Группа здоровья IV.

Как можно заметить, на основании вышеизложенных клинических примеров составление плана диспансерного наблюдения у пациентов с лейкозами, находящихся в периоде ремиссии, должно иметь индивидуальный характер, учитывая вариант лейкоза, наличие или отсутствие осложнений от полученной ранее программной терапии, сопутствующей патологии, и является достаточно серьезной проблемой для участкового педиатра. Данную работу необходимо осуществлять в тесном сотрудничестве и под руководством гематолога республиканского учреждения.

Основным компонентом диспансерного наблюдения должен быть комплекс мероприятий, направленных на профилактику развития заболеваний после проведенной интенсивной терапии, своевременное обнаружение прогрессирования заболевания, развития опухоли другой локализации.

На основании клинических рекомендаций, приказа Министерства здравоохранения РФ № 629н нами разработаны индивидуальные планы диспансерного наблюдения для пациентов с острыми лейкозами в ремиссии [1,2,6]. Частота обследований, осмотров врачей, при различных вариантах острых лейкозов представлена в таблице 1.

Таблица 1

Частота лабораторных и инструментальных обследований, осмотров специалистами и вакцинации детей, перенесших острые лейкозы и находящихся в ремиссии

<i>Вид обследования</i>	<i>Острый лимфобластный лейкоз, длительная ремиссия</i>	<i>Острый миелобластный лейкоз</i>
Общий анализ крови с лейкоцитарной формулой	1 раз в 6*-12** месяцев	1 раз в месяц
Биохимический анализ крови (исследование уровня мочевины, креатинина, общего белка, общего билирубина, фракции, глюкозы в крови, ЛДГ, АЛТ, АСТ, амилаза, натрий, калий, общий кальций, ионизированный кальций)	1 раз в 6*-12** месяцев	1 раз в 6 месяцев
Исследование крови на ВИЧ, HbsAg, HCV	по показаниям	через 6 мес после окончания химиотерапии
УЗИ органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства	по медицинским показаниям	1 раз в 6 -12 месяцев
Миелограмма	по медицинским показаниям	на 1 году наблюдения 1 раз в год, далее по медицинским показаниям
УЗИ сердца, ЭКГ	по медицинским показаниям	1-2 раза в год
Прием врача-гематолога консультативной поликлиники РДКБ	1 раз в 6*-12** месяцев	ежеквартально в 1-2 год ремиссии, 1 раз в 3-6 мес на 3 году, 1 раз в 6 мес. на 4 году, 1 раз в год на 5 году и далее
Консультации невролога, эндокринолога, офтальмолога, детского кардиолога, детского уролога-андролога, акушер-гинеколога	по медицинским показаниям	по медицинским показаниям

Примечание: * - с 4 года ремиссии; ** - после 5 лет ремиссии; *** - без аллотрансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Прекращение диспансерного наблюдения детей с острыми лейкозами в анамнезе осуществляется при отсутствии рецидива заболевания в течение 5 лет; отдаленных последствий перенесенного лечения, установленной инвалидности [1, 2, 6]. Но как правило, такие дети находятся на диспансерном наблюдении у гематолога БУЗ УР РДКБ МЗ УР и участкового педиатра до достижения ими 18-летнего возраста и в дальнейшем переводятся для диспансерного наблюдения гематолога БУЗ УР 1 РКБ МЗ УР.

Санаторно-курортное лечение детям с острыми лейкозами противопоказано в санаториях общего профиля, но рекомендуется проведение реабилитационных мероприятий в специализированном учреждении, являющимся структурным подразделением ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России – лечебно-реабилитационном научном центре «Русское поле» ежегодно при отсутствии рецидива заболевания.

Вакцинопрофилактика детям, перенесшим острый лейкоз и находящихся в ремиссии, проводится с соблюдением требований, представленных в таблице 2.

Таблица 2

Вакцинация детей с острыми лейкозами в периоде ремиссии

Вакцинация детей с острыми лейкозами после завершения поддерживающей терапии	<ul style="list-style-type: none"> - при условии наличия полной ремиссии вакцинацию можно проводить в полном объеме через 3 мес после окончания иммуносупрессивной терапии, исключив живые вакцины [1, 4]; - после проведенной химиотерапии детям, получившим ранее полный комплекс прививок, целесообразно определение специфических антител в периоде ремиссии, а при их отсутствии – введение дополнительных доз вакцин, особенно по эпидпоказаниям, но не ранее, чем через 2 года после завершения поддерживающей терапии; - вакцинопрофилактика против полиомиелита проводится только инактивированной полиомиелитной вакциной, включая и других членов семьи, в составе многокомпонентного или монопрепарата; - необходимо введение дополнительных вакцин: против гриппа ежегодно, гепатита В, А, менингококковой, пневмококковой и гемофильной (тип b) инфекций.
--	---

Диспансерное наблюдение, вакцинации у детей с лейкозами после проведения трансплантации гемопозитическими стволовыми клетками (ТГСК) осуществляются согласно рекомендациям трансплантационного центра [2, 4].

Заключение

Выздоровев от острого лейкоза, ребёнок зачастую сталкивается с новыми патологическими состояниями, приносящими как физический, так и психологический дискомфорт, порой с жизнеугрожающими последствиями. Эти состояния могут быть отголосками полученного высокотоксичного лечения, либо наследственно обусловленной предрасположенностью ребёнка к развитию патологии, коррелирующей с проявлением онкозаболевания. В работе участкового педиатра при встрече с излечившимися от острого лейкоза детьми ключевыми задачами являются рационально спланированное, продуманное наблюдение такого ребёнка, поддержание на высоком уровне качества его жизни [7].

При наблюдении данной группы детей на педиатрическом участке всегда необходимо помнить об отложенных рисках здоровья у них, своевременно принимать меры при обнаружении отклонений клинических и лабораторных показателей от нормы.

Также, для профилактики инфекций и их осложнений следует своевременно прививать излечившихся от лейкоза детей согласно клиническим рекомендациям по вакцинопрофилактике детей с онкологическими заболеваниями в анамнезе, помимо этого является целесообразным контролировать инфекции у лиц, совместно проживающих и контактирующих с ребенком.

Литература

1. Клинические рекомендации «Острый лимфобластный лейкоз», 2024 г. <https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/529> 2.
2. Клинические рекомендации «Острые миелоидные лейкозы», 2024 г. <https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/586> 3.
3. Махачева Ф. А., Валиев Т. Т. Лечение острого миелоидного лейкоза у детей: современный взгляд на проблему // Онкогематология. 2020. № 4.
4. Методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации (утв. Минздравом России 12.04.2019) Москва, 2019.
5. Острый лимфобластный лейкоз у детей / под ред. Мотохиро Като; пер. с англ. под ред. А. И. Карачунского, Г. А. Новичковой. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022.
6. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10.06.2021 № 629н "Об утверждении Порядка диспансерного наблюдения детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями". Зарегистрировано в Минюсте России 15.07.2021 N 64274 // Консультант Плюс. https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_390468.
7. Руднева А. Е., Ильина Е. Е. Наблюдение за пациентами с гемобластомами после окончания противоопухолевой терапии // Онкогематология. 2014. № 4. С.46-53.
8. Andrés-Jensen L., Skipper M. T., Mielke Christensen K., Hedegaard Johnsen P., Aagaard Myhr K. et al. National, clinical cohort study of late effects among survivors of acute lymphoblastic leukaemia: the ALL-STAR study protocol // BMJ Open. 2021. b11(2).
9. Ariffin H. Challenges in surviving childhood leukaemia // Lancet Haematol. 2019. V. 6 (6). P. e288-e289.
10. Bhatia S. Late effects among survivors of leukemia during childhood and adolescence // Blood. Cells. Mol. Dis. 2003. V. 31 (1). P. 84-92.

11. Chang K. H., Hwang W. L., Muo C. H., Hsu C. Y., Teng C. J. Outcome and late effects among acute myeloid leukemia survivors: a nationwide population-based study // *Support Care Cancer*. 2016. V. 24 (12). P. 4993-5000.
12. Haddy T. B., Mosher R. B., Reaman G. H. Late effects in long-term survivors after treatment for childhood acute leukemia // *Clin. Pediatr. (Phila)*. 2009. V. 48 (6). P. 601-618.
13. Kızılcak H., Okcu F. Late Effects of Therapy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors // *Turk. J. Haematol.* 2019. V. 36 (1). P. 1-11.
14. Leung W., Hudson M. M., Strickland D. K., Phipps S., Srivastava D. K. et al. Late effects of treatment in survivors of childhood acute myeloid leukemia // *J. Clin. Oncol.* 2000. V. 18 (18). P. 3273-3279.
15. Loren A. W. Fertility issues in patients with hematologic malignancies // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. 2015. P. 138-45.
16. Marcoux S., Drouin S., Laverdière C., Alos N., Andelfinger G. U. et al. The PETALE study: Late adverse effects and biomarkers in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors // *Pediatr. Blood. Cancer*. 2017. V. 64 (6).
17. Mody R., Li S., Dover D. C., Sallan S., Leisenring W., Oeffinger K. C. et al. Twenty-five-year follow-up among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study // *Blood*. 2008. V. 111(12). P. 5515-55123.
18. Ness K. K., Armenian S. H., Kadan-Lottick N., Gurney J. G. Adverse effects of treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia: general overview and implications for long-term cardiac health // *Expert Rev. Hematol.* 2011. V. 4 (2). P. 185-97.
19. Seth R., Singh A., Seth S., Sapra S. Late effects of treatment in survivors of childhood cancers: A single-centre experience // *Indian J. Med. Res.* 2017. V. 146 (2). P. 216-223.
- 64274 // *Konsultant Plyus*. https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_39046.
7. Rudneva A. E., Ilina E. E. Nablyudeniye za patsiyentami s gemoblastozami posle okonchaniya protivopukholevoy terapii [Monitoring patients with hemoblastoses after the end of antitumor therapy] // *Onkogematologiya*. 2014. № 4. S.46-53.
8. Andrés-Jensen L., Skipper M. T., Mielke Christensen K., Hedegaard Johnsen P., Aagaard Myhr K. et al. National, clinical cohort study of late effects among survivors of acute lymphoblastic leukaemia: the ALL-STAR study protocol // *BMJ Open*. 2021. b11(2).
9. Ariffin H. Challenges in surviving childhood leukaemia // *Lancet Haematol.* 2019. V. 6 (6). P. e288-e289.
10. Bhatia S. Late effects among survivors of leukemia during childhood and adolescence // *Blood. Cells. Mol. Dis.* 2003. V. 31 (1). P. 84-92.
11. Chang K. H., Hwang W. L., Muo C. H., Hsu C. Y., Teng C. J. Outcome and late effects among acute myeloid leukemia survivors: a nationwide population-based study // *Support Care Cancer*. 2016. V. 24 (12). P. 4993-5000.
12. Haddy T. B., Mosher R. B., Reaman G. H. Late effects in long-term survivors after treatment for childhood acute leukemia // *Clin. Pediatr. (Phila)*. 2009. V. 48 (6). P. 601-618.
13. Kızılcak H., Okcu F. Late Effects of Therapy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors // *Turk. J. Haematol.* 2019. V. 36 (1). P. 1-11.
14. Leung W., Hudson M. M., Strickland D. K., Phipps S., Srivastava D. K. et al. Late effects of treatment in survivors of childhood acute myeloid leukemia // *J. Clin. Oncol.* 2000. V. 18 (18). P. 3273-3279.
15. Loren A. W. Fertility issues in patients with hematologic malignancies // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. 2015. P. 138-145.
16. Marcoux S., Drouin S., Laverdière C., Alos N., Andelfinger G. U. et al. The PETALE study: Late adverse effects and biomarkers in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors // *Pediatr. Blood. Cancer*. 2017. V. 64 (6).
17. Mody R., Li S., Dover D. C., Sallan S., Leisenring W., Oeffinger K. C. et al. Twenty-five-year follow-up among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study // *Blood*. 2008. V. 111(12). P. 5515-55123.
18. Ness K. K., Armenian S. H., Kadan-Lottick N., Gurney J. G. Adverse effects of treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia: general overview and implications for long-term cardiac health // *Expert Rev. Hematol.* 2011. V. 4 (2). P. 185-97.
19. Seth R., Singh A., Seth S., Sapra S. Late effects of treatment in survivors of childhood cancers: A single-centre experience // *Indian J. Med. Res.* 2017. V. 146 (2). P. 216-223.

References

1. Klinicheskiye rekomendatsii «Ostryy limfoblastnyy leykoz» [Clinical guidelines "Acute lymphoblastic leukemia", 2024. https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/529_2] . 2024 g. https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/529_2.
2. Klinicheskiye rekomendatsii «Ostryye miyeloidnyye leykozy» [Clinical guidelines "Acute myeloid leukemia", 2024. https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/586_3]. 2024 g. https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/586_3.
3. Makhacheva F. A., Valiyev T. T. Lecheniye ostrogo miyeloidnogo leykoza u detey: sovremennyy vzglyad na problemu [Treatment of acute myeloid leukemia in children: a modern view of the problem] // *Onkogematologiya*. 2020. № .
4. Metodicheskiye rekomendatsii po vyyavleniyu. rassledovaniyu i profilaktike pobochnykh proyavleniy posle immunizatsii [Methodical recommendations for the detection, investigation and prevention of adverse events after immunization (approved by the Ministry of Health of Russia on 12.04.2019)] (utv. Minzdravom Rossii 12.04.2019) Moskva. 2019.
5. Ostryy limfoblastnyy leykoz u detey [Acute lymphoblastic leukemia in children] / pod red. Motokhiro Kato; per. s angl. pod red. A. I. Karachunskogo. G. A. Novichkovoy. Moskva: GEOTAR-Media. 2022.
6. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii ot 10.06.2021 № 629n "Ob utverzhdenii Poryadka dispansernogo nablyudeniya detey s onkologicheskimi i gematologicheskimi zabolevaniyami" [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 10.06.2021 No. 629n "On approval of the Procedure for dispensary observation of children with oncological and hematological diseases"]. Zaregistrirovano v Minyuste Rossii 15.07.2021 N

Сведения о соавторах:

Найденкина Светлана Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ.
Адрес: 426056, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281.
E-mail: najdenkina@yandex.ru.
Тел: +7 3412 362377.

Рублёва Лилия Александровна – студентка 6 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ.
Адрес: 426056, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281
E-mail: rublevaliliya@gmail.com.
Тел: +7 3412 362377.

УДК 616.132.2-002/5-089.843

Краткосрочные результаты хирургического лечения пациентов с сочетанным поражением коронарных и брахиоцефальных артерий**Г.Р. Аскерханов^{1,2}, А.А. Дубаев², А.Э. Кандауров², М.А. Казакмурзаев², М.Н. Садыки², Д.С. Юсуфова²**¹ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Махачкала;²ООО «Медицинский центр им. Р.П. Аскерханова», Махачкала**Резюме**

С целью изучения краткосрочных результатов хирургического лечения пациентов с сочетанным поражением коронарных и брахиоцефальных артерий проведен ретроспективный анализ 76 пациентов, которым была выполнена каротидная эндартерэктомия (КЭАЭ) или каротидное стентирование (КС) в сочетании с аортокоронарным шунтированием (АКШ) в период с 2016 по 2025 год. Частота осложнений в группе КЭАЭ составила 2,27% общего характера и 2,27% местного характера, в группе КС – 3,1%. Средняя длительность госпитализации была достоверно меньше в группе КС ($3,8 \pm 0,9$ суток) по сравнению с группой КЭАЭ ($6,2 \pm 1,4$ суток). Применение эмболопротективных устройств, таких как CGuard, позволило существенно снизить интраоперационные риски. Таким образом, оба метода продемонстрировали высокую эффективность и безопасность. Индивидуальный подбор метода и тщательное планирование вмешательства являются ключевыми факторами успешного исхода.

Ключевые слова: каротидная эндартерэктомия, каротидное стентирование, коронарная артерия, брахиоцефальные артерии, хирургическое лечение, сосудистая патология.

Short-term results of surgical treatment of patients with combined lesions of the coronary and brachiocephalic arteries**G.R. Askerkhanov^{1,2}, A.A. Dubaev², A.E. Kandaurov², M.A. Kazakmurzaev², M.N. Sadyki², D.S. Yusufova²**¹FSBEI HE «Dagestan State Medical University» of the MH RF, Makhachkala;²LLC «Medical Center by R.P. Askerkhanov», Makhachkala**Summary**

In order to study the short-term results of surgical treatment of patients with combined lesions of the coronary and brachiocephalic arteries, a retrospective analysis was performed of 76 patients who underwent carotid endarterectomy (CEAE) or carotid stenting (CS) in combination with coronary artery bypass grafting (CABG) in the period from 2016 to 2025. The incidence of complications in the CEAE group was 2.27% general and 2.27% local, in the CS group - 3.1%. The average duration of hospitalization was significantly shorter in the CS group (3.8 ± 0.9 days) compared to the CEAE group (6.2 ± 1.4 days). The use of emboloprotective devices, such as CGuard, significantly reduced intraoperative risks. Thus, both methods demonstrated high efficiency and safety. Individual selection of the method and careful planning of the intervention are key factors for a successful outcome.

Key words: carotid endarterectomy, carotid stenting, coronary artery, brachiocephalic arteries, surgical treatment, vascular pathology.

Введение

Сочетанное поражение коронарных и брахиоцефальных артерий является одной из актуальных проблем современной сосудистой и кардиохирургии. По данным различных эпидемиологических исследований, у 30–40% пациентов с ишемической болезнью сердца диагностируются гемодинамически значимые стенозы сонных артерий [7, 13]. Такие пациенты входят в категорию высокого риска развития как инсульта, так и инфаркта миокарда в периоперационный период.

Традиционно для восстановления проходимости сонных артерий применяются два основных метода – каротидная эндартерэктомия (КЭАЭ) и каротидное стентирование (КС). Вопрос выбора метода остаётся дискуссионным и зависит от множества факторов: клинико-анатомических характеристик пациента,

степени риска, технической доступности и опыта хирурга [8, 9].

Ряд многоцентровых рандомизированных исследований, таких как CREST, SPACE, EVA-3S, ICSS и SAPHIRE, предоставили убедительные доказательства эффективности и безопасности обоих методов [1, 10, 12]. Так, исследование CREST [5] показало сопоставимые результаты по основным конечным точкам при КЭАЭ и КС. Однако отмечено, что у пациентов старше 70 лет риск инсульта при КС возрастал. В то же время частота инфаркта миокарда была выше после КЭАЭ. В других исследованиях также отмечались различия в структуре осложнений.

Материалы и методы

Настоящее ретроспективное когортное исследование проводилось на базе сосудистого Центра клиники им. Р.П. Аскерханова города Махачкалы в период с января 2016 года по март 2025 года. В исследование были включены 76 пациентов. Средний возраст составил $67,4 \pm 8,8$ лет (58-76), из них 54 мужчины (71 %) и 22 женщины (29 %). Все пациенты с сочетанным поражением брахиоцефальных и ко-

Для корреспонденции:

Дубаев Асланбек Аслудинович – заведующий отделением РХМДЭЛ ООО «Медицинский центр им. Р.П. Аскерханова».

Адрес: 367009, г. Махачкала, ул. Магомедтагирова 142 А.

Email: aslanbekd@yandex.ru.

Тел.: +7 8722 515 899.

Статья поступила 23.03.2025 г., принята к печати 26.05.2025 г.

ронарных артерий, которым было выполнено хирургическое вмешательство в объеме каротидной эндартерэктомии (КЭАЭ) или каротидного стентирования (КС) в сочетании с аортокоронарным шунтированием (АКШ). Критерии включения: возраст старше 45 лет, наличие гемодинамически значимого стеноза (>70%) внутренней сонной артерии по данным ультразвукового исследования и/или КТ-ангиографии, наличие показаний к АКШ по результатам коронарографии, согласие пациента на хирургическое вмешательство. Критерии исключения: острый ишемический инсульт менее чем за 4 недели до операции, декомпенсированная сердечная недостаточность (ФК IV), выраженная хроническая почечная недостаточность, злокачественные опухоли в терминальной стадии, коагулопатии. Кроме того, была проведена оценка по шкале индексов риска инсульта (ШИРИ): Stroke Risk Index Factor CEA. Пациенты были распределены на две группы в зависимости от типа вмешательства: в первой группе (n=44, средний возраст $64 \pm 6,2$ лет (58-72), из них 32 мужчинам (73%) и 12 (27%) женщинам была выполнена КЭАЭ с последующим АКШ, во второй (n=32, средний возраст $65 \pm 7,9$ лет (58-74), из них 22 мужчинам (69%) и 10 женщинам (31%) проведена КС с последующим АКШ. Выбор метода реваскуляризации осуществлялся мультидисциплинарной консилиумной комиссией, в состав которой входили сосудистый хирург, кардиохирург, анестезиолог и интервенционный кардиолог [8]. Предоперационное обследование включало: ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) артерий шеи, мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) с контрастированием, магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга (при наличии симптомов цереброваскулярной недостаточности), эхокардиографию и стандартную коронарографию. Перед операцией всем пациентам проводилось лабораторное обследование с оценкой гемостаза, биохимического профиля, функции печени и почек.

Операции выполнялись в условиях общей анестезии. В группе КЭАЭ использовалась классическая методика открытой эндартерэктомии через продольный доступ, с наложением временного шунта при необходимости. В группе КС – вмешательства проводились чрескожным доступом через бедренную артерию. Использовались стенты CGuard, CASPER и Protege в зависимости от диаметра и анатомии артерии с обязательным применением дистальных эмболопротективных устройств [9, 10].

Послеоперационно проводился мониторинг неврологического статуса и гемодинамики в условиях отделения интенсивной терапии. Всем пациентам назначались антиагреганты (аспирин и клопидогрель) и статины в стандартных дозах. Статистическая обработка материала проводилась с помощью Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программ Microsoft Office Excel и SPSS v 9.0.

Результаты исследования и их обсуждение

В группе КЭАЭ (n=44) осложнения местного и общего характера наблюдались у двух пациентов. В одном случае – общее осложнение: развилась транзиторная ишемическая атака на фоне выраженного атеросклеротического поражения (2,27%), в другом – местное: повреждение периферического нерва (2,27%). Все пациенты в данной группе получали двойную антиагрегантную терапию до операции и антикоагулянты после. ШИРИ составил 0,9% для пациентов, которым выполнялись КЭАЭ в сочетании с АКШ, и 0,8% для пациентов с КС в сочетании с АКШ.

В группе КС (n=32) у одного пациента (3,1%) возникло общее осложнение: кратковременная асистолия во время вмешательства, которое удалось купировать. У остальных пациентов течение послеоперационного периода было без осложнений.

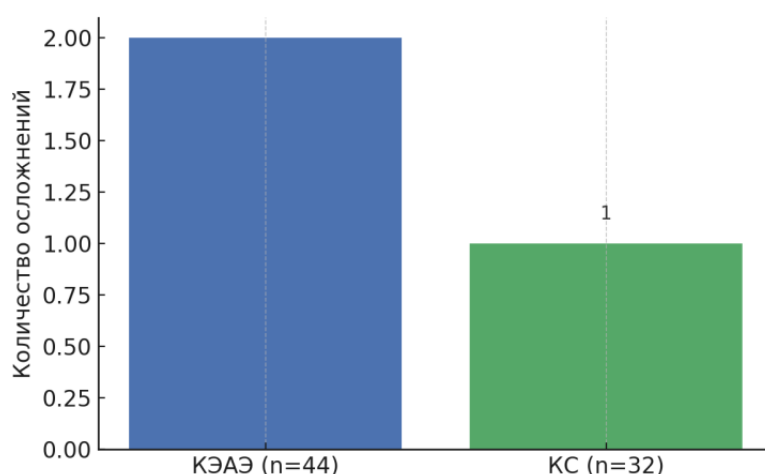


Рис. 1. Частота осложнений в группах: каротидная эндартерэктомия и каротидное стентирование

Примечание: КЭАЭ - каротидная эндартерэктомия; КС - каротидное стентирование

Средняя длительность госпитализации в группе КЭАЭ составила $6,2 \pm 1,4$ суток, в группе КС – $3,8 \pm 0,9$ суток, $p < 0,05$. Это объясняется меньшей инва-

зивностью КС и отсутствием необходимости проведения открытого вмешательства на сонной артерии.

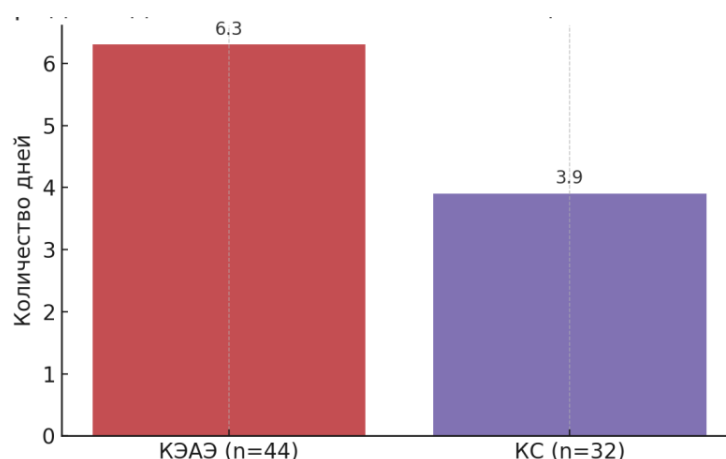


Рис. 2. Средняя длительность госпитализации после вмешательств: каротидная эндартерэктомия (КЭАЭ) и каротидное стентирование (КС)

Примечание: КЭАЭ - каротидная эндартерэктомия; КС - каротидное стентирование

При стентировании использовались следующие типы стентов: CGuard – у 29 пациентов (90,6%),

CASPER – у 2 пациентов (6,3%) и Protege – у 1 пациента (3,1%).

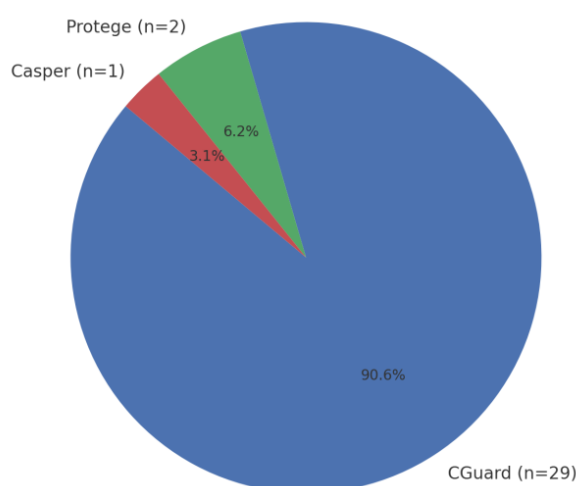


Рис. 3. Типы установленных стентов у пациентов группы с каротидным стентированием

Все вмешательства проводились с использованием эмболопротективных систем дистального типа. Стенты подбирались индивидуально на основе морфологии поражения и диаметра сосуда.

Результаты настоящего исследования подтверждают высокую эффективность и безопасность как КЭАЭ, так и КС в условиях сочетанного поражения коронарных и брахиоцефальных артерий. Частота осложнений в обеих группах оказалась сопоставимой, а использование современных эмболопротективных устройств, особенно при КС, позволило существенно снизить риски интраоперационной эмболии.

Сравнивая полученные данные с результатами многоцентрового исследования CREST [2], можно отметить, что в нашей когорте отмечается схожая

структура осложнений, при этом госпитальная летальность отсутствовала. В исследовании CREST было показано, что КС имеет преимущество по частоте инфаркта миокарда, однако риск инсульта, особенно у пациентов старшего возраста, несколько выше по сравнению с КЭАЭ. Это подтверждает важность индивидуализации подхода при выборе метода вмешательства.

В ряде исследований, таких как EVA-3S, SPACE и ICSS [7, 8], акцент делается на техническую сложность и опыт хирурга как критический фактор успеха при КС. Кроме того, по данным Gurm H.S. и соавт. [6], применение двусетчатых стентов, таких как CGuard и CASPER, с дистальной защитой обеспечивает низкую частоту эмболических осложнений.

Наши данные подтверждают преимущества использования CGuard MicroNet, который в 90,6% случаев обеспечивал надёжную защиту от микроэмболии. Стенты CASPER и Protege применялись в отдельных случаях при анатомически сложных поражениях. Таким образом, выбор стента и технологии зависит от морфологии поражения, диаметра сосуда и сопутствующих факторов риска.

Немаловажным фактором является мультидисциплинарный подход, включающий участие сосудистых хирургов, интервенционных кардиологов и анестезиологов, что позволяет учитывать все аспекты состояния пациента и планировать оптимальную тактику лечения.

Заключение

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности как каротидной эндартерэктомии, так и каротидного стентирования при сочетанном поражении коронарных и брахиоцефальных артерий. Выбор метода должен основываться на клинических рекомендациях с учетом индивидуальных клинико-анатомических характеристик пациента. Минимизация риска осложнений достигается благодаря использованию современных технологий и мультидисциплинарного подхода к лечению сосудистых заболеваний.

Литература

- Карпенко А. и др. Рандомизированное контролируемое исследование реваскуляризации сонных артерий с использованием обычного стента в сравнении с использованием стента с покрытием из микросети: результаты через 12 месяцев // JACC Cardiovasc. Interv. 2023. Т. 16, № 7. С. 700–708.
- Brott T. G., Hobson R. W., Howard G., Roubin G. S., Clark W. M. et al. Stroke After Carotid Stenting and Endarterectomy in the CREST Trial // Circulation. 2012. V. 126 (25). P. 3054–3061. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.120030.
- Brott T. G., Hobson R. W., Howard G., Roubin G. S., Clark W. M. et al. Stenting versus Endarterectomy for Treatment of Carotid-Artery Stenosis // N. Engl. J. Med. 2010. V. 363 (1). P. 11–23. DOI: 10.1056/NEJMoa0912321.
- Dahan A., Kulkarni S.M., Gan C. et al. Carotid Artery Relining With CASPER RX Stent: Multicenter Cohort // J. NeuroInterv. Surg. 2025. V. 17 (3). P. 200–207. URL: <https://figshare.com/ndownloader/files/53482304/1>.
- Erben Y., Brott T. G. Lessons From SPACE-2 Trial in Preventing Carotid Artery Stroke in Medically Managed Patients // J. Vasc. Surg. 2023. V. 77(6). P. 1575–1577. DOI: 10.1016/j.jvs.2023.02.018.
- Grossman P. M., Gurm H. S., McNamara R., LaLonde T., Changezi H. et al. Percutaneous Coronary Intervention Complications and Guide Catheter Size: Bigger Is Not Better // JACC Cardiovasc. Interv. 2009. N 2, (7). P. 636–644. DOI: 10.1016/j.jcin.2009.05.012.
- Musialek P., Mazurek A., Kolvenbach R., Malinowski K., Brinkmann C. et al. 5-Year Clinical and Ultrasound Outcomes in CARENET Prospective Multicenter Trial of CGuard MicroNET-Covered Carotid Stent // JACC Cardiovasc. Interv. 2022. V. 15 (18). P. 1889–1891. DOI: 10.1016/j.jcin.2022.07.028.
- Nederkoorn P. J. ECST-2: No Benefit of Carotid Revascularization on Top of Best Medical Therapy // TCTMD. 2023. URL: <https://www.tctmd.com/news/ecst-2-no-benefit-carotid-revascularization-top-best-medical-therapy>.
- Shortell C. K. CREST-2: Long-Term Observational Extension of Participants in the CREST-2 Randomized Clinical Trial // NIH RePORTER. 2023. URL: <https://reporter.nih.gov/project-details/10688017>.
- Speziale F., Capoccia L., Sirignano P., Mansour W., Pranteda C. et al. Thirty-day results from prospective multi-specialty evaluation of carotid artery stenting using the CGuard MicroNET-covered Embolic Prevention System in real-world multicentre clinical practice: the IRON-Guard study // EuroIntervention. 2018. V. 13 (14). P. 1714–1720. DOI: 10.4244/EIJ-D-17-00008.
- Tekieli L., Mazgaj M., Ruzsa Z., Janus B., Paluszek P. et al. MicroNET-covered Stent (CGuard) in Acute Carotid Stroke: SAFEGUARD-STROKE Study // Adv. Interv. Cardiol. 2024. V. 20 (1). P. 65–72. DOI: 10.5114/aic.2024.143686.
- Tigkiropoulos K., Nikas S., Abatzis-Papadopoulos M., Sidiropoulou K., Stavridis K. et al. One-Year Outcomes of CGuard Double Mesh Stent in Carotid Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis // Medicina (Kauņas). 2024. V. 60 (2). P. 286. DOI: 10.3390/medicina60020286.
- Tigkiropoulos K., Sidiropoulou K., Abatzis-Papadopoulos M., Lazaridis I., Saratzis N. 12-Month Outcomes of Carotid Artery Stenting With C Guard MicroNET-Covered Stent // Angiology. 2023. V. 74 (10). P. 919–927. DOI: 10.1177/00033197231213679.

References

- Karpenko A. i. dr. Randomizirovannoye kontroliruyemoye issledovaniye revaskulyarizatsii sonnykh arteriy s ispol'zovaniyem obychnogo stenta v sravnenii s ispol'zovaniyem stenta s pokrytiyem iz mikroseti: rezul'taty cherez 12 mesyatsev [Randomized Controlled Trial of Conventional Versus MicroNet-Covered Stent in Carotid Artery Revascularization: 12-Month Outcomes] // JACC Cardiovasc. Interv. 2023. T. 16, № 7. S. 700–708.
- Brott T. G., Hobson R. W., Howard G., Roubin G. S., Clark W. M. et al. Stroke After Carotid Stenting and Endarterectomy in the CREST Trial // Circulation. 2012. V. 126 (25). P. 3054–3061. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.120030.
- Brott T. G., Hobson R. W., Howard G., Roubin G. S., Clark W. M. et al. Stenting versus Endarterectomy for Treatment of Carotid-Artery Stenosis // N. Engl. J. Med. 2010. V. 363 (1). P. 11–23. DOI: 10.1056/NEJMoa0912321.
- Dahan A., Kulkarni S.M., Gan C. et al. Carotid Artery Relining With CASPER RX Stent: Multicenter Cohort // J. NeuroInterv. Surg. 2025. V. 17 (3). P. 200–207. URL: <https://figshare.com/ndownloader/files/53482304/1>.
- Erben Y., Brott T. G. Lessons From SPACE-2 Trial in Preventing Carotid Artery Stroke in Medically Managed Patients // J. Vasc. Surg. 2023. V. 77(6). P. 1575–1577. DOI: 10.1016/j.jvs.2023.02.018.
- Grossman P. M., Gurm H. S., McNamara R., LaLonde T., Changezi H. et al. Percutaneous Coronary Intervention Complications and Guide Catheter Size: Bigger Is Not Better // JACC Cardiovasc. Interv. 2009. N 2, (7). P. 636–644. DOI: 10.1016/j.jcin.2009.05.012.
- Musialek P., Mazurek A., Kolvenbach R., Malinowski K., Brinkmann C. et al. J. 5-Year Clinical and Ultrasound Outcomes in CARENET Prospective Multicenter Trial of CGuard MicroNET-Covered Carotid Stent // JACC Cardiovasc. Interv. 2022. V. 15 (18). P. 1889–1891. DOI: 10.1016/j.jcin.2022.07.028.
- Nederkoorn P. J. ECST-2: No Benefit of Carotid Revascularization on Top of Best Medical Therapy // TCTMD. 2023.

URL: <https://www.tctmd.com/news/ecst-2-no-benefit-carotid-revascularization-top-best-medical-therapy>.

9. Shortell C. K. CREST-2: Long-Term Observational Extension of Participants in the CREST-2 Randomized Clinical Trial // NIH RePORTER. 2023. URL: <https://reporter.nih.gov/project-details/10688017>.
10. Speziale F., Capoccia L., Sirignano P., Mansour W., Pranteda C. et al. Thirty-day results from prospective multi-specialty evaluation of carotid artery stenting using the CGuard MicroNET-covered Embolic Prevention System in real-world multicentre clinical practice: the IRON-Guard study // EuroIntervention. 2018. V. 13 (14). P. 1714–1720. DOI: 10.4244/EIJ-D-17-00008.
11. Tekieli L., Mazgaj M., Ruzsa Z., Janus B., Paluszek P. et al. MicroNET-covered Stent (CGuard) in Acute Carotid Stroke: SAFEGUARD-STROKE Study // Adv. Interv. Cardiol. 2024. V. 20 (1). P. 65–72. DOI: 10.5114/aic.2024.143686.
12. Tigkiropoulos K., Nikas S., Abatzis-Papadopoulos M., Sidiropoulou K., Stavridis K. et al. One-Year Outcomes of CGuard Double Mesh Stent in Carotid Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis // Medicina (Kau-nas). 2024. V. 60 (2). P. 286. DOI: 10.3390/medic-ina60020286.
13. Tigkiropoulos K., Sidiropoulou K., Abatzis-Papadopoulos M., Lazaridis I., Saratzis N. 12-Month Outcomes of Carotid Artery Stenting With C Guard MicroNET-Covered Stent // Angiology. 2023. V. 74 (10). P. 919–927. DOI: 10.1177/00033197231213679.

Сведения о соавторах:

Аскерханов Гамид Рашидович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, генеральный директор ООО «Медицинский центр им. Р.П. Аскерханова».

Адрес: 367009, г. Махачкала, ул. Магомедтагирова 142, А.
E-mail: info@askerkhanov.ru.
Тел.: +7 8722 515 899.

Кандауров Арсланхан Эльдарханович – доктор медицин-ских наук, сердечно-сосудистый хирург ООО «Медицин-ский центр им. Р.П. Аскерханова».

Адрес: 367009, г. Махачкала, ул. Магомедтагирова, 142 А.
E-mail: info@askerkhanov.ru.
Тел.: +7 8722 515 899.

Казакмурзаев Меджид Арсенович – кандидат медицин-ских наук, заведующий отделением сердечно-сосудистой хирургии ООО «Медицинский центр им. Р.П. Аскерха-нова».

Адрес: 367009, г. Махачкала, ул. Магомедтагирова, 142 А.
E-mail: info@askerkhanov.ru.
Тел.: +7 8722 515 899.

Садыки Магомедшафи Нариманович – кандидат меди-цинских наук, заведующий отделением рентгенологии, врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению ООО "Медицинский центр им. Р.П. Аскерханова".

Адрес: 367009, г. Махачкала, ул. Магомедтагирова, 142 А.
E-mail: info@askerkhanov.ru.
Тел.: +7 8722 515 899.

Юсуфова Джамия Сиражитдиновна – сердечно-сосуди-стый хирург ООО «Медицинский центр им. Р.П. Аскерха-нова».

Адрес: 367009, г. Махачкала, ул. Магомедтагирова, 142 А.
E-mail: info@askerkhanov.ru.
Тел.: +7 8722 515 899.

УДК 618.36-055.2-06(470.66)

Особенности гормональной функции плаценты в позднем репродуктивном периоде у беременных Чеченской Республики (оригинальное исследование)**Х.М. Омарова, Э.С.-А. Ибрагимова**

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

Резюме

Проводилось исследование в сыворотке крови концентрации прогестерона, плацентарного лактогена (ПлЛ) и эстриола с целью функциональной оценки плаценты у беременных позднего репродуктивного периода (ПРП). В исследование включено 47 беременных в 28–32 и 38–39 недель, которые были разделены на 2 группы: 28 беременных ПРП (1-я основная группа) и 19 беременных молодого возраста (2-я группа сравнения), проживающих на территории Чеченской Республики. В результате исследований установлено, что у беременных ПРП наблюдается снижение уровня прогестерона и ПлЛ по отношению к гестационной норме в отличие от молодых беременных. Отмечена нестабильность концентрации свободного эстриола, так как по сравнению с нормой он оставался повышенным в сроке 28–32 нед., а в 38–39 нед. уровень его значительно повысился, что было достоверным по отношению к молодым беременным ($p < 0,05$). Определение типов гормональных реакций показал, что у 13 (46,4%) беременных ПРП гормональная функция плаценты была патологической, у 9 (32,1%) беременных – повышенной и у 6 (21,4%) – нормальной. К завершению гестационного срока функциональные резервы фетоплацентарного комплекса у пациенток ПРП статистически значимо ниже, чем у молодых беременных.

Ключевые слова: беременность, поздний репродуктивный период, прогестерон, плацентарный лактоген, эстриол.

Features of the hormonal function of the placenta in the late reproductive period of pregnant women in the Chechen Republic (original study)**Kh. M. Omarova, E. S.-A. Ibragimova**

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

Summary

A study was conducted to measure serum concentrations of progesterone, placental Lactogen (PLG), and Estriol for functional assessment of the placenta in pregnant women of the late reproductive period (LRP). The study included 47 pregnant women at 28–32 and 38–39 weeks of gestation, divided into 2 groups: 28 LRP pregnant women (main group 1) and 19 young pregnant women (comparison group 2) living in the Chechen Republic. The study found that LRP pregnant women had lower levels of progesterone and PGL compared to the gestational norm, unlike young pregnant women. Instability of free Estriol concentration was noted, since it remained elevated compared to the norm at 28–32 weeks, while at 38–39 weeks its level increased significantly, which was significant in relation to young pregnant women ($p < 0.05$). Determination of the types of hormonal reactions showed that in 13 (46.4%) pregnant women with LRP the hormonal function of the placenta was pathological, in 9 (32.1%) pregnant women it was increased and in 6 (21.4%) it was normal. By the end of the gestational period, the functional reserves of the fetoplacental complex in patients with LRP were statistically significantly lower than in young pregnant women.

Key words: pregnancy, late reproductive period, progesterone, placental lactogen, estriol.

Введение

Акушеры и гинекологи считают «поздние роды» (в возрасте 35 лет и старше) – реальной проблемой современной медицины. В 2024 г. в России по сравнению с предыдущими годами доля первых родов у женщин старше 35 лет повысилась с 8 до 10% [1]. Такая же тенденция наблюдается и в зарубежных странах. По данным литературы, течение беременности, родов и послеродового периода у женщин в позднем репродуктивном периоде (ПРП) сопровождается высоким числом осложнений. У женщин с увеличением возраста возникают нарушения гормонального баланса, обусловленные сопутствующей генитальной и соматической патологией. При этом не вызывает сомнения, что это не может не вызвать

нарушения в ряде функциональных и метаболических показателей.

Рождаемость в регионах Северного Кавказа существенно выше, чем в России в целом, и настоящее время не демонстрирует тенденции к снижению. Чеченская Республика относится к региону, где живут женщины не только многоплодные, но и часто рождающие в позднем репродуктивном периоде. Но при этом статистические данные по республике показали, что 79% женщин фертильного возраста имеют гинекологические и 73% экстрагенитальные заболевания [1, 4], что, несомненно, не может не влиять на течение беременности и родов. Эти женщины относятся к группе высокого риска развития перинатальной и материнской заболеваемости и смертности, которая составляет 6,6% [3, 6]. Риск мертворождения у них выше в 4 раза, чем у более молодых пациенток. Экстрагенитальные заболевания осложняют не только вынашивание и родовую деятельность, но также могут привести к нарушению функции фетоплацентарного комплекса (ФПК) [1, 6]. Важной функцией плаценты является участие не только в продукции гормонов, оказывающих влия-

Для корреспонденции:

Омарова Халимат Магомедовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства – гинекологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ. Адрес: 367000, г. Махачкала, пл. Ленина, 1.

E-mail: halimat2440@yandex.ru.

Тел.: +7 928 936 2440.

Статья поступила 21.03.2025 г., принята к печати 26.05.2025 г.

ние на беременность, но и в биотрансформации гормонов, вырабатываемых материнским организмом [7, 8, 9, 11].

С учетом изложенного становится очевидной необходимость оценки гормональной функции фетоплацентарного комплекса у беременных различных возрастных групп в зависимости от срока беременности. Гормональные исследования имеют особое значение во время беременности, так как на 2-3 нед. раньше клинических проявлений помогут определить начальные признаки фетоплацентарной недостаточности (ФПН). В медицинской литературе нет исследований, посвященных оценке гормональной функции плаценты у беременных ПРП. С учетом изложенного становится очевидной необходимостью проведения этих исследований у данной категории женщин.

Цель исследования: определение в сыворотке крови концентрации прогестерона, плацентарного лактогена (ПлЛ) и эстриола с целью функциональной оценки плаценты у беременных позднего репродуктивного периода (ПРП), проживающих в Чеченской Республике.

Материалы и методы

Исследование было запланировано на кафедре акушерства и гинекологии Дагестанского государственного медицинского университета, выполнялось в Чеченской Республике в месте фактического проживания обследуемых женщин. Сбор материала проводился в родильных домах городов Грозный и Курчалой в период с 2020 по 2022 год.

Проведено проспективное когортное исследование, в которое включены 47 беременных. Все пациентки были разделены на 2 группы: 28 беременных ПРП (1-я основная группа) и 19 беременных молодого возраста (2-я группа сравнения), проживающих на территории Чеченской Республики.

Для изучения гормональной функции плаценты проводилось исследование концентрации в сыворотке крови прогестерона, эстриола и ПлЛ в 28–32 и 38–39 нед беременности. Сроки, выбранные нами, по данным научных исследований, считаются оптимальными, так как в 28–32 нед уровни гормонов достигают пика, что свидетельствует о сохраненной и развивающейся беременности. По результатам определения гормонов в крови в сроке 37–39 нед беременности можно судить о готовности организма женщины к родам, так как степень «зрелости» и готовности шейки матки, а также периодический тонус

миометрия в конце беременности зависят от уровня этих гормонов [2, 3, 6].

С целью определения гормонов применяли методику твердофазного иммуноферментного анализа на автоматических анализаторах Architect 2000 («Abbott», США), Immulite 2000 («Siemens», Германия).

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России (№123, от 20.11.18).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica for Windows 10.0. При ненормальном распределении выборки результаты описательной статистики представляли в виде медианы и квартилей, для определения статистически значимых различий между группами использовали непараметрический ранговый критерий Вилкоксона, Манна-Уитни, χ^2 (Хи-квадрат) или точный критерий Фишера с учетом требований к их применению. При $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми.

Результаты исследования и их обсуждение

Возраст беременных на момент проведения исследования в 1-й группе в среднем составил $38,5 \pm 0,5$ года, во 2-й группе – $22,2 \pm 0,8$ года. Нами выявлено, что у 11 (39,2%) беременных ПРП наблюдалось нарушение жирового обмена (НЖО) и в среднем масса тела составила $87,9 \pm 0,1$ кг. Во 2-й группе сравнения средняя масса тела составила $68,7 \pm 0,2$ кг, а НЖО наблюдалось только у 3 (15,7%) беременных.

Изучение паритета обследуемых по данным анамнеза показало, что 9 (31,1%) беременных из 1-й группы были – повторнородящими (рожающие второй раз) и 19 (67,8%) – многорожавшие. Во 2-й группе было 8 (42,1%) первородящих и 11 (57,8%) повторнородящих.

Течение беременности у обследуемых из 1-й группы характеризовалось различными осложнениями в отличие от пациенток 2-й группы. Чаще всего наблюдалась угроза преждевременных родов – у 11 (39,2%), хроническая гипоксия плода – у 7 (25%), задержка роста плода (ЗРП) – у 4 (14,2%), железодефицитная анемия (ЖДА) легкой степени – у 8 (28,5%) женщин. В группе сравнения – у 1 (5,2%) женщины выявлена угроза преждевременных родов и у 1 (5,2%) – анемия легкой степени.

Результат исследований показал, что у беременных 1-й и 2-й групп концентрация прогестерона в сроке 28–32 нед не имела статистически значимых различий (табл. 1).

Таблица 1

Уровень прогестерона (МЕ/мл) в крови у женщин обследуемых групп в зависимости от триместра беременности

Срок беременности, нед	1-я (основная) группа (n=28)	2-я (сравнения) группа (n=20)
28–32	$263,7 \pm 0,8$ * [219; 287]	$378,3 \pm 0,7$ [346; 417]
37–39	$350,1 \pm 0,9$ * [293; 375]	$443,2 \pm 0,8$ [379; 490]

Примечание: данные представлены в виде $M \pm m$ [нижний квартиль; верхний квартиль]; * $p < 0,05$ – между показателями 1-й и 2-й групп)

В 37–39 нед у беременных 1-й группы выявлено снижение концентрации прогестерона по отношению к гестационной норме – $350,1 \pm 0,9$ (норма – $356,1–468,1$ МЕ/мл). В группе сравнения концентрация в крови прогестерона соответствовала гестационной норме: $378,3 \pm 0,7$ и $443,2 \pm 0,8$ МЕ/мл соответственно в 28–32 и 37–39 нед беременности. Особенностью

продукции прогестерона у беременных ПРП 1-й группы являлась нестабильность его концентрации на протяжении всего периода гестации, при этом уровень гормона по сравнению с нормой оставался низким.

Прослежена динамика концентрации плацентарного лактогена (ПЛГ) у беременных ПРП в 28–32 и 37–39 нед беременности (табл. 2).

Таблица 2

Уровни плацентарного лактогена (мг/л) у обследуемых в зависимости от триместра беременности

Срок беременности, нед	1-я (основная) группа (n=28)	2-я (сравнения) группа (n=19)
28–32	$6,7 \pm 0,3^*$ [5,9; 8,2]	$9,7 \pm 0,3$ [8,4; 10,9]
37–39	$8,3 \pm 0,7^*$ [5,7; 7,7]	$12,7 \pm 0,3$ [11,5; 12,2]

Примечание: данные представлены в виде $M \pm m$ [нижний квартиль; верхний квартиль]; * $p < 0,05$ – между показателями 1-й и 2-й групп)

Статистически значимые различия между 1-й и 2-й группами были выявлены при определении ПЛГ в 28 – 32 нед. У беременных 1-й группы уровень ПЛГ составил $6,7 \pm 0,3$ мг/л, а у женщин группы сравнения – $9,7 \pm 0,3$ мг/л ($p < 0,05$). Оценка концентрации ПЛГ у обследуемых в 37–39 нед беременности выявила неоднозначные данные. У обследуемых позднего

репродуктивного возраста уровень ПЛГ не увеличился до гестационной нормы, что, возможно, свидетельствовало об глубоких нарушениях в функционировании плаценты и в дальнейшем формировании фетоплацентарной недостаточности.

Далее нами проводилось исследование свободного эстриола в 28–32 и 37–39 нед. беременности (табл. 3).

Таблица 3

Концентрация эстриола (нг/мл) у обследуемых в зависимости от триместра беременности

Срок беременности, нед	1-я (основная) группа (n=28)	2-я (сравнения) группа (n=19)
28–32	$22,4 \pm 0,6^*$ [18,6; 24,5]	$13,0 \pm 0,9$ [11,5; 14,1]
37–39	$43,5 \pm 0,5^*$ [39,7; 45,7]	$28,3 \pm 0,7$ [25,7; 31,2]

Примечание: данные представлены в виде $M \pm m$ [нижний квартиль; верхний квартиль]; * $p < 0,05$ – между показателями 1-й и 2-й групп)

Установлено, что во II и в III триместре уровень свободного эстриола был повышен. Концентрация эстриола в сроке 28 – 32 нед в 1-й группе составила $22,4 \pm 0,6$ нг/мл, а в группе сравнения – $13,0 \pm 0,9$ нг/мл ($p < 0,05$). В сроке 37–38 нед уровень эстриола в 1-й

группе значительно вырос, что было достоверным по отношению к группе сравнения: $43,5 \pm 0,5$, и $28,3 \pm 0,7$ нг/мл соответственно ($p < 0,05$).

После получения результатов исследования нами был определен тип гормональных реакций ФПК (табл. 4).

Таблица 4

Типы гормональных реакций у обследуемых беременных

Тип гормональных реакций	1-я (основная) группа (n=28)	2-я (сравнения) группа (n=19)
Нормальная функция	6 (21,4%)	16 (84,2%)
Повышенная функция	10 (35,7%)	2 (10,5%)
Нестабильная функция	8 (28,5%)	1 (5,2%)
Сниженная функция	4 (14,3%)	—

Полученные данные свидетельствуют о том, что у 12 (42,8%) беременных ПРП из 1-й группы имелась патологическая гормональная функция ФПК, нормальная функция была у 6 (21,4%).

Подтверждена прямая корреляция между нарушением гормональных реакций и состоянием плода. Уровень прогестерона при ЗРП достоверно отличался от уровня гормона при нормальной массе плода

($p < 0,003$). Для нестабильной и сниженной гормональной реакции были характерны кальциноз плаценты, хроническая гипоксия плода, преждевременные роды ($p < 0,05$).

Анализируя влияние паритета, мы выявили, что гормонпродуцирующая функция плаценты была снижена у первородящих ПРП (1-я группа) в отличие от многорожавших (2-я группа) (рис. 1-3).

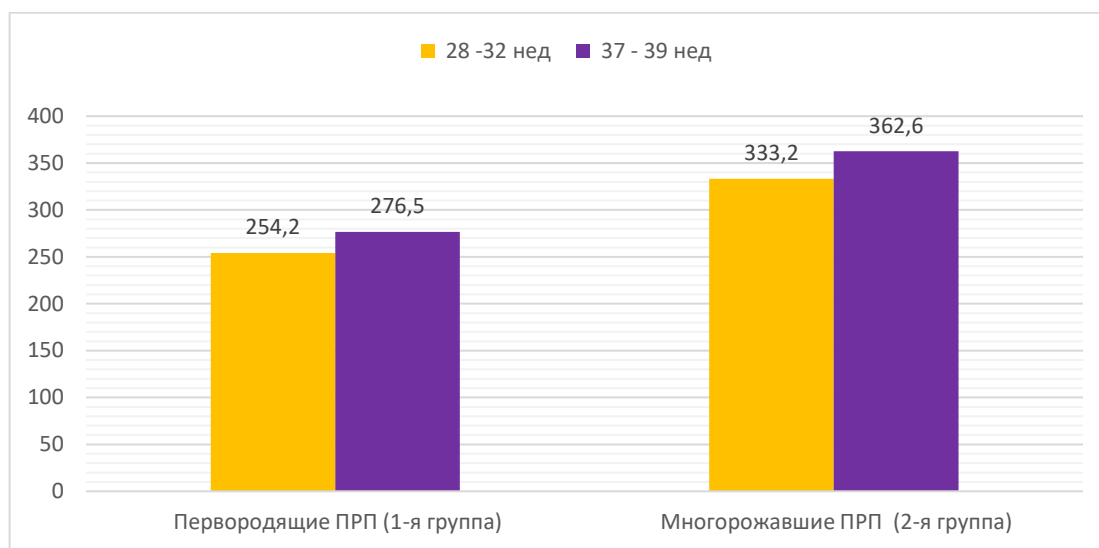


Рис. 1. Сравнительная оценка уровня прогестерона (МЕ/мл) в крови первородящих и многорожавших в позднем репродуктивном периоде в зависимости от срока беременности

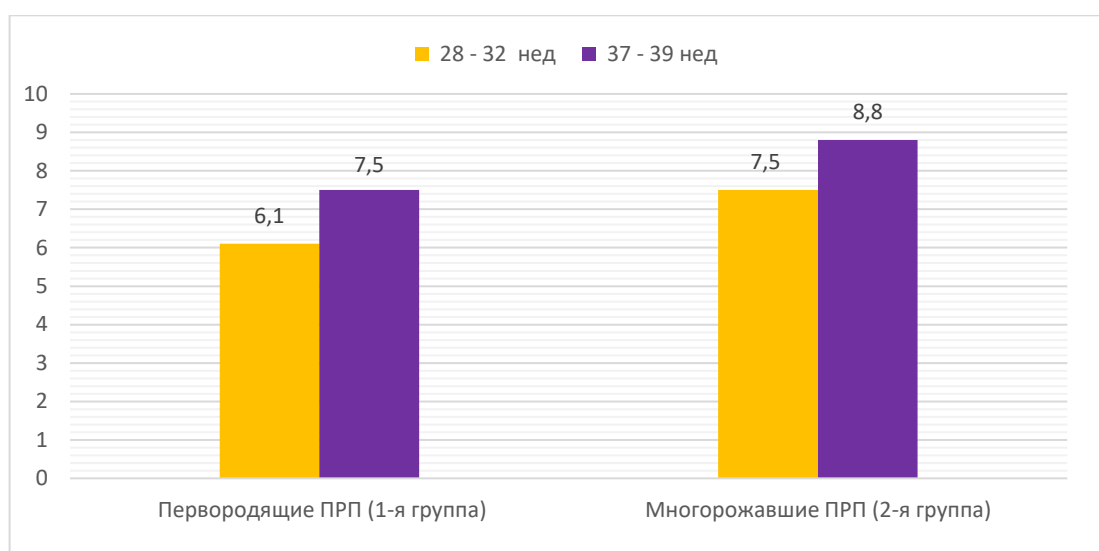


Рис. 2. Сравнительная оценка уровня плацентарного лактогена (мг/л) в крови первородящих и многорожавших в позднем репродуктивном периоде в зависимости от триместра беременности

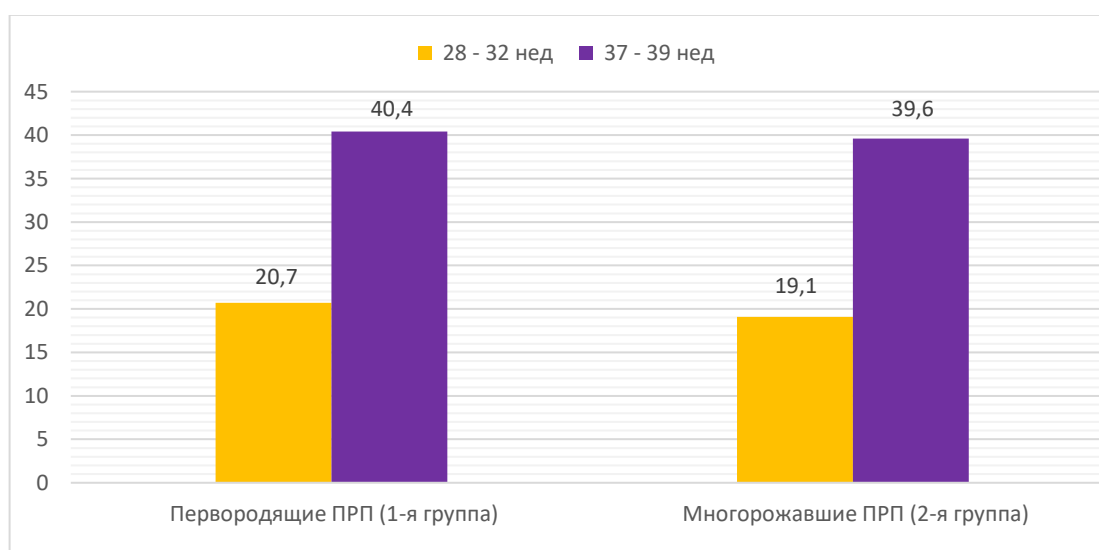


Рис. 3. Сравнительная оценка уровня эстриола (нг/мл) в крови первородящих и многорожавших женщин в позднем репродуктивном периоде в зависимости от триместра беременности

Полученные данные позволили нам выявить закономерности, имеющие важное диагностическое и прогностическое значение. У женщин ПРП в 28–32 и 37–39 нед беременности наблюдается менее интенсивное увеличение концентрации гормонов прогестерона и ПЛГ в отличие от пациенток группы сравнения. Но нам удалось установить, что концентрация эстриола в те же сроки в 1-й группе была выше, чем у беременных 2-й группы. При этом, как выяснилось, имеет значение паритет родов: у первородящих ПРП уровень указанных гормонов несколько снижен, в отличие от такового у многорожавших. Специфичность комплексного фетоплацентарного теста составила 54,3%, чувствительность – 73%. Как видно из представленных данных, тест, несомненно, обладает высокой чувствительностью.

Заключение

Таким образом, результаты проведенных исследований во II и в III триместре беременности представляют данные об изменении функции ФПК у беременных ПРП. Подтверждена прямая корреляция между нарушением гормональных реакций и состоянием плода. Возможно, что полученные данные свидетельствуют о наличии существенных возрастных, структурных и рецепторных изменений миометрия. Это может быть подтверждением недостаточной гормонпродуцирующей функции плаценты и проявлением плацентарной недостаточности.

В заключение следует отметить, что у первородящих ПРП в Чеченской Республике нами впервые выявлена недостаточность функции плаценты, характеризующаяся нарушением продукции эстриола, прогестерона и плацентарного лактогена.

Литература

1. Апресян С. В. Беременность и роды при экстрагенитальных заболеваниях. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 535 с.
2. Астахов В. М., Сун Л. Гормональная функция системы «мать – плацента – плод» у беременных с артериальной гипотензией // Медико-социальные проблемы семьи. 2014. Т. 19 (1). С. 14-17.
3. Григорян О. Р., Михеев Р. К., Волеводз Дир., Андреева Е. Н., Мельниченко Г. А., Дедов И. И. Эндокринные аспекты функционирования фетоплацентарного комплекса (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2017. Т. 23 (1). С.15-24. (In Russ.)
4. Пулодозода Ф. П., Алиева Р. Я., Махмадова П. Б. Гормональная функция плаценты и осложнения гестации у юных беременных // Мать и дитя. 2020. №. 4. С. 46-47.
5. Сайдахмадова Ш. Д., Камилова М. Я., Муминова Ш. Т., Бахриев К. Д. Гормональная функция плаценты у беременных женщин с эутиреоидным зобом и гипотироксинемией // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. 2019. Т. 93 (31). С. 293-299.
6. Шехтман М. М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М.: Триада-Х., 2013. 896 с.
7. Choi H. Y., Kim S. W., Kim B. Alpha-fetoprotein, identified as a novel marker for the antioxidant effect of placental extract, exhibits synergistic antioxidant activity in the presence of estradiol // PLoS One. 2014. Т. 9 (6). С. 421.
8. De Bonis M., Torricelli M., Severi F. M. Neuroendocrine aspects of placenta and pregnancy // Gynecol. Endocrinol. 2012. V. 28 (1). P. 22-26.
9. Fowden A. L., Forhead A. J., Sferruzzi-Perri A. N. Review: Endocrine regulation of placental phenotype // Placenta. 2015. V. 36. P. 50-59.
10. John R. M. Epigenetic regulation of placental endocrine lineages and complications of pregnancy // Biochem. Soc. Trans. 2013. V. 41 (3). С. 701-709.
11. Kallen C. B. Steroid hormone synthesis in pregnancy // Obstetrics in Gynecology Clinics of North America. 2004. V. 31. P. 795-816.
12. Newbern D., Freemark M. Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. Obes. 2011. V. 18 (6). P.409-416.

References

1. Apresyan S. V. Beremennost' i rody pri ekstragenital'nykh zabollevaniyakh [Pregnancy and childbirth in extragenital diseases]. Moskva: GEOTAR-Media, 2015. 535 s.
2. Astakhov V. M., Sun L. Gormonal'naya funktsiya sistemy «mat' – platsenta – plod» u beremennykh s arterial'noy gipotenziiyey [Hormonal function of the "mother-placenta-fetus" system in pregnant women with arterial hypotension] // Mediko-sotsial'nyye problemy sem'i. 2014. Т. 19 (1). S. 14-17.
3. Grigoryan O. R., Mikheyev R. K., Volevodz Dir., Andreyeva Ye. N., Mel'nichenko G. A., Dedov I. I. Endokrinnyye aspekty funktsionirovaniya fetoplatsentarnogo kompleksa (obzor literatury) [Endocrine aspects of the functioning of the fetoplacental complex (literature review)] // Problemy reproduktiv. 2017. Т. 23 (1). S. 15-24.
4. Pulodzoda F. P., Aliyeva R. Ya., Makhmadova P. B. Gormonal'naya funktsiya platsenty i oslozhneniya gestatsii u yunykh beremennykh [Hormonal function of the placenta and complications of gestation in young pregnant women] // Mat' i ditya. 2020. №. 4. S. 46-47.
5. Saydakhmadova Sh. D., Kamilova M. YA., Muminova SH. T., Bakhriyev K. D. Gormonal'naya funktsiya platsenty u beremennykh zhenshchin s eutireoidnym zobom i gipotiroksinemiyei [Hormonal function of the placenta in pregnant women with euthyroid goiter and hypothyroxinemia] // Vestnik Akademii meditsinskikh nauk Tadzhikistana. 2019. Т. 93 (31). S. 293-299.
6. Shekhtman M. M. Rukovodstvo po ekstragenital'noy patologii u beremennykh [Guide to extragenital pathology in pregnant women]. M.: Triada-X., 2013. 896 s.
7. Choi H. Y., Kim S. W., Kim B. Alpha-fetoprotein, identified as a novel marker for the antioxidant effect of placental extract, exhibits synergistic antioxidant activity in the presence of estradiol // PLoS One. 2014. Т. 9 (6). С. 421.
8. De Bonis M., Torricelli M., Severi F. M. Neuroendocrine aspects of placenta and pregnancy // Gynecol. Endocrinol. 2012. V. 28 (1). P. 22-26.
9. Fowden A. L., Forhead A. J., Sferruzzi-Perri A. N. Review: Endocrine regulation of placental phenotype // Placenta. 2015. V. 36. P. 50-59.

10. John R. M. Epigenetic regulation of placental endocrine lineages and complications of pregnancy // *Biochem. Soc. Trans.* 2013. V. 41 (3). С. 701-709.
11. Kallen C. B. Steroid hormone synthesis in pregnancy // *Obstetrics in Gynecology Clinics of North America*. 2004. V. 31. P. 795-816.
12. Newbern D., Freemark M. Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. Obes.* 2011. V. 18 (6). P.409-416.

Сведения о соавторах:

Ибрагимова Элина Сай-Алиевна – заочный аспирант кафедры акушерства-гинекологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, заместитель главного врача Курчалоевской центральной районной больницы Чеченской Республики.
Адрес: 367000, г. Махачкала, пл. Ленина, 1.
E-mail: lbragimova9064@mail.ru.
Тел.: 7 928 789 9464.

УДК 616.34-008.1-071

Клинический случай поздней диагностики целиакии**Н.С. Зобова, С.Н. Маммаев, Р.Ш. Курбанова**

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

Резюме

В статье представлен клинический случай несвоевременной диагностики целиакии с аутоиммунными проявлениями, что привело к возникновению развернутой клинической картины и наличию тяжелых осложнений.

Ключевые слова: целиакия, поздняя диагностика целиакии.

A clinical case of late diagnosis of celiac disease**N.S. Zobova, S.N. Mammaev, R.Sh. Kurbanova**

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

Summary

The article presents a clinical case of untimely diagnosis of celiac disease with autoimmune manifestations, that led to the appearance of a detailed clinical picture and the presence of severe complications.

Key words: celiac disease, late diagnosis of celiac disease.

Целиакия – иммунологическое заболевание, развивающееся у наследственно предрасположенных лиц в ответ на употребление глютенсодержащих продуктов, которое проявляется атрофической энтеропатией и целым рядом внекишечных аутоиммунных проявлений [2].

Доказана связь с аллелями HLA типа II DQ2 и DQ8. Глютен устойчив к воздействию пристеночных ферментов тонкой кишки и поджелудочной железы, сохраняя свою иммуногенность. DQ2 и DQ8 непосредственно участвуют в презентации глютена Т-лимфоцитам, что приводит к каскаду иммунологических реакций и, соответственно, к повреждению слизистой оболочки тонкой кишки, появлению в сыворотке крови специфических антител к тканевой трансглутаминазе (anti-TG2), к эндомизию (EMA) и т.д., выбросу в системный кровоток провоспалительных цитокинов (ИЛ-10, ИЛ-15, ИФН-γ и др.).

Распространенность данного заболевания в мире по результатам серологического исследования составляет 1,4%, по результатам биопсии – 0,7%. Целиакией чаще болеют женщины, чем мужчины, и наиболее часто она встречается у белокожих, нежели чернокожих и латиноамериканцев [4].

В Республике Дагестан также изучалась целиакия. Был проведен анализ половозрастного и национального состава, географического места проживания. Так, в немногочисленной выборке среди взрослого населения преобладали пациенты даргинской и аварской национальности, всех возрастных групп, преимущественно женщины (6:1). [3] Анализ распространенности заболевания среди детей показал,

что 71% заболевших приходился на жителей сельской местности, 29% – жителей городов [1].

В последние годы распространенность классической целиакии с хронической диареей и симптомами мальабсорбции снизилась, в то время как неклассической с внекишечными проявлениями – возросла. Отмечается частая связь целиакии с другой аутоиммунной патологией, в том числе аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит), гепатобилиарной системы (аутоиммунный гепатит, реже первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит), репродуктивными расстройствами и т.д. [2]

Диагностика целиакии основывается на положительных результатах серологического исследования – повышении титра IgA-anti-TG2 и IgA-EMA при достаточном уровне общего IgA, а также на данных эндоскопии с гистологической оценкой биоптатов тонкого кишечника по шкале MARSN и подсчетом количества межэпителиальных лимфоцитов [5].

Своевременно начатая антиглютеновая терапия приводит к обратному развитию симптомов, восстановлению нормальной структуры и функции тонкого кишечника, предотвращая тем самым развитие тяжелых осложнений.

В данной статье нами предложен клинический кейс из собственной врачебной практики. Материалом исследования являются данные расспроса, осмотра, результаты лабораторной и инструментальной диагностики, патологоанатомического исследования, консультации специалистов, а также выписной эпикриз из истории болезни пациентки с поздней диагностикой целиакии с аутоиммунными проявлениями.

Большая А.П., 36 лет, поступила в отделение гастроэнтерологии РКБ им. Вишневого в марте 2023г. с жалобами на наличие диарейного синдрома (частый до 5 раз в сутки, обильный водянистый стул со зловонным запахом, с примесью непереваренной пищи и слизи); ощущения вздутия и урчания в животе, усиливающегося после приема пищи;

Для корреспонденции:

Зобова Наталья Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 367026, РД, г.Махачкала, ул. Ляхова, 47.

E-mail: natashadgma@mail.ru.

Тел.: +7 988 293 8892.

Статья поступила 23.10.2024 г., принята к печати 26.05.2025 г.

похудание; выраженную слабость, быструю утомляемость; периодическое появление отеков на нижних конечностях; выраженную сухость кожи, выпадение волос; головные боли и головокружение; аменорею; ощущение парестезии, похолодания в руках и ногах; одышку при физической нагрузке (подъем по лестнице на 3-й этаж).

Анамнез заболевания. Болеет 13 лет; началось с диарейного синдрома, по поводу чего лечилась в Республиканской инфекционной больнице им. С. М. Магомедова г. Махачкалы, где была проведена антибактериальная и инфузионная терапия, самостоятельно при возобновлении диареи дома принимала тетрациклин и фуразолидон без видимого эффекта. На протяжении многих лет лечилась в терапевтическом отделении ГКБ № 1 г. Махачкалы с диагнозом «Хронический гастродуоденит. Железодефицитная анемия». Похудела до 45 кг при росте 1,6 м. Последние несколько лет периодически появляются отеки на нижних конечностях, которые проходят самостоятельно, и одышка при физической нагрузке.

Анамнез жизни. Наследственный и аллергологический анамнез не отягощен; акушерский анамнез – четыре беременности, из них два выкидыша на раннем сроке, одна беременность закончилась преждевременными родами на 7 месяце посредством кесарева сечения (ребенок умер на 4-ый день), последняя беременность в 2021 г. закончилась рождением в срок ребенка (умер в возрасте 1,5 лет, причину большая отказывается называть). Во время первой беременности была выявлена патология щитовидной железы, имеется заключение эндокринолога: «Аутоиммунный тиреоидит, субклинический гипотиреоз». Также, согласно медкарте, больная на протяжении всех четырех беременностей получала клексан по поводу выявленного антифосфолипидного синдрома.

При объективном осмотре: больная пониженного питания (ИМТ – 17,6 кг/м²); температура тела 36,4°C. Кожные покровы бледные, чистые; тургор и эластичность кожи снижены. Мышечная сила снижена, подкожно-жировая клетчатка развита слабо; кисти и стопы холодные на ощупь. На момент осмотра – мягкие, тестоватые отеки на нижних конечностях. Со стороны сердечно-сосудистой системы: границы сердца в норме, сердечные тоны приглушены, ритмичные. АД – 90/65 мм рт.ст., ЧСС – 90 уд. в мин. Дыхательная система без патологии, ЧДД – 18 в мин. Мочевыделительная система без патологии. Пищеварительная система: живот умеренно вздут, урчит при пальпации, болезненный в эпигастрии и околопупочной области; перкуторно – тимпанит, перистальтика кишечника выраженная; печень увеличена (+3 см); селезенка не увеличена. По другим органам и системам – без патологии.

Результаты лабораторных исследований. В общем анализе крови отмечается снижение уровня Hb до 98 г/л – гипохромная анемия легкой степени. В биохимическом анализе крови уровень общего белка составляет 34,33 г/л – гипопропротеинемия,

также отмечается гипоальбуминемия (альбумин – 11,89 г/л), повышение уровня трансаминаз (АСТ – 248 u/l, АЛТ – 297 u/l), щелочной фосфатазы (ЩФ – 221,4 u/l), снижение уровня железа (Fe – 6,97 umol/l). Общий анализ кала: креаторея, лейкоциты 3–4 в п/зр. Маркеры вирусов гепатита В, С (-), Anti-HAV IgG (+). Антитела к гладкой мускулатуре (-), антимиохондриальные антитела (-), антитела к двуспиральной ДНК (-). Выявлен повышенный титр антител к тиреопероксидазе (>300 U/ml). Гормоны щитовидной железы – повышение уровня ТТГ до 6,5 мМЕ/л при нормальных значениях Т3, Т4. Обнаружены антитела к бета-2-гликопротеину IgM – 102.2 Оед/мл при норме <20 Оед/мл.

Результаты инструментальных исследований. На УЗИ органов брюшной полости: печень увеличена до 16,4 см, контуры ровные, повышенной эхогенности, неоднородной структуры, визуализируются расширенные петли тонкого кишечника с утолщенной стенкой, маятниковобразное движение тонкого кишечника, свободная жидкость в брюшной полости в небольшом количестве; по другим органам – без патологии. На фиброгастродуоденоскопии – признаки умеренно выраженного гастродуоденита.

Результаты патологоанатомического исследования биопсийного материала: в биоптатах слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки обнаружены укорочение ворсинок, гиперплазия крипт, повышенная инфильтрация собственного слоя лимфоцитами.

Результаты серологического исследования: IgA-anti-TG2 - 15,20 Ед/мл (N - 0-10 Ед/мл), IgE-anti-TG2 – 7,20 Ед/мл (N - 0-10 Ед/мл), антитела к глиадину IgA-AGA - >100 Ед/мл (N - 0-25 Ед/мл), IgE-AGA – 25,8 Ед/мл (N - 0-25 Ед/мл).

Выставлен *клинический диагноз*: «целиакия (глютенчувствительная энтеропатия), впервые выявленная, фаза обострения; синдром мальабсорбции тяжелой степени; хронический активный гепатит с умеренной биохимической активностью; хронический гастродуоденит; железодефицитная анемия легкой степени; вторичный антифосфолипидный синдром; аутоиммунный тиреоидит, субклинический гипотиреоз».

Больной было проведено лечение: безглютеновая диета, трансфузия свежезамороженной плазмы, глюкокортикостероиды, блокаторы протонной помпы, витамины, гепатопротекторы, препараты железа. Отмечалась положительная динамика – улучшение общего самочувствия, уменьшение отеков, тенденция к нормализации лабораторных показателей. С рекомендациями больная выписана из стационара и взята под наблюдение.

Поражение щитовидной железы при целиакии встречается у 10-16% больных. Во-первых, это объясняется тем, что между щитовидной железой и кишечником есть общий воспалительный сигналинг, и одни и те же антитела могут атаковать их одновременно. Так, IgA-anti-TG2 могут связываться с клетками щитовидной железы, вызывать их поврежде-

ние и, как следствие, дисфункцию щитовидной железы. Также у больных целиакией могут обнаруживаться антитела к ТПО и ТГ. Впервые в 2001 г. на подобную взаимосвязь с аутоиммунным тиреоидитом указал ученый D. Larizza и соавт., а в 2007 г. ученый С. Ching отметил его частое распространение в виде субклинической формы гипотиреоза. Таким образом, наличие гастроэнтерологических жалоб и аутоиммунного заболевания щитовидной железы в анамнезе является основанием для поиска целиакии у больного.

Подобными являются механизмы *поражения печени при целиакии*. Так, глютенспецифические антитела нарушают взаимодействие между гепатоцитами и матриксом, а также между самими клетками, вызывая их нестабильность и, как следствие, цитолиз с повышением в крови уровня трансаминаз АСТ и АЛТ, больше АЛТ. Кроме того, возможно образование специфических антител к гепатоцитам и развитие тяжелых аутоиммунных поражений печени. Ведется поиск генетических маркеров. Так, с наличием аутоиммунного гепатита ассоциированы гаплотипы HLA B8, DR3, DR4. Подобные вариации встречались и при целиакии. Таким образом, наличие повышения в крови уровня трансаминаз при отсутствии видимых причин цитолиза является основанием для поиска целиакии у больного.

Репродуктивные нарушения у женщин при целиакии представлены задержкой полового развития у девочек, аменореей у взрослых и, как следствие, повторными выкидышами, преждевременными родами и бесплодием. Нормальному течению беременности, во-первых, препятствует связывание IgA-anti-TG2 с трофобластом, вследствие чего нарушается процесс укоренения эмбриона в слизистую оболочку матки, формирования и развития плаценты. Второй проблемой может быть развивающийся синдром мальабсорбции и, как следствие, острый недостаток витаминов и микронутриентов. В представленном клиническом случае отягощенный акушерский анамнез обусловлен ассоциацией целиакии с антифосфолипидным синдромом. Диагноз подтвержден наличием одного клинического критерия – привычного невынашивания беременности и одного лабораторного маркера – найденные антитела к бета-2-гликопротеину IgM в 5 раз превышают норму. Это еще раз подтверждает частую связь целиакии с другой аутоиммунной патологией [2].

Особенностью представленного клинического случая является недооценка у больной в анамнезе хронического диарейного синдрома, признаков мальабсорбции, хронического дефицита железа. Это привлечет внимание врачей общей практики к ранней диагностике целиакии, особенно у пациентов с гастроэнтерологическими жалобами в сочетании с гипертрансаминаземией неизвестной этиологии, рефрактерной к терапии анемией, а также аутоиммунными внекишечными проявлениями.

Литература

1. Израйлов М. И., Алискандиев А. М., Яхьяев Я. М. и др. Структура заболеваемости и клинико-эндоскопические показатели у больных целиакией // Российский педиатрический журнал. 2017. № 5 (20). С. 264-269.
2. Парфенов А. И., Быкова С. В., Сабельникова Е. А. и др. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых // Терапевтический архив. 2017. № 3 (89). С. 94-107.
3. Эседов Э. М., Ахмедова Ф. Д., Умаханова Ж. Ш. и др. Клинические аспекты и полисиндромные проявления глютенной энтеропатии // Вестник ДГМА. 2015. № 1. (14). С. 9-12.
4. Caio G., Volta U., Sapone A. et.al. Coeliac disease: a comprehensive current review // BMC Medicine. 2019. № 1 (17). P.142. DOI: 10.1186/s12916-019-1380.
5. Husby S., Murray J., Katzka D. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease - Changing Utility of Serology and Histologic Measures: Expert Review // Gastroenterology. 2019. № 4 (156). P. 885–889.

References

1. Izrailov M. I. Struktura zabolevaemosti i kliniko-endoskopicheskie pokazateli u bol'nyh celiakiej [Morbidity structure and clinical and endoscopic indicators in patients with celiac disease] / M. I. Izrailov, A. M. Aliskandiev, Ya.M. Yah'yaev i dr. // Rossijskij pediatricheskij zhurnal. 2017. № 5 (20). S. 264-269.
2. Parfenov, A. I. Vserossijskij konsensus po diagnostike i lecheniyu celiakii u detej i vzroslyh [All-Russian consensus on the diagnosis and treatment of celiac disease in children and adults] / A. I. Parfenov, S. V. Bykova, E. A. Sabel'nikova i dr. // Terapevticheskij arhiv. 2017. № 3. (89). S. 94-107.
3. Esedov, E.M. Klinicheskie aspekty i polisindromnye proyavleniya glyutenovoj enteropatii [Clinical aspects and polysyndromic manifestations of gluten enteropath] / E. M. Esedov, F. D. Akhmedova, Zh.Sh. Umakhanova i dr. // Vestnik DGMA. 2015. № 1. (14). S. 9-12.
4. Caio, G. Coeliac disease: a comprehensive current review / G. Caio, U. Volta, A. Sapone et.al. // BMC Medicine. 2019. № 1 (17). P.142. DOI: 10.1186/s12916-019-1380.
5. Husby, S., Murray J., Katzka D. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease - Changing Utility of Serology and Histologic Measures: Expert Review // Gastroenterology. 2019. № 4 (156). P. 885–889.

Сведения о соавторах:

Маммаев Сулейман Нураттинович – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО "Дагестанский государственный медицинский университет" МЗ РФ.

Адрес: 367026, РД, г.Махачкала, ул. Ляхова, 47.

E-mail: hepar-sul-dag@mail.ru.

Тел.: +7 989 882 9618.

Курбанова Равза Шахбановна – студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО "Дагестанский государственный медицинский университет" МЗ РФ.

Адрес: 367026, РД, г.Махачкала, ул. Ляхова, 47.

E-mail: rosekurbanova@mail.ru.

Тел.: +7 928 8093475.

УДК 616.379-008.64-06

Панкреатогенный сахарный диабет со множественными осложнениями (клинический случай)**А.И. Ковешников, С.Х. Алимова, Д.Р. Полникова**

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

Резюме

В статье описан клинический случай панкреатогенного сахарного диабета у пациента с алкогольным хроническим панкреатитом. Выявлены особенности клинического течения патологии: дебют на фоне хронического панкреатита с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, лабильное течение с резкими колебаниями гликемии и частыми гипогликемическими состояниями. Установлена необходимость особого подхода к лечению с совместным ведением пациента эндокринологом и гастроэнтерологом, что подтверждает важность дифференциальной диагностики с другими типами сахарного диабета.

Ключевые слова: панкреатогенный сахарный диабет, алкогольный хронический панкреатит, эндокринная недостаточность, сложности диагностики, особенности клинического течения.

Pancreatogenic diabetes mellitus with multiple complications (clinical case)**A.I. Koveshnikov, S.Kh. Alimova, D.R. Polnikova**

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

Summary

The article describes a clinical case of pancreatogenic diabetes mellitus in a patient with alcoholic chronic pancreatitis. The features of the clinical course of the pathology are revealed: debut against the background of chronic pancreatitis with exocrine pancreatic insufficiency, labile course with sharp fluctuations in glycaemia and frequent hypoglycemic states. The need for a special approach to treatment with joint patient management by an endocrinologist and gastroenterologist is established, which confirms the importance of differential diagnostics with other types of diabetes mellitus.

Key words: pancreatogenic diabetes mellitus, alcoholic chronic pancreatitis, endocrine insufficiency, diagnostic difficulties, clinical course features.

Введение

Поджелудочная железа (ПЖ) является железой смешанной секреции, то есть одновременно выполняет как экзокринную, так и эндокринную функции. Экзокринная функция реализуется ацинарными клетками, выделяющими пищеварительные ферменты в двенадцатиперстную кишку. Эндокринную функцию выполняют островки Лангерганса, состоящие из альфа-, бета-, дельта- и полипептидных клеток. Основной гормональной функцией ПЖ является регуляция углеводного обмена: альфа-клетки секретуют глюкагон, стимулирующий глюконеогенез в ответ на гипогликемию, бета-клетки вырабатывают инсулин, который позволяет глюкозе поглощаться периферическими клетками, дельта-клетки ингибируют высвобождение инсулина и глюкагона, а полипептидные клетки играют роль в доступности печеночных инсулиновых рецепторов [3, 19].

При деструктивных заболеваниях ПЖ в патологический процесс могут одновременно вовлекаться ацинарные и островковые клетки, в результате чего нарушается не только внешняя, но и внутренняя секреция железы. Эндокринная недостаточность в конечном итоге приводит к развитию стойкого нарушения углеводного обмена – панкреатогенного сахарного диабета (ПСД) [19].

В настоящее время наиболее частой причиной ПСД считается хронический панкреатит – длительное воспалительное заболевание ПЖ, характеризующееся необратимыми морфологическими изменениями органа, которые проявляются болью в животе и/или симптомами нарушения панкреатических функций [12,16,17]. Эндокринная панкреатическая недостаточность развивается у 70% пациентов с хроническим панкреатитом. Как правило, на ранней стадии возникает латентное нарушение толерантности к глюкозе, а СД развивается в среднем через 5 лет после начала основного заболевания [19].

В основе патогенеза СД в исходе хронического панкреатита лежит прогрессирующее воспаление с последующей атрофией и фиброзом ткани ПЖ [1]. Повреждение альфа- и бета-клеток островков Лангерганса приводит к абсолютной недостаточности не только инсулина, но и глюкагона, поэтому характерной чертой ПСД является чередование гипо- и гипергликемии с частыми гипогликемическими состояниями, которые контролируются труднее, чем при СД 1 и 2 типов [1,11,18]. Установлено, что у пациентов с ПСД в отличие от других типов диабета гораздо чаще возникают связанные с гипогликемией осложнения и летальные исходы [16].

В некоторых случаях абсолютная инсулиновая недостаточность может сопровождаться печеночной инсулинорезистентностью, которая возникает в результате поражения клеток панкреатического полипептида [19]. Кроме того, инсулиновая недостаточность усугубляется экзокринной недостаточностью ПЖ, так как вследствие мальдигестии и мальабсорбции уменьшается секреция инкретинных гормонов желудочно-кишечного тракта, которые

Для корреспонденции:

Ковешников Александр Игоревич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинский университет» МЗ РФ.

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

E-mail: koveshnikov@tvgrmu.ru.

Тел: +7 960 710 1384.

Статья поступила 04.12.2024 г., принята к печати 26.05.2025 г.

стимулируют секрецию инсулина бета-клетками ПЖ в ответ на всасывание глюкозы в кишечнике [11,19].

Согласно западным исследованиям ПСД, составляет от 5 до 10% случаев среди всех пациентов с СД [16,17]. Сообщается, что ПСД не связан с наличием метаболического синдрома и наследственной предрасположенностью и достоверно чаще возникает у больных хроническим панкреатитом мужчин, длительно злоупотребляющих алкоголем и/или имеющих зависимость от курения [4,18]. Однако истинную распространенность данного заболевания оценить сложно, так как из-за отсутствия надежных диагностических критериев ПСД часто ошибочно диагностируется как диабет 1-го или 2-го типа [6,15]. Кроме того, до сих пор отсутствуют крупные исследования, оценивающие особенности клинической картины данного заболевания, поэтому сегодня судить о клиническом течении ПСД можно исходя из небольших серий наблюдений, а также путем анализа отдельных клинических случаев [9]. В связи с этим представляем клинический случай ПСД со множественными осложнениями у пациента с хроническим панкреатитом алкогольной этиологии.

Клинический случай. Пациент А. 56 лет, обратился в приёмное отделение ГБУЗ ОКБ 06.03.2023 с жалобами на сухость во рту, жажду (употребляет около 1,5 л жидкости в сутки), общую слабость, онемение пальцев рук и ног, зябкость кистей и стоп, боли в нижних конечностях в покое и при физической нагрузке, эпизодические повышения АД до 150/90 мм рт. ст., частые (до 2-3 раз в неделю) гипогликемические состояния (бессимптомные, симптоматику ощущает при сахаре в крови менее 2,5 ммоль/л). Госпитализирован в эндокринологическое отделение для обследования, коррекции инсулинотерапии и симптоматического лечения.

Из анамнеза: в 2011 году по результатам лабораторных исследований было зарегистрировано повышение венозной глюкозы натощак до 6,6 ммоль/л. Не обследовался, лечения не получал. С 2011 года в течение семи лет наблюдался по месту жительства у гастроэнтеролога по поводу хронического гастродуоденита и хронического алиментарного панкреатита с обострениями до двух раз в год на фоне злоупотребления алкоголем и погрешностей в питании. В период обострений получал терапию ИПП, спазмолитиками, ферментами.

В августе 2018 года был госпитализирован в хирургическое отделение ГБУЗ ОКБ с очередным обострением хронического панкреатита, которое сопровождалось выраженным болевым синдромом (боли опоясывающего характера в верхних отделах живота, усиливающиеся после приема пищи, не купируемые спазмолитиками) и симптомами внешне-секреторной недостаточности ПЖ (вздутие и урчание живота, периодическая тошнота).

По данным УЗИ выявлены диффузные изменения в ПЖ (эхогенность неравномерно повышена, структура диффузно-неоднородная, зернистая с мелкими участками уплотнения линейной формы) с инфильтративными изменениями по контуру железы и с наличием гетерогенно гипоехогенной зоны

(жидкостное образование). Обнаружены УЗ-признаки жирового гепатоза: диффузные изменения в паренхиме печени и гепатомегалия (длина правой доли 176 мм, толщина 142 мм; толщина левой доли 87мм).

КТ брюшной полости с контрастированием позволила выявить выраженные диффузные изменения ПЖ (паренхима диффузно-неоднородная за счет участков жировой плотности), участки панкреонекроза размерами до 55×30 мм, отек головки, тела и хвоста железы, отек парапанкреатической клетчатки. Обнаружены диффузные изменения печени по типу жирового гепатоза и признаки портальной гипертензии.

В ходе ЭГДС диагностирован поверхностный гастрит, эзофагит и дуоденогастральный рефлюкс, рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки, косвенные признаки холецисто-панкреатита (на слизистой постбульбарных отделов единичные лимфангиоэктазии).

По результатам клинического анализа крови: лейкоцитоз ($10,6 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения ($62 \times 10^9/\text{л}$), ускорение СОЭ (31 мм/ч). Биохимическое исследование крови: альфа-амилаза 390 МЕ (норма до 100 МЕ), повышение венозной глюкозы натощак (15,3 ммоль/л). Зафиксированы следующие суточные колебания капиллярной глюкозы: 8:00 – 14,2 ммоль/л, 12:00 – 15,3 ммоль/л, 16:00 – 9,4 ммоль/л, 20:00 – 9,2 ммоль/л. Проведена консультация эндокринолога, установлен предварительный диагноз: «панкреатогенный сахарный диабет». Индуцирована инсулинотерапия: «Ринсулин НПХ»: в 8:00 – 8 ЕД, в 22:00 – 6 ЕД. «Ринсулин Р»: за 30 мин до завтрака, обеда и ужина – 4 ЕД.

После купирования обострения хронического панкреатита пациент был переведен в эндокринологическое отделение для обследования, коррекции инсулинотерапии и обучения. С целью дифференциальной диагностики произведено лабораторное исследование крови на уровень инсулина (0,4 мкМЕ/мл при норме 2,6-25 мкМЕ/мл), С-пептида (0,35 нг/мл при норме 1,1-4,4 нг/мл), а также на антитела к бета-клеткам ПЖ (не выявлены). На основании полученных результатов и данных анамнеза был подтвержден диагноз панкреатогенного сахарного диабета.

В дальнейшем пациент неоднократно проходил стационарное лечение в эндокринологическом отделении ГБУЗ ОКБ. Последняя госпитализация состоялась в июне 2021 года, установлен характер осложнений: диабетическая периферическая полинейропатия, сенсомоторная форма, стадия клинических проявлений. Хроническая ишемия сосудов головного мозга с умеренно выраженными статико-ординационными и когнитивно-мнестическими нарушениями. Нестенозирующий атеросклероз сосудов брахиоцефальных артерий. Диабетическая нефропатия А С2А2 (СКФ 73 ммоль/мин). Назначена инсулинотерапия по схеме: «Тресибя» 20 ЕД в 22:00, «Аспарт» за 15 мин. до завтрака 10 ЕД, за 15 мин. до обеда 8 ЕД, за 15 мин. до ужина 8 ЕД.

Настоящее ухудшение в течение 2-х месяцев: усилились боли в ногах, общая слабость, участились дневные и ночные гипогликемические состояния (до 2,5 ммоль/л и менее), сменяющиеся гипергликемией до 15 ммоль/л.

При общем осмотре: состояние больного удовлетворительное, ИМТ – 17,6 кг/м², пульс – 80 ударов в минуту, ЧДД – 16 в минуту, АД – 120/80 мм рт. ст.

При поступлении получены следующие результаты лабораторных исследований: биохимический анализ крови – гиперлипидемия (общий холестерин 7,04 ммоль/л, ЛПНП 5,51 ммоль/л), общий анализ мочи – гиперстенурия (удельный вес 1033 г/см³), глюкозурия (сахар 0,1%), кетонурия (ацетон слабоположительно).

Гликозилированный гемоглобин (Hb1c) – 8%, 63,9 ммоль/л (соответствует высокому риску осложнения). Среднесуточный уровень глюкозы плазмы крови – 10,16 ммоль/л (норма до 7 ммоль/л).

В первый день стационарного лечения были зарегистрированы следующие суточные колебания гликемии: 8:00 – 10,5 ммоль/л, 12:00 – 10,0 ммоль/л, 16:00 – 9,1 ммоль/л, 20:00 – 9,2 ммоль/л.

В ходе осмотра офтальмологом и неврологом установлены осложнения: непролиферативная диабетическая ретинопатия обоих глаз. Диабетическая периферическая полинейропатия, сенсомоторная форма, критическая стадия. Хроническая ишемия сосудов головного мозга с умеренно выраженными стато-координационными и когнитивно-мнестическими нарушениями. Автономная нейропатия, нарушение распознавания гипогликемии.

Осмотрен эндокринологом, рекомендована диета: дробное питание с исключением быстроусвояемых углеводов (сахара, меда, варенья, винограда, бананов, сухофруктов, продуктов на фруктозе, фруктовых соков) и обязательным употреблением медленноусвояемых углеводов в количестве 4 ХЕ, с использованием перекусов 1 ХЕ через 2 часа после основных приемов пищи. Употребление быстроусвояемых углеводов допускается только в случае развития гипогликемии одномоментно, не более 2 ХЕ, с контролем уровня глюкозы крови через 10 мин. Назначен обязательный контроль сахара крови натощак (целевое значение до 7,0 ммоль/л), через 2 часа после еды и перед сном (целевое значение 9,0 ммоль/л). Скорректирована инсулинотерапия: «Туджео» 20 ЕД п/к в 22:00, «Апидра» за 15 мин. до завтрака 10 ЕД п/к, за 15 мин. до обеда 8 ЕД п/к, за 15 мин. до ужина 8 ЕД п/к. Назначена антигипертензивная терапия (бисопролол 5 мг 1 раз в день после завтрака, лизиноприл 5 мг 1 раз в день после ужина), антиоксидантная терапия (мексидол 5 мл в/в струйно 1 раз в день N7, тиоктовая кислота 600 мг на 250 мл 0,9% натрия хлорид в/в капельно 1 раз в день N8), гиполлипидемическая терапия (аторвастатин 20 мг вечером), витаминотерапия (В₁, В₁₂ по 1 мл в/м N7).

На фоне проводимого лечения наблюдается улучшение: показатели гликемии соответствуют целевым, уменьшилась выраженность жалоб. Результаты лабораторных исследований при выписке: биохимический анализ крови – гиперлипидемия (общий

холестерин 6,9 ммоль/л, ЛПНП 5,2), общий анализ мочи – без патологии. Суточные колебания гликемии: 8:00 – 6,2 ммоль/л, 12:00 – 9,0 ммоль/л, 16:00 – 8,1 ммоль/л, 20:00 – 7,9 ммоль/л.

Выписан на 10-й день стационарного лечения под динамическое наблюдение эндокринолога, невролога и окулиста по месту жительства. Рекомендовано продолжать соблюдение диеты, полный отказ от алкоголя, контроль капиллярной глюкозы натощак (целевое значение до 7,0 ммоль/л), через 2 часа после еды и перед сном (целевое значение 9,0 ммоль/л). Контроль гликозилированного гемоглобина 1 раз в 3 месяца (целевой уровень менее 7%). Контроль суточной протеинурии и микроальбуминурии 1 раз в 6 месяцев. Инсулинотерапия: «Делюдек» 20 ЕД в 22.00 (+1-2 ЕД инсулина в течение 5 дней при повышении глюкозы крови натощак более 7 ммоль/л), «Аспарт» за 15 мин до завтрака 8-10 ЕД (2 ЕД на 1 ХЕ), до обеда 8 ЕД (1,5 ЕД на 1 ХЕ), до ужина 9 ЕД (1,5 ЕД на 1 ХЕ). Рекомендовано ограничение животных жиров в пище и прием статинов: аторвастатин 20 мг вечером под контролем уровня АСТ, АЛТ, КФК, холестерина и его фракций 1 раз в 2 месяца, а затем 1 раз в 3 месяца с коррекцией дозы. Ежедневный контроль АД, ЧСС, постоянный прием лизиноприла (5 мг вечером), бисопролола (5 мг утром). Назначен прием микрогранулированных полиферментных препаратов (панкреатин) по 10 000 ЕД 3 раза в день во время еды в течение 2-х недель 3-4 раза в год, прием эссенциальных фосфолипидов с глицирризиновой кислотой (фосфоглив) по 1 капсуле 3 раза в день в течение 1 месяца, по 2-3 курса в год. Препараты тиоктовой кислоты 600 мг на 200 мл 0,9% натрия хлорид в/в капельно 1 раз в день в течение 10 дней с последующим приемом таблетированной формы препарата по 300 мг 2 раза в день в течение 1-2 месяцев, по 2 курса в год. Витамины В₁ и В₁₂ по 1 мл в/м в течение 10 дней, по 2 курса в год.

Обсуждение

В представленном клиническом случае манифестация хронического панкреатита началась с нарушения не только экзокринной, но и эндокринной функции ПЖ, о чем свидетельствует выявленное в 2011 году нарушение толерантности к глюкозе в виде эпизодического повышения гликемии натощак [19]. Из-за несоблюдения рекомендованной диеты и злоупотребления алкоголем у больного на протяжении семи лет наблюдались частые обострения хронического панкреатита с выраженным болевым синдромом и признаками экзокринной недостаточности ПЖ (метеоризм, тошнота, прогрессирующее снижение массы тела) [2]. Регулярное воспалительное и некротическое поражение островковых и ацинарных клеток с последующей их атрофией и фиброзом привело к формированию у больного устойчивого нарушения углеводного обмена в виде ПСД. Подтвердить данную этиологию СД позволила дифференциальная диагностика: у пациента не выявлены антитела к бета-клеткам ПЖ, что исключает диагноз СД 1 типа, при этом дефицит массы тела и значит-

ельное снижение уровня инсулина и С-пептида в крови не характерно для СД 2 типа [6,8,9,14]. Низкие значения С-пептида и инсулина при ПСД объясняются инсулиновой недостаточностью вследствие воспалительного повреждения островковой ткани. С-пептид – это полипептид, который в бета-клетках ПЖ отщепляется от проинсулина, а затем вместе с образовавшимся инсулином попадает в кровоток. С-пептид вырабатывается ПЖ в эквивалентных количествах эндогенному инсулину, но дольше сохраняется в крови, поэтому является более стабильным показателем функции бета-клеток [19].

Из-за инсулиновой и глюкагоновой недостаточности в клинической картине пациента наблюдаются значительные колебания уровня сахара в крови: эпизоды гипергликемии сменялись ночными и дневными эпизодами тяжелой гипогликемии. Такое лабильное течение ПСД создаёт необходимость ежедневного самоконтроля гликемии (4 раза в день) с коррекцией доз инсулина в течение дня, что существенно ограничивает повседневную жизнедеятельность и снижает качество жизни пациента.

Повышенный уровень холестерина в крови, атеросклероз брахиоцефальных артерий и жировой гепатоз печени свидетельствуют о наличии у больного длительного нарушения липидного обмена [5]. Частые перепады гликемии вкупе с сопутствующей дислипидемией, гипертонической болезнью и злоупотреблением алкоголем способствовали быстрому (в течение 3-х лет) развитию множества поздних осложнений СД, таких как диабетическая периферическая полинейропатия (сенсомоторная форма), хроническая ишемия сосудов головного мозга, диабетическая нефропатия, непролиферативная диабетическая ретинопатия обоих глаз [11,13]. Рекуррентные гипогликемические состояния явились причиной развития у пациента такого опасного осложнения, как автономная нейропатия с нарушением распознавания гликемии. Частые гипогликемии нарушили нейрогуморальный ответ на низкий уровень сахара в крови, что привело к неадекватной адаптации головного мозга к низкому содержанию глюкозы. В результате гипогликемия не сопровождается характерной симптоматикой и часто остается незамеченной больным, что становится серьезным препятствием в управлении СД, повышает риск острых гипогликемических осложнений вплоть до летального исхода [10, 7].

С каждым новым обострением хронического панкреатита течение ПСД становилось неконтролируемым, что приводило к частым госпитализациям в эндокринологическое отделение, обуславливало необходимость в увеличении доз инсулина, а также способствовало прогрессирующему течению сахарного диабета с быстрым развитием осложнений. В связи с этим лечение ПСД не имеет смысла без профилактики обострений хронического панкреатита, которая включает в себя регулярный (2 раза в год) прием полиферментных препаратов (панкреатин по 10 000 ЕД 3 раза в день во время еды в течение 2 месяцев), прием спазмолитиков (мебевеин 200 г 2

раза в день за 30 минут до еды в течение 3 недель), антисекреторную терапию (омепразол по 20 мг 2 раза в день за 30 минут до еды в течение 3 недель), а также соблюдение диеты: дробное питание небольшими порциями 5-6 раз в день с исключением алкоголя, жареного, копченого, пряностей, мясных консервов, тугоплавких жиров (жирных сортов мяса и рыбы, жирных сыров, маргарина, колбасных изделий), быстроусваиваемых углеводов (кондитерские изделия, шоколад) [2, 4].

Заключение

В представленном клиническом случае можно выделить следующие особенности клинической картины панкреатогенного сахарного диабета.

1) Дебют заболевания на фоне обострения алкогольного хронического панкреатита.

2) Сочетание с клинической картиной экзокринной недостаточностью ПЖ (симптомы мальабсорбции и мальдисгестии, нарушение липидного обмена, прогрессирующее снижение массы тела).

3) Лабильное течение с выраженными колебаниями гликемии и частыми гипогликемическими состояниями.

4) Тесная взаимосвязь эффективности инсулинотерапии с профилактикой обострений хронического панкреатита.

Таким образом, ПСД имеет ряд особенностей клинического течения и требует особого подхода в лечении с совместным ведением эндокринолога и гастроэнтеролога. В связи с этим можно утверждать о важности дифференциальной диагностики ПСД с СД 1 и 2 типов в клинической практике терапевта.

Литература

1. Аметов А. С., Пашкова Е. Ю., Амикишиева К. А., Гаджиев В. Р. Сахарный диабет в исходе хронического панкреатита: особенности течения и терапии // Доктор. Ру. 2023. Т. 22, № 4. С. 59-63.
2. Балабина Н. М. Хронический панкреатит: диагностика, лечение и профилактика в амбулаторных условиях: учебное пособие. Иркутск: ИГМУ, 2016. 91с.
3. Баранов С. А., Нечаев В. М. Поджелудочная железа как единый функционально взаимосвязанный орган // Медицинский совет. 2017. № 11. С. 148-151.
4. Батрак Г. А. Панкреатогенный сахарный диабет: особенности развития, клинического течения, диагностики и лечения // Клинический разбор в общей медицине. 2023. Т. 4, № 4. С. 37-41.
5. Ежов М. В., Кухарчук В. В., Сергиенко И. В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023 // Российский кардиологический журнал. 2023. Т. 28, № 5. С. 250-297
6. Ибрагимов В. М.-Э. Молекулярные диагностические профили мочи для выявления стадий хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Вестник ДГМА. 2018. № 3 (28). С. 40-44.
7. Климонтов В. В. Нарушение распознавания гипогликемии при сахарном диабете: эпидемиология, механизмы развития, терапевтические подходы // Сахарный диабет. 2018. Т. 21, № 6. С. 513-523.
8. Сахарный диабет 1 типа у взрослых. Клинические рекомендации РФ 2020-2022 (Россия). URL:

- https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/286_2 (дата обращения: 16.11.2024).
9. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации РФ 2020-2022 (Россия). URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290_2 (дата обращения: 16.11.2024).
 10. Сафаров С. Ю., Алиев М. А., Алиев М. А., Магомедов М. С., Сулейманов Ш. А., Султанова Р. С. Внедрение инновационных методов в комплексном лечении синдрома диабетической стопы // Вестник ДГМА. 2018. № 1 (26). С. 35-40.
 11. Тарасова Ж. С., Бордин Д. С., Килейников Д. В., Кучерявый Ю. А. Панкреатогенный сахарный диабет: взгляд эндокринолога и гастроэнтеролога // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16, № 15. С. 92-100.
 12. Хронический панкреатит. Клинические рекомендации РФ 2020-2022 (Россия). URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/273_4?ysclid=m2uyd2sbbb442623428 (дата обращения: 16.11.2024).
 13. Хидирова Н. Х., Амиркулова Г. М. Гипертоническая болезнь при сахарном диабете // EJMNS. 2024. Т. 4, № 3. С. 86-88.
 14. Чиликина Н. С., Маммаев С. Н., Хасаев А. Ш. Опыт комплексного приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении стабильной стенокардии у больных сахарным диабетом 2 типа // Вестник ДГМА 2018. № 1 (26). С. 17-20.
 15. ADA. Understanding A1C: diagnosis. URL: www.diabetes.org/a1c/diagnosis. (дата обращения: 16.11.2024).
 16. Andersen D. K., Korc M., Petersen G. M. et al. Diabetes, pancreatogenic diabetes, and pancreatic cancer // Diabetes. 2017. V. 66 (5). P. 1103-1110.
 17. Makuc J. Management of pancreatogenic diabetes: challenges and solutions // Diabetes Metab. Syndr. Obes. 2016. V. 9. P. 311-315.
 18. Valdez-Hernández P., Pérez-Díaz I., Soriano-Rios A., Gómez-Islas V., García-Fong K. et al. Pancreatogenic Diabetes, 2 Onset Forms and Lack of Metabolic Syndrome Components Differentiate It From Type 2 Diabetes // Pancreas. 2021. V. 50 (10). P. 1376-1381.
 19. Vonderau Jennifer Shurney, Desai Chirag S. Type 3 c: Understanding pancreatogenic diabetes // JAAPA. 2022. V. 35 (11). P. 20-24.
 5. Yezhov M. V., Kukharchuk V. V., Sergiyenko I. V i dr. Narusheniya lipidnogo obmena. Klinicheskiye rekomendatsii 2023 [Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023] // Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal. 2023. T. 28, № 5. S. 250-297.
 6. Ibragimov V. M.-E. Molekulyarnyye diagnosticheskiye profily mochi dlya vyyavleniya stadiy khronicheskoy bolezni pochek u patsiyentov s sakharnym diabetom 2 tipa [Molecular diagnostic profiles of urine for staging of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes] // Vestnik DGMA. 2018. № 3 (28). S. 40-44.
 7. Klimontov V. V. Narusheniye raspoznavaniya gipoglikemii pri sakharnom diabete: epidemiologiya, mekhanizmy razvitiya, terapevticheskiye podkhody [Impaired recognition of hypoglycemia in diabetes mellitus: epidemiology, mechanisms of development, therapeutic approaches] // Sakharnyy diabet. 2018. T. 21, № 6. S. 513-523.
 8. Sakharnyy diabet 1 tipa u vzroslykh. Klinicheskiye rekomendatsii RF 2020-2022 (Rossiya) [Type 1 diabetes mellitus in adults. Clinical guidelines of the Russian Federation 2020-2022 (Russia)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/286_2 (data obrashcheniya: 16.11.2024).
 9. Sakharnyy diabet 2 tipa u vzroslykh. Klinicheskiye rekomendatsii RF 2020-2022 (Rossiya) [Type 2 diabetes mellitus in adults. Clinical guidelines of the Russian Federation 2020-2022 (Russia)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290_2 (data obrashcheniya: 16.11.2024).
 10. Safarov S. Yu., Aliev M. A., Aliev M. A., Magomedov M. S., Suleimanov Sh. A., Sultanova R. S. Vnedrenie innovatsionnykh metodov v kompleksnom lechenii sindroma diabeticheskoi stopy [Implementation of innovative methods in the complex treatment of diabetic foot syndrome] // Vestnik DGMA. 2018. № 1 (26). S. 35-40.
 11. Tarasova Zh. S., Bordin D. S., Kileynikov D. V., Kucheryayev Yu. A. Pankreatogennyy sakharnyy diabet: vzglyad endokrinologa i gastroenterologa [Pancreatogenic diabetes mellitus: the view of an endocrinologist and gastroenterologist] // Effektivnaya farmakoterapiya. 2020. T. 16, № 15. S. 92-100.
 12. Khronicheskyy pankreatit. Klinicheskiye rekomendatsii RF 2020-2022 (Rossiya) [Chronic pancreatitis. Clinical guidelines of the Russian Federation 2020-2022 (Russia)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/273_4?ysclid=m2uyd2sbbb442623428 (data obrashcheniya: 16.11.2024).
 13. Khidirova N., Amirkulova G. M. Gipertonicheskaya bolezni pri sakharnom diabete [Hypertension in diabetes mellitus] // EJMNS. 2024. T. 4, № 3. S. 86-88.
 14. Chilikina N.S., Mammayev S.N., Khasaev A. Sh. Opyt kompleksnogo priyema ingibitorov angiotenzinprevrashchayushchego fermenta v lechenii stabil'noy stenokardii u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa [Experience of complex administration of angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of stable angina pectoris in patients with type 2 diabetes] // Vestnik DGMA 2018. № 1 (26). S. 17-20
 15. ADA. Understanding A1C: diagnosis. URL: www.diabetes.org/a1c/diagnosis. (date of access: 11.16.2024).
 16. Andersen D. K., Korc M., Petersen G. M. et al. Diabetes, pancreatogenic diabetes, and pancreatic cancer // Diabetes. 2017. V. 66 (5). P. 1103-1110.
 17. Makuc J. Management of pancreatogenic diabetes: challenges and solutions // Diabetes Metab Syndr. 2016. V. 9. P. 311-315.
 18. Valdez-Hernández P, Pérez-Díaz I, Soriano-Rios A, Gómez-Islas V, García-Fong K. Pancreatogenic Diabetes,

References

1. Ametov A. S., Pashkova Ye. Yu., Amikishiyeva K. A., Gadzhiyev V. R. Sakharnyy diabet v iskhode khronicheskogo pankreatita: osobennosti techeniya i terapii [Diabetes mellitus in the outcome of chronic pancreatitis: features of the course and therapy] // Doktor. Ru. 2023. T. 22, № 4. S. 59-63.
2. Balabina N. M. Khronicheskyy pankreatit: diagnostika, lecheniye i profilaktika v ambulatornykh usloviyakh: uchebnoye posobiye [Chronic pancreatitis: diagnostics, treatment and prevention in outpatient settings: a tutorial]. Irkutsk: IGMU, 2016. 91s.
3. Baranov S. A., Nechayev V. M. Podzheludochnaya zheleza kak yedinyy funktsional'no vzaimosvyazanny organ [The pancreas as a single functionally interconnected organ] // Meditsinskiy sovet. 2017. № 11. С. 148-151
4. Batrak G. A. Pankreatogennyy sakharnyy diabet: osobennosti razvitiya, klinicheskogo techeniya, diagnostiki i lecheniya [Pancreatogenic diabetes mellitus: features of development, clinical course, diagnosis and treatment] // Klinicheskiy razbor v obshchey meditsine. 2023. T. 4, № 4. S. 37-41.

2 Onset Forms and Lack of Metabolic Syndrome Components Differentiate It From Type 2 Diabetes // Pancreas. 2021. V. 50 (10). P. 1376-1381.

19. Vonderau, Jennifer Shurney MMS, PA-C; Desai, Chirag S. MD, FACS. Type 3 c: Understanding pancreatogenic diabetes // JAAPA. 2022. V. 35 (11). P. 20-24.

Сведения о соавторах:

Алимова Светлана Христофоровна – студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» МЗ РФ.

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

E-mail: svetlana.alimova@mail.ru.

Тел.: +7 915 011 8792.

Полникова Дарья Романовна – студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» МЗ РФ.

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

E-mail: polnikova.dasha.01@mail.ru.

Тел.: +7 904 351 3236.

УДК 616.832-008.6-053.2-07

Случай 5q-ассоциированной спинальной мышечной атрофии у новорожденного ребенка**Э.М. Муспахова¹, Л.У. Улукханова¹, З.Т. Алиева²**¹ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Махачкала;²ГБУ РД «Детская республиканская клиническая больница им. Н.М. Кураева» МЗ РД, Махачкала**Резюме**

Спинальные мышечные атрофии (СМА) – группа наследственных аутосомно-рецессивных заболеваний, характеризующихся дефектом в гене SMN1, который картирован в локусе 5q12.2-q13 5-й хромосомы. Различные типы СМА выделяют по степени тяжести и возраста начала первых симптомов. В большинстве случаев заболевание заканчивается инвалидностью либо летальностью. Существуют специальные современные терапевтические схемы, которые предотвращают последствия дефекта при использовании их в раннем возрасте. В статье представлен клинический случай заболевания, выявленный у новорожденного ребенка.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия, новорожденный, ослабленное дыхание, ДНК-диагностика, дегенерация мотонейронов.

A case of 5q-associated spinal muscular atrophy in a newborn child**E.M. Muspakhova¹, L.U. Ulukhanova¹, Z.T. Alieva²**¹FSBEI HE «Dagestan State Medical University» MH RF, Makhachkala;²SBI MH RD «Children's Republican Clinical Hospital by N.M. Kuraev» MH RD, Makhachkala**Summary**

Spinal muscular atrophies (SMA) are a group of hereditary autosomal recessive diseases characterized by a defect in the SMN1 gene, which is mapped to the locus 5q12.2-q13 of the 5th chromosome. Different types of SMA are distinguished by the severity and age of onset of the first symptoms. In most cases, the disease ends in disability or death. There are special modern therapeutic regimens that prevent the consequences of the defect when used at an early age. The article presents a clinical case of the disease detected in a newborn child.

Key words: spinal muscular atrophy, newborn, weakened breathing, DNA diagnostics, motor neuron degeneration.

Спинальные мышечные атрофии (СМА) – группа наследственных аутосомно-рецессивных заболеваний, характеризующихся дефектом в гене SMN1, который картирован в локусе 5q12.2-q13 5-й хромосомы. Основные проявления заболевания связаны с дегенерацией мотонейронов спинного мозга и ствола головного мозга.

Важной вехой современной медицины являются молекулярно-генетические методы диагностики, которые приобретают все большую популярность. Исследования в этом направлении совершенствуются, открывая новые возможности в диагностике, лечении и выработке профилактических мероприятий различных заболеваний, передающихся наследственным путем.

Согласно данным ООН, детская смертность в мире постепенно снижается. Такая тенденция установилась благодаря улучшению доступности медицинской помощи и инновациям в диагностике и лечении. Существует большое количество наследственных заболеваний, которые приводят к инвалидизации и заканчиваются летальным исходом в детском возрасте.

Для корреспонденции:

Муспахова Эльвира Муспаховна – кандидат медицинских наук? ассистент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом детских инфекций ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

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

E-mail: muspakhova@mail.ru.

Тел.: +7 928 547 2160.

Статья поступила 03.09.2024 г., принята к печати 26.05.2025 г.

Одной из наиболее частых причин младенческой смертности от генетической патологии является СМА. Условно выделяют 5 типов, которые различаются в зависимости от тяжести симптомов и возраста начала заболевания. Наиболее тяжёлой является СМА 0 типа (эмбриональная форма), при которой плод погибает внутриутробно или вскоре после рождения. Заболевание встречается с частотой 1 на 40-60 тыс новорожденных. При СМА I типа первые симптомы появляются до 6-месячного возраста, пациенты живут примерно до 2-х лет. У детей со СМА III типа дебют заболевания 6-18 месяцев [4, 5]. Они способны передвигаться с поддержкой и доживают до 25-40 лет. Самая легкая форма СМА IV типа встречается редко. Симптомы заболевания проявляются после 20 лет, а на продолжительность жизни это не влияет [3, 9].

Факторы риска СМА могут быть как генетической, так и экзогенной природы. Они напрямую влияют на возраст дебюта, развитие клинической картины, тяжесть течения заболевания. Основным немодифицирующим фактором риска СМА является число копий гена SMN2, которые могут варьировать от 1 до 6 [1]. Определение числа копий генов SMN проводится методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и анализа полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (ПДРФ). Однако на практике выявляются существенные недостатки данных методов исследования, так как они затрудняют выявление случаев гетерозиготного носительства [2].

Лечение СМА является симптоматическим и направлено на восполнение белка SMN. В последние годы разработаны препараты, которые являются аналогами SMN. Применение данных методик

не имеет лечебного эффекта, но они предотвращают развитие таких осложнений, как мышечные атрофии, дыхательная недостаточность, тем самым способствуя удлинению продолжительности жизни и социализации пациента.

Белок SMN играет ведущую роль в нервно-мышечной передаче между двигательным нейроном и мышечным волокном. Дефект этого белка приводит к двигательным нарушениям, атрофии мышц и летальному исходу. Некоторые исследования показали, что для достижения лучшего эффекта лечение должно применяться в раннем детском возрасте [6].

Приводим клинический случай. Пациент С., новорожденный мальчик, поступил в грудное отделение Детской республиканской клинической больницы (ДРКБ) с диагнозом СМА.

Жалобы на мышечную слабость, синюшность кожных покровов, слабый крик, ослабленное дыхание.

Анамнез заболевания. Ребенок болеет с рождения. Ранее консультирован генетиком, неврологом, пульмонологом. В последние дни малыш стал вялым, появилась одышка, в связи с чем был госпитализирован.

Из анамнеза жизни известно, что наследственностьотягощена. Ребёнок от 6-й беременности и родов. 1-я беременность – мальчик здоров, 8 лет; 2-я беременность – девочка с клиническими проявлениями СМА, не обследована и умерла в 8 месяцев; 3-я беременность – мальчик здоров, 6 лет; 4-я беременность – девочка с клиническими проявлениями СМА, подтвердили в возрасте 6 месяцев и умерла в возрасте 1 год 1 месяц; 5-я беременность – девочка здоровая, 1 год 8 месяцев.

Беременность протекала с токсикозами в первом триместре. Родился на сроке 41 недели после стимуляции, роды самостоятельные, в головном предлежании. Закричал после стимуляции, крик громкий. Имелось двукратное обвитие пуповины вокруг шеи, при рождении был общий цианоз. По шкале Апгар оценён 6/7 баллов. Сразу перевели в палату интенсивной терапии. Вес при рождении 3950, рост 56 см. К груди приложен на 6-е сутки, сосал активно, до этого находился в палате интенсивной терапии. Дышал самостоятельно.

В дальнейшем перевели в отделение патологии новорожденных (ОПН), где находился с диагнозом «Перинатальное гипоксическое ишемическое поражение ЦНС 2 степени, синдром двигательных нарушений. Синдром угнетения, парез Дюшена-Эрба». С 28.05.2024г. по 07.06.2024г. в период нахождения в ОПН мать стала замечать, что ребёнок стал вяло сосать бутылочку. Крик становился тихим, дыхание неровным и ослабленным, движения менее активными.

После выписки обратились в медико-генетический центр Республики Дагестан, где было проведено исследование на СМА 07.06.2024 г. Результат от 14.06.2024 г.: «заключение: проведён анализ числа копий генов SMN методом MLPA для ново-

рожденного 82 1024210742. В результате исследования зарегистрировано n=0 копий экзонов 7-8 гена SMN1, n=2 копии экзонов 7-8 гена SMN2. Таким образом, у новорожденного 82 1024210742 выявлена делеция экзонов 7-8 гена SMN1 в гомозиготном состоянии. Результат расширенного неонатального скрининга референсным методом подтверждён».

По результатам исследования было получено заключение генетика: СМА 1-2 тип. Наследственностьотягощена: старшие дети в семье (девочки) с СМА. Брак родителей не родственник, но оба из одного района (Цумадинский). Расстояние между селами родителей около 50 км.

Неврологический статус: окружность головы – 37,5 см, окружность груди – 32,5 см. Сознание ясное. Менингеальных знаков и общемозговой симптоматики нет. Черепные нервы: глазные щели и зрачки D=S, объём движений глазных яблок не ограничен, нистагма нет, взгляд фиксирует. Лицо симметричное при плаче и в покое. Глотание и фонация ослаблены. Язык располагается по средней линии.

Двигательная система: объём произвольных движений резко ограничен, сила мышц в конечностях снижена, глубокие рефлекссы не вызываются, D=S, тонус мышц в конечностях резко снижен по гипотоническому типу, брюшные рефлекссы не вызываются, патологические кистевые и стопные рефлекссы слабо положительные.

Заключение генетика: «В рамках подтверждающей диагностики проведена ДНК-диагностика в медико-генетическом центре им. Академика Н.П. Бочкова. Проведён анализ крови на антитела к AV9: от 17.06.2024г 1:12,5 NEG.

Взят на диспансерный учет в МГЦ ГБУ РД «РПЦ им. Омарова С-М.А.».

Диагноз: Спинальная мышечная амиотрофия (СМА), 1-2 типа».

Рекомендовано:

1. Диспансерный учёт, наблюдение и лечение в Республиканском центре охраны нервно-психического здоровья детей и подростков (РЦОНПЗД и П).

2. Патогенетическая терапия: препараты выбора (золигенсма, нусинерсен, эврисди).

3. Наблюдение профильных специалистов по месту жительства (педиатра, невролога)

4. Обследование старших детей на предмет исключения делеции в гене SMN1.

Результаты обследования. Эхокардиография: врожденный порок сердца – дефект межжелудочковой перегородки – 1,2 мм (мышечный). Полости сердца не расширены, перикард в норме. Систолическая функция левого желудочка удовлетворительная, ФВ 72%. Регургитация на МК 1+, ТК 1+. ООП р - 3 мм.

Рентгенография грудной клетки: грудная клетка деформирована. Слева в средне-медиальной зоне и справа в наддиафрагмальной области определяются понижения пневматизации лёгочной ткани. Бронхо-сосудистый рисунок выражен в медиальных зонах, деформирован. Сердечная тень – талия сгла-

жена. Реберно-диафрагмальные синусы свободные. Купол диафрагмы с четкими, ровными контурами.

Общий анализ крови: лейкоциты – $14,6 \times 10^9/\text{л}$; лимфоциты – 7,3; моноциты – 1,32; базофилы – 0,11; нейтрофилы – 39,4%; лимфоциты – 50,0%; моноциты – 9%; эозинофилы – 0,9%; базофилы – 0,7%; гемоглобин – 165 г/л; гематокрит – 47,7%; тромбоциты $1\,577 \times 10^9/\text{л}$ г/л.

Общий анализ кала, мочи, биохимический анализ крови без патологии.

УЗИ-исследования мозга, печени, почек, селезенки без особенностей.

Получил лечение: цефопиразон-сульбактам, 10% глюкоза с витамином С, ингаляции с пульмикортом, санация верхних дыхательных путей, перидическая подача кислорода, пантогам, верошпирон.

На момент выписки состояние ребенка без динамики и остается тяжелым, что обусловлено основным заболеванием и нарастающей дыхательной недостаточностью. В результате обследования и наблюдения пациенту присвоен паллиативный статус. Для дальнейшего лечения ребенок переводится в паллиативное отделение.

Заключение

Хромосомные aberrации являются причинами тяжелых патологий, ранней смертности и потери беременности. СМА является тяжелым наследственным нервно-мышечным заболеванием, которое приводит к инвалидизации и смертности. С появлением терапии имеет значение не только скрининг новорожденных, но и популяционный скрининг. В результате таких мер возможно снижение частоты рождения детей с данной патологией и раннее начало лечебных мероприятий. Дагестан является регионом со своими устоявшимися вековыми традициями и обычаями. В связи с этим эффективными мерами, направленными на снижение наследственной патологии, являются пропаганда грамотности и активности, по снижению количества близкородственных браков. Частые осложнения у пациентов с установленным диагнозом СМА наблюдаются со стороны дыхательной, костно-мышечной и двигательной систем. Соответственно необходимо регулярно оценивать дыхательные функции, двигательную активность, состояние костно-мышечной системы, используя специально разработанные шкалы.

В России в настоящее время зарегистрировано три препарата для терапии спинальной мышечной амиотрофии: нусинерсен, онасемноген и риздиплам, но они не способны восстановить уже разрушенные мотонейроны. Соответственно, их применение обосновано только в начале заболевания до массового разрушения мотонейронов [3]. Имеет значение ранняя диагностика и постановка диагноза, информирование врачей-педиатров и неврологов.

Литература

1. Ахьямова М. А., Шагина О. А., Поляков А. В. Факторы, модифицирующие течение спинальной мышечной атрофии 5q // Нервно-мышечные болезни. 2023. № 13 (4). С. 62–73.
2. Забненкова В. В., Дадали Е. Л., Поляков А. В. Проксимальная спинальная мышечная атрофия типов I–IV: особенности молекулярно-генетической диагностики // Нервно-мышечные болезни. 2013. № 3. С. 27–31.
3. Маретина М. А., Киселев А. В., Ильина А. В., Егорова А. А., Глотов А. С., Беспалова О. Н., Баранов В. С., Коган И. Ю. Современные тенденции в диагностике, скрининге и лечении спинальной мышечной атрофии // Вестник РАМН. 2022. № 2. С. 87 – 96.
4. Шаймурзин М. Р. Возможности оказания специализированной помощи детям со спинальными амиотрофиями 2 типа в контексте коррекции функциональных нарушений мышечного аппарата // Вестник ДГМА. 2020. № 2 (35). С. 5–9.
5. Шаймурзин М. Р. Сравнительная оценка результатов мануального тестирования мышц у пациентов со спинальными мышечными атрофиями II и III типа // Вестник ДГМА. 2020. № 1 (34). С. 20–23.
6. Aslesh T., Yokota T. Restoring SMN Expression: An Overview of the Therapeutic Developments for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy // Cells. 2022. V. 26, N 11 (3). P. 417.
7. Day J. W., Howell K., Place A., Long K., Rossello J., Kertesz N., Nomikos G. Advances and limitations for the treatment of spinal muscular atrophy // BMC Pediatr. 2022. V. 22 (1). P. 632.
8. Li Y., Zeng H., Wei Y., Ma X., He Z. An Overview of the Therapeutic Strategies for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy // Hum Gene Ther. 2023. V. 34 (5–6). P. 180–191.
9. Maretina M. A., Zheleznyakova G. Y., Lanko K. M., Egorova A. A., Baranov V. S., Kiselev A. V. Molecular Factors Involved in Spinal Muscular Atrophy Pathways as Possible Disease-modifying Candidates // Curr. Genomics. 2018. V. 19 (5). P. 339–355.

References

1. Akhkyamova M. A., Shchagina O. A., Polyakov A. V. Faktory, modifitsiruyushchiye techeniye spinal'noy myshechnoy atrofii 5q [Factors modifying the course of spinal muscular atrophy 5q] // Nervno-myshechnyye bolezni. 2023. № 13 (4). S. 62–73.
2. Zabnenkova V. V., Dadali Ye. L., Polyakov A. V. Proksimal'naya spinal'naya myshechnaya atrofiya tipov I–IV: osobennosti molekulyarno-geneticheskoy diagnostiki [Proximal spinal muscular atrophy types I–IV: features of molecular genetic diagnostics] // Nervno-myshechnyye bolezni. 2013. № 3. S. 27–31.
3. Maretina M. A., Kiselev A. V., Il'ina A. V., Yegorova A. A., Glotov A. S., Bespalova O. N., Baranov V. S., Kogan I. Yu. Sovremennyye tendentsii v diagnostike, skringinge i lechenii spinal'noy myshechnoy atrofii [Modern trends in diagnostics, screening and treatment of spinal muscular atrophy] // Vestnik RAMN. 2022. № 2. S. 87 – 96.
4. Shaymurzin M. R. Vozmozhnosti okazaniya spetsializirovannoy pomoshchi detyam so spinal'nymi amiotrofiyami 2 tipa v kontekste korrektsii funktsional'nykh narusheniy myshechnogo apparata [Possibilities of Providing Specialized Care to Children with Type 2 Spinal Amyotrophies in the Context of Correcting Functional Disorders of the Muscular Apparatus] // Vestnik DGMA. 2020. № 2 (35). S. 5–9.
5. Shaymurzin M. R. Sravnitel'naya otsenka rezul'tatov manuil'nogo testirovaniya myshts u patsiyentov so spinal'nymi

- myshechnymi atrofiyami II i III tipa [Comparative Assessment of the Results of Manual Muscle Testing in Patients with Type II and III Spinal Muscular Atrophies] // Vestnik DGMA. 2020. № 1 (34). S. 20-23.
6. Aslesh T., Yokota T. Restoring SMN Expression: An Overview of the Therapeutic Developments for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy // Cells. 2022. V. 26, N 11 (3). P. 417.
 7. Day J. W., Howell K., Place A., Long K., Rossello J., Kertesz N., Nomikos G. Advances and limitations for the treatment of spinal muscular atrophy // BMC Pediatr. 2022. V. 22 (1). P. 632.
 8. Li Y., Zeng H., Wei Y., Ma X., He Z. An Overview of the Therapeutic Strategies for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy // Hum Gene Ther. 2023. V. 34 (5-6). P. 180-191.
 9. Maretina M. A., Zheleznyakova G. Y., Lanko K. M., Egorova A. A., Baranov V. S., Kiselev A. V. Molecular Factors Involved in Spinal Muscular Atrophy Pathways as Possible

Disease-modifying Candidates // Curr. Genomics. 2018. V. 19 (5). P. 339-355.

Сведения о соавторах:

Улуханова Лала Уджаговна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом детских инфекций ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.
Адрес: 367000, г. Махачкала, пл. Ленина, 1.
E-mail: Lala.uluhanova@mail.ru.
Тел.: +7 928 950 7743.

Алиева Заният Тажибовна – врач-ординатор отделения грудного возраста ДРКБ им. Н. М. Кураева МЗ РД.
Адрес: 367027, г. Махачкала, ул. Ахмеда Магомедова, 2 А.
E-mail: DRKB@mail.ru.
Тел.: +7 928 875 3602..

УДК 616.124.6-007.21-07

Двухкамерное сердце (описание клинического случая)**Д.А. Шихнебиев, Н.В. Багомедова, П.А. Мурзаев**

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

Резюме

Описан клинический случай редкого аномального развития сердечно-сосудистой системы – двухкамерного сердца с тяжёлой сердечной недостаточностью. Особенности данного случая являются: 1) наличие у больного двух камер сердца – одного предсердия (правого), сообщающегося через атриовентрикулярный клапан с единственным (правым) желудочком сердца, от которого отходят два магистральных (аортальный и пульмональный) сосуда, и 2) длительное (более 20 лет) течение порока после хирургической коррекции и на фоне выраженного ремоделирования сердца.

Ключевые слова: врождённые пороки сердца, двухкамерное сердце, аномалия сердечно-сосудистой системы, редкий врожденный порок сердца.

Two-chambered heart (description of a clinical case)**D.A. Shikhnebiev, N.V. Bagomedova, P.A. Murzaev**

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

Summary

A clinical case of a rare abnormal development of the cardiovascular system is described – a two-chambered heart with severe heart failure. The features of this case are: 1) the presence of two chambers of the heart in the patient – one atrium (right), communicating through the atrioventricular valve with a single (right) ventricle of the heart, from which two main (aortic and pulmonary) vessels depart, and 2) a long-term (more than 20 years) course of the defect after surgical correction and against the background of pronounced remodeling of the heart.

Key words: congenital heart defects, two-chambered heart, cardiovascular system anomaly, rare congenital heart defect.

Врождённые пороки сердца (ВПС), возникающие вследствие нарушения процессов эмбриогенеза сердца и задержки его нормального формирования в постнатальном периоде, являются актуальной проблемой в практической медицине в связи с высокой распространённостью, частотой развития осложнений и смертностью [5, 10]. По частоте встречаемости эти пороки занимают третье место после врождённых аномалий опорно-двигательного аппарата и центральной нервной системы, а среди всех заболеваний сердца доля их составляет 1-2% [6].

По данным литературы, частота ВПС варьирует в достаточно широких пределах – от 4 до 50 случаев на 1000 живорожденных [7, 9]. Такая большая разница в информации по частоте встречаемости этих пороков обусловлена тем, что по виду и степени развития они весьма разнообразны (встречается более 200 вариантов аномалий развития сердца и множество их сочетаний), к тому же, до настоящего времени нет четких критериев того, что считать за ВПС, какие малые аномалии развития сердца не включать в эту статистику [3]. Тем не менее каждый год на свет появляется более 1,5 миллионов детей, имеющих различные аномалии в строении сердца. Среди них наиболее часто встречаются дефект межжелудочной перегородки (в 15-20% случаев), транспозиция магистральных сосудов (в 9-

15%), тетрада Фалло (в 8-13%), коарктация сосуда (в 7,5%) и открытый артериальный проток (в 7%).

За прошлое столетие в мире отмечался значительный рост распространенности ВПС – с 0,6 на 1000 родившихся живыми в 1930-1934 гг. до 9,1 случая после 1995 г. [11]. По данным Европейского регистра врожденных пороков развития, в период с 2010 по 2014 год распространенность всех ВПС составила 8,1 на 1000 новорожденных [8]. Данные отечественных авторов свидетельствуют о том, что в России ежегодно рождается около 20-22 тыс. детей с ВПС, на 1000 рождений приходится 7-17 случаев аномалий сердца [1].

Основными причинами рождения детей с ВПС являются: полигенно-мультифакториальное наследование – 90%; влияние внешних факторов (алкоголизм родителей, прием лекарственных препаратов и др.) – 12%; хромосомные нарушения – 5%; мутация 1-го гена – 2-3% [2, 4]. К факторам риска относятся также наличие в анамнезе мертворожденных, детей с врожденными пороками развития у близких родственников, эндокринные расстройства родителей, токсикоз и угроза прерывания I триместра беременности.

ВПС вызывают ряд изменений компенсаторного характера, которые со временем приводят к выраженным деструктивным изменениям органов и гибели больного. Около половины детей первого года жизни с большим сбросом крови в малый круг кровообращения без хирургического вмешательства погибают при явлениях сердечной недостаточности [2]. В зависимости от состояния малого круга кровообращения в организме больного с ВПС происходят определенные патологические изменения: при наличии увеличенного кровотока в легких (пороки

Для корреспонденции:

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

Адрес: 367026, г. Махачкала, ул. Космонавтов, 15А.

E-mail: dair1954@mail.ru.

Статья поступила 21.03.2024 г., принята к печати 26.05.2025 г.

бледного типа с артериовенозным шунтом) развиваются гиперволемиа и легочная гипертензия, при наличии обедненного кровотока в легких (пороки синего типа с веноартериальным шунтом) – гипоксемия и при увеличении кровотока в малом круге кровообращения – гиперволемиа и гипертензия малого круга кровообращения.

Клинические проявления ВПС разнообразны и зависят от анатомии порока, степени нарушения гемодинамики, состояния адаптационно-компенсаторных механизмов и характера осложнений. Многие из них могут долгое время протекать бессимптомно или малосимптомно, не сопровождаясь признаками нарушения кровообращения. В таких случаях аномалии сердца обнаруживаются случайно (чаще при профилактических осмотрах). Другие ВПС могут проявляться сразу при рождении и могут привести к развитию острой сердечной недостаточности.

Основными симптомами ВПС могут быть следующие: цианоз или бледность/серость кожных покровов, одышка, быстрая утомляемость ребенка во время кормления, отставание в развитии (физическом и психомоторном), сердечный шум (при некоторых пороках отсутствует), нарушения ритма сердца, увеличение печени, олигоурия.

В современных условиях специалисты располагают широким спектром методов диагностики ВПС на самых ранних стадиях, вплоть до внутриутробного развития плода. Среди них самыми эффективными являются инструментальные методы – УЗИ сердца (эхокардиография), ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки, МРТ и КТ сердца. В тяжелых случаях, когда этих методов диагностики недостаточно, проводят ангиокардиографию и катетеризацию сердца. Для диагностики важное значение имеют также целенаправленный сбор анамнеза у родителей ребенка, осмотр и физикальные методы исследования. Чем раньше будет проведена качественная диагностика, тем больше шансов для своевременного лечения и профилактики осложнений.

Лечение подавляющего большинства ВПС хирургическое. Сроки и вид оперативного вмешательства определяются анатомией порока. Около 25% случаев врожденных аномалий требуют хирургической коррекции в первые же дни жизни, без операции и поддерживающей терапии в течение первого года жизни погибает около 55% детей, до пятилетнего возраста – 85%.

Терапевтическое лечение показано для стабилизации состояния больного перед оперативным вмешательством и при сердечной недостаточности. Поддерживающая терапия может включать в себя приём мочегонных препаратов (выводят лишнюю жидкость из организма, снижая нагрузку на сердце и уменьшая одышку и отёки), сердечные гликозиды или ингибиторы АПФ (для нормализации насосной функции сердца), бета-блокаторы (для стабилизации частоты сердечных сокращений и снижения гипертрофии сердечной мышцы), кардиотрофики (с целью улучшения метаболизма миокарда), искусственную вентиляцию лёгких. В большинстве

случаев комплексный подход и своевременная помощь позволяют добиться положительных результатов на длительное время, вплоть до полного отсутствия ограничений в повседневной жизни. После любой коррекции ВПС больному необходимы регулярные осмотры у кардиолога, УЗИ-контроль и анализы.

Нужно отметить, что среди большого количества врожденных пороков и аномалий сердца существуют и такие, с которыми больной доживает до зрелого возраста.

Ниже мы приводим **клинический случай** наблюдавшего нами очень редко встречающегося на практике *двухкамерного врожденного порока сердца у взрослого человека*. В литературе описаний случаев такого порока сердца чрезвычайно мало.

Больной, 22 года, поступил в отделение общей терапии ГБУ РД «Республиканская клиническая больница им. А.В. Вишневского» (РКБ) (г. Махачкала) 17.12.2024 г. (в 14 час 45 мин) с жалобами на одышку в покое, резко усиливающуюся при незначительной физической нагрузке, головокружение, выраженную слабость, боли в местах инъекций, отсутствие мочи вторые сутки.

Из анамнеза: порок сердца с детства. В возрасте 2 года (в 2004 г.) обследован в Сердечно-сосудистом институте Бакулева, где выставлен диагноз: «ВПС – двухкамерное сердце», проведена операция – пластика легочной артерии и атриовентрикулярного (АВ) клапана. После оперативного вмешательства наблюдался у кардиолога по месту жительства, состояние стабильное. Со второго класса школы – на домашнем обучении. В последние годы толерантность к физической нагрузке уменьшилась, даже при минимальной физической нагрузке появлялась одышка, развился вторичный эритроцитоз. В сентябре 2024 года заболел ОРВИ, после чего состояние значительно ухудшилось – появились выраженная общая слабость, головокружение, одышка стала беспокоить в покое. С 13.09 по 24.09.2024 г. находился на лечении в отделении общей терапии РКБ, где проводилось лечение милдовелом, тромбо АССом, верошпироном, фуросемидом, витамином В6. После выписки амбулаторно продолжал принимать верошпирон и диувер, и на этом фоне появились боли и отечность в левой нижней конечности. Был госпитализирован в отделение сосудистой хирургии РКБ, где при УЗДГ выявлен окклюзирующий тромбоз глубоких вен левой нижней конечности. Лечился с 12.10 по 1.11.2024 г., получал гепарин, тромбо АСС (затем арикстра), мельдоний. После лечения состояние улучшилось: боли, отечность в левой нижней конечности прошли. Однако в последующем наблюдались повторные тромбозомболические осложнения, которые утяжеляли течение основного заболевания, усиливая проявления сердечной недостаточности. По поводу их многократно лечился в стационарах с небольшими интервалами: в отделении общей терапии и артрологии РКБ (с 7.11 по 20.11.2024 г.) – тромбоз глубоких вен левой нижней конечности (подтвержден при УЗДГ нижних конечностей от 13.11.2024 г.); в отделениях кардиологии ЦГБ г. Кизилюрта (с 25.11.2024

по 28.11.2024 г.) и ГБУ «Городская клиническая больница» г. Махачкалы (с 29.11 по 9.12.2024 г.) – острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне правой задней артерии мозжечка (установлен при МСКТ головного мозга от 30.11.2024 г.), тромбоз вен левой нижней конечности. Получал лечение следующими препаратами (в разных сочетаниях): гепарин, тромб АСС, арикстра, клексан, небивалол, мельдоний, цитофлавин, армадин, реополиглюкин, омез, ацекардол, верошпирон, кровопускание, кислородотерапию. Выписывался из стационаров с небольшим временным улучшением.

При осмотре: состояние больного крайне тяжелое, ортопное. В сознании, но заторможен. Кожные покровы бледные, акроцианоз. Отмечается видимая пульсация сонных артерий («пляска каротид»). Пальцы рук синюшные, в виде «барабанных палочек», на ощупь холодные; ногти в виде «часовых стекол». Пульс еле прощупывается на правой луче-

вой артерии. На нижних конечностях отеки до нижней трети голени. Над легкими – везикулярное дыхание, в нижних отделах с обеих сторон дыхание не прослушивается. SpO₂ = 62%. Сог: тоны сердца ритмичные, периодически экстрасистолия; выслушивается грубый систолический шум над всей предсердечной областью (максимум громкости – верхушка), акцент II тона над легочной артерией. АД – 105/50 мм рт. ст., ЧСС – 106 в мин. Печень выступает из-под правого подреберья на 2 см.

Из-за тяжести состояния больной сразу же (в 15 час 00 мин 17.12.2024 г.) был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Лабораторно-инструментальные исследования:

Общий анализ крови от 17.12, 20.12 и 24.12.2024 г. (см. табл.) – повышено количество эритроцитов – 6,8-6,6×10¹²/л и гемоглобина – 180-173 г/л; СОЭ – 1 мм/ч. В ан. крови от 24.12 повысилось количество лейкоцитов до 15,1×10⁹/л, снизилось количество тромбоцитов до 79×10⁹/л.

Дата	Нв, г/л	ЦП	Эритр., ×10 ¹² /л	Лейк., ×10 ⁹ /л	Сегм., %	Палочк., %	Лимф., %	Тромб., ×10 ⁹ /л	СОЭ, мм/час
17.12	180	1,0	6,8	6,3×10 ⁹ /л	64,6	1	27,5	247	1
20.12	177	1,0	6,6	8,6	61,5	0	30,8	208	1
24.12	173	1,0	6,6	15,1	83	0	8	79	1

Общий анализ мочи от 19.12.2024 г: уд. вес – 1010, белок – 0,06, лейкоц. – 2-4 в п/зр., эритроц. – не обнар. БАК (см. табл.): отмечаются высокие уровни

аминотрансфераз (более АлАТ), креатинина и мочевины (особенно мочевины – 26,5), общего билирубина (до 76,6 мкмоль/л).

Дата	К, ммоль/л	На, ммоль/л	АЛТ, МЕ	АСТ, МЕ	Креатинин, мкмоль/л	Мочевина, ммоль/л	Общ. билир., мкмоль/л	Общ. белок, г/л	Глюкоза, ммоль/л
17.12	5,9	125	75,2	72,8	271,7	27,7	76,6	58	4,4
20.12	-	-	128	92,9	181,2	25,0	64,7	53	4,5
24.12	-	-	87,7	53,1	146,7	26,5	-	54,4	-

Коагулограмма (на фоне приема антикоагулянтов) от 17.12.2024 г.: протромбиновое время (ПВ) – 18,9 сек, ПТИ 39%, АЧТВ – 31,0 сек, фибриноген – 2,1 г/л; от 20.12.2024 г.: ПВ – 25,6 сек, ПТИ 38%, АЧТВ – 34,9 сек, фибриноген – 2,1 г/л; от 24.12.2024 г.: ПВ – 19,3 сек, АЧТВ – 30,6 сек, фибриноген – 2,2.

ЭКГ от 18.12.2024 г. – синусовый ритм с ЧСС 100 ударов в мин. Одиночные, парные, групповые предсердные экстрасистолы. ЭОС отклонена вправо, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, гипертрофия правого предсердия и правого желудочка.

При УЗИ органов брюшной полости от 18.12.2024 г.: гепатомегалия.

УЗИ плевральных полостей от 20.12.24 г. – в плевральных полостях жидкость: справа – 450 мл, слева – 700 мл (19.12.2024 г. была проведена пункция плевральной полости, получено около 2-

х литров серозной и серозно-геморрагической жидкости).

Исследование плеврального выпота от 19.12.2024 г.: уд. вес – 1010, белок – 14,0 г/л, пр. Ривольта – отриц., микроскопия: лейкоц. – 5-6, эритроц. – 8-10; БК и атипические клетки не обнаружены.

Кровь на RW, ВИЧ, вирусы гепатита В и С от 17.12.2024 г. – отриц.

При трансторакальной эхокардиографии от 19.12.2024 г. – состояние после пластики легочной артерии и атриовентрикулярного клапана (в 2004 г.); визуализируется единственный желудочек, сообщающийся с единственным предсердием через единый атриовентрикулярный клапан, регургитация на клапане 3-4 степени; двойное отхождение сосудов от правого желудочка, отсутствие межпредсердной перегородки. Стеноз легочного клапана с максимальным градиентом 40 мм рт. ст., легочная гипертензия 3 степени, глобальная систолическая функция единственного желудочка снижена (ФИ ЛЖ по

Teicholz 8-50%), гипертрофия миокарда единственного желудочка. Выпот в перикарде до 100 мл.

Выставлен клинический диагноз: ВПС, двухкамерное сердце. Состояние после пластики легочной артерии и атриовентрикулярного клапана от 2004 года, легочная гипертензия 3 степени, ХСН: НК IIБ; ФК IV. 2-сторонний гидроторакс, гидроперикард, вторичное поражение печени. Нарушение ритма сердца – предсердная экстрасистолическая аритмия. Вторичный эритроцитоз.

Больному проводилось лечение (по 25.12.2024 г.): гепарин по 5 тыс. ед 4 раза в сутки, ксарелто 20 мг, вит. гр. В, армадин в/в кап. по 200 мг 2 раза в сутки, мельдоний 5,0 в/в, гептрал 400 мг в/в кап., бисопролол 2,5 мг внутрь (по ЧСС), верошпирон 25 мг внутрь, торасемид 5 мг утром, омез 20 мг в день, увлажненный кислород.

Несмотря на проводимое лечение, 25.12.2024 г. в 20-30 час у больного наступила остановка сердечной деятельности. На ЭКГ: асистолия. АД и пульс на периферии не определяется. Зрачки широкие. Тоны сердца не прослушиваются. Проведены реанимационные мероприятия, без эффекта. В 20-30 час констатирована биологическая смерть. Причина смерти: нарастающая сердечно-сосудистая недостаточность. ДН III ст.

Заключение

Особенностями данного случая являются: 1) наличие у больного тяжелого врожденного аномалия двухкамерного сердца – одного предсердия (правого), сообщающегося через атриовентрикулярный клапан с единственным (правым) желудочком сердца, от которого отходят два магистральных (аортальный и легочный) сосуды, и 2) длительное (более 20 лет) течение порока после хирургической коррекции и на фоне выраженного ремоделирования сердца. Большинство пациентов с тяжелыми врожденными аномалиями сердца в 52-97% случаев умирают в первые месяцы жизни или в возрасте до года. Но среди этих врожденных аномалий существуют и такие, с которыми больной после хирургической коррекции доживает более 20 лет. Тем не менее в последующем этим больным, несмотря даже на адекватную хирургическую коррекцию порока, не удается избежать формирования серьезных осложнений, обусловленных прогрессированием хронической сердечной недостаточности, нарушениями ритма сердца, которые значительно ухудшают качество жизни пациента и негативно влияют на прогноз. К таковым и относится описанный нами случай. В практике случай длительного существования двухкамерного сердца крайне редок.

Литература

1. Мутафьян О. А. Детская кардиология: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. 504 с.
2. Мутафьян О. А. Пороки сердца у детей и подростков: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. 560 с.

3. Мухаметзянова Н. А., Валева М. Р. Редкий случай двухкамерного сердца у взрослой пациентки // Казанский медицинский журнал. 2015. Т. 96, № 6. С. 1069-1073.
4. Обрезан А. Г., Стрельников А. А., Дерюгин М. В. и др. Двухкамерное сердце // Медицина. XXI век. 2007. № 6. С. 94-100.
5. Саперова Е. В., Вахлова И. В. Врожденные пороки сердца у детей: распространенность, факторы риска, смертность // Вопросы современной педиатрии. 2017. № 16 (2). С. 126-133.
6. Фаустова Ю. П., Лусевич А. И. Врожденные пороки сердца // Научно-практический электронный журнал Аллея Науки. 2022. № 1(64) Alley-science.ru.
7. Чепурных Е. Е., Григорьев Е. Г. Врожденные пороки сердца // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2014. № 3. С. 121-127.
8. Eurocat-network.eu. Cases and prevalence (per 10,000 births) for all full member registries from 2010 to 2014. URL: <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalence-data/prevalencetables>.
9. Hoffman J. I., Kaplan S., Liberthson R. R. Prevalence of congenital heart disease // Am. Heart J. 2004. V.147 (3). P. 425-439.
10. Krasuski R. A., Bashore T. M. Congenital heart disease epidemiology in the United States: blindly feeling for the charging elephant // Circulation. 2016. V.134 (2). P. 110-113.
11. Van der Linde D., Konings E. E., Slager M. A. et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis // J. Am. Coll. Cardiol. 2011. V. 58 (21). P. 2241-2247.

References

1. Mutaf'yan O. A. Detskaya kardiologiya: rukovodstvo [Pediatric cardiology: a guide]. Moskva: GEOTAR-Media. 2009. 504 s.
2. Mutaf'yan O. A. Poroki serdtsa u detey i podrostkov: rukovodstvo dlya vrachey [Heart defects in children and adolescents: a guide for doctors]. Moskva: GEOTAR-Media. 2009. 560 s.
3. Mukhametzyanova N. A., Valeyeva M. R. Redkiy sluchay dvukhkamernogo serdtsa u vzrosloy patsiyentki [A rare case of a two-chamber heart in an adult patient] // Kazanskiy meditsinskiy zhurnal. 2015. T. 96, № 6. S. 1069-1073.
4. Obrezan A. G., Strel'nikov A. A., Deryugin M. V. i dr. Dvukhkamernoye serdtse [Two-chamber heart] // Meditsina. XXI vek. 2007. № 6. S. 94-100.
5. Saperova Ye. V., Vakhlova I. V. Vrozhdennyye poroki serdtsa u detey: ras-prostranennost', faktory riska, smertnost' [Congenital heart defects in children: prevalence, risk factors, mortality] // Voprosy sovremennoy pediatrii. 2017. № 16 (2). S. 126-133.
6. Faustova Yu. P., Lusevich A. I. Vrozhdennyye poroki serdtsa [Congenital heart defects] // Nauchno-prakticheskij elektronnyy zhurnal Alleya Nauki. 2022. № 1(64) Alley-science.ru.
7. Chepurnykh Ye. Ye., Grigor'yev Ye. G. Vrozhdennyye poroki serdtsa [Congenital heart defects] // Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk). 2014. № 3. С. 121-127.
8. Eurocat-network.eu. Cases and prevalence (per 10,000 births) for all full member registries from 2010 to 2014. URL: <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalence-data/prevalencetables>.
9. Hoffman J. I., Kaplan S., Liberthson R. R. Prevalence of congenital heart disease // Am. Heart J. 2004. V. 147 (3). P. 425-439.

10. Krasuski R. A., Bashore T. M. Congenital heart disease epidemiology in the United States: blindly feeling for the charging elephant // *Circulation*. 2016. V.134 (2). P. 110-113.
11. Van der Linde D., Konings E. E., Slager M. A. et al. Birth prevalence of con-genital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. V. 58 (21). P. 2241-2247.

Сведения о соавторах:

Багомедова Наталья Васильевна – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 367915, г. Махачкала, ул. Шамсулы Алиева, 5 Б.
E-mail: bagnat@list.ru.
Тел.: +7 988 300 2270.

Мурзаев Паражитдин Азимович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.
Адрес: 367915, Н. Кяхулай, ул. Ц. Макаева, 96.
E-mail: parazhitdin.mursaev@mail.ru.
Тел.: +7 928 057 37 85.

УДК 616-002.5-078:579.61

Новый взгляд на субклеточные факторы развития устойчивости микобактерий туберкулеза**В.Ю. Ханалиев, М.А. Муталимов, Х.Ю. Пахиева, М.И. Кутиев, А.Р. Салмаханов**

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

Резюме

Устойчивость к антибиотикам является сегодня одной из наиболее глобальных проблем в медицине. Различают причины развития устойчивости и факторы, способствующие возникновению ее. К факторам относятся длительное, прерывистое, неадекватное лечение. По нашему мнению, при туберкулезе, кроме указанных факторов, существуют и субклеточные. С учетом этих факторов, для повышения эффективности лечения и предотвращения развития устойчивости микобактерий туберкулеза, помимо традиционных методов предлагаем трансторакальное введение препаратов.

Ключевые слова: микобактерии туберкулеза, лекарственная устойчивость, мальабсорбция, субклеточные факторы.

A new look at subcellular factors of resistance development in tuberculosis mycobacteria**V.Yu. Khanaliev, M.A. Mutalimov, Kh.Yu. Pakhieva, M.I. Kutiev, A.R. Salmakhanov**

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

Summary

Antibiotic resistance is one of the most global problems in medicine today. There are different reasons for the development of resistance and factors that contribute to its emergence. The factors include long-term, intermittent, inadequate treatment. In our opinion, in addition to the above factors, there are also subcellular factors in tuberculosis. Taking these factors into account, in order to increase the effectiveness of treatment and prevent the development of resistance in tuberculosis mycobacteria, in addition to traditional methods, we propose transthoracic administration of drugs.

Key words: mycobacterium tuberculosis, drug resistance, malabsorption, subcellular factors.

В XX веке в процессе противотуберкулезной работы наибольшее внимание уделялось проблеме раннего выявления туберкулеза у больных. В настоящее время, хотя актуальность указанной проблемы сохраняется, но на первое место среди разделов противотуберкулезной работы по значимости и глобальности во всем мире выходит проблема устойчивости микобактерий туберкулеза к антибактериальным препаратам.

Во всем мире наблюдается неуклонный рост устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) к антибактериальным препаратам (АБП), так как изобретение новых, резервных АБП не успевает опережать рост устойчивости МБТ к лекарствам. Нужно предполагать, что в перспективе эта проблема станет тотальной во всем мире.

При лечении больных с устойчивостью МБТ к АБП государство тратит огромные суммы денег и при этом расход ресурсов не оправдывается положительным эффектом лечения.

В литературе отмечаются некоторые особенности туберкулеза с лекарственной устойчивостью, с которыми связаны трудности лечения больных [1, 2, 4, 5, 6, 8]. К ним относятся:

- острое начало болезни (60% случаев);

- распространенность туберкулезного процесса с выраженным экссудативно-некротическим компонентом воспаления (82%);

- при множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) МБТ в 70% случаев туберкулез осложняется наложением неспецифического воспаления с устойчивостью вторичной флоры к антибиотикам;

- при туберкулезе с МЛУ рост МБТ в 1,5 раза медленнее, поэтому АБП в МБТ проникают плохо, из-за чего интенсивная фаза лечения удлинится до 6 месяцев;

- при туберкулезе с МЛУ массивное бактериовыделение отмечается в 70% случаев;

- подавление иммунитета при туберкулезе с МЛУ отмечается чаще, чем при других формах;

- рентгенологически распад легочной ткани встречается чаще, а затемнения в легких более гомогенные (рентгенологический признак иммунодефицита);

- при туберкулезе с МЛУ эффективность лечения низкая, а в процентном отношении составляет 20-40%, и в то же время половина всех экономических затрат на всю противотуберкулезную работу государство тратит именно на лечение больных с МЛУ. Причем это соотношение расходов с ростом МЛУ в перспективе будет неуклонно расти.

Нужно различать причину возникновения устойчивости МБТ к АБП и факторы, способствующие устойчивости. Факторы, как правило, множественные, а причина устойчивости одна – это мутация генов хромосомы. В свою очередь факторы, способствующие возникновению устойчивости МБТ к АБП, кроме их множественности, имеют еще тройственную связь: возникновение устойчивости зависит как от АБП (от их дозы, способности их проникать в

Для корреспонденции:

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

Адрес: 367009, г. Махачкала, пл. Ленина, 1

E-mail: khaluna.pahieva@yandex.ru.

Тел.: +7 928 868 8970.

Статья поступила 16.10.2024 г., принята к печати 26.05.2025 г.

участки туберкулезного воспаления и в МБТ, ритмичности и длительности их приема больными, активности АБП в виде бактериостатичности и бактерицидности и т.д.). Кроме того, риск возникновения еще зависит от патогенности и вирулентности МБТ. И наконец, риск возникновения устойчивости зависит от третьей стороны, т.е. от естественной или приобретенной резистентности макрофагов макроорганизма.

Далее нужно отметить, что свойство устойчивости характерно для всех живых существ в виде признака изменчивости. Следовательно, свойством устойчивости должны обладать и клетки макроорганизма как к МБТ, так и АБП, так как последние не нужны для жизнедеятельности клеток. Причем также нужно различать устойчивость преимущественно функциональную (без заметных структурных изменений в хромосоме) или как предстадию мутации и структурную изменчивость (мутация в генах).

Классификация устойчивости МБТ к АБП представляется в следующем виде.

1. Монорезистентность – это устойчивость МБТ к одному АБП.

2. Полирезистентность – это устойчивость МБТ к двум и более противотуберкулезным препаратам, кроме одновременной устойчивости к изониазиду и рифампицину.

3. Устойчивость к изониазиду – это лекарственная устойчивость МБТ к изониазиду независимо от лекарственной устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам.

4. Устойчивость к рифампицину – это лекарственная устойчивость МБТ к рифампицину, независимо от лекарственной устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам.

5. Множественная лекарственная устойчивость – это устойчивость МБТ одновременно к изониазиду и рифампицину независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам.

6. Преширокая лекарственная устойчивость – это устойчивость МБТ к рифампицину с устойчивостью к изониазиду или без нее, в сочетании с устойчивостью к любому препарату фторхинолонового ряда.

7. Широкая лекарственная устойчивость – это устойчивость МБТ к рифампицину с устойчивостью к изониазиду или без нее, в сочетании с устойчивостью к любому фторхинолону и к линезолиду или бедаквилину [4].

Первичной устойчивостью МБТ к АБП считаются те случаи, когда имеется устойчивость МБТ к АБП у больных, не леченных от туберкулеза или лечившихся не более 1 месяца, а вторичная устойчивость возникает у больных на фоне лечения АБП. Первичная лекарственная устойчивость – это следствие инфицирования МБТ от больных, выделяющих устойчивые особи МБТ к АБП.

Вторичная устойчивость возникает в процессе лечения двумя путями: селекция и мутация.

Суть возникновения устойчивости МБТ к АБП путем селекции заключается в следующем: при возникновении туберкулеза в макроорганизме, кроме большого количества чувствительных к АБП особей,

могут быть единичные особи МБТ, устойчивые к АБП, а в процессе лечения при одновременном уменьшении чувствительных МБТ устойчивые, размножаясь, увеличиваются. При этом отмечается следующее: у больного – бацилловыделителя через 2-3 месяца лечения лабораторно, как правило, прекращается выделение МБТ и при продолжении лечения через несколько месяцев в мокроте вновь появляются МБТ, что является признаком устойчивости их к АБП.

Возникновение устойчивости путем развития мутаций при наличии соответствующих факторов к развитию устойчивости, указанных выше (малые дозы АБП, неадекватное лечение, перерывы в лечении, непереносимость АБП и т.д.), на фоне лечения сначала возникает точечная мутация (единичные изменения месторасположения нуклеопротеидов), а в последующем эти изменения нарастают.

Функционально в микробах происходит следующее:

- усиливается инактивация лекарств ферментами микробов;

- усиливается функция некоторых белков микробов, ответственных за закрытие порин на поверхности микробов для проникновения лекарств вовнутрь микробов;

- усиливается функция некоторых других белков микробов, ответственных за открытие других порин для изгнания лекарств из микробов. Этот процесс называется «эффлюкс»;

- изменение структуры мишени микробов, при которой повышается минимальная подавляющая концентрация лекарств на микробы;

- возникает шунтирование белка мишени микробов, что называется «обходным путем метаболизма», т.е. обычное место метаболизма внутри микробов меняет свое место локализации на другой участок;

- образование биопленки на участке воспаления, что уменьшает проникновение лекарств к микробам;

- «помощь» устойчивых микробов чувствительным, при которой устойчивые выделяют индол, что предотвращает губительное действие лекарств на чувствительные микробы.

Можно отметить, что указанные выше признаки устойчивости микробов к лекарствам, по нашему мнению, идентичны и для устойчивости МБТ к АБП, но также не исключаются более тонкие пути и механизмы развития устойчивости, характерные для МБТ.

С более частым возникновением устойчивости МБТ к АБП в некоторой степени связано преимущественно бактериостатическое действие их, поэтому необходимо осветить очень коротко механизм действия АБП.

1. ГИНК (гидразид изоникотиновой кислоты) основной препарат этой группы – изониазид, который действует на быстро и медленно размножающиеся, а также на вне- и внутриклеточно расположенные МБТ. Концентрация ГИНК внутри чувствительных МБТ к АБП многократно выше, чем вне инфекции, а при развитии устойчивости идет обратный процесс.

Под действием изониазида внутри МБТ в никотинамиддинуклеотиде (НАД) никотиновая кислота заменяется на изоникотиновую кислоту, т.е. в МБТ уменьшается витамин РР, а изоникотиновая кислота понижает функцию МБТ, из-за чего происходит ингибирование образования воска, фосфолипидов, ДНК, каталазы, катионов железа и корд-фактора МБТ.

2. Рифампицин также действует на вне- и внутриклеточные МБТ, на РНК-полимеразу ДНК-зависимую, т.е. ингибирует образование РНК из ДНК.

3. Аминогликозиды – ингибируют образование белка в РНК.

4. Пиразинамид – ингибирует синтез ферментов МБТ, действует в кислой среде.

5. Этамбутол – ингибирует образование РНК и ферментов.

6. Циклосерин – ингибирует кислотоустойчивость, действует в кислой среде.

7. Фторхинолоны – ингибируют связывание цепей ДНК МБТ.

Из всех АБП наиболее активные – изониазид и рифампицин, которые действуют на МБТ как бактерицидно, так и бактериостатически. Все остальные лекарства свойством бактерицидного действия не обладают, действуя только бактериостатически.

Следовательно, одним из множества факторов, способствующих образованию устойчивости МБТ к АБП, является преимущественное действие АБП на МБТ бактериостатически.

В организме больного туберкулезом имеются целые популяции МБТ с различной структурой, чувствительностью к АБП, вирулентностью и патогенностью.

МБТ могут находиться в крови, как при диссеминированном туберкулезе, так и при первичном инфицировании и первичном туберкулезе, а также в интактных участках тканей и опять же как внутри, так и вне клеток макроорганизма. Наибольшее количество МБТ находится в казеозных слоях каверн, относительно меньше – в свежих и инкапсулированных очагах.

Наиболее активно действуют АБП на МБТ, находящиеся в крови и интактных участках тканей, локализованных вне фагоцитов и несколько меньше на МБТ внутри фагоцитов. На МБТ, находящиеся внутри инкапсулированных – излеченных очагов в виде персистирующих форм, АБП почти не действуют, так как эти МБТ крайне редко размножаются.

Действие АБП на МБТ внутреннего казеозного слоя каверны и на внутриклеточных МБТ продуктивно-специфического и перифокальных слоев также разное. При этом более податливы на действие АБП МБТ, расположенные в перифокальном слое. Достаточно активно уничтожаются также МБТ, находящиеся в рыхлой специфической ткани внутри эпителиоидных и гигантских клеток, так как эти клетки более активные фагоциты, чем макрофаги. Плохо поддаются уничтожению МБТ, находящиеся внутри каверны, по причине того, что количество МБТ здесь огромное, они пользуются аэробнозом и,

кроме того, через стенку каверны, из-за плохого кровоснабжения, АБП плохо проникают, – в этом слое, особенно на поверхности, обращенной в полость каверны, нет никаких фагоцитов.

Таким образом, наиболее благоприятные условия для МБТ при образовании устойчивых форм – в каверне, а также в не очень свежих, но активных туберкулезных участках в виде средней плотности очагов, фокусов и инфильтратов, куда АБП плохо проникают. При активности последних указанных туберкулезных изменений и, особенно в фазе начального их уплотнения, АБП плохо проникают в уплотняющийся казеоз, а также внутриклеточно расположенные МБТ, что чревато возникновением их устойчивости. Устойчивость МБТ к АБП возникает и при свежих процессах, если туберкулез протекает по типу остротекучего процесса.

Условно имеются 4 степени резистентности макрофагов: при низкой степени, когда макрофаг не в состоянии образовать фагосому, что характерно для остротекучего туберкулеза, и практически данные показывают, что из-за указанной слабой резистентности макрофагов при казеозной пневмонии часто возникает устойчивость МБТ к АБП. МБТ являются внутриклеточными паразитами, а фагоцитоз, как правило, относительным. При этом для возникновения устойчивости МБТ к АБП имеют значение особые взаимоотношения и взаимосвязи внутри клетки между АБП, МБТ и самой клеткой. При этом клетка противостоит МБТ и АБП, активность АБП направлена для инактивации как МБТ, так и клетки, а МБТ стараются инактивировать АБП и ингибировать функцию клетки.

Следовательно, при фагоцитозе противостоят между собой клетка макроорганизма, МБТ и АБП и каждый из них противостоит двум остальным. Так, силы клетки направлены против МБТ, чтобы изолировать МБТ внутри фагосомы с последующей активацией «кислородного взрыва» через митохондрии, а также активацией протеолитических ферментов через лизосомы. В литературных источниках нет данных о том, что же более существенно действует на МБТ – «кислородный взрыв» или ферменты лизосом.

Нужно предполагать, что более существенно на МБТ действуют ферменты лизосом, так как в начале туберкулезного воспаления возникает мощный «кислородный взрыв» со стороны нейтрофилов, но без особого эффекта. «Кислородный взрыв» не прекращается и при казеозной пневмонии и опять без положительного эффекта. При повышении же резистентности макрофагов образуется фагосома, затем фаголизосома и нередко с последующей гибелью МБТ. Следовательно, более действенным на МБТ со стороны клетки является действие лизосомальных ферментов. Кроме силы, направленной против МБТ, клетка активно борется и с АБП, о чем было отмечено выше.

Что касается МБТ, то они с помощью корд-фактора способствуют ингибции миграции лизосом в сторону фагосомы, чтобы не образовалась фаголизосома, а способ борьбы МБТ с АБП отмечен выше. И, наконец, третья сила исходит от АБП как на

клетку, так и на МБТ и в обоих случаях, понижая функцию, как клетки, так и МБТ, действуя на их ферменты.

Для излечения больных самое основное – это жизнеспособность и высокая резистентность клеток макроорганизма, в частности макрофагов, но, к сожалению, эта задача трудная, так как силы макрофагов раздваиваются. Так, «кислородный взрыв», нужный для борьбы с МБТ, частично расходуется и на борьбу с АБП, а, кроме этого, кислород нужен и для цикла Кребса при выработке АТФ в митохондриях, поэтому истощение макрофагов – это условие и фактор для возникновения устойчивости МБТ к АБП. В процессе длительного лечения больных туберкулезом и длительной защиты макрофагов и других клеток макроорганизма от АБП возникает устойчивость клеток макроорганизма к АБП. На эту проблему, отмеченную В.В. Ерохиным, практические врачи внимания не обращают.

Нужно отметить, что эта разновидность устойчивости клеток макроорганизма к АБП, по-видимому, только функциональная, т.е. без развития мутации клеток. Следовательно, есть устойчивость функциональная и структурная. В то же время функциональная устойчивость клеток к АБП – это существенная помощь для развития устойчивости МБТ к АБП, так как из-за этой устойчивости последние не всасываются из кишечника или всасываются в незначительном количестве, занижая их концентрацию в участках туберкулезного воспаления.

Причем нужно отметить, что устойчивость клеток к АБП имеется не только в инфицированных клетках, но и в совершенно интактных клетках, что подтверждается мальабсорбцией, доходящей до 70% случаев при хронических формах туберкулеза, когда АБП не всасываются из кишечника.

Таким образом, по факторам и причинам развития устойчивости МБТ к АБП можно сделать следующие выводы. Развитию устойчивости МБТ к АБП способствуют:

1. Фактор длительного лечения, рекомендованного Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) по разным режимам.
2. Преимущественно бактериостатическое действие АБП на МБТ.
3. Неадекватное лечение как по вине врача, так и по вине больного (заниженные дозы АБП, перерывы в лечении, лечение без учета чувствительности МБТ к АБП).
4. Недостаточная комбинация АБП и недостаточная комплексность методов лечения.
5. Игнорирование или недостаточная приверженность врачей к индивидуальному лечению.
6. Недостаточное внимание врачей к развитию устойчивости клеток макроорганизма к АБП.

Мы отметили не все факторы, способствующие возникновению устойчивости МБТ к АБП, ограничиваясь только основными. Можно отметить, что, если темпы роста развития устойчивости не сократить, то в скором времени вторичная устойчивость у больных с хроническими формами туберкулеза может достичь до 100%, а первичная устойчивость – до 60-

80%, а это, кроме социальной ущемленности больных, расходы миллионов и миллиардов рублей на их лечение.

Есть ли выход из этого тупика? Есть. Кроме лечения больных режимами, рекомендованными ВОЗ, следует обратиться к лечению больных с деструктивными формами туберкулеза легких трансторакальными методами введения АБП в каверну [3].

Литература

1. Васильева И. А., Кузьмина Н. В., Ерохин В. В. Коллапсотерапия в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя // ЦНИИТ РАМН. Москва: РООИ «Здоровье человека», 2014. 168 с.
2. Васильева И. А., Самойлова А. Г., Зими́на В. Н., Ловачева О. В., Абрамченко А. В. Химиотерапия туберкулеза в России – история продолжается // Туберкулез и болезни легких. 2023, № 2. С. 9-10.
3. Гусейнов Г. К., Муталимов М. А., Пахиева Х. Ю. и др. Пути повышения эффективности лечения деструктивного туберкулеза легких // Материалы четвертой научно-практической конференции фтизиатров Дагестана. Махачкала, 2006, 72 с.
4. Русских О. Е., Афанасьев Е. И., Прозорова А. П., Лекомцева В. П. Химиопрофилактика туберкулеза у взрослых // Вестник ДГМА. 2020. № 3 (36). С. 62-64.
5. Федеральные клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых» по диагностике и лечению туберкулезного плеврита». Москва, 2022. 150 с.
6. Фтизиатрия: учебник / М. И. Перельман, И. В. Богдельникова. 4-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 448 с.
7. Фтизиатрия: учебник / В. Ю. Мишин, С. П. Завражнов, А. В. Митронин, А. В. Мишина. 3-е издание, переработанное и дополненное. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 519 с.
8. Ханалиев В. Ю., Муталимов М. А., Пахиева Х. Ю., Салмаханов А. Р. Альтернативное мнение о клинической классификации, патогенезе и лечении туберкулезных плевритов // Вестник ДГМА. 2022. № 2 (43). С. 59-63.

References

1. Vasil'yeva I. A., Kuz'mina N. V., Yerokhin V. V. Kollapso-terapiya v kompleksnom lechenii bol'nykh destruktivnym tuberkulezom legkikh s lekarstvennoy ustoychivost'yu vzbuditelya [Collapse therapy in the complex treatment of patients with destructive pulmonary tuberculosis with drug resistance of the pathogen] // TSNIIT RAMN. Moskva: ROOI «Zdorov'ye cheloveka», 2014. 168 s.
2. Vasil'yeva I. A., Samoylova A. G., Zimina V. N., Lovacheva O. V., Abramchenko A. V. Khimioterapiya tuberkuleza v Rossii – istoriya prodolzhayetsya [Chemotherapy of tuberculosis in Russia - the story continues] // Tuberkulez i bolezni legkikh. 2023, № 2. S. 9-10.
3. Guseynov G. K., Mutalimov M. A., Pakhiyeva Kh. Yu. i dr. Puti povysheniya effektivnosti lecheniya destruktivnogo tuberkuleza legkikh [Ways to improve the effectiveness of treatment of destructive pulmonary tuberculosis] // Materialy chetvertoy nauchno-prakticheskoy konferentsii ftiziatrov Dagestana. Makhachkala, 2006, 72 s.
4. Russkikh O. Ye., Afanas'yev Ye. I., Prozorova A. P., Lekomtseva V. P. Khimioprofilaktika tuberkuleza u vzroslykh [Chemoprophylaxis of tuberculosis in adults] // Vestnik DGMA. 2020. № 3 (36). S. 62-64.

5. Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii «Tuberkulez u vzroslykh» po diagnostike i lecheniyu tuberkuleznogo plevrita» [Federal clinical guidelines "Tuberculosis in adults" for the diagnosis and treatment of tuberculous pleurisy]. Moskva, 2022. 150 s.
6. Ftiziatrya [Phthysiology]: uchebnik M. I. Perel'man, I. V. Bogadel'nikova. 4-ye izd., pererab. i dop. Moskva: GEOTAR-Media, 2015. 448 s.
7. Ftiziatrya [Phthysiology]: uchebnik / V. Yu. Mishin, S. P. Zavrzhnov, A. V. Mitronin, A. V. Mishina. 3-ye izdaniye, pererabotannoye i dopolnennoye. Moskva: GEOTAR-Media, 2020. 519 s.
8. Khanaliyev V. Yu., Mutalimov M. A., Pakhiyeva Kh. Yu., Salmakhanov A. R. Al'ternativnoye mneniye o klinicheskoy klassifikatsii, patogenezе i lechenii tuberkuleznykh plevritov [Alternative opinion on the clinical classification, pathogenesis and treatment of tuberculous pleurisy] // Vestnik DGMA. 2022. № 2 (43). С. 59-63.

Сведения о соавторах:

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

Адрес: 367009, г. Махачкала, пл. Ленина, 1.
E-mail: dgma@list.ru
Тел.: 8 (8722) 67-07-94

Муталимов Магомед Акимович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 367000, г. Махачкала, пл. Ленина, 1.
E-mail: bellamutalimova727@gmail.com.
Тел. +7 928 5902433.

Кутиев Муса Ибайдуллаевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 367000, г. Махачкала, площадь Ленина, 1.
E-mail: kutiev64@mail.ru.
Тел. +7 988 2685838.

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

Адрес: 367009, г. Махачкала, пл. Ленина, 1.
E-mail: asalmakhanov@mail.ru.
Тел.: +7 963 413 9009.

УДК 616-002.5-022.7:579.873.1

Градуированная внутрикожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (диаскинтест)**В.Ю. Ханалиев, М.А. Муталимов, Пахиева Х.Ю., Кутиев М.И., Салмаханов А.Р.**

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

Резюме. Применение 20% стандартного раствора диаскинтеста повышает процент выявления латентного туберкулеза на 38% и в 5 раз снижает материальные расходы на проведение пробы со стандартным диаскинтестом.

Ключевые слова: микобактерии туберкулеза, градуированная внутрикожная проба, диаскинтест, малая туберкулезная инфекция, реверсия, латентный туберкулез.

Graduated intradermal test with recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest)**V.Yu. Khanaliev, M.A. Mutalimov, Pakhieva Kh.Yu., Kutiev M.I., A.R. Salmakhanov**

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

Summary

The use of a 20% standard Diaskintest solution increases the percentage of latent tuberculosis detection by 38% and reduces the material costs of conducting a test with a standard Diaskintest by 5 times.

Key words: mycobacterium tuberculosis, graduated intradermal test, Diaskintest, minor tuberculosis infection, reversion, latent tuberculosis.

В течение 125 лет во фтизиатрии широко применяется туберкулезный аллерген туберкулин, и его значимость не только ничуть не уменьшается, но и повышается. Так, в 2009 году в Российской Федерации благодаря уникальному научному труду большой группы ученых удалось экспериментально получить разновидность туберкулезного аллергена в виде рекомбинантного антигена из двух белков – ESAT-6 и CFP-10, содержащихся в типичных микобактериях туберкулеза (МБТ) человеческого, бычьего и промежуточного видов, в отличие от множества атипичных МБТ и штамма МБТ БЦЖ [2]. Хотя штамм микобактерий БЦЖ получен из бычьего типа, в процессе приготовления БЦЖ в вакцине указанные белки исчезают.

Российская методика с применением диаскинтеста, успешно применяемая во многих странах, в 2022 году получила высокую оценку ВОЗ, которая признала наличие нового класса кожных проб для раннего выявления туберкулезной инфекции. Чувствительность диаскинтеста – 91,2-98,3%; пробы Манту – 88,2-98%; квантиферонового теста – 81,0%. Специфичность диаскинтеста – 98,5%; пробы Манту – 29,4%; квантиферонового теста – 99,0%. Ложноположительных реакций на диаскинтест и квантифероновый тест на вакцину БЦЖ нет, а при пробе Манту – часто [5,6].

Нужно отметить, что в прошлом, в 60-х – 70-х годах XX столетия, на практике, особенно в детской фтизиатрии, нередко применялась градуированная туберкулиновая проба Гринчара-Карпиловского с целью определения чувствительности к туберку-

лину у детей, больных туберкулезом, и по чувствительности их ориентировочно определить выраженность специфического иммунитета [1].

В настоящее время туберкулин в РФ у взрослых лиц не применяется, поэтому нами у взрослых была применена градуированная внутрикожная проба с аллергеном диаскинтест в следующих разведениях: 100% стандартный раствор, его 20%, 5% и 0,4% растворы. Указанный метод постановки пробы запатентован как изобретение (патент № 2812776 от 02.02.2024 г.) [3].

На основе этого метода была обследована малая группа из 6 человек больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом и 50 добровольцев здоровых лиц в возрасте 22-24 лет.

Результаты реакций у здоровых лиц оказались неожиданными, парадоксальными. Тогда как у больных туберкулезом реакции на все разведения диаскинтеста были положительные, причем нарастание размеров папулы было связано с увеличением концентрации диаскинтеста, а у здоровых это соотношение было обратным. Так, у части здоровых лиц также были положительные реакции на 0,4%, 5% и 20% растворы диаскинтеста, преимущественно на 20% раствор. Размеры папул колебались от минимальных (1-2 мм) до максимально 4-5 мм. В то же время у всех 50 здоровых лиц на стандартный 100% раствор диаскинтеста реакции были отрицательные, а доля положительных реакций на 20% его раствор составила 19 (38,0%).

В 38% случаях положительные реакции у здоровых лиц на 20% раствор и отрицательные реакции у всех 50 здоровых лиц на 100% раствор, по нашему мнению, имеют несколько предположительных причин и несколько вариантов объяснения механизма этих же причин.

Так, одна из этих причин – это наличие в организме здоровых лиц, отрицательно реагирующих на стандартный диаскинтест, но с положительными реакциями на 20% раствор этого же диаскинтеста, малой туберкулезной инфекции (малое количество вирулентных особей МБТ в организме).

Для корреспонденции:

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

Адрес: 367009, г. Махачкала, пл. Ленина, 1

E-mail: khaluna.pahieva@yandex.ru.

Тел.: +7 928 868 8970.

Статья поступила 16.10.2024 г., принята к печати 26.05.2025 г.

Вторая причина – возможная реверсия вакцинного штамма МБТ с приобретением ими белков, содержащихся в диаскинтесте, потерянных при выращивании БЦЖ.

Третья, маловероятная причина – наличие в самом диаскинтесте случайно оказавшихся единичных белков МБТ, кроме ESAT-6 и CFP-10.

Предположительные объяснения механизма указанного явления следующие:

- возможно, что при наличии малой инфекции МБТ в организме и соответственно этому малого количества Т-хелперов нарушается регуляция межклеточных связей;

- возможно, белки стандартного диаскинтеста ESAT-6 и CFP-10 имеют свойство нативных белков, а Т-хелперы первого типа, в отличие от В-лимфоцитов, с такими белками функционировать не могут и если при этом презентующая функция клеток моноцитарного ряда из-за малой инфекции недостаточная, то не будет и положительной реакции замедленного типа, которую вызывают Т-хелперы первого типа. Ведь белки ESAT-6 и CFP-10 имеют молекулярный вес от 6 до 10 кДа, а Т-хелперы первого типа легко реагируют на пептиды с молекулярным весом 1-1,5 кДа, т.е. 1000-1500 дальтонов.

Не исключается следующий вариант предположительного объяснения причины указанного явления – это возможная реверсия некоторых особей вакцинного штамма МБТ (БЦЖ), т.е. частичная реверсия.

Нужно отметить, что еще в 70-х годах XX века академик Н.А. Шмелев с группой ученых доказал наличие персистирующих МБТ в поствакцинальных рубчиках 10-12-летней давности, что не исключает и реверсию вакцинного штамма через два десятка лет после вакцинации, учитывая, что нашим обследованным здоровым лицам 22-24 года.

Таким образом, внутрикожная проба с 20% раствором стандартного диаскинтеста у здоровых лиц в 38,0% случаях оказалась положительной, тогда как у этих же лиц пробы с 100% диаскинтестом (стандартный раствор) были отрицательные.

Заключение

В отличие от пробы со стандартным диаскинтестом внутрикожная проба с 20% его раствором в 38% случаях дополнительно выявляет лиц с латентным туберкулезом.

Исходя из первого вывода, можно отметить, что 20% раствор стандартного диаскинтеста практически более выгоден, чем стандартный.

Применение 20% раствора, в отличие от стандартного диаскинтеста, сулит большие экономические выгоды.

Если при последующих исследованиях выяснится, что с помощью 20% раствора диаскинтеста более точно выявляется малая инфекция МБТ, то во фтизиатрию можно ввести понятие «малая инфекция МБТ».

Если при последующих исследованиях выяснится, что с помощью 20% раствора диаскинтеста

можно определить реверсию вакцинного штамма МБТ, то это будет новое открытие во фтизиатрии.

Исходя из последнего вывода, можно заключить, что нет необходимости применять ревакцинацию и в 7 лет, вследствие реверсии вакцинного штамма МБТ, за исключением регионов, где имеется неблагополучие по туберкулезу.

Литература

1. Гусейнов Г. К. Фтизиатрия: учебник для студентов медицинских вузов. Махачкала: Издательство «Лотос», 2014. 280 с.
2. Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» – новые возможности идентификации туберкулезной инфекции: монография / А. Н. Александров, В. А. Аксенова, Л. А. Барановский и др. / под ред. М. А. Пальцева. Москва: Медицина, 2010. 175 с.
3. Муталимов М. А., Ханалиев В. Ю., Пахиева Х. Ю., Салмаханов А. Р., Пахиев М. Х., Кутиев М. И. Метод градуированной пробы с диаскинтестом: патент RU2812776 С1. Заявка: 2023106003, 14.03.2023, опубликовано 02.02.2024. Бюл. № 4.
4. Слогодская Л. В., Иванова Д. А., Кочеткова Я. А. и др. Сравнительные результаты кожного теста с препаратом, содержащим рекомбинантный белок CFP-10, ESAT-6 и лабораторного теста QuantiFERON-GIT // Туберкулез и болезни легких. 2012. № 10. С. 1-5.
5. Фтизиатрия: учебник. 4-е издание, переработанное и дополненное / М. И. Перельман, И. В. Богдельникова. Москва, 2013. С. 261-264.
6. Ханалиев В. Ю., Муталимов М. А., Пахиева Х. Ю., Салмаханов А. Р. Туберкулезные аллергены и методы их применения: учебное пособие. Махачкала: ИПЦ ДГМУ, 2022. 48 с.

References

1. Guseynov G. K. Ftiziatriya: uchebnik dlya studentov meditsinskikh vuzov [Phthiology: a textbook for students of medical universities]. Makhachkala: Izdatel'stvo Lotos, 2014. 280 s.
2. Kozhnaya proba s preparatom Diaskintest – novyye vozmozhnosti identifikatsii tuberkuleznoy infektsii [Skin test with the drug Diaskintest - new possibilities for identifying tuberculosis infection] Moskva: Meditsina, 2010. S. 89-97.
3. Mutalimov M. A., Khanaliev V. Yu., Pakhieva Kh. Yu., Salmakhanov A. R., Pakhiev M. Kh., Kutiev M. I. Mutalimov M. A., Khanaliev V. Yu., Pahieva Kh. Yu., Salmakhanov A. R., Pahiev M. Kh., Kutiev M. I. Metod graduirovannoy proby s diaskintestom [Method of graduated test with Diaskintest]: patent RU2812776 S1. Zaâvka: 2023106003, 14.03.2023, opublikovano 02.02.2024. Bul. № 4.
4. Slogotskaya L. V., Ivanova D. A., Kochetkova YA. A. i dr. Sravnitel'nyye rezul'taty kozhnogo testa s preparatom, soderzhashchim rekombinantnyy belok CFP-10, ESAT-6 i laboratornogo testa QuantiFERON-GIT [Comparative results of the skin test with a drug containing the recombinant protein CFP-10, ESAT-6 and the laboratory test QuantiFERON-GIT] // Tuberkulez i bolezni legkikh. 2012. № 10. S. 1-5.
5. Ftiziatriya: uchebnik [Phthiology: a textbook]. 4-ye izdaniye pererabotannoye i dopolnennoye / M. I. Perel'man, I. V. Bogadel'nikova. Moskva, 2013. S. 261-264.

6. Khanaliyev V. Yu., Mutalimov M. A., Pakhiyeva Kh. Yu., Salmakhanov A. R. Tuberkuleznyye allergeny i metody ikh primeneniya: uchebnoye posobiye [Tuberculosis allergens and methods of their use: a textbook]. Makhachkala: IPTS DGMU, 2022. 48 s.

Сведения о соавторах:

Ханалиев Висампаша Юсупович – доктор медицинских наук, профессор, ректор ФГБОУ «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии ДГМУ.
Адрес: 367009, г. Махачкала, пл. Ленина, 1.
E-mail: dgma@list.ru
Тел.: 8 (8722) 67-07-94

Муталимов Магомед Акимович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.
Адрес: 367000, г. Махачкала, пл. Ленина, 1.
E-mail: bellamutalimova727@gmail.com.
Тел. +7 928 5902433.

Кутиев Муса Ибайдуллаевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.
Адрес: 367000, г. Махачкала, площадь Ленина, 1.
E-mail: kutiev64@mail.ru.
Тел. +7 988 2685838.

Салмаханов Абубакар Рагимханович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.
Адрес: 367009, г. Махачкала, пл. Ленина, 1.
E-mail: asalmakhanov@mail.ru.
Тел.: +7 963 413 9009.

УДК 616-008.9-053.2-056.52:612.017-06

Роль отдельных адипокинов и миокинов в патогенезе фенотипов ожирения у детей**Н.А. Белых, И.Н. Лебедева, А.М. Маревичева, А.Ю. Филимонова**

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

Резюме

Проведен поиск отечественной и зарубежной литературы о роли адипокинов и миокинов в патогенезе различных фенотипов ожирения с использованием баз данных Scopus, Web of Science, PubMed, Google Scholar, eLibrary, Cyberleninka. Доказано, что физическая активность стимулирует синтез миокинов и противовоспалительных цитокинов, ингибируя прогрессирование ожирения. Установлено, что несфатин-1, нейрегулин 4, мионектин демонстрируют протекторные эффекты, встречаются в повышенных концентрациях при метаболически здоровом ожирении (МЗО). Связь между концентрацией иризина и фенотипами ожирения еще до конца не выяснена. Провоспалительные эффекты висфатина и хемерина способствуют формированию метаболически нездорового ожирения. Для уточнения роли адипокинов и миокинов в патогенезе различных фенотипов необходимы дальнейшие исследования с целью персонализации стратегий терапии и профилактики.

Ключевые слова: ожирение, дети, фенотипы ожирения, адипокины, миокины.

The role of particular adipokines and myokines In the pathogenesis of obesity phenotypes in children**N.A. Belykh, I.N. Lebedeva, A.M. Marevicheva, A.Yu. Filimonova**

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

Summary

The purpose of the review is to present and summarize information on the role of adipokines and myokines in the pathogenesis of various obesity phenotypes. A search was conducted for domestic and foreign literature on the role of adipokines and myokines in the pathogenesis of various obesity phenotypes using the databases Scopus, Web of Science, PubMed, Google Scholar, eLibrary, Cyberleninka. It has been proven that physical activity stimulates the synthesis of myokines and anti-inflammatory cytokines that inhibit the progression of obesity. It has been established that nesfatin-1, neuregulin 4, and myonectin exhibit protective effects and occur in elevated concentrations in metabolically healthy obesity (MDO). The relationship between irisin concentration and obesity phenotypes has not yet been fully elucidated. The pro-inflammatory effects of visfatin and chemerin contribute to the formation of metabolically unhealthy obesity. To clarify the role of adipokines and myokines in the pathogenesis of various phenotypes, further research is needed to personalize therapy and prevention strategies.

Key words: obesity, children, obesity phenotypes, adipokines, myokines.

Введение

Ожирение является самым распространенным в мире хроническим заболеванием. Темпы роста распространенности избыточной массы тела и ожирения среди различных популяционных групп в последние годы приобретает характер неинфекционной пандемии. Согласно прогнозу Всемирной федерации по борьбе с ожирением (World Obesity Federation), к 2035 году более 1,5 миллиарда взрослых и почти 400 миллионов детей будут иметь избыточную массу тела и ожирение [33]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 1990 году ожирением страдали 2% детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет (31 млн человек), а к 2022 г. этот показатель вырос до 8% (160 млн человек) [3, 27, 32].

В детской популяции выделяется 2 фенотипа ожирения: метаболически здоровое ожирение

(МЗО) и метаболически нездоровое ожирение (МНО). На основе консенсуса международной группы экспертов в 2018 году было предложено определение МНО у детей, которое включало такие показатели, как: липопротеины высокой плотности и холестерин 1,03 ммоль/л, триглицериды (ТГ) $\leq 1,7$ ммоль/л, систолическое и диастолическое артериальное давление (АД) ≤ 90 -го перцентилья и контроль гликемии [11].

Адипокины и миокины – это цитокины, секретируемые жировой тканью (ЖТ) и скелетными мышцами, которые через аутокринные, паракринные и эндокринные пути оказывают влияние на метаболические процессы [12]. Жировая ткань, являющаяся активным эндокринным органом, представлена белой, бурой, бежевой и розовой тканевыми формами. Белый жир секретирует ряд адипокинов, которые влияют на центры голода и насыщения и на процессы метаболизма, в то время как бурый жир участвует в термогенезе. Региональные и функциональные депо белого жира подразделяются на висцеральную (ВЖТ) и подкожную (ПЖТ) жировую ткань [27]. Висцеральный жир выстилает внутренние органы и при ожирении обуславливает повышение уровня классически активированных провоспалительных макрофагов М1, концентрации провоспалительных (висфатин и хемерин) и снижение уровня противовоспалительных адипокинов (несфатин-1, нейрегу-

Для корреспонденции:

Белых Наталья Анатольевна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФДПО, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ.

Адрес: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д.9.

E-mail: nbelyh68@mail.ru.

Тел.: +7 900 605 1352.

Статья поступила 21.04.2024 г., принята к печати 26.05.2025 г.

лин 4), способствует прогрессированию связанных с ожирением метаболических нарушений [12].

Скелетные мышцы являются наиболее распространенной тканью в организме человека, которая секретирует миокины и, таким образом, оказывает аутокринный, паракринный и эндокринный эффекты [12]. Метаболическое действие миокинов зависит от образа жизни и от диапазона физической активности. Активный образ жизни приводит к благоприятным эффектам, включающим повышенную чувствительность к инсулину и снижение массы тела. Низкая физическая активность увеличивает риск метаболических нарушений, поскольку приводит к высвобождению специфических цитокинов, таких как мионектин, иризин, декорин и нейротрофический фактор головного мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) [12].

Лептин, адипонектин и резистин являются одними из наиболее изученных адипокинов. Однако исследования последних лет продолжают выявлять новые адипокины и миокины, такие как несфатин-1, нейрегулин 4, мионектин, иризин, BDNF, декорин, висфатин и хемерин, которые могут участвовать в формировании коморбидной патологии и в патогенезе фенотипов ожирения.

Цель обзора – представить и обобщить информацию о роли новых адипокинов и миокинов в патогенезе различных фенотипов ожирения. Согласно поставленной цели, проведен поиск отечественной и зарубежной литературы о роли новых адипокинов и миокинов в патогенезе фенотипов ожирения. Использованы базы данных Scopus, Web of Science, PubMed, Google Scholar, eLibrary, Cyberleninka.

Фенотип МЗО подразумевает наличие высокого ИМТ и высокой доли ЖТ в организме, но при этом отсутствие метаболических нарушений, таких как высокое АД, дислипидемия или ИР. МЗО может со временем трансформироваться в МНО, а метаболически нездоровые люди (с нормальной или избыточной массой тела) демонстрируют повышенный риск кардиоваскулярных проблем [23, 30].

Адипокины и миокины, предотвращающие метаболические нарушения.

Несфатин-1 – это анорексигенный нейропептид, полученный из предшественника нуклеобиндина-2, который участвует в метаболизме глюкозы и липидов. Несфатин-1 может преодолевать гематоэнцефалический барьер в обоих направлениях, и поэтому считается, что периферический несфатин-1 обладает способностью модулировать аппетит и пищевые реакции [25]. Уровень несфатина-1 в крови положительно коррелирует с ИМТ, ИР, уровнем глюкозы в крови натощак и концентрацией инсулина. Происхождение большей части несфатина-1 остается неизвестным, однако основными источниками периферического несфатина-1 являются желудочно-кишечный тракт и ЖТ, которая играет роль в передаче анорексигенных сигналов в головной мозг, влияя на интеграцию метаболической активности и энергетического баланса [27].

Возможная связь между несфатином-1 и ИМТ еще до конца не выяснена, как и его роль в окислительном стрессе. Имеются данные о более низком уровне несфатина-1 и супероксиддисмутазы у детей с ожирением [13], однако J. Gajewska et al. (2023) показали, что уровень несфатина-1 положительно коррелирует с индексом окислительного стресса у детей с синдромом Прадера-Вилли без ожирения, поэтому роль несфатина-1 в поддержании окислительно-восстановительного баланса еще предстоит уточнить [16]. M.N. Alotibi et al. обнаружили, что уровень несфатина-1 у людей с ожирением и МС ниже, чем у пациентов без метаболических нарушений [7]. Таким образом, хотя роль несфатина-1 в формировании различных фенотипов ожирения еще до конца не изучена, но, учитывая, что его уровень может меняться в ответ на изменения массы тела и метаболической функции, необходимы дальнейшие исследования для определения его потенциального использования в клинической практике.

Нейрегулин 4 (Neuregulin 4, Nrg4) – это белок, который относится к группе нейроглиальных факторов, принадлежит к семейству внеклеточных лигандов нейрегулинов, которые активируют рецепторы фактора роста 1 типа (рецепторы ErbB-3 и ErbB-4). Nrg4 был обнаружен в поджелудочной железе, мышцах, грудном молоке, ткани кишечника [27].

Нейрегулин 4 подавляет липогенную сигнализацию печени и поддерживает гомеостаз глюкозы и липидов в условиях ожирения. Повышенный уровень Nrg4 связывают с уменьшением проявлений неалкогольной жировой болезни печени у детей с ожирением [31]. При изучении экспрессии Nrg4 выявлено, что уровень мРНК Nrg4 у пациентов с ожирением снижается, а процент ЖТ в организме и содержание жира в печени возрастает. Более низкие уровни мРНК Nrg4 наблюдались у участников с нарушенной толерантностью к глюкозе или диабетом 2 типа, по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена. Более поздние исследования показывают, что при увеличении концентрации Nrg4 снижаются темпы прибавки массы тела, уменьшается хроническое воспаление и ИР, ингибируется липогенез, что предотвращает развитие стеатоза печени. Также имеются данные, что у взрослых с ожирением циркулирующий уровень Nrg4 отрицательно коррелирует с окружностью талии, процентом ЖТ, ИМТ и концентрацией ЛПНП. Более низкие уровни Nrg4 наблюдались у пациентов с гипергликемией и были обратно пропорциональны уровню гликемии натощак [27]. Исследования показывают, что у лиц с МНО уровень Nrg4 ниже, чем при МЗО. Предполагается, что Nrg4 может защищать от метаболических нарушений, обусловленных избыточной массой тела, однако необходимы дальнейшие исследования для определения точной корреляции между концентрацией Nrg4 и фенотипом ожирения.

Мионектин является миокином с эффектом предотвращения ожирения. Исследования показывают, что он влияет на липидный гомеостаз в печени и ЖТ в зависимости от статуса энергетического

метаболизма [26]. Мионектин способствует улучшению обмена веществ, снижению процента жира в организме, улучшает чувствительность к инсулину и уменьшает воспаление. Уровень мионектина возрастает при физических нагрузках, может способствовать уменьшению отложения жира, а также преобразованию белого жира в бурый, более метаболически активный, что повышает расход энергии. Мионектин действует подобно инсулину, активирует схожие сигнальные пути, увеличивает экспрессию CD36, кавеолина 1 и белков, связывающих жирные кислоты (Fabp1/Fabp4) в адипоцитах и гепатоцитах. При повышении уровня мионектина снижается концентрация незастерифицированных свободных жирных кислот. Существует мнение, что этот миокин участвует в регуляции липидного обмена, ингибируя адипогенез за счет снижения экспрессии адипогенных факторов транскрипции, таких как CCAAT, α - и β - и γ -рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (PPAR γ), а также за счет блокирования регуляции адипогенного пути миоген-активируемой протеинкиназы p38 и белка C/EBP [26].

В исследовании M. Pourghanjbar et al. (2018) с участием женщин с МЗО было выявлено, что на фоне физической активности уровень мионектина в сыворотке был выше, чем у пациентов, не занимающихся спортом, что, в свою очередь, сопровождалось более высокой чувствительностью тканей к инсулину после физических упражнений и снижением ИМТ [28]. Авторы высказали предположение, что именно аэробные сокращения мышц приводят к повышению уровня мионектина, что улучшает действие инсулина за счет увеличения проницаемости глюкозы через транспортер глюкозы-4 (GLUT-4). Это, в свою очередь, способствует нормализации липидного обмена и ИР [9,28]. Однако необходимы дополнительные исследования для более глубокого понимания роли мионектина в детском организме и его влияния на здоровье, особенно в контексте профилактики ожирения и метаболических нарушений.

Иризин синтезируется, в основном, в скелетных мышцах, в меньшей степени – в ЖТ, кардиомиоцитах и костях. Данный миокин способствует эффекту «браунинга» (преобразованию белого жира в бурый, метаболически более активный), оказывает значительное влияние на регуляцию метаболизма глюкозы, приводит к увеличению расхода энергии, способствует синтезу гликогена и подавлению глюконеогенеза в печени. Также предполагается, что иризин ингибирует связывание миелоидного фактора дифференцировки 2 типа и Toll-подобного рецептора 4 (TLR4), что приводит к ослаблению воспалительной реакции [36]. По мнению S. Liu et al., иризин, влияя на синтез глюкозы и холестерина в печени, может предотвращать развитие ожирения и СД 2 типа [27]. Предполагаемые противовоспалительные свойства иризина были продемонстрированы благодаря его положительному влиянию на способность макрофагов к фагоцитозу, контролю их активности и снижению выработки АФК. Также имеются данные о том, что иризин ингибирует глюконеогенез в печени и стимулирует печеночный гликогенолиз, а также

индуцирует синтез GLUT4 в зрелых адипоцитах, стимуляцию гликолиза в подкожной ЖТ и захват глюкозы мышечной тканью [34]. Антидиабетический и антиоксидантный эффекты иризина также были продемонстрированы, одновременно отмечена отрицательная корреляционная связь между уровнем резистина и IL-6 у лиц с ожирением и СД 2 типа [27]. Имеются данные, что снижение секреции ИЛ-6 и ФНО- α , сопровождающееся повышением уровня IL-10 в ЖТ, может быть связано с иризином [19].

S Yosae et al. наблюдали, что уровень иризина у пациентов с фенотипами МЗО и МНО был ниже, чем у метаболически здоровых участников без ожирения. Кроме того, концентрация иризина была самой низкой у лиц с МНО [35]. Эти результаты были подтверждены E.C. Castillo et al. у детей с МЗО и МНО по сравнению с их ровесниками с нормальной массой тела [10]. Однако исследование M.A. Abulmeaty et al. показало, что уровень иризина у лиц с МНО был более высокий, по сравнению с пациентами с нормальной массой тела [5]. Эти неоднозначные результаты обуславливают необходимость дальнейших исследований по освещению роли иризина в патогенезе фенотипов ожирения.

Декорин (Decorin, DCN) — это белок, который высвобождается из миоцитов в ответ на мышечные сокращения, взаимодействует с другими молекулами внеклеточного матрикса, такими как миостатин, фибронектин и эластин, а также с TNF- α и эпидермальным фактором роста (EGF) [27]. Декорин участвует в передаче клеточного сигнала, пролиферации и дифференцировке клеток, связывается с TLR2 и TLR4, что приводит к повышению синтеза провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α и ИЛ-12. Кроме того, DCN ингибирует противовоспалительное действие ИЛ-10, блокируя трансформирующий фактор роста- β (TGF- β). Более того, было отмечено, что DCN регулирует функционирование иммунных клеток, что позволяет предположить его участие в воспалительных и аутоиммунных заболеваниях. Исследования показали, что экспрессия DCN была повышенной в ЖТ пациентов с ожирением [14].

Декорин связан с гомеостазом ЖТ и метаболическим ответом. B.K.S. Hirata et al., в ходе изучения потенциала предотвращения окислительного стресса у крыс с алиментарным ожирением, обнаружили, что повышение уровня декорина сопровождалось снижением концентрации белка, модифицированного окислительным стрессом [18]. Кроме того, было отмечено, что DCN отвечает за сохранение толерантности к глюкозе, играет важную роль в профилактике постпрандиальной гипергликемии и противодействует ИР. Имеются данные, что DCN может уменьшать количество адипоцитов посредством активации каспазы-3, регулирует уровень глюкозы, в первую очередь влияя на ее метаболизм, профилактирует постпрандиальную гипергликемию [27]. Имеются данные, что концентрация DCN повышена у тучных людей по сравнению с пациентами без ожирения, а также отмечена способность DCN поддерживать воспалительный процесс, что предпола-

гает его двойственный эффект [126]. Таким образом, изучение роли DCN в патогенезе ожирения у детей является актуальной задачей.

Нейротрофический фактор головного мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF). Различные нарушения стимуляции нервной системы, которые приводят к усилению чувства голода, могут стать причиной чрезмерной прибавки массы тела. В последнее время значительное внимание уделяется BDNF, который также является миокином с анорексигенным эффектом [6]. Синтезируется BDNF не только в нейронах, но и в тромбоцитах, гепатоцитах, клетках микроглии, эндотелия. Данный миокин участвует в процессах обучения и памяти, регулирует нейрогенез, участвует в регуляции энергетического гомеостаза в организме человека. BDNF действует через рецептор тропомиозин-связанной киназы B (TrkB), взаимодействует с внутриклеточными путями, включая нейромодуляторные процессы гамма-аминомасляной кислоты и дофамина, влияет на серотонин- и дофаминергическую нейротрансмиссию через модулирование нейрональной дифференциации, проявляя паракринные и аутокринные эффекты на пресинаптических и постсинаптических участках. Изменение уровня BDNF характерно для нейропсихиатрических и нейродегенеративных заболеваний (депрессия, шизофрения, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз и др.) [2]. BDNF по-разному связан с реакциями мозга на пищевые сигналы – у пациентов с ожирением выявлена положительная корреляционная связь между визуальной реакцией на пищевые сигналы и уровнем BDNF в плазме. Однако при этом уровень BDNF и пищевые пристрастия не отличались от таковых у лиц с нормальной массой тела [8]. Вероятно, это обусловлено тем, что дефектная молекула BDNF или дефектный рецептор TrkB способствуют формированию ожирения за счет нарушения контроля приема пищи, но не приводят напрямую к стимуляции образования ЖТ, что связано со сниженным анорексигенным эффектом. Также имеются данные, что мутация гена *NTRK2*, нарушающая функционирование рецептора TrkB, способствует формированию ожирения за счет гиперфагии [8].

Анорексигенные свойства BDNF активно изучаются с позиций его влияния на патогенез расстройств пищевого поведения и возможностей терапии. Однако данные об изменениях уровня BDNF у детей с ожирением и нормальной массой тела довольно противоречивы. Более того, были случаи, когда высокий уровень BDNF наблюдался и у пациентов с ожирением. V.R. Elsner et al. изучали обработанные мононуклеарные клетки периферической крови у лиц с ожирением, которые были физически активны и которые вели малоподвижный образ жизни, и обнаружили, что физически активные пациенты имели повышенные уровни BDNF и SOD по сравнению с их малоподвижными сверстниками [15]. Многочисленные гипотезы и противоречивые результаты в настоящее время не позволяют четко определить роль BDNF в развитии метаболических нарушений при ожирении.

Адипокины и миокины, предрасполагающие к метаболическим нарушениям

Висфатин, фактор усиления колонии пре-В-клеток (PBEF), представляет собой белок, который впервые был идентифицирован как фактор роста пре-В-клеток, и является важным фактором, участвующим в метаболизме и воспалительных процессах. Имеются данные, что экспрессия висфатина модулируется цитокинами, которые усугубляют ИР (TNF- α , IL-1 β и IL-6). Более того, висфатин обладает биологическими свойствами, сопоставимыми с эффектами факторов роста, включая антиапоптотические свойства и способность стимулировать пролиферацию клеток [27].

Висфатин экспрессируется во многих тканях, включая ЖТ (особенно висцеральную), мышцы, печень и клетки иммунной системы. Висфатин модулирует метаболизм глюкозы и липидов и обладает инсулино-миметическим эффектом [31]. Также подтверждено, что висфатин вмешивается в сигнальные пути инсулина, что приводит к снижению абсорбции глюкозы в адипоцитах и других тканях, может усиливать адипогенез посредством стимулирования новых клеток ЖТ и приводит к развитию ИР [3]. Высказано предположение, что висфатин может косвенно способствовать накоплению холестерина, модулируя экспрессию рецепторов-поглотителей (scavenger receptors, SR) и CD36 [1].

Висфатин способствует воспалению эндотелия сосудов, секреции провоспалительных цитокинов и хемокинов, воспалению гладких мышц сосудов, рекрутированию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам и, как следствие, дестабилизации атеросклеротических бляшек. Интересен факт обнаружения у пациентов с ожирением сниженного количества циркулирующих предшественников эндотелиальных клеток на фоне высокого уровня висфатина и маркеров окислительного стресса, что предполагает наличие связи между концентрацией висфатина, эндотелиальной функцией и ожирением [27].

Концентрация висфатина в сыворотке крови соответствует массе висцеральной ЖТ. Кроме того, тот факт, что уровень висфатина повышается на фоне рациона, богатого жирной пищей, показывает, что висфатин оказывает влияние на ИР [17]. Имеются также данные, что уровень висфатина повышается у пациентов с ожирением и СД 2 типа, его концентрация положительно связана с ИР и воспалительными маркерами у лиц с ожирением, особенно при фенотипе МНО. M. Nourbakhsh et al. обнаружили, что дети с фенотипом МНО имели более высокие уровни висфатина, чем дети без МС. Более того, уровни висфатина положительно коррелировали с показателями ИР [24]. J.E. Kim et al. предположили, что висфатин может способствовать ИР, активизируя воспалительные пути и нарушая сигнализацию инсулина через пути STAT3 и NF- κ B в клетках HepG2 в печени, мышцах и ЖТ [20]. Висфатин также может участвовать в регуляции энергетического и липидного обменов и гомеостаза глюкозы. Было обнаружено, что уровень висфатина положительно

связан с ИР и маркерами воспаления у лиц с фенотипом МНО. J.E. Kim et al. предположили, что висфатин может способствовать развитию метаболических осложнений у лиц с МНО и являться потенциальной терапевтической целью для профилактики и лечения этих состояний [20].

Хемерин – это адипокин, который действует как лиганд для рецептора, связанного с G-белком (ChemR23), участвующего в иммунных реакциях. Ген хемерина (*RRARES2*) экспрессируется в ВЖТ, в печени и легких, а ген ChemR23 (*CMKLR1*) – в дендритных клетках, моноцитах, макрофагах и эндотелиальных клетках, его экспрессия усиливается провоспалительными цитокинами (TNF- α и IL-6).

Исследования показали, что высокий уровень хемерина способствуют нарастанию массы ЖТ, увеличивая ее васкуляризацию. Хемотаксическая функция хемерина может способствовать воспалению ВЖТ при ожирении. Последние данные свидетельствуют о том, что хемерин, подобно лептину, может влиять и на метаболизм костной ткани [27]. Кроме того, M. Krajewska et al. наблюдали тенденцию к снижению уровня хемерина при улучшении обеспеченности организма витамином D у детей, страдающих ожирением, даже без значимого снижения доли жировой массы [3].

Уровень хемерина повышен при ожирении как у взрослых, так и у детей. Выявлена положительная корреляция между маркерами ожирения (НОМА-ИР, ИМТ, процент ЖТ, уровень ТГ, общего холестерина и СРБ) и уровнем хемерина у пациентов с ожирением [21]. В исследовании E. Sanidas et al. (2022) было выявлено, что у пациентов с МЗО уровень висфатина и резистина, не обладающих кардиопротекторным действием, был ниже, чем среди участников с МЗО [29]. Однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить точную связь между уровнями хемерина и фенотипом ожирения.

Заключение

Адипокины, демонстрирующие защитные эффекты, такие как несфатин-1 и нейрегулин 4, часто встречаются в повышенных концентрациях при МЗО, по сравнению с МНО. Связь между концентрацией иризина и фенотипами ожирения пока еще выяснена не до конца, как и роль миокинов, хотя исследования показывают, что мионектин может потенциально способствовать фенотипу МЗО. Провоспалительные эффекты висфатина и хемерина способствуют формированию ожирения. У людей с МЗО концентрации этих адипокинов ниже, чем у людей с МНО. Однако все еще недостаточно исследований для определения точного влияния этих молекул на метаболизм и, в частности, на фенотипы ожирения. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования для оценки вклада адипокинов и миокинов в фенотипы ожирения с целью выявления молекул, имеющих потенциальное прогностическое или диагностическое значение.

Литература

1. Бурмицкая Ю. В., Васюкова О. В., Огороков П. Л. и др. Адипомиокины у детей с конституционально-экзогенным ожирением // Проблемы эндокринологии. 2023. Т. 69, № 4. С. 87-95. <https://doi.org/10.14341/probl13250>.
2. Живкович М., Ермолаева Е. В., Соболева А. В. и др. Нейротрофический фактор мозга BDNF: новые данные, функции и вопросы // Гены и клетки. 2024. Т. 19, № 1. С. 61–84. <https://doi.org/10.17816/gc623163>.
3. Шарыпова А. Д., Габдулхаева Н. Ф., Чистякова С. В., Чернова Е. М. Детское ожирение - синдемия XXI века // Тенденции развития науки и образования. 2024. № 108-7. С. 213-223. <https://doi.org/10.18411/trnio-04-2024-415>.
4. Abdalla M. M. I. Role of visfatin in obesity-induced insulin resistance // World J. Clin. Cases. 2022. V. 10 (30). P. 10840-10851 <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i30.10840>
5. Abulmeaty M. M. A., Aldisi D., Aljuraiban G. S. et al. Association of Gastric Myoelectrical Activity With Ghrelin, Gastrin, and Irisin in Adults With Metabolically Healthy and Unhealthy Obesity // Front. Physiol. 2022. V. 13. P. 815026. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.815026>.
6. Ahuja P., Ng C. F., Pang B. P. S. et al. Muscle-generated BDNF (brain derived neurotrophic factor) maintains mitochondrial quality control in female mice // Autophagy. 2022. V. 18 (6). P. 1367-1384. <https://doi.org/10.1080/15548627.2021.1985257>.
7. Alotibi M. N., Alnoury A. M., Alhozali A. M. Serum nesfatin-1 and galanin concentrations in the adult with metabolic syndrome. Relationships to insulin resistance and obesity // Saudi Med. J. 2019. V. 40 (1). P. 19-25. <https://doi.org/10.15537/smj.2019.1.22825>.
8. Bumb J. M., Bach P., Grosshans M. et al. BDNF influences neural cue-reactivity to food stimuli and food craving in obesity // Eur. Arch. Psychiatry. Clin. Neurosci. 2021. V. 271. P. 963–974. <https://doi.org/10.1007/s00406-020-01224-w>.
9. Calcaterra V., Magenes V. C., Bianchi A. et al. How Can Promoting Skeletal Muscle Health and Exercise in Children and Adolescents Prevent Insulin Resistance and Type 2 Diabetes? // Life (Basel). 2024. V. 14 (9). P. 1198. doi: 10.3390/life14091198.
10. Castillo E. C., Elizondo-Montemayor L., Hernández-Brenes C. Integrative Analysis of Lipid Profiles in Plasma Allows Cardiometabolic Risk Factor Clustering in Children with Metabolically Unhealthy Obesity // Oxid. Med. Cell. Longev. 2020. 11. P. 2935278. <https://doi.org/10.1155/2020/2935278>.
11. Damanhoury S., Newton A. S., Rashid M. et al. Defining metabolically healthy obesity in children: a scoping review // Obes. Rev. 2018. V. 19 (11). P. 1476-1491. doi: 10.1111/obr.12721
12. de Oliveira Dos Santos A. R., de Oliveira Zanuso B., Miola V. F. B. et al. Adipokines, Myokines, and Hepatokines: Crosstalk and Metabolic Repercussions // Int. J. Mol. Sci. 2021. V. 22 (5). P. 2639. <https://doi.org/10.3390/ijms22052639>.
13. Dokumacioglu E., Iskender H., Sahin A., Erturk E. Y., Kaynar O. Serum Levels of Nesfatin-1 and Irisin in Obese Children // Eur. Cytokine Netw. 2020. V. 31. P. 39–43. <https://doi.org/10.1684/ecn.2020.0444>.
14. Dong Y., Zhong J., Dong L. The Role of Decorin in Auto-immune and Inflammatory Diseases // J. Immunol. Res. 2022. V. 17. P. 1283383. <https://doi.org/10.1155/2022/1283383>.
15. Elsner V. R., Dorneles G. P., Santos M. A. et al. Exercise-induced BDNF production by mononuclear cells of sedentary and physically active obese men // J. Sports. Med.

- Phys. Fitness. 2020. V. 60 (3). P. 435-441. <https://doi.org/10.23736/S0022-4707.19.10113-2>.
16. Gajewska J., Ambroszkiewicz J., Szamotulska K. et al. Associations between Oxidant/Antioxidant Status and Circulating Adipokines in Non-Obese Children with Prader-Willi Syndrome // *Antioxidants* (Basel). 2023. V. 12 (4). P. 927. <https://doi.org/10.3390/antiox12040927>.
 17. Heo Y. J., Choi S.-E., Jeon, M.J. Y. et al. Visfatin Induces Inflammation and Insulin Resistance via the NF- κ B and STAT3 Signaling Pathways in Hepatocytes // *J. Diabetes Res.* 2019. 4021623. <https://doi.org/10.1155/2019/4021623>.
 18. Hirata B. K. S., Pedroso A. P., Machado M. M. F. et al. Ginkgo Biloba Extract Modulates the Retroperitoneal Fat Depot Proteome and Reduces Oxidative Stress in Diet-Induced Obese Rats // *Front. Pharmacol.* 2019. V. 10. P. 686 <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00686>.
 19. Khajebishak Y., Faghfour A. H., Soleimani A. et al. The Potential Relationship Between Serum Irisin Concentration with Inflammatory Cytokines, Oxidative Stress Biomarkers, Glycemic Indices and Lipid Profiles in Obese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Pilot Study // *Journal of the ASEAN Federation of Endocrine Societies.* V. 38(1). P. 45–51. <https://doi.org/10.15605/jafes.038.01.13>.
 20. Kim JE, Kim JS, Jo MJ et al. The Roles and Associated Mechanisms of Adipokines in Development of Metabolic Syndrome // *Molecules*. 2022. V. 27(2). P. 334. <https://doi.org/10.3390/molecules27020334>.
 21. Krajewska M., Witkowska-Se,dek E., Rumin'ska M. et al. The link between vitamin D, chemerin and metabolic profile in overweight and obese children - preliminary results // *Front. Endocrinol.* 2023. V. 14. P. 1143755. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1143755>
 22. Liu S., Cui F., Ning K. et al. Role of Irisin in Physiology and Pathology // *Front. Endocrinol.* 2022. V. 13. P. 962968. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.962968>.
 23. Matthias Blüher. Metabolically Healthy Obesity // *Endocrine Reviews.* 2020. V. 41. Issue 3. bnaa004. <https://doi.org/10.1210/edrev/bnaa004>.
 24. Nourbakhsh M., Nourbakhsh M., Gholinejad Z., Razzaghy-Azar M. Visfatin in obese children and adolescents and its association with insulin resistance and metabolic syndrome // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2015. V. 75 (2). P. 183-188. <https://doi.org/10.3109/00365513.2014.1003594>.
 25. Palasz A, Janas-Kozik M, Borrow A, et al. The potential role of the novel hypothalamic neuropeptides nesfatin-1, phoenixin, spexin and kisspeptin in the pathogenesis of anxiety and anorexia nervosa // *Neurochem Int.* 2018. V. 113. P. 120-136. doi: 10.1016/j.neuint.2017.12.006.
 26. Park T. J., Park A., Kim J. et al. Myonectin inhibits adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes by regulating p38 MAPK pathway // *BMB Rep.* 2021. V. 54 (2). P. 124-129. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2021.54.2.262>.
 27. Pelczyńska M., Miller-Kasprzak E. et al. The Role of Adipokines and Myokines in the Pathogenesis of Different Obesity Phenotypes—New Perspectives // *Antioxidants.* 2023. N 12. P. 2046. <https://doi.org/10.3390/antiox12122046>.
 28. Pourranjbar M., Arabnejad N., Naderipour K. et al. Effects of Aerobic Exercises on Serum Levels of Myonectin and Insulin Resistance in Obese and Overweight Women // *J. Med. Life* 2018. N 11. P. 381–386. <https://doi.org/10.25122/jml-2018-0033>.
 29. Sanidas Elias, Velliou Maria, Papadopoulos Dimitrios et al. Metabolically healthy obesity and risk factors. the role of adipose tissue // *Journal of Hypertension.* 2022. V. 40 (Suppl 1). P. e268. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000838272.34523.e5>
 30. Severinsen M. C. K., Pedersen B. K. Muscle-Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines // *Endocr. Rev.* 2020. V. 41 (4). P. 594–609. doi: 10.1210/edrev/bnaa016. Erratum in: *Endocr Rev.* 2021 Jan 28;42(1):97-99. <https://doi.org/10.1210/edrev/bnaa024>.
 31. Wang R., Yang F., Qing L. et al. Decreased serum neuregulin 4 levels associated with non-alcoholic fatty liver disease in children with obesity // *Clin. Obes.* 2019. V. 9 (1). e12289. doi: 10.1111/cob.12289. Epub 2018 Nov 8.
 32. World Health Organization. Obesity and overweight. Newsbulletin. Доступна: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
 33. World Obesity Federation, World ObesityAtlas. 2023. URL: https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/wof-files/World_Obesity_Atlas_2023_Report.pdf (дата обращения: 24.09.2024).
 34. Yang L., Zhi S., Yang G. et al. Molecular identification of FNDC5 and effect of irisin on the glucose metabolism in common carp (*Cyprinus carpio* L.). // *Gen. Comp. Endocrinol.* 2021. V. 301. P. 113647. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2020.113647>.
 35. Yosae S., Basirat R., Hamidi A. et al. Serum irisin levels in metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity: A case-control study // *Med. J. Islam. Repub. Iran.* 2020. V. 34. P. 46. <https://doi.org/10.34171/mjiri.34.46>.
 36. Zhu W., Sahar N. E., Javaid H. M. A. et al. Exercise-Induced Irisin Decreases Inflammation and Improves NAFLD by Competitive Binding with MD2 // *Cells.* 2021. V. 10. P. 3306. <https://doi.org/10.3390/cells10123306>.

References

1. Burmitskaya Yu. V., Vasyukova O. V., Okorokov P. L. i dr. Adipomiokiny u detey s konstitutsional'no-ekzogennym ozhireniyem [Adipomyokins in children with constitutional-exogenous obesity] // *Problemy Endokrinologii.* 2023. T. 69, № 4. S. 87-95. <https://doi.org/10.14341/probl13250>.
2. Zhivkovich M., Yermolayeva Ye. V., Soboleva A. V. i dr. Neyrotroficheskiy faktor mozga BDNF: novyye dannyye, funktsii i voprosy [Brain-derived neurotrophic factor BDNF: new data, functions, and issues] // *Geny i kletki.* 2024. T. 19, № 1. S. 61–84. <https://doi.org/10.17816/gc623163>.
3. Sharypova A. D., Gabdulkhayeva N. F., Chistyakova S. V., Chernova Ye. M. Detskoye ozhireniye - sindemiya XXI veka [Childhood obesity - a syndemic of the 21st century] // *Tendentsii razvitiya nauki i obrazovaniya.* 2024. № 108-7. S. 213-223. <https://doi.org/10.18411/trnio-04-2024-415>.
4. Abdalla M. M. I. Role of visfatin in obesity-induced insulin resistance // *World J. Clin. Cases.* 2022. V. 10 (30). P. 10840-10851 <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i30.10840>
5. Abulmeaty M. M. A., Aldisi D., Aljuraiban G. S. et al. Association of Gastric Myoelectrical Activity With Ghrelin, Gastrin, and Irisin in Adults With Metabolically Healthy and Unhealthy Obesity // *Front. Physiol.* 2022. V. 13. P. 815026. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.815026>.
6. Ahuja P., Ng C. F., Pang B. P. S. et al. Muscle-generated BDNF (brain derived neurotrophic factor) maintains mitochondrial quality control in female mice // *Autophagy.* 2022. V. 18 (6). P. 1367-1384. <https://doi.org/10.1080/15548627.2021.1985257>.
7. Alotibi M. N., Alnoury A. M., Alhozali A. M. Serum nesfatin-1 and galanin concentrations in the adult with metabolic syndrome. Relationships to insulin resistance and obesity // *Saudi Med. J.* 2019. V. 40 (1). P. 19-25. <https://doi.org/10.15537/smj.2019.1.22825>.

8. Bumb J. M., Bach P., Grosshans M. et al. BDNF influences neural cue-reactivity to food stimuli and food craving in obesity // *Eur. Arch. Psychiatry. Clin. Neurosci.* 2021. V. 271. P. 963–974. <https://doi.org/10.1007/s00406-020-01224-w>.
9. Calcaterra V., Magenes V. C., Bianchi A. et al. How Can Promoting Skeletal Muscle Health and Exercise in Children and Adolescents Prevent Insulin Resistance and Type 2 Diabetes? // *Life (Basel)*. 2024. V. 14 (9). P. 1198. doi: 10.3390/life14091198.
10. Castillo E. C., Elizondo-Montemayor L., Hernández-Brenes C. Integrative Analysis of Lipid Profiles in Plasma Allows Cardiometabolic Risk Factor Clustering in Children with Metabolically Unhealthy Obesity // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2020. 11. P. 2935278. <https://doi.org/10.1155/2020/2935278>.
11. Damanhoury S., Newton A. S., Rashid M. et al. Defining metabolically healthy obesity in children: a scoping review // *Obes. Rev.* 2018. V. 19 (11). P. 1476-1491. doi: 10.1111/obr.12721
12. de Oliveira Dos Santos A. R., de Oliveira Zanuso B., Miola V. F. B. et al. Adipokines, Myokines, and Hepatokines: Crosstalk and Metabolic Repercussions // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22 (5). P. 2639. <https://doi.org/10.3390/ijms22052639>.
13. Dokumacioglu E., Iskender H., Sahin A., Erturk E. Y., Kaynar O. Serum Levels of Nesfatin-1 and Irisin in Obese Children // *Eur. Cytokine Netw.* 2020. V. 31. P. 39–43. <https://doi.org/10.1684/ecn.2020.0444>.
14. Dong Y., Zhong J., Dong L. The Role of Decorin in Auto-immune and Inflammatory Diseases // *J. Immunol. Res.* 2022. V. 17. P. 1283383. <https://doi.org/10.1155/2022/1283383>.
15. Elsner V. R., Dorneles G. P., Santos M. A. et al. Exercise-induced BDNF production by mononuclear cells of sedentary and physically active obese men // *J. Sports. Med. Phys. Fitness.* 2020. V. 60 (3). P. 435-441. <https://doi.org/10.23736/S0022-4707.19.10113-2>.
16. Gajewska J., Ambroszkiewicz J., Szamotulska K. et al. Associations between Oxidant/Antioxidant Status and Circulating Adipokines in Non-Obese Children with Prader-Willi Syndrome // *Antioxidants (Basel)*. 2023. V. 12 (4). P. 927. <https://doi.org/10.3390/antiox12040927>.
17. Heo Y. J., Choi S.-E., Jeon, M.J. Y. et al. Visfatin Induces Inflammation and Insulin Resistance via the NF- κ B and STAT3 Signaling Pathways in Hepatocytes // *J. Diabetes Res.* 2019. 4021623. <https://doi.org/10.1155/2019/4021623>.
18. Hirata B. K. S., Pedroso A. P., Machado M. M. F. et al. Ginkgo Biloba Extract Modulates the Retroperitoneal Fat Depot Proteome and Reduces Oxidative Stress in Diet-Induced Obese Rats // *Front. Pharmacol.* 2019. V. 10. P. 686 <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00686>.
19. Khajebishak Y., Faghfoury A. H., Soleimani A. et al. The Potential Relationship Between Serum Irisin Concentration with Inflammatory Cytokines, Oxidative Stress Biomarkers, Glycemic Indices and Lipid Profiles in Obese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Pilot Study // *Journal of the ASEAN Federation of Endocrine Societies.* V. 38(1). P. 45–51. <https://doi.org/10.15605/jafes.038.01.13>.
20. Kim JE, Kim JS, Jo MJ et al. The Roles and Associated Mechanisms of Adipokines in Development of Metabolic Syndrome // *Molecules.* 2022. V. 27(2). P. 334. <https://doi.org/10.3390/molecules27020334>.
21. Krajewska M., Witkowska-Se,dek E., Rumin´ska M. et al. The link between vitamin D, chemerin and metabolic profile in overweight and obese children - preliminary results // *Front. Endocrinol.* 2023. V. 14. P. 1143755. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1143755>
22. Liu S., Cui F., Ning K. et al. Role of Irisin in Physiology and Pathology // *Front. Endocrinol.* 2022. V. 13. P. 962968. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.962968>.
23. Matthias Blüher. Metabolically Healthy Obesity // *Endocrine Reviews.* 2020. V. 41. Issue 3. bnaa004. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa004>.
24. Nourbakhsh M., Nourbakhsh M., Gholinejad Z., Razzaghy-Azar M. Visfatin in obese children and adolescents and its association with insulin resistance and metabolic syndrome // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2015. V. 75 (2). P. 183-188. <https://doi.org/10.3109/00365513.2014.1003594>.
25. Pałasz A, Janas-Kozik M, Borrow A, et al. The potential role of the novel hypothalamic neuropeptides nesfatin-1, phoenixin, spexin and kisspeptin in the pathogenesis of anxiety and anorexia nervosa // *Neurochem Int.* 2018. V. 113. P. 120-136. doi: 10.1016/j.neuint.2017.12.006.
26. Park T. J., Park A., Kim J. et al. Myonectin inhibits adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes by regulating p38 MAPK pathway // *BMB Rep.* 2021. V. 54 (2). P. 124-129. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2021.54.2.262>.
27. Pelczyńska M., Miller-Kasprzak E. et al. The Role of Adipokines and Myokines in the Pathogenesis of Different Obesity Phenotypes—New Perspectives // *Antioxidants.* 2023. N 12. P. 2046. <https://doi.org/10.3390/antiox12122046>.
28. Pourranjbar M., Arabnejad N., Naderipour K. et al. Effects of Aerobic Exercises on Serum Levels of Myonectin and Insulin Resistance in Obese and Overweight Women // *J. Med. Life* 2018. N 11. P. 381–386. <https://doi.org/10.25122/jml-2018-0033>.
29. Sanidas Elias, Velliou Maria, Papadopoulos Dimitrios et al. Metabolically healthy obesity and risk factors. the role of adipose tissue // *Journal of Hypertension.* 2022. V. 40 (Suppl 1). P. e268. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000838272.34523.e5>
30. Severinsen M. C. K., Pedersen B. K. Muscle-Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines // *Endocr. Rev.* 2020. V. 41 (4). P. 594–609. doi: 10.1210/endrev/bnaa016. Erratum in: *Endocr Rev.* 2021 Jan 28;42(1):97-99. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa024>.
31. Wang R., Yang F., Qing L. et al. Decreased serum neuregulin 4 levels associated with non-alcoholic fatty liver disease in children with obesity // *Clin. Obes.* 2019. V. 9 (1). e12289. doi: 10.1111/cob.12289. Epub 2018 Nov 8.
32. World Health Organization. Obesity and overweight. Newsbulletin. Доступна: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
33. World Obesity Federation, World ObesityAtlas. 2023. URL: https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/wof-files/World_Obesity_Atlas_2023_Report.pdf (дата обращения: 24.09.2024).
34. Yang L., Zhi S., Yang G. et al. Molecular identification of FNDC5 and effect of irisin on the glucose metabolism in common carp (*Cyprinus carpio* L.). // *Gen. Comp. Endocrinol.* 2021. V. 301. P. 113647. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2020.113647>.
35. Yosae S., Basirat R., Hamidi A. et al. Serum irisin levels in metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity: A case-control study // *Med. J. Islam. Repub. Iran.* 2020. V. 34. P. 46. <https://doi.org/10.34171/mjiri.34.46>.
36. Zhu W., Sahar N. E., Javaid H. M. A. et al. Exercise-Induced Irisin Decreases Inflammation and Improves NAFLD by Competitive Binding with MD2 // *Cells.* 2021. V. 10. P. 3306. <https://doi.org/10.3390/cells10123306>.

Сведения о соавторах:

Лебедева Инна Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФДПО ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ.

Адрес: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9.
E-mail: rodkb@rodkb.ru.
Тел.: +7 491 2337402.

Маревичева Анастасия Михайловна – ассистент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФДПО ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ.

Адрес: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9.
E-mail: nastya13007@yandex.ru.
Тел.: +7 910 500 5566.

Филимонова Алла Юрьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФДПО ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ.

Адрес: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9.
E-mail: rodkb@rodkb.ru.
Тел.: +7 910 901 6052.

УДК 616.022:616.9

Нерешенные вопросы норовирусной инфекции**Л.В. Пузырева¹, В.В. Сергеева²**¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Омск;²ГБУЗ ОБ «Инфекционный стационар для детей Городской клинической больницы № 1 им. А.Н. Кабанова», Омск**Резюме**

Норовирусы являются частой причиной развития диарейного синдрома у человека. В статье представлены последние литературные данные по изучению норовирусов. Обобщены эпидемиологические сведения. Описана последняя классификация норовирусов по геногруппам с учетом последовательности капсидного белка. Восприимчивость зависит от генотипа норовируса, а также связана с наличием антигенов гистогруппы крови человека на поверхности эпителия кишечника, наличием антигена системы Льюиса. Известно, что группа крови также влияет на восприимчивость к норовирусной инфекции. Интересно мнение по взаимодействию норовирусов с микробиотой кишечника, в частности с комменсалами. С учетом генетических особенностей вируса и макроорганизма описаны вопросы клиники, лечения и вакцинации норовирусной инфекции. На основании изложенного материала показаны нерешенные вопросы в понимании возникновения и течения норовирусной инфекции у людей.

Ключевые слова: норовирусная инфекция, диарейный синдром, генетическое разнообразие, антигенная система Льюиса, микробиота кишечника.

Unresolved issues of norovirus infection**L.V. Puzyreva¹, V.V. Sergeeva²**¹FSBEI HE "Omsk State Medical University" MH RF, Omsk;²SBHI OR "Infectious Diseases Hospital for Children of the City Clinical Hospital No 1 by A.N. Kabanov, Pediatric Infectious Diseases Department No. 2.**Summary**

Noroviruses are a common cause of diarrheal syndrome in humans. The article presents the latest literature data on the study of noroviruses. Epidemiological data are summarized. The latest classification of noroviruses by genogroups is described, taking into account the sequence of the capsid protein. Susceptibility depends on the norovirus genotype, and is also associated with the presence of human blood histogroup antigens on the surface of the intestinal epithelium, the presence of the Lewis system antigen. It is known that the blood group also affects susceptibility to norovirus infection. An interesting opinion on the interaction of noroviruses with intestinal microbiota, in particular with commensals. Taking into account the genetic characteristics of the virus and the macroorganism, the clinical issues, treatment and vaccination of norovirus infection are described. Based on the presented material, unresolved issues in understanding the occurrence and course of norovirus infection in humans are shown.

Key words: norovirus infection, diarrheal syndrome, genetic diversity, Lewis antigen system, intestinal microbiota.

Норовирусы (НВ) вызывают так называемую болезнь «зимней рвоты» или «желудочного гриппа», и являются причиной возникновения около 20% всех случаев острого гастроэнтерита в мире. По оценкам, эти вирусы ежегодно вызывают сотни тысяч детских смертей и в настоящее время являются наиболее распространенным этиологическим агентом детской диареи в популяциях, вакцинированных против ротавируса [21]. Характерной биологической особенностью норовируса является его генетическое разнообразие и быстрая эволюция, управляемая иммунным отбором. Недавние открытия начали раскрывать сложные механизмы, которые регулируют патогенез норовируса и персистирующую инфекцию, включая важное взаимодействие между вирусом, иммунной системой хозяина и бактериями-комменсалами [7, 19].

Эпидемиология. По оценкам НВ, является причиной 684 миллионов случаев диарейных заболеваний и 212 000 смертей ежегодно людей всех возрастов. Норовирусная инфекция (НВИ) имеет типичную сезонность, рост заболеваемости которой приходится на зимние месяцы – с октября по март в северном полушарии [19].

Передача НВ от человека к человеку осуществляется в основном фекально-оральным механизмом передачи (особенно для эпидемического штамма GII.4) [18]. Рвота считается ведущим симптомом НВ и часто приводит к передаче инфекции. Вирионы обнаруживаются и в стуле, и в рвотных массах, однако количество их гораздо выше в содержимом желудка. Считается, что с рвотными массами происходит загрязнение объектов возбудителем, что способствует воздушно-капельному пути передачи. Известно, что при смывании в унитазе или во время рвоты образуются аэрозольные частицы, которые перемещаются, высыхают и концентрируются в комнатной пыли, способствуя дальнейшему заражению контактных лиц. Экспериментально доказано, что при рвоте капли рвотных масс распространяются на 3 метра от больного с потоком воздуха. Известно, что $1,7 \times 10^8$ эквивалентных копий генома обычно выделяются при рвоте

Для корреспонденции:

Пузырева Лариса Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 644065, г. Омск, ул. 19 Партсъезда, 16.

E-mail: puzirevalv@mail.ru.

Тел.: +7 3812 670 733.

Статья поступила 22.08.2024 г., принята к печати 26.05.2025 г.

(примерно 4×10^4 эквивалентных копий генома / мл рвотных масс) [19].

Встречаются вспышки НВ с пищевым путем передачи, например, при употреблении продуктов, не подвергающихся термической обработке (устрицы, молочные продукты, салаты, мороженое и др.). Нередки вспышки НВИ на круизных лайнерах. Водный путь передачи связан с употреблением воды из загрязненных источников, использованием льда из сырой воды.

НВ хорошо выживает в окружающей среде. Обладает устойчивостью к воздействию низких температур, нагреванию до 60°C и дезинфекции хлором или спиртом, что способствует загрязнению продуктов питания, воды, предметов ухода, мебели и т.д. НВ очень заразен из-за своей низкой инфицирующей дозы. Известно, что заболевание может возникнуть при заражении 8-10 вирионами [18].

Вспышки НВИ пищевым путем передачи являются серьезной проблемой для общественного здравоохранения, вызывая у населения массовое заболевание, длительность которого составляет от 1 до 4-х дней [15]. Нередко в России регистрируются случаи инфекционной диареи с контактно-бытовым путем передачи, где источником инфекции является больной человек или вирусоноситель. Такие вспышки могут встречаться как в детских дошкольных и школьных учреждениях, так и среди широкого населения.

В разгар клинических проявлений пациенты нуждаются в лечебных мероприятиях, а плохое самочувствие не позволяет им выполнять обычный объем работы, что приводит к оформлению листа нетрудоспособности.

У реконвалесцентов НВИ вирусоносительство сохраняется в среднем в течение семи дней [19], а при сниженном иммунитете выделение НВ с фекалиями может происходить в течение недель или даже месяцев [11]. Описаны случаи многолетнего выделения НВ с фекалиями у пациентов с иммунодефицитом, когда вирус при длительной репликации начинает синтезировать специфические белки, схожие с клеточным составом хозяина, обеспечивая себе уклонение от иммунной системы.

Иммунитет после перенесенной НВИ нестойкий, штаммоспецифический и может составлять от 6 мес. до 2-х лет. Возможно многократное заражение, т.к. нет перекрестной защиты к другим штаммам норовируса.

Индекс контагиозности может достигать 50% и более. Летальность в мире регистрируется ежегодно у детей и пожилых лиц, однако в России встречается редко.

Таким образом, НВ обладает высокой устойчивостью к стандартным дезинфицирующим средствам, длительно сохраняется в окружающей среде на предметах ухода, а его малая инфицирующая доза способствует возникновению заболевания у всех слоев населения со снижением его трудоспособности.

Генетическое разнообразие. *Norovirus* – это род из семейства *Caliciviridae*. С момента их открытия в 1972 г. изучение вирусов было затруднено:

неизвестность клеточного тропизма, отсутствие возможности выращивать в культуре без надежной модели на животных. В 2014 г. произошел прорыв в изучении НВ. Было обнаружено, что вирионы связываются с антигенами гистогруппы крови человека штамм-специфичным образом как *in vitro*, так и *in vivo*. Ряд грамотрицательных бактерий демонстрируют экспрессию группы крови. Была подтверждена связь НВ со штаммом кишечных бактерий, близким к *Enterobacter cloacae*, несущим антиген гистогруппы крови [3].

Геном НВ представлен одноцепочечной РНК (+) нитью с 7500 нуклеотидными основаниями и сформирован в три открытые рамки считывания (ORF). ORF1 кодирует синтез неструктурного полипротеина, который генерирует шесть неструктурных белков (от NS1 до NS7) после посттрансляционного расщепления вирусной протеазой, включая РНК-зависимую РНК-полимеразу, НТФазу (NS3), протеазу (NS6) и другие компоненты [16]. Две другие открытые рамки ORF2 и ORF3 кодируют два капсидных белка – большой VP1 и малый VP2, которые составляют вирусный капсид. Зрелый вирион содержит 180 белков VP1, которые располагаются на поверхности вируса, напоминая чашеобразную впадину [calyx – от латинского «чашка»; отсюда название калицивирусы]. Большой капсидный белок разделен на три домена: N-концевой домен, промежуточный капсид S-домен (shell – оболочка) и выступающий Р-домен (protruding – выступающий). В свою очередь домен Р подразделяется на два основных субдомена, P1 и P2 [21]. Большинство эпитопов, связывающихся с клеточными рецепторами НВГА (histoblood group antigens), расположены в субдомene P2, выступающим над поверхностью вируса.

Субдомен P2 отличается высокой вариабельностью аминокислотной последовательности, содержит основные эпитопы нейтрализации (мишень для вируснейтрализующих антител) и взаимодействует с антигенами гистогруппы крови. Структурный белок VP2 содержится в каждом вирионе в 1-2 экземплярах и предположительно участвует в сборке капсида, инкапсулирования генома (упаковке вирусной РНК) и способствует стабилизации структуры вирусного капсида.

Криоэлектронная микроскопия выявила различные конформации домена Р, которые зависят от рН буфера и присутствия желчи. Описано, что «плавающий» Р-домен находится над оболочкой в физиологических буферах, но динамически вращается и сжимается на поверхности в присутствии солей желчи, что усиливает его стабилизацию и сродство к рецептору [26].

В начале 2000-х годов классификация на генотипы и генотипам НВ первоначально основывалась на анализе аминокислотных последовательностей всего капсидного белка VP1 с расхождением аминокислот в пределах 14,1% в генотипе и скорректированным порогом в размере не менее 15% попарной разницы, предложенным для классификации новых генотипов [19]. Однако, в соответствии с установленными критериями отнесения генотипов и нумерации полных последовательностей капсидов,

предыдущая классификация была недавно обновлена [10].

На основе филогенетического анализа НВ человека классифицируются на десять генетических групп, обозначенных от GI до GX, а также две дополнительные геногруппы (GNA1 и GNA2). Геногруппы в свою очередь классифицируются на генотипы с учетом последовательности капсидного белка VP1, и описано более 45 вариантов [10].

В настоящее время распознано девять генотипов VP1 в GI, 26 в GII, три в GIII, по два в GIV, GV и GVI и по одному в GVII-GX. Из P-типов известно 14 кластеров в GI, 37 в GII, два в GIII, один в GIV, по два в GV и GVI и по одному в GVII и GX. Предыдущая номенклатура штаммов НВ с двойным типированием была отменена в пользу обновленной версии, в которой сначала указан генотип капсида, за которым следует P-тип в скобках (например, предыдущее обозначение GII.3[P12]) [10]. Для тех штаммов, у которых последовательности VP1 и РНК-зависимая РНК-полимераза разделяются на разные геногруппы, предлагаются обозначения Genogroup.genotype[P-group.P-type] [10]. Геногруппа I включает вирусы, которые поражают только человека, а II геногруппа объединяет вирусы, патогенные для человека и свиней. НВ крупного рогатого скота относятся к III геногруппе, а мышей – к V геногруппе. В геногруппу IV включены вирусы, патогенные для человека, львов и собак. Другие геногруппы пока только регистрируются в виде единичных изолятов, выделенных у людей. Таким образом, большинство штаммов, вызывающих заболевания человека, принадлежат к трем геногруппам: GI, GII и GIV [10], при этом GII встречается в 10 раз чаще остальных [4, 5].

Диагностическое исследование НВ с помощью количественной ПЦР в реальном времени в клинической практике [6,10] подтвердило персистенцию НВ GI и GII во всем мире [12, 23]. При анализе 123 исследований со 120 тысячами пациентов разного возраста было выявлено, что большинство НВ принадлежали к геногруппе GII (92,9%), за которыми следовал GI со значительно более низкой распространенностью (6,7%). Наиболее часто встречающийся генотип GII.4 являлся причиной повторяющихся сезонных пандемий [8, 21]. За последние два десятилетия циркулировало восемь вариантов НВ GII.4, каждый из которых заменял предыдущий доминирующий вариант, а с 2012 года GII.4 Sydney является самым последним и актуальным вариантом вируса [10].

Взаимодействие норовируса с клетками кишечника и кишечной микробиотой. Обнаружение вирусных неструктурных белков в биоптатах энтероцитов взрослого человека и присутствие вирусной РНК в энтероэндокринных клетках кишечника при биопсии у детей позволяют предположить репликацию вируса в клетках кишечника человека [1, 6]. Недавно энтероциты, полученные из ткани тонкой кишки человека, были успешно использованы в лабораторных условиях для поддержки репликации НВ в среде. Считается, что энтероциты тонкого кишечника являются предметом для исследова-

ований генетической восприимчивости к НВ у людей [21].

Вирусные частицы, проникая через рот, попадают в тонкий кишечник, где абсорбируются на клетках-мишенях благодаря субдомену вируса P2 VP1 – белка.

Генетически человек обладает высокой восприимчивостью к НВ. Norwalk связывается с поверхностными эпителиальными клетками гастроудоденального тракта, а также со слюной, но только у так называемых секреторно-позитивных индивидуумов, которые экспрессируют Н-антигены в слюне и слизистой оболочке [7,21].

Несмотря на высокую вирулентность и быструю передачу НВ, у некоторых людей заболевание не развивается, и они не инфицируются после контакта. Исследования показали, что это явление в значительной степени зависит от антигенов гистогруппы крови человека, в основном типов, контролируемых генами FUT2 (секреторный), FUT3 (Льюис) и системой ABO [3, 21].

Итак, некоторые штаммы НВ распознают антигены гистогруппы крови, которые экспрессируются на поверхности эпителиоцитов слизистой оболочки кишечника. Антигены гистогруппы крови представлены нейтральными углеводами, которые связаны с белками или липидами на поверхности клеток. К ним относятся, например, система ABO и система антигенов Льюиса. Условно есть штаммы НВ, которые могут связываться с A/B антигенами и с эпитопами антигена Льюиса. Штаммы, которые не способны связываться с антигенами гистогруппы, используют в качестве рецепторов другие углеводы [3].

Экспрессия лишь ограниченного набора антигенов гистогруппы крови человека (несекреторных) связана с устойчивостью к определенным штаммам НВ (включая геногруппы GI.1 и распространенные GII.4). Исследования также показали, что группа крови влияет на восприимчивость: например, первая группа крови – O (I) повышает восприимчивость, а третья группа – B (III) обеспечивает частичную защиту от определенных штаммов НВ [21].

Некоторые НВ принципиально связываются только с молекулами адгезии CD15 (кластер дифференцировки 15 или антиген Льюис X – углеводная молекула адгезии, экспрессируется на гранулоцитах и моноцитах). Другие НВ связываются с сиаловой кислотой, гепарансульфатом на клетках-мишенях тонкой кишки. М-клетки кишечника адсорбируют вирусные частицы и транспортируют их в собственную оболочку слизистой, где патоген проникает в иммунные клетки и вызывает воспаление.

Обнаружено, что цитокины IL-4 и IL-25, участвующие в Th2 – иммунном ответе, вызывают гиперплазию пучковых клеток. При этом повышение уровня этих интерлейкинов достоверно увеличивает вероятность НВИ и срок выделения вирусов с фекалиями.

Тропизм НВ к клеткам макроорганизма зависит от штамма возбудителя и опосредован различными лиганд-рецепторными взаимодействиями. Важным фактором, препятствующим клеточному тропизму

вируса, является выработка секреторного интерферона.

Антигенам Льюиса в настоящее время уделяется много внимания. В настоящее время известно о тех вариантах антигенов, что связаны с активностью фермента фукозилтрансферазы. Пациенты, имеющие антигены Льюиса, более восприимчивы не только к НВ, но и к развитию гастрита, язвенной болезни желудка, аденокарциномы желудка. Известно, что генотипическое и фенотипическое разнообразие зависит от этнической принадлежности, что влияет на восприимчивость к НВ [2, 3].

Выявлена репликация НВ в клетках иммунной системы собственной пластинки слизистой кишечника (включая Т-лимфоциты, В-клетки, дендритные клетки, макрофаги), макрофагах печени и селезенке [18].

Инфицирование В-клеток НВ зависит от присутствия комменсальных бактерий, экспрессирующих антиген группы крови. Идентифицируя их как стимулирующий кофактор, НВ прикрепляется к ним и тем самым инфицирует В-клетки [19]. Так, известно, что *E. coli* (*E. coli* LMG8223 and *E. coli* LFMFP861) с учетом наличия антигена гистогруппы крови поддерживает более высокую концентрацию вируса и усиливает муцинсвязывающую способность для NoV человека GI.1 и GI.4. При этом уровни экспрессии антигена группы крови одного конкретного бактериального штамма сильно отличались в разных партиях с учетом забора времени. Предполагается, что бактерии, экспрессирующие антиген группы крови, могут быть вторичными метаболитами, а экспрессия может регулироваться неизвестными факторами [14].

При исследовании на мышах, получавших антибактериальную терапию (как следствие истощение микробиоты кишечника), была выявлена устойчивость к заражению штаммами НВ [18]. Известно, что кишечная микробиота может стимулировать противовирусный ответ организма-хозяина и локализовать инфекционный процесс. Специфические компоненты микробиоты, например, *лактобациллы* и поли- γ -глутаминовая кислота из *Bacillus* spp. [17], стимулировали выработку интерферона I типа и ограничивали воздействие НВ [22].

Родригес-Диас и его коллеги обнаружили, что лица с большим количеством бактерий *Ruminococcaceae* и *Faecali bacterium* могут иметь более низкую восприимчивость к НВИ, что было связано с высокими титрами иммуноглобулина А в слюне [21]. У лиц с бессимптомным течением норовирусной кишечной инфекции микробиота содержала большое количество бактериоидов с низким уровнем кластридиальной флоры [22].

Воспалительные изменения в кишечнике не играют ключевой роли в развитии диарейного синдрома, т.к. он возникает уже при низких уровнях вирусной нагрузки, еще до развития цитопатологических изменений. Происходит укорочение микроворсинок, нарушается пристеночное пищеварение и возникает транзиторная мальабсорбция D-ксилозы, лактозы, жиров, что и приводит к осмотической

диарее. Выявлено, что в кишечнике также возникает нарушение секреции и абсорбции, но по неизвестным причинам (изменения аденилатциклазной системы при НВИ отсутствуют).

Рвота возникает опосредованно по причине изменения моторики желудка и задержки его опорожнения. При морфологическом исследовании в слизистой оболочке желудка изменений не выявляется.

Таким образом, если морфологическая картина при НВИ понятна, то вопросы взаимодействия вируса с макроорганизмом, микробиотой кишечника сложны, многообразны и требуют дальнейшего изучения [21].

Клинические проявления. НВИ вызывает как спорадические, так и эпидемические вирусные гастроэнтериты у людей. После короткого инкубационного периода (24-48 ч) клинические симптомы обычно длятся два-три дня, за которыми следует в среднем четырехнедельное постклиническое выделение с пиковыми титрами вируса, варьирующимися от 10^5 до 10^9 копий генома / г фекалий [16]. После инкубационного периода отмечается общеинтоксикационный синдром (слабость, недомогание, боль в животе и/или головная боль), тошнота и рвота, часто являющиеся ведущими проявлениями заболевания. Затем присоединяется водянистая диарея, без патологических примесей в стуле, примерно до 3-5 раз в сутки. Гипертермия возникает не всегда и не у всех пациентов, тошноты, рвоты продолжаются не более 1-4 дней [24]. На фоне диарейного синдрома и повторяющейся рвоты возникает обезвоживание пациента, и чем меньше вес больного, тем быстрее возникает эксикоз. Известно также о нетипичных внекишечных проявлениях, таких как судорожный синдром, развитие энцефалопатии, менингита, энцефалита [19] и острой дисфункции печени [13].

С одной стороны, норовирусный гастроэнтерит может самостоятельно пройти, а с другой – спровоцировать обострение воспалительного заболевания желудочно-кишечного тракта, постинфекционный синдром раздраженного кишечника.

Течение заболевания обычно острое, гладкое, типичное, неосложненное. Летальные случаи возникают редко и связаны в основном с наличием тяжелой сопутствующей патологией. Пациенты выздоравливают примерно к 4 дню заболевания (ярких клинических проявлений).

Одни ученые считают, что при остром гастроэнтерите у детей степень эксикоза более выражена при ротавирусной инфекции [8,24], а другие, наоборот – при норовирусном кишечном заболевании. Лица пожилого возраста (старше 60 лет) одинаково плохо переносят рота- и норовирусный гастроэнтерит с часто сопровождающимися осложнениями [18].

При всем при этом, вирусные кишечные инфекции часто служат причиной госпитализации в инфекционные стационары как взрослых, так и у детей.

Несмотря на то, что НВ обычно вызывают тяжелый гастроэнтерит, микроскопически они вызывают лишь незначительные изменения кишечника. Гистопатологические изменения в тонком кишечнике

включают расширение и укорочение микроворсинок, гипертрофию крипт, а также усиление эпителиальных митозов и апоптоза [7, 19].

НВИ в основном непродолжительна и самоограничивающаяся, однако встречались случаи хронической диареи у пациентов с ослабленным иммунитетом и кахексией в пожилом возрасте [4].

Лечение. До сих пор эффективного лечения НВИ в мире не существует. Была предпринята масса попыток создания противовирусного препарата прямого действия на различные стадии цикла репликации НВ [23]. Идея создания лекарственного препарата базировалась на знаниях предотвращения прикрепления и проникновения норовируса с учетом ингибирования антигена гистогруппы крови с помощью различных гликомиметических соединений, пассивной иммунотерапии моноклональными антителами или нанотелами [19]. Пытались создать препараты, блокирующие рецепторы (цитрат), ингибирующие протеазу, нуклеозидные и нуклеозидные ингибиторы РНК-зависимой РНК-полимеразы. Исследовались аналоги цитидина 2'-С-метилцитидин и его производные, аналоги пурина фавипиравир и рибавирин. Препарат тиазолид нитазоксанид был протестирован как противовирусный при норовирусной инфекции, однако действие его не доказано [25]. В настоящее время лекарственное средство зарегистрировано как противоглистное и противопротозойное. Однозначно мнение о необходимости проведения регидратационной терапии и восполнения электролитов крови.

Создание вакцины от НВ является актуальным для уязвимых групп населения (детей, пожилых, иммунологически ослабленных) и групп риска, включая работников здравоохранения, детских дошкольных и школьных учреждений, пищевой промышленности, военнослужащих, моряков и т.д. Основной проблемой разработки вакцины является многообразие штаммов НВ и продолжающаяся его эволюция, что требует многовалентных вакцин и периодических обновлений для защиты от ряда текущих и новых эпидемиологически важных генотипов. Кроме того, существует неясность относительно продолжительности долгосрочного иммунитета, полученного в результате заражения НВ или вакцинации. Тем не менее двухвалентная вакцина GI.1/GII.4 VLP и рекомбинантная аденовирусная векторная вакцина, экспрессирующая GI.1 или GII.4 VP1 с моновалентной и двухвалентной дозировкой, в настоящее время проходят клинические испытания. Другие вакцины были одобрены для клинических испытаний и сейчас находятся на доклинической стадии разработки [19].

Таким образом, учитывая генетическое многообразие штаммов, вызывающих острое инфекционное заболевание, связанное с большими экономическими затратами, норовирусный гастроэнтерит не теряет своей актуальности в настоящее время. Отсутствие эффективных противовирусных препаратов и зарегистрированных вакцин повышает клиническую и социальную значимость заболевания.

Понимание биологии НВ отстает от понимания других вирусов с положительной цепью РНК, однако все же имеются достижения. Обновилась система классификации, описаны морфологии вирусоподобных белков, изучены функции как структурных, так и неструктурных вирусных белков и их роль в репликативном цикле НВ. Важные вехи включают новое понимание клеточного тропизма, факторов и рецепторов прикрепления хозяина и микробов.

Литература

1. Бутакова Л. В., Сапега Е. Ю., Троценко О. Е., Зайцева Т. А., Каравянская Т. Н. и др. Водная вспышка острой кишечной инфекции, обусловленная рекомбинантным норовирусом генотипа GII. P7–GII.6, в городе Хабаровске в 2019 году // *Здоровье населения и среда обитания*. 2020. № 6 (327). С. 50–54 DOI: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2020-327-6-50-54>
2. Быков Р. О., Семенов А. В., Старикова П. К., Итани Т. М. Изучение аспектов формирования генетически детерминированной резистентности против возбудителя норовирусной инфекции посредством полиморфизма гена FUT2 // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2023. Т. 22, № 6. С. 148–154. <https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-6-148-154>
3. Быков Р. О., Скрябина С. В., Килячина А. С., Итани Т. М., Чалапа В. И. и др. Молекулярно-генетическая характеристика и филогенетический анализ возбудителей норовирусной инфекции человека отдельных муниципалитетов в Свердловской области за 2022 год // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2023. Т. 100, № 4. С. 306–313. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-402>
4. Водопьянов А. С., Писанов Р. В., Водопьянов С. О., Чемисова О. С., Герасименко А. А. и др. Оценка генетического разнообразия возбудителя норовирусной инфекции в пунктах временного размещения беженцев в Ростовской области в 2022 году с помощью онлайн-программы NoroNetRus // *Здоровье населения и среда обитания*. 2022. Т. 30, № 11. С. 82–88. doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-11-82-88>
5. Жираковская Е. В., Тикуннов А. Ю., Соколов С. Н., Кравчук Б. И., Краснова Е. И. и др. Характеристика полногеномной последовательности рекомбинантного норовируса генотипа GII. P16/ GII.4_Sydney_2012, выявленного в России // *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2020. Т. 24, № 1. С. 69–79. DOI 10.18699/VJ20.597.
6. Жукова Л. И., Шагина А.Ф., Рафеенко Г. К. Клиническая характеристика и лабораторная диагностика неполиомиелитной энтеровирусной инфекции // *Вестник ДГМА*. 2020. № 2 (35). С. 62–71.
7. Константинова О. Д., Свиридова А. В., Чурсина О. А. Трансплацентарный перенос антител как основа врожденного иммунитета против новой коронавирусной инфекции // *Вестник ДГМА*. 2021. № 4 (41). С. 78–81.
8. Шихнебиев Д. А., Рагимова Р. Ш. Острые респираторные вирусные инфекции как актуальная проблема. Роль вирусных инфекций в формировании бронхообструктивного синдрома // *Вестник ДГМА*. 2020. № 3 (36). С. 67–73.
9. Chan J. C. M., Mohammad K. N., Zhang L. Y., Wong S. H., Chan M. C. W. Targeted Profiling of Immunological Genes during Norovirus Replication in Human Intestinal Enteroids // *Viruses*. 2021. Т. 13. С. 155. doi: 10.3390/v13020155

10. Chhabra P., de Graaf M., Parra G. I., Chan M. C., Green K. et al. Updated classification of norovirus genogroups and genotypes // *J. Gen. Virol.* 2019. T. 100, № 10. С. 1393-1406. doi: 10.1099/jgv.0.001318.
11. Davis A., Cortez V., Grodzki M., Dallas R., Ferrolino J. et al. Infectious Norovirus Is Chronically Shed by Immuno-compromised Pediatric Hosts // *Viruses.* 2020. T. 12. С. 619. doi: 10.3390/v12060619
12. Fioretti J. M., Fumian T. M., Rocha M. S., Dos Santos I. de A.L., Carvalho-Costa F.A. et al. Surveillance of noroviruses in Rio de Janeiro, Brazil: occurrence of new GIV genotype in clinical and wastewater samples // *Food Environ Virol.* 2018. V. 10. P.1–6. doi: 10.1007/s12560-017-9308-2.
13. Ho C.L.T., Oligbu O., Asaid F., Oligbu G. Does norovirus induce acute hepatitis? // *AIMS Public Heal.* 2020. V. 7. P. 148–157. doi: 10.3934/publichealth.2020013.
14. Karst S.M., Tibbetts S.A. Recent advances in understanding norovirus pathogenesis // *J Med Virol.* 2016. V. 88, № 11. P. 1837-43. doi: 10.1002/jmv.24559.
15. Lee H., Yoon Y. Etiological Agents Implicated in Foodborne Illness World // *Food Sci. Anim. Resour.* 2021. V. 41. P. 1. doi: 10.5851/kosfa.2020.e75.
16. Lee S., Liu H., Wilen C.B., Sychev Z. E., Desai C. et al. A secreted viral nonstructural protein determines intestinal norovirus pathogenesis // *Cell Host Microbe.* 2019. V. 25. P. 845–857. doi: 10.1016/j.chom.2019.04.005
17. Lee W., Kim M., Lee S.-H., Jung H.-G., Oh J.-W. Prophylactic Efficacy of Orally Administered Bacillus Poly-γ-Glutamic Acid, a Non-LPS TLR4 Ligand, against Norovirus Infection in Mice // *Sci. Rep.* 2018. V. 8. P. 8667. doi: 10.1038/s41598-018-26935-y
18. Lucero Y., Matson D. O., Ashkenazi S., George S., O’Ryan M. Norovirus: Facts and Reflections from Past, Present, and Future // *Viruses.* 2021. V. 13, № 12. P. 2399. doi:10.3390/v13122399.792.
19. Ludwig-Begall L. F., Mauroy A., Thiry E. Noroviruses-The State of the Art, Nearly Fifty Years after Their Initial Discovery // *Viruses.* 2021. V. 13, № 8. P. 1541. doi: 10.3390/v13081541.
20. Netzler N. E., Enosi T. D., White P. A. Norovirus antivirals: Where are we now? // *Med. Res. Rev.* 2019. V. 39. P. 1–27. doi: 10.1002/med.21545.
21. Nordgren J., Svensson L. Genetic Susceptibility to Human Norovirus Infection: An Update // *Viruses.* 2019. V. 11, № 3. P. 226. doi: 10.3390/v11030226.
22. Patin N. V., Peña-Gonzalez A., Hatt J. K., Moe C., Kirby A., Konstantinidis K. T. The Role of the Gut Microbiome in Resisting Norovirus Infection as Revealed by a Human Challenge Study // *mBio.* 2020. V. 11. P. e02634-20. doi: 10.1128/mBio.02634-20
23. Pietsch C., Ennuschat N., Härtel S., Liebert U. G. Within-Host evolution of virus variants during chronic infection with novel GII.P26-GII.26 norovirus // *J. Clin. Virol.* 2018. V. 108. P. 96–102. doi: 10.1016/j.jcv.2018.09.013.
24. Riera-Montes M., O’Ryan M., Verstraeten T. Norovirus and Rotavirus Disease Severity in Children: Systematic Review and Meta-Analysis // *Pediatric Infect. Dis. J.* 2018. V. 37. P. 501–505. doi: 10.1097/INF.0000000000001824
25. Santos-Ferreira N., van Dycke J., Neyts J., Rocha-Pereira J. Current and Future Antiviral Strategies to Tackle Gastrointestinal Viral Infections // *Microorganisms.* 2021. V. 9. P. 1599. doi: 10.3390/microorganisms9081599
26. Sherman M. B., Williams A. N., Smith H. Q., Nelson C., Wilen C. B. et al. Bile Salts Alter the Mouse Norovirus Capsid Conformation: Possible Implications for Cell Attachment and Immune Evasion // *J. Virol.* 2019. V. 93. P. e00970–19. doi: 10.1128/JVI.00970-19

References

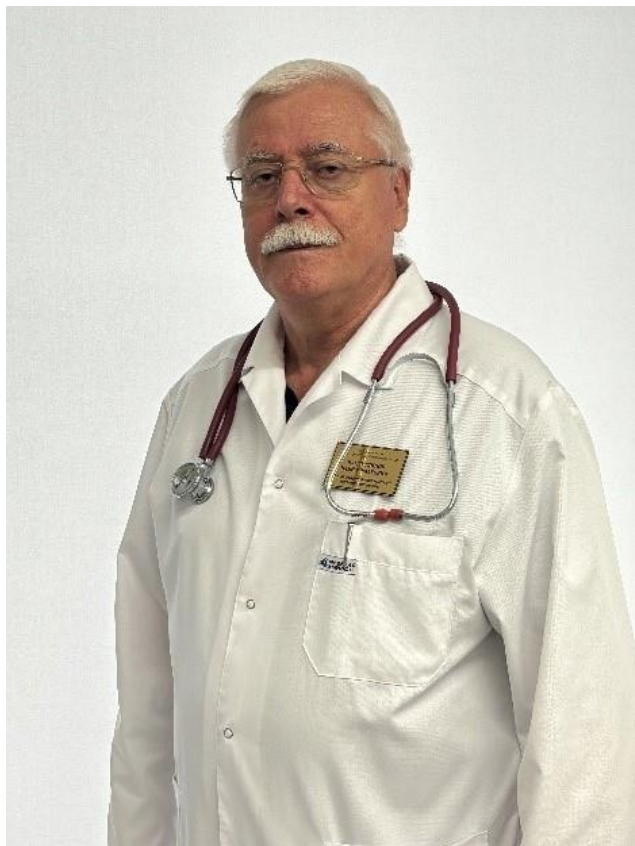
1. Butakova L. V., Sapega E. Yu., Trotsenko O. E., Zaytseva T. A., Karavyanskaya T. N. i dr. Vodnaya vspyshka ostroy kishechnoy infektsii, obuslovlennaya rekombinantnym norovirusom genotipa GII. P7 – GII.6, v gorode Khabarovske v 2019 godu [Waterborne outbreak of acute intestinal infection caused by recombinant norovirus genotype GII. P7–GII.6 in the city of Khabarovsk in 2019] // *Zdorov’e naseleniya i sreda obitaniya.* 2020. № 6 (327). S. 50–54 DOI: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2020-327-6-50-54>
2. Bykov R. O., Semenov A. V., Starikova P. K., Itani T. M. Izucheniye aspektov formirovaniya geneticheskii determinirovannoy rezistentnosti protiv vzbuditeleya norovirusnoy infektsii posredstvom polimorfizma gena FUT2 [Study of aspects of formation of genetically determined resistance against the causative agent of norovirus infection through polymorphism of the FUT2 gene] // *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika.* 2023. T. 22, № 6. S. 148–154. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-6-148-154>.
3. Bykov R. O., Skryabina S. V., Kilyachina A. S., Itani T. M., Chalapa V. I. i dr. Molekulyarno-geneticheskaya kharakteristika i filogeneticheskii analiz vzbuditeley norovirusnoy infektsii cheloveka otdel'nykh munitsipalitetov v Sverdlovskoy oblasti za 2022 god [Molecular genetic characteristics and phylogenetic analysis of pathogens of human norovirus infection in individual municipalities in the Sverdlovsk region for 2022] // *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2023. T. 100, № 4. S. 306–313. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-402>
4. Vodop'yanov A. S., Pisanov R. V., Vodop'yanov S. O., Chemisova O. S., Gerasimenko A. A. i dr. Otsenka geneticheskogo raznobraziya vzbuditeleya norovirusnoy infektsii v punktakh vremennogo razmeshcheniya bezhentshev v Rostovskoy oblasti v 2022 godu s pomoshch'yu on-layn-programmy NoroNetRus [Assessment of the genetic diversity of the causative agent of norovirus infection in temporary accommodation centers for refugees in the Rostov region in 2022 using the NoroNetRus online program] // *Zdorov’e naseleniya i sreda obitaniya.* 2022. T. 30, № 11. S. 82–88. doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-11-82-88>.
5. Zhirakovskaya E. V., Tikunov A. Yu., Sokolov S. N., Kravchuk B. I., Krasnova E. I. i dr. Kharakteristika polnogenomnoy posledovatel'nosti rekombinantnogo norovirusa genotipa GII. P16/ GII.4_Sydney_2012, vyyavlennogo v Rossii [Characterization of the whole genome sequence of recombinant norovirus genotype GII. P16/ GII.4_Sydney_2012, identified in Russia] // *Vavilovskiy zhurnal genetiki i selektsii.* 2020. T. 24, № 1. S. 69-79. DOI 10.18699/VJ20.597
6. Zhukova L. I., Shagina A.F., Rafeyenko G. K. Klinicheskaya kharakteristika i laboratornaya diagnostika nepoliomiyelitnoy enterovirusnoy infektsii [Clinical characteristics and laboratory diagnostics of non-polio enterovirus infection] // *Vestnik DGMA.* 2020. № 2 (35). S. 62-71.
7. Konstantinova O. D., Sviridova A. V., Chursina O. A. Transplatsentarnyy perenos antitel kak osnova vrozhden-nogo immuniteta protiv novoy koronavirusnoy infektsii [Transplacental transfer of antibodies as the basis of innate immunity against a new coronavirus infection] // *Vestnik DGMA.* 2021. № 4 (41). S. 78-81.
8. Shikhnebiyev D. A., Ragimova R. Sh. Ostryye respiratornyye virusnyye infektsii kak aktual'naya problema. Rol' virusnykh infektsiy v formirovanii bronkhoobstruktivnogo sindroma [Acute respiratory viral infections as a topical problem. The role of viral infections in the formation of

- broncho-obstructive syndrome] // Vestnik DGMA. 2020. № 3 (36). S. 67-73.
9. Chan J.C.M., Mohammad K.N., Zhang L.Y., Wong S.Kh., Chan M.C.W. Targeted Profiling of Immunological Genes during Norovirus Replication in Human Intestinal Enteroids // *Viruses*. 2021. T. 13. C. 155. doi: 10.3390/v13020155
 10. Chhabra P., de Graaf M., Parra G.I., Chan M.C., Green K. et al. Updated classification of norovirus genogroups and genotypes // *J Gen Virol*. 2019. T. 100, № 10. C. 1393-1406. doi: 10.1099/jgv.0.001318.
 11. Davis A., Cortez V., Grodzki M., Dallas R., Ferrolino J. et al. Infectious Norovirus Is Chronically Shed by Immuno-compromised Pediatric Hosts // *Viruses*. 2020. T. 12. C. 619. doi: 10.3390/v12060619
 12. Fioretti J.M., Fumian T.M., Rocha M.S., Dos Santos I.de A.L., Carvalho-Costa F.A. et al. Surveillance of noroviruses in Rio de Janeiro, Brazil: occurrence of new GIV genotype in clinical and wastewater samples // *Food Environ Virol*. 2018. V. 10. P.1–6. doi: 10.1007/s12560-017-9308-2.
 13. Ho C.L.T., Oligbu O., Asaid F., Oligbu G. Does norovirus induce acute hepatitis? // *AIMS Public Heal*. 2020. V. 7. P. 148–157. doi: 10.3934/publichealth.2020013.
 14. Karst S.M., Tibbetts S.A. Recent advances in understanding norovirus pathogenesis // *J Med Virol*. 2016. V. 88, № 11. P. 1837-43. doi: 10.1002/jmv.24559.
 15. Lee H., Yoon Y. Etiological Agents Implicated in Food-borne Illness World // *Food Sci. Anim. Resour*. 2021. V. 41. P. 1. doi: 10.5851/kosfa.2020.e75.
 16. Lee S., Liu H., Wilen C.B., Sychev Z.E., Desai C. et al. A secreted viral nonstructural protein determines intestinal norovirus pathogenesis // *Cell Host Microbe*. 2019. V. 25. P. 845–857. doi: 10.1016/j.chom.2019.04.005
 17. Lee W., Kim M., Lee S.-H., Jung H.-G., Oh J.-W. Prophylactic Efficacy of Orally Administered Bacillus Poly-γ-Glutamic Acid, a Non-LPS TLR4 Ligand, against Norovirus Infection in Mice // *Sci. Rep*. 2018. V. 8. P. 8667. doi: 10.1038/s41598-018-26935-y
 18. Lucero Y., Matson D.O., Ashkenazi S., George S., O’Ryan M. Norovirus: Facts and Reflections from Past, Present, and Future // *Viruses*. 2021. V. 13, № 12. P. 2399. doi:10.3390/v13122399.792.
 19. Ludwig-Begall L.F., Mauroy A., Thiry E. Noroviruses-The State of the Art, Nearly Fifty Years after Their Initial Discovery // *Viruses*. 2021. V. 13, № 8. P. 1541. doi: 10.3390/v13081541.
 20. Netzler N.E., Enosi T.D., White P.A. Norovirus antivirals: Where are we now? // *Med. Res. Rev*. 2019. V. 39. P. 1–27. doi: 10.1002/med.21545.
 21. Nordgren J., Svensson L. Genetic Susceptibility to Human Norovirus Infection: An Update // *Viruses*. 2019. V. 11, № 3. P. 226. doi: 10.3390/v11030226.
 22. Patin N.V., Peña-Gonzalez A., Hatt J.K., Moe C., Kirby A., Konstantinidis K.T. The Role of the Gut Microbiome in Resisting Norovirus Infection as Revealed by a Human Challenge Study // *mBio*. 2020. V. 11. P. e02634-20. doi: 10.1128/mBio.02634-20
 23. Pietsch C., Ennuschat N., Härtel S., Liebert U.G. Within-Host evolution of virus variants during chronic infection with novel GII.P26-GII.26 norovirus // *J Clin. Virol*. 2018. V. 108. P. 96–102. doi: 10.1016/j.jcv.2018.09.013.
 24. Riera-Montes M., O’Ryan M., Verstraeten T. Norovirus and Rotavirus Disease Severity in Children: Systematic Review and Meta-Analysis // *Pediatric Infect. Dis. J*. 2018. V. 37. P. 501–505. doi: 10.1097/INF.0000000000001824
 25. Santos-Ferreira N., van Dycke J., Neyts J., Rocha-Pereira J. Current and Future Antiviral Strategies to Tackle Gastrointestinal Viral Infections // *Microorganisms*. 2021. V. 9. P. 1599. doi: 10.3390/microorganisms9081599
 26. Sherman M.B., Williams A.N., Smith H.Q., Nelson C., Wilen C.B. et al. Bile Salts Alter the Mouse Norovirus Capsid Conformation: Possible Implications for Cell Attachment and Immune Evasion // *J. Virol*. 2019. V.93. P. e00970–19. doi: 10.1128/JVI.00970-19

Сведения о соавторах:

Сергеева Виктория Владимировна – врач-педиатр, БУ-ЗОО «Инфекционный стационар для детей Городской клинической больницы № 1 им. А.Н. Кабанова».
 Адрес: 644092, Омск, ул. Перелета, 7 А.
 E-mail: lupanova2123@mail.ru.
 Тел.: +7 3812 733 216.

К 65-летию профессора Чамсутдинова Наби Умматовича



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

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

В августе 1986г. вернулся в г.Избербаш и в сентябре этого же года поступил на работу в Избербашское горлечобьединение. После прохождения специализации по патанатомии в 1987-1989 гг., работал врачом патологоанатомом, совмещая ее в разные периоды с работой врача терапевта, ревматолога, кардиолога. За период работы в г. Избербаше Чамсутдинов Н.У. впервые создал патологоанатомическую службу при Избербашском горлечобьединении, которая продолжает работать по сей день. В августе 1989 г. поступил на конкурсных основаниях в очную аспирантуру по специальности «терапия» и по 1992 г. проходил обучение на кафедре факультетской терапии Дагестанского государственного института. Вся его профессиональная карьера связана с этой кафедрой, где он прошел путь от аспиранта до профессора. С 2014 г. по настоящее время – заведующий кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России.

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

С 2013 по 2016 гг. работал проректором по инновационной работе и стратегическому развитию Дагестанской государственной медицинской академии. Будучи проректором, разработал и издал План инновационного и стратегического развития Дагестанской государственной медицинской академии.

Автор более 300 научных работ, в том числе 3 монографий, трехтомного руководства для практикующих врачей «Внутренние болезни», учебника «Факультетская терапия» для студентов медицинских вузов России, 26 учебных и методических пособий для студентов и врачей и 12 рационализаторских предложений. Подготовил в качестве научного руководителя четырех кандидатов медицинских наук. Является организатором и участником многих международных, республиканских и всероссийских конференций. Входил в оргкомитет более 20 международных научно-практических конференций в различных странах мира: Чехия, Таиланд, Греция, Италия, Португалия, Турция, Испания, Египет, Кипр, Франция, Венгрия, Германия, Австрия, Польша. Является непосредственным организатором проведения пяти Всероссийских научно-практических конференций с международным участием «Инновации в образовании и медицине» и 3 Республиканских и 1 Всероссийской научно-практических конференций с международным участием «Актуальные вопросы пульмонологии», 1 международной конференции «Инновации в медицине» и 3-х Всероссийских научно-практических конференций с международным участием «Актуальные вопросы внутренней медицины» с изданием сборников трудов конференций, многие из которых индексированы в РИНЦ и размещены на платформах eLIBRARY.ru. и ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России (<http://www.dgmu.ru>).

Многое сделано Н.У. Чамсутдиновым в период пандемии COVID-19. С первых дней пандемии он проводил активную безвозмездную работу по борьбе с COVID-19 и организации помощи врачам, которые боролись с новой коронавирусной инфекцией. За весь период от начала пандемии им было пролечено более 1000 пациентов с COVID-19, в том

числе осложненных развитием пневмонии. Постоянно в он-лайн режиме давал рекомендации по лечению пациентов с COVID-19 врачам ковидных госпиталей республики. В марте 2020 года представил свою презентации по диагностике и лечению COVID-19, которая была размещены на сайте РКБ скорой медицинской помощи г.Махачкала, а также была отправлены на электронную почту Минздрава Республики Дагестан. В феврале-апреле 2021 года по личной просьбе главного врача РЦИБ Мирзаевой Р.М. консультировал в 5 ковидных госпиталях Республиканского центра инфекционных болезней (Махачкала). В августе 2021 года провел огромную работу по ковидным госпиталям Буйнакского района. Проведен осмотр ковидных госпиталей развернутых в с. Н.Казанище, Эрпели, Чиркей и г. Буйнакск. В указанных госпиталях были осмотрены все пациенты с COVID-19 и проведен анализ историй болезни этих пациентов, а также для врачей была прочитана лекция по диагностике и лечению COVID-19 и наиболее частым врачебным ошибкам. По результатам посещения ковидных госпиталей представлена аналитическая справка министру здравоохранения Республики Дагестан Беляевой Т.В. В аналитической справке подробно были представлены наиболее часто встречающиеся ошибки в лечении пациентов с COVID-19, осложненной пневмонией, изучены возможности респираторной (кислородной) поддержки этих пациентов, определены реальные возможности лабораторной и инструментальной диагностики пациентов с COVID-19, а также обеспеченность ковидных госпиталей необходимыми медикаментами. Даны пути выхода из сложившейся ситуации.

За ковидный период Чамсутдинов Н.У. провел более 20 выступлений на различных республиканских, всероссийских и международных конференциях по актуальным вопросам диагностики и лечения COVID-19, а также по наиболее часто встречающимся врачебным ошибкам при лечении этих пациентов. 11 декабря 2020 года в конференц-зале ФГБУЗ Махачкалинская клиническая больница ЮОМЦ ФМБА России для врачей вышеуказанного лечебного учреждения, с подключением в режиме «он-лайн» на канале «YouTube» (было подключено более 1000 пользователей) была проведена конференция на тему: «Загадки патоморфологии и дискуссионные вопросы лечения COVID-19 и атипичной пневмонии вызванной SARS-CoV-2».

В период пандемии постоянно обеспечивал врачей республики схемами лечения пациентов с COVID-19. В 2021 году Чамсутдиновым Н.У. был составлен, утвержден и издан в типографии за свой счет «Протокол лечения пациентов новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) осложненной вирусной интерстициальной и бактериальной пневмонией» (рецензент: директор НИИ пульмонологии ФМБА России член-корр. РАН Аверьянов А.В.) в количестве 1000 экземпляров и разослан в Минздрав Республики Дагестан и лечебные учреждения республики во многих из которых были развернуты ковидные госпиталя (Республиканский центр инфек-

ционных болезней, РКБ скорой медицинской помощи, городская клиническая больница №1, Махачкалинская клиническая больница и поликлиника ФГБУЗ ЮОМЦ ФМБА России, Избербашская и Буйнакская городские клинические больницы, все ковидные госпиталя Буйнакского района), а также был разослан в pdf-формате по электронным адресам всех лечебных учреждений республики.

В 2021 году Чамсутдинов Н.У. издает руководство для врачей «Пульмонология» (авторы: Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н.), а также учебно-методическое пособие для врачей «Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): нерешенные вопросы диагностики и лечения» (авторы: Абдулманапова Д.Н., Чамсутдинов Н.У.), которые были розданы на октябрьском Ученом совете ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России членом совета и сотрудникам мединиверситета и по 50 экземпляров сдано в библиотеку Даггосмединиверситета. Только за период 2020-2022 гг. Чамсутдиновым Н.У. было опубликовано 15 статей по вопросам диагностики и лечения COVID-19, в том числе и по наиболее часто встречающимся ошибкам в введении этих пациентов в журналах из Перечня ВАК и в сборниках трудов научно-практических конференций, проводимых кафедрой факультетской терапии. Изданные свои труды по диагностике и лечению COVID-19 Чамсутдинов Н.У. передавал в Министерство здравоохранения Республики Дагестан, в ведущие республиканские ковидные госпитали и раздавал практикующим врачам, в том числе и на конференциях, проводимых кафедрой факультетской терапии.

В мае 2022 году организовал и провел с приглашением директора НИИ Пульмонологии член. корр. РАН Аверьянова А.В. VI Республиканскую и I Всероссийскую научно-практическую конференцию с международным участием «Актуальные вопросы пульмонологии. Вызовы времени», на которой были подведены итоги по почти трехлетней борьбе с COVID-19, в том числе и в Республике Дагестан и намечены пути дальнейшего совершенствования лечебных подходов этих пациентов.

Значительное место в работе Н.У. Чамсутдинова занимает преподавательская работа со студентами, аспирантами, соискателями. Благодаря его усилиям кафедра сегодня имеет две клинические базы с которыми заключены договора о совместной работе: Махачкалинская клиническая больница ФГБУЗ ЮОМЦ ФМБА России и новый корпус клиники «Целитель», оснащенный современным медицинским оборудованием и в котором созданы благоприятные условия для студентов и сотрудников кафедры.

Н.У. Чамсутдинов является членом диссертационного совета 21.2.008.01 при ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России по защите диссертаций, членом Ученого совета лечебного факультета ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России и членом экспертной группы терапевтического профиля отделения Центральной аттестационной комиссии МЗ РФ в Северо-Кавказском федеральном округе. Он действительный член Российского научного общества терапевтов, Российского респираторного общества,

Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российской академии естественных наук.

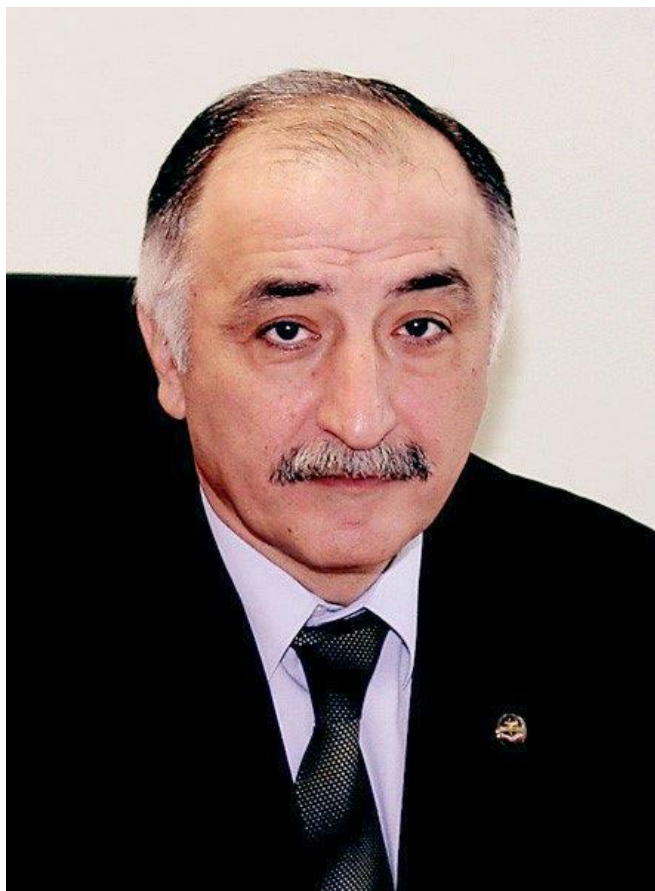
Н.У. Чамсутдинов является заместителем главного редактора журнала «Вестник Дагестанской государственной медицинской академии» (Махачкала) и членом редколлегии 1 международного журнала «Reports Scientific Society» и 7 российских журналов, входящих в перечень ВАК: «Вестник новых медицинских технологий» (Тула), «Медико-фармацевтический журнал «Пuls» (Калининград), «Перспективы науки» (Тамбов), «Глобальный научный потенциал» (Санкт-Петербург), «Клиническая медицина и фармакология» (Тула), «Вестник новых медицинских технологий» (электронное издание) (Тула), «Наука и бизнес: пути развития» (Санкт-Петербург).

За вклад в развитие здравоохранения и науки Чамсутдинову Н.У. присвоено почетное звание «Заслуженный врач Республики Дагестан» (2002 г.) и присуждена Государственная премия Республики Дагестан за 2013 год в области естественных наук

(2015 г.). В 2009 году Российской академией естественных награжден за развитие медицины и здравоохранения серебряной медалью Ивана Павлова. В 2017 году за многолетний самоотверженный труд на благо отечественной медицины награжден Почетной грамотой Российского научного медицинского общества терапевтов. В том же году награжден Почетной грамотой Народного Собрания Республики Дагестан. В 2021 году отмечен Благодарностью Министра здравоохранения Российской Федерации за хороший и добросовестный труд. В 2024 году награжден орденом «За заслуги перед образованием и наукой Российской Федерации».

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

К 70-летию профессора Масуева Кубатая Аскандаровича



Кубатаю Аскандаровичу Масуеву – заведующему кафедрой поликлинической терапии Дагестанского государственного медицинского университета 7 апреля 2025 г. исполнилось 70 лет.

К.А. Масуев родился в семье известного в Дагестане врача – доктора медицинских наук, профессора Аскандара Масуевича Масуева. В 1978 г. Кубатай Аскандарович с отличием закончил Дагестанский государственный медицинский институт. По окончании клинической ординатуры на кафедре факультетской терапии ДГМИ в 1980 г. поступил в аспирантуру 2-го МОЛГМИ, где под руководством

академика РАМН, профессора А.Г. Чучалина в 1983 г. успешно защитил кандидатскую диссертацию «Гемосорбция в терапии больных с иммунокомплексными поражениями легких». В 1993 г. защитил докторскую диссертацию «Влияние липидов на гиперреактивность бронхов у больных с обструктивными заболеваниями легких».

В 1994 г. К.А. Масуев избран профессором кафедры госпитальной терапии, в 1996 г. – заведующим кафедрой госпитальной (поликлинической) терапии ДагГМУ, которую возглавляет по настоящее время. К.А. Масуев – автор более 20 методических пособий и свыше 220 научных работ. Под руководством профессора К.А. Масуева выполнены и успешно защищены 2 докторские и 7 кандидатских диссертаций, готовится к защите еще одна кандидатская диссертация.

С 2004 г. Кубатай Аскандарович является главным внештатным пульмонологом Минздрава Республики Дагестан, с 2015 г. – главным внештатным пульмонологом СКФО.

В 2000 г. за заслуги перед здравоохранением республики Кубатаю Аскандаровичу присвоено почетное звание «Заслуженный врач Республики Дагестан». Профессор Масуев является членом редколлегии журналов «Пульмонология», «Медицинский вестник Северного Кавказа», «Вестник ДГМА».

За значительный вклад в развитие здравоохранения Республики Дагестан и большую общественно-политическую работу в 2005 г. награжден орденом Дружбы, а в 2017 г. – Почетной грамотой Министерства здравоохранения Российской Федерации.

У Кубатая Аскандаровича прекрасная семья, четверо взрослых детей, двое из которых также посвятили себя медицине.

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

К 75-летию профессора Алиева Сайгида Алиевича

19 июня 2025 г. исполнилось 75 лет профессору Сайгиду Алиевичу Алиеву, директору центра грудной хирургии (ДЦГХ), основоположнику торакоабдоминальной онкохирургической специальности в Республике Дагестан, заведующему кафедрой онкологии с УВ ДГМУ, почетному профессору ДГМУ.

Обладатель международной Сократовской премии (Оксфорд, Великобритания) за лучшие научные достижения (The name in Science «international Socrates Award» per.#2359306), орденов Н.И. Пирогова, Петра Великого, «300-летие Российскому флоту», «За заслуги перед образованием и наукой Российской Федерации».

Алиев Сайгид Алиевич – уроженец Хунзахского района с. Тануси Республики Дагестан. С отличием закончил школу и поступил на лечебный факультет ДГМИ. Окончив лечебный факультет с курсом интернатуры в 1974 году, был призван в ряды Советской Армии. Служил в в/ч, дислоцированной в Ленинграде. Медицинское обеспечение в/ч осуществлялось 442 окружным клиническим военным госпиталем им. З.П. Соловьева (ОКВГ). Здесь он и приобщился к хирургической работе, выбрав ее делом всей своей жизни.

После службы С.А. Алиев был принят на работу ординатором-хирургом в 442 ОКВГ. В последующем прошел путь от ординатора до доктора медицинских наук, последовательно преодолевая все этапы торакоабдоминальной онкохирургической специальности: хирургической гастроэнтерологии в ЛСГМИ у профессора А.М. Карякина, в ГИДУВе у профессора А.Г. Земляного, гепатохирургии у профессора П.Н. Напалкова, торакальной онкологии у доктора медицинских наук Э.Я. Друкина, сосудистой хирургии у профессора А.Е. Барсукова. Прошел школу в очной аспирантуре на кафедре хирургии у профессора А.Г. Земляного (ГИДУВ). Итогом явилась кандидатская диссертация, выполненная под руководством

А.Г. Земляного на тему «Сравнительная оценка методов резекции желудка по первому - второму способам Бильрота в лечении пилородуоденальных язв».

Плодотворными были годы работы в ЛСГМИ. В сложный период становления хирургии пищевода четко определился интерес к одноэтапным операциям на пищеводе типа Льюиса, что нашло отражение в докторской диссертации С.А. Алиева «Прогнозирование, профилактика в лечении ранних послеоперационных осложнений, при раке и доброкачественных структурах пищевода и кардии» (научный консультант А.М. Карякин).

Предметом постоянного профессионального интереса оставалась и неотложная хирургия, политравма. С.А. Алиев работал ответственным хирургом по городу более 15 лет. Получил высшую квалификационную категорию по хирургии в 1992 году.

Посчастливилось работать с выдающимися учеными О.К. Хмельницким, В.Л. Ваневским, В.И. Колесовым, П.Н. Напалковым, А.Г. Земляного, В.А. Тарасовым, А.М. Карякиным, Э.Я. Друкиным, Н.Н. Артемьевой, Ю.И. Фишзон-Рысс, Ц.Г. Масевич, А.Н. Горделадзе.

С 2000 года С.А. Алиев работает в Республике Дагестан заведующим кафедрой онкологии с УВ, возглавлял ДЦГХ с 2007 по 2020 г. Является одним из ведущих специалистов в торакоабдоминальной онкохирургии. Выступает с программными докладами как в Российской Федерации, так и за рубежом (Москве, Санкт-Петербурге, Геленджике, Ставрополе, Сочи, Ростове-на-Дону, Баку, Чехословакии, Италии).

Им создана школа онкологов-хирургов, прошедших обучение и стажировку в ведущих федеральных хирургических центрах, в том числе на роботической системе DAVINCI XI.

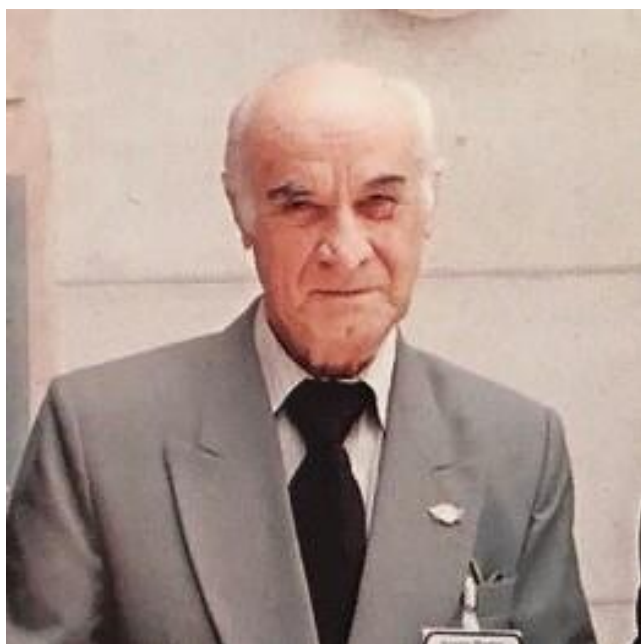
Под его руководством защищены 6 кандидатских диссертаций, завершены 4 докторские диссертации, опубликованы 3 монографии.

Профессор С.А. Алиев – профессионал высокого класса, педагог, имеет собственное научное направление. О многогранной его деятельности свидетельствуют научные направления от ГЭРБ до эндокринной онкологии, хирургии средостения, легких и пищевода до болезней оперированного желудка (БОЖ). Им выполнено более 1000 операций на пищеводе с хорошими результатами.

С.А. Алиев и сегодня в хорошей профессиональной форме.

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

Шамов Ибрагим Ахмедханович
(к 95-летию со дня рождения)



И.А. Шамов родился 15 мая 1930 года в Дагестане в с. Кубачи в семье ювелира. Ибрагим, как и большинство дагестанских детей того времени, рано приучился трудиться и быть помощником родителей. Вскоре отца не стало, но заповедь отца учиться стала для него целью всей жизни. В 1947 г. Ибрагим окончил с отличием Кубачинскую неполную среднюю школу и поступил в Дагестанскую фельдшерско-акушерскую школу, которую также окончил с отличием в 1950 г. В том же году поступил в Дагестанский государственный медицинский институт. В институте Ибрагим показал блестящие успехи в учебе, стал Сталинским стипендиатом. Включился в научную работу и был избран председателем студенческого научного общества.

В 1956 году окончил с отличием Дагестанский медицинский институт и два года работал врачом в Каякентской брусцеллезной больнице. С 1958 года он – ассистент кафедры госпитальной терапии родного института. С 1968 по 1971 год – доцент этой же кафедры. Это было время его творческого взлёта. Он стал опытным врачом, педагогом, кандидатом и доктором наук, получил признание коллег и авторитет в научно-педагогическом сообществе Дагестана. В 1973 г. И.А. Шамов возглавил кафедру пропедевтики внутренних болезней, которой руководил 46 лет до конца жизни.

Научная деятельность Ибрагима Ахмедхановича была плодотворной. В 1964 году он защитил кандидатскую диссертацию «Материалы к вопросу о роли кишечной микрофлоры в генезе диетных (энтерогенных) поражений печени». В 1973 г. – докторскую диссертацию «Классификация, клиника, диагностика и лечение амилоидоза».

Результаты исследований по амилоидозу отражены в его трех монографиях: «Амилоидоз» (1970), «Классификация, клиника, диагностика и лечение амилоидоза» (1974), «Амилоидоз» (М.: Медицина, 1977). За исследования проблемы амилоидоза он, совместно с другими исследователями, был удостоен Государственной премии СССР по науке за 1983 год.

С 1973 г. И.А. Шамов занимается разработкой проблем гематологической нормы и патологии в Республике Дагестан. В результате этих исследований было доказано, что в Дагестане встречаются многие варианты наследственных гемолитических анемий, характерных для тропических и субтропических стран. Более того, был выявлен новый, ранее неизвестный науке, патологический вариант гемоглобина, названный «гемоглобин “Дагестан”». Это исследование получило подтверждение на международном уровне. Результаты этих исследований обобщены в монографиях: «Гемоглобинопатии Дагестана» (1986), «Серповидноклеточная болезнь» (2006).

Для Дагестана масштабной проблемой всегда являлась железодефицитная анемия. Исследования в этой области позволили выявить характерные для региона патогенетические механизмы ее развития. Они отражены в монографиях И.А. Шамова: «Железодефицитные анемии в Дагестане» (1994), «Железодефицитная анемия: Фенотипические и генетические аспекты» (2007).

Под руководством И.А.Шамова выполнены 4 докторские и 13 кандидатских диссертаций.

И.А. Шамов прошел все этапы педагогического процесса, свойственные высшей школе: ассистент, доцент, профессор, заведующий кафедрой, проректор по учебной работе, а также как составитель государственных учебных программ, учебников и методических пособий по специальности.

И.А. Шамов – автор учебника по пропедевтике внутренних болезней, который выдержал 5 изданий, последнее в 2016 г. в издательстве «Геотар» (Москва). Все учебники рекомендованы МЗ РФ для использования в медицинских вузах России. Помимо учебников, он подготовил и выпустил более 10 учебных пособий для использования в стенах родного института.

Будучи проректором по учебной работе Дагмединститута, И.А. Шамовым были организованы исследования и внедрены в практику результаты по научной организации педагогического процесса, по программному контролю, использованию в учебном процессе ЭВМ, основам деонтологии и этики. Его лекции бывали насыщены иллюстративным материалом, видеороликами и учебными кинофильмами.

Отдельной главой в научной и педагогической деятельности И.А. Шамова являются исследования по проблемам нравственности и морали в сфере биологии и медицины. Им написаны десятки статей и 17 монографий, которые выходили в Москве, Ленинграде, Киеве, Ростове-на-Дону, Ставрополе и Махачкале и получили широкую известность. Вот некоторые из них: «Искусство врачевания» (1980-1987), «Врач и больной» (1986), «Звонок к врачу» (1993), «Логика и врачебное искусство» (1989), «Мудрость взаимности» (1989), «Философия и нравственная культура врачевания» (1988).

И.А. Шамов – автор учебников по биомедицинской этике, утвержденных МЗ РФ: «Биоэтика» (2002), «Биомедицинская этика» (2005), «Биомедицинская этика» (2006).

И.А. Шамов – участник российских и многих международных конференций, и совещаний. В 2001 году по совокупности его работ по этике, деонтологии и биоэтике он был избран членом Международного центра Здоровья, Права и Этики, Глобального Наблюдательного Совета и экспертом ЮНЕСКО по биоэтике.

По поручению Департамента этики, Науки и Технологий ЮНЕСКО им в 2006 г. была разработана «Программа непрерывного обучения медицинской биоэтике в медвузах Восточной Европы», которая и была принята ЮНЕСКО.

И.А. Шамов был по-настоящему одаренной творческой личностью, являлся членом Союза писателей России. Известен широкому читателю как мастер короткого рассказа. Впервые издал ряд художественных эссе на родном кубачинском языке, а также на русском языке книги художественной

прозы: «Тосты и речи» (2000), «Либретто сновидений» (2000), «Проделки фантаза» (2003), «Последний камень» (2007), «Большой, (а) дронный коллаيدر», «Ослы и мост» и др. Известен также своими публицистическими выступлениями в периодической печати Дагестана и России по здоровому образу жизни, ряду социальных явлений, антиклерикальной тематике.

Профессор И.А. Шамов активно занимался общественной деятельностью. Был заместителем председателя Советского фонда мира ДАССР, вице-президентом национальной академии наук РД, заместителем председателя Дагестанского общества терапевтов, членом редакционного Совета журнала «Клиническая медицина», научным редактором журнала «Вестник ДГМА», председателем этического комитета ДГМУ.

Его труд отмечен государственными наградами: орден Почета РФ, «За заслуги перед Республикой Дагестан», медали «За трудовую доблесть», «За трудовое отличие», медаль «За заслуги перед отечественным здравоохранением», «Ветеран труда», памятная медаль ЦК КПРФ «300 лет М. В. Ломоносову», «За заслуги ДГМА», «Народный герой Дагестана», а также звания и нагрудные знаки: «Отличник здравоохранения» (СССР), «Почетный знак» Советского фонда мира, Лауреат золотой и серебряной медалей Советского Фонда мира, «Заслуженный врач РД», «Заслуженный деятель науки РФ», «Заслуженный деятель науки РД».

**Профессор С.Н. Маммаев,
профессор Г.Э. Гаджиев**

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

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. Авторы присылают материалы, оформленные в соответствии с правилами журнала, по электронной и 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.

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 на сайте: <http://teacode.com/online/udc/>).

Название статьи (строчными буквами) должно быть кратким (10-12 слов) и не содержать сокращений и аббревиатур (более подробная информация представлена на сайте: <http://doi.org/10.24069/2542-0267-2018-1-2-80-85>).

Инициалы и фамилия автора (соавторов). Первым указывается автор, внесший наибольший вклад в исследование. Обязательно указывается автор для связи.

Наименования учреждения (учреждений) в котором (ых) работает (ют) автор (ы) и города.

Основная часть. Структура оригинальной статьи: введение (актуальность), цель, материалы и методы, результаты исследований, заключение или обсуждение с выводами, литература.

Затекстовые библиографические ссылки.

Резюме на русском и английском языках объемом 1500-2000 знаков с пробелами включающий цель исследования, материал и методы, результаты, заключение и ключевые слова

Сведения об авторе (соавторах): фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание, должность, адрес учреждения с почтовым индексом, контактная информация автора и каждого из соавторов (телефоны, e-mail), ORCID.

2.2. Общие правила оформления текста

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

Текст статьи должен быть напечатан в программе Microsoft Office Word (файлы RTF и DOC). Файл статьи должен быть полностью идентичен напечатанному оригиналу, представленному редакции журнала, или содержать внесенную редакцией правку. Страницы публикации нумеруются.

2.3. Иллюстрации

Все иллюстрации (рисунки, графики, фотографии, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации) должны иметь наименование и, в случае необходимости, пояснительные данные (подрисовочный текст). На все иллюстрации должны быть даны ссылки в тексте статьи. Слово **"Рис."**, его порядковый номер, наименование и пояснительные данные располагают непосредственно под рисунком и выделяются полужирным курсивом. Иллюстрации следует нумеровать арабскими цифрами сквозной нумерацией. Если рисунок один, он не нумеруется.

Все иллюстрации, помещаемые в публикации, должны соответствовать требованиям государственных стандартов Единой системы конструкторской документации (ЕСКД) (<https://rustestm.ru/wp-content/uploads/2021/10/gost-r-2-105-2019-eskd-obshchie-trebovaniya-k-tekstovym-dokumentam.pdf>).

Электронные иллюстрации должны быть четкими и представлены в черно-белом цвете (при наличии цветных – и в цветном) в формате *.tif, *.jpg, *.pdf. Минимальный размер 100x100 мм, разрешение не менее 300 dpi. Шрифт иллюстраций - Times New Roman или Symbol, 9 кегль, греческие символы – прямое начертание, латинские – курсивное.

Все рисунки должны быть оригинальными. Публикация заимствованных рисунков возможна только при получении согласия правообладателей.

Подробная инструкция по представлению электронных графических изображений см.: <http://www.elsevier.com/artworkinstructions>

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

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.

Список литературы должен включать актуальные источники. При этом 80% источников должно быть не старше 5 лет. Не следует ссылаться на диссертации, а также авторефераты диссертаций, правильнее ссылаться на статьи, опубликованные по материалам диссертационных исследований. Для связи с текстом документа порядковый номер библиографической записи в затекстовой ссылке набирают в квадратных скобках в строке с текстом документа.

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. Распечатанные на принтере бумажный варианты статьи (подписанный всеми авторами), резюме (на русском и английском языках), иллюстрации и таблицы, сведения об авторах и сопроводи-

тельное письмо с гербовой печатью учреждения следует направлять по **адресу**: 367000, Россия, Республика Дагестан, г. Махачкала, пл. Ленина, 1, в редакцию журнала «Вестник Дагестанской государственной медицинской академии», ответственному секретарю.

2.6.2. Электронный вариант статьи с приложением сканированных копий направляющего письма и первой страницы статьи с подписью всех авторов в формате PDF высылаются по электронной почте на адрес: **E-mail**: vestnikdgm@yandex.ru.

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

ПРАВИЛА СОСТАВЛЕНИЯ РЕЗЮМЕ К СТАТЬЯМ

Резюме (summary) – один из видов сокращенной формы представления научного текста. Назначение резюме – привлечь внимание читателя, пробудить читательский интерес минимальными языковыми средствами: сообщением сути исследования и его новизны. И то и другое должно быть указано в резюме, а не подразумеваться. Все научные статьи в журнале должны иметь авторские резюме.

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

Существуют требования к объему резюме и структуре содержания. Для статей, публикуемых в журнале «Вестник ДГМА», оптимальный объем авторского резюме на русском и английском языках – 1500-2000 знаков с пробелами.

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.

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 редколлекцией журнала и фиксируется в протоколе заседания редколлегии.

После принятия редколлекцией 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 20.06.2025 г. Формат 60x84¹/₈
Усл.п.л. 11. Тираж 2000 экз. Гарнитура "Arial".
Печать офсетная. Бумага мелованная. Заказ № 101.

Отпечатано в Издательско-полиграфическом центре
ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России.
367020, Республика Дагестан, г. Махачкала, ул. Абдуллы Алиева, 1.
Тел.: 8 (8722) 68-20-87.